

Virus « Grippaux » et Grossesse



Groupe de Recherche sur les Infections pendant la Grossesse

www.infections-grossesse.com

Professeur O. Picone
Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Louis Mourier, Colombes

CNR de la Rougeole et Oreillons
Laboratoire de Virologie CHU Caen
Associé CNR Rubéole
Laboratoire de Virologie Hôpital Antoine Bécélère Paris



Julia DINA, MCU-PH
dina-j@chu-caen.fr
Tél: 0231272018



Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
LEONARD DE VINCI



Les virus respiratoires sont très nombreux...

Virus « anciens »
Influenza A, B, C
Virus Respiratoire Syncytial (VRS A et B)
Rhinovirus/Enterovirus (>100 sérotypes)
Coronavirus 229E et OC43
Parainfluenza 1, 2, 3 et 4
Adenovirus (56 sérotypes)
Virus de la rougeole
Herpesvirus: CMV, HSV, VZV

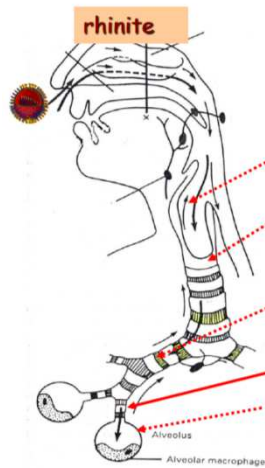
Virus « nouveaux » Après 2001
Métapneumovirus
Coronavirus NL63 et HKU1
Bocavirus
Polyomavirus WU et KI

Virus « Emergents »
Influenza H5N1
SARS-CoV
Influenza H1N1v2009
Influenza H7N9 2013
MERS-CoV 2012

CNR de la Rougeole et Oreillons
Laboratoire de Virologie CHU Caen
Associé CNR Rubéole
Laboratoire de Virologie Hôpital Antoine Bécélère Paris

Julia DINA, MCU-PH
dina-j@chu-caen.fr
Tél: 0231272018

Rappel sur la physiopathologie



- Les infections virales respiratoires (IVR) débutent par une rhinite
- Les virus respiratoires ont pour cible les cellules cylindriques ciliées
- Les IVR sont strictement limitées aux voies aériennes supérieures et inférieures

Absence de virémie

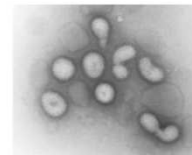
- laryngite
- trachéite
- Bronchite
- **Bronchiolite**
- Pneumonie

CNR de la Rougeole et Oreillons
 Laboratoire de Virologie CHU Caen
 Associé CNR Rubéole
 Laboratoire de Virologie Hôpital Antoine Bécélère Paris

Julia DINA, MCU-PH
dina.j@chu-caen.fr
 Tél. 0231272018

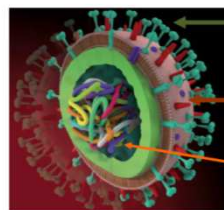
La Grippe

Famille	Genres	Hôtes
Orthomyxoviridae	Virus Influenza A	Oiseaux aquatiques (nombreuses espèces animales dont l'homme)
	Virus Influenza B	Homme
	Virus Influenza C	Homme (cochon)
	Thogotovirus	Tiques (moustiques, probablement bétail)
	Isavirus	Saumon



Orthomyxovirus en ME

Les virus Influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, qui comporte en tout 5 genres. Seuls les genres *Influenza* infectent l'homme.



