

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2007

N° 108

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**DES de Pédiatrie**

par

**Fanny SEYRIG LE MOUEL**

née le 31 Août 1979 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 2007

---

**VARICELLE PERINATALE**

revue de la littérature et à propos d'un cas.

---

**Président** : Monsieur le Professeur MOUZARD

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur GRAS LE GUEN

Membres du jury : Monsieur le Professeur ROZE,  
Monsieur le Professeur PHILIPPE, Madame le Docteur COSTE BUREL

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>I. CAS CLINIQUE</b>	<b>8</b>
<b>II. GENERALITES SUR LE VZV</b>	<b>12</b>
A. <i>EPIDEMIOLOGIE</i>	12
B. <i>PHYSIOPATHOGENIE</i>	14
C. <i>DIAGNOSTIC PARACLINIQUE</i>	18
1. <i>Diagnostic direct</i> .....	19
2. <i>Sérologie</i> .....	20
3. <i>Biologie moléculaire</i> .....	20
<b>III. VARICELLE DU 1<sup>ER</sup> ET 2<sup>EME</sup> TRIMESTRE DE GROSSESSE</b>	<b>22</b>
A. <i>EPIDEMIOLOGIE</i>	22
B. <i>PATHOGENIE</i>	25
C. <i>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</i>	28
1. <i>Varicelle maternelle</i> .....	28
2. <i>Varicelle congénitale</i> .....	30
3. <i>Zona postnatal</i> .....	34
D. <i>METHODES DIAGNOSTIQUES</i>	35
1. <i>Diagnostic anténatal</i> .....	35
2. <i>Diagnostic à la naissance</i> .....	40
E. <i>PRONOSTIC ET SUIVI</i>	41
<b>IV. VARICELLE DU 3<sup>EME</sup> TRIMESTRE ET DU PER-PARTUM</b>	<b>43</b>
A. <i>EPIDEMIOLOGIE</i>	43
B. <i>PATHOGENIE</i>	44
C. <i>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</i>	46
D. <i>METHODES DIAGNOSTIQUES</i>	46

<b>V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PREVENTION</b>	<b>48</b>
A. <i>TRAITEMENT CURATIF</i>	48
1. <i>Traitement maternel</i> .....	49
2. <i>Traitement du nouveau-né</i> .....	50
B. <i>PREVENTION</i>	51
1. <i>Vaccination</i> .....	51
2. <i>Immunoglobulines spécifiques</i> .....	57
<b>VI. CAT EN CAS DE CONTAGE OU DE VARICELLE CHEZ UNE FEMME ENCEINTE</b>	<b>61</b>
<b>VII. CAT EN CAS DE CONTAGE VARICELLE DANS UNE UNITE DE NEONATOLOGIE ET DANS LES 28 PREMIERS JOURS DE VIE</b>	<b>66</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>68</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>70</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>77</b>

## TABLEAUX, FIGURES et ANNEXES

<u>Tableau 1:</u> Les infections à VZV et leurs conséquences potentielles pendant la grossesse .....	9
<u>Tableau 2:</u> Incidence de la varicelle congénitale dans les études de cohorte...	25
<u>Tableau 3:</u> Principaux symptômes de la varicelle congénitale chez les enfants. Revue de la littérature .....	32
<u>Tableau 4:</u> Critères utilisés pour le diagnostic de la varicelle congénitale.....	42
<u>Figure 1 :</u> Echographie fœtale de Mme B à 23 SA .....	10
<u>Figure 2 :</u> cicatrice cutanée avec atrophie du genou .....	13
<u>Figure 3 :</u> Amyotrophie d'un membre inférieur et cicatrices .....	13
<u>Figure 4:</u> Structure du virus de la varicelle et du zona .....	17
<u>Figure 5:</u> Représentation schématique de la pathogénie de l'infection par le virus de la varicelle et du zona .....	17
<u>Annexe 1:</u> Contage VZV chez une femme enceinte sans antécédents de varicelle.....	72
<u>Annexe 2:</u> Varicelle maternelle avant 20 SA.....	73
<u>Annexe 3:</u> Varicelle maternelle entre 20 SA et J5 ante-partum.....	74
<u>Annexe 4:</u> Varicelle maternelle entre J5 ante-partum et J2 post-partum.....	75
<u>Annexe 5:</u> Contage VZV dans les 28 premiers jours de vie.....	76

## **ABREVIATIONS**

**ACIP** : Advisory Committee on Immunization Practices

**ADN** : Acide DesoxyriboNucléique

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**CDC**: Center for Diseases Control

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CMV** : *CytoMégaloVirus*

**Dc** : Docteur

**ELISA** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

**FO** : Fond d'Oeil

**HSV** : *Herpès Simplex Virus*

**Ig** : Immunoglobuline

**IM** : Intra Musculaire

**IMG** : Interruption Médicale de Grossesse

**INSERM** : Institut Nationale de la Santé Et de la Recherche Médicale

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IV** : Intra Veineux

**MIDAS** : Microphthalmie Aplasie Dermique et Sclérocornée

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PO** : Per Os

**RCIU** : Retard de Croissance Intra-Utérin

**SA** : Semaines d'Aménorrhée

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**UI** : Unités Internationales

**VC** : Varicelle congénitale

**VZIG** : Immunoglobulines spécifiques du VZV

**VZV** : Virus de la Varicelle et du Zona

## INTRODUCTION

La varicelle est une maladie bénigne chez l'enfant mais elle peut entraîner des complications graves chez l'adulte et notamment chez la femme enceinte du fait du risque de pneumopathie sévère. Les conséquences peuvent également être graves pour le fœtus ou le nouveau-né dont l'atteinte dépend du terme auquel survient l'infection maternelle [1] [2] (Tableau 1). Une varicelle maternelle dans la première moitié de la grossesse peut être responsable d'un syndrome de varicelle congénitale (VC). En 1947, La Foret et Lynch [3] décrivent le premier cas de malformations congénitales multiples dans les suites d'une varicelle maternelle survenue à 8 semaines d'aménorrhée (SA). Puis entre 1947 et 2007 on recense dans la littérature plus de 110 cas de varicelle congénitale, décrits surtout dans les vingt dernières années (plus de 75 cas) [4]. L'incidence de la varicelle congénitale suite à une varicelle maternelle avant 24 SA est estimée de 0,7 à 2% [5] [6]. Ceci expose à un risque de 50 à 60 nouveaux cas par an aux Etats-Unis et de 10 en Grande Bretagne. De plus, une infection maternelle par le virus de la varicelle et du zona dans les 3 dernières semaines de grossesse expose à un risque de varicelle néonatale. Le tableau peut être sévère en cas d'éruption maternelle dans les 5 derniers jours de la grossesse et dans les 2 jours en post-partum immédiat. Le risque d'atteinte néonatale est de 20 à 50% et un taux de mortalité de 20% parmi les nouveaux-nés atteints [1].

A propos d'un cas de varicelle congénitale chez un extrême prématuré dans le service de réanimation néonatale (CHU de Nantes), nous avons été interpellé par la méconnaissance du risque de contamination fœtale et l'absence de

consensus en terme de prévention. Nous avons donc réalisé une revue de la littérature récente sur les risques d'infection foëto-maternelle par le virus de la varicelle et du zona (VZV), ses conséquences cliniques, son diagnostic et sa prévention. Actuellement et étant donné les connaissances sur le vaccin anti-varicelleux, une vaccination des femmes en âge de procréer et séronégatives se discute fortement [7].

Terme de la varicelle ou du zona maternel.	Conséquences pour la mère, le fœtus ou le nouveau-né.
Varicelle quelque soit le terme.	Mort in utero, zona néonatal ou infantile.
Varicelle dans les 20 premières SA.	Syndrome de varicelle congénitale (risque : 2%, mortalité : 30%).
Varicelle au 3 <sup>ème</sup> trimestre.	Pneumopathie maternelle (risque : 10 à 20%, mortalité : 10 à 45%).
Varicelle proche du terme plus de 5 ou 6 jours avant l'accouchement.	Varicelle néonatale à 10 ou 12 jours de vie (risque : 20 à 50%, mortalité : 0%).
Varicelle moins de 4 à 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement.	Varicelle néonatale 0 à 4 jours après la naissance (risque : 20 à 50%, mortalité : 0 à 3%) Varicelle néonatale entre 5 et 10 à 12 jours de vie (risque : 20 à 50%, mortalité : 20%).
Zona quelque soit le terme.	Pas de risque d'infection sévère maternelle, ni foëtale et néonatale.

Tableau 1 : Les infections à VZV et leurs conséquences potentiel pendant la grossesse [1] :

Sauerbrei A., and P. Wutzler, *Neonatal varicella*. J Perinatol., 2001. 21(8): p. 545-9.

## I. CAS CLINIQUE

On rapporte l'histoire de Luc atteint d'une varicelle congénitale et pris en charge dans le service de réanimation néonatale pour une extrême prématurité. Mme B. née le 11/10/1982, primigeste présente une varicelle à 15 SA. Le diagnostic de varicelle est alors posé sur les signes cliniques, sans prélèvement local ni bilan sérologique. Elle ne reçoit aucun traitement spécifique ni antiviral ou par immunoglobulines. L'échographie morphologique à 22 SA met en évidence une asymétrie des globes oculaires ainsi que des calcifications hépatiques et un doute sur des calcifications cérébrales. L'échographie réalisée à 13 SA était normale.



Figure 1: Echographie fœtale de Mme B à 23 SA (Dc C. LEVAILLANT, CHU Nantes) Calcifications hépatiques et asymétrie oculaire.

Elle est alors adressée en consultation de référence au centre de diagnostic prénatal à 23 SA où l'échographie confirme les malformations (Figure 1). Une amniocentèse est alors réalisée. Le prélèvement retrouve une PCR VZV positive (résultats obtenus en 10 jours); la mise en culture brève avec immunofluorescence est négative et le virus n'a pas pu être isolé en culture cellulaire. La sérologie sanguine maternelle retrouve un taux d'IgG très positif et un taux d'IgM douteux. Un suivi échographique régulier est mis en place et montre des lésions stables. Une IRM fœtale est prévue à 30 SA mais elle ne pourra pas avoir lieu.

En effet à 28 SA Mme B. est hospitalisée pour une menace d'accouchement prématuré avec un excès de liquide amniotique. Le lendemain devant une altération du rythme cardiaque fœtal une césarienne est réalisée en urgence et donne naissance à un garçon de 930g. Il présente une bonne adaptation à la vie extra-utérine puis il est rapidement intubé pour une détresse respiratoire. Le bilan de sa varicelle congénitale fait état d'une atteinte multi viscérale.

L'examen cutané retrouve des lésions cicatricielles sur les cuisses (Figures 2 et 3). Des malformations orthopédiques sont marquées par une inégalité de longueur des membres inférieurs avec un membre inférieur gauche plus court et une anomalie du gros orteil gauche. Sur le plan ophtalmologique il présente une microphthalmie droite avec un iris bombé, des cicatrices chorioretiniennes atrophiques et pigmentées et une cataracte bilatérale. Le pronostic visuel est très réservé selon les ophtalmologistes. Le bilan neurologique retrouve une dilatation ventriculaire modérée précoce à 10 jours de vie. L'IRM cérébrale réalisée à 13 jours de vie confirme la dilatation ventriculaire modérée et retrouve un discret hypersignal en T1 du toit du ventricule latéral gauche ; il n'y

a pas de lésion de leucomalacie périventriculaire. Enfin il existe une atteinte hématologique avec une neutropénie à la naissance et une atteinte hépatique avec une cytolyse puis une cholestase qui peut être attribuée à l'alimentation parentérale.

Le bilan viral confirme l'infection par le VZV. La PCR VZV dans le sang est très positive dès la naissance (bilan à J2) et reste positive pendant les 2 mois de réanimation. Les prélèvements périphériques (sécrétions rhino-pharyngées, trachéales et recueil des urines) sont tous négatifs. La sérologie varicelle est négative en IgM et très positive en IgG par transmission maternelle.

Un traitement par Aciclovir est rapidement débuté et poursuivi pendant toute l'hospitalisation.

Le séjour en réanimation est marqué par de nombreuses complications liées à sa prématurité. Une dysplasie broncho-pulmonaire sévère nécessite une ventilation assistée prolongée avec de nombreux échecs d'autonomisation respiratoire. Il est probable que son état respiratoire soit aggravé par une atteinte parenchymateuse pulmonaire due à la varicelle. Son canal artériel est fermé chirurgicalement avec des suites simples. Sa croissance staturo-pondérale est très médiocre.

Devant ce tableau de varicelle congénitale avec une atteinte multi viscérale sévère, une infection virale non contrôlée, associé à une extrême prématurité, on se retrouve dans une impasse thérapeutique. Et à l'occasion d'une déstabilisation hémodynamique Luc décède à 2 mois de vie dans le service de réanimation néonatale.



Figure 2 : Cicatrices cutanées avec atrophie du genou



Figure 3 : Amyotrophie d'un membre inférieur et cicatrices

Figures 2 et 3:

[8] **Bruel H., et al.**, *Two cases of congenital varicella syndrome: plea for the varicella vaccine.* Arch Pediatr., 2004. 11(3): p. 216-8.

## II. GENERALITES SUR LE VZV

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est classé dans la famille des *Herpes Viridae* ; dans la nomenclature internationale il est dénommé *Herpes Virus Humain 3*. Le génome viral a été entièrement séquencé en 1986 ; il est composé d'une molécule d'ADN bicaténaire et est d'une très grande stabilité.

### A. Epidémiologie

La varicelle est une infection aiguë, très contagieuse et fréquente dans l'enfance. Dans les pays tempérés l'incidence de la maladie dans la population générale est de 13 à 16 cas pour 1000 personnes par an [9]. La prévalence est plus faible dans les pays chauds avec donc un risque accru de contamination en cas d'émigration.

On note des variations entre les années avec des épidémies qui surviennent environ tous les 2 à 5 ans. La varicelle a un caractère saisonnier important avec un pic d'incidence surtout dans les pays tropicaux les mois les plus froids et secs.

La varicelle est une maladie de l'enfance avec un pic d'incidence entre 1 et 9 ans.

La séroprévalence pour le VZV en France a été étudié par Babak à partir de 1257 échantillons de sérum reçus par le laboratoire Pasteur [10]. Ces prélèvements sont réalisés dans le cadre d'un suivi systématique pour les 4 pathologies les plus fréquentes nécessitant un envoi au laboratoire Pasteur chez des sujets entre 1 et 30 ans. Les résultats montrent une immunité pour la

varicelle acquise par 90% des enfants avant 8 ans. Puis la séroprévalence augmente lentement avec une positivité de 94% à 20 ans et de 95% à 30 ans. Dans les pays développés le taux de mortalité est de 0,3 à 0,5 par million de personnes et dans l'ensemble le nombre de cas mortels est de 2 à 4 pour 100 000 cas de varicelle [9]. Le risque de mourir de la varicelle est plus élevé aux âges extrêmes de la vie.

Une étude française menée par Hanslik a calculé les risques de primo infection à VZV avec ses conséquences, en terme d'hospitalisation et de décès, dans une population âgée de plus de 15 ans [11]. Il estime que les personnes âgées de plus de 15 ans représentent 8,3% des cas de varicelle, 26% des hospitalisations en rapport avec une varicelle et 69% des décès attribués à la varicelle.

La proportion de sujets séronégatifs susceptibles de contracter la varicelle durant leur vie diminue avec l'âge et passe de 79% à 15 ans pour 13% à 45 ans. Plus de 85% des adultes déclarant ne pas avoir eu la varicelle sont séropositifs avec des anticorps anti-VZV [12] [13]. Par contre une histoire ancienne de varicelle affirmée par le patient permet de confirmer une séropositivité avec un taux de faux positifs de 1,5% [13].

Ainsi environ 5 à 7% des femmes en âge de procréer sont séronégatives. Elles risquent alors de déclarer une primo infection pendant leur grossesse et d'exposer leur fœtus à une infection par le VZV [14]. Une étude prospective réalisée en Finlande sur la séroprévalence pour le VZV chez la femme enceinte retrouve un taux élevé de 96,2% [13]. Il existe une corrélation entre la séroconversion et le nombre d'enfant mais il n'y a pas de différence en fonction de l'âge maternel ou du lieu de résidence urbain ou rural. Pour une femme

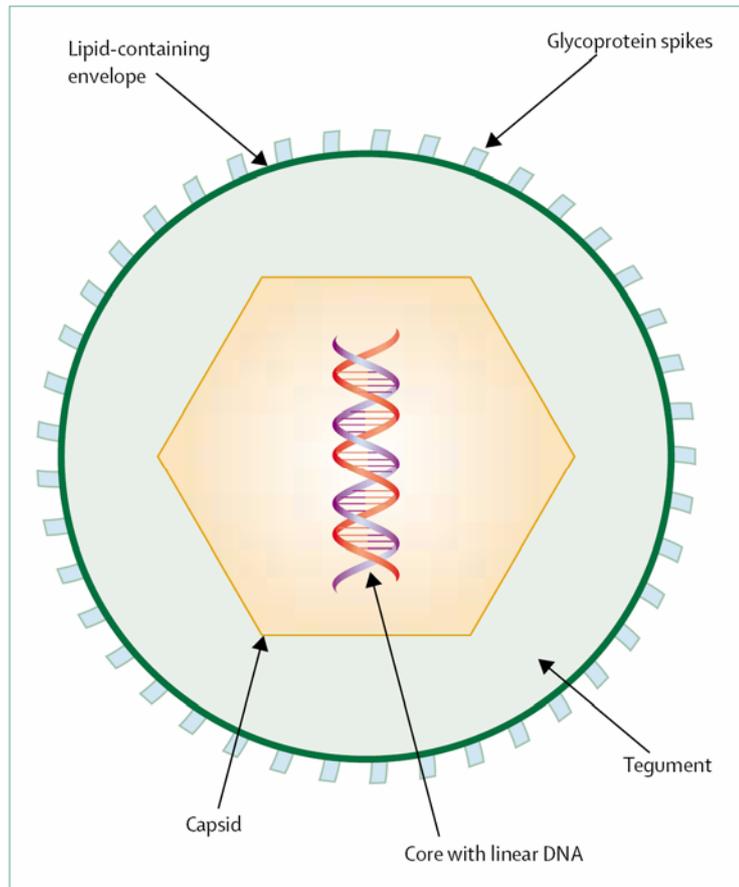
séronégative le risque de contracter la varicelle pendant sa grossesse est de 9,5%. En raison du haut niveau de séropositivité chez les femmes en âge de procréer la réalisation d'une sérologie anténatale systématique n'est pas justifiée [15]. Elle pourrait se discuter chez les jeunes femmes ayant un risque accru d'exposition à la varicelle [5].

