



Groupe de Recherche sur les  
Infections pendant la Grossesse

# FOETOPATHIE CONGENITALE LIEE AU VIRUS ZIKA

Pr Olivier PICONE

Service de gynécologie Obstétrique, Hôpital Louis Mourier

[olivier.picone@aphp.fr](mailto:olivier.picone@aphp.fr)



ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS



Centre Pluridisciplinaire  
de Diagnostic Prénatal  
LEONARD DE VINCI



université  
**PARIS**  
DIDEROT



Groupe de Recherche sur les  
Infections pendant la Grossesse



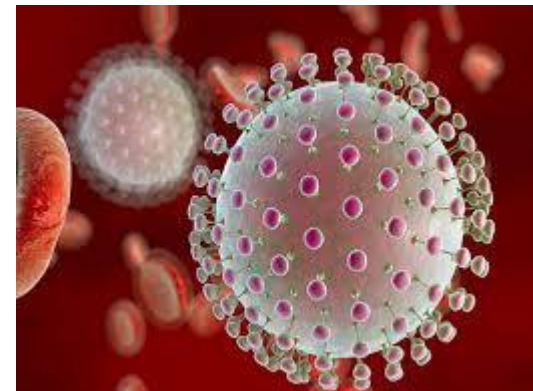
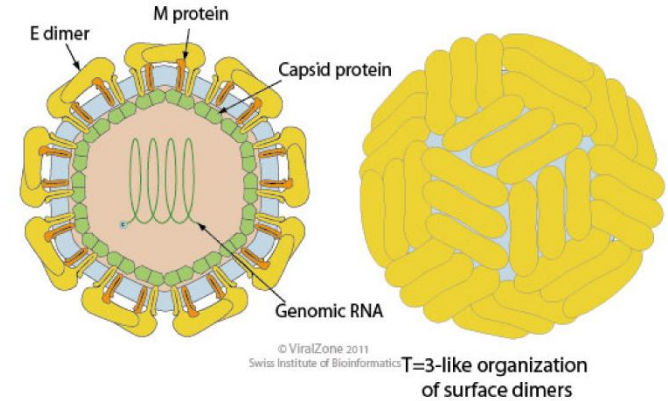
# Virus Zika

## Actualités en 2018

Christelle VAULOUP-FELLOUS  
Service de Virologie, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud  
Faculté de médecine Paris-Sud  
CNR des infections rubéoleuses materno-fœtales  
Christelle.vauloup@aphp.fr

# Le virus ZIKA

- Flaviviridae, genre Flavivirus
- Virus à ARN + simple brin enveloppé
- **Arbovirose** (maladie transmise à l'homme par des arthropodes):  
moustiques : *Aedes aegypti* et *albopictus* (tigre)



# Le virus ZIKA

- 3-4 personnes infectées sur 5 sont asymptomatiques
- Pas de vaccin, pas d'antiviral disponible
- Transmission possible par **voie sexuelle** surtout homme -> femme (fortes concentrations dans le sperme - survie de 3 mois !!!)
- Virus présent dans le sang, les urines, la salive, le lait... mode de transmission possible?
- Transmission +++ *Aedes aegypti* et *albopictus* (tigre): infection du moustique à l'occasion d'un repas sanguin mais sans conséquence pour le moustique



INFANT FEEDING  
IN AREAS OF  
**ZIKA VIRUS**  
TRANSMISSION



*Aedes albopictus*



*Aedes aegypti*



# *A. aegypti* et *A. albopictus*



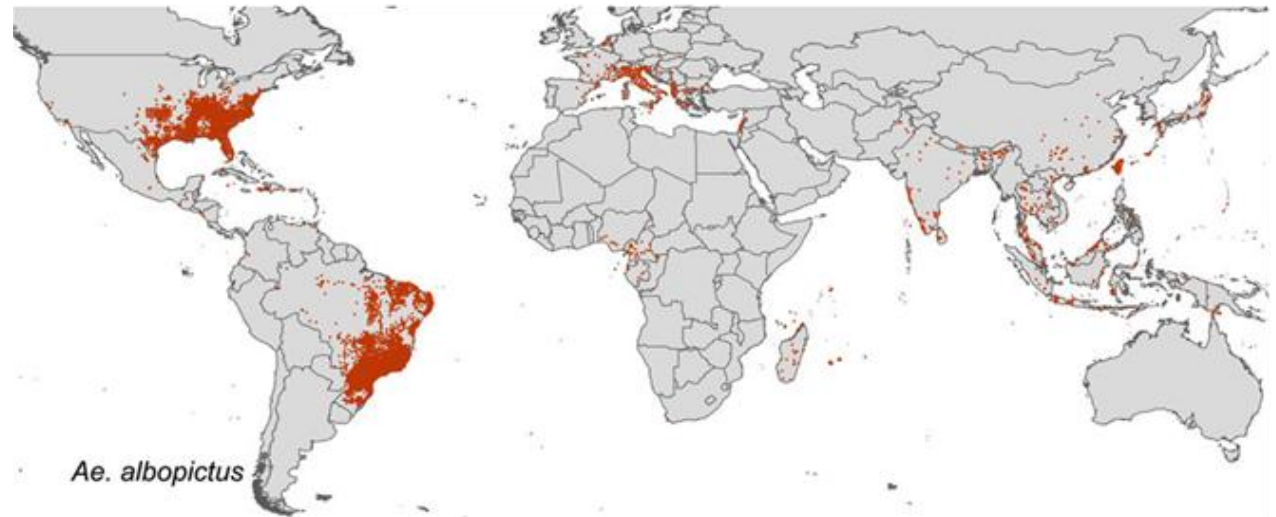
***Aedes aegypti***

Vecteur principal de  
dengue, chikungunya,  
zika, fièvre jaune



***Aedes albopictus***

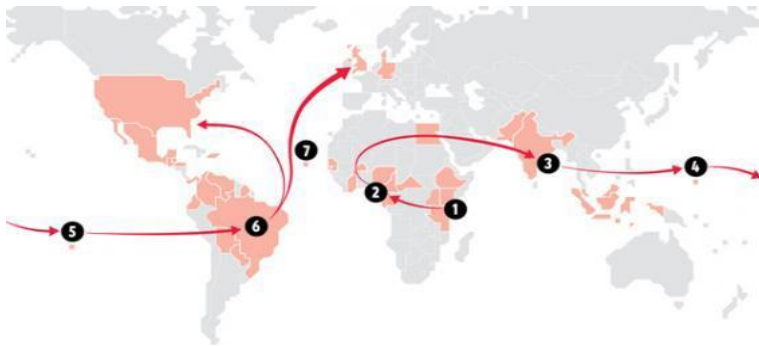
Vecteur secondaire de  
dengue, chikungunya,  
zika

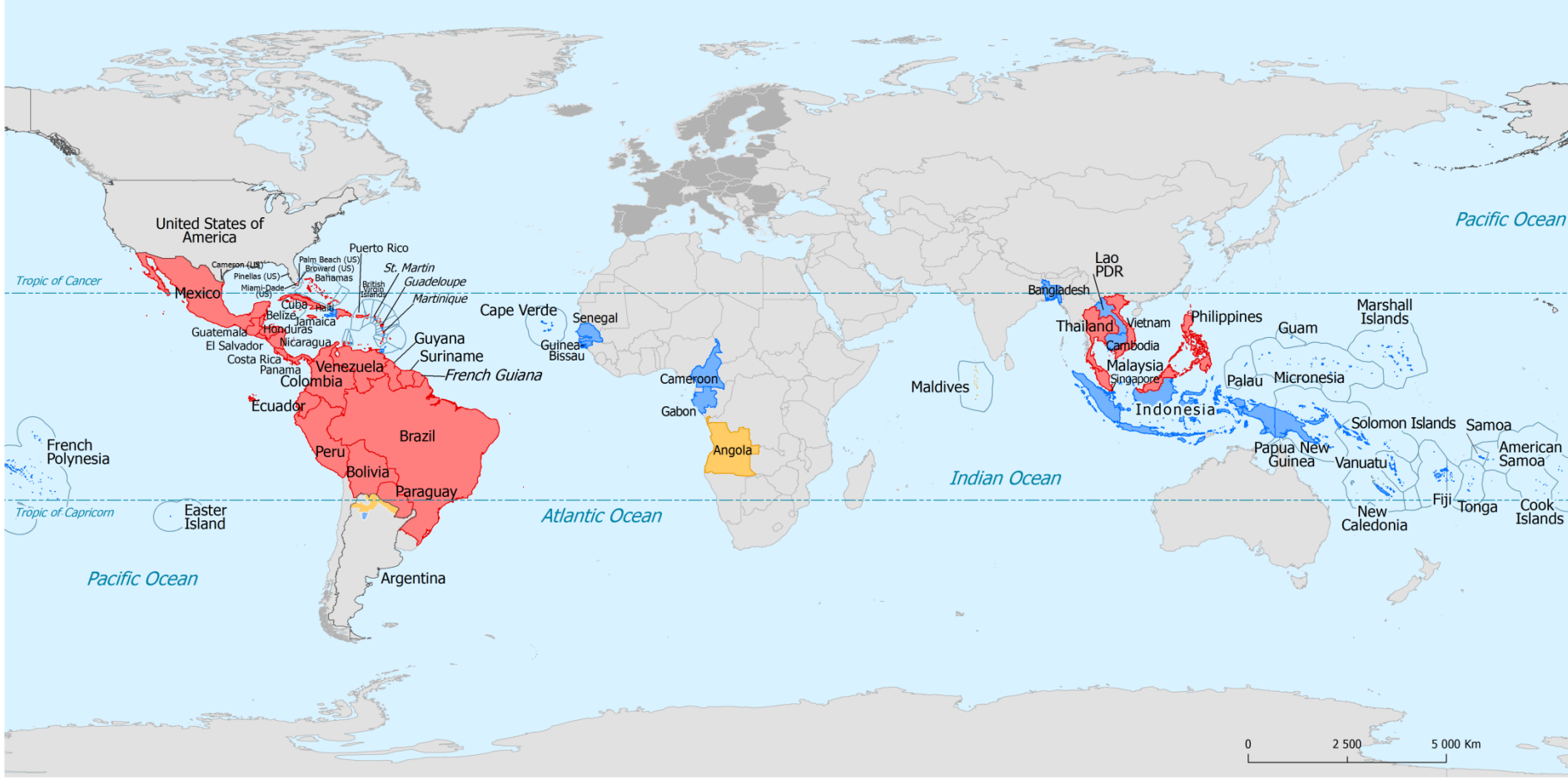


# Epidémiologie



- » 1947: cas chez singe en Ouganda
- » années 1950-70: cas humains en Ouganda, Tanzanie, Gabon...
- » 2007: épidémie en Micronésie (Pacifique)
- » 2013-2014: épidémie en Polynésie française + îles du Pacifique
- » Depuis mai 2015: Brésil puis Amérique du Sud et centrale dont DFA





