

Infection materno-fœtale par le Zika-virus



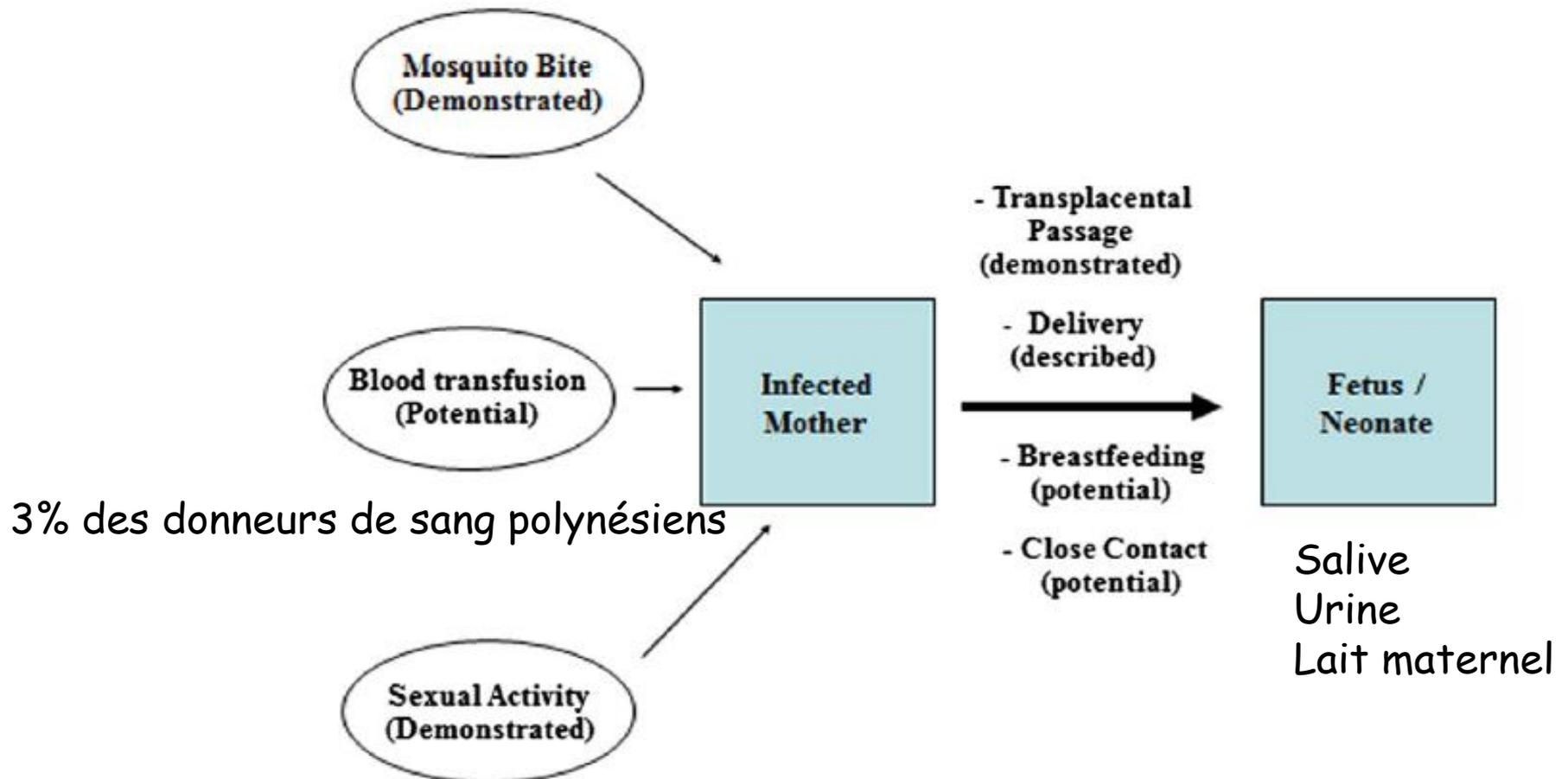
échofoetus
18 janvier 2019
Monique Kohler

ZIKA virus, son histoire

ASW DIU méd fœtale 2017
M. Besnard, juin 2018

- ▶ RNA Arbovirus: flavivirus
 - ▶ Même famille que la Dengue
 - ▶ Connu depuis 1947 sur le singe Rhésus (zika forest, Ouganda)
 - ▶ En 1954 l'homme
 - ▶ Polynésie 2013, Amérique Latine 2015, DFA 2016
- ▶ Oct 2015 déclaration à l'OMS par Le Brésil et la Polynésie française de microcéphalies concomitantes d'épidémie Zika
 - ▶ 440 000 à >1 M d'infections cumulées au Brésil
 - ▶ augmentation X 20 taux microcéphalie à la naissance (3500 NN en 2015 à Pernanbuco au NE du Brésil)
- ▶ Transmission par *Aedes* spp. moustique
- ▶ Transmission sexuelle
- ▶ Transmission materno-fœtale bien décrite
- ▶ Déclaration d'état d'urgence de santé publique internationale de l'OMS en février 2016

modes de transmission



3% des donneurs de sang polynésiens

Virus dans le sperme: 2 sem à 2 mois, ...VOIRE 6 MOIS

Potential and documented routes of prenatal and perinatal routes of ZIKV transmission.

