



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Risque de transmission verticale du virus de la dengue en période périnatale et au cours de l'allaitement.

L. Arragain¹, N. Sigur¹, AC. Gourinat², A. Barthel², C. Cazorla¹, JP.
Grangeon³, E. Descloux¹

¹ CHT ² Institut Pasteur ³ DASS, Nouvelle Calédonie



Transmission du virus de la dengue

Transmission vectorielle :

DENV = arbovirus (Flavivirus, famille *Flaviviridae*)

Transmission interhumaine par l'intermédiaire d'un moustique vecteur (femelle *Aedes*)

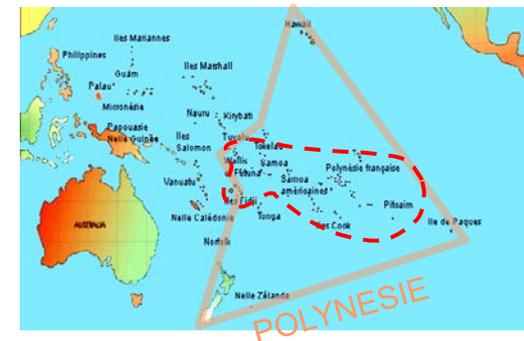
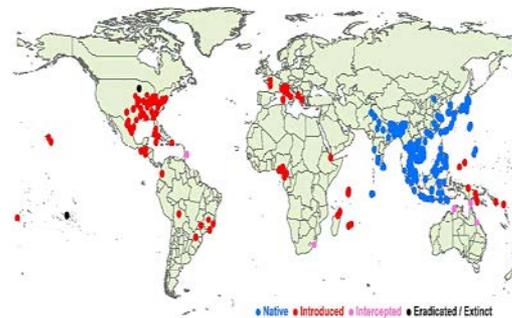
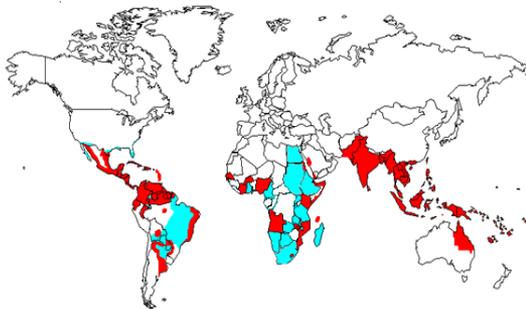
Aedes aegypti +++



Aedes albopictus ++



Aedes polynesiensis



Transmission non vectorielle :

Sang (pique d'aiguille transcutanée, transfusion, transplantation)

Transmuqueuse (projection de sang infecté / yeux-nez-bouche)

Maternofoetale

Wiwanitkit V. *J Infect Dev Ctries* 2010

Chen et al. *Clin Infect Dis* 2004

Basurko et al. *EJOGRB* 2009

Transmission verticale de DENV

Peu de cases reports, dus à : immunité maternelle, cas non diagnostiqués, cas asymptomatiques?

➤ Premiers cas rapportés (IgM +/- viral cultures)

Tahiti 1989, Thaïlande 1994, Malaisie 1997, Guadeloupe 2001,
Malaisie 2001 (RT-PCR)

➤ *Basurko et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009* Guyane française (1992-2006)

53 femmes infectées durant la grossesse

20 prélèvements de sang de cordon à la naissance.

Conséquences maternelles : MAP (41%), hémorragie de la délivrance (9,8%), HRP (1,9%), décès (1,9%).

Conséquences foetales : prématurité (20%), MFIU (3,8%), FC tardive (3,8%), décès (1,9%)

Transmission materno foetale (15%)

➤ *Tan et al. PLoS NTD 2012*

Malaisie, étude Prospective Cas-témoin.

"Une infection récente par la dengue est plus fréquemment détectée chez les femmes présentant une fausse couche (jusqu'à 22 semaines de grossesse) que chez les témoins dont la grossesse est viable.

6/115 (5.2%) cas de DENV versus 5/296 (1.7%) témoins

RR 3.1 (IC 95% =1-10) p= 0.047.

Transmission des arbovirus par le lait maternel ?