- Widespread transmission in the past three months
- Sporadic transmission in the past three months
- Past transmission (2007 – three months ago)

- EU/EEA Member States, including outermost regions
- Other countries and territories
- Maritime Exclusive Economic Zones for non-visible areas



ECDC. Map produced on 15 Mar 2017  
 Map your data at: <https://emma.ecdc.europa.eu>

# Anomalies congénitales

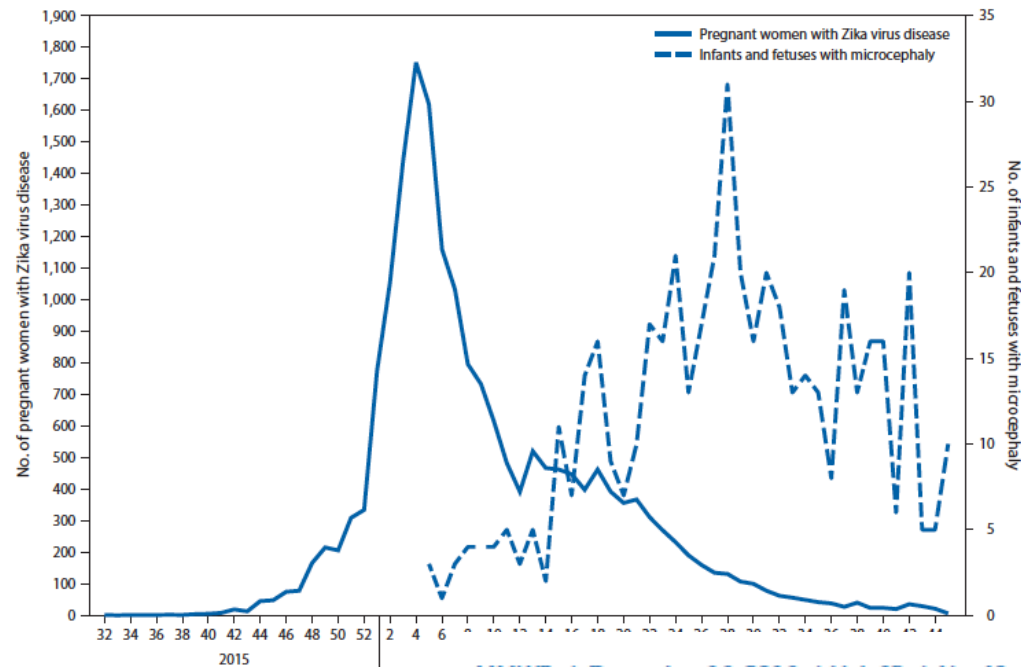


Morbidity and Mortality Weekly Report

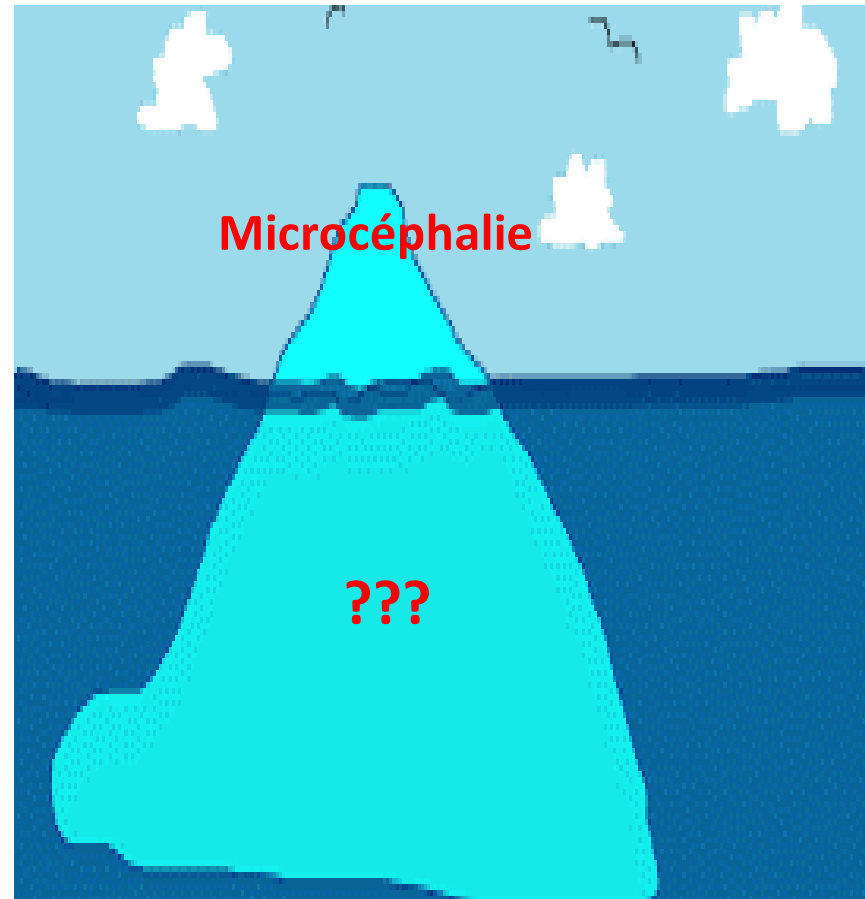
## Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy — Colombia, January–November 2016

Esther Liliana Cuevas, MS, MPH<sup>1</sup>; Van T. Tong, MPH<sup>2</sup>; Nathaly Rozo<sup>1</sup>; Diana Valencia, MS<sup>2</sup>; Oscar Pacheco, MD<sup>1</sup>; Suzanne M. Gilboa, PhD<sup>2</sup>; Marcela Mercado, MS<sup>1</sup>; Christina M. Requist, MPH<sup>2</sup>; Maritza González, MD<sup>1</sup>; Elizabeth C. Ailes, PhD<sup>2</sup>; Carolina Duarte<sup>1</sup>; Valerie Godoshian, MPH<sup>2</sup>; Christina L. Sancken, MPH<sup>2</sup>; Angélica María Rico Turca<sup>1</sup>; Dinorah L. Calles, PhD<sup>2</sup>; Martha Ayala<sup>1</sup>; Paula Morgan, MPH<sup>2</sup>; Erika Natalia Tolosa Pérez, MD<sup>1</sup>; Hernán Quijada Bonilla<sup>1</sup>; Rubén Cáceres Gómez<sup>1</sup>; Ana Carolina Estupiñán<sup>3</sup>; María Luz Gunturiz<sup>1</sup>; Dana Meaney-Delman, MD<sup>2</sup>; Denise J. Jamieson, MD<sup>2</sup>; Margaret A. Honein, PhD<sup>2</sup>; Martha Lucía Ospina Martínez, MD<sup>1</sup>

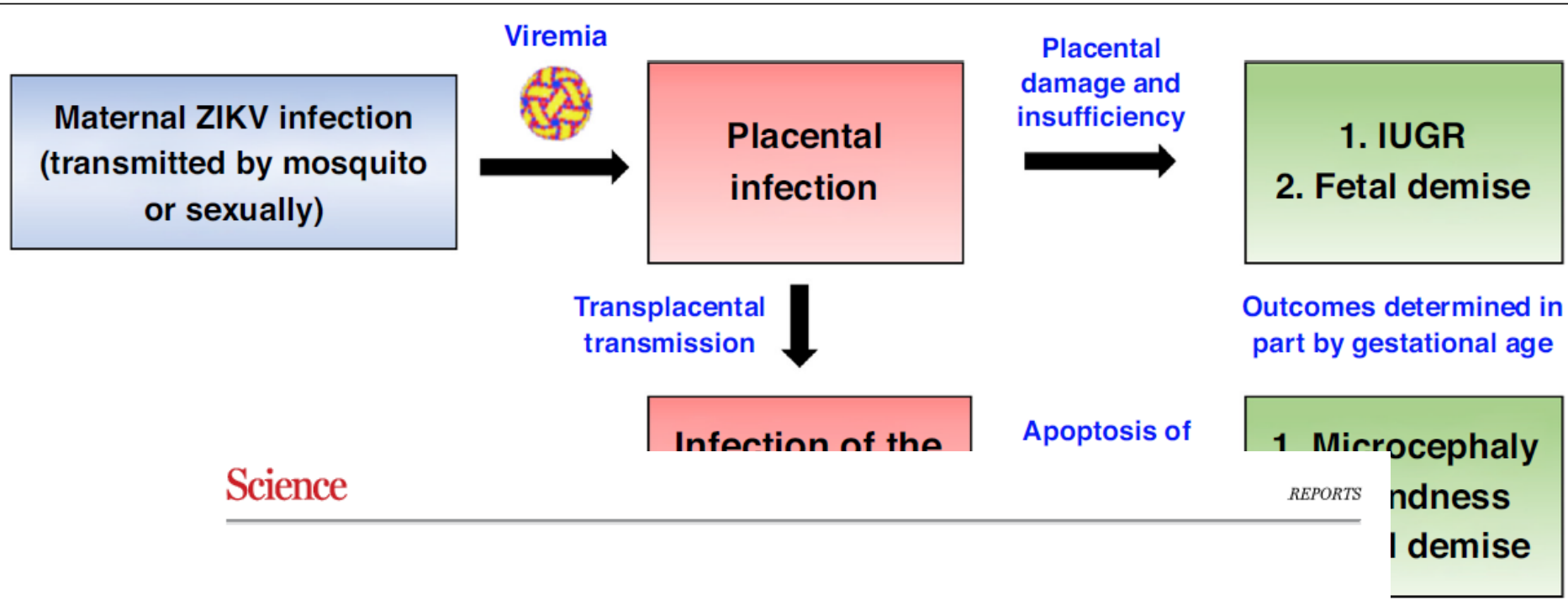
FIGURE 1. Date of symptom onset of reported cases of Zika virus disease among pregnant women\* and date of birth of infants or of pregnancy loss for fetuses with reported microcephaly† — Colombia, August 9, 2015 (epidemiologic week 32)–November 12, 2016 (week 45)