Particularités du Zika

- **la femme:**

- l'infection à Zika donne des signes cliniques peu spécifiques et dans 80% des cas elle est asymptomatique comme les autres arboviroses
- Incubation: 2 à 12 jours
- Virémie est de 5 jours, la virurie de 10 jours: sérologie difficile à interpréter réactions croisées avec les autres arboviroses (dengue..)

- **la grossesse:**

- la virémie maternelle dure plus longtemps lorsqu'il y a une atteinte fœtale. Relargage du virus par le placenta ?
Jusqu'à 109 jours (P R Health Sci J 2018 Dec;37)
- Le virus ne persiste dans le secteur foeto-placentaire que transitoirement
- l'absence de virus dans le compartiment fœtal n'élimine pas le diagnostic.
- Virus à neurotropisme majeur



Risque d'anomalies congénitales pendant la grossesse; imprécis, dégressif avec le terme 3 études

- ▶ USA, 1257 patientes en 12 mois (*Reynolds, US Zika Pregnancy Register, 2016*)
 - 10% si sérologies positives pendant la grossesse
 - 15% si exposition au 1er trimestre
- ▶ Brésil, 88 patientes en 9 mois (*Brazil, NEJM 2016*)
 - > 40% lors de Zika symptomatique pdt la grossesse
- ▶ USA, 442 patientes en 9 mois (*Honein, JAMA 2017*)
 - 6% si sérologies positives
 - 11% si exposition au 1^{er} trimestre

complications du Zika

M.Besnard juin2018

- Malformations cérébrales congénitales
 - **Syndrome du Zika congénital (SZC):** repose sur 5 critères majeurs
(microcéphalie sévère , cortex épais avec calcifications cortico-sous-corticales, maculopathie, contractures , hypertonie extrapyramidale)
Spectre large
 - **séquence de « foetal brain disruption »:** MCS, chevauchement des sutures, occiput proéminent, scalp redondant, disproportion crânio-faciale, lésions cérébrales
- **Polyradiculonévrites de l'adulte:** X 20 en Polynésie française
- **Atteintes neuro-ophtalmologiques:** encéphalite, méningoencéphalite, myélite, névrite optique..

Complications extra-neurologiques

- Générales:
FCS, RCIU, hydramnios
- Ophtalmiques:
Microphthalmie, cataracte, asymétrie des yeux,
lésions maculaires, calcifications intra-oculaires
- Placentaires:
calcifications
- Évolution post natale du SZC: tétraparésie, dysphagie,
cécité, surdité, épilepsie...

L'échographie du pôle céphalique

- Plans de coupe



Éléments supplémentaires à visualiser par rapport au dépistage :

- Mesure des carrefours ventriculaires (en mm)
- Mesure du diamètre transverse du cervelet (en mm)
- Aspect de la Vallée Sylvienne conforme au terme
- Aspect du Corps calleux : Présence, complet, appréciation de l'épaisseur, échogénicité, taille
- Aspect du Tronc cérébral

Signes écho

- ✘ Non spécifiques
RCIU
anasarque
- ✘ Spécifiques
 - signes cérébraux +++
 - microcéphalie < 3^e perc.
 - ventriculomégalie >10 mm
 - atrophie corticale
 - lésions cortico sous corticales
 - calcifications linéaires
 - anomalie de la ligne médiane
 - corps calleux court
 - anomalie du cervelet, < 5^e perc
 - et périphériques (arthrogrypose)

