

Le placenta

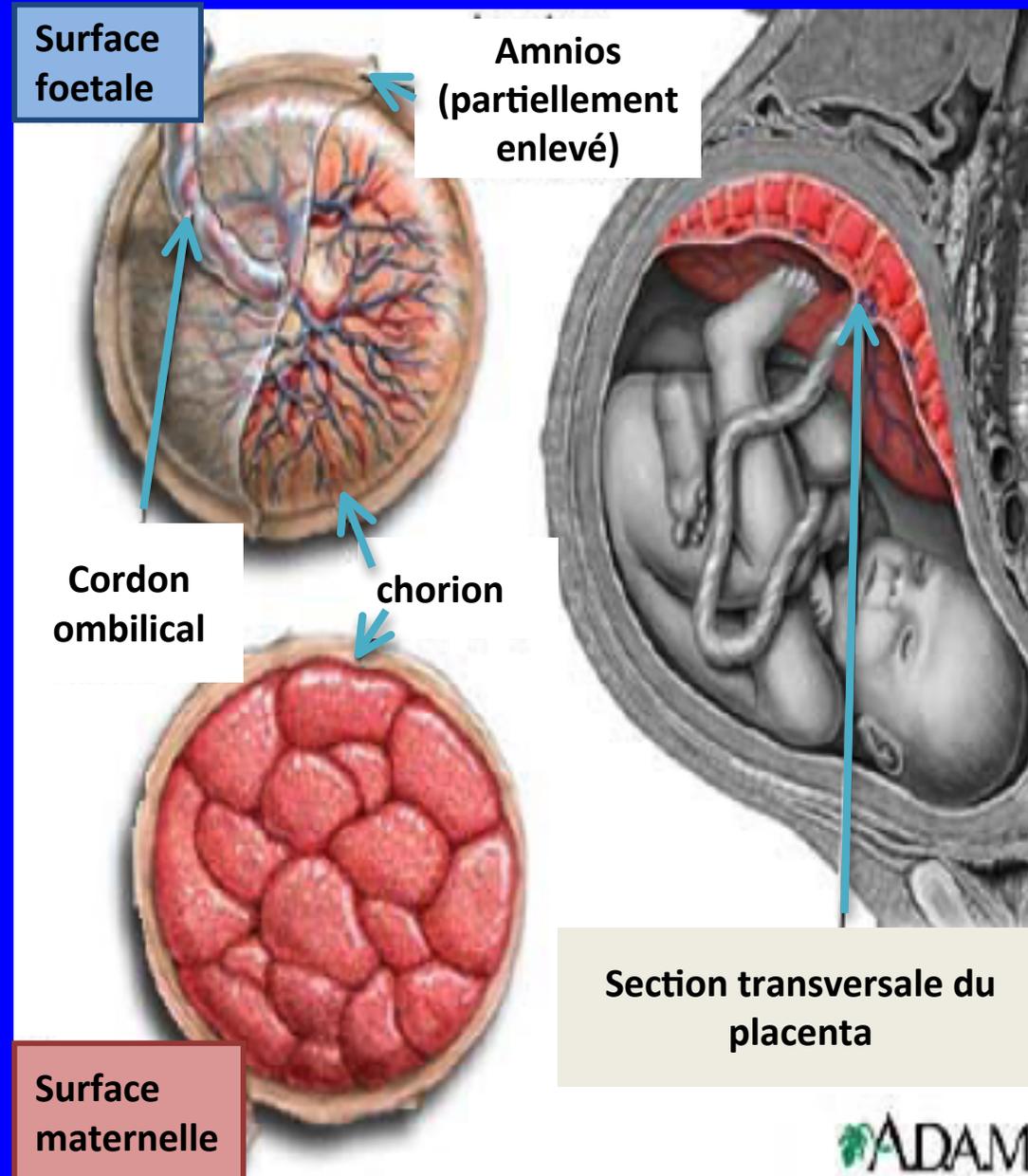
❑ **Organe qui se forme pendant la grossesse**

❑ **Assure**

- Echanges grâce à la circulation foeto-maternelle
- l'apport de nutriments
- Élimination des déchets métaboliques du fœtus
- Rôle endocrine
- Tolérance immunologique du fœtus/mère

❑ **Partie maternelle et partie foetale**

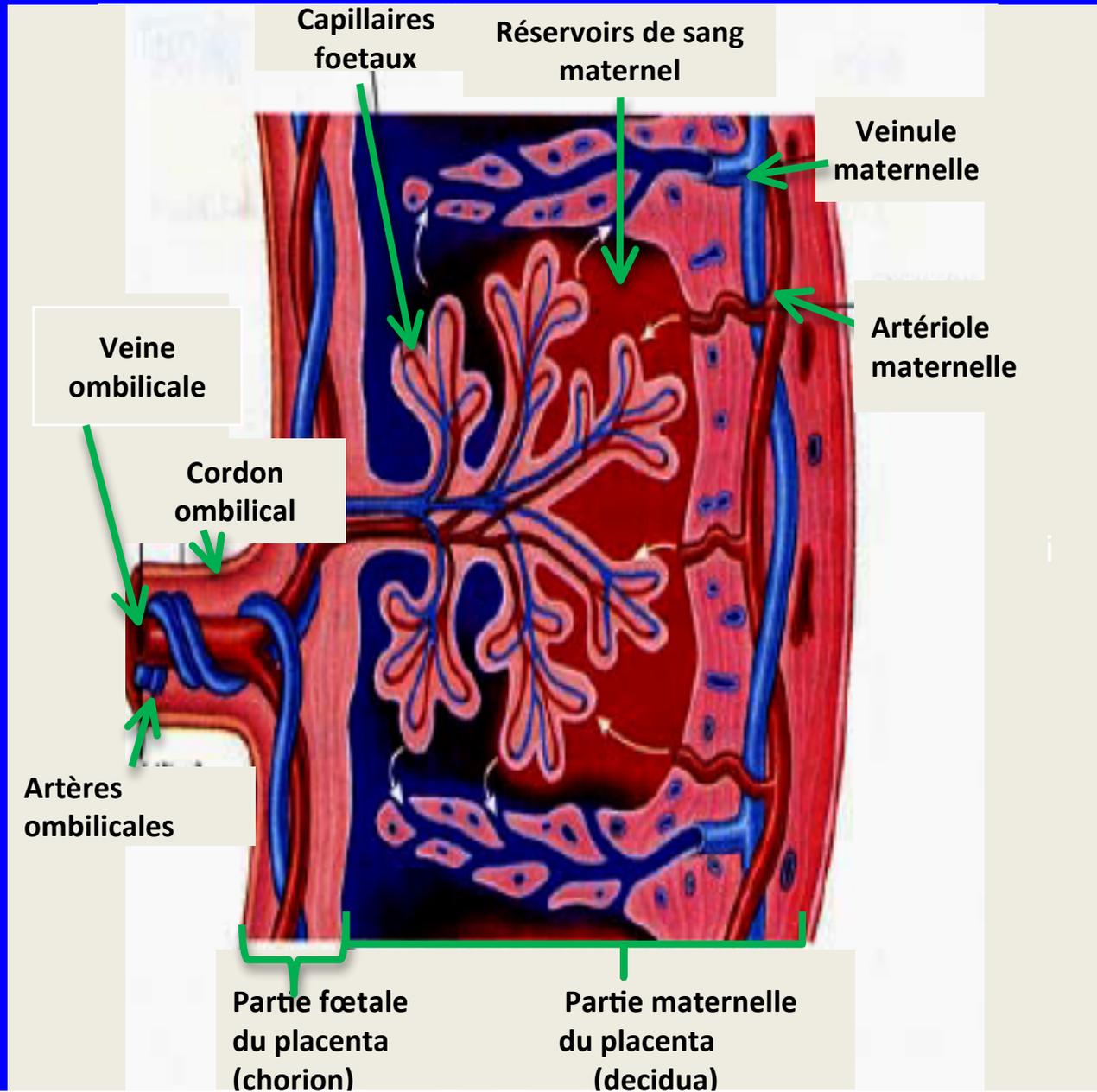
Le placenta et l'utérus de la femme enceinte