MMWR / December 16, 2016 / Vol. 65 / No. 49







Science

REPORTS

# A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly

Ling Yuan,<sup>1,2\*</sup> Xing-Yao Huang,<sup>3\*</sup> Zhong-Yu Liu,<sup>3\*</sup> Feng Zhang,<sup>1,2\*</sup> Xing-Liang Zhu,<sup>1,2\*</sup> Jiu-Yang Yu,<sup>3\*</sup> Xue Ji,<sup>3</sup> Yan-Peng Xu,<sup>3</sup> Guanghui Li,<sup>1,2</sup> Cui Li,<sup>1,2</sup> Hong-Jiang Wang,<sup>3</sup> Yong-Qiang Deng,<sup>3</sup> Menghua Wu,<sup>4</sup> Meng-Li Cheng,<sup>3,5</sup> Qing Ye,<sup>3</sup> Dong-Yang Xie,<sup>3,5</sup> Xiao-Feng Li,<sup>3</sup> Xiangxi Wang,<sup>6</sup> Weifeng Shi,<sup>7</sup> Baoyang Hu,<sup>4</sup> Pei-Yong Shi,<sup>8</sup> Zhiheng Xu,<sup>1,2,9†</sup> Cheng-Feng Qin<sup>3†</sup>

28 September 2017

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Current Opinion in  
Virology



Consequences of congenital Zika virus infection

Derek J Platt<sup>2</sup> and Jonathan J Miner<sup>1,2,3</sup>

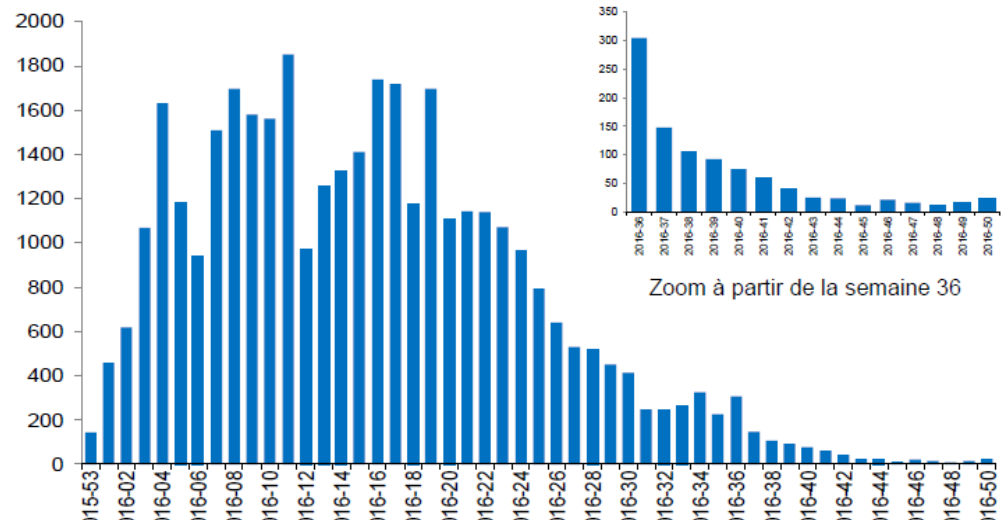


Current Opinion in Virology

# Point épidémiologique (dec 2016)

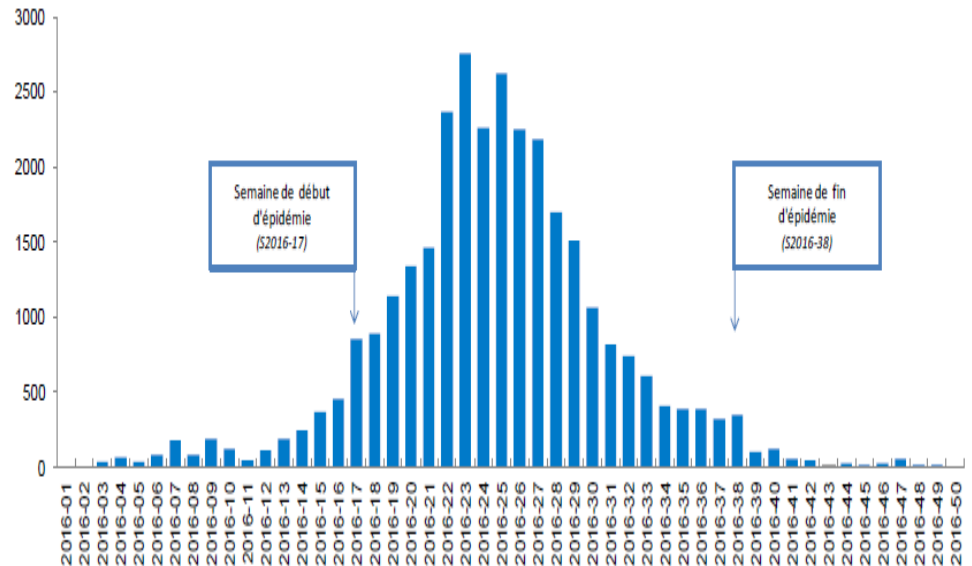
Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de Zika, Martinique, S2015-53 à S2016-50 (nombre total cumulé sur la période=36 680) - Weekly estimated number of Zika syndromes, Martinique, December 2015 to December 2016

## Martinique



Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de Zika, Guadeloupe, S2016-01 à S2016-50, N=30 943 - Weekly estimated number of Zika syndromes, Guadeloupe, January to December 2016

## Guadeloupe



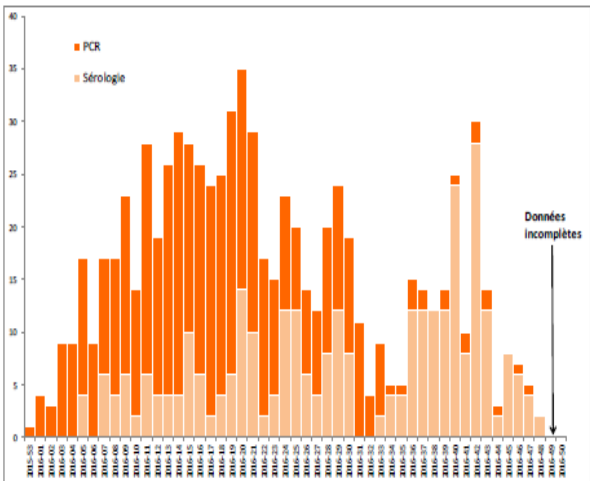
# Femmes enceintes:

## Martinique

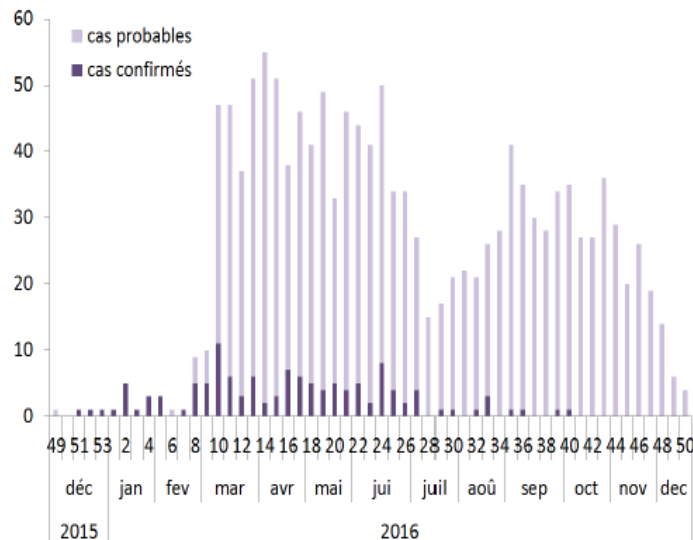
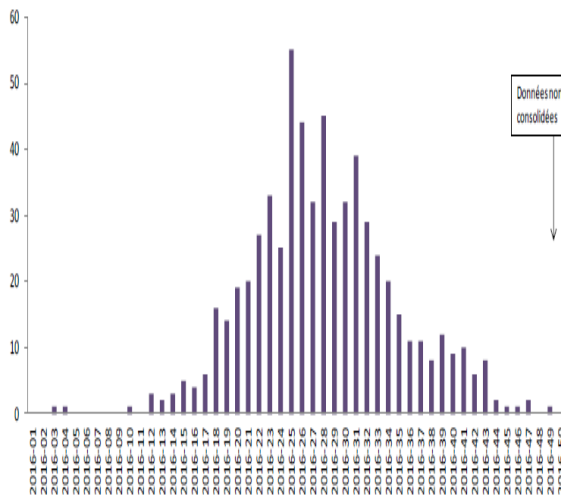
## Guadeloupe