## B. *Physiopathogénie*

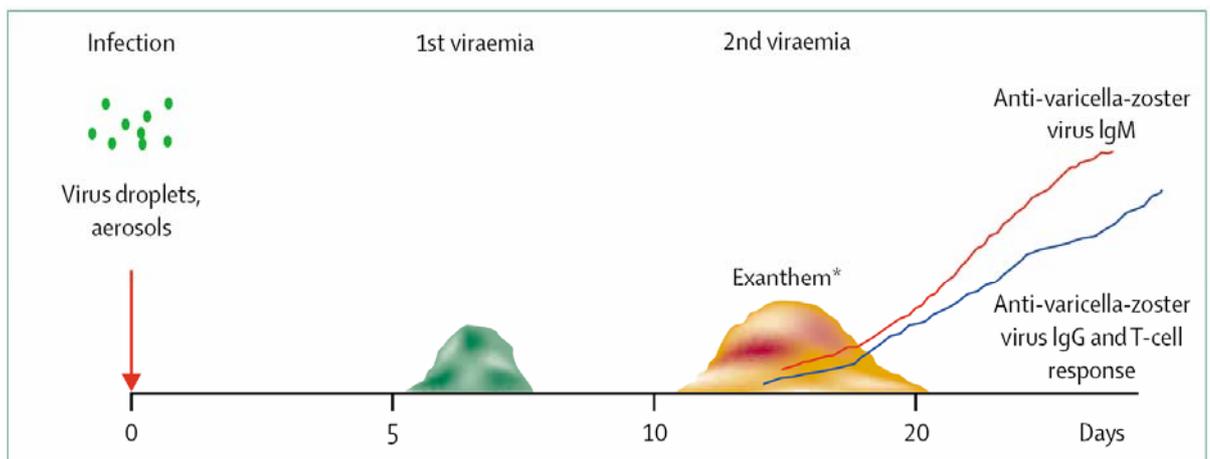
Le VZV est un des huit *Herpès Viridae*, virus qui n'est pathogène que pour l'homme. Les particules virales sont formées d'un génome d'ADN enfermé dans une capsidie protéique avec une enveloppe lipido-protéique (Figure 4). Le génome code pour 70 gènes. Le VZV a des variantes moléculaires et jusqu'ici trois génotypes majeurs sont décrits.

La physiopathologie de l'infection par le VZV commence par une primo infection, la varicelle puis se poursuit par une phase de latence qui est parfois interrompue par une réactivation responsable d'un zona (Figure 5).

Le virus pénètre dans l'organisme par la muqueuse des voies aériennes supérieures et gagne les structures lymphatiques satellites où il se multiplie pendant 4 à 6 jours. Il pénètre dans les cellules grâce à ses glycoprotéines et se réplique dans le noyau où le génome viral s'exprime de façon séquentiel. L'ADN est incorporée dans une capsidie puis les enveloppes se forment dans l'espace périnucléaire et l'appareil de Golgi. Enfin le virus mature sort de la cellule par fusion membranaire.



**Figure 4: Structure du virus de la varicelle et du zona**



**Figure 5: Représentation schématique de la pathogénie de l'infection par le virus de la varicelle et du zona (\* le début varie entre 10 et 21 jours après l'exposition)**

[9] Heinger U. and J.F. Seward, *Varicella*. Lancet., 2006. 368(9544): p. 1365-76.

Puis il dissémine par voie sanguine, créant la première virémie pour se loger dans le foie et la rate. Les cellules de la peau et des muqueuses sont envahies lors de la deuxième virémie. La multiplication virale est importante à la fin de la deuxième virémie et responsable d'une éruption vésiculeuse caractéristique de la varicelle. Cette éruption est fréquemment associée à une altération de l'état général et à de la fièvre. Une réponse immunitaire humorale puis cellulaire se met en place avec l'apparition d'anticorps neutralisants (IgM, IgA puis IgG anti-VZV) détectable 5 jours après l'éruption. La réponse immune cellulaire et la production d'interféron vont stopper la réplication virale et éliminent les cellules infectées sans pouvoir toutes les éradiquer.

Le virus, comme tous les *Herpes Virus*, reste à l'état latent dans les ganglions sensitifs crâniens et rachidiens. Près de 90% des adultes renferment de l'ADN VZV dans leurs ganglions trigémînés [14]. Le mécanisme précis de la latence est toujours controversé et en étude.

La réactivation survient après une latence de durée indéterminée. Selon le modèle ancien de Hope Simpson le virus est réactivé à l'occasion d'une baisse de l'immunité cellulaire anti-VZV liée à l'âge ou à une immunodépression induite. Les ganglions lymphatiques sont le siège d'une inflammation aiguë puis le virus va cheminer le long de l'axone jusqu'à la peau où il est responsable d'une éruption localisée, en dermatome, caractéristique du zona. Des études récentes ont montré une diminution du risque de réactivation chez les personnes en contact avec des sujets atteints de varicelle. Ceci s'explique par une réinfection subclinique responsable d'une activation du système immunitaire anti-VZV et donc d'une protection contre le zona.

L'immunité procurée par la primo-infection est prolongée et à vie. Hall et al. rapportent dans une étude des cas de réinfections avec une varicelle clinique chez 4 à 13% des personnes [17]. Des facteurs de risque de réinfections ont été identifiés avec une infection initiale précoce avant un an, une forme initiale modérée, des facteurs génétiques et si le deuxième contagage se fait par un sujet vivant sous le même toit ou un ami proche.

La transmission du virus est interhumaine et se fait par contact direct avec les lésions cutanées et/ou par transmission aérienne par les gouttelettes et les sécrétions rhino-pharyngées des sujets malades. La période d'incubation est de 13 à 17 jours. La période contagieuse commence 48 heures avant l'éruption et se prolonge pendant la phase active d'éruption vésiculeuse, environ 5 à 7 jours. Elle dure plusieurs semaines chez les patients immunodéprimés.

La varicelle est très contagieuse avec un taux d'attaque des personnes contacts de 61 à 100% [16]. Le zona est également contagieux en cas de lésions étendues ou de localisation à forte exposition comme dans une atteinte ophtalmique par exemple. Mais il est important de définir les situations à risque de contamination pour une personne séronégative. En effet l'exposition est significative lors d'un contagage intra familial, d'un contact physique proche avec une personne contagieuse et cela pendant plus de 5 minutes ou sa présence dans la même pièce pendant plus d'une heure ou dans la même chambre d'hospitalisation.

La contagiosité est variable selon l'âge, la sévérité de l'atteinte et la notion de vaccination. Elle diminue avec l'âge ; elle est de 72% de 1 à 9 ans et de 30,7% après 15 ans. En cas de maladie modérée ou sévère défini par plus de 50 lésions cutanées la contagiosité augmente.

Le mécanisme de l'infection par le VZV in utero n'est pas connu. L'hypothèse est celle d'un passage trans-placentaire du virus lors de la virémie maternelle. Pendant la période d'incubation on observe deux virémies entre le 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> jour puis le 10<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup>. Le deuxième épisode virémique semble avoir un rôle majeur dans la transmission fœtale et le risque d'embryopathie. Lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse si l'infection survient dans les 3 semaines qui précèdent l'accouchement le nouveau-né peut présenter une varicelle néonatale. La sévérité de la maladie dépend du délai entre la contamination virale et l'accouchement en fonction du passage ou non des anticorps maternels au fœtus. En effet les anticorps apparaissent vers le 20<sup>ème</sup> jour post-exposition. Si ils sont transmis au fœtus, ils lui assurent une immunité passive. Enfin on note que la grossesse est responsable d'un certain degré d'immunodépression ce qui rend la femme enceinte plus sensible aux infections virales. Le VZV, le *cytomégalo*virus (CMV) et le *Parvovirus B19* sont les virus les plus fréquemment impliqués dans une infection virale fœtale [13].

### C. *Diagnostic paraclinique*

Le diagnostic d'une infection à VZV est essentiellement clinique mais certaines situations d'atteintes sévères, atypiques ou fatales justifient la réalisation d'examens complémentaires. Dans ces indications on retrouve les éruptions atypiques, la varicelle chez l'adulte, les formes compliquées avec une atteinte pulmonaire ou neurologique, la varicelle chez une femme enceinte et chez un nouveau-né. Dans les pays où la vaccination est généralisée les analyses sont utiles pour distinguer une infection par le virus sauvage d'une infection secondaire au vaccin [9].

Il existe plusieurs techniques pour le diagnostic d'une infection par le VZV [18].

### 1. Diagnostic direct

En cas de lésions cliniques de varicelle on privilégiera le diagnostic direct. Il comprend l'isolement du virus VZV en culture cellulaire à partir d'un prélèvement local. On peut prélever le liquide vésiculaire, les produits de grattage d'une vésicule fraîche voire le liquide amniotique. Le prélèvement cutané doit comporter des cellules de la base de la lésion, intactes et en grande quantité. Le transport au laboratoire doit se faire dans un milieu de transport spécifique et stérile pour le liquide amniotique. Il doit être rapide avec un maintien entre + 4 et 8°C en raison de l'extrême fragilité du virus. Le prélèvement est inoculé à des cellules diploïdes comme des fibroblastes humains. Puis on va rechercher au microscope à phase inversé les modifications cellulaires induites par la multiplication du virus. On observe alors un effet cytopathique de Tzanck avec des foyers de cellules arrondies et réfringentes qui apparaissent en 8 à 10 jours sur la culture cellulaire. L'effet de Tzanck permet de confirmer de façon fiable une infection par un *Herpès Viridæ* mais n'est pas spécifique du VZV. Le virus est très fragile ce qui rend sa culture cellulaire délicate mais cette technique reste celle de référence et permet notamment les tests de sensibilité aux antiviraux. La détection d'antigène viral est possible dans les 48 premières heures de culture par des techniques immunoenzymatiques ou d'immunofluorescence. Ces tests utilisent des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le VZV et marqués à la fluorescéine ou à la peroxydase. Il est fiable et rapide avec une spécificité élevée et une sensibilité de 74 à 86% [18]. Une étude détermine un taux de faux négatifs de 16% [12].

## 2. Sérologie

La sérologie par dosage des anticorps spécifiques doit être réservée à la détermination du statut immunitaire. Elle est donc peu utile au diagnostic des formes aiguës car elle nécessite la réalisation de deux dosages à 15 jours d'intervalle pour montrer une séroconversion. En effet on note une séroconversion des IgG avec présence d'IgM lors de la période de convalescence de la varicelle. La détection précoce d'IgM est peu spécifique et d'interprétation difficile. Enfin l'absence d'anticorps ne doit pas exclure le diagnostic. La technique de référence en sérodiagnostic est l'immunofluorescence directe par détection des antigènes avec des anticorps spécifiques marqués [18]. Mais la technique est exigeante, longue et non disponible dans tous les laboratoires. Le test immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est donc utilisé en pratique courante. Il a prouvé sa sensibilité et spécificité afin de mesurer l'immunité après une infection naturelle mais n'est pas suffisamment sensible pour évaluer une immunité induite par le vaccin. Il faut se méfier de réactions croisées entre le VZV et l'*Herpès Virus Simplex* de type 1 (HSV1) par similitude dans la séquence d'une glycoprotéine B [9].

## 3. Biologie moléculaire

Enfin la biologie moléculaire est un outil récent et en pleine expansion. Les premières descriptions de la réaction de polymérisation en chaîne ou Polymerase Chain Reaction (PCR) datent de 1985 par Saiki et al. On va mettre en évidence le génome viral grâce à une technique de réaction de polymérisation en chaîne qui permet d'obtenir d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique à partir d'un échantillon biologique (liquide

amniotique, liquide céphalorachidien, humeur aqueuse, sang...). La PCR est un procédé d'amplification exponentielle *in vitro* d'une séquence définie d'ADN, faisant intervenir des cycles successifs d'appariements d'oligonucléotides spécifiques, les amorces, et d'élongation à l'aide d'une polymérase. Les amorces spécifiques choisies sont situées dans une région conservée du génome viral [19]. La polymérase la plus utilisée est la Taq polymérase. Le produit de l'amplification est analysé par migration sur gel ou après hybridation par une sonde d'ADN marquée. Cette technique permet une détection avec une sensibilité et une spécificité élevées [19] [20]. Elle est utilisée dans les complications notamment en cas d'atteinte ophtalmologique, neurologique ou foétale, pour rechercher une virémie ou pour confirmer un diagnostic sur l'analyse des tissus. Lors des techniques de PCR dans le cadre d'un diagnostic anténatal le laboratoire utilise des témoins pour contrôler l'absence d'inhibiteur de PCR et ainsi limiter les faux négatifs par échec de l'amplification. Cette méthode est plus sensible que la culture cellulaire et est déjà utilisée pour le diagnostic prénatal des infections par le CMV et *toxoplasma gondii*. Une étude américaine étudie des PCR multiplex afin d'identifier un agent infectieux responsable d'un tableau d'infection congénitale [21]. Elles réalisent un *screening* des virus les plus fréquemment rencontrés.

### III. VARICELLE du 1<sup>er</sup> ET 2<sup>ème</sup> TRIMESTRE DE GROSSESSE

La varicelle pendant la grossesse au cours du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre expose le fœtus au risque d'embryopathie. Le syndrome de varicelle congénital (VC) est également appelé syndrome de varicelle fœtale, syndrome de varicelle-zona congénital, embryofœtopathie varicelleuse, fœtopathie varicelleuse ou syndrome d'herpès-zona fœtal [5] [22] [23].

#### A. *Epidémiologie*

Depuis une vingtaine d'années on constate une augmentation du nombre de varicelle chez les femmes en âge de procréer avec un risque de varicelle pendant la grossesse de 2 à 3 pour 1000 grossesses [9] [6]. Lors d'une varicelle maternelle dans la première moitié de la grossesse le risque de varicelle congénitale est de 0,4% avant 13 SA puis de 2% entre 13 et 20 SA [6]. Ces données permettent d'estimer l'incidence de la varicelle congénitale à 1,6 cas pour 100 000 naissances.

La majorité des cas d'embryofœtopathies varicelleuses rapportées sont secondaires à une exposition survenue avant le terme de 20 SA. Il n'y a pas de relation entre la sévérité de l'atteinte fœtale et la période de contamination au cours du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre [6]. La varicelle congénitale après 20 SA est rare ; on retrouve un cas à 25 SA [24]. L'infection plus tardive ne donne pas un tableau typique d'embryopathie mais se présente comme une varicelle néonatale [25].

Une revue de la littérature de 1986 à 2002 retrouve 9 études de cohortes sur le calcul de l'incidence de la varicelle congénitale [6] [26] [14] [27] [28] (Tableau 2). Le risque est de 4/725 (0,55%) au 1<sup>er</sup> trimestre, 9/642 (1,4%) au 2<sup>ème</sup> trimestre et aucun cas décrit au 3<sup>ème</sup> trimestre (0/385). Toutes périodes confondues le risque de varicelle congénitale est de 0,70%.

Incidence of congenital varicella syndrome in cohort studies				
Study	No. of CVS <sup>a</sup> /No. of LB (%)			Overall (%)
	First trimester (2–12 weeks)	Second trimester (12–28 weeks)	Third trimester (28–42 weeks)	
Paryani and Arvin [27]	1/11 (9)	0/11 (0)	0/16 <sup>b</sup> (0)	1/38 (2.63)
Balducci et al. [40]	0/35 (0)	–	–	0/35 (0)
Pastuszak et al. [41]	1/58 (1.72)	0/34 (0)	0/8 (0)	1/100 (1.0)
Enders et al. [42]	1/469 (0.21)	6/~477 <sup>c</sup> (1.26)	0/~345 <sup>d</sup> (0)	7/1291 (0.54)
Jones et al. [43]	1/110 (0.91)	1/46 (2.17)	0/13 (0)	2/169 (1.18)
Dufour et al. [44]	n/a <sup>e</sup>	n/a <sup>e</sup>	0/3 (0)	0/20 (0)
Figueroa-Damian and Arredondo-Garcia [45]	0/9 (0)	0/13 (0)	–	0/22 (0)
Mouly et al. [46]	0/33 (0)	2/61 (3.28)	–	2/94 (2.13)
Harger et al. <sup>f</sup> [47]	n/a	n/a	n/a	1/231 (0.43)
Mean (%)	4/725 (0.55%)	9/642 (1.4%)	0/385 (0%)	14/2000 <sup>g</sup> (0.70)

<sup>a</sup> Only infants with CVS that were born live were considered. Spontaneous abortions, intrauterine death and termination of fetus due to suspected CVS were not included.