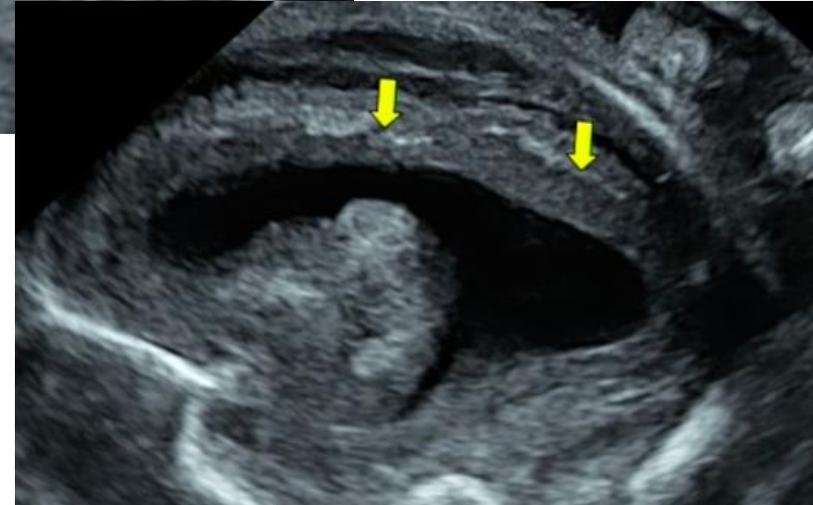
Signes biologiques

Anémie
Cholestase sans cytolyse
ni insuffisance hépatique

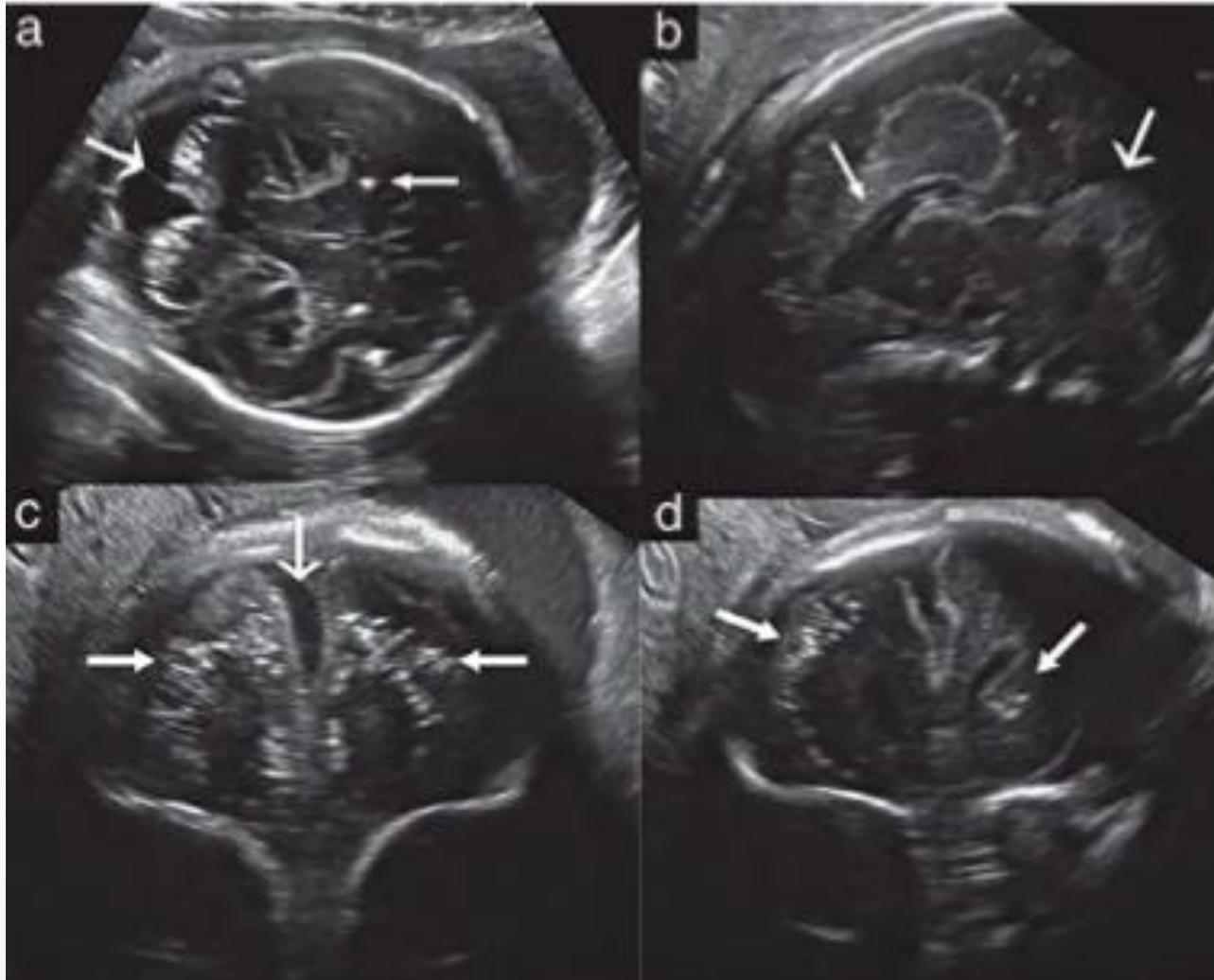
S. Kesler



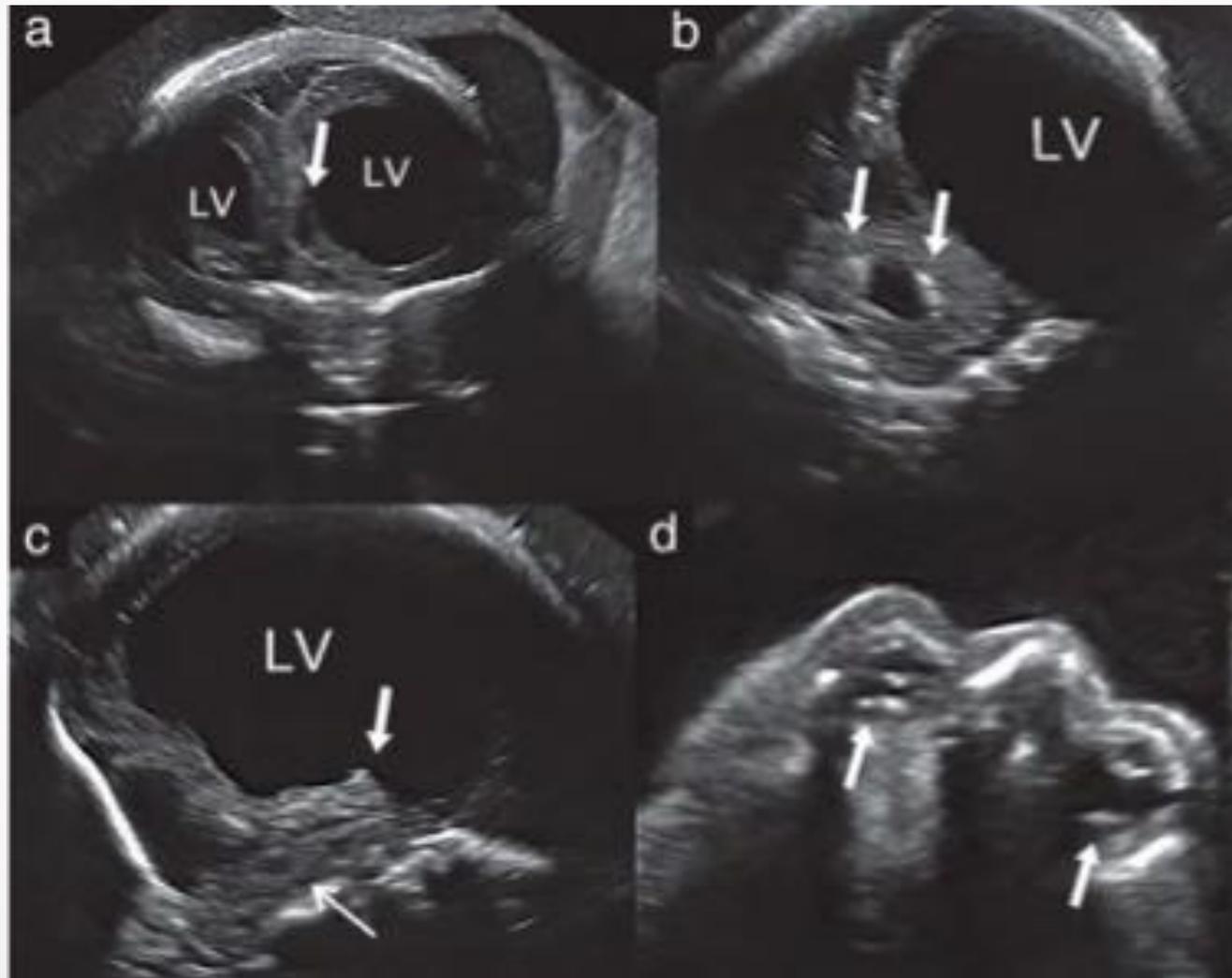
Bruno Schaub



L'échographie du pôle céphalique



L'échographie du pôle céphalique



étude Zika-DFA-FE

Bruno Hoen, Bruno Schaub, Anna Funk et al. N Engl J Med 2018;378:985-94

- Cohorte: 1152 femmes enceintes des Départements Français d'Amérique référées pour suspicion d'infection Zika, 546 patientes avec suivi complet
- Résidence:
 - Guyanne Française : N 24 ; 4,4 %
 - Guadeloupe : N 245 ; 44,9 %
 - Martinique : N 277; 50,7 %
- Terme de l'infection:
 - T1: N 185 ; 33,9 %
 - T2: N 249 ; 45,6 %
 - T3 : N 112 ; 20,5 %

étude Zika-DFA-FE, résultats

Bruno Hoen, Bruno Schaub, Anna Funk et al. *N Engl J Med* 2018;378:985-94

- perte foetale 12,7 % au T1, 1,6 % au T2, 0% au T3
- 39 fœtus ou enfants avec anomalie possiblement associée à une infection Zika (**risque global de 7%**)
- 17 synd de Zika congénital (SZC), (risque de 3,1%)
- 32 microcéphalies (risque de 5,8%), dont 9 sévères (MCS, risque de 1,6%)
- On observe des anomalies quelque soit le terme, mais plus importantes si l'infection est plus précoce
- Anomalie congénitale: T1 12,7% , T2 3,6% , T3 5,3%, $p = 0,001$
- SZC : T1 6,9%, T2 1,2%, T3 0,9% , $p = 0,02$
- MCS : T1 3,7%, T2 0,8% , T3 0 , $p = 0,002$
- => T1

Évaluation clinique et pathologies cérébrales dans une cohorte de mères, foetus et enfants infectés par le virus du Zika

Am J Obstet Gynecol 2018 Apr;218(4)