## Guyane

Nombre hebdomadaire de femmes enceintes confirmés (PCR positives) et probables (sérologies positives) au virus Zika, Martinique, S2015-53 à S2016-50 - Weekly number of pregnant women with Zika virus., Martinique, December 2015 to December 2016



Nombre hebdomadaire de femmes enceintes biologiquement confirmées au Zika, Guadeloupe, S2016-01 à S2016-50 - Weekly number of pregnant women with Zika virus, Guadeloupe, January to December 2016



624

626

1373

= 2623

18 Microcéphalies

25 autres malformations cérébrales dépistées in utero soit 1,6%

1 découverte post natale

Lien non formellement établi dans tous les cas

# Guyane: St Laurent du Maroni

Etude prospective Janv-Juil 2016

498/1690 femmes enceintes Zika + (29,5%)

	301 Z+	vs	399 Z-	
TMF:				10,1%
Atteinte SNC :	27/301 (9%)		17/399 (4,3%)	RR 2,11 (1,18-4,13)
Microcéphalie:	5/301 (1,66%)		1/399 (0,25%)	p=0,07, NS

Pomar et al., Ultrasound Obstet Gynecol, 2017

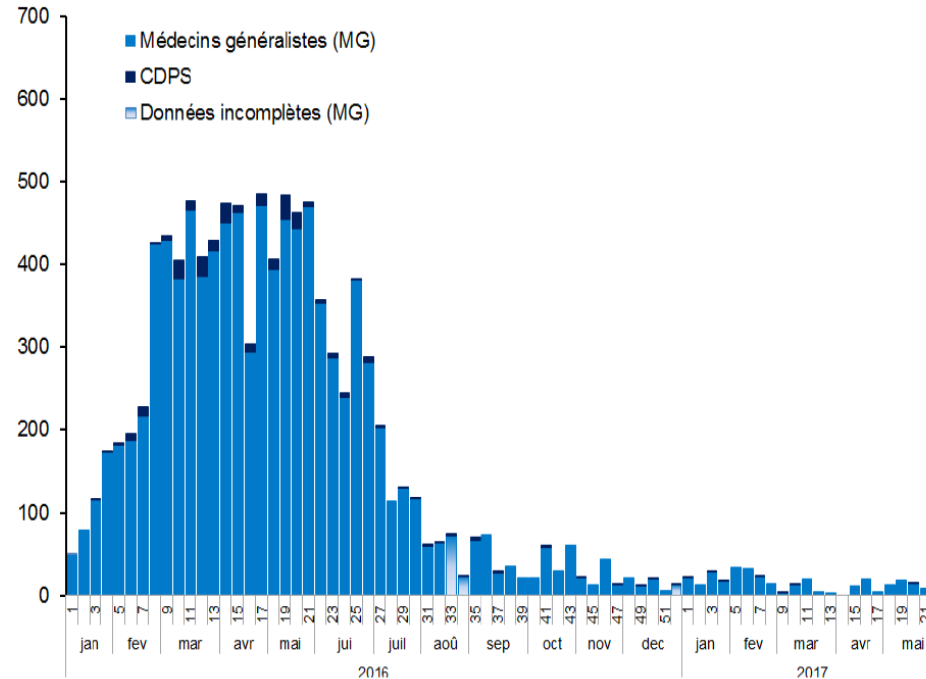
## ATTENTION

Pas encore nés 165/301 222/399

Parmi les fœtus avec anomalies combien de zika+?

Article en cours

# Guyane, point en juin 2017



Total de 2083 FE Z+

18 anomalies cérébrales (4microcephalies)

$18/2083 = 0,8\%$



**Surveillance du Zika**

Bulletin mensuel : période du 3 avril au 4 juin 2017

# Métropole:

**1 117 personnes revenant de zone de circulation du virus Zika**

**58 femmes enceintes**

**5 cas complications neurologiques**

**12 cas par transmission sexuelle**

# TOTAL:

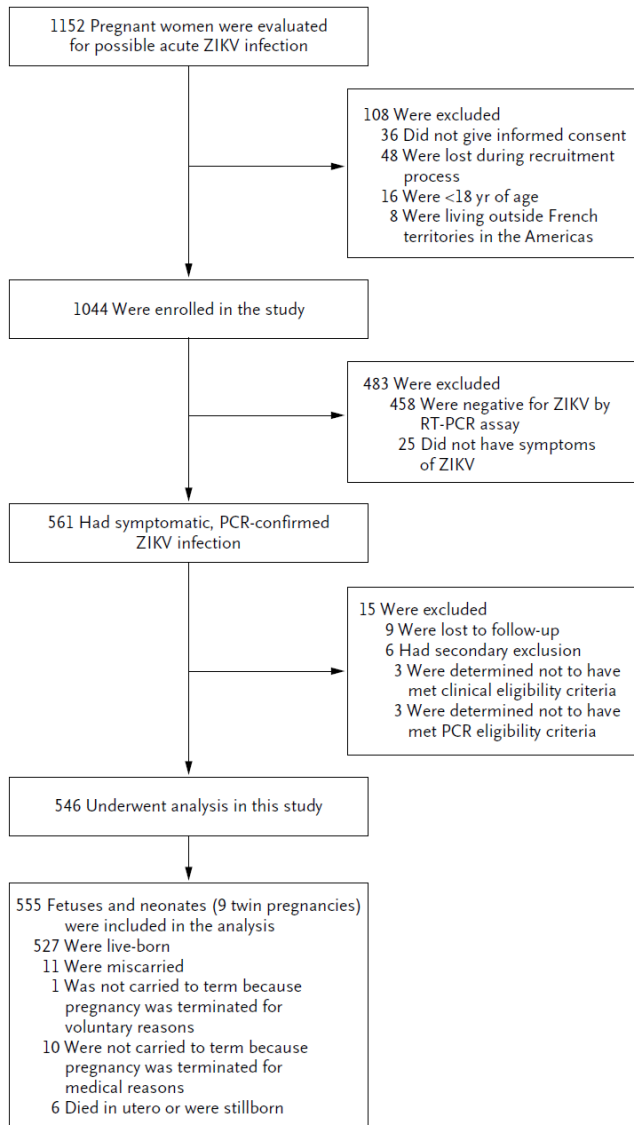
**2681 femmes enceintes**

**18 Microcéphalies (0,6%)**

**25 autres anomalies (0,9%)**

## Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas

Bruno Hoen, M.D., Ph.D., Bruno Schaub, M.D., Anna L. Funk, M.Sc., Vanessa Ardillon, M.D.,



## Characteristic

Study Cohort  
(N = 546)

no. (%)

### Trimester of symptomatic ZIKV infection

First	185 (33.9)
Second	249 (45.6)
Third	112 (20.5)

### Number of symptoms at time of ZIKV diagnosis

1	66 (12.1)
2	111 (20.3)
3	121 (22.2)
4	95 (17.4)
≥5	153 (28.0)

### ZIKV symptoms

Rash	519 (95.1)
Arthralgia	300 (54.9)
Itching	263 (48.2)
Conjunctival hyperemia	199 (36.4)
Headache	161 (29.5)
Myalgia	128 (23.4)
Fever	123 (22.5)
Limb swelling	104 (19.0)
Pain behind eyes	102 (18.7)
Petechiae	38 (7.0)
Bleeding	1 (0.2)

# Rôle pronostique du terme?

Table 1. Pregnancy Outcomes for 442 Women With Completed Pregnancies With Laboratory Evidence of Possible Zika Virus Infection by Maternal Symptom Status and Timing of Symptom Onset or Exposure, US Zika Pregnancy Registry, December 2015–September 2016<sup>a</sup>

	No. of Pregnancies			Total Completed Pregnancies	Preliminary Estimates of Pregnancies With Birth Defects, % (95% CI) <sup>d</sup>
	Brain Abnormalities and/or Microcephaly <sup>b</sup>	Neural Tube Defects, Eye Abnormalities, and Consequences of Central Nervous System Dysfunction <sup>c</sup>	Total With ≥1 Birth Defect		
By maternal symptom status					
Maternal symptoms of Zika virus infection	8	2	10	167	6 (3-11)
No reported maternal symptoms of Zika virus infection	14	2	16	271	6 (4-9)
Unknown symptom status	0	0	0	4	
By timing of symptoms or exposure					
First trimester	8	1	9	85	11 (6-19)
Multiple trimesters including first trimester	13	2	15	211	7 (4-11)
Second trimester only	0	0	0	76	0 (0-5)
Multiple trimesters including second and third trimester	0	0	0	5	
Third trimester only	0	0	0	31	0 (0-11)
Periconceptual	0	0	0	7	
Unknown or missing data	1	1	2	27	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>26</b>	<b>442</b>	<b>6 (4-8)</b>

JAMA | Original Investigation

Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy

JAMA. 2017;317(1):59-68. doi:10.1001/jama.2016.19006  
Published online December 13, 2016.