<sup>b</sup> Excluded three cases due to maternal rash @ <10 days before delivery.

<sup>c</sup> Twelve to twenty-four weeks of gestation = 477.

<sup>d</sup> Twenty-four to thirty-six weeks of gestation = 345.

<sup>e</sup> Fail to define number of LB per trimester.

<sup>f</sup> Failed to exclude herpes-zoster patients and did not define the number of LB per trimester that had satisfactory follow-up.

<sup>g</sup> Not all studies classified data by trimester. Thus, the sum of all the trimester is lower than the "overall" number.

**Tableau 2: Incidence de la varicelle congénitale dans les études de cohorte**

[26] **Tan M.P., G. Koren, and M.R. Schleiss, *Chickenpox in pregnancy: revisited.*** *Reprod Toxicol.*, 2006. 21(4): p. 410-20. Epub 2005 Jun 23.

[27] Paryani, S.G. and A.M. Arvin, *Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella.* *N Engl J Med.*, 1986. 314(24): p. 1542-6.

[40] Balducci J, Rodis JF, Rosengren S, Vintzileos AM, Spivey G, Voseller C. Pregnancy outcome following first trimester varicella infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:5-6

[41] Pastuszak, A.L., et al., *Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy.* *N Engl J Med.*, 1994. 330(13): p. 901-5.

[42] Enders, G., et al., *Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases.* *Lancet.*, 1994. 343(8912): p. 1548-51.

[43] Jones KL, Johnson KA, Chambers CD. Offspring of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *Teratology* 1994;49:29-32

[44] Dufour, P., et al., *Varicella and pregnancy.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 1996. 66(2): p. 119-23.

[45] Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Patient outcome of pregnancy complicated with varicella infection during the first twenty weeks of gestation. *Am J Perinatol* 1997 ;14 :411-4

[46] Mouly, F., et al., *Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases.* *Am J Obstet Gynecol.*, 1997. 177(4): p. 894-8.

[47] Harger, J.H., et al., *Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women.* *J Infect Dis.*, 2002. 185(4): p. 422-7. Epub 2002 Jan 17.

Une étude prospective en Allemagne et en Grande Bretagne entre 1980 et 1993 a suivi 1373 grossesses compliquées par une varicelle maternelle et 366 par un zona [6]. On retrouve 9 cas de varicelle congénitale avec une majorité lors d'une varicelle survenant entre 13 et 20 SA (7 cas sur 351 grossesses soit 2%). On note une prédominance de filles dans les enfants atteints, 6 cas sur 9 ; ceci est également retrouvé dans d'autres études sans explications notables. On peut supposer que les malformations sont plus létales chez le fœtus de sexe masculin. L'atteinte fœtale est responsable d'une fausse couche spontanée à 16 SA et d'une mort in utero à 23 SA ; les lésions cliniques correspondent alors à une infection néonatale disséminée. Le risque de zona dans l'enfance est similaire mais survient lors d'une varicelle plus tardive avec un risque de 0,8% entre 13 et 24 SA et de 1,7% après 25 SA. Dans l'étude 10 enfants ont présenté un zona dont 8 dans la première année. Ils étaient tous asymptomatiques à la naissance. Aucun cas d'atteinte fœtale dans les suites d'un zona maternel n'est décrit. En cas de malformations congénitales concomitantes à un zona maternel il faut réaliser un bilan étiologique exhaustif et ne pas attribuer ces malformations à une infection par le VZV.

Selon une étude ancienne publiée en 1986, l'incidence de l'infection fœtale suite à une varicelle maternelle est de 24% et seulement la moitié des cas sont symptomatiques sous la forme d'une varicelle congénitale ou d'un zona dans l'enfance [29].

Mouly et al. ont étudié la transmission fœto-maternelle sur un échantillon de 107 varicelles maternelles survenues avant 24 SA [30]. Le passage transplacentaire du virus est estimé à 8,4% et on a constaté 3 cas de varicelle congénitale soit un risque de 2,8% pour des contaminations entre 11 et 19 SA.

L'étude multicentrique prospective de Pastuszak et Koren entre 1986 et 1992 compare 120 femmes infectées par la varicelle pendant leur grossesse, dont 106 contaminations avant 21 SA, avec un groupe témoin [14]. Le risque d'embryopathie varicelleuse est de 1,2%. 9 patientes soit 8% pensaient avoir déjà eu la varicelle dans l'enfance, 29% affirment ne pas l'avoir eu et 63% ne peuvent pas répondre ou ne se souviennent pas de leur statut vis-à-vis de la varicelle. Dans 23 cas le sujet contact est connu et 20 sont des enfants. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence significative sur l'issue de la grossesse. La varicelle pendant la grossesse n'expose pas à un risque plus important de fausse couche spontanée ni de mort in utero. On note simplement une augmentation non significative du taux d'interruption médicale de grossesse (IMG) dans le groupe varicelle. De même on ne retrouve pas d'augmentation du risque de malformations dans le groupe varicelle maternelle; ceci est expliqué par la faible prévalence de fœtus atteints [26].

Une étude rétrospective réalisée en 1987 portant sur 22 cas de syndrome de varicelle fœtale retrouve 85% de filles, 38% naissances prématurées et 39% ayant un retard de croissance intra utérin [31]. La mortalité est de 32% (de 36 heures à 20 mois) dont deux décès en période néonatale immédiate. La prématurité peut être expliquée par une atteinte fœtale sévère comme dans le cas clinique que nous avons décrit.

## B. *Pathogénie*

La contamination virale du fœtus a lieu au cours d'un épisode de virémie maternelle par passage trans-placentaire du VZV [32]. Pendant la phase d'incubation on observe deux phases de virémie, entre le 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> jour puis

le 10<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jour post-exposition; la deuxième virémie semble plus marquée et donc avec un risque important de passage trans-placentaire du virus. L'éruption cutanée typique de la varicelle survient chez la maman quelques jours après la seconde virémie. D'où la proposition de Grose de réaliser une prévention par immunoglobulines spécifiques avant même la première virémie soit dès le contage [2].

Les anticorps anti-VZV apparaissent environ 20 jours après le contage et sont transmis au fœtus en lui procurant ainsi une immunité passive.

La pathogénie des malformations congénitales semble être un phénomène de réactivation virale in utero plus qu'une varicelle fœtale [26]. Cette hypothèse s'appuie sur les constatations cliniques de la varicelle congénitale. En effet le tableau se présente comme un zona avec des cicatrices cutanées distribuées selon un dermatome, des anomalies segmentaires de développement du système musculo-squelettique et un dysfonctionnement du système nerveux autonome ou sympathique [23]. La latence brève entre l'infection et une réactivation peut être expliquée par l'absence chez le fœtus de réponse immunitaire à médiation cellulaire dans la première moitié de la grossesse. Enders a constaté qu'il y a autant de risque de développer une varicelle congénitale lors d'une varicelle maternelle dans la première moitié de la grossesse que de développer un zona dans la petite enfance lors d'une varicelle maternelle dans la deuxième moitié de la grossesse [6]. Cette constatation conforte l'idée que la varicelle congénitale est secondaire à une réactivation virale in utero avec une période de latence courte. Puis plus tardivement le système immunitaire permet de retarder la réactivation qui surviendra le plus souvent dans la première année de vie. En fin de grossesse

le fœtus présente un système immunitaire mature permettant une réponse se rapprochant de celle d'un nouveau-né à terme.

Le virus de la varicelle a une forte affinité neurotrope et ses effets sur le système nerveux peuvent expliquer une grande partie des malformations [22]. En effet pendant la vie fœtale il existe une relation étroite entre l'innervation et le développement des tissus jusqu'à leur maturation. Pendant une phase de réactivation le VZV va se multiplier dans les tissus nerveux et être responsable d'une nécrose cellulaire, d'une démyélinisation des axones et d'un infiltrat mononucléé inflammatoire dans les racines ganglionnaires dorsales. Les lésions neurologiques causées par le virus seraient donc à l'origine de l'hypoplasie des membres par une dénervation responsable d'une diminution de la masse musculaire et de la croissance osseuse [31]. Le type de malformation dépend de la période du développement embryonnaire à laquelle a lieu l'infection, de l'importance de la multiplication virale et de la localisation de l'atteinte neuronale [22]. Cette atteinte touche surtout les extrémités. Les lésions cutanées sévères peuvent elle-même être responsables d'hypoplasie de membres par rétraction ou aplasie cutanée.

Enfin l'infection du liquide amniotique par le VZV n'est pas toujours associée à des malformations. En effet dans un cas d'interruption de grossesse devant une PCR VZV positive dans le liquide amniotique on retrouve du génome viral dans les tissus du fœtus huit semaines après le début de la varicelle maternelle sans aucunes anomalies anatomopathologiques [30].

L'analyse du placenta en cas de varicelle congénitale retrouve des anomalies de villite basale chronique avec une infiltration lympho-histiocytaire et parfois la présence de cellules géantes multinuclées [33] [34].

Après 20 SA le mécanisme est différent et on observe de rare cas de varicelle authentique avec un tableau proche de la varicelle néonatale. L'analyse anatomopathologique et immunohistochimique d'un prématuré né à 29 SA six semaines après une varicelle maternelle confirme l'existence d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire [25]. On retrouve des foyers de nécrose contenant du VZV au niveau du cortex cérébral, du poumon et du myocarde avec des calcifications et un infiltrat de cellules géantes entourées de monocytes et de TNF  $\alpha$ . Le nouveau-né est décédé dans un tableau de détresse respiratoire avec une hypoxémie réfractaire et une hypertension artérielle pulmonaire.

### *C. Caractéristiques cliniques*

#### *1. Varicelle maternelle*

L'éruption de la varicelle est le plus souvent typique avec des lésions vésiculeuses diffuses commençant sur le cuir chevelu. Elle permet dans la plupart des cas de poser le diagnostic mais dans les recommandations actuelles il doit être confirmé par une sérologie et des prélèvements locaux. La grossesse n'augmente pas les complications de la varicelle mais en augmente la morbidité et la mortalité.

La gravité de la varicelle chez l'adulte et notamment chez la parturiente est liée à un risque multiplié par 25 de pneumopathie varicelleuse [35]. Sa fréquence est estimée de 10 à 14%. En l'absence de traitement la mortalité est de 41% et elle diminue à 13% depuis l'utilisation de l'Aciclovir. Les formes les plus sévères surviennent surtout après 4 mois de grossesse.

La pneumopathie est définie par une dyspnée et des anomalies radiologiques. Elle survient 4 jours ou plus après le début de l'éruption et est corrélée à l'importance de l'érythème et de la fièvre [2]. Il est important que le diagnostic soit fait précocement dès les premiers symptômes car la mise en place précoce d'un traitement par Aciclovir par voie intra veineuse change le pronostic.

L'utilisation des corticoïdes dans la pneumopathie varicelleuse chez la femme enceinte n'a pas montré sa supériorité [28].

Une étude cas témoin sur 18 cas de pneumopathie varicelleuse a cherché des facteurs de risque [36]. Les facteurs aggravant retrouvés sont une éruption profuse de plus de 100 lésions cutanées (Odd Ratio à 15,9), un tabagisme associé (Odd Ratio à 5,1) et une survenue de l'éruption au 3<sup>ème</sup> trimestre.

D'autres études ont permis de définir les facteurs de risque d'une infection maternelle sévère qui sont une maladie chronique pulmonaire sous jacente, le tabagisme, une corticothérapie systémique depuis plus de 3 mois, un déficit immunitaire ou en cas de contagé dans la deuxième moitié de la grossesse [37] [38].

Les complications maternelles nécessitant une hospitalisation en milieu spécialisé sont une atteinte pulmonaire ou neurologique, une éruption hémorragique, de la fièvre en continue pendant plus de 6 jours ou de nouvelles lésions survenant à plus de 6 jours du début de la maladie [38].

D'autres complications avec une glomérulonéphrite et insuffisance rénale et une myocardite ont été décrites.

## 2. Varicelle congénitale

La varicelle congénitale se caractérise par un spectre de malformations avec des lésions cutanées, neurologiques, oculaires et squelettiques [39] [40] (Tableau 3).

Symptômes	Nombres d'enfants (n=124) n	%
Lésions cutanées (cicatrices, aplasie cutanée).	89	72
Déficits ou anomalies neurologiques (atrophie corticale, atrophie de la moelle épinière, paralysie d'un membre, convulsions, microcéphalie, syndrome d'Horner, encéphalite, dysphagie).	77	62
Anomalies oculaires (microphthalmie, enophtalmie, chorioretinite, cataracte, nystagmus, anisocorie, atrophie optique).	65	52
Hypoplasie d'un membre et autres anomalies squelettiques.	55	44
Retard de Croissance Intra-utérin.	28	23
Anomalies gastro-intestinales.	25	20
Hypoplasie musculaire.	24	19
Anomalies génito-urinaires.	15	12
Atteintes des organes internes.	14	11
Retard de développement.	13	10
Anomalies du système cardiovasculaire.	9	7
Autres.	9	7

Tableau 3: Principaux symptômes de la varicelle congénitale chez les enfants.  
Revue de la littérature

[41] **Sauerbrei A. and P. Wutzler**, *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections*. Med Microbiol Immunol., 2007. 196(2): p. 95-102. Epub 2006 Dec 16.

Le diagnostic clinique est porté dès la naissance mais peut également être suspecté en anténatal lors de la surveillance échographique.

Les anomalies cutanées sont les plus fréquentes et peuvent être les seules manifestations de la maladie. Elles touchent 75% des enfants atteints. On décrit tous types de lésion cutanées avec des lésions vésiculo-bulleuses, des zones cicatricielles hypo ou hyperpigmentées ou des lésions atrophiques. Elles sont caractéristiques par leur topographie le long des trajets nerveux et sont souvent unilatérales. Le plus souvent à la naissance les lésions se présentent comme une atrophie cutanée puis prennent l'aspect d'une cicatrice après plusieurs mois [31] [22].

L'atteinte oculaire peut être multiple avec une chorioretinite, une cataracte congénitale, des opacités cornéennes, une atrophie optique ou une microphthalmie [22]. La microphthalmie est un élément très informatif notamment en anténatal et sera recherché sur une IRM fœtale réalisée après 32 SA.

Les anomalies musculo-squelettiques sont caractéristiques à type d'hypoplasie d'un membre, d'anomalies des extrémités, d'atrophie musculaire ou de raideur articulaire. Ces malformations sont le plus souvent localisées dans le même territoire que les cicatrices cutanées. Elles touchent rarement la mandibule, la clavicule, l'omoplate, les côtes, les doigts et les orteils [22]. Une étude sur 28 enfants avec une hypoplasie de membre retrouve 39% de retard mental ou de décès précoce [28].

L'atteinte du système nerveux central se manifeste par une microcéphalie, une hydrocéphalie, une atrophie corticale ou cérébelleuse. Elle est le plus souvent responsable d'un retard mental. On retrouve également une atteinte des nerfs

périphériques avec des paresthésies le plus souvent au niveau d'un membre hypoplasique, des troubles de la motricité digestive ou des sphincters vésicaux, une paralysie diaphragmatique, une paralysie des cordes vocales, un syndrome de Horner ou une anisocorie. [22]. Enfin on constate dans certains cas une atteinte du système nerveux autonome. Les examens neurologiques à la naissance doivent rechercher des signes d'encéphalite, des anomalies à l'électro-encéphalogramme, une hyperleucocytose avec hyperprotéinorachie dans le liquide céphalorachidien et des signes de dénervation à l'électromyogramme [41]. L'examen clinique peut retrouver une hypotonie, des réflexes ostéotendineux diminués ou absents voire des myoclonies.

La topographie des atteintes neurologiques est bien corrélée à la localisation des atteintes cutanées ; ce phénomène est bien décrit par Alkalay [31]. Les patients qui présentent une vessie neurologique ou un dysfonctionnement du sphincter anal ont une atteinte du dermatome lombaire - 4 cas sur 5 dans l'étude rétrospective de Alkalay. De même les patients atteints de troubles de la déglutition et d'un syndrome de Horner présentent des lésions cutanées cervicales - 5 cas sur 6 dans la même étude. Chez un enfant une atteinte cutanée localisée en T11 s'associe à une atrophie de la corne spinale au même niveau et à une aganglionnose intestinale.

Les atteintes gastro-intestinales sont moins fréquentes (12%). Elles se manifestent par un reflux, une sténose duodénale, une dilatation jéjunale ou un microcôlon [22].

La varicelle congénitale est souvent associée à un retard de croissance intra-utérin.

L'étude de Koren décrit un cas de varicelle congénitale avec à la naissance des lésions cutanées cicatricielles, une détresse respiratoire et une insuffisance hépatique [14]. Le nouveau-né va décéder à 22 jours de vie. L'analyse anatomopathologique *post-mortem* retrouve une fibrose hépatique étendue et une formation syncytiale giganto-cellulaire. On retrouve des anticorps anti-VZV dans le liquide d'ascite mais la PCR virale est négative.