Le placenta

- ❑ **Discoïde**
- ❑ **Villeux:** villosités choriales
- ❑ **Hémo-chorial:** le trophoblaste est en contact direct avec le sang maternel
- ❑ **Chorio-allantoïdien:** les villosités contiennent des vaisseaux provenant de la circulation allantoïdienne
- ❑ **Décidual:** le tissu chorionique de la muqueuse utérine subit des modifications: la décidualisation. **Cette muqueuse** va être éliminée lors de la délivrance (décidua)

Circulations maternelle et foetale



Echanges foeto-maternels

- ❑ **Syncytiotrophoblaste polarisé**, Mb basale
- ❑ **Face apicale (maternelle)**: microvillosités riches en cholestérol, moins riches en acides gras insaturés que la membrane
- ❑ **Endothélium des capillaires foetaux** est continu mais mince: 2μ à terme, permet des échanges par diffusion
- ❑ **Jonctions de type serré** dans les capillaires placentaires
- ❑ **De nombreuses vésicules** peuvent passer à travers l'endothélium

Protection par des anticorps

❑ Anticorps maternels : protègent le fœtus

Seules les IgG passent barrière placentaire, le PM des autres est trop élevé

– Après la naissance, les IgG diminuent en quantité et le nouveau-né en synthétise vers le 3^e mois

❑ Le fœtus secrète des IgM en fin de grossesse.

– Après la naissance, le taux augmente et est stable à la fin de la 1^{ère} année

❑ Les IgA ne sont secrétées qu'après la naissance et augmentent jusqu'à 2 ans. Nourrisson fragilisé car faible sécrétion d'IgA (Protection muqueuses respiratoires et digestives)

Virus transmissibles de la mère à l'enfant (1)

☐ Famille : *Togaviridae*

- Rubéole

☐ Famille : *Herpesviridae*

- Cytomégalovirus (CMV)
- Herpès simplex (HSV2)
- Varicelle-zona (VZV)

☐ Famille : *Parvoviridae*

- Parvovirus B19

Virus transmissibles de la mère à l'enfant (2)

❑ Famille : *Rétroviridae*

- VIH
- HTLV

❑ Famille : *Hépadnaviridae*

- Virus de l'hépatite B

❑ Autres :

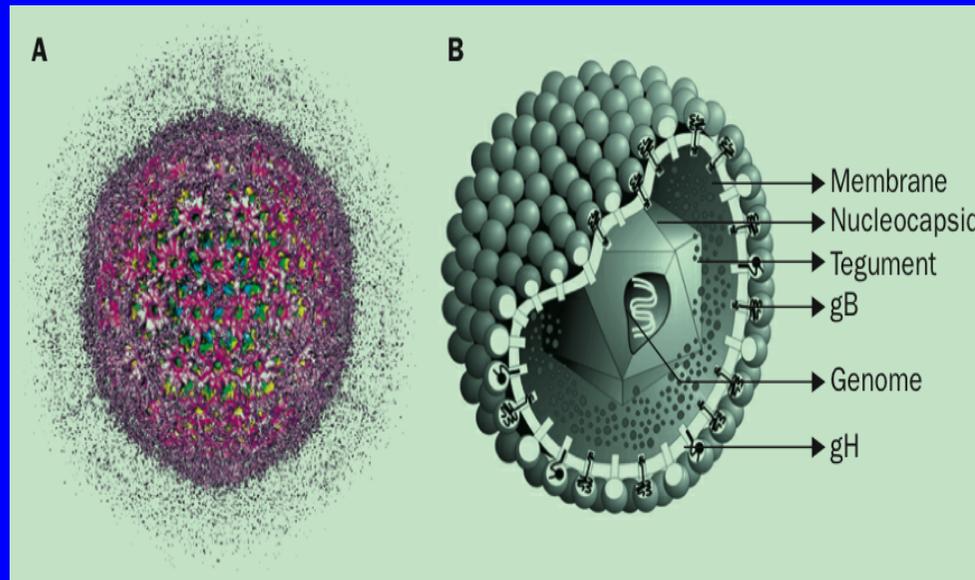
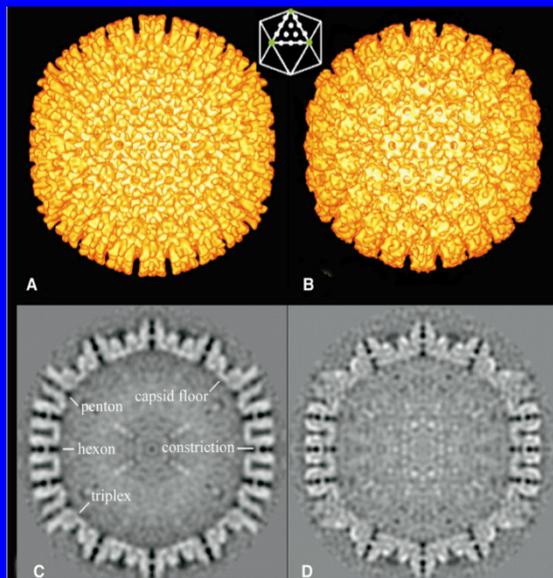
- Virus de l'hépatite C, grippe, rougeole

Circonstances du diagnostic d'une infection materno-foetale

- ❑ **suspicion de contagage chez la femme enceinte** (contact avec un enfant faisant la varicelle, ...)
- ❑ **signes cliniques évocateurs chez la mère :**
 - éruption typique ou atypique
 - fièvre, adénopathies, hépatite,...
- ❑ **signes échographiques d'embryo-foetopathie chez le foetus**
 - retard de croissance *in utero*
 - anomalies échographiques (malformations, calcifications, anasarque foeto-placentaire)
- ❑ **signes cliniques évocateurs chez le nouveau-né**
 - éruption
 - troubles neuro-sensoriels, ...

Le Cytomégalovirus (CMV)

- ❑ Famille des *Herpèsviridae*
- ❑ Persiste sous **forme latente** après la primo-infection
- ❑ **Transmission** : sang, tissus, salive, urine, sperme, sécrétions génitales, lait maternel



Circonstances du diagnostic

1. Syndrome infectieux ou découverte d'IgM chez une femme enceinte

- => recherche de primo-infection CMV maternelle
- => Pronostic d'atteinte foetale?