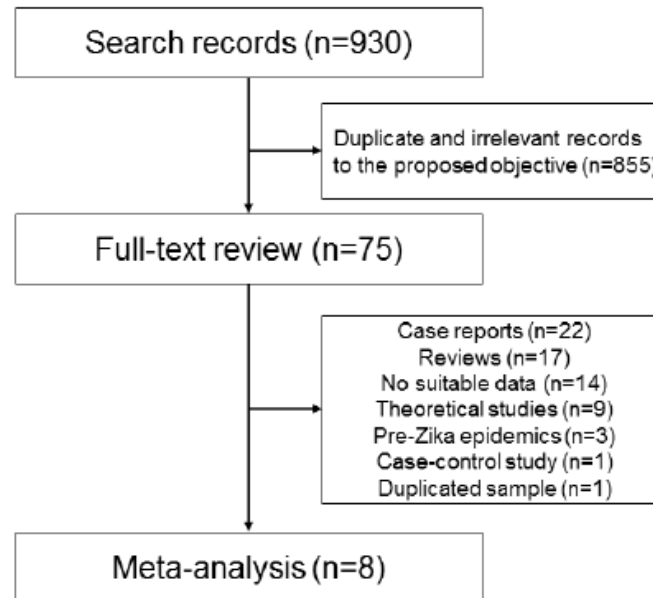
1 T21  
1 PB19

**Table 4. Birth Outcomes and Abnormalities Observed in the Fetuses and Infants.\***

Variable	Time of ZIKV Infection			
	First Trimester (N=189)	Second Trimester (N=252)	Third Trimester (N=114)	Total (N=555)
	<i>no. of fetuses or infants (%)</i>			
<b>Birth outcome</b>				
Stillborn or not carried to term	24 (12.7)	4 (1.6)	0	28 (5.0)
Miscarried	11 (5.8)	0	0	11 (2.0)
Not carried to term because of voluntary termination of pregnancy	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
Not carried to term because of termination of pregnancy for medical reasons	9 (4.8)	1 (0.4)	0	10 (1.8)
Stillborn	3 (1.6)	3 (1.2)	0	6 (1.1)
Live-born	165 (87.3)	248 (98.4)	114 (100)	527 (95.0)
No prenatal ultrasonography after ZIKV infection†	13 (6.9)	28 (11.1)	55 (48.2)	96 (17.3)
<b>Abnormalities observed</b>				
Neurologic or ocular birth defects‡	24 (12.7)	9 (3.6)§	6 (5.3)	39 (7.0)
Microcephaly¶	19 (10.1)	8 (3.2)	5 (4.4)	32 (5.8)
Severe	7 (3.7)	2 (0.8)	0	9 (1.6)
Moderate: disproportionate	4 (2.1)	2 (0.8)	3 (2.6)	9 (1.6)
Moderate: proportionate	8 (4.2)	4 (1.6)	2 (1.8)	14 (2.5)
Intracranial calcifications	8 (4.2)	0	0	8 (1.4)
Ventriculomegaly	7 (3.7)	1 (0.4)	0	8 (1.4)
Lissencephaly	2 (1.1)	0	0	2 (0.4)
Other brain abnormalities	8 (4.2)	1 (0.4)	0	9 (1.6)
Neural-tube defects	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
Eye abnormalities	0	0	0	0
Consequences of central nervous system dysfunction	1 (0.5)	0	1 (0.9)	2 (0.4)
Other birth defects	2 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.9)	6 (1.1)
Chromosomal defects	0	1 (0.4)‖	0	1 (0.2)
Skeletal abnormalities	2 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.9)	4 (0.7)
Other	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Congenital Zika syndrome	13 (6.9)	3 (1.2)	1 (0.9)	17 (3.1)

= HC<3DS, Brain abnormalities ( calcifications, ventriculomegaly, cortical malf, arthrogryposis)

# Prévalence de la microcéphalie



Model	Outcome, Stratification	Pooled Estimate (Prevalence)	95% Confidence Interval	Heterogeneity		
				$\tau^2$	$I^2$	$Q^a, p\text{-Value}$
1	Microcephaly, all pregnancies (pooled $n = 2914$ )	2.3%	1.0–5.3%	1.09	85.6%	48.6, <0.001
2	Microcephaly, live births (pooled $n = 2648$ )	2.7%	1.2–6.0%	0.99	84.3%	44.7, <0.001

<sup>a</sup>, Cochran's Q test for heterogeneity with seven degrees of freedom.

## Signes neurologiques et oculaires en cas d'infection en cours de grossesse :

\* 7% *B Hoen, NEJM 2047*

\* 6% *MA Honein JAMA 2017*

\* 42% *P Brasil NEJM 2016 !?*

	T1	T2	T3
Risque foetal	12,7%	3,6%	5,3%
Syndrome de Zika Congénital	6,9%	1,2%	0,9%

*B Hoen, NEJM 2047*

# Que rechercher à l'échographie?

Ultrasound findings	Total (N=52)
Median gestational age of first abnormality (IQR)	24.1 (22.6-28.8)
Median gestation age of fetal microcephaly diagnosis (IQR)	27.7 (23.4-32)
Other ultrasound findings associated with microcephaly	
Ventriculomegaly, no. (%)	34 (65.4%)
Progressive ventriculomegaly, no. (%)	14 (26.9%)
Periventricular/basal ganglia calcifications, no. (%)	23 (44.2%)
Posterior fossa abnormalities, no. (%)*	17 (32.7%)
<i>Corpus callosum</i> dysgenesis, no. (%)	02 (3.8%)
Congenital talipes, no. (%)	09 (17.3%)
Arthrogryposis, no. (%)	05 (9.6%)
Cardiac calcification, no. (%)	02 (3.8%)
Pericardial effusion, no. (%)	02 (3.8%)
Oligohydramnios, no. (%)	06 (11.5%)
Fetal growth restriction, no. (%)	25 (48.1%)
Fetal death, no. (%)	04 (7.7%)

Sarno et al., Ultrasound  
Obstet Gynecol In Press

# Microcéphalie

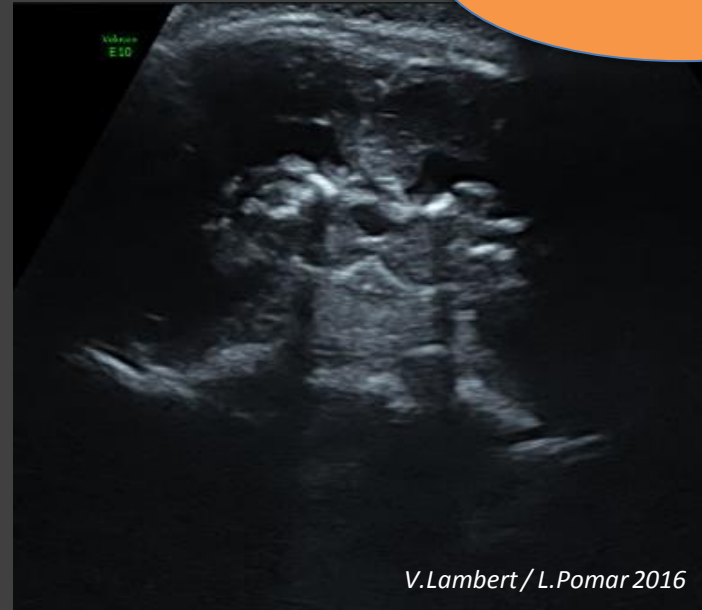
71 (82%)





# Calcifications

N=68 (81%)



# Anomalies du corps calleux

N=48 (57%)





# Anomalies corticales

N=58 (69%)



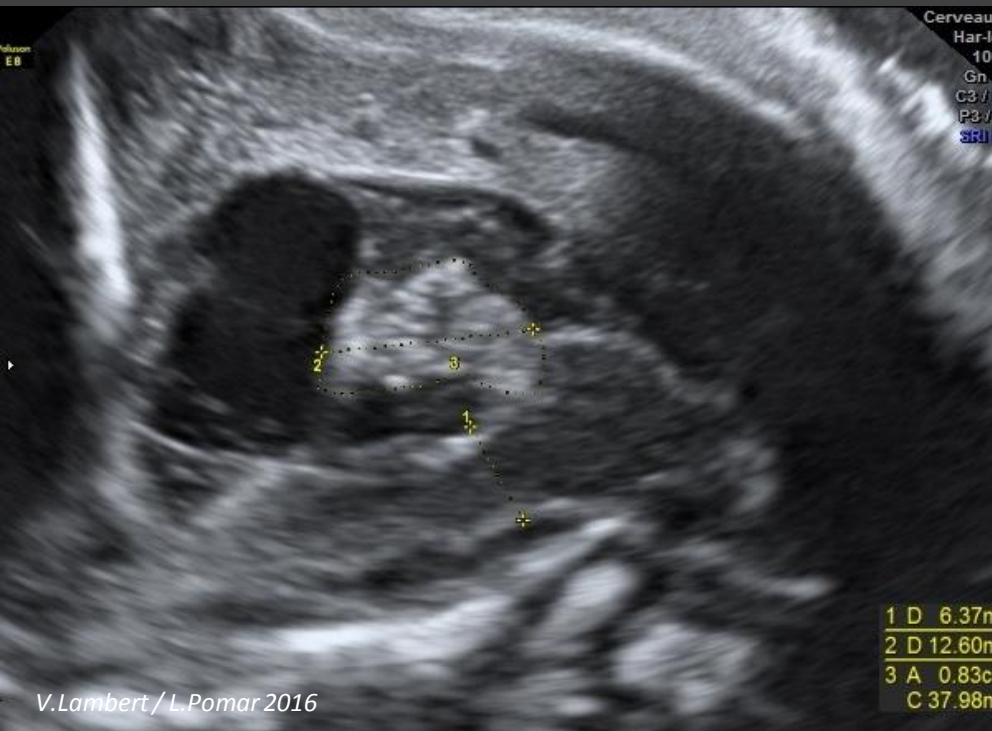
# Ventricules et régions periventriculaires