- Flavivirus

Dengue

1^{er} cas de DENV retrouvé dans le lait maternel, chronologie de l'histoire et résultats compatibles avec une transmission par ce biais. (Nouvelle Calédonie 2012) *Barthel et al. CID 2013*

West Nile

WNV retrouvé dans le lait, 1 cas de transmission (Michigan 2002) *CDC Morb Mortal Wkly Rep 2002*

Fièvre Jaune

3 cas de transmission de FJ après vaccination maternelle

CDC Morb Mortal Wkly Rep 2009 (Brasil) *Kuhn et al. CMAJ 2011* (Canada) *Traiber et al. J Pediatr 2011* (Brésil)

Zika

ZIKAV retrouvé dans 2 prélèvements de lait maternel par RT-PCR, mais cultures virales négatives.

(Tahiti 2014) *Besnart et al. Euro Surveill 2014*

- Alphavirus

Chikungunya

CHIKV non retrouvé dans 30 prélèvements de lait maternels (La Réunion) *Gerardin (PLoS Medecine 2008)*

Case Report

Clinical Infectious Diseases Advance Access published May 7, 2013

BRIEF REPORT

Breast Milk as a Possible Route of Vertical Transmission of Dengue Virus?

Anne Barthel,¹ Ann-Claire Gourinat,¹ Cécile Cazotte,² Corinne Joubert,⁴ Myrielle Dupont-Rouzeyrol,² and Elodie Descoux²

Charge virale similaire dans le sang et le lait maternel (10² – 10³ copies/mL).

Culture virale positive dans le lait.

Séquençage et analyse phylogénétique du gene E : souches 100% identiques sang maman / sang bébé / lait.

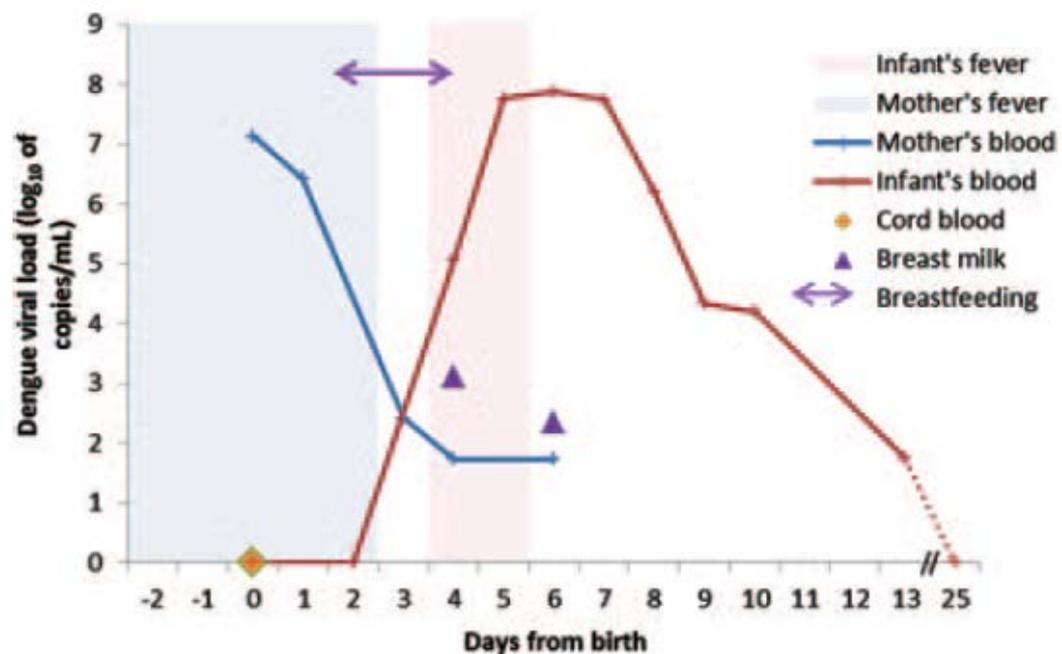


Figure 1. Mother and infant clinical symptoms and kinetics of viral loads from blood and breast milk samples in a case of vertical transmission of dengue virus.