- **Manifestations cliniques de l'infection par ZIKV:**

avec ou sans microcéphalie, signes cliniques et neuro-imagerie.

A ce jour, les évaluations qualitative et quantitative restent limitées pour une approche diagnostique et pronostique

- **Objectifs:**

population de foetus et d'enfants ayant un Zika congénital avéré: évaluer la prévalence des microcéphalies et la fréquence des anomalies par échographie et IRM, puis scanner post natal, appliquer des analyses volumétriques sur le cerveau, obtenir plus d'informations sur le placenta, évaluations cliniques post natales

- **Population**

colombienne de mères infectées pendant la grossesse. Un site unique. Confirmation biologique. Anomalies cérébrales iconographiées. Echographie et IRM foetales mensuels



Suite...

- **Explorations post natales:**

échographie transfontanellaire, IRM, et/ou scanner.

PC de 2 à 3 DS sous la moyenne pour établir le diagnostic de microcéphalie.

IRM foétales et postnatales pour obtenir une évaluation quantitative du volume cérébral. Séquences pondérées en diffusion pour évaluer la microstructure cérébrale.

Etudes antropométriques, neurologiques, auditives, visuelles.

Histopathologie en cas d'IMG

- **résultats:**

214 patientes présentant les symptômes du Zika V, ou leur partenaire ou des pathologies foétales compatibles.

12 grossesses avec confirmation biologiques et malformations cérébrales foétales. 92% de perte de volume cérébral en imagerie pré et post natale, 92 % calcifications, 100% anomalies du CC, 89% malformations corticales, 92% ventriculomégalies.