2. Anomalies échographiques

- => Recherche d'atteinte foetale



3. Naissance :

- syndrome infectieux ou suspicion d'infection à CMV pendant la grossesse, hypotrophie, prématurité...
=> Diagnostic chez l'enfant (infection congénitale?/infection périnatale?)

4. A distance de la naissance devant une surdité inexpliquée

- => Diagnostic a posteriori chez l'enfant

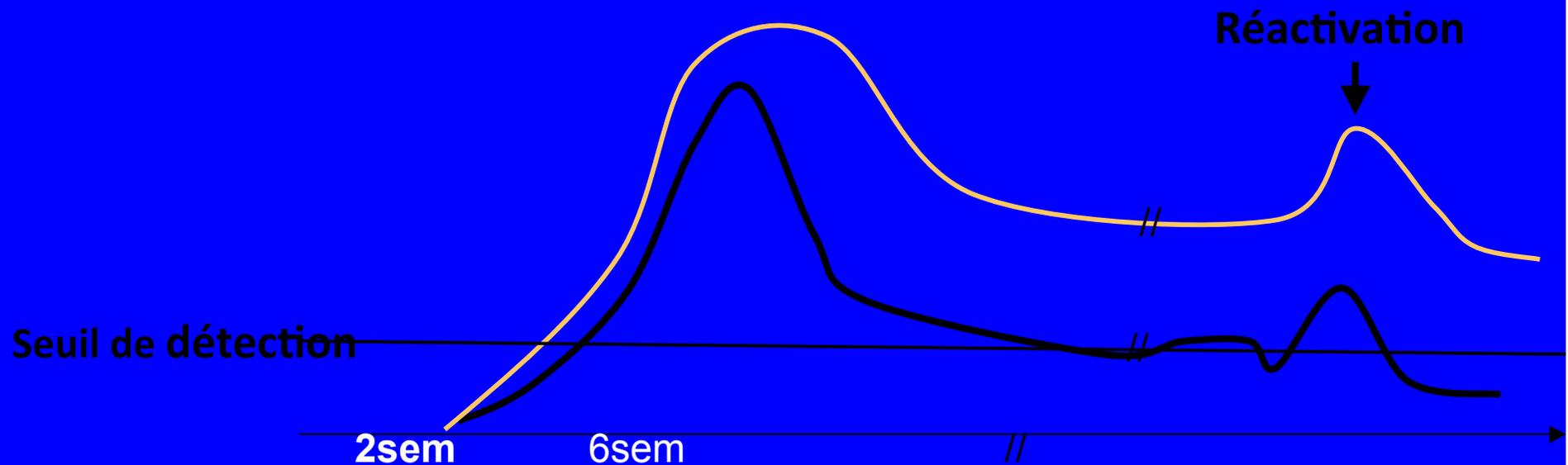
Femmes les plus exposées

- ❑ Femmes séronégatives (55% en France, S Guarin et al. J clin virol, 2001)
- ❑ Travaillant au contact des enfants de moins de 2 ans ou faisant garder leurs enfants en collectivité
- ❑ Autres : (Kenneson 2007)
 - Femmes de race noire
 - Niveau socio-économique défavorable
 - Parité

Recherche de primo-infection maternelle

☐ Sérologie :

- **IgG : ELISA**
 - Séroconversion
 - Recherche d'un sérum précoce ou antérieur à la grossesse
- **IgM : Immunocapture**
 - sensible ($\approx 100\%$ des PI)
 - peu spécifique (réactivations, activations polyclonales)



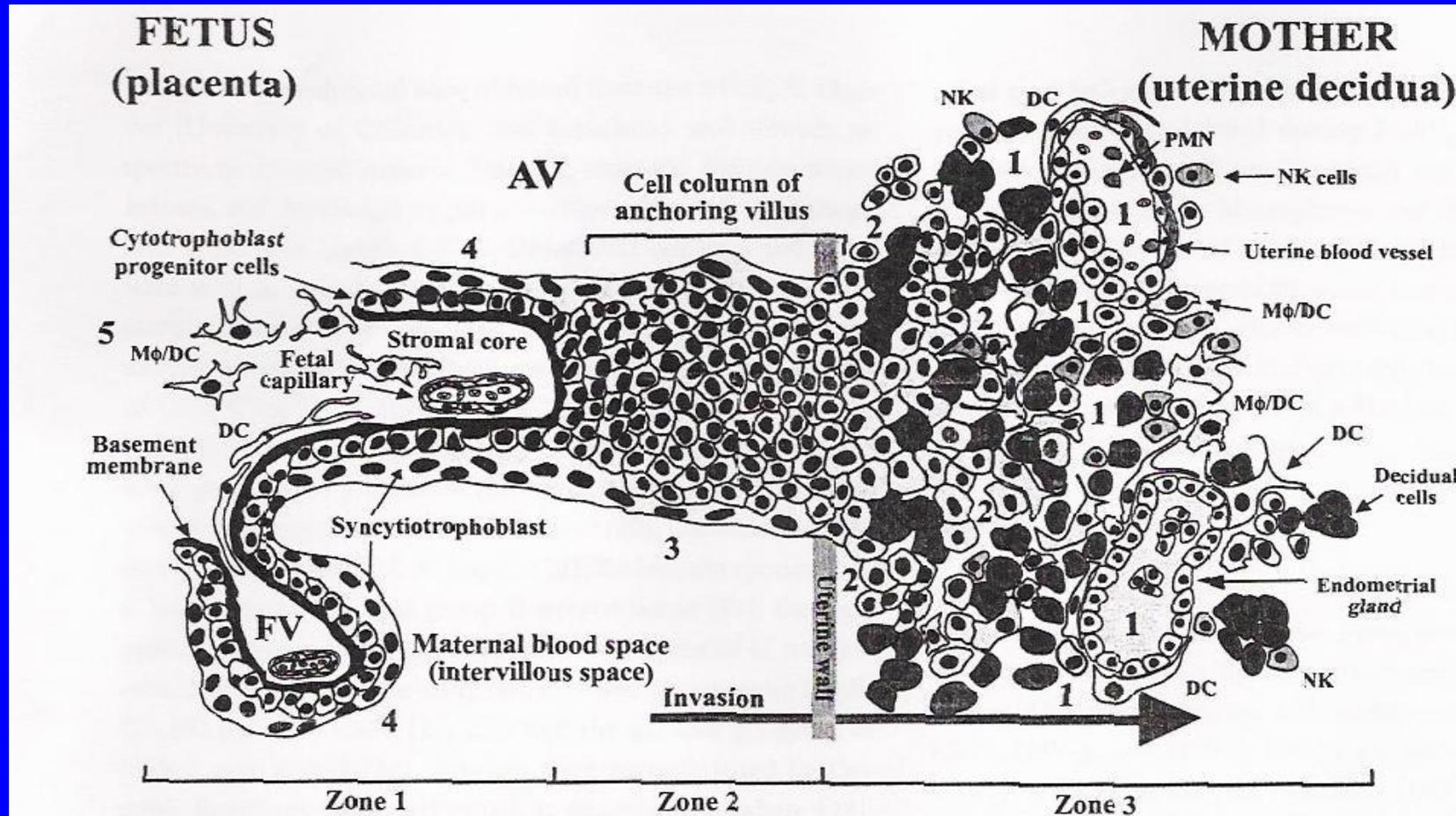
Index d'avidité des IgG

- ❑ Mesure du titre d'IgG en en présence et en absence d'urée (Urée : agent dénaturant)
- ❑ Ratio : Titre d'IgG sans urée/Titre avec urée
- ❑ Interprétation :
 - Varie selon le test utilisé :
 - Ex : <30% : infection datant de moins de 3 mois
 - >70% : infection datant de plus de 3 mois