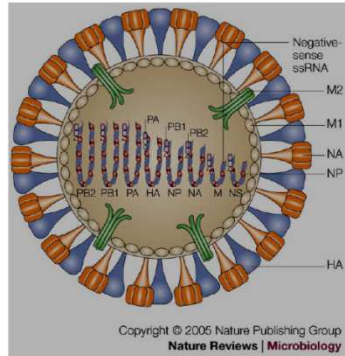
Hémagglutinine H : H1 à H16
 Attachement
 Vaccination ++: anticorps anti-H

Neuraminidase N : N1 à N9
 Clivage des acides sialiques
 Cible des antiviraux +++

Génome ARN de polarité négative, 8 segments

CNR de la Rougeole et Oreillons
 Laboratoire de Virologie CHU Caen
 Associé CNR Rubéole
 Laboratoire de Virologie Hôpital Antoine Bécélère Paris

Julia DINA, MCU-PH
dina.j@chu-caen.fr
 Tél. 0231272018



Composition antigénique

♦ Les Ag internes nucleo-protéines, protéine M

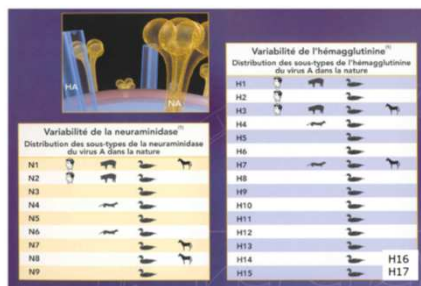
Définition des types A, B, C.

♦ Les Ag d'enveloppe (spicules)

HA (1 à 17), **N** (1 à 9)

- ♦ HA hémagglutinine (attachement du virus)
- ♦ N neuraminidase (libération du virus)

Distribution des sous-types du virus A dans la nature

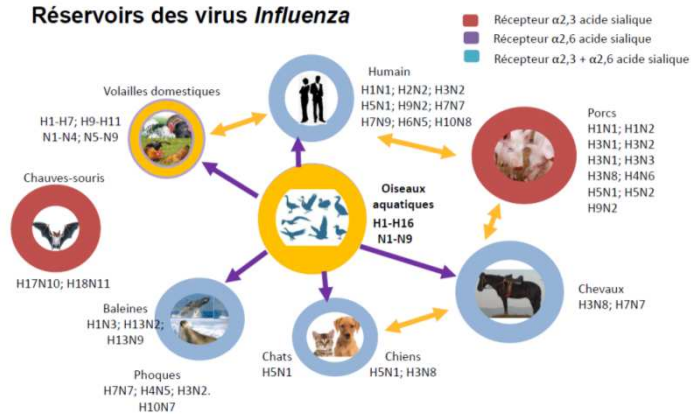


CNR de la Rougeole et Oreillons
Laboratoire de Virologie CHU Caen
Assoc CNR Rubéole
Laboratoire de Virologie Hôpital Antoine Béclère Paris

Julia DINA, MCU-PH
dina.j@chu-caen.fr
Tel: 0231272018

Distribution des sous-types du virus A dans la nature

Réservoirs des virus Influenza



CNR de la Rougeole et Oreillons
Laboratoire de Virologie CHU Caen
Assoc CNR Rubéole
Laboratoire de Virologie Hôpital Antoine Béclère Paris

Julia DINA, MCU-PH
dina.j@chu-caen.fr
Tel: 0231272018

La variabilité génétique

les cassures = variations majeures = sauts antigéniques

Réassortiment génique entre virus lors de la multiplication

Influenzavirus type A seulement

Nouveaux sous-types, fréquence d'apparition 10 à 30 ans



Palmer à Seattle (Washington) pendant l'épidémie de 1918-1919

Principales pandémies du XX^e siècle

1918 grippe espagnole (H1N1) (20 – 50 millions*)

1957 grippe asiatique (H2N2) (1 – 4 millions*)

1968 grippe de Hong-Kong (H3N2) (1 – 4 millions*)

1977 grippe Russe (H1N1)

2009 grippe Mexicaine (H1N1)

* Surmortalité attribuable au niveau mondial

CNR de la Rougeole et Oreillons
Laboratoire de Virologie CHU Caen
Associé CNRS Rubéole
Laboratoire de Virologie Hôpital Antoine Bécére Paris