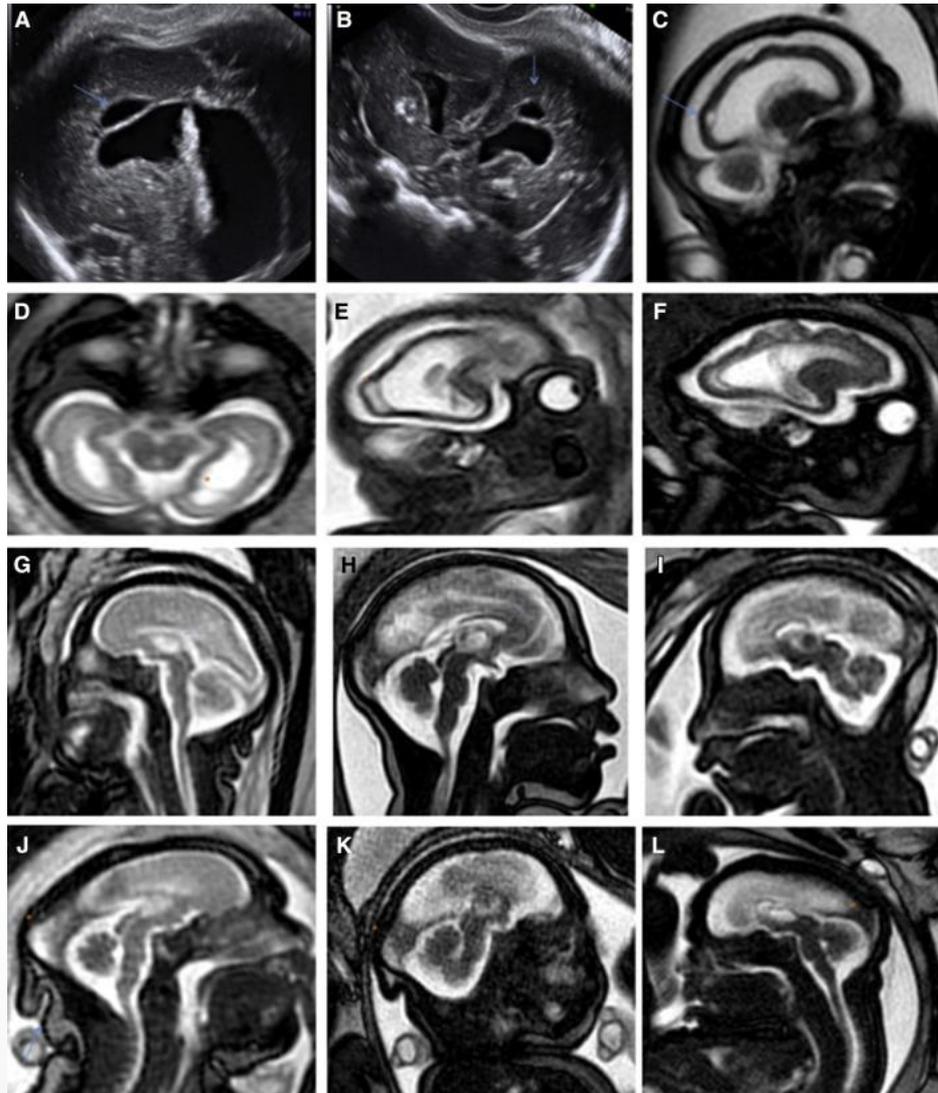
Estimation du volume cérébral par IRM: diminution du parenchyme sustentorien et augmentation du LCR sous arachnoïdien.

Microcéphalie présente pour 33,3-58,3% en prénatal et 55,6 -77,8% à la naissance, avec un PC à-3DS. L'imagerie postnatale confirmait le prénatal

