

GROSSESSE GÉMELLAIRE ET SYNDROME POLYMALFORMATIF INFECTIEUX À ENTÉROVIRUS

CORTISSE N (1), BRUCK G (2), KREITZ S (1), CHANTRAINE F (2), VIELLEVOYE R (3),
SENTERRE JM (4), PIERART J (3)

RÉSUMÉ : L'infection fœtale précoce à Entérovirus (EV) est peu décrite dans la littérature. De rares cas rapportent de sévères anomalies vues à l'échographie qui conduisent à la mort fœtale *in utero* ou au décès postnatal précoce. Nous présentons le cas d'une patiente présentant une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique. L'échographie morphologique réalisée à 24 semaines d'aménorrhée révèle chez l'un des fœtus des anomalies cardiaques, cérébrales et abdominales. Le second fœtus présente un développement organique normal. Les sérologies «standards» réalisées chez la mère sont négatives et la ponction de liquide amniotique ne met pas en évidence d'anomalie génétique. A la naissance, une recherche d'Entérovirus par «Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction» (RT-PCR) se révèle positive pour les deux enfants. Ces derniers sont viables, mais présentent de sévères anomalies cérébrales causant des lourdes séquelles neurologiques. Ce cas clinique illustre la difficulté du diagnostic de l'infection congénitale à Entérovirus ainsi que ses conséquences potentielles.

MOTS-CLÉS : Entérovirus - Infection congénitale - Diagnostic - Grossesse gémellaire

TWIN PREGNANCY AND POLYMALFORMATIVE SYNDROME BY ENTEROVIRUS

SUMMARY : Prenatal diagnosed congenital infection by Enterovirus is rarely described in the literature. A few case reports describe severe abnormalities observed by ultrasound that have led to spontaneous intrauterine demise or early death of the newborn. We report the case of a dichorionic diamniotic twin pregnancy. At 24 weeks of gestation, the second trimester ultrasound examination shows cardiac, brain and abdominal abnormalities in one of the fetuses. The other fetus has a normal appearance. "Standard" serological tests conducted on the mother are negative and amniocentesis reveals no genetic abnormality. After birth, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (PCR) on samples of blood, ascites and stool reveals to be positive for Enterovirus in both newborns. Both are viable and exhibit severe brain abnormalities with severe neurological sequelae such as cerebral palsy, visual and hearing impairment. This case report illustrates the difficulty of prenatal diagnosis of congenital Enterovirus infection and informs about its possible neurological sequelae.

KEYWORDS : Enterovirus - Congenital infection - Diagnosis - Twin pregnancy

INTRODUCTION

Les Entérovirus (EV) humains sont des virus de petite taille non enveloppés à acide ribonucléique (ARN) simple brin. Ils sont ubiquitaires et appartiennent à la famille des *Picornaviridae*. Dans la classification actuelle, le genre EV renferme 9 espèces EV (nommées EV A, B, C, D, E, F, G, H et J) et 3 espèces Rhinovirus. Chaque espèce EV contient de nombreux sérotypes (on retrouve, par exemple, parmi l'espèce EV B, les virus Coxsackies A9 ainsi que les virus Coxsackies B 1-6 et les échovirus A (1).

Dans nos régions, la transmission des EV survient, le plus souvent, en été et en automne. Ils sont parmi les virus les plus communs infectant les humains et causent environ 10 à 15 millions d'infections aux Etats-Unis chaque année

(2). Les EV se répandent classiquement par transmission oro-fécale ou par gouttelettes et sont très résistants dans l'environnement (3). La transmission au nouveau-né peut être anté-, per- ou postpartale.

Chez la femme enceinte, l'infection est le plus souvent asymptomatique ou bénigne et passe inaperçue. Le taux de transmission et le type d'atteinte semblent dépendre du moment de survenue de l'infection. Dans l'espèce humaine, la transmission prénatale de ce virus s'effectue par voie transplacentaire ou par voie ascendante, quoique celle-ci semble plus rare (4-7).