Un autre cas de varicelle congénitale survient dans les suites d'une varicelle maternelle à 21 SA [42]. En anténatal l'échographie montre des calcifications hépatiques isolées. A la naissance le nouveau-né présente des taches cutanées hypopigmentées sur tout le corps et le cuir chevelu évocatrices de cicatrices de varicelle. L'examen clinique et les radiographies ne retrouvent pas de lésions squelettiques. Le fond d'oeil à J21 montre des papilles normales mais un aspect poivre et sel des deux rétines. L'examen neurologique ainsi que l'échographie trans-fontanelle est normal mais le scanner montre des calcifications périventriculaires frontopariétales bilatérales. A un an il existe un retard psychomoteur, une cécité bilatérale et une cassure de la courbe du périmètre crânien. L'IRM cérébrale montre alors une atrophie symétrique de la substance blanche dans les régions pariéto-occipitales et une hypoplasie temporale gauche.

Le tableau de varicelle congénitale peut s'apparenter aux lésions congénitales causées par d'autres agents infectieux comme les lésions ophtalmologiques et neurologiques dus à la rubéole, au CMV ou à la toxoplasmose et les lésions cutanées dans les infections congénitales à *Coxsackie*, *Herpès Simplex type 2* et de la syphilis [26].

Il faut savoir évoquer des diagnostics différentiels comme une histiocytose congénitale ou un syndrome de MIDAS associant un défaut cutané congénital en dermatome et une microphthalmie [9] [5]. En présence de lésions cutanées isolées il faudra évoquer une pigmentation incomplète, une dysplasie dermique faciale ou une maladie des membranes amniotiques.

### 3. Zona postnatal

La contamination fœtale par le VZV peut être inapparente à la naissance et se traduire par un zona dans la première année de vie. Il se présente avec une éruption discrète, toujours unilatérale et sans signes systémiques. Son évolution est toujours bénigne. Le zona survient essentiellement pour des contaminations après 25 SA. Lors d'une varicelle congénitale on observe 15% de zona ; dans les suites d'une varicelle maternelle sans signes de varicelle congénitale ni d'infection in utero il y a 0,8% de zona si la varicelle survient dans le deuxième trimestre de grossesse et 1,7% au troisième trimestre [6]. La latence de survenu est courte car il persiste une immaturité du système immunitaire cellulaire dans la première année et que les taux d'anticorps maternels diminuent progressivement pour disparaître vers l'âge de 3 à 6 mois [43]. Il est important de réaliser un bilan ophtalmologique et neurologique chez un nourrisson présentant un zona afin de rechercher les signes d'une atteinte congénitale passée alors inaperçue.

## D. Méthodes diagnostiques

### 1. Diagnostic anténatal

La varicelle maternelle est de diagnostic facile avec un tableau clinique le plus souvent typique. Elle doit être confirmée biologiquement par une sérologie ou par isolement du virus en culture cellulaire [18]. La présence d'IgM anti-VZV suffit à confirmer le diagnostic. De même une séroconversion avec l'apparition d'IgG ou l'augmentation significative de son taux sur 2 prélèvements à plusieurs jours d'intervalle indique une infection récente. Il est intéressant de rechercher des sérums antérieurs gardés en sérothèque lors du prélèvement pour la toxoplasmose ou du dosage des marqueurs sériques pour aider au diagnostic [8]. On réalise également un prélèvement des vésicules cutanées avec envoi rapide au laboratoire de virologie pour une culture sur fibroblastes. Une lecture rapide par fluorescence permet de faire un diagnostic en 48 heures qui sera confirmé par la culture en 3 semaines environ.

Le diagnostic de varicelle chez une femme enceinte va conduire à rechercher une transmission fœtale et la présence d'une varicelle congénitale. Le diagnostic prénatal de la varicelle congénitale est complexe et les méthodes biologiques sont limitées [18]. Il repose principalement sur la recherche du génome viral par PCR sur le liquide amniotique ou sur le sang fœtal et sur l'échographie morphologique du fœtus.

L'amniocentèse devra être réalisée 4 semaines après l'éruption maternelle et après un contrôle de la négativité de la virémie afin d'éviter une contamination lors du prélèvement. Une étude de Mirlesse sur la virémie retrouve des

prélèvements positifs entre 4 et 10 semaines après l'éruption [44]. Il décrit un cas de PCR sur liquide amniotique faussement positive suite à une varicelle maternelle sévère avec une virémie prolongée. Le résultat de la PCR sur le liquide amniotique et sur le sang fœtal permet seulement de confirmer ou non la présence d'une infection. Moins de 1/10<sup>ème</sup> des prélèvements sont positifs mais ils ne reflètent pas l'atteinte fœtale malformative et ne sont pas corrélés à sa gravité [41]. Plus de 50% des fœtus avec une PCR positive n'ont pas de malformations. Par ailleurs il n'y a aucun cas d'enfant malade avec une PCR négative sur l'amniocentèse [30].

L'isolement du virus en culture cellulaire est le plus souvent un échec ainsi la recherche d'ADN virale par PCR devient la méthode de choix [45]. . Il faut toujours se méfier d'une contamination du prélèvement par le sang maternel. Mouly et al. ont analysé le liquide amniotique, par amplification du génome viral et culture cellulaire, et le sang fœtal par dosage des IgM, dans 107 grossesses compliquées d'une varicelle avant 24 SA [30]. Ils retrouvent 2 cultures et 9 PCR positives dans le liquide amniotique. Les 2 cultures sont également positives en PCR sur le liquide amniotique et sur le surnageant de la culture. Aucun des fœtus infectés n'avait d'IgM au prélèvement de sang fœtal. Il n'y a pas eu de suivi sérologique postnatal. Parmi les 9 enfants infectés en prénatal, un est décédé in utero d'une triploïdie sans signes d'infection virale à l'autopsie, 2 ont des malformations typiques de varicelle congénitale, 3 vont présentés un zona avant l'âge de un an et 3 enfants infectés à 13, 15 et 18 SA ne présentent aucunes anomalies avec un suivi à 16, 8 et 19 mois. Cette absence d'anomalies peut être expliquée par la moindre virulence de certaines souches virales.

En cas d'amniocentèse suite à une éruption maternelle atypique et devant des anomalies échographiques il faut réaliser un bilan infectieux complet avec recherche de VZV, toxoplasmose, CMV, rubéole et HSV. Il faut en effet éliminer les autres atteintes virales qui peuvent mimer un tableau de varicelle congénitale.

Les anomalies échographiques potentiellement observées sont une déformation ou atrophie d'un membre, une microcéphalie, une hydrocéphalie, un hydramnios, des calcifications des tissus mous et un retard de croissance intra-utérin. Mais il faut garder à l'esprit que certaines anomalies ne sont pas visibles en échographie comme les lésions cutanées et ophtalmiques. En effet un enfant né avec une microphthalmie bilatérale avait une échographie anténatale normale mais une PCR sur le liquide amniotique positive [30]. On note que au moins 5 semaines séparent les symptômes maternels des anomalies échographiques. D'autre part certaines anomalies comme les calcifications hépatiques sont peu spécifiques [25]. On a rapporté le cas d'un fœtus avec un anasarque et des calcifications intra-hépatiques qui était sain à la naissance mais qui a présenté un zona quelques semaines plus tard [27].

Enders et Miller proposent ainsi différents niveaux de risque de contamination en fonction des résultats de la PCR VZV et de l'échographie [46] [26]. Une PCR négative sur le liquide amniotique entre 17 et 21 SA avec une échographie détaillée normale indique un faible risque de varicelle congénitale. Une PCR positive entre 17 et 21 SA avec une échographie détaillée normale nécessite un contrôle échographique entre 22 et 24 SA. Une échographie

normale à ce stade signifie que la varicelle congénitale est très peu probable. A l'inverse une échographie anormale indique une forte probabilité de varicelle congénitale.

L'IRM fœtale notamment cérébrale et ophtalmique peut être utile au diagnostic en particulier pour détecter une microphthalmie, une micropolygyrie ou des signes précoces de microcéphalie. Elle devra donc être systématiquement proposée à 32 SA en cas de risque important de malformations.

Le dosage d'IgM et d'IgG sur prélèvement de sang fœtal ou à la naissance sur sang du cordon est peu fiable car peu sensible pour la varicelle congénitale d'autant qu'il existe un risque de contamination du prélèvement par le sang maternel [6]. En effet on retrouve 12% de prélèvements positifs en IgM à la naissance chez des nouveaux-nés parfaitement asymptomatiques et qui ne présenteront pas de zona par la suite. On retrouve également des discordances entre le taux IgM à la naissance et le taux d'IgG à 12 mois de vie. Ces constatations peuvent être expliquées par la pathogénie de la varicelle congénitale dont la réponse immunitaire est atypique [47]. Enfin ces résultats diffèrent des tests utilisés dans le diagnostic de la rubéole congénitale où le dosage d'IgM est fiable.

La PCR VZV sur le liquide amniotique permet donc de confirmer une transmission foeto-maternelle du virus mais ne préjuge pas de sa gravité et de son pronostic. La preuve de l'atteinte fœtale et sa gravité ne repose donc que sur l'échographie qui demeure un examen peu fiable [42] [45]. De plus les signes peuvent être évolutifs car l'atteinte fœtale se fait en plusieurs temps avec une infection initiale et des épisodes de récurrence [23].

Mirlesse rapporte le cas d'un diagnostic de varicelle congénitale avec une atteinte cutanée et neurovégétative localisée à la naissance et où le dosage de l'alphafoetoprotéine dans le sang maternel et le liquide amniotique était augmenté de manière significative [48]. Le bilan prénatal avait confirmé l'infection avec une PCR VZV positive sur le liquide amniotique. L'échographie était normale en dehors d'anses digestives hyperéchogènes. L'augmentation de l'alphafoetoprotéine dans le sang maternel est observée 15 jours après l'éruption varicelleuse et reflète un dysfonctionnement du placenta survenant lors de l'infection comme on peut l'observer dans les infections à Parvovirus B19.

Le diagnostic anténatal est donc difficile et l'information donnée aux parents doit tenir compte de ces limites mais surtout de la faible incidence de la varicelle congénitale. En effet l'incidence des malformations suite à une varicelle maternelle est plus faible que celle des malformations dans la population générale qui est de 3%. Certaines situations avec une atteinte sévère et notamment des lésions neurologiques peuvent conduire à proposer une interruption médicale de grossesse [40]. Cependant la présence de prélèvements positifs sans anomalies échographiques ne permet pas une interruption de grossesse. Il faut garder à l'esprit que chaque cas doit être discuté par une équipe pluridisciplinaire qualifiée en diagnostic prénatal. La discussion doit tenir compte des connaissances actuelles sur la maladie, son évolution et les traitements éventuels et bien sûr de la demande parentale. L'étude de Pastuszak et Koren analyse chez 34 patientes leur perception sur le risque tératogène et leur tendance à désirer une interruption de grossesse [14]. Le risque est quantifié à l'aide d'une échelle visuelle analogique, avant et après

un entretien médical. 26% des femmes perçoivent un haut risque de malformations contre 13% après entretien ce qui est le risque estimé dans la population générale. De même le désir d'interruption de grossesse passe de 35 à 22%.

## 2. Diagnostic à la naissance

Alkalay et al. ont proposé des critères pour poser le diagnostic de varicelle congénitale [31] (Tableau 4).

### Critères diagnostiques

Apparition d'une varicelle maternelle pendant la grossesse.

Nouveau-né ou fœtus avec des lésions cutanées congénitales distribuées en dermatome et /ou un déficit neurologique, une atteinte oculaire, une hypoplasie de membre.

Preuve d'une infection intra-utérine par le VZV par la détection de l'ADN virale par PCR et/ou la présence d'IgM spécifique, la persistance d'IgG après 7 mois de vie, l'apparition d'un zona durant la petite enfance.

Tableau 4: Critères utilisés pour le diagnostic de la varicelle congénitale  
[41] **Sauerbrei A. and P. Wutzler**, *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections*. Med Microbiol Immunol., 2007. 196(2): p. 95-102. Epub 2006 Dec 16.

Le premier critère est l'apparition d'une varicelle maternelle pendant la grossesse. Le deuxième repose sur des anomalies constatées à la naissance avec des lésions cutanées congénitales disposées en dermatome, un déficit neurologique, une anomalie ophtalmologique et/ou une hypoplasie de membre. Et le dernier critère est la preuve d'une infection intra-utérine par le VZV par la détection d'ADN virale chez le nouveau-né, la présence d'IgM spécifique en période néonatale, la persistance des IgG après 7 mois de vie et/ou l'apparition d'un zona dans la petite enfance avec une ascension du taux d'anticorps.

A la naissance la présence d'IgM anti-VZV permet d'étayer le diagnostic mais son absence ne permet pas de l'exclure du fait de sa faible sensibilité. Ils ne sont retrouvés que dans 25% des cas [41].

A la différence de la rubéole congénitale et de l'infection à CMV, le VZV est rarement retrouvé dans les cultures cellulaires réalisées chez les enfants présentant une varicelle congénitale. Mais il peut être détecté par des méthodes de biologie moléculaire utilisant la PCR [5]. Dans notre cas clinique Luc présente une infection active à la naissance avec une PCR très positive qui peut être expliquée par sa grande prématurité. Les prélèvements périphériques sont négatifs en culture.

Une étude sur des enfants nés de mère ayant contractées la varicelle entre 8 et 21 SA a détecté la présence d'ADN VZV dans différents tissus dont les poumons, le foie, la peau et les glandes surrénales [34].

### E. *Pronostic et suivi*

Le pronostic à la naissance peut être rapidement sévère, en effet 30% des enfants nés avec une varicelle congénitale décèdent avant l'âge de un mois [26].

L'évolution à long terme des malformations congénitales dues au VZV est peu décrite. Une patiente avec un tableau de varicelle congénitale a été suivie jusqu'à l'âge de 25 ans [49]. La prise en charge initiale a été lourde avec une alimentation par sonde naso-gastrique pendant 9 mois devant des troubles neurologiques. Puis de nombreuses hospitalisations les premières années pour des épisodes fébriles récurrents. La marche autonome est acquise tardivement vers l'âge de 3 ans avec un retard du langage. Elle a bénéficié d'une chirurgie plastique à l'âge de 2 ans pour correction des cicatrices cutanées et

amélioration des mobilités articulaires puis une chirurgie orthopédique tardive vers 16 ans pour correction d'une malposition osseuse fémorale et d'une inégalité de longueur des membres inférieurs. A 25 ans elle mène une vie normale sur le plan personnel et professionnel ; persiste des épisodes récurrents de fièvre inexpliqués avec arthralgies et altération de l'état général. Elle cote sa qualité de vie en lien avec sa santé à 80% sur une échelle visuelle analogique entre 0 pour le pire niveau acceptable et 100 qui représente une santé parfaite. Ainsi chez cette patiente malgré l'atteinte neurologique initiale l'évolution est favorable sans encéphalite et avec une imagerie cérébrale normale à l'âge adulte. Donc un tableau de varicelle congénitale peut affecter la santé physique pendant l'enfance néanmoins si le système nerveux central est épargné le pronostic à long terme est bon.

Une étude prospective sur 362 varicelles maternelles pendant la grossesse a suivi les enfants sur le plan clinique, ophtalmologique et auditif jusqu'à l'âge de deux ans [50]. Un seul cas de varicelle congénitale a été diagnostiqué avec une atteinte cutanée et rétinienne présente dès la naissance. Tous les autres enfants ont une évolution normale sans apparition tardive de signes oculaires. Le suivi ophtalmologique ne semble donc pas présenter d'intérêt pour le dépistage d'éventuelles lésions à distance lorsque le bilan à la naissance est normal.

Enfin les enfants qui présentent une varicelle congénitale sont plus à risque de désordre chromosomique et de développer des maladies malignes et des leucémies [49]. Enders a décrit un cas d'anomalie lié à l'X associé à une varicelle congénitale [6].

## **IV. VARICELLE du 3<sup>ème</sup> TRIMESTRE et DU *PER-PARTUM***

La varicelle en fin de grossesse expose à une transmission transplacentaire avec un risque de varicelle néonatale congénitale. En postnatal une contamination est également possible donnant un tableau moins sévère si l'enfant est protégé par les anticorps maternels.

### *A. Epidémiologie*

Le risque de varicelle néonatale est présent lorsque l'infection maternelle survient dans les 3 semaines qui précèdent l'accouchement. Le premier cas a été décrit en 1878 par Hubbard et depuis la littérature rapporte une centaine de cas [41]. Une étude de Miller et al. révèle que l'infection maternelle survenant 1 à 4 semaines avant l'accouchement est responsable d'une infection chez plus de 50% des nouveau-nés [17]. Environ 23% d'entre eux développent une varicelle malgré la protection par les anticorps maternels. Le taux de varicelle est plus important, jusqu'à 62% parmi les enfants nés dans les 7 jours qui suivent le début de l'éruption.

Le risque d'atteinte néonatale causée par la varicelle maternelle en fin de grossesse dépend du délai entre l'éruption et l'accouchement. La gravité est maximale en cas d'éruption maternelle survenue 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement car le nouveau-né est infecté par voie transplacentaire sans passage des anticorps maternels. Le risque de varicelle néonatale sévère dans cette période est de 20 à 50% [1]. Dans l'étude de Miller 16 enfants parmi les

19 qui présentent une forme sévère sont nés dans les suites d'une varicelle maternelle survenue entre 4 jours avant et 2 jours après l'accouchement [17]. Les formes sévères de varicelle néonatale surviennent entre 5 et 10 jours de vie. Elles sont associées à un taux de mortalité de 20 à 30% avec des décès dus à une atteinte pulmonaire sévère ou à une infection disséminée fulminante [14] [41]. Mais il faut noter que ces informations sont anciennes si bien qu'elles ne tiennent pas compte des progrès dans la prise en charge des formes sévères.