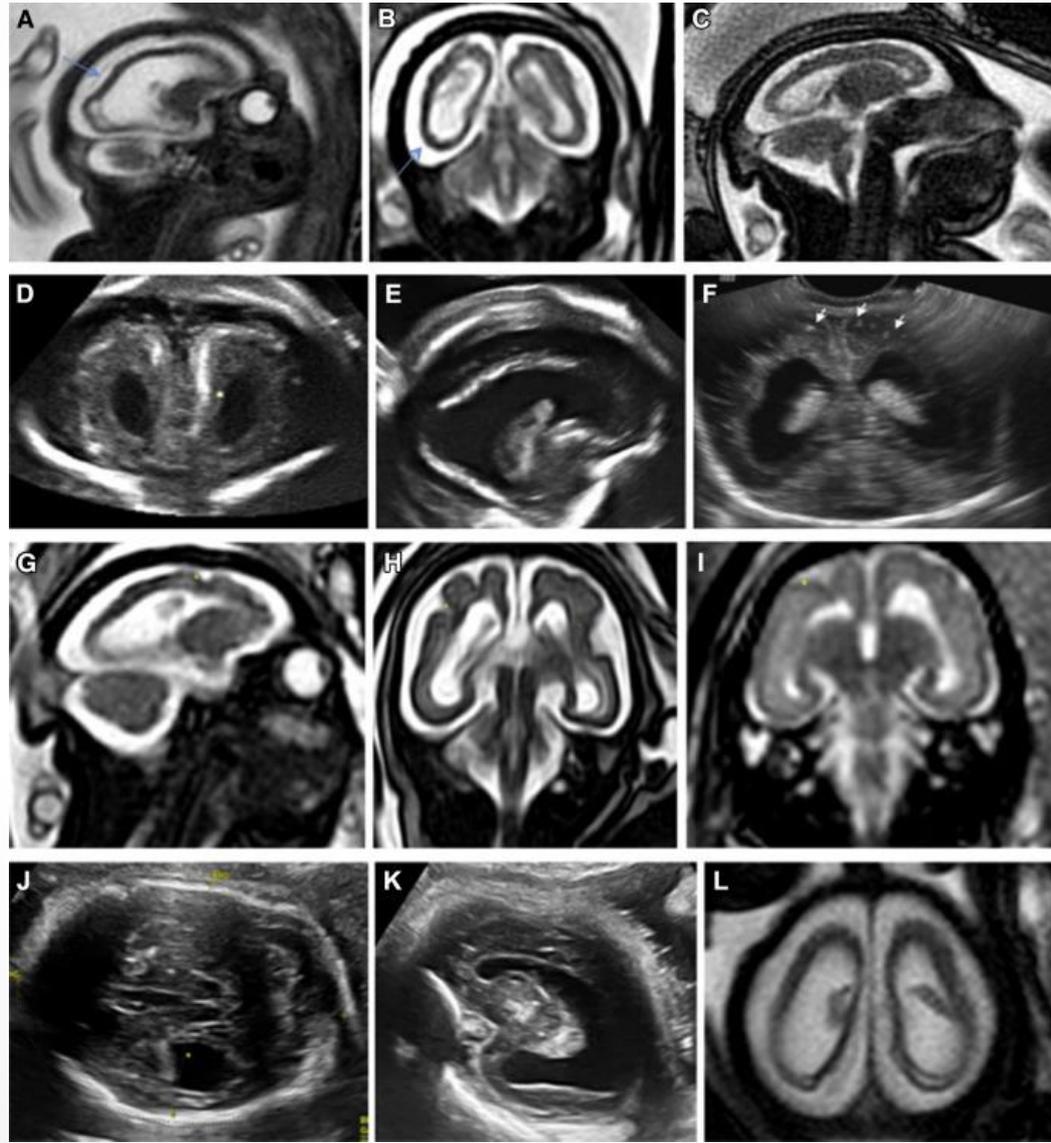
- **conclusion :**

la microcéphalie congénitale n'est pas le moyen de dépistage optimal pour le ZCS, car elle est précédée d'autres anomalies cérébrales. Evolution progressive vers la perte de volume cérébral, allant jusqu'à la microcéphalie

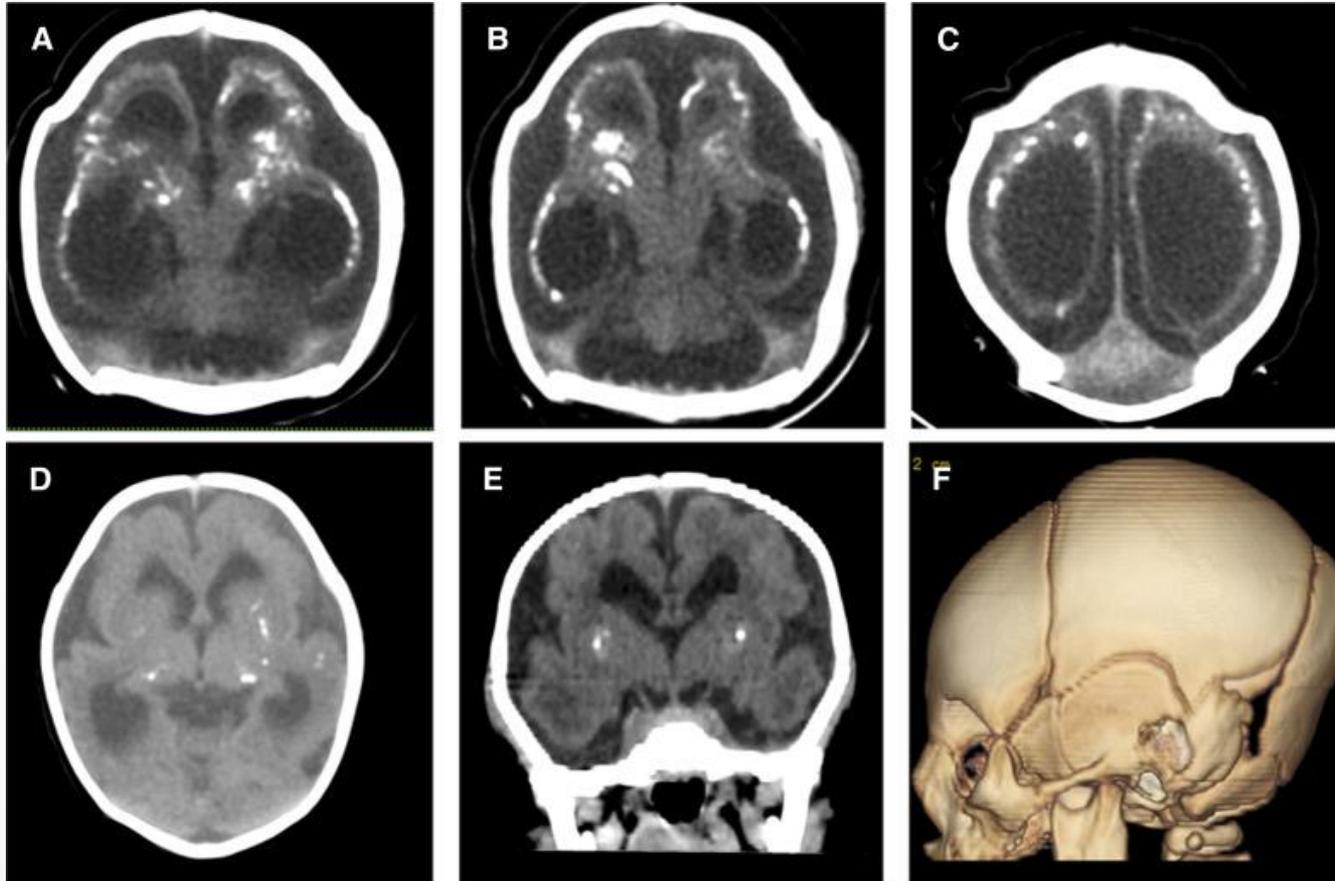
Am J Obstet Gynecol 2018 Apr;218(4)