La transmission tardive *in utero* a bien été démontrée par des modèles animaux ainsi que par des observations chez l'Homme (6, 8-9). Dans ces cas, l'infection peut s'exprimer par une éruption maculopapuleuse étendue, d'autres lésions cutanées, une pneumonie sévère, une myocardite ou par une méningo-encéphalite (10-12). Ces infections peuvent être graves ou mortelles. Durant les premier et deuxième trimestres, la transmission de l'EV est moins décrite dans la littérature.

En cas de transmission postpartale, l'infection à EV chez le nouveau-né est le plus fréquemment asymptomatique (13). Chez l'enfant symptomatique, les manifestations cliniques

(1) Service de Pédiatrie, Hôpital St. Nicolas, Eupen, Belgique.

(2) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Service de Néonatalogie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(4) Service de Biologie moléculaire, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

sont variées, allant d'un simple syndrome fébrile jusqu'au sepsis accompagné de défaillance multiviscérale, hépatite, myocardite et/ou encéphalite (13-15).

CAS CLINIQUE

Une patiente de 32 ans, 4^{ème} geste et 3^{ème} pare, se rend à la consultation d'échographie morphologique à 24 semaines d'aménorrhée (SA). La patiente présente une grossesse spontanée, gémellaire (bichoriale biamniotique). Elle souffre d'obésité de type gynoïde et ses antécédents sont sans particularité. L'examen échographique réalisé à 24 SA révèle plusieurs anomalies chez un des deux bébés.

Chez le jumeau 1 (J1), de sexe masculin, les biométries sont au percentile (P) 10, avec un doppler ombilical normal. Au niveau cardiaque, de petites oreillettes hyperéchogènes, calcifiées et peu contractiles sont mises en évidence (Figure 1). A l'étage abdominal, l'examen révèle une ascite abondante ainsi que des calcifications hépatiques (Figure 2). Au niveau cérébral, on observe une ventriculomégalie bilatérale légère à modérée de 11 mm qui, par la suite, se présente comme une dilatation uniquement du côté gauche de 13 mm à 31 SA. Le diamètre bipariétal et la circonférence crânienne deviennent ensuite inférieurs au P10. On note également la présence de pieds bots bilatéraux.

Le jumeau 2 (J2), de sexe féminin, présente un examen strictement normal à l'échographie morphologique initial ainsi que par la suite.

Devant ces anomalies chez J1, un bilan est réalisé. Les sérologies ToRCH (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, herpès) sont sans particularité. Les sérologies élargies (*Borrelia*,

Listeria, adénovirus et hépatite A) reviennent également négatives. La recherche de l'immunité pour le pool des échovirus et virus Coxsackie montre des IgA négatifs et des IgG positifs (47 Ua/ml). Une ponction de liquide amniotique (PLA) est réalisée à 31 SA chez les deux jumeaux. L'analyse génétique ne révèle aucune anomalie.

Après discussion éclairée, les parents ne souhaitent pas envisager d'interruption médicale de grossesse pour J1 et s'orientent vers une prise en charge néonatale. Une cure de maturation fœtale par Celestone® est administrée à 29 SA et 6 jours, avec un rappel à 32 SA et 3 jours. Une césarienne est réalisée à 32 SA et 4 jours, en raison d'une mise en travail spontanée et d'une présentation en siège.

A la naissance, J1 (XY) pèse 1.900 g (P50), mesure 38 cm (P3) et son périmètre crânien (PC) est de 28,4 cm (P17). Le score d'Apgar est de 7/9/9. L'examen clinique met en évidence une dysmorphie, avec de petits yeux, un œdème du cou «en pèlerine», un *metatarsus adductus* réversible bilatéralement ainsi qu'un abdomen ballonné et distendu. La motricité spontanée est pauvre et l'enfant présente une hypotonie globale.