L'infection congénitale à CMV

Contexte diagnostique

- ❑ **0,64 %** des enfants nés vivants => 11% symptomatiques
- ❑ **au cours de la primo-infection avérée:**
 - Risque majeur de transmission : **32,3%** (14,2-52,4%)
- ❑ **au cours des réinfections ou réactivations avec possibilité d'infections symptomatiques (le plus souvent réinfections):**
 - Transmission possible , risque de transmission : **1,4%**
- ❑ **situation intermédiaire :**
 - Primo-infection suspectée sur présence d'IgM : risque de transmission: **20%** (9,82-34%)
- ❑ **au cours d'une primo-infection péri-conceptionnelle survenant dans les six mois avant le début de la grossesse : Risque de transmission: 9,1%**



d'après L Pereira et al. J Virol, 2003

- ❑ Fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages sont infectés *in vivo* (immunohistochimie)
- ❑ *In vitro*, les cytotrophoblastes, à l'interface entre circulation maternelle et fœtale, sont permissifs pour le CMV
- ❑ Rôle des IgG spécifiques +/- matures (Avidité)

Les mécanismes d'échappement du CMV à la réponse immunitaire cellulaire

☐ Le mimétisme moléculaire:

- **Echappement à la lyse par les cellules NK** par expression du gène UL18 qui code pour un homologue des molécules du CMH de classe I (*Farrel, Nature, 1997*)
- **Séquestration des chimiokines** dans l'environnement cellulaire par expression d'homologues viraux des récepteurs de ces chimiokines (RANTES, MCP-1, MIP1...)

☐ L'inhibition de l'expression des molécules du CMH de

classe I et II: d'où limitation de la lyse des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques

- **dégradation des molécules CMH par rétrogradation dans le cytosol**
- **maintien des molécules CMH néoformées dans ergastoplasme (US3)**

Diagnostic d'infection à CMV chez le fœtus

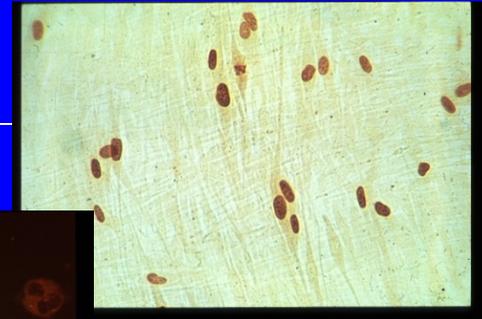
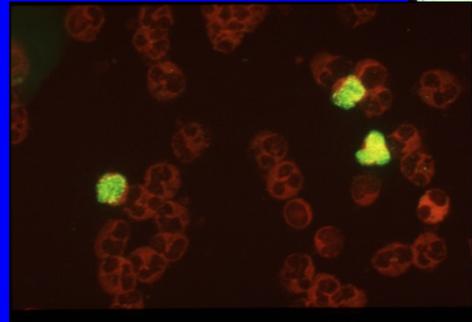
AMNIOCENTESE :

- ❑ L'existence d'une placentite (=infection du placenta) ne prouve pas l'infection du fœtus
- ❑ La présence du virus dans le liquide amniotique prouve l'infection du fœtus
- ❑ Elle peut être négative avant 21-22 sa (diurèse fœtale insuffisante) ou moins de six-huit semaines après la séroconversion
- ❑ Rechercher le virus dans le sang maternel avant amniocentèse pour éviter une contamination iatrogène (idéalement par PCR)

Méthodes

Sur le liquide amniotique

- **Isolement viral**
 - Méthode classique
 - Technique rapide 48 heures
- **PCR (ADN viral)**



	Culture	PCR
• Spécificité :	98,4-100%	96,9-97,9%
• Sensibilité :	72,4-78,5%	72,4%-81,1%

Facteurs pronostiques maternels de transmission au fœtus

- ❑ L'intensité et la durée de la réplication virale chez la mère n'ont aucune valeur pronostique de transmission fœtale
- ❑ Une réponse immunitaire maternelle de bonne qualité limite le taux de transmission :
 - maturation rapide des anticorps (avidité)
 - réponse cellulaire efficace (lymphoprolifération anti-CMV) non exploré en routine actuellement

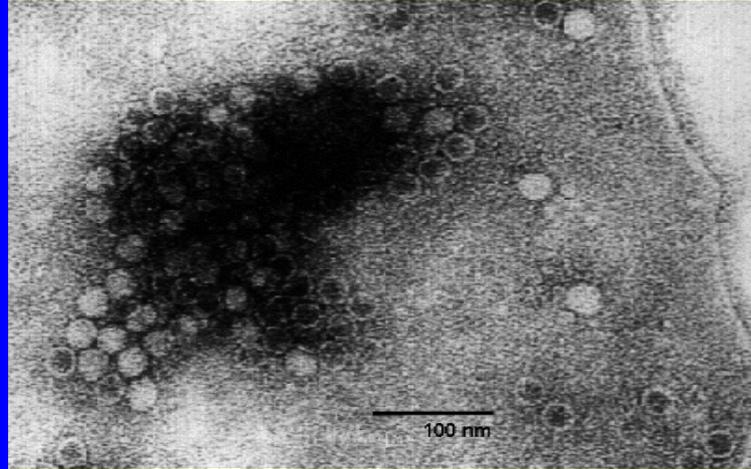
Pronostic d'atteinte foetale?

- La présence d'anomalies échographiques a une valeur pronostique forte
- L'âge de la grossesse au moment de la primo-infection est à prendre en compte
- La charge virale dans le liquide amniotique n'a pas de valeur pronostique
- La ponction de sang foetal n'est pas encore bien codifiée, elle pourrait avoir une valeur pronostique
 - beta 2 microglobuline, thrombopénie, charge virale ?

En résumé

- ❑ Il est souhaitable de rechercher le virus **en culture et par PCR** pour atteindre une sensibilité de 100%
- ❑ Permet d'éviter une interruption de grossesse (en particulier chez les femmes à haut risque de transmission)
- ❑ Ces techniques sont pratiquées dans les laboratoires possédant l'autorisation de diagnostic anténatal
- ❑ Dans le cadre d'un Centre de Diagnostic Anténatal auquel participent cliniciens et biologistes possédant un agrément de diagnostic anténatal.