Obstet Gynecol 2018 Apr;218(4)



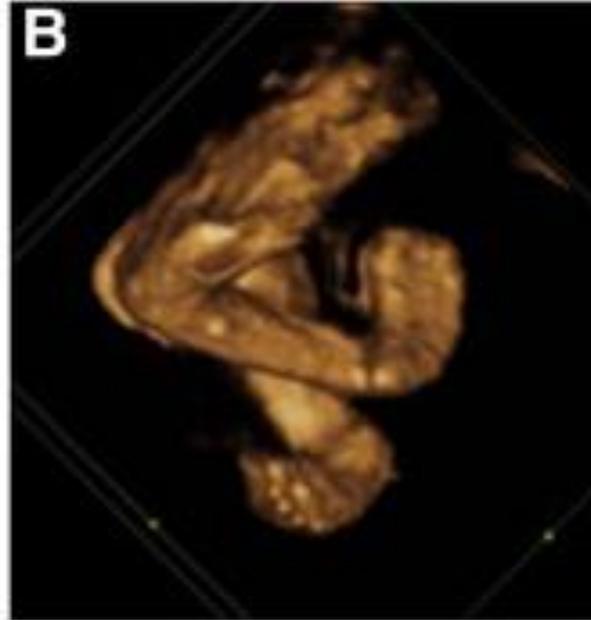
Gynecol 2018 Apr;218(4)



Lésions périphériques, arthrogrypose

Am J Obstet

Gynecol 2018 Apr;218(4)



Autopsie d'un nouveau-né décédé d'un SZC,

Puerto Rico P R Health Sci J Med 2018 Dec;37

- Garçon né à terme d'une mère infectée par ZKV
- Diagnostic prénatal de microcéphalie et de multiples calcifications cérébrales
- Caryotype normal
- Réanimation néonatale, décès à J2
- PC - 1,5 DS, jambes en X, mains crispées, arthrogrypose
- SNC: encéphalopathie avec ventriculomégalie, lissencéphalie, dégénérescence encéphalique avec multiple calcifications
- La microcéphalie décrite en prénatal n'est pas retrouvée selon la même définition en post natal: critères à requalifier en pré et post natal
- Structure du parenchyme cérébral +++

Surveillance épidémiologique des anomalies ou malformations congénitales et des issues de grossesse chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika

- Surveillance du ZIKV par déclaration obligatoire
- Sérologie chez toute femme enceinte symptomatique exposée au virus (RT-PCR)
- Recommandation de tester les femmes enceintes non symptomatiques qui reviennent de zone endémique

Femme enceinte

Cas suspect d'infection à virus Zika chez une femme enceinte

- ✓ Femme enceinte ayant séjourné dans une zone de circulation du virus Zika dans les 15 jours précédant la date de début des signes et présentant un exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autre étiologie.

OU

- ✓ Femme enceinte ayant séjourné dans une zone de circulation du virus Zika au cours de la grossesse ou du mois précédant la grossesse ET ayant présenté un avortement spontané (< 22 SA) OU une mort fœtale in utero (MFIU) en l'absence d'autre étiologie identifiée OU dont le fœtus ou nouveau-

Fœtus, partenaire

- ✓ né présente des anomalies ou malformations congénitales compatibles avec une infection virale, en l'absence d'autre étiologie identifiée.

OU

- ✓ Femme enceinte, dont le partenaire est ou a été infecté par le virus Zika ou a séjourné dans une zone de circulation du virus Zika au cours de la grossesse ou du mois précédant la grossesse, ayant présenté un avortement spontané (< 22 SA) OU une mort fœtale in utero (MFIU) en l'absence d'autre étiologie identifiée OU dont le fœtus ou nouveau-né présente des anomalies ou malformations congénitales compatibles avec une infection virale, en l'absence d'autre étiologie identifiée.