La recherche étiologique des anomalies aboutit à la détection d'EV par RT-PCR sur les prélèvements de selles et d'ascite. La recherche *a posteriori* d'EV par RT-PCR sur les liquides amniotiques, prélevés à 31 SA, montre également, pour les deux fœtus, la présence d'ARN viral en un nombre important de copies. Les échantillons prélevés étaient malheureusement trop peu importants pour réaliser le typage de l'EV.

Figure 1. Anomalies cardiaques - petites oreillettes calcifiées.

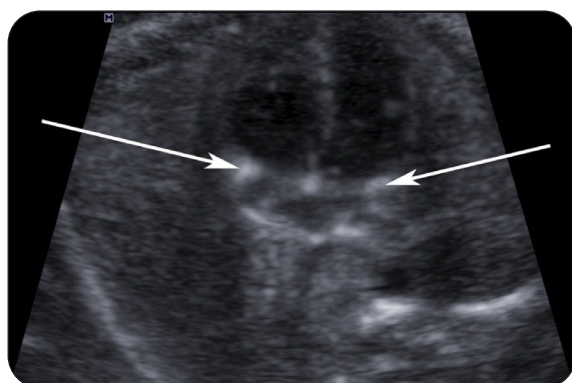


Figure 2. Anomalies abdominales - ascite et calcifications hépatiques.

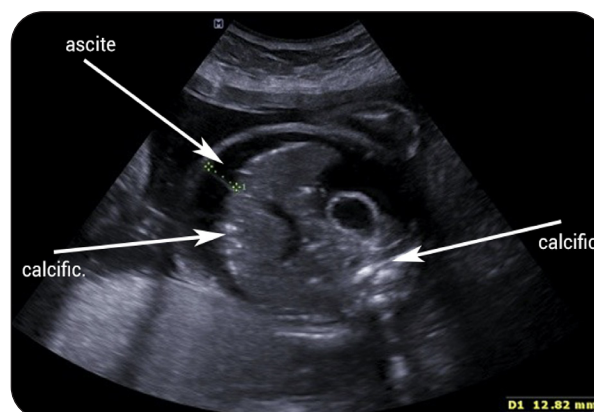


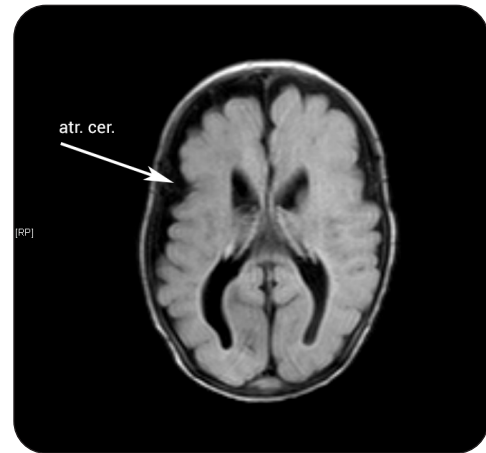
Figure 3. RMN cérébrale J1 : atrophie cérébrale avec une dilatation ventriculaire, une agénésie du *septum pellucidum*, une agénésie partielle du corps calleux et une atrophie du thalamus gauche.



Durant son séjour en néonatalogie, J1 ne présente pas de perturbation des tests hépatiques et pas de «sepsis like» syndrome. Sa fonction cardiaque est normale, malgré la présence d'importantes calcifications. Son état est stable et ne nécessitera pas l'administration d'un traitement antiviral ou d'immunoglobulines. Il présente, cependant, une dégradation respiratoire et clinique à 27 jours, mise en relation avec l'apparition d'une virémie à EV (RT-PCR sur le sang positive). L'évolution est rapidement favorable, sans traitement étiologique.