La littérature retrouve un cas de varicelle congénitale lors d'une varicelle maternelle au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse [26].

Il n'y a aucun cas décrit de varicelle néonatale suite à un zona maternel en fin de grossesse [17] [1]. Le taux d'IgG peut être positif à la naissance mais il disparaît toujours dans la première année et il n'y a jamais d'IgM.

## B. *Pathogénie*

La transmission en fin de grossesse peut se faire in utero par voie hématogène transplacentaire lors de la virémie maternelle, par voie ascendante en fin de grossesse ou lors de l'accouchement, ou en postnatal par voie aérienne ou contact direct [41] [1]. La période d'incubation entre l'éruption maternelle et celle du nouveau-né est de 12 jours en moyenne mais parfois moins [41]. Une varicelle néonatale qui survient dans les 10 à 12 premiers jours de vie est généralement causée par une contamination in utero, c'est une forme congénitale. Une varicelle néonatale après 12 jours de vie reflète une contamination qui a plutôt eu lieu en postnatal avec une sévérité qui dépend du statut sérologique de la maman.

La gravité de l'infection néonatale est conditionnée par la transmission materno-fœtale des anticorps maternels. Les anticorps sont produits à partir du 5<sup>ème</sup> jour après le début de l'éruption et vont traverser la barrière placentaire. Si la naissance survient lors de la période d'incubation maternelle alors le risque de transmission in utero est faible. En cas de naissance dans les 5 jours qui suivent l'éruption ou dans les 2 qui la précèdent il n'y a pas de protection par les anticorps maternels. L'incubation est alors courte et une varicelle néonatale congénitale sévère peut survenir entre le 5<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour de vie. Par ailleurs en cas de naissance plus de cinq jours après l'éruption, la varicelle néonatale est atténuée par la protection des anticorps maternels et va survenir dans les 5 premiers jours de vie.

Chez les prématurés avant 28 SA ou les nouveaux-nés de moins de 1000g le risque de varicelle sévère persiste pendant 6 semaines [41] [1].

En postnatal la transmission se fait par voie aérienne ou par contact direct lors d'une varicelle maternelle survenue plus de deux jours après l'accouchement avec un taux d'attaque élevé de 70%. Le nouveau-né n'est pas protégé par les anticorps maternels donc il peut développer une forme sévère. Ce risque reste présent lors d'un contagion dans le premier mois de vie en l'absence d'immunité ancienne de la maman.

Une contamination postnatale par l'entourage est responsable d'une forme modérée grâce à la protection du nouveau-né par les anticorps maternels si la maman est séropositive. L'expérience des infections nosocomiales à VZV montre que la transmission néonatale est peu importante dans ce contexte [28]. Il y a peu de décès mais les complications sont plus fréquentes.

### *C. Caractéristiques cliniques*

La varicelle néonatale présente différents niveaux de gravité. En cas d'atteinte congénitale plus de six jours avant l'accouchement le nouveau-né va présenter une forme bénigne avec des lésions cutanées typique évoluant en plusieurs poussées. En revanche lors d'une infection survenant autour de l'accouchement le nouveau-né va présenter une infection disséminée avec fièvre, éruption hémorragique, atteinte pulmonaire et hépatique. Le pronostic spontané de cette maladie est grave avec une mortalité de 30% chez le nouveau-né [39]. En cas d'accouchement en période infectieuse les risques maternels sont également importants avec un risque de thrombopénie, de coagulation intra vasculaire disséminée et d'hépatite [38].

Dans l'étude de Pastuszak il décrit 14 cas de varicelle après 20 SA [14]. On ne retrouve aucun cas de varicelle congénitale mais 2 cas de varicelle néonatale. La première grossesse se complique d'une infection 6 jours avant l'accouchement et malgré un traitement précoce par immunoglobuline l'enfant va présenter une varicelle à 2 jours de vie. L'évolution sera favorable sous traitement antiviral. L'autre enfant dont la maman a contracté la varicelle 10 jours avant l'accouchement a présenté de rares lésions vésiculeuses à la naissance.

### *D. Méthodes diagnostiques*

Le diagnostic de la varicelle néonatale est essentiellement clinique. Il doit être confirmé par un bilan immunologique et virologique.

La sérologie est largement utilisée pour confirmer le diagnostic clinique [1]. On détecte les anticorps par méthode ELISA ou par immunofluorescence. La

présence d'IgM est le reflet d'une infection récente. Il faut se méfier des réactions croisées avec l'*Herpès Simplex Virus* d'autant que la varicelle néonatale peut se présenter comme une infection congénitale herpétique. D'où l'utilisation d'une méthode plus sensible et spécifique qui est la détection du VZV par amplification du génome (PCR) sur des prélèvements locaux, les vésicules ou les sécrétions trachéales. Si la biologie moléculaire n'est pas disponible il faut chercher à identifier le virus sur une culture cellulaire en utilisant la détection antigénique par immunofluorescence spécifique. L'isolation du virus en culture cellulaire ne peut pas être utilisée pour un diagnostic rapide et précis.

Enfin on peut étudier la cinétique des IgG anti-VZV. Dans une étude portant sur 281 cas de varicelle en fin de grossesse un dosage des anticorps est réalisé à la naissance [17]. En cas de varicelle plus de 7 jours avant l'accouchement le taux d'IgG au cordon est élevé dans tous les cas, puis le taux diminue et on ne retrouve aucun anticorps en cas d'infection dans les 3 jours avant l'accouchement. On suit l'évolution des anticorps pour déterminer le nombre d'infection par le VZV en recherchant des IgM, une augmentation du taux d'IgG après la naissance et leur persistance à l'âge de 2 ans. Dans l'étude on retrouve 60% d'enfant infectés.

## V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PREVENTION

### A. *Traitement curatif*

Le traitement d'une infection à VZV repose sur l'utilisation d'antiviraux - l'Aciclovir, le Valaciclovir et le Foscarnet [51]. Les deux premiers sont des analogues nucléosidiques qui vont subir trois phosphorylations avant d'être actifs. La première phosphorylation est assurée par une thymidine kinase codée par le virus lui-même. Puis ils agissent en inhibant l'ADN polymérase du virus ce qui provoque un arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN virale et donc de la réplication du virus. Le Valaciclovir est une pro drogue de l'Aciclovir et sa biodisponibilité par voie orale est meilleure. Le Foscarnet lui est un analogue des pyrophosphates. Comme les analogues nucléosidiques il inhibe l'ADN polymérase virale mais ne subit pas de phosphorylation préalable.

L'administration précoce d'antiviraux pendant la phase d'incubation ou dans les 24 heures qui suivent le début de l'éruption réduit significativement la morbidité et la mortalité associée à la varicelle. Ils diminuent significativement la durée de la maladie [37]. Leur utilisation en prophylaxie, 7 à 9 jours après l'éruption donne une protection de 84%.

La résistance aux antiviraux est rare et ne concerne quasiment que l'Aciclovir. Elle est due à un mécanisme de mutation du gène de la thymidine kinase.

## 1. Traitement maternel

Le risque maternel de la varicelle pendant la grossesse est lié à l'atteinte pulmonaire. Le traitement par Aciclovir per os (PO) réduit la sévérité de la varicelle et par voie intraveineuse (IV) il réduit la mortalité par pneumopathie varicelleuse. L'Aciclovir traverse la barrière placentaire mais son bénéfice sur l'infection materno-fœtale n'a pas été démontré.

Le traitement antiviral par voie intraveineuse est indiqué en cas de varicelle maternelle compliquée. Elle est définie par une atteinte pulmonaire ou neurologique, une éruption hémorragique, de la fièvre en continue pendant plus de 6 jours ou de nouvelles lésions survenant à plus de 6 jours du début de la maladie et en cas de varicelle chez une femme immunodéprimée ou traitée par corticothérapie systémique depuis plus de 3 mois [37]. La posologie par voie intra veineuse est de 10 à 15 mg/kg ou 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures pendant 5 à 10 jours et le traitement doit être débuté dans les 24 à 72 heures après le début de l'éruption [37] [26] [52].

Le traitement prophylactique par voie oral est donné après un contage, chez une femme enceinte sans antécédents, en cas d'absence d'injection d'immunoglobulines dans les 96 heures post-exposition, en cas de risque de maladie sévère. Les risques de complication sont une maladie chronique pulmonaire sous-jacente, un tabagisme maternel, une corticothérapie systémique, un déficit immunitaire ou en cas de contage dans la deuxième moitié de la grossesse. Le traitement devra être débuté 7 à 9 jours après le contage. Il sera également utilisé dans les 24 heures qui suivent le début d'une éruption maternelle sans complications. Il n'y a pas d'intérêt à débiter un traitement plus de 24 heures après le début de l'éruption et une simple

surveillance est alors mise en place. Le Valaciclovir a une meilleure biodisponibilité par voie orale donc il paraît légitime de le proposer lorsque la voie orale est choisie. Sa posologie est de 1 g × 3 par jour pendant 8 jours. En cas d'utilisation de l'Aciclovir per os la posologie est de 800 mg × 5 par jour pendant 8 jours [26] [52] [37].

Une étude sur 1207 femmes enceintes exposées à l'Aciclovir, dont 739 durant le premier trimestre n'a pas montré d'augmentation du taux de malformations congénitales par rapport à la population générale ; l'étude sur le Valaciclovir n'a pas de données suffisantes pour être analysées mais les risques peuvent être superposés à ceux de l'Aciclovir [26] [53]. Ce traitement est largement utilisé en fin de grossesse pour prévenir les récurrences d'herpès génital. Mais les études sur les effets tératogènes comportent un faible nombre de cas donc les femmes doivent être informées du peu de données et elles doivent donner leur consentement pour la mise en place du traitement.

En cas d'hospitalisation la femme enceinte doit être tenue à distance des maternités et des services de néonatalogie.

## 2. Traitement du nouveau-né

Dans la varicelle congénitale les enfants n'ont habituellement pas de maladie active mais seulement des lésions cicatricielles. Il n'y a donc classiquement pas d'indication à mettre en place un traitement antiviral. Mais plusieurs cas de la littérature rapportent un bénéfice du traitement antiviral sur la progression des atteintes ophtalmologiques et neurologiques de la varicelle congénitale [5] [41]. L'isolement n'est pas nécessaire après vérification de l'absence d'excrétion virale.

En cas de varicelle néonatale tous les enfants atteints doivent être traités par Aciclovir intra veineux pendant 7 jours à la dose de 20 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 à 15 jours. Aucun traitement antiviral par voie oral n'est recommandé chez les nouveaux-nés. Ce traitement a fait disparaître la mortalité de la varicelle néonatale et réduit les séquelles. L'enfant et sa mère doivent être isolés ensemble des autres enfants de la maternité et des femmes enceintes. L'allaitement maternel est fortement recommandé quelque soit le statut du bébé et de la maman [37].

En cas de haut risque de varicelle congénitale avec une varicelle maternelle dans les 5 jours *ante-partum* et 2 jours *post-partum* le traitement par Aciclovir IV est mis en place dès la naissance même en l'absence de signes cliniques pour une durée de 10 à 15 jours [52].

## B. *Prévention*

La prévention de la varicelle pendant la grossesse est difficile du fait de l'absence de dépistage des femmes en âge de procréer et de la forte contagiosité de la varicelle.

Les femmes non immunisées doivent être informées des risques de contamination foétale et doivent éviter le contact avec des personnes contagieuses.

### 1. Vaccination

La prévention primaire de la varicelle repose sur le vaccin varicelleux vivant. Deux vaccins contre la varicelle sont actuellement disponibles : VARIVAX® et VARILIX®. Ces deux vaccins vivants atténués sont produits sur cellules diploïdes humaines à partir de la souche Oka découverte au Japon en

1986. Actuellement elle est reconnue par l'OMS. La commercialisation du vaccin en 1995 aux Etats-Unis a été suivie d'une politique de vaccination générale. Certains pays d'Europe comme l'Allemagne ont suivi cette campagne de vaccination de masse pour la varicelle.

Le schéma vaccinal aux Etats-Unis recommande la réalisation d'une première injection entre 12 et 15 mois et une deuxième injection vers l'âge de 4 à 6 ans. En cas de vaccination après 13 ans une deuxième injection est réalisée 4 à 8 semaines après la première dose afin d'obtenir une protection efficace.

Les contre indications du vaccin sont l'allergie à l'un des composants, une infection modérée à sévère avec ou sans fièvre, les personnes immunodéprimées, dans les suites d'une transfusion, les personnes sous traitement par corticoïdes ou salicylés et la grossesse. Il n'est pas contre indiqué chez la femme qui allaite [54].

La tolérance du vaccin est bonne. Il n'y a pas de risque de transmission du virus à l'entourage sauf en cas d'éruption post-vaccinale qui sera majeure chez une personne immunodéprimée avec un risque de 17% pour l'entourage.

Le centre américain de contrôle et de prévention des maladies (Center for Diseases Control and prevention, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)) a réalisé une surveillance épidémiologique active depuis sa commercialisation et de très nombreux résultats ont été publiés. Dans une observation du CDC 5 ans après le début de la vaccination on retrouve une diminution du taux de varicelle de 71 à 84% pour une couverture vaccinale chez les 18-35 mois de 73,6 à 83,8%. Cette réduction touche toutes les tranches d'âge même celles non vaccinées et atteste d'une baisse de la transmission du VZV dans la population générale [55]. L'efficacité vaccinale est étudiée sur le nombre de cas secondaire dans une même famille.

Il est de 78,9% dans l'ensemble, de 92% pour les varicelles atténuées et de 100% pour les formes sévères [16]. Les personnes vaccinées peuvent présenter une varicelle qui sera peu importante et le niveau de contagiosité est moins important de moitié en comparaison avec un sujet malade non vacciné. Aux Etats-Unis on a constaté l'apparition d'épidémies de varicelle dans les écoles élémentaires où la couverture vaccinale était de 96 à 99% avec des cas de varicelle peu sévère et une épidémie brève [56]. Ces cas confirment le caractère contagieux de la maladie chez une personne antérieurement vaccinée et l'insuffisance de protection par une injection unique lors d'une exposition intense en milieu scolaire. C'est pourquoi une deuxième dose est actuellement recommandée depuis Juin 2005 par le comité consultatif sur les pratiques en matière d'immunisation (ACIP).

Un vaccin combiné rougeole, rubéole, oreillon et varicelle (PROQUAD®) est disponible aux Etats-Unis. Ce vaccin combiné a comme objectif d'obtenir une meilleure couverture vaccinale à un moindre coût [57]. Son efficacité immunogène a été démontrée avec une bonne tolérance. On note simplement une augmentation des réactions fébriles de bas grade lors de l'injection du vaccin combiné en comparaison de deux injections simultanées une par le vaccin rougeole, rubéole et oreillon et l'autre par le vaccin de la varicelle. Le vaccin combiné est recommandé à partir de 12-18 mois avec un rappel dans la deuxième année de vie en respectant un intervalle de quatre semaines minimum. Un vaccin vivant comprenant un titre élevé de virus a également été développé afin de prévenir le zona et est proposé aux personnes âgées de plus de 60 ans [58].

Malgré les résultats satisfaisants sur l'efficacité et l'intérêt de la vaccination les recommandations actuelles du conseil supérieur d'hygiène publique français ne préconisent pas de vaccination de masse. Cette attitude réservée est justifiée par l'incertitude sur la durée de la protection et donc sur le schéma vaccinal à adopter, l'éventualité du déplacement de la maladie à l'âge adulte, le risque de zona et enfin un rapport coût bénéfice élevé. De nombreuses études basées sur des modèles mathématiques de vaccination de masse dans l'enfance montre un déplacement de l'âge de survenue de la maladie mais une diminution de la morbidité d'une façon générale et cela pour une couverture vaccinale supérieure à 70% [59]. De plus on note une augmentation du nombre de zona dans les 50 années après le début de la vaccination.

Une étude menée en 2003 par l'INSERM analyse les conséquences individuelles de la varicelle et évalue les effets et le coût d'une vaccination, avec ou sans sérologie préalable, d'une population âgée de 15 à 45 ans sans antécédents de varicelle [11]. La vaccination ciblée sur les sujets de plus de 15 ans réduit la morbidité et la mortalité de la varicelle. Elle prévient plus de un tiers des décès dus à la varicelle. La sélection de la population à vacciner par la sérologie est moins coûteuse et permet de réduire le nombre de vaccin de 70 à 18%.

L'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, du 19 mars 2004 ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)), recommande la vaccination en post-exposition des adultes de plus de 18 ans, immunocompétents et sans antécédents de varicelle ; la vaccination doit avoir lieu dans les 3 jours post-exposition sans obligation d'une sérologie préalable. Elle permet de prévenir la varicelle dans plus de 90% des cas.

Il recommande également la vaccination du personnel de santé immunocompétent et sans antécédents de varicelle et dont la sérologie est négative ainsi que tout professionnel en contact avec la petite enfance et toute personne en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Enfin les enfants candidats receveurs d'une greffe d'organe solide et séronégatifs devront être vaccinés dans les 6 mois précédents la greffe.

En France la vaccination n'est actuellement pas recommandée chez les femmes en âge de procréer alors qu'elle existe aux Etats-Unis et dans d'autres pays européens comme en Grande-Bretagne [32] [60] [8].