Parvovirus B19 (Érythrovirus B19)



Source : ICTV

- ❑ Virus découvert en 1975 (sérums de donneurs de sang)
- ❑ *Parvoviridae*
- ❑ Virus à ADN nu très résistant
- ❑ Récepteur: Ag P érythrocytaire (glycosphingolipide)

Parvovirus B19 - Épidémiologie

- ❑ virus ubiquiste
- ❑ transmission par voie respiratoire (sécrétions, crachat, mucus)
- ❑ voie transplacentaire
- ❑ responsable d'endémies mais également d'épidémies printanières tous les 3 à 4 ans
- ❑ Séroprévalence augmente avec l'âge
 - 10 % entre 1 et 5 ans
 - 40 % entre 20 et 30 ans
 - >70 % après 60 ans

50 % des femmes en âge de procréer sont non immunisées

Fréquence de la primo-infection en cours de grossesse = 1/400

Risque majoré si femmes en contact avec des enfants en bas âge

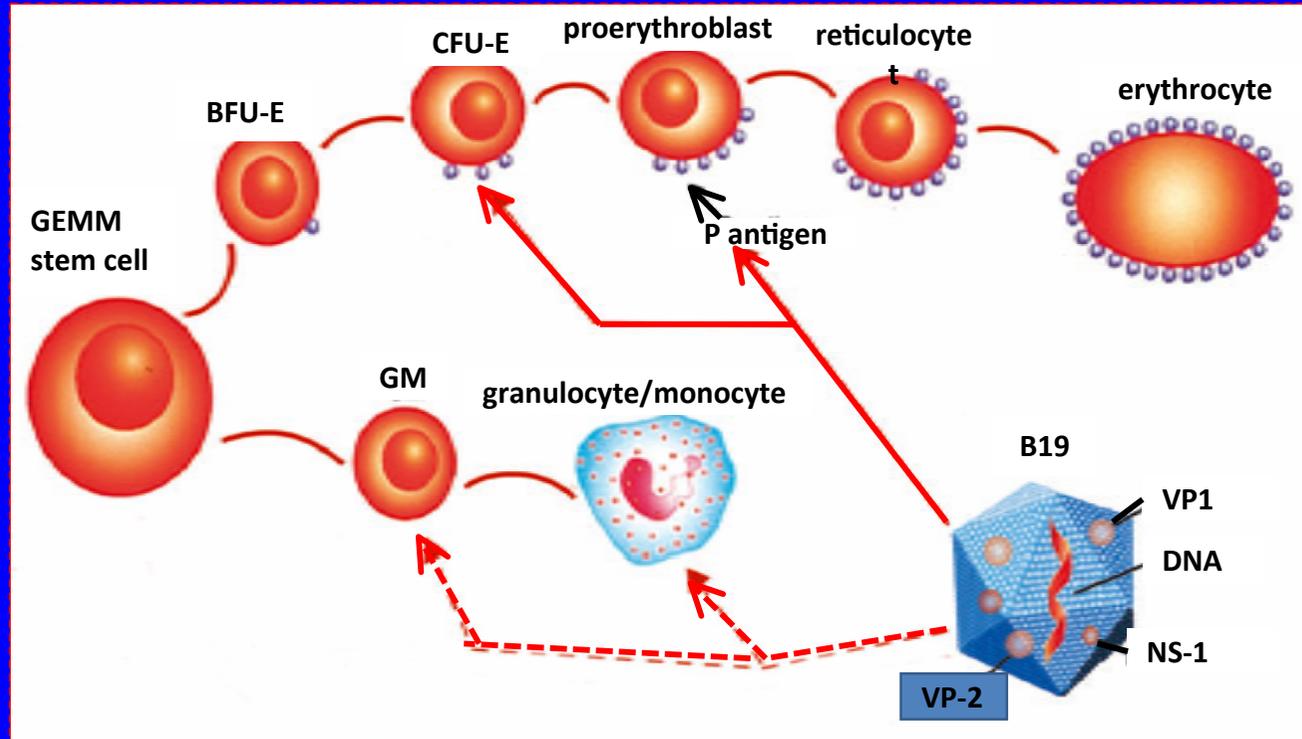
Manifestations cliniques chez l'enfant

parvovirus B19 = agent du mégalérythème épidémique

- ❑ Incubation : 4 à 14 jours
- ❑ Primoinfection
 - ❖ état pseudo-grippal fébrile
 - ❖ éruption = **rash maculopapuleux** légèrement oedémateux
 - ❖ arthralgies survenant chez 10% des enfants
 - ❖ évolution bénigne



Cellules cibles du parvovirus B19



- ❑ précurseurs érythroïdes (cycle répliatif)
- ❑ les granulocytes
- ❑ les myocytes, cellules endothéliales, cellules hépatiques

Transmission verticale

- ❑ **Passage transplacentaire au moment du pic virémique (J8-J15) possible car présence de l'AgP à la surface des cellules placentaires**

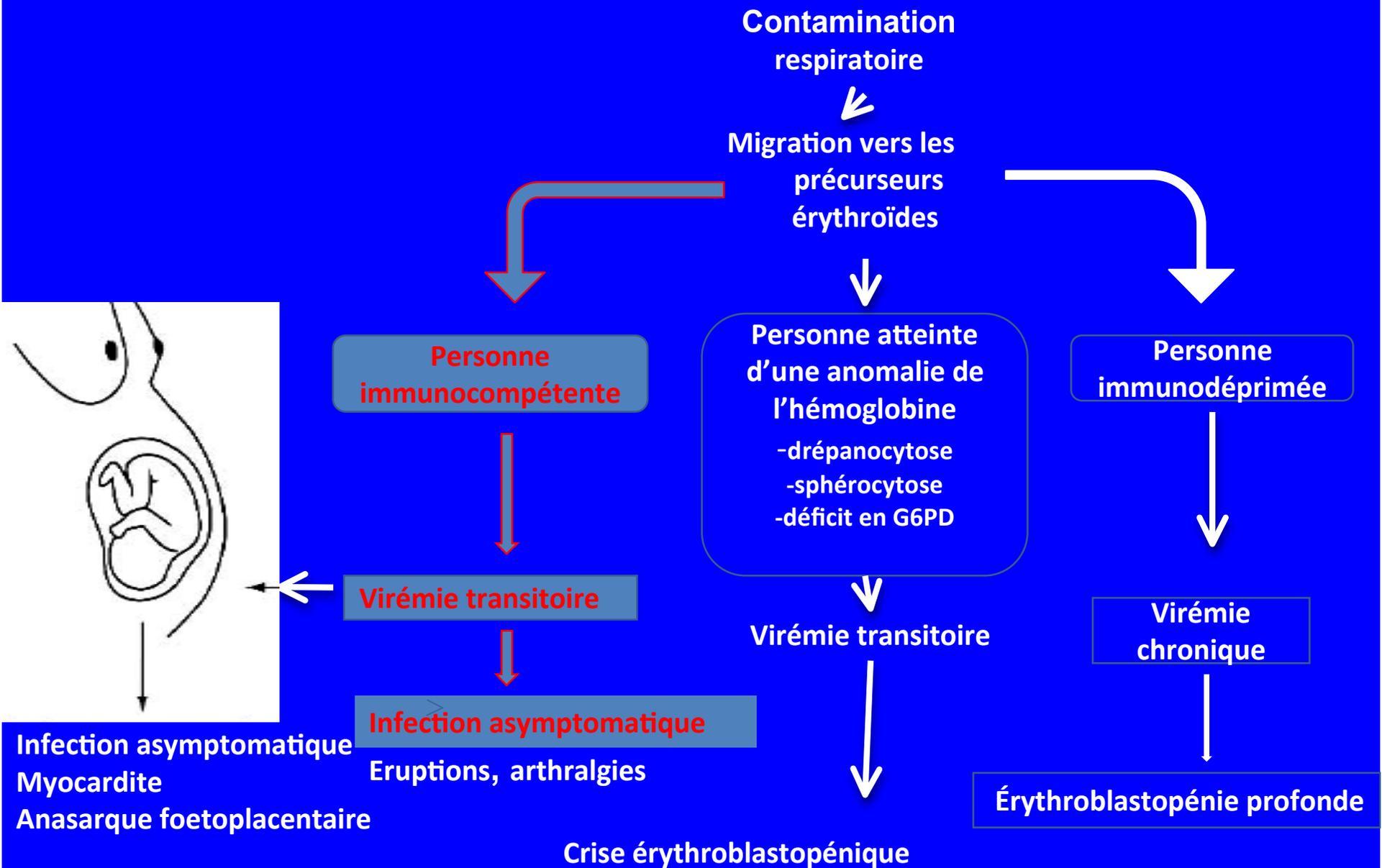
- ❑ **Risque de transmission materno-foetale variable selon le terme :**
 - **0 % : période péri-conceptionnelle**
 - **25% : 17-20 SA**
 - **60 % : 29-32 SA**