Etude DENNAT, Nouvelle Calédonie

CHT, DASS, IPNC, PMI

Objectif :

évaluer le risque de transmission verticale de DENV en période périnatale et au cours de l'allaitement

Méthodes :

Inclusion des mères et enfants infectés par DENV confirmé par RT-PCR ou Ag NS1 :

- **étude périnatale** : Toute mère fébrile entre J-7 et J+2 de l'accouchement hospitalisée au CHT Noumea
- **étude allaitement** : Toute mère allaitante présentant une dengue

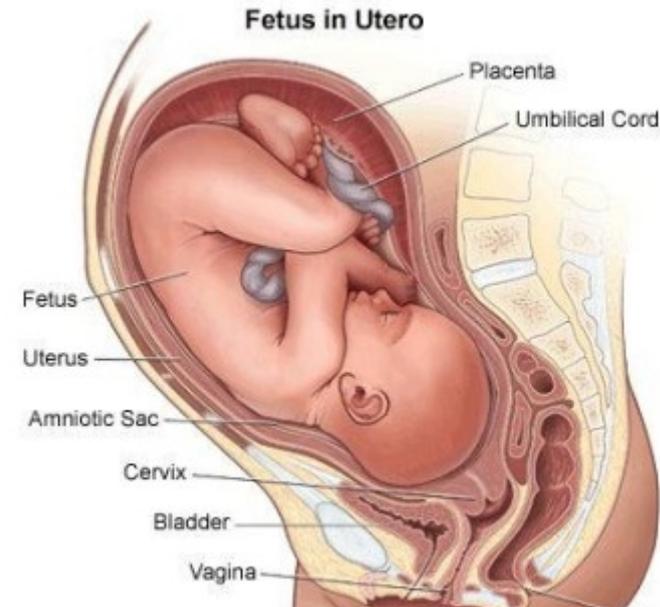
Etude et description de la cinétique virale de DENV dans le sang maternel, le sang du nouveau né, le lait maternel (prélèvements séquentiels), placenta, sang de cordon, liquide gastrique.

Statut sérologique mères et enfants (IgG-DENV)

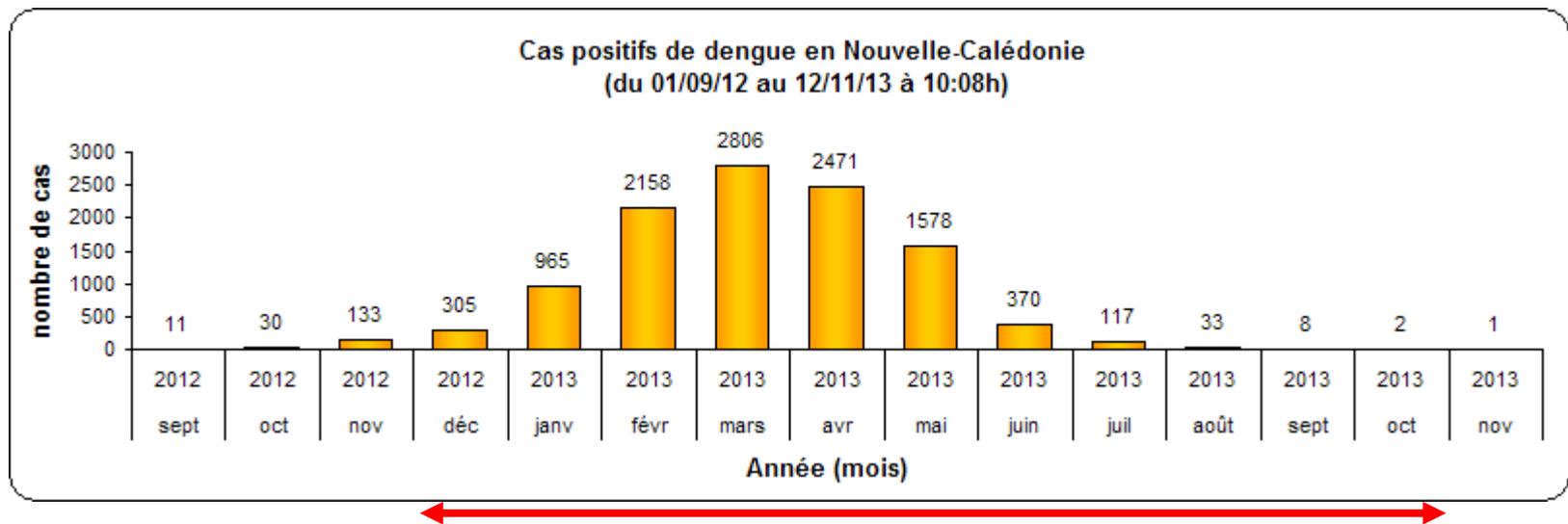
Sérotypage et quantification virale par RT-PCR

Cultures virales

Séquençage et analyses phylogénétiques



Etude DENNAT - résultats préliminaires (1)



Epidémie majeure 2012-2013 : 10 988 cas / ~ 250 000 habitants.