N=64 (76%)



# Anomalies de la fosse postérieure

N=47 (56%)



# Immobilisme / Arthrogrypose

N=8 (9,5%)



V.Lambert/L.Pomar 2016



CHOG 2016

# Anomalies oculaires

CHOG 2016



N=4 (5%)



*Oliveira Melo et al.*



Oeil



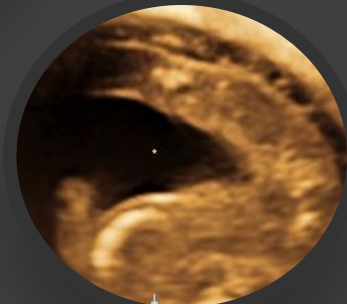
Microcéphalie



Calcifications



Mobilité



Cortex



Cervelet  
Tronc cérébral



Corps calleux

Mégagrande citerne

Ventricules

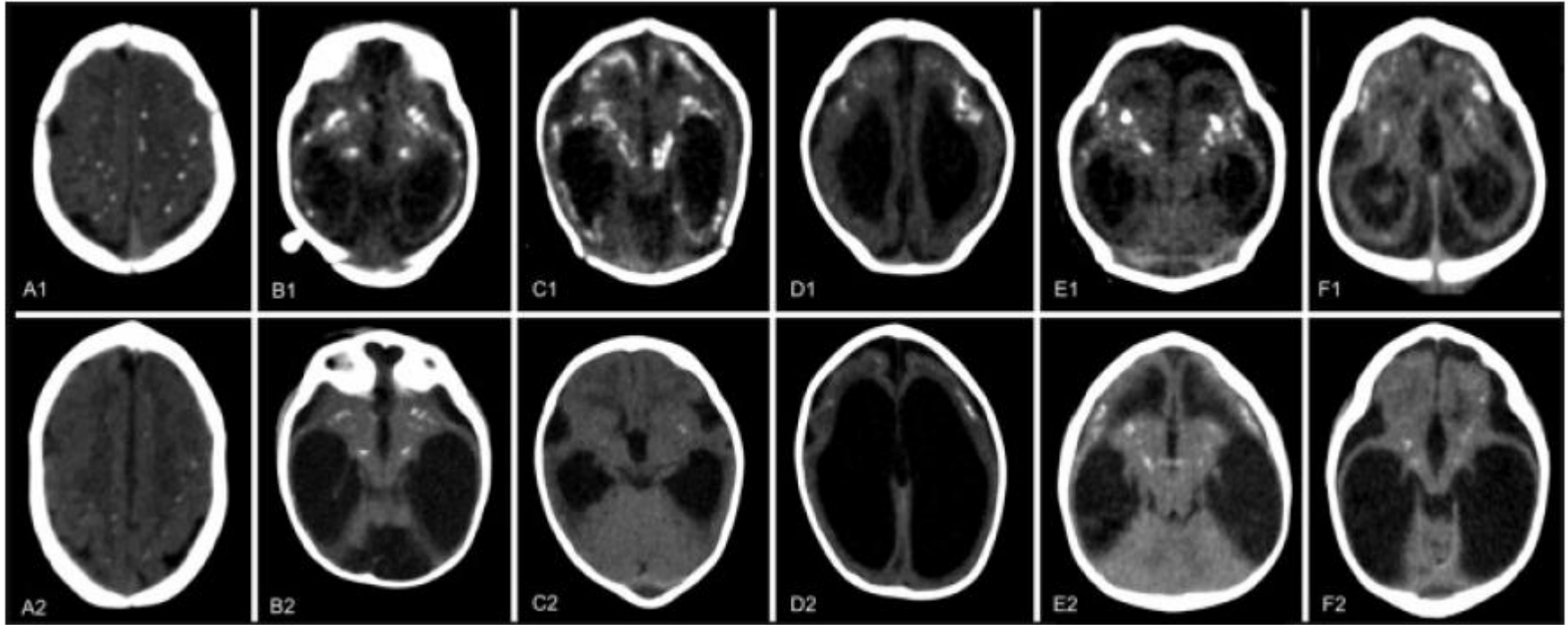


**Attention:**

nécessité de suivi échographique prolongé+++

Parfois délai long entre infection maternelle et signes écho

# Imagerie post natale



CT Scan à la naissance et à un an: diminution des calcifications sans corrélation avec l'état neurologique

BMJ. 2017; 359: j4188.

Published online 2017 Oct 13. doi: [10.1136/bmj.j4188](https://doi.org/10.1136/bmj.j4188)