 **Conséquences pour le fœtus différentes selon le terme**

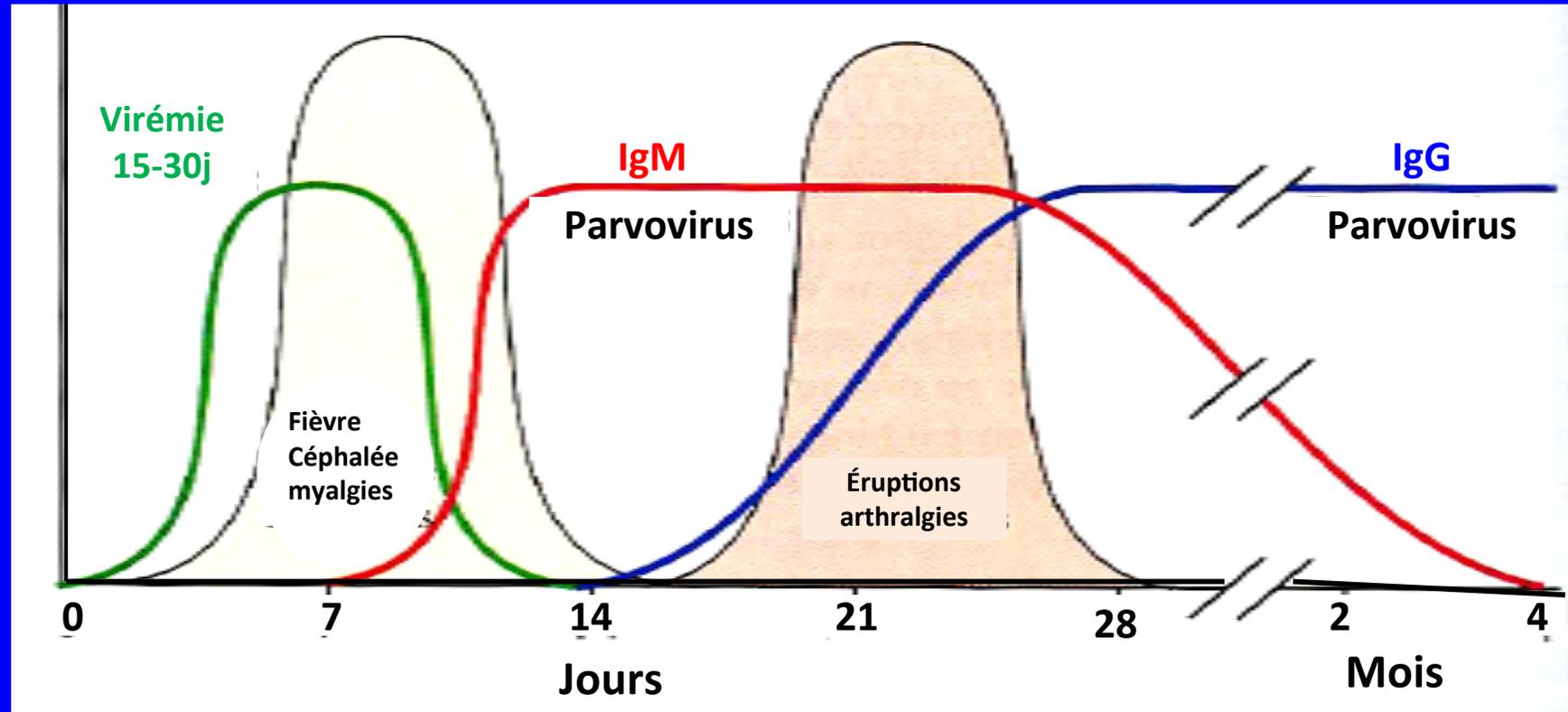
Parvovirus B19 – Pouvoir pathogène

Les manifestations cliniques dépendent d'un équilibre entre la réplication virale et la réponse immunitaire du patient

Parvovirus B19 – Pouvoir pathogène



Diagnostic biologique



Repose sur la détection des anticorps spécifiques

- ❑ **IgM** d'apparition précoce (avant la phase éruptive), persistance 2 à 4 mois
Amélioration de la spécificité des tests actuels (moins de résultats faussement +)
- ❑ **IgG** détectables 7 jours après le début des signes cliniques

Infection foetale par le parvovirus B19

- ❑ **30 % des primo-infections** à B19 de la femme enceinte entraînent une infection foetale
- ❑ **Le parvovirus B19 est responsable**
 - de 3 à 5% des avortements spontanés
 - de 7 à 15 % des morts foetales *in utero*

Parvovirus B19 et grossesse: CAT

❑ En cas de contage chez une femme enceinte: **Dépistage sérologique**

en cas de négativité : faire un 2ème prélèvement 21j plus tard (séroconversion?)