Sur le plan neurologique, l'évolution montre l'apparition, à l'électroencéphalogramme, de convulsions électriques asymptomatiques. Les échographies transfontanellaires, répétées après la naissance, ne révèlent qu'une dilatation des ventricules latéraux. Une résonance magnétique nucléaire (RMN) cérébrale, réalisée à un mois de vie, met en évidence une agénésie partielle du versant postérieur du corps calleux, une agénésie septale, un écartement des cornes frontales, une absence de thalamus du côté gauche ainsi que des lésions d'atrophie cérébrale à prédominance frontale (Figure 3). Le fond d'œil montre une papille et une macule normales pour chaque œil. Les potentiels évoqués auditifs et les oto-émissions provoquées sont absents. A huit mois de vie, l'enfant présente un examen moteur perturbé.

Figure 4. RMN cérébrale J2 : atrophie cérébrale avec une majoration des espaces sous-arachnoïdiens.



Le diagnostic d'infirmité motrice cérébrale de type hypotonique, compliqué de troubles visuels et auditifs sévères, est posé. Sa pathologie épileptique évoluera vers un syndrome de West.

A la naissance, J2 (XX) pèse 1.485 g (P21), mesure 39 cm (P13) et son PC est de 28,5 cm (P30). Le score d'Apgar est de 3/6/8. Elle développe une tachypnée transitoire et son examen montre une hypotonie qui persistera par la suite. Sa mise au point en néonatalogie révèle également une infection congénitale à EV. L'échographie cérébrale postnatale est dans les limites de la normale. A 27 jours, par contre, J2 présente, comme son frère jumeau, une dégradation respiratoire avec bradycardie, désaturation et une altération de l'état général. Ces signes cliniques sont, également, mis en rapport avec une virémie à EV en un nombre important de copies.

La RMN réalisée à 1 mois de vie démontre des lésions d'atrophie diffuses, affectant l'ensemble des structures cérébrales et s'exprimant également sous forme d'une majoration volumétrique du système ventriculaire (Figure 4). A huit mois de vie, l'enfant présente, comme son frère jumeau, une infirmité motrice cérébrale accompagnée d'un retard psychomoteur, de troubles auditifs et visuels ainsi qu'une épilepsie sévère. Malgré la lourde symptomatologie neurologique, les ponctions lombaires réalisées à la naissance ainsi que lors des réinfections sont négatives pour l'EV.

DISCUSSION

L'infection congénitale à EV du premier et deuxième trimestres de grossesse apparaît moins évidente et est moins décrite dans la littérature qu'en fin de grossesse (4). Certaines études ont montré que les infections placentaires à EV sont associées à une mortalité fœtale et néonatale élevée, ainsi qu'à une sévère morbidité néonatale (16, 17). Un lien entre les fausses couches précoces et les infections à EV a, par ailleurs, été démontré (18). Des anomalies congénitales cardiaques sont mises en relation avec des infections maternelles au virus Coxsackie du groupe B, essentiellement B3 et B4 (19, 20).

Actuellement, les données concernant l'association d'anomalies congénitales majeures et d'infections maternelles à EV se contredisent et il n'y a pas de consensus dans la littérature scientifique (21). Des anomalies sévères sont peu décrites et souvent accompagnées du décès du fœtus ou du nouveau-né après quelques jours de vie : une publication décrit une infection à EV 71 avec un tableau relativement similaire au nôtre, bien que l'enfant soit mort-né. Les anomalies échographiques démontrent une hépatomégalie, accompagnée de calcifications hépatiques, d'ascite, d'une ventriculomégalie cérébrale légère et d'une dilatation de l'oreillette gauche (22). Trois cas rapportent un tableau d'anasarque sans myocardite dû à EV, dont l'un est associé au virus Coxsackie B3 (7, 23). Un autre cas met en relation une infection congénitale à échovirus 11 acquise précocement dans la grossesse, avec une hypoplasie pulmonaire sévère ayant entraîné une mort fœtale *in utero* (24).