Une étude anglaise évalue le coût et le bénéfice d'un dépistage des femmes primigestes séronégatives et l'administration d'un vaccin en *post-partum* [60] [7]. La meilleure stratégie est de réaliser une sérologie aux femmes sans antécédents ou avec une histoire incertaine de varicelle et de vacciner en *post-partum* les femmes séronégatives. La réalisation d'une sérologie systématique, quelque soit les antécédents, comporte un surcroît financier important. On peut souligner également dans cette étude une particulière vigilance pour les femmes jeunes et immigrées parmi lesquelles le taux d'immunité pour le VZV est plus faible.

Le vaccin est contre indiqué chez la femme enceinte mais pas pour son entourage car le risque de contamination d'un enfant par le virus sauvage est plus important que celle par une éruption post-vaccinale. Dans la littérature on retrouve un cas de transmission du virus vaccinal d'un nourrisson de 12 mois à sa mère enceinte de 5 semaines [35]. Elle va déclarer une varicelle 16 jours après l'éruption de son fils. Le virus vaccinal est retrouvé sur les prélèvements

locaux chez l'enfant et sa mère. La grossesse est interrompue volontairement et le fœtus ne présente pas de signes d'infection virale.

Les recommandations établies par le CDC en Février 2007 préconisent de ne pas débuter une grossesse dans le mois qui suit la vaccination. Il a mis en place un registre pour suivre les femmes enceintes ayant reçues une dose de vaccin et à ce jour aucune complication ni infection foétale n'a été déclarée. Le suivi prospectif de 58 femmes enceintes ayant été vaccinées accidentellement pendant la première moitié de leur grossesse n'a pas observé de varicelle congénitale [61]. La vaccination en *post-partum* est fortement recommandée chez les femmes séronégatives et ne contre indique pas l'allaitement [54] [26]. La plupart des vaccins vivants ne passent pas dans le lait maternel. Une étude sur la recherche de VZV par PCR dans le lait maternel et chez les enfants allaités après une vaccination chez 12 femmes ne retrouve aucun prélèvement positif [54].

L'intérêt d'une immunoprotection maternelle afin de protéger son nouveau-né grâce à la transmission d'anticorps est bien démontrée par Stanley A Gall [43]. En effet l'immunisation des nouveaux-nés est largement insuffisante du fait de l'immaturation de leur système immunitaire. Les anticorps maternels sont transmis pendant le dernier trimestre de la grossesse. Ce passage d'anticorps maternels est croissant pendant la grossesse avec des taux d'immunoglobulines foetales dans le cordon supérieur à 50% des taux maternels au 3<sup>ème</sup> trimestre [43]. Ainsi la persistance des anticorps maternels transmis jusqu'à l'âge de 3 à 6 mois de vie va influencer la réponse aux infections et à une immunisation selon l'agent pathogène rencontré et le vaccin réalisé.

## 2. Immunoglobulines spécifiques

En prévention secondaire, après un contage, on trouve une place pour les immunoglobulines spécifiques du virus de la varicelle (VZIG). Ce traitement est produit à partir du plasma de donneurs. Son utilisation doit être prudente et limitée à des indications précises en raison des difficultés d'obtention et du coût. En France elles ont été retirées du marché en 1994 mais sont disponibles auprès de l'agence du médicament et font l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) spécifique. Les immunoglobulines polyvalentes n'ont aucune efficacité démontrée mais elles contiennent fréquemment un taux élevé d'anticorps anti-VZV.

Il est important de connaître les situations à risque de contagiosité pour une personne séronégative. En effet l'exposition est significative lors d'un contage intra familial, d'un contact physique proche avec une personne contagieuse et cela pendant plus de 5 minutes ou sa présence dans la même pièce pendant plus d'une heure ou dans la même chambre d'hospitalisation. Une personne est contagieuse 48 heures avant le début de l'éruption et pendant 5 à 7 jours ou jusqu'à 72 heures après l'apparition des dernières lésions cutanées.

En cas de contage chez une femme enceinte la présence d'un antécédent de varicelle est suffisant pour pouvoir affirmer une immunité contre la varicelle avec une valeur prédictive positive de 97 à 99%. En cas de doute une sérologie varicelle est réalisée en urgence car près de 80% des personnes ne connaissant pas leur statut sont immunisées [26]. La présence d'IgG traduit une infection ancienne qui est sans risque immédiat. Mais en pratique clinique les résultats ne sont pas obtenus suffisamment tôt pour adapter la prise en charge et une prévention doit alors être proposée dès le contage.

Les indications d'une injection d'immunoglobulines sont l'exposition significative d'une femme enceinte sans antécédents de varicelle ou d'une femme enceinte séronégative connue. Le traitement est administré par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à la dose de 125 UI pour 10kg avec un maximum de 625 UI [41]. Comme il faut du temps pour l'absorption des VZIG après l'injection et pour obtenir un taux efficace d'immunoprotection il faut les administrer le plus précocement possible [26]. La première raison de l'utilisation des immunoglobulines est la prévention des complications maternelles.

L'administration des VZIG dans les 72 à 96 heures après une exposition permet de prévenir ou de modifier significativement l'issue de la maladie. Si l'injection a lieu plus de 96h après l'exposition l'efficacité n'a pas été démontrée [26]. La durée d'action des VZIG n'est pas connue mais correspond au minimum à la demi vie des immunoglobulines qui est de 3 semaines.

Les immunoglobulines ne doivent pas être administrées en cas de signes cliniques de varicelle.

Le traitement par immunoglobulines ne contre indique pas l'allaitement et il n'y pas d'indication à séparer le nouveau-né de sa maman.

Dans l'étude de Enders, 97 femmes enceintes ont développé une varicelle malgré l'administration de VZIG et aucun cas de varicelle congénitale n'a été observé [6]. L'administration des VZIG permet de diminuer la maladie et donc de réduire le risque de transmission fœtale mais elle ne diminue pas la virémie.

Dans la série de Pastuszac 5 femmes enceintes ont développé une varicelle malgré l'administration de VZIG. Un cas de varicelle congénitale a été observé chez une femme ayant été traitée à J4 post-exposition [14].

La réalisation d'une étude prospective randomisée pour démontrer l'efficacité de la prévention par les VZIG manquerait de puissance du fait de la faible prévalence de la varicelle congénitale et ne serait pas éthique vu les recommandations actuelles sur le traitement préventif par immunoglobulines lors d'un contage varicelle pendant la grossesse [26].

Le coût d'un traitement par immunoglobulines spécifiques est important d'autant que depuis la diminution nette des cas de varicelle aux Etats-Unis due à la vaccination l'obtention des VZIG est de plus en plus difficile [60].

En cas de problème pour l'obtention des VZIG un traitement par Aciclovir PO 7 à 9 jours après le contage est alors recommandé.

Les nouveaux-nés à risque de développer une varicelle néonatale sévère vont également recevoir des VZIG. Ce risque touche les enfants dont la maman déclare une varicelle dans les 5 jours avant l'accouchement et jusqu'à 2 jours après ; les nouveaux-nés de mères séronégatives ayant un contage de varicelle dans les 28 premiers jours de vie [37]. On considère également à risque les prématurés de moins de 28 SA ou avec un poids de naissance de moins de 1000 g et cela quelque soit le statut immunologique de la maman car ils n'ont pas pu acquérir les anticorps maternels. La dose recommandée est de 0,5 ml/kg en IM ou IV. Ce traitement ne diminue pas le risque de contamination mais la gravité de l'atteinte. A noter que l'administration d'Immunoglobulines prolonge la période d'incubation à 28 jours donc ces enfants doivent être isolés de façon prolongée des autres enfants à risque et surveillés en hospitalisation pendant la période d'incubation de 15 jours.

Une étude de Miller menée en 1986 rassemble 281 nouveaux-nés à risque de varicelle néonatale [17]. Ces enfants ont reçus des VZIG rapidement après la

naissance en cas de varicelle maternelle dans les 7 jours précédents l'accouchement ou en cas de contagé postnatal jusqu'à l'âge de 28 jours. Dans l'étude il y a un seul cas de décès et qui n'est pas dû à une varicelle néonatale. 60% présentent une infection par le VZV sur la sérologie et seulement 48% déclarent une varicelle clinique avec une forme sévère dans 19 cas soit 14% des varicelles. Les VZIG préviennent surtout les formes néonatales sévères. L'augmentation des doses et la répétition des injections ne permettent pas d'améliorer la prévention.

Il n'y a pas d'indication à une prévention lors d'un zona maternel.

## **VI. CAT en cas de contagé ou de varicelle chez une femme enceinte**

La varicelle maternelle dans la première moitié de la grossesse expose à un risque de varicelle congénitale avec une incidence de 0,4% avant 13 SA et de 2 à 2,8% de 13 à 20 SA. En cas de varicelle au 3<sup>ème</sup> trimestre le risque de varicelle néonatale est important - 50% en cas d'atteinte maternelle dans les 3 semaines avant l'accouchement et 62% dans les 7 derniers jours de la grossesse. Lors d'une éruption maternelle dans les 5 jours avant et dans les 28 jours après la naissance le risque d'atteinte néonatale sévère est important.

La varicelle chez la femme enceinte est potentiellement grave avec un risque de décès dû à une atteinte pulmonaire.

Ces constats amènent à ne pas négliger les situations à risque de développer une varicelle chez une femme enceinte. Des études ont permis d'établir des recommandations sur la prise en charge des femmes enceintes non immunisées pour le VZV lors d'un contagé ou lors d'une varicelle [37] [38]. Ces recommandations selon « l'Evidence based medicine » sont de niveau 3 ou 4 basées sur des études de cohorte ou cas témoin.

Dans la situation d'un contagé varicelleux chez une femme enceinte il est important de pouvoir déterminer rapidement son statut vis-à-vis de la varicelle afin de pouvoir mettre en place rapidement des mesures prophylactiques dans les situations à risque (Annexe 1). Le premier point est de bien définir le contagé qui doit être intra familial, un contact physique proche avec une

personne contagieuse et cela pendant plus de 5 minutes ou sa présence dans la même pièce pendant plus d'une heure ou dans la même chambre d'hospitalisation. A noter qu'une personne est contagieuse 48 heures avant l'éruption et pendant une semaine après la début de la dernière poussée éruptive ou 72 heures après l'apparition des dernières vésicules. Ensuite il faut se renseigner si il existe un antécédent ou non de varicelle. En cas d'histoire ancienne certaine ou l'injection de 2 doses de vaccin il n'est pas nécessaire de contrôler la séropositivité car il n'y a très peu de faux positif sur les antécédents et tout risque est alors écarté [12]. Inversement lorsque l'histoire ancienne est incertaine ou même en cas de certitude d'absence d'antécédent de varicelle, on retrouve une sérologie positive dans plus de 80% des cas. La susceptibilité de contracter la varicelle en fonction des simples antécédents présente un taux de faux négatifs de 91%. Il est alors indispensable de demander une sérologie dès l'absence de certitude d'antécédent de varicelle avec la recherche d'IgG anti-VZV. Une technique d'urgence permet en quelques heures de confirmer ou non la présence d'IgG. Cet examen est réalisé dans les laboratoires spécialisés. En raison de la potentiel gravité de la varicelle chez la femme enceinte il est recommandé de débiter l'injection de VZIG dans les 72 à 96 heures post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie ou en cas d'absence d'IgG. Un traitement prophylactique par Aciclovir PO est discuté mais ne semble pas recommandé sauf en cas d'absence d'injection des immunoglobulines, en cas de facteurs de risque maternel et dans les 3 semaines précédent l'accouchement. Les facteurs de risque maternel de développer une maladie sévère sont une maladie chronique pulmonaire sous jacente, le tabagisme, une corticothérapie systémique, un déficit immunitaire ou un contagé dans la

deuxième moitié de la grossesse. Le traitement est alors proposé dans les 7 à 9 jours après l'exposition pendant 8 jours.

En cas de sérologie ancienne avec des anticorps présents dans les 7 à 10 jours après le contage, tout risque est écarté car le zona n'expose pas au risque de varicelle congénitale ni de varicelle néonatale. En cas de sérologie négative le risque de développer une varicelle est important avec une période d'incubation de 13 à 21 jours. Il est important de proposer une vaccination aux personnes de l'entourage sans antécédent de varicelle. Une sérologie préalable n'est pas nécessaire. Et en cas de sérologie maternelle négative et sans contamination pendant la grossesse le vaccin devra être proposé en *post-partum* immédiat [7]. En cas de contage dans les 3 dernières semaines de grossesse il est légitime de déclencher l'accouchement avant la virémie maternelle soit 4 à 10 jours après le contage.

En cas de varicelle déclarée chez une femme enceinte il faut surveiller la survenue de complications sur le plan respiratoire ou systémique (Annexes 2, 3 et 4). Un traitement par Aciclovir ou Valaciclovir est débuté PO dans les 24 heures qui suivent le début de l'éruption. En cas de consultation plus tardive on fait une simple surveillance. Dans des complications un traitement par Aciclovir IV est mis en place, avec un relais PO en cas d'amélioration, pour une durée de 5 à 10 jours. La patiente ne devra pas être hospitalisée en maternité ni en service de grossesse à risque. En cas de varicelle en fin de grossesse il est légitime de retarder la naissance une semaine afin que le nouveau-né bénéficie des anticorps maternels et ne présente pas une varicelle néonatale sévère (Annexe 3). Le traitement par Aciclovir PO est alors proposé de façon systématique dans les 3 semaines qui précèdent l'accouchement.

Sur le plan fœtal il existe un risque de malformations lors d'une infection survenant avant 20 SA (Annexe 2). Il faut alors réaliser une échographie dans un centre de référence et cela 5 semaines après le début de l'éruption maternelle. En cas d'anomalies typiques à l'échographie le diagnostic de varicelle congénitale est certain et une IMG sera discutée en fonction des lésions et de la demande parentale par une équipe pluridisciplinaire. Si l'échographie est normale, une amniocentèse est proposée afin de réaliser une PCR à la recherche de VZV. En cas de PCR négative le risque de varicelle congénitale est faible et la grossesse sera poursuivie avec une surveillance habituelle. En cas de PCR positive il faut renouveler l'échographie vers 22 – 24 SA ; si l'échographie est normale le risque de varicelle congénitale est très faible.

Sur le plan néonatal en cas de varicelle maternelle dans les 5 jours avant l'accouchement ou 2 jours après, en cas de contage d'un nouveau-né jusqu'à 28 jours avec une mère séronégative, ou en cas de contage chez un prématuré avant 28 SA ou de moins de 1000 g le risque de varicelle néonatale sévère est important (Annexes 4 et 5). Il faut alors réaliser une injection de VZIG au nouveau-né dès que possible avec une surveillance rapprochée. Lorsque la varicelle maternelle survient dans les 5 jours *ante-partum* ou 2 jours *post-partum* le risque de varicelle congénitale est important donc un traitement par Aciclovir IV systématique sera mis en place dès la naissance pour une durée de 10 à 15 jours. Dans les autres situations une surveillance rapprochée du nouveau-né fera débiter un traitement en cas de signes cliniques de varicelle néonatale. Il est important de penser à vacciner toutes les personnes de la famille sans antécédent certain de varicelle. En cas de contage maternel dans

les 3 semaines précédents la naissance il faut surveiller attentivement les signes de varicelle néonatale mais les immunoglobulines ne sont pas recommandées.

Les mesures d'isolement doivent également être réalisées avec une hospitalisation en dehors des maternités et isolement des sujets contacts 5 jours avant et après le début de l'éruption. En cas de varicelle maternelle dans les derniers jours de la grossesse et en postnatal la séparation maman – nouveau-né est à discuter même en l'absence d'atteinte néonatale.

## **VII. CAT en cas de contagé varicelle dans une unité de néonatalogie et dans les 28 premiers jours de vie**

L'exposition au VZV dans un service de néonatalogie pose problème car les prématurés sont privés de la protection par les anticorps maternels. En effet ils sont habituellement transmis pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Pour un nouveau-né à terme le risque de varicelle néonatale est sévère dans les 28 premiers jours de vie si la maman est séronégative donc l'exposition dans les services de maternité ne doit pas être négligée [62] (Annexe 5).

On définit une exposition significative par la présence dans la même chambre d'une personne contagieuse, le contact proche pendant 5 minutes ou la proximité pendant une heure d'une personne atteinte de varicelle ou qui va présenter une éruption dans les 48 heures. Le personnel soignant qui est exposé à un cas index et qui ne présente pas d'antécédents de varicelle doit subir une sérologie. Si elle est négative il doit être tenu à l'écart des prématurés pendant les 7 à 21 jours après l'exposition [38] [37].

Les recommandations actuelles préconisent une vaccination du personnel de santé avec une sérologie négative donc ces situations ne devraient plus être rencontrées. En pratique courante, on constate que de telles recommandations ne sont que peu connues et pas appliquées.

La première mesure de prévention est l'isolement. En effet le virus est transmis par voie respiratoire et cutanée donc les mesures d'isolement respiratoire et les règles d'hygiène sont élémentaires pour prévenir une contamination. De plus

les femmes enceintes atteintes de varicelle ne doivent pas être hospitalisées dans les services de maternité.

La prévention repose également sur l'utilisation des immunoglobulines spécifiques.

En cas de contagage chez un prématuré de plus de 28 SA ou chez un nouveau-né à terme il devra bénéficier d'une injection d'immunoglobulines si la maman est séronégative. Et à 28 SA et avant ou si le poids de naissance est de moins de 1000g il recevra des immunoglobulines quelque soit le statut de la maman. Ces mesures de prévention doivent être appliquées jusqu'à 6 semaines de vie pour un prématuré et jusqu'à 28 jours pour un nouveau-né à terme.