❑ Signes cliniques et/ou évidence sérologique de primo-infection

Surveillance échographique (tous les 15 jours pendant 2 mois)

- Ascite isolée/oedème modéré: Suivi échographique (régression spontanée possible)

- Anasarque:

- diagnostic d'infection foetale : recherche de l'ADN B19 par PCR* (LA)
- sang foetal (Hb).
 - » Hb >8g/dL -> surveillance échographique
 - » Hb < 8g/dL -> transfusion in utero

* Responsabilité d'un biologiste agréé

Transmission du VIH de la mère à l'enfant

- ❑ Identifiée dès les années 80
- ❑ Taux de transmission du VIH-1 variable selon les zones géographiques
 - Afrique: 30 % (50%)
 - USA: 20 à 25 %
 - Europe: 15 à 20 %
- ❑ Taux de transmission du VIH-2: 1 à 4%
- ❑ Diminution du taux de transmission dans le temps

Transmission materno-foetale

- ❑ Pas de relation avec:
 - le mode de contamination de la mère
 - la parité
 - l'origine ethnique

- ❑ Il n'y a pas de diagnostic prénatal possible

Transmission: à quel moment?

- ❑ la contamination de l'ovocyte n'a jamais été décrite
- ❑ surtout en fin de grossesse et autour de l'accouchement
- ❑ allaitement

➔ cibler la prévention sur ces périodes

Principaux facteurs de risque en dehors des aspects thérapeutiques

Facteurs maternels	<ul style="list-style-type: none">-Charge virale plasmatique élevée-Déficit immunitaire (CD4 bas)-Symptômes cliniques liés au VIH (Sida)
Facteurs viraux	<ul style="list-style-type: none">-Virus VIH-1 (vs VIH-2)
Facteurs foetaux	<ul style="list-style-type: none">-Génétique (HLA, CCR-5)-Sexe féminin-Hypotrophie
Facteurs placentaires	<ul style="list-style-type: none">-Chorioamniotite bactérienne ou parasitaire
Facteurs obstétricaux	<ul style="list-style-type: none">-Rupture prématurée des membranes-Accouchement prématuré-Infection génitale, MST-Gestes invasifs
Allaitement maternel	<ul style="list-style-type: none">-Etat maternel, (Charge virale, CD4)-Charge virale élevée dans le lait-Mastite

Transmission: mécanismes

voie placentaire

- virus libre** par l'intermédiaire du trophoblaste et des macrophages
- virus intracellulaire** par les microtransfusions mère-enfant

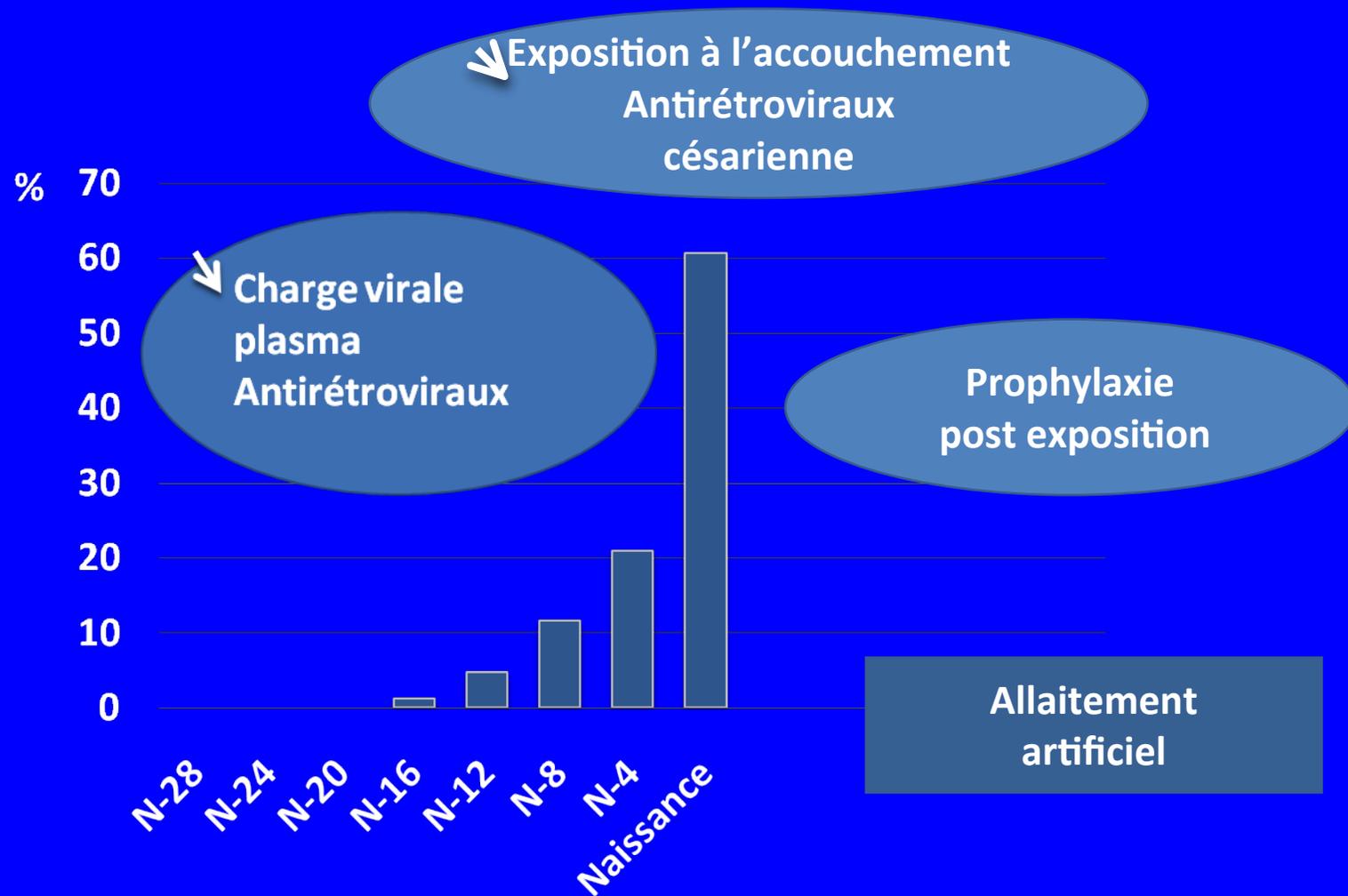
voie ascendante

- membranes rompues**
- membranes intactes:** liquide amniotique colonisé par du virus excrété au niveau du col utérin

Acquisitions récentes sur les mécanismes moléculaires de l'infection/VIH in utero

- ❑ Rôle protecteur de l'**Epap**?
- ❑ Les **cellules CD14** (présentes dans la decidua) seraient responsables de l'interaction avec le VIH
- ❑ Rôle des **cytokines proinflammatoires** (TNF α et β , IL1, IL6, IL10) et des **chimiokines** (CXCL8) dans la stimulation des immunocytes infectés
- ❑ Augmentation plus importante des **facteurs de transcription** (NF Kappa B, Cdk9, cycline T1) et **des signaux de transduction** (STAT3, 5A) dans les cellules fœtales par rapport aux cellules adultes

Transmission: moyens de la prévention



Moments de la transmission mère-enfant

Prévention de la transmission: traitement ARV

RECOMMANDATIONS FRANÇAISES 2008 Rapport Pr YENI



- ❑ diminuer le risque de transmission en obtenant une réduction maximale de la charge virale en fin de grossesse
- ❑ assurer un traitement optimal pour la mère
- ❑ préserver les options thérapeutiques futures (éviter les résistances induites par un traitement préventif)
- ❑ assurer un véritable traitement post-exposition en poursuivant le traitement ARV chez l'enfant