Julia DNA, MCU-PH
dne.jdu@caen.fr
Tel: 023122018

Diagnostic de la grippe

DIAGNOSTIC DIRECT = recherche du virus ou d'un de ses constituants : ++

Techniques utilisées :

- ✧ Technique de référence = culture cellulaire sur cellules MDCK (cellules de rein de chien)
- ✧ Détection d'antigène viraux intra-cellulaire :
 - Par immunofluorescence
 - Par immunochromatographie
- ✧ Détection du génome ARN par RT-PCR : peu développé avant la pandémie, permet le sous-typage de influenza A (H1N1, H3N2)



Risques maternels de la Grippe

1918: 1350 gripes chez la femme enceinte, 27% de décès



1957: 50% des femmes en âge de procréer qui sont décédées étaient enceintes

✓ morbidité et mortalité augmentés,

4x plus d'hospitalisations

4 à 13% des décès concernent des femmes enceintes,

✓ surtout au 3ème T

✓ surtout si co-morbidités

2009: France 315 cas; 40 hospitalisations en réanimation, 3 décès.

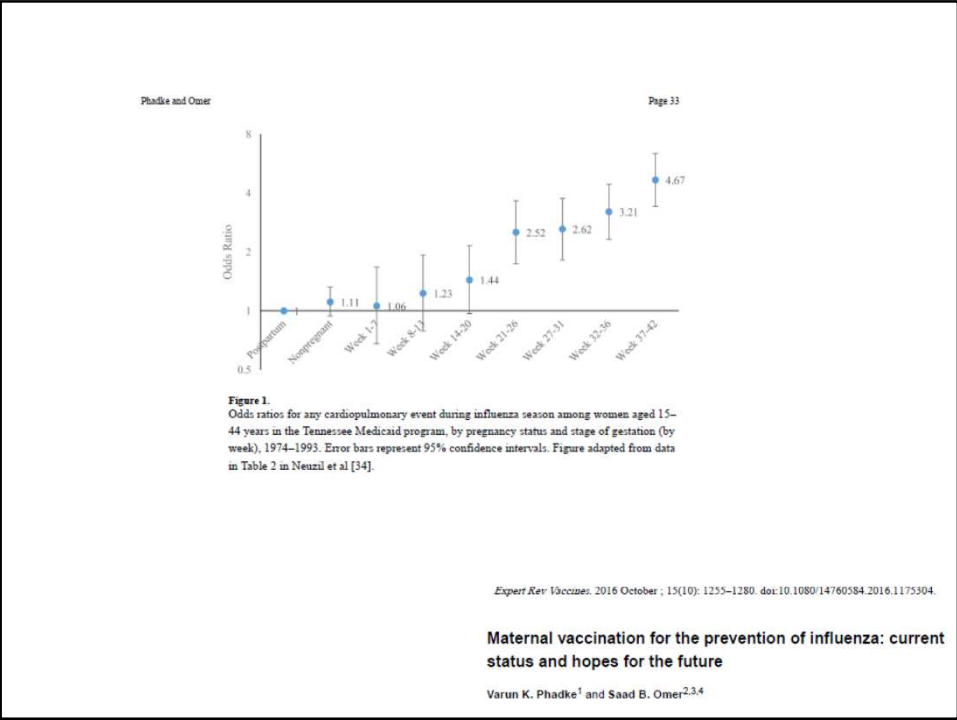
USA, 34 Cas, 6 décès

+ risque obstétrical: MAP, AP, RCIU

Creanga, Obstet Gynecol, 2012

Jamieson, Lancet, 2012

Dubar, PLoS One, 2010



Risque fœtal et néonatal

Non tératogène

0,57% de MFIU chez les femmes non vaccinées vs 0,35% si vaccinées
p0,006

Prématurité, hypoxie

Risque néonatal:

Pas de vaccination possible des nouveau-nés de moins de 6 mois

Mortalité et morbidité élevées en cas de grippe chez le nouveau-né

1 décès / 3000 enfants

Wortman AC, Am J Perinatol, 2015

Creanga, Obstet Gynecol, 2012

Dubar, PLoS One, 2010

Bénéfices attendus d'une vaccination

Protéger la femme enceinte

Protéger le fœtus d'éventuelles fœtopathies infectieuses et de complications obstétricales

Conférer une immunité au nouveau-né

Protéger l'entourage

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 424-428

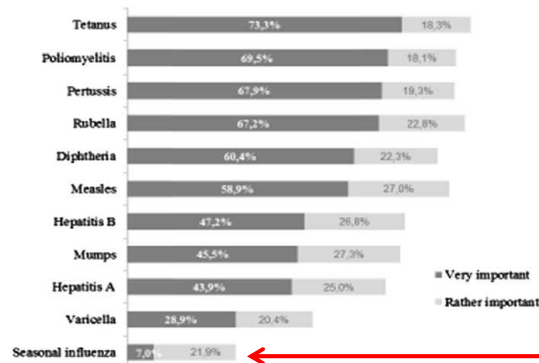
Original article

Vaccination of pregnant women in France[☆]

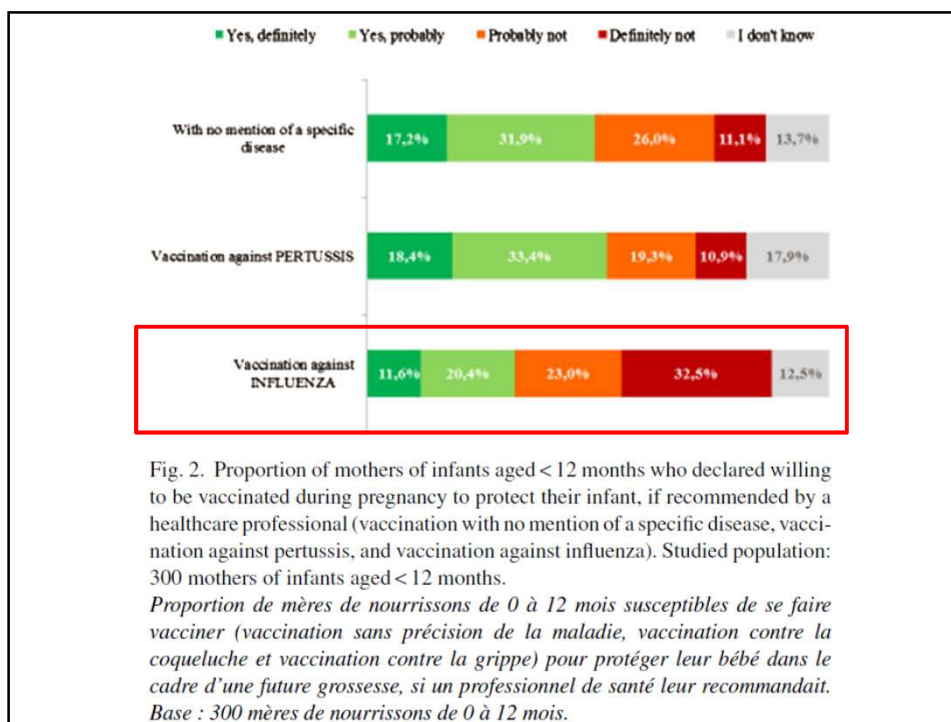
Vaccination de la femme enceinte en France

J. Gaudelus^{a,h}, A. Martinot^c, F. Denis^d, J.-P. Stahl^e, O. Chevaillier^f, T. Lery^g,
P. Pujol^{g,*}, R. Cohen^h

Constats



Opinion des mères d'enfant de moins de 2 ans sur l'importance de la vaccination pour leur prochaine grossesse



Risques liés au vaccin

Aucun sur risque dans aucune catégorie

aOR

Accouchement prématuré	0.87 (0.78–0.96)
Petit poids de Naissance	0.82 (0.76–0.89)
Malformation congénitale	1.03 (0.99–1.07)
MFIU	0.84 (0.65–1.08)

The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review

Giles et al., Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2018

En France

2000 décès évités par an

70-80% d'efficacité

Protection contre les formes graves+++

Quid du nouveau né?

PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DES ANTICORPS

Passage des IgG à travers la barrière placentaire

Fonction du terme

Corrélié au taux d'Ac maternel et au délai entre la vaccination et l'accouchement

Présence et Passage des IgA de la mère à l'enfant via le lait maternel

Maertens, Vaccine 2014

Persistence des Ac passifs dans le sang du nouveau-né probablement inférieure à 6 mois, et liée au taux d'Ac dans le sang de cordon

Siegrist, Vaccine, 2003
Steinhoff,

Vaccine, 2003

Table 1. Geometric Mean Titers of Hemagglutination-Inhibition Antibody in Mothers and Infants, According to Time of Sampling and Vaccine Group.*

Virus Subtype and Vaccine Group	Mothers		Infants		
	Before Immunization	At Delivery	At Birth	At 10 Wk	At 20–26 Wk
<i>geometric mean titer (95% CI)</i>					
A/New Caledonia (H1N1)					
Controls	12.1 (10.5–14.0)†	12.0 (10.5–13.7)	8.0 (7.0–9.1)	5.3 (5.1–5.6)	5.2 (5.0–5.4)
Vaccinees	9.6 (8.3–11.2)	166.0 (130.0–212.1)	180.2 (139.9–232.0)	41.7 (32.5–53.7)	11.5 (9.8–13.5)
A/Fujian (H3N2)					
Controls	51.1 (40.8–63.9)	46.3 (37.6–57.0)	87.3 (72.4–105.2)	26.8 (22.6–31.7)	12.9 (10.9–15.3)
Vaccinees	75.7 (60.5–94.8)	392.2 (332.3–462.8)	381.5 (330.5–440.2)	105.7 (89.8–124.3)	27.6 (23.2–32.9)
B/Hong Kong					
Controls	7.2 (6.5–8.0)	7.1 (6.4–7.8)	5.4 (5.2–5.7)	5.0 (5.0–5.0)	5.1 (5.0–5.2)
Vaccinees	7.6 (6.8–8.5)	26.0 (21.3–31.8)	22.7 (18.4–28.0)	8.4 (7.4–9.6)	5.3 (5.1–5.5)‡