Etude DENNAT - résultats préliminaires (2)

	mother blood	newborn blood	breastmilk	placenta	cord blood	gastric fluid
1	+	+	+	NA	0	NA
2	+	+	+	NA	+	+
3*	+	+	NA	+	inhPCR	+
4	+	0	NA	NA	NA	0
5	+	+	+	+	NA	0
6	+	+	NA	NA	NA	NA
7*	+	+	NA	+	NA	+
8	+	+	+	NA	+	+
9	+	+	+	NA	NA	NA
10*	+	+	NA	NA	+	0

* allaitement artificiel

- 10 femmes virémiques à l'accouchement :
 - 1 accouchement prématuré (36SA)
 - 3 complications hémorragiques :
 - 2 hémorragies de la délivrance (1 DECES maternel / hématome rétroplacentaire + défaillance multiviscérale + CIVD)
 - 1 hémorragie intrapéritonéale post césarienne
 - 2 hystérectomies d'hémostases, 2 transfusions de culots globulaires, 1 transfusion de culots plaquettaires.
- 9 nouveaux nés ont été contaminés (confirmé par RT-PCR) : taux de transmission = 90%
 Tous symptomatiques (fièvre, inconfort, difficultés alimentaires).
 - 1 transfusion de plaquettes à visée préventive pour thrombopénie sévère.
 - 1 nourrisson (maman décédée) détresse respiratoire sur inhalation de méconium, ventilation mécanique, encéphalopathie anoxo ischémique.

Etude DENNAT - résultats préliminaires (3)

- 35 mères allaitantes présentant une infection par DENV-1

8 nourrissons positifs (RT-PCR, NS1Ag) et symptomatiques (pas de cas sévère)

Contamination précoce.

Une contamination par pique de moustique n'est pas exclue.

12 prélèvements de laits :

- 9 positifs pour DENV-1 (RT-PCR) = 75%
- 3 négatifs (prélèvements tardifs entre 8 et 21j après les premiers symptômes maternels).

Etude DENNAT - Conclusion

Conclusion et Perspectives :

90% de transmission verticale de la dengue à la naissance.

Mécanismes encore inconnus, manque de données.

Présence de DENV dans le lait maternel.

- analyses complémentaires (lait ++: analyse des CV séquentielles en cours, cultures virales, IgA/M/G, placenta)
- étude prospective en NC + collaborations (étude multisite)
- Recommandations pour minimiser le risque de transmission verticale?
(mode et moment de délivrance, transfusion de plaquettes, mode d'alimentation du nourrisson?)

Penser à dépister et surveiller

toute femme fébrile en fin de grossesse fébrile, ou présentant une thrombopénie ou une suspicion de HELLP syndrome en zone à risque de dengue.

Tout nouveau né de mère virémique devrait également être surveillé cliniquement de façon rapprochée jusqu'à son 9^{ème} jour de vie au moins.

Remerciements

- CHT de Nouvelle Calédonie

- Elodie Descloux, Flore Lacassin, Cécile Cazorla (médecine interne),
- Nathalie Sigur et Florence Bosselut (néonatalogie)
- Corinne Joubert et Emilie Huguon (Pédiatrie),
- Eric Camus, Clothilde Dechanet (gynécologie-obstétrique)



- Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie

- Anne Barthel, Ann-Claire Gourinat (Laboratoire d'Immuno-Sérologie et Biologie Moléculaire)
- Myrielle Dupont-Rouzeyrol (Unité de Recherche et d'Expertise Dengue et Arboviroses)



- DASS de Nouvelle Calédonie

- Jean-Paul Grangeon, Sylvie Laumond-Barny, Anne Pfanstiel



- Réseau de PMI de Nouméa

- Catherine Grangeon

- Centre national de référence des arboviroses, Marseille

- Isabelle Leparc-Goffart