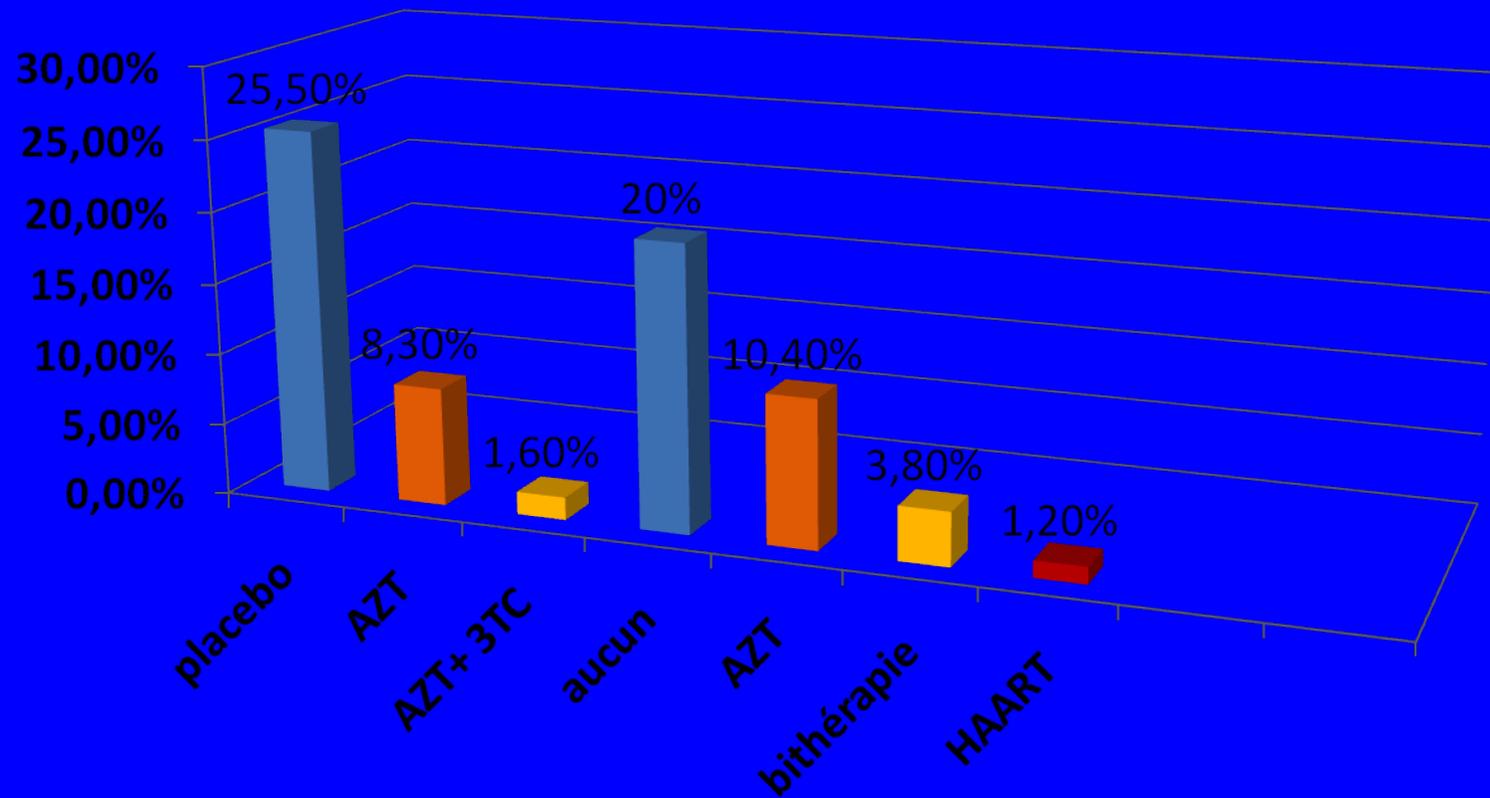
Ces objectifs sont couplés à celui de limiter au maximum les risques de toxicité médicamenteuse pour le fœtus et la mère

Prévention de la transmission: traitement ARV (6 CLASSES)

INRT	IP	INNRT	IF	II	IE
AZT (Rétrovir®)	RTV (Norvir®)	NVP (Viramune®)	T20 (Fuzeon®)	RGV (Isentress®)	MRV (Celsentri®)
ddI (Videx®)	IDV (Crixivan®)	EFV (Sustiva)			
ddC (Hivid®)	SQV (Invirase®)	ETV (Intelence®)			
3TC (Epivir®)	NFV (Viracept®)				
d4T (Zerit®)	LPV (Kaletra®)				
ABC (Ziagen®)	ATV (Reyataz®)				
TDF (Viread®)	fAMP (Telzir®)				
FTC (Emtriva®)	TPV (Aptivus®)				
	DRV (Prezista®)				

AUCUNE DES MOLECULES N'A ÉTÉ CLASSEE EN CATEGORIE A PAR LA FDA

Prévention de la transmission: traitement ARV



Prévention de la transmission

RECOMMANDATIONS FRANÇAISES 2008 - Rapport Pr YENI

- ❑ Le traitement relève d'une décision collaborative, multidisciplinaire, qui ne doit jamais être prise dans l'urgence, sauf en cas de diagnostic très tardif

- ❑ La patiente doit être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée:
 - sur la nécessité du traitement pour elle-même

 - sur son efficacité préventive

 - mais aussi sur les incertitudes concernant sa toxicité potentielle

Transmission materno-fœtale: conclusion

- ❑ Elle demeure au premier plan des risques de la grossesse chez une femme infectée par le VIH
- ❑ Nécessité d'un suivi pluridisciplinaire cohérent et individualisé
- ❑ La prévention repose sur le traitement anti-rétroviral mère + enfant
- ❑ Allaitement artificiel

CONCLUSION (1)

- ❑ Le diagnostic prénatal des maladies infectieuses et la médecine fœtale ont bénéficié des progrès de la microbiologie, de la biologie moléculaire et de l'imagerie

- ❑ Les infections *in utero*
 - contractées au début de la grossesse sont en général graves mais peu fréquentes

 - à l'inverse, contractées en fin de grossesse, elles sont le plus souvent bénignes mais beaucoup plus fréquentes

CONCLUSION (2)

- ❑ Il existe des moyens diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques pour la presque totalité des embryofetopathies
- ❑ Les nouveaux traitements seront issus des avancées de la physiopathologie des maladies infectieuses foetomaternelles et prendront en considération la sensibilité génétique individuelle aux médicaments

CONCLUSION (3)

- ❑ Si une interruption de grossesse est envisagée, elle doit dépendre de la décision parentale devant une situation expliquée par une équipe pluridisciplinaire
- ❑ On peut craindre que les Comités d'éthique, les Comités de protection de la personne, les Autorités de tutelle, mais surtout, le principe de précaution, limitent, dans l'avenir, le développement de la médecine et de la biologie foetales

Il n'y a pas de recherche sans risque et sans erreur mais il existe une recherche sans efficacité et sans espoir