Dans notre cas clinique, les anomalies visualisées à l'échographie chez un des jumeaux étaient multiples, avec un retard de croissance, la présence de calcifications auriculaires cardiaques et hépatiques, une ascite, une ventriculomégalie cérébrale légère ainsi que des pieds bots. Ces anomalies étaient observées uniquement chez J1. L'association de la dilatation ventriculaire et des pieds bots, les sérologies non contributives ainsi que l'asymétrie entre les deux jumeaux ont orienté le diagnostic vers un syndrome polymalformatif d'ordre génétique. La ponction de liquide amniotique fut donc postposée afin de diminuer les risques de répercussions péjoratives sur J2 en cas de complications. Notre cas montre donc que l'infection fœtale à EV peut être hétérogène en matière de présentation échographique et que les répercussions de l'infection peuvent être sévères, même en l'absence d'anomalie échographique, tel que chez J2.

De plus, notre patiente n'a rapporté aucune plainte relative à une infection lors de sa grossesse. L'infection maternelle à EV, survenue ici avant 24 SA, était donc bénigne et était passée inaperçue. Les sérologies maternelles ont révélé une positivité des IgG pour le pool des échovirus et virus Coxsackie, les IgA étaient négatives. Cependant, au vu de l'importante prévalence des EV, la présence d'IgG ne permet pas d'exclure le diagnostic.

Finalement, les jumeaux présentent, tous les deux, des conséquences neurologiques sévères de l'infection congénitale à EV. Celle-ci consiste en une atrophie cérébrale avec une insuffisance motrice cérébrale, une épilepsie et des troubles sensoriels légers à sévères. Ce cas suggère donc que l'infection congénitale à EV, acquise précocement pendant la grossesse, peut causer, en cas de survie du fœtus, de graves séquelles neurologiques.

En cas de manifestations échographiques de ce type, une RMN cérébrale à 32 SA *in utero* permet de détecter précocement d'éventuelles lésions afin d'établir un pronostic neurologique. Dans notre cas, la RMN anténatale n'a pas été réalisée, étant donné la naissance prématurée à 32 semaines.

CONCLUSION

Ce cas illustre la difficulté du diagnostic de l'infection fœtale précoce à EV ainsi que les conséquences sévères potentielles d'une telle infection durant la grossesse, même en l'absence de signes échographiques. La littérature précise qu'établir la relation entre l'infection maternelle précoce à EV et les anomalies fœtales n'est pas évidente. Ce cas nous enseigne de réaliser plus systématiquement la RT-PCR EV sur le liquide amniotique, gold standard pour la détection de ce virus, en cas de suspicion échographique d'infection congénitale et de rechercher une atteinte virale des 2 jumeaux, même en présence d'un tel tableau hétérogène lors d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique.

À ce jour, aucun traitement prénatal n'est reconnu et en dehors des règles d'hygiène de base, aucune prévention n'est recommandée. La prise en charge consiste donc en un suivi échographique régulier afin de détecter les conséquences graves de l'infection. La réalisation d'une RMN cérébrale fœtale vers 32 SA permet une étude complémentaire du cerveau fœtal à la recherche d'anomalies neurologiques non détectables par l'échographie prénatale et

tient une place importante afin d'établir un pronostic neurologique.

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale à EV semble donc primordial afin d'assurer la prise en charge adéquate du fœtus. Or, l'investigation d'EV ne fait pas encore partie du panel des infections congénitales à chercher en cas d'indices lors des examens échographiques prénatals.

Étant donné l'hétérogénéité de la présentation de l'infection congénitale à EV ainsi que la pauvreté de la littérature à ce sujet, rapporter ces cas d'infection et effectuer des génotypages nous semble important afin de mieux appréhender ce type d'infection fœtale et d'améliorer l'information délivrée aux futurs parents.