PMCID: PMC5639438

**Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome:  
case series study**



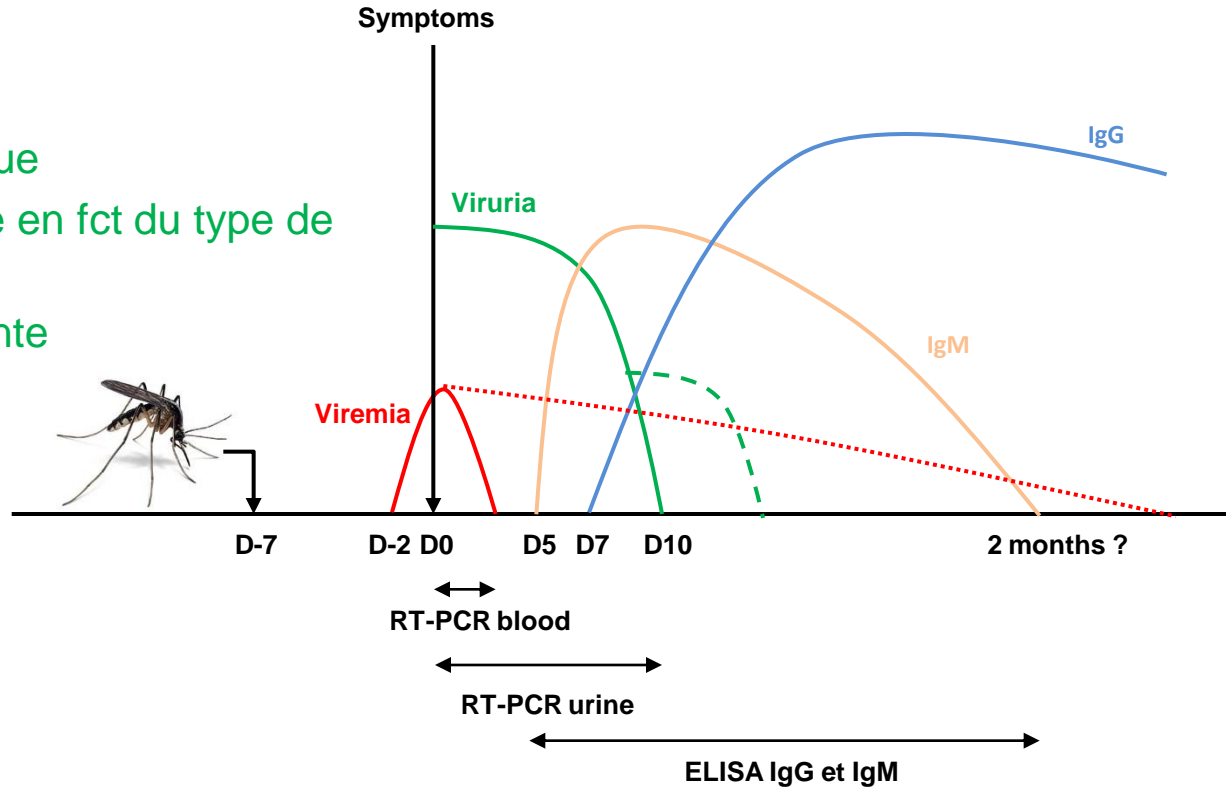
# Marqueurs diagnostic

## PCR

Utile en phase aigue

Sensibilité variable en fct du type de prélèvement

Specificité excellente

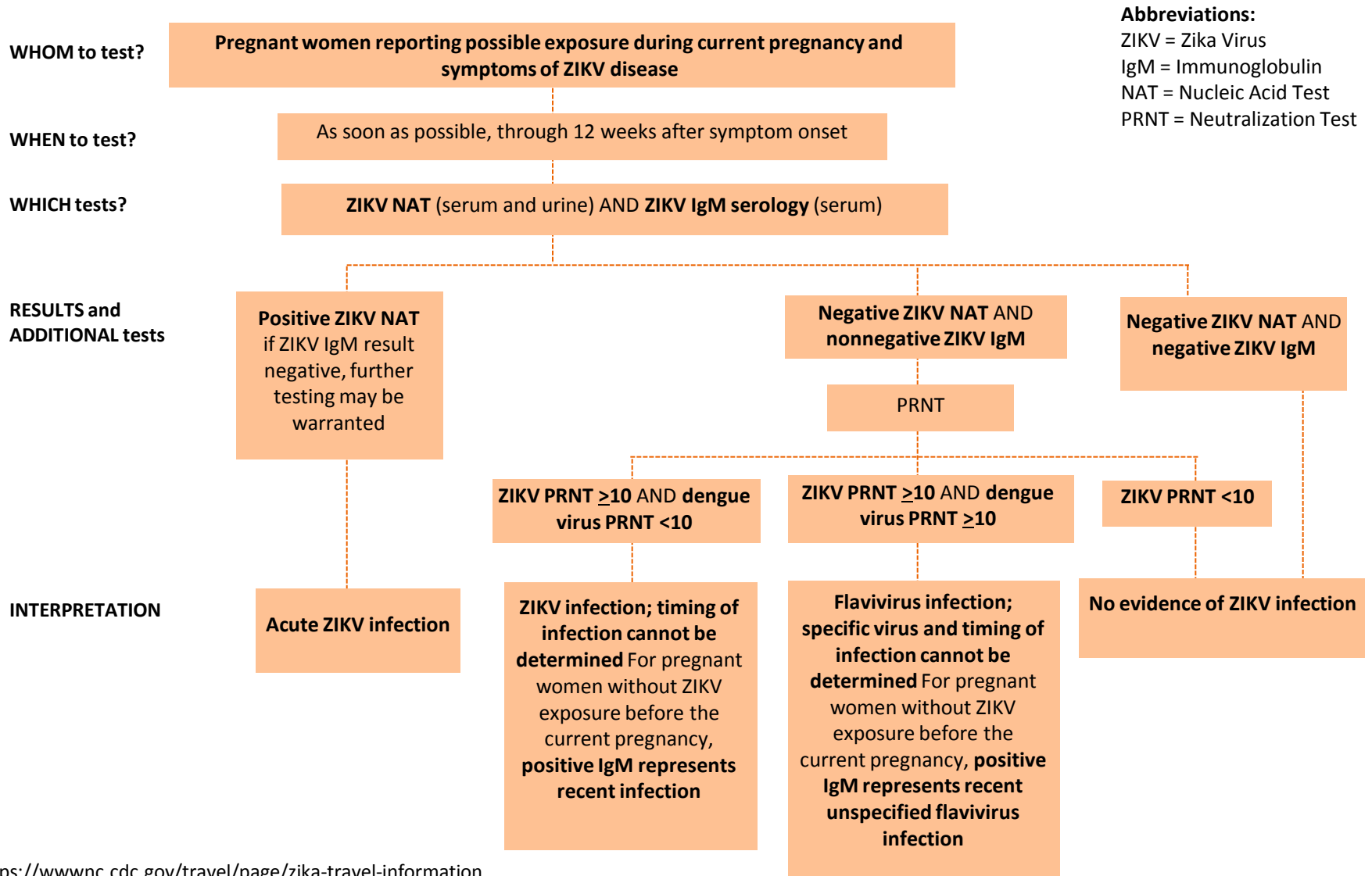


## Serologie

Réponse IgM : 5-7 jours et jusqu'à 12 semaines après les symptômes

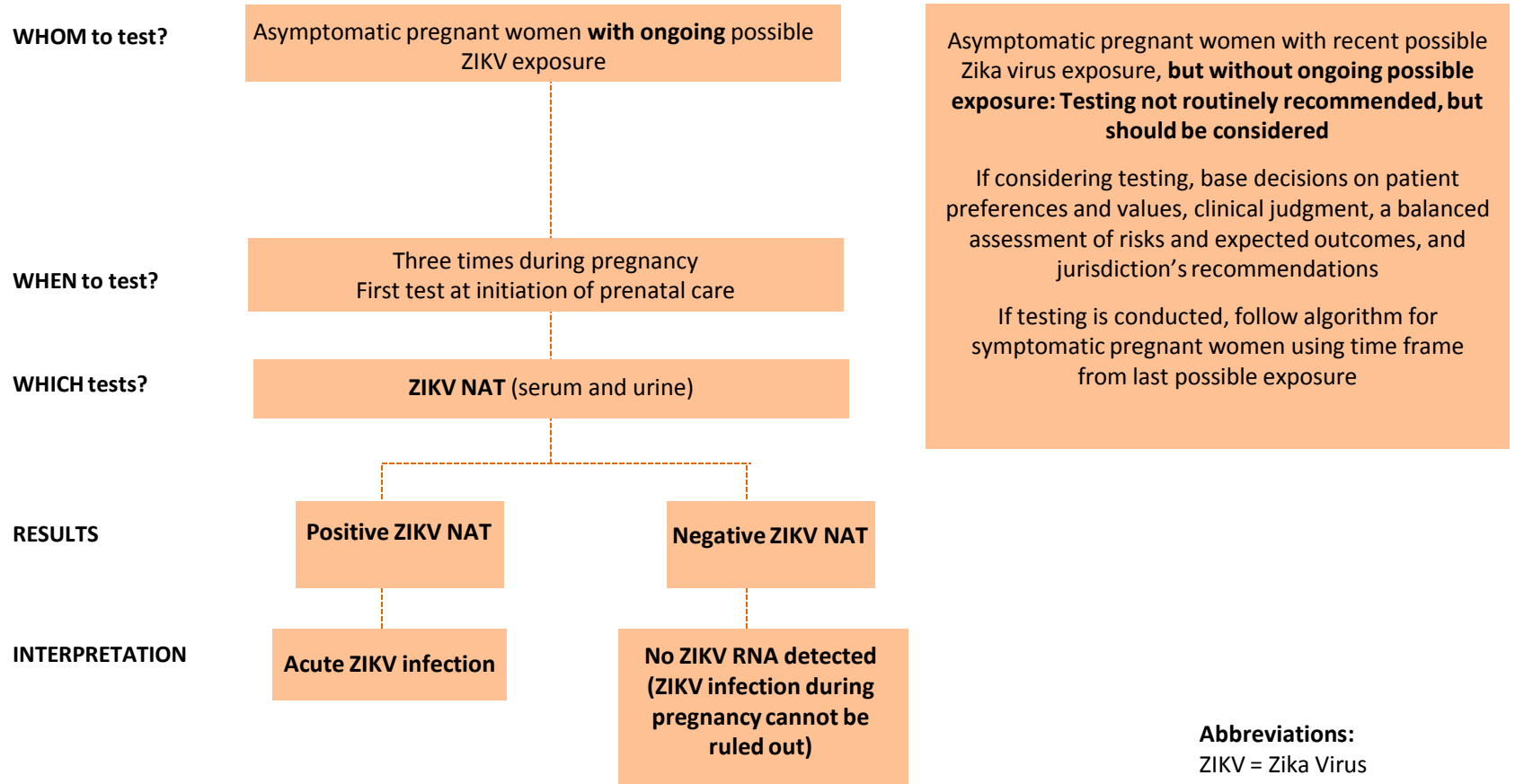
Un 2<sup>nd</sup> serum prélevé 1-2 semaines après le 1<sup>er</sup> est utile pour objectiver la séroconversion

# Symptomatic Pregnant women with possible exposure to Zika virus



**Abbreviations:**  
 ZIKV = Zika Virus  
 IgM = Immunoglobulin  
 NAT = Nucleic Acid Test  
 PRNT = Neutralization Test

# Asymptomatic Pregnant women with possible exposure to Zika virus



## Abbreviations:

ZIKV = Zika Virus

IgM = Immunoglobulin

NAT = Nucleic Acid Test

PRNT = Neutralization Test

\*<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information>

Source: <https://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>. [Accessed 2017 Aug 9];

# Circonstances et outils du diagnostic virologique (1)

En cas de **symptomatologie** au retour de zone de circulation du virus Zika

- **RT-PCR sang** dans les 5j après le début des symptômes
- **RT-PCR urines** dans les 10j après le début de symptômes
- **Sérologie** IgG et IgM (séroneutralisation/ELISA)

**Dengue + Chikungunya + Zika**

# Circonstances et outils du diagnostic virologique (2)

En cas séjour en zone de circulation du virus Zika pendant la **grossesse**

- **Sérologie** IgG et IgM Zika dès le retour ou au moins 1 mois après le retour
- RT-PCR Zika sur LA possible mais quel délai entre sérologie positive et réalisation de la PLA?

# Circonstances et outils du diagnostic virologique (3)

En cas d'anomalie échographique

- RT-PCR Zika sur LA

En cas de symptomatologie néo-natale

- RT-PCR Zika sang de cordon, urines et placenta dans 2 premiers jours de vie +/- salive
- Histopathologie du placenta
- Sérologie Zika IgM au cordon