Le bilan biologique

- La mère:

Sérum: RT-PCR si début des symptômes dans les 7 derniers jours

PCR salivaire, en phase aiguë

Urines: peuvent rester positives plus de 10 jours après la maladie

- Le fœtus

Attention: virémie transitoire et faux négatif dans le liquide amniotique

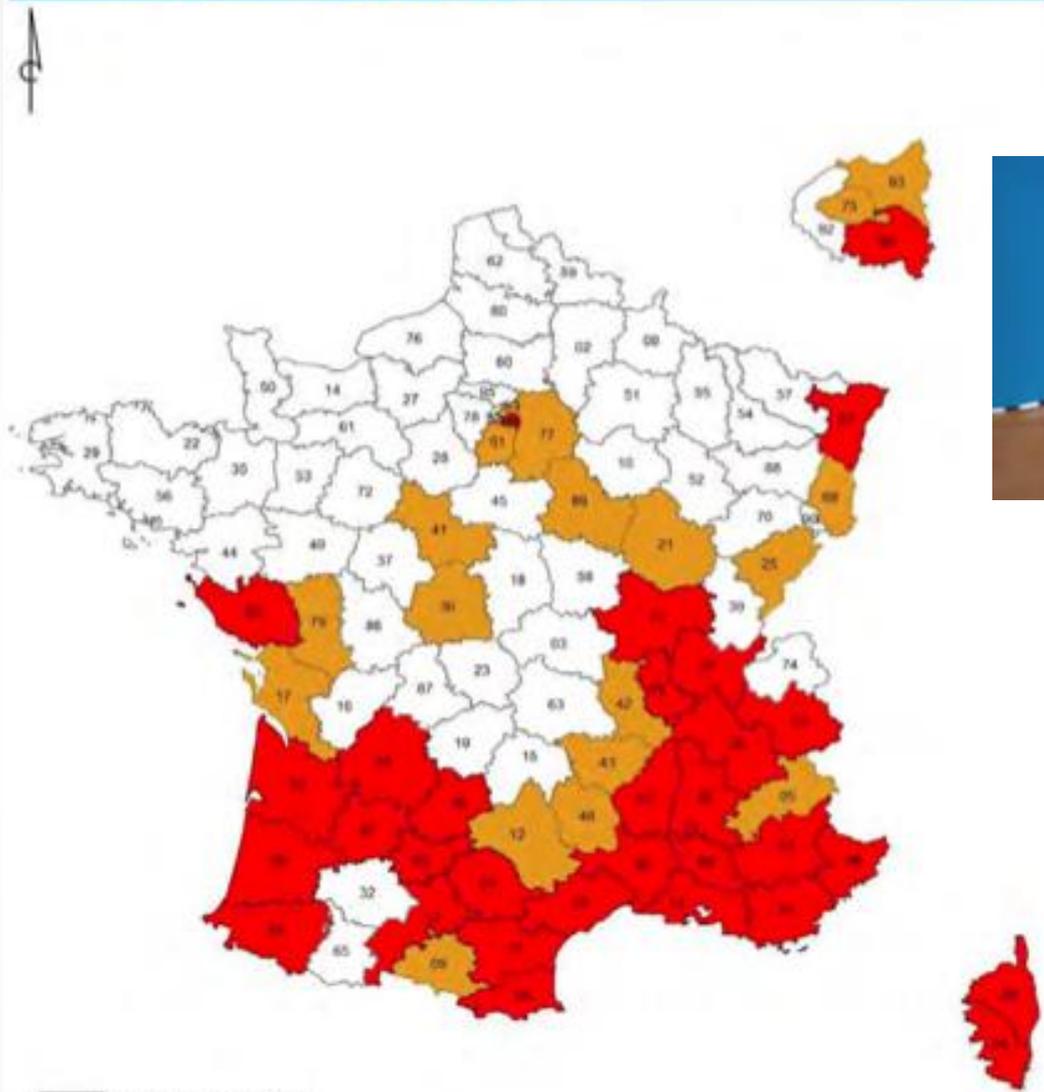
Fin 2016, plus de 80 pays ont une transmission autochtone du ZIKV

All Countries & Territories with Active Zika Virus Transmission



Language:





Guidelines pour femmes enceintes,

ASW 2017

- Ne pas voyager dans zones à risque
- Préservatifs ou abstinence pdt grossesse si partenaire à risque (6 mois)
- Prévention des piqûres de moustique
 - Répulsifs (> 20% DEET)
 - Vêtements longs
 - Air conditionné/ moustiquaire

Le traitement

- Pas (encore) de vaccin antiviral spécifique
- Pas de traitement étiologique
- Prise en charge symptomatique (antipyrétiques, repos...)
- Ni anti inflammatoires, ni salicylés (risques hémorragiques si dengue)
- Suivi prénatal: d'une mère symptomatique: US mensuelles, amniocentèse, sérologies maternelles
- Suivi post natal de l'enfant: sérologies, imagerie, bilan ophtalmo, auditif, ORL, développemental
- Suivi d'une mère exposée séronégative: US normales, NN asymptomatique: suivi clinique.
- Si mère séropositive asymptomatique, ETF, +/- IRM

conclusion

- Zones endémiques: renforcer la lutte antivectorielle
- Pas d'épidémie actuelle, mais réactualiser régulièrement: se renseigner avant d'organiser un voyage
- Pathogénèse de la transmission materno-fœtale et évolution post-natale du SZC à long terme restent mal connus
- Risque global de transmission materno-fœtale = 7%, répercussions importantes au 1^{er} trimestre et début du 2^{ème}
- Le SZC entraîne des lésions cérébrales majeures avec séquelles neurologiques graves,
- La microcéphalie est précédée d'autres altérations neurologiques avec perte de volume tissulaire
- Y penser devant une malformation cérébrale sévère à l'échographie chez une femme enceinte qui a été exposée
- Au 1^{er} RV de la grossesse: interroger le couple sur ses voyages au cours des 6 mois ayant précédé le début de la grossesse
- Recherche en cours: un vaccin (Nature , août 2018), testé en expérimentation animale (Sci Rep.2018 Dec 20;8(1))

MERCI !