Steinhoff, NEJM, 2010

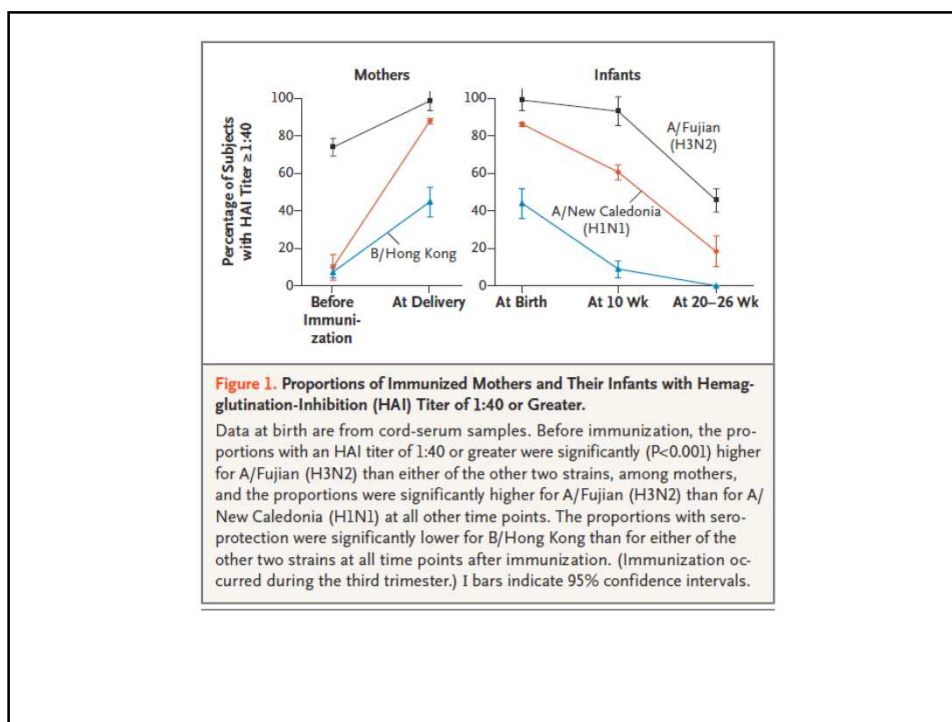


Table 2. Immunogenicity and Persistence of Immune Response of 1 Dose of Vaccine Administered to Pregnant Women*

Variable	22 ^{0/7} to 26 ^{6/7} Weeks of Gestation	27 ^{0/7} to 32 ^{0/7} Weeks of Gestation	All Participants
Prevaccination at day 0			
Women, n	58	49	107
Geometric mean titer (95% CI)	11.1 (8.0-15.5)	10.7 (7.5-15.4)	11.0 (8.6-13.9)
Seroprotection rate†			
Actual rate, n (%)	11 (19)	9 (18)	20 (19)
95% CI‡	10-31	9-32	12-27
Postvaccination at day 21			
Women, n	55	46	101
Geometric mean titer (95% CI)	753.9 (522.0-1089.0)	635.2 (420.0-960.6)	697.3 (532.0-914.1)
Seroprotection rate†			
Actual rate, n (%)	54 (98)	45 (98)	99 (98)
95% CI‡	90-100	88-100	93-100
Seroconversion rate§			
Actual rate, n (%)	52 (95)	42 (91)	94 (93)
95% CI§	85-99	79-98	86-97
Fold increase in geometric mean titer (95% CI)¶	64.8 (42.9-97.8)	70.6 (43.0-115.9)	67.4 (49.3-92.1)
Postvaccination at day 42			
Women, n	56	48	104
Geometric mean titer (95% CI)	496.6 (345.9-712.9)	397.4 (267.3-590.7)	448.0 (344.2-583.2)
Seroprotection rate†			
Actual rate, n (%)	55 (98)	47 (98)	102 (98)
95% CI‡	90-100	89-100	93-100
At delivery			
Women, n	52	47	99
Geometric mean titer (95% CI)	270.9 (180.6-406.4)	280.2 (188.7-416.2)	275.3 (208.3-362.9)
Seroprotection rate†			
Actual rate, n (%)	48 (92)	43 (91)	91 (92)
95% CI‡	81-98	80-98	85-96
3 mo after delivery			
Women, n	47	36	83
Geometric mean titer (95% CI)	208.2 (106.5-421.1)	261.4 (168.1-427.8)	231.9 (208.0-268.7)
Seroprotection rate*			
Actual rate, n (%)	44 (94)	31 (86)	75 (90)
95% CI†	82-99	71-95	82-96
In neonates			
Cord serum samples, n	47	41	88
Geometric mean titer (95% CI)	387.6 (246.1-610.7)	445.0 (271.0-730.6)	413.4 (297.6-574.2)
Seroprotection rate†			
Actual rate, n (%)	45 (96)	39 (95)	84 (95)
95% CI‡	80-99	83-99	89-99
Median ratio of neonate-mother HI antibody titers (IQR)	1.4 (1.4-2.0)*	2.0 (1.0-2.8)	1.4 (1.0-2.8)**

Tsatsaris et al., 2011 *Ann Intern Med.* 2011;155:733-741.