# Circonstances et outils du diagnostic virologique (4)

- Dépistage des femmes enceintes vivant en zone épidémique

=> Si sérologie maternelle (IgG) positive

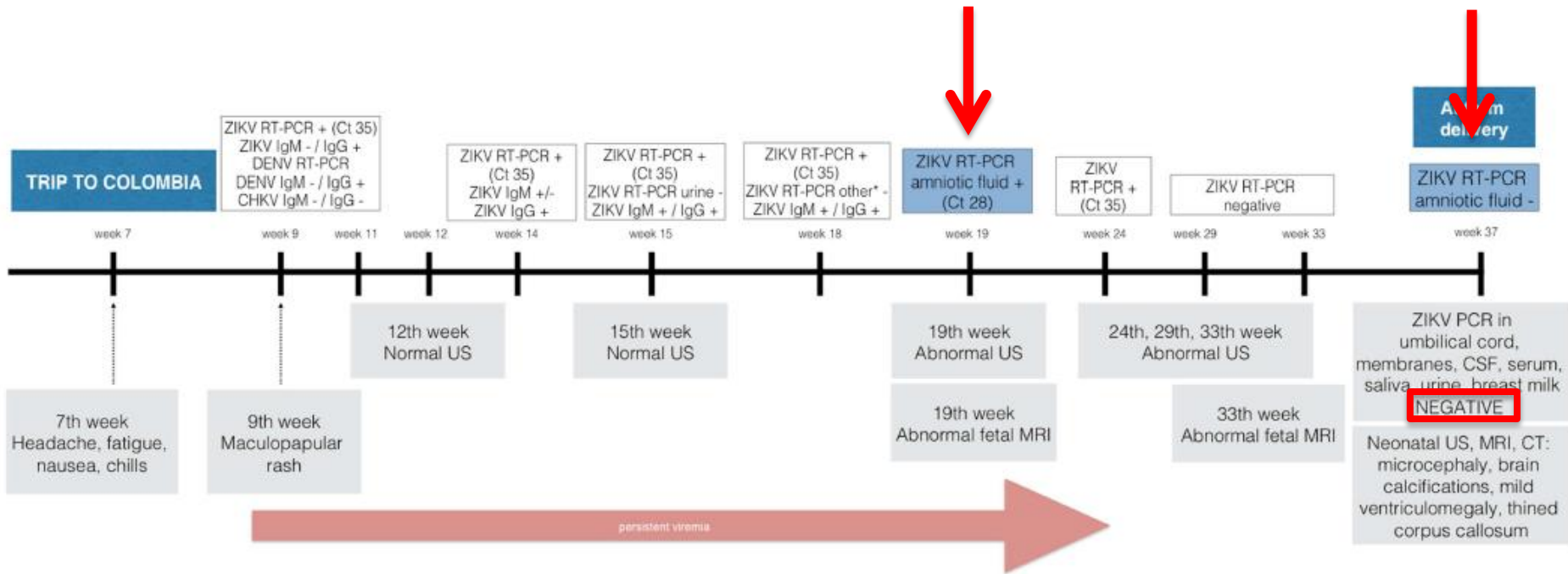
⇒ **Suivi échographique mensuel**

⇒ **PLA** a envisager en cas d'anomalie échographique

⇒ **diagnostic biologique néo-natal + surveillance clinique et paraclinique**

⇒ suivi clinique pédiatrique spécifique si RT-PCR + et/ou anomalies neurologiques cliniques ou à l'imagerie

# Piège du Diagnostic anté et post natal?

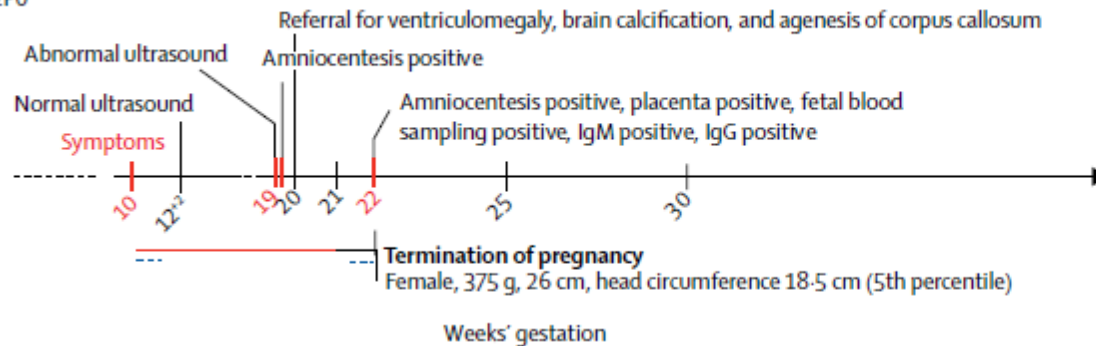




# Martinique: 8 cas en 2016

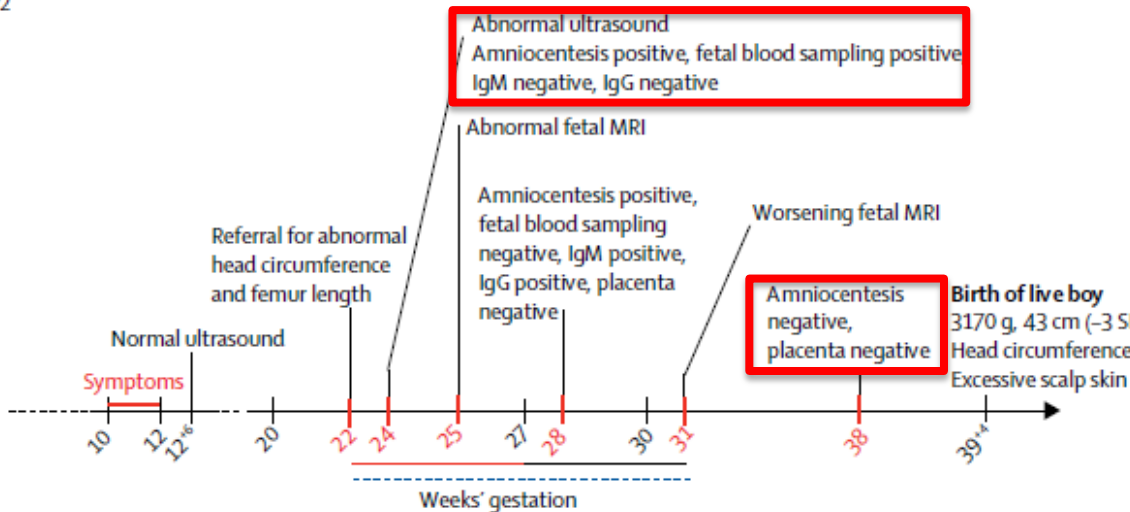
## Patient 2

28 years old G2P0

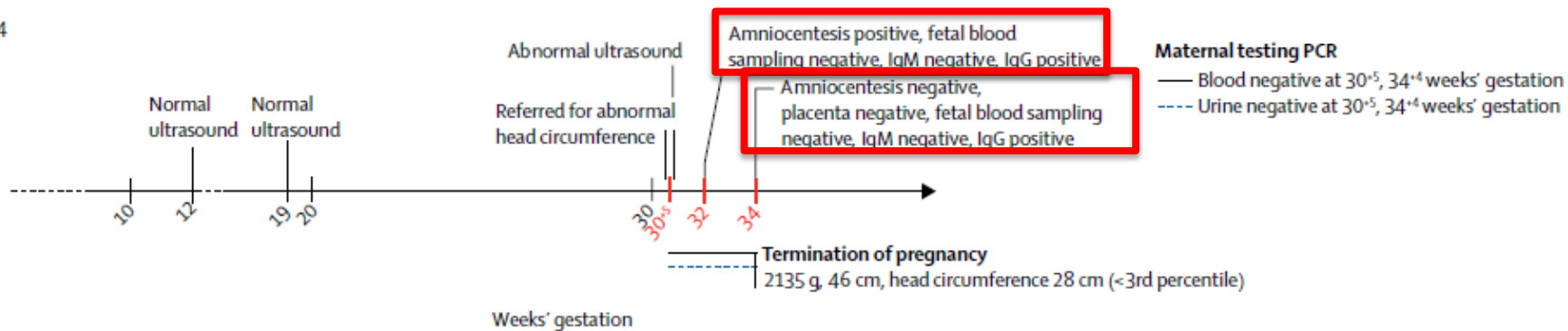


## Patient 1

33 years old G3P2



**Patient 8**  
28 years old G5P4



8 cas: 3 Cas de négativation dans le LA

Très mauvaise fiabilité du Sang fœtal (séro ou PCR) et du placenta sur des cas sévèrement atteints...

Quid sur formes a- ou peu symptomatiques?

Quel gold standard pour les études et le suivi???

# Pièges du diagnostic virologique

- **Virémie fugace (2-5 jours)** => penser à la virurie et sérologie
- **Persistance des IgM? (< 2 mois)**
- Avidité non disponible
  
- **Sérologies: réaction croisée entre les différents Flavivirus:** Dengue, Zika, vaccin fièvre jaune.... => séroneutralisation importante
- **Quelle valeur pronostique d'une RT-PCR + dans le LA en absence d'anomalie échographique ?**
- **Quelle valeur pronostique d'une RT-PCR - dans le LA**
  
- Sensibilité des RT-PCR en post-natal ?
- Sensibilité des IgM au cordon ?

# Diagnostic différentiels

## Differential Diagnosis of Brain Abnormalities Observed in Congenital Infections: CMV, Zika Virus, and Toxoplasmosis

Type of Abnormality	CMV	Zika Virus	Toxoplasmosis
Calcification	Periventricular or cortical distribution Punctate or thick pattern	Cortical-subcortical junction, bandlike distribution Punctate, dystrophic, linear, or coarse pattern	Cortical distribution Nodular pattern
Microcephaly	May be seen	May be seen; exuberant external occipital protuberance and redundant scalp skin in the occipital region	Less common
Neuronal migration disorder	May be seen	May be seen	Not seen
Ventriculomegaly	Mild to moderate	Mild to moderate	Moderate to severe
Cerebellum	Hypoplasia may be present	Not affected in most cases; hypoplasia may be present	Hypoplasia may be present
Face	Normal	Reduced frontonasal angle	Normal

**Table 1** Comparison of major pathogens associated with congenital microcephaly

Microorganism	Risk of symptomatic congenital infection <sup>a</sup> (%)	CNS manifestations at birth <sup>b</sup> (%)	Mode of transmission	Vaccine availability	References
Zika virus	8–10	80 <sup>c</sup>	Mosquito and sexual	In clinical trials	[8, 9]
Cytomegalovirus	1–15	10–50	Sexual and oral	In clinical trials	[10–14]
Rubella virus	20–50	10–20	Respiratory	Available	[3, 15, 16]
<i>Toxoplasma gondii</i>	10–20	5–10	Ingestion	None available	[17, 18]

# Conclusions



- Il n'y a pas que la microcéphalie
- Faible nombre d'infections à Zika confirmées chez le fœtus et le NN
- Infection proche d'autres fœtopathies infectieuses (CMV...)
- Reste à éclaircir...
  - Taux de transmission materno-fœtale
  - Marqueurs pronostiques, Gold standard diagnostique
  - Suivi à long terme



Merci à G. Carles, V. Lambert et L. Pomar pour leurs images