BIBLIOGRAPHIE

- Nikonov OS, Chernykh ES, Garber MB, et al. Review : EVes : Classification, diseases they cause, and approaches to development of antiviral drugs. *Biochemistry* 2017;**82**:1615-31.
- Center for Disease Control and Prevention. Pregnancy & non-polio EV. En ligne : <http://www.cdc.gov/non-polio-EV/pregnancy.html>. - Consultation du 10 mai 2018.
- Pallansch MA, Oberste MS, Whitton JL. EVes : polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer EVes, in Knipe DM, Howley PM Fields BN Ed., *Fields virology* 6^{ème} édition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, Philadelphia;2013:490-530.
- Cherry JD, Krogstad P. Infectious diseases of the fetus and newborn. Seventh Edition - EV and parechovirus infections. Elsevier Saunders;2011:756-99.
- Haddad J, Gut JP, Wendling MJ, et al. EV infections in neonates. A retrospective study of 21 cases. *Eur J Med* 1993;**2**:209-14.
- Modlin JF, Polk BF, Horton P, et al. Perinatal echovirus infection: risk of transmission during a community outbreak. *N Engl J Med* 1981;**305**:368-71.
- Ouellet A, Sherlock R, Toye B, et al. Antenatal diagnosis of intrauterine infection with coxsackievirus B3 associated with live birth. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;**12**:23-6.
- Soike, K. Coxsackie B-3 virus infection in the pregnant mouse. *J Infect Dis* 1967;**117**:203-8.
- Modlin JF, Crumpacker CS. Coxsackievirus B infection in pregnant mice and transplacental infection of the fetus. *Infect Immun* 1982;**37**:222-6.
- Bendig JW, Franklin OM, Hebden AK, et al. Coxsackie virus B3 sequences in the blood of a neonate with congenital myocarditis, plus serological evidence of maternal infection. *J Med Virol* 2003;**70**:606-9.
- Sauerbrei A, Glück B, Jung K, et al. Congenital skin lesions caused by intrauterine infection with coxsackievirus B3. *Infection* 2000;**28**:326-8.
- Bonnin A, Tassin M, Vauloup-Fellous C, et al. Case of a healthy infant born following antenatal EV myocarditis and hydrops. *J Clin Virol* 2014;**61**:459-62.
- Jenista JA, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal EV infection. *J Pediatr* 1984;**104**:685-90.
- Dagan R. Nonpolio EVes and the febrile young infant : epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**:67-71.
- Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of EV disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:820-4.
- Satosar A, Ramirez NC, Bartholomew D, et al. Histologic correlates of viral and bacterial infection of the placenta associated with severe morbidity and mortality in the newborn. *Hum Pathol* 2004;**35**:536-45.
- Euscher E, Davis J, Holzman I, et al. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. *Obstet Gynecol* 2001;**98**:1019-26.
- Axelsson C, Bondestam K, Frisk G, et al. Coxsackie B virus infections in women with miscarriage. *J Med Virol* 1993;**39**:282-5.
- Koro'lkova EL, Lozovskaia LS, Tadtavaeva LI, et al. The role of prenatal coxsackie virus infection in the etiology of congenital heart defects in children. *Kardiologija* 1989;**29**:68-71.
- Brown GC, Karunas RS. Relationship of congenital anomalies and maternal infections with selected EVes. *Am J Epidemiol* 1972;**95**:207-17.
- Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 2006;**21**:446-57.
- Kuan-Chih C, Chien-Chung L, Tze-Yi L, et al. Congenital EV 71 infection : a case study with virology and immunohistochemistry. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:509-12.
- Bachmaier N, Grabow D, Mentel R, et al. Nonimmune hydrops fetalis due to EV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;**42**:83-4.
- Tassin M, Martinovic J, Mirand A, et al. A case of congenital Echovirus 11 infection acquired early in pregnancy. *J Clin Virol* 2014;**59**:71-3.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr N. Cortisse, Service de pédiatrie, Hôpital St. Nikolas, Eupen, Belgique.

Email : n.cortisse@gmail.com