## CONCLUSION

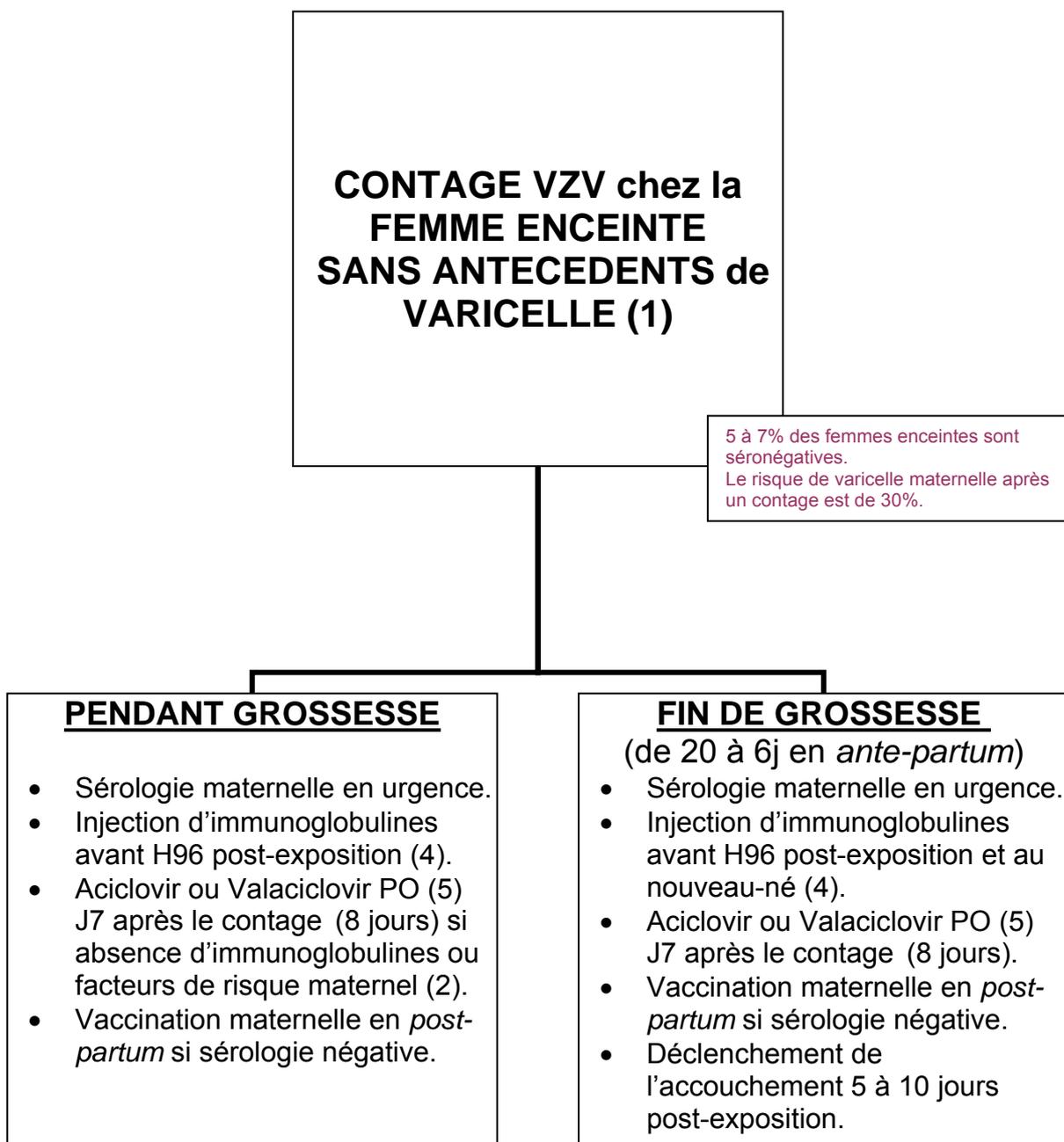
Les complications de la varicelle pendant la grossesse concernent surtout la mère et le nouveau-né plus que le fœtus. Le risque de varicelle congénitale est faible mais il est nécessaire de mettre en place une méthode fiable de diagnostic anténatal en raison de la sévérité des atteintes. L'échographie est l'examen de référence qui permet de dépister les formes sévères, le diagnostic étant confirmé par PCR sur le liquide amniotique.

Seules les complications maternelles et néonatales peuvent être prévenues par l'administration d'immunoglobulines spécifiques et la mise en place rapide d'un traitement antiviral selon les recommandations. Il existe une prévention primaire simple et efficace consistant en 2 injections d'un vaccin vivant atténué avant la grossesse. De nombreux pays comme les Etats-Unis l'utilisent en vaccination de masse depuis plus de 10 ans. En France la vaccination est limitée à une population cible et ne permet pas de protéger les femmes en âge de procréer. Le dépistage des femmes à risque commence par l'interrogatoire. L'absence d'antécédent certain de varicelle conduit à proposer une sérologie chez toutes les femmes à l'adolescence. Il serait alors légitime de proposer la vaccination en préconceptionnel, plus d'un mois avant le début d'une grossesse, aux femmes séronégatives.

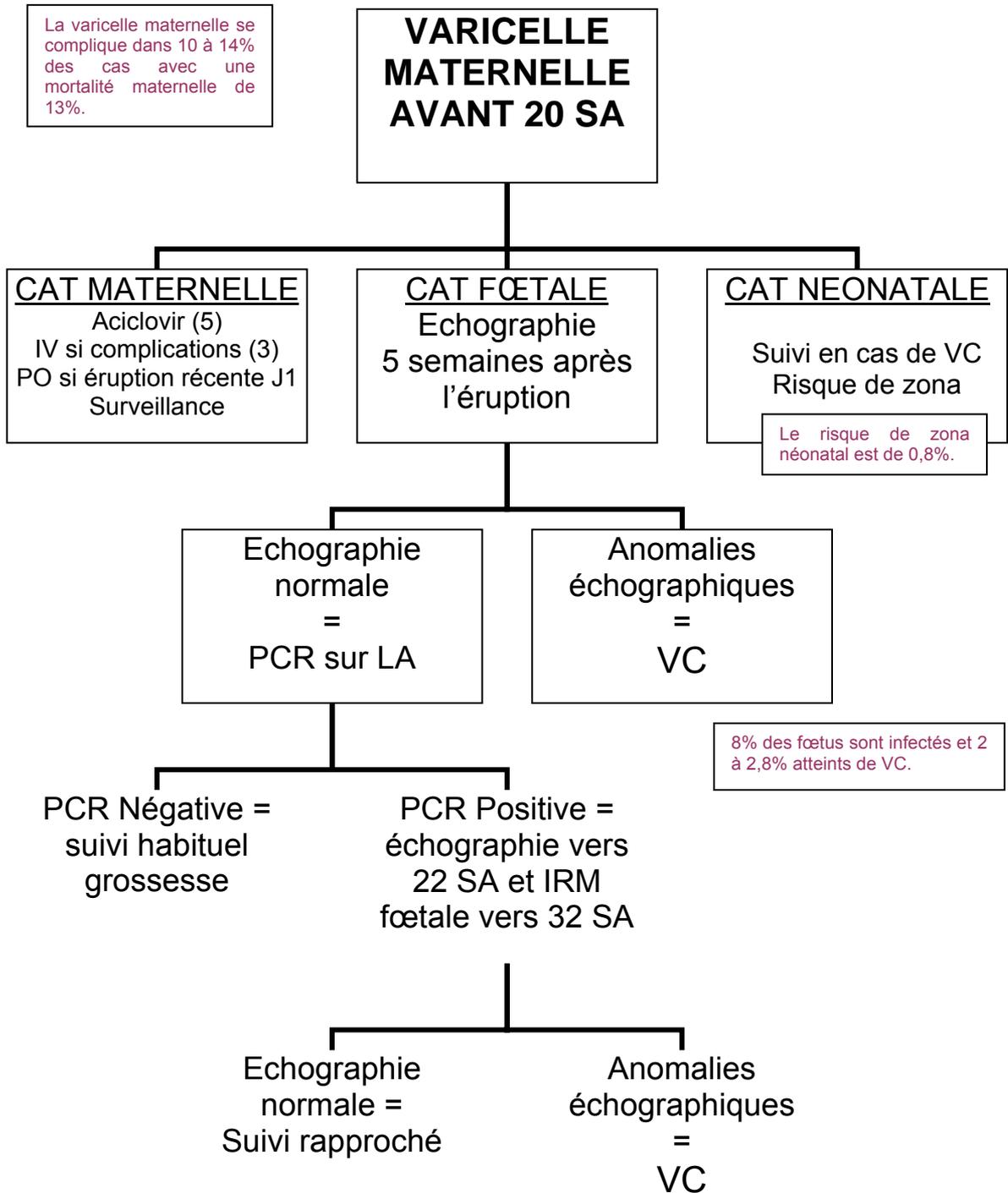
Si une varicelle authentique pendant la grossesse est relativement peu fréquente, les situations de contagio maternel et les risques s'y rapportant font partis de notre quotidien. Une démarche systématique de dépistage et de prévention éviterait bien des angoisses et des situations à risque pour la maman, son fœtus et son nouveau-né. La question de la protection du personnel soignant sans antécédents de varicelle doit aussi être abordée avec les services de médecine du travail.