Etude	Période	Méthodologie	Efficacité
Eick, 2011	2002-2005	573 nouveau-nés de mères vaccinées comparés à 587 nés de mères non vaccinées	réduction de 41% du risque de grippe confirmée par examen virologique
Steinhoff	2004-2005	340 femmes au 3ème trimestre recevant de façon randomisée le vaccin trivalent anti-grippal ou un vaccin anti-pneumococcique	83,6% de séroconversions chez les femmes enceintes contre le virus A/H1N1 61% des nouveau-nés ont une immunité protectrice contre le virus A/H1N1
Benowitz	2000-2009	étude cas-témoins sur 91 enfants <12mois hospitalisés pour grippe prouvée comparés à 156 enfants hospitalisés avec recherche virologique négative pour Influenza	2,2% des mères d'enfants pour une grippe ont une vaccination anti-grippe La vaccination chez la mère diminue de 91% le risque d'hospitalisation de l'enfant pour grippe grave
Zaman	2004-2005	340 femmes au 3ème trimestre recevant de façon randomisée le vaccin trivalent anti-grippal ou un vaccin anti-pneumococcique	réduction de 36% des infections respiratoire chez les femmes enceintes réduction de 29% des infections respiratoires chez les nouveau-nés
Omer	2004-2006	4326 nouveau-nés	en période épidémique, les nouveau-nés de mères vaccinées ont un risque réduit de prématurité et de RCIU*

Anselem O. Press Med 2013

658 enfants < 6 mois avec grippe, 151 Hospitalisés (23%)

3 mères vaccinées (0,13/1000)

148 mères non vaccinées (0,66/1000)

TABLE 2 RR of Influenza-Related Outcomes in Infants Born to Women Reporting Influenza Vaccine During Pregnancy

Infant Outcome	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR ^a (95% CI)
ILI*	0.36 (0.26–0.52)	0.34 (0.24–0.49)
Hospitalized ILI*	0.16 (0.06–0.43)	0.16 (0.06–0.43)
Laboratory-confirmed influenza*	0.30 (0.19–0.46)	0.33 (0.21–0.52)
Hospitalized laboratory-confirmed influenza*	0.19 (0.06–0.60)	0.17 (0.05–0.55)

^a Adjusted for age, birth month, insurance type, residence location, and hospital region.

* All results significant ($P < .005$).

Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy

Julie H. Shakib, DO, MS, MPH,* Kent Korgenski, MS, MT,* Angela P. Presson, PhD,* Xiaoming Sheng, PhD,* Michael W. Varner, MD,* Andrew T. Pavia, MD,* Carrie L. Byington, MD*

PEDIATRICS Volume 137, number 6, June 2016:e20152360

Traitement préventif

En cas de contact avec un cas suspect ou avéré

Ordonnance (1)

Tamiflu®75 mg – 1 gélule le matin pendant 10 jours

Doliprane 1000 – 1 cp toutes les 6 heures si douleurs ou fièvre QSP 7 jours

CAT en cas de contage

La personne suspecte va faire son écouvillon dans l'un des centres de référence en précisant qu'elle a une femme enceinte dans son entourage

La femme enceinte arrête le Tamiflu® si le prélèvement est négatif

Traitement curatif

Ordonnance (1)

Tamiflu® 75 mg – 1 gélule matin et soir pendant 5 jours

Doliprane 1000 – 1 cp toutes les 6 heures si douleurs ou fièvre QSP 7 jours

Clamoxyl – 2 grammes matin, midi et soir pendant 6 jours (si Tamiflu® débuté au-delà de 48 heures après le début des symptômes ou si persistance des symptômes au-delà du 6ème jour)

Ordonnance (2)

SHA QSP 7 jours

Masques FFP2 – pour port par les personnes proches QSP 3 masques par jour pendant 7 jours, soit 21 masques par personne.

Masques chirurgicaux – pour port par la patiente et l'entourage présentant des symptômes de grippe QSP 3 masques par jour pendant 7 jours, soit 21 masques par personne.



Protégez les femmes enceintes et leur nouveau né

Vaccinez les

Vaccinez vous!



www.infections-grossesse.com