## ANNEXES

### Annexe 1

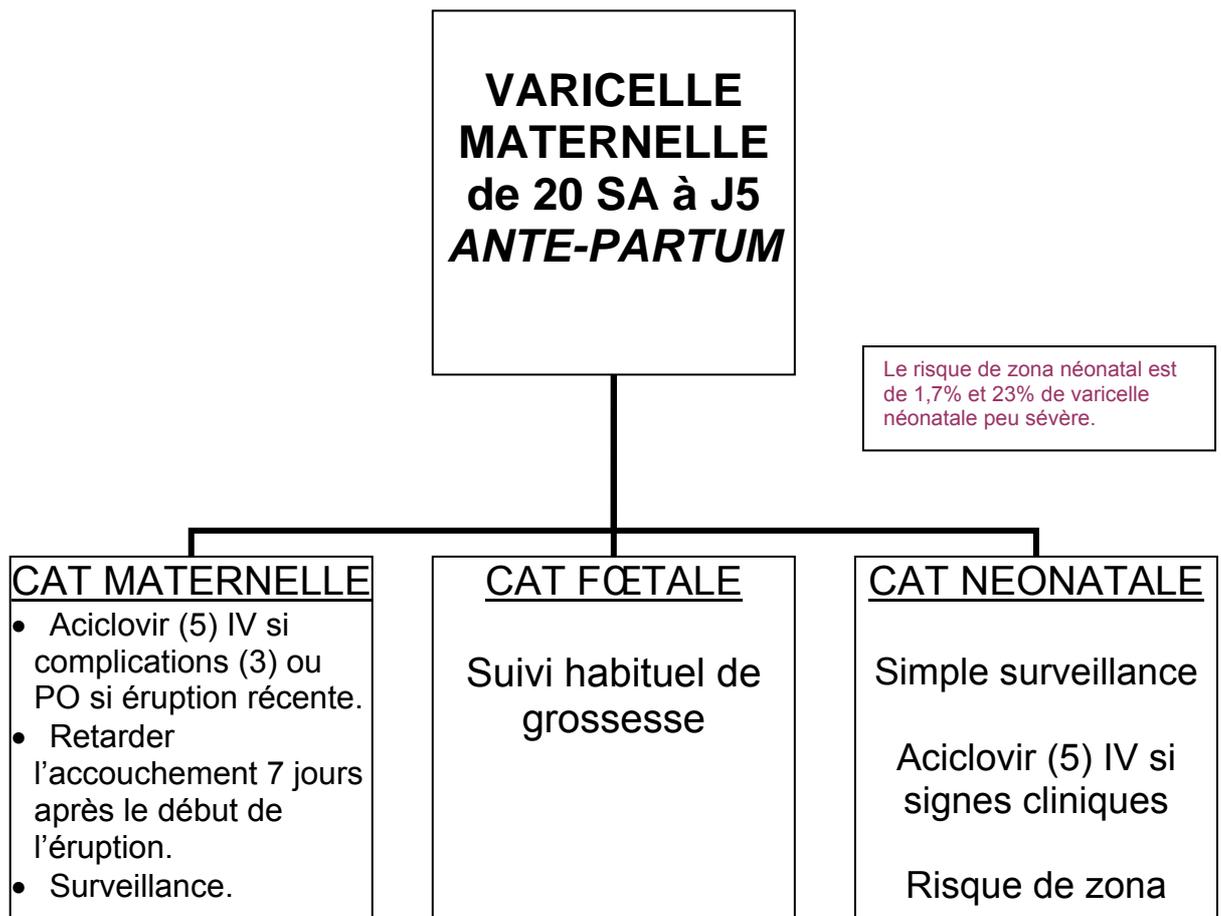


## Annexe 2

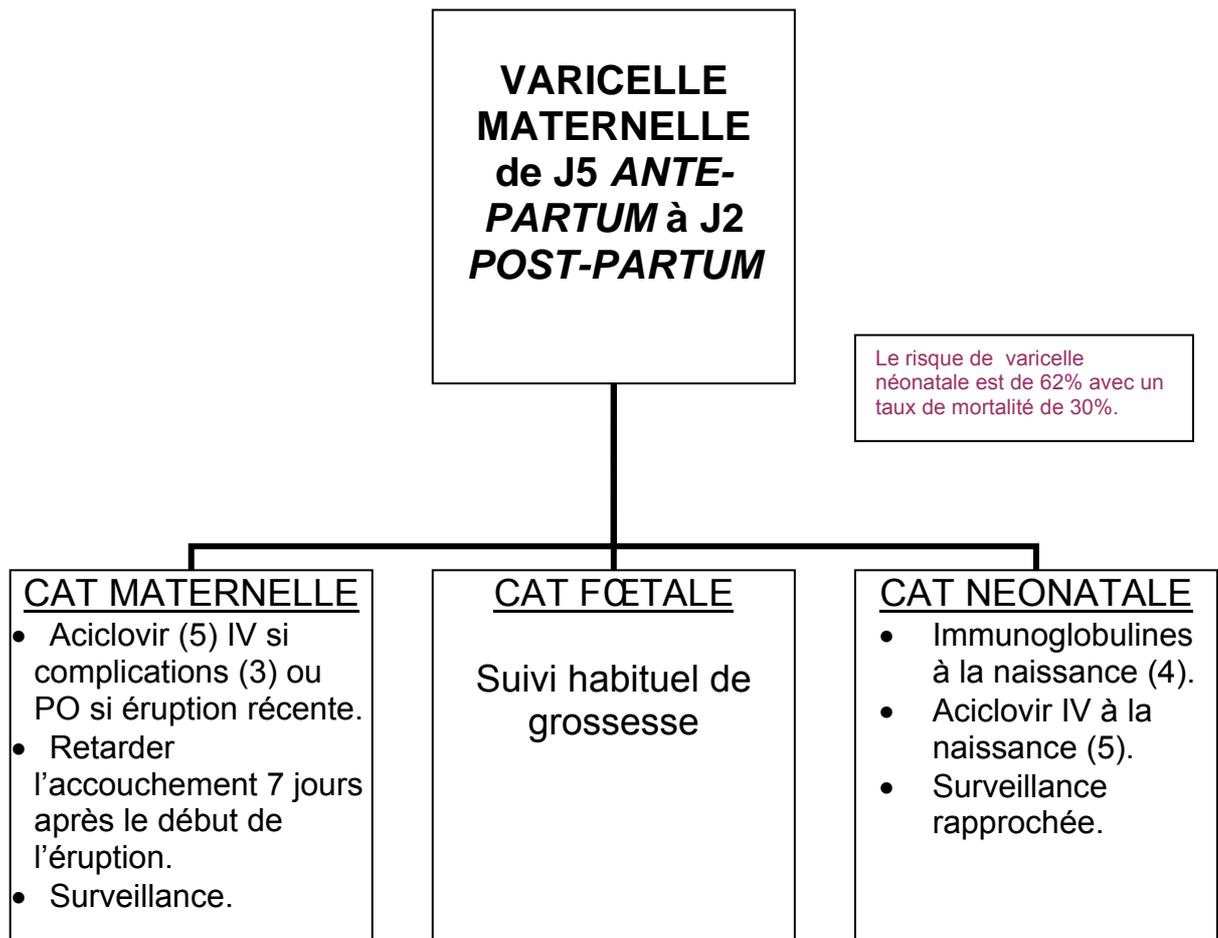


VC : Varicelle congénitale

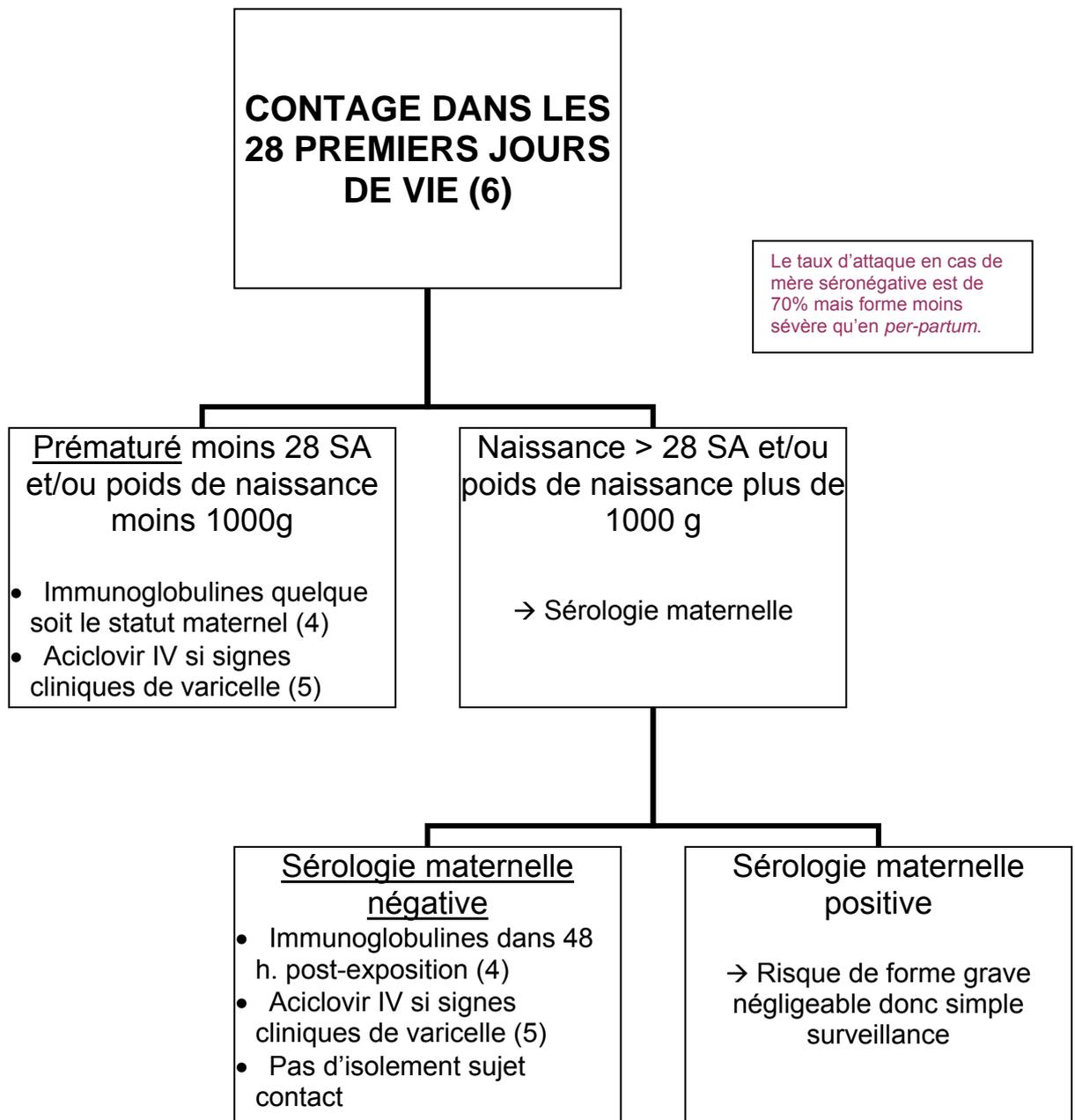
## Annexe 3



## Annexe 4



## Annexe 5



(1) L'exposition significative est définie par un contact intra familial avec une personne contagieuse ou par un contact physique proche et cela pendant plus de 5 minutes ou sa présence dans la même pièce pendant plus d'une heure ou dans la même chambre d'hospitalisation. La contagiosité commence 48 heures avant l'éruption et dure 5 à 7 jours après son début. Le zona est contagieux en cas de lésions étendues ou lors d'un contact direct.

(2) Les facteurs de risque d'une infection maternelle sévère sont une maladie chronique pulmonaire sous jacente, le tabagisme, une corticothérapie systémique, un déficit immunitaire ou en cas de contagie dans la deuxième moitié de la grossesse.

(3) Les complications maternelles sont une atteinte pulmonaire ou neurologique, une éruption hémorragique, de la fièvre en continue pendant plus de 6 jours ou de nouvelles lésions survenant à plus de 6 jours du début de la maladie.

(4) Immunoglobulines spécifiques : 125 UI / 10kg ou 0,5 ml/kg en IM et 1 ml/kg en IV ; maximum : 625 UI

(5) Aciclovir :

- PO : 800 mg × 5 / jour ou 20 mg/kg toutes les 8 heures
- IV : 20 mg/kg toutes les 8 heures

Valaciclovir PO: 1 g × 3 / jour

(6) L'exposition dans une unité de néonatalogie est définie par la présence dans la même chambre d'une personne contagieuse, le contact proche pendant 5 minutes ou la proximité pendant plus d'une heure. La contagiosité commence 48 heures avant l'éruption de la varicelle ou du

zona et dure 5 à 7 jours après son début. Le personnel soignant qui est exposé à un cas index et qui ne présente pas d'antécédent de varicelle doit subir une sérologie. Si elle est négative il doit être tenu à l'écart des sujets à risque pendant les 7 à 21 jours après l'exposition.

### **Références :**

- [26] **Tan, M.P., G. Koren, and M.R. Schleiss**, *Chickenpox in pregnancy: revisited* *Reprod Toxicol.*, 2006. 21(4): p. 410-20. Epub 2005 Jun 23.
- [37] **Heuchan, A.M. and D. Isaacs**, *The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases.* *Med J Aust.*, 2001. 174(6): p. 288-92.
- [38] **Byrne BMP., C.D.**, *Chickenpox in pregnancy.* 2001, Royal College and Obstetricians and Gynaecologists. p. 1-8.
- [41] **Sauerbrei, A. and P. Wutzler**, *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections.* *Med Microbiol Immunol.*, 2007. 196(2): p. 95-102. Epub 2006 Dec 16.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Sauerbrei, A. and P. Wutzler**, *Neonatal varicella*. J Perinatol., 2001. 21(8): p. 545-9.
2. **Grose, C.**, *Varicella Infection During Pregnancy*. Herpes., 1999. 6(2): p. 33-37.
3. **LaForet EG, L.J.C.**, *Multiple congenital defects following maternal varicella*. N Engl J Med., 1947. 236: p. 534-7.
4. **Floret, D.S.B., Brégère P.**, *Principe et efficacité de la vaccination contre la varicelle avec le vaccin VARIVAX (vaccin varicelleux vivant)*, in *Médecine Clinique pour les pédiatres. Varicelle*. 2005.
5. **Sauerbrei, A. and P. Wutzler**, *The congenital varicella syndrome*. J Perinatol., 2000. 20(8 Pt 1): p. 548-54.
6. **Enders, G., et al.**, *Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases*. Lancet., 1994. 343(8912): p. 1548-51.
7. **McKendrick, M.W., et al.**, *VZV infection in pregnancy: A retrospective review over 5 years in Sheffield and discussion on the potential utilisation of varicella vaccine in prevention*. J Infect, 2007. 4: p. 4.
8. **Bruel, H., et al.**, *Two cases of congenital varicella syndrome: plea for the varicella vaccine*. Arch Pediatr., 2004. 11(3): p. 216-8.
9. **Heininger, U. and J.F. Seward**, *Varicella*. Lancet., 2006. 368(9544): p. 1365-76.
10. **Khoshnood, B., et al.**, *Seroprevalence of varicella in the French population*. Pediatr Infect Dis J., 2006. 25(1): p. 41-4.

11. **Hanslik, T., et al.**, *Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination*. *Vaccine.*, 2003. 21(25-26): p. 3614-22.
12. **McGregor, J.A., et al.**, *Varicella zoster antibody testing in the care of pregnant women exposed to varicella*. *Am J Obstet Gynecol.*, 1987. 157(2): p. 281-4.
13. **Alanen, A., et al.**, *Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland*. *Bjog.*, 2005. 112(1): p. 50-6.
14. **Pastuszak, A.L., et al.**, *Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy*. *N Engl J Med.*, 1994. 330(13): p. 901-5.
15. **Wallace, M.R. and D.G. Hooper**, *Varicella in pregnancy, the fetus, and the newborn: problems in management*. *J Infect Dis.*, 1993. 167(1): p. 254.
16. **Seward, J.F., et al.**, *Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study*. *Jama.*, 2004. 292(6): p. 704-8.
17. **Miller, E., J.E. Cradock-Watson, and M.K. Ridehalgh**, *Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus*. *Lancet.*, 1989. 2(8659): p. 371-3.
18. **Mendelson, E., et al.**, *Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV)*. *Reprod Toxicol.*, 2006. 21(4): p. 350-82. Epub 2006 Mar 27.

19. **Kido, S., et al.**, *Detection of varicella-zoster virus (VZV) DNA in clinical samples from patients with VZV by the polymerase chain reaction.* J Clin Microbiol., 1991. 29(1): p. 76-9.
20. **Koropchak, C.M., et al.**, *Investigation of varicella-zoster virus infection by polymerase chain reaction in the immunocompetent host with acute varicella.* J Infect Dis., 1991. 163(5): p. 1016-22.
21. **McIver, C.J., et al.**, *Development of multiplex PCRs for detection of common viral pathogens and agents of congenital infections.* J Clin Microbiol., 2005. 43(10): p. 5102-10.
22. **Birchistle, K. and D. Carrington**, *Fetal varicella syndrome--a reappraisal of the literature. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection.* J Infect., 1998. 36(Suppl 1): p. 25-9.
23. **Higa, K., K. Dan, and H. Manabe**, *Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations.* Obstet Gynecol., 1987. 69(2): p. 214-22.
24. **Salzman, M.B. and S.K. Sood**, *Congenital anomalies resulting from maternal varicella at 25 1/2 weeks of gestation.* Pediatr Infect Dis J., 1992. 11(6): p. 504-5.
25. **Michie, C.A., et al.**, *Varicella-zoster contracted in the second trimester of pregnancy.* Pediatr Infect Dis J., 1992. 11(12): p. 1050-3.
26. **Tan, M.P., G. Koren, and M.R. Schleiss**, *Chickenpox in pregnancy: revisited.* Reprod Toxicol., 2006. 21(4): p. 410-20. Epub 2005 Jun 23.
27. **Dufour, P., et al.**, *Varicella and pregnancy.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 1996. 66(2): p. 119-23.

28. **Remington J., K.**, *Infectious Diseases of Fetus and Newborn infant*, ed. F. Edition. 2001.
29. **Paryani, S.G. and A.M. Arvin**, *Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella*. N Engl J Med., 1986. 314(24): p. 1542-6.
30. **Mouly, F., et al.**, *Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases*. Am J Obstet Gynecol., 1997. 177(4): p. 894-8.
31. **Alkalay, A.L., J.J. Pomerance, and D.L. Rimoin**, *Fetal varicella syndrome*. J Pediatr., 1987. 111(3): p. 320-3.
32. **Francoual C., L.J.**, *Varicelle et grossesse, in Médecine clinique pour les pédiatres. Varicelle*. 2005.
33. **Schleiss, M.R.**, *Vertically transmitted herpesvirus infections*. Herpes., 2003. 10(1): p. 4-11.
34. **Qureshi, F. and S.M. Jacques**, *Maternal varicella during pregnancy: correlation of maternal history and fetal outcome with placental histopathology*. Hum Pathol., 1996. 27(2): p. 191-5.
35. **Salzman, M.B., et al.**, *Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother*. J Pediatr., 1997. 131(1 Pt 1): p. 151-4.
36. **Harger, J.H., et al.**, *Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women*. J Infect Dis., 2002. 185(4): p. 422-7. Epub 2002 Jan 17.
37. **Heuchan, A.M. and D. Isaacs**, *The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the*

- Australasian Society for Infectious Diseases. Med J Aust.*, 2001. 174(6): p. 288-92.
38. **Byrne BMP., C.D.**, *Chickenpox in pregnancy*. 2001, Royal College and Obstetricians and Gynaecologists. p. 1-8.
  39. **Sarlangue, J.**, *Herpès et varicelle néonatales*. *J Pédiatr. Puériculture*, 2000. 13: p. 290-5.
  40. **Pons, J.C., et al.**, *Prenatal diagnosis of fetal varicella in the second trimester of pregnancy*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1995. 24(8): p. 829-38.
  41. **Sauerbrei, A. and P. Wutzler**, *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections*. *Med Microbiol Immunol.*, 2007. 196(2): p. 95-102. Epub 2006 Dec 16.
  42. **Boumahni, B., et al.**, *Congenital varicella: limits of prenatal diagnosis*. *Arch Pediatr.*, 2005. 12(9): p. 1361-3.
  43. **Gall, S.A., et al.**, *Maternal immunization to protect the mother and neonate*. *Expert Rev Vaccines.*, 2005. 4(6): p. 813-8.
  44. **Mirlesse, V., et al.**, *Persistent maternal viremia after varicella infection during pregnancy as a possible cause of false positive prenatal diagnosis of fetal infection on amniotic fluid*. *Bjog.*, 2004. 111(8): p. 885-7.
  45. **Scharf, A., et al.**, *Virus detection in the fetal tissue of a premature delivery with a congenital varicella syndrome. A case report*. *J Perinat Med.*, 1990. 18(4): p. 317-22.
  46. **Koren, G.**, *Congenital varicella syndrome in the third trimester*. *Lancet.*, 2005. 366(9497): p. 1591-2.

47. **Cuthbertson, G., et al.**, *Prenatal diagnosis of second-trimester congenital varicella syndrome by virus-specific immunoglobulin M*. J Pediatr., 1987. 111(4): p. 592-5.
48. **Mirlesse, V., et al.**, *Alphafoetoprotein and acetylcholinesterase in amniotic fluid as a factor suggesting fetal skin and nerve lesions in a case of congenital varicella syndrome*. Prenat Diagn., 2004. 24(7): p. 498-500.
49. **Schulze, A. and H.J. Dietzsch**, *The natural history of varicella embryopathy: a 25-year follow-up*. J Pediatr., 2000. 137(6): p. 871-4.
50. **Harger, J.H., et al.**, *Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women*. Obstet Gynecol., 2002. 100(2): p. 260-5.
51. **Dussaix E., M.V.**, *Le virus de la Varicelle et du Zona*, in *Médecine Clinique pour les pédiatres. Varicelle*. 2005.
52. **Mirlesse, V. and P. Lebon**, *Chickenpox during pregnancy*. Arch Pediatr., 2003. 10(12): p. 1113-8.
53. **Reiff-Eldridge, R., et al.**, *Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment*. Am J Obstet Gynecol., 2000. 182(1 Pt 1): p. 159-63.
54. **Bohlke, K., et al.**, *Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk?* Obstet Gynecol., 2003. 102(5 Pt 1): p. 970-7.
55. **Seward, J.F., et al.**, *Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000*. Jama., 2002. 287(5): p. 606-11.

56. **Lopez, A.S., et al.**, *One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose?* Pediatrics., 2006. 117(6): p. e1070-7.
57. **Knuf, M., et al.**, *Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children.* Pediatr Infect Dis J., 2006. 25(1): p. 12-8.
58. **Kimberlin, D.W. and R.J. Whitley**, *Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster.* N Engl J Med., 2007. 356(13): p. 1338-43.
59. **Brisson, M., W.J. Edmunds, and N.J. Gay**, *Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV.* J Med Virol., 2003. 70(Suppl 1): p. S31-7.
60. **Pinot de Moira, A., W.J. Edmunds, and J. Breuer**, *The cost-effectiveness of antenatal varicella screening with post-partum vaccination of susceptibles.* Vaccine., 2006. 24(9): p. 1298-307. Epub 2005 Oct 3.
61. **Shields, K.E., et al.**, *Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry.* Obstet Gynecol., 2001. 98(1): p. 14-9.
62. **Meurisse, V., E. Miller, and J. Kensit**, *Varicella in maternity units.* Lancet., 1990. 335(8697): p. 1100-1.

Titre de thèse : **VARICELLE PERINATALE**

revue de la littérature et à propos d'un cas.

---

**RESUME**

La varicelle est une maladie bénigne chez l'enfant. Ses complications pendant la grossesse concernent surtout la mère et le nouveau-né plus que le fœtus. La varicelle congénitale suite à une varicelle maternelle avant 24 SA est rare. Il est nécessaire de mettre en place une méthode fiable de diagnostic anténatal en raison de la sévérité des atteintes. L'échographie est l'examen de référence qui permet de dépister les formes sévères, le diagnostic étant confirmé par PCR sur le liquide amniotique. La varicelle en fin de grossesse expose à un risque de varicelle néonatale. Le tableau peut être sévère en cas d'éruption maternelle dans les 5 derniers jours de la grossesse et dans les 2 jours en post-partum immédiat.

Seules les complications maternelles et néonatales peuvent être prévenues par l'administration d'immunoglobulines spécifiques et la mise en place rapide d'un traitement antiviral selon les recommandations. Il existe une prévention primaire simple et efficace par un vaccin vivant atténué. Il serait légitime de proposer la vaccination en préconceptionnel aux femmes séronégatives.

A propos d'un cas de varicelle congénitale observé chez un extrême prématuré dans le service de réanimation néonatale (CHU de Nantes), nous présentons une revue de la littérature récente sur les risques d'infection fœto-maternelle par le virus de la varicelle et du zona (VZV). Nous concluons en proposant une synthèse des recommandations sous forme d'arbres décisionnels en cas : i) de contage chez une femme enceinte, ii) de contage chez le nouveau-né jusqu'à 28 jours, iii) de varicelle maternelle pendant la grossesse.

---

**MOTS-CLES** : VZV, grossesse, congénitale, néonatale, vaccination.