

Infection par le Zika virus : conséquences fœtales et néonatales

Elise Osterheld¹, Emmanuel Scalais²

Zika virus, fetal and neonatal consequences

Zika virus (ZIKV) is a *flavivirus* transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, and whose transplacental transmission is responsible for severe neurologic damage in the fetus and newborn. The current Brazilian epidemic already concerns 1.3 billion persons and has already spread to more than 50 countries, making it essential to better understand this virus, in order to establish preventive measures, to guide the care of pregnant women exposed to the ZIKV and to ensure an adequate follow-up of their infected children.

KEY WORDS

Zika virus, congenital damage, microcephaly

Le Zika virus (ZIKV) est un *flavivirus* se transmettant par les moustiques du genre *Aedes*, et dont le passage transplacentaire est responsable de tableaux neurologiques sévères chez le fœtus et le nouveau-né. L'épidémie brésilienne actuelle touchant déjà 1.3 million de personnes et s'étant répandue à plus de 50 pays, il est essentiel de mieux comprendre ce virus afin d'instaurer des mesures préventives, de pouvoir guider la prise en charge des femmes enceintes exposées au ZIKV et d'assurer le suivi adéquat des enfants infectés par le ZIKV.

Que savons-nous à ce propos ?

L'épidémie actuelle de ZIKV se propage rapidement, avec déjà 8700 cas d'atteinte congénitale suspectée au Brésil entre octobre 2015 et juillet 2016 (1). Le mécanisme physiopathologique et le spectre de l'atteinte congénitale restent cependant insuffisamment connus.

Que nous apporte cet article ?

Nous reprenons dans cet article les connaissances actuelles ainsi que les perspectives futures des conséquences fœtales et néonatales du ZIKV.

What is already known about the topic?

The current epidemic is progressing rapidly and is suspected to have already caused 8700 cases of congenital disorders in Brazil between October 2015 and July 2016¹. The physiopathology and spectrum of the congenital disease is still insufficiently understood.

What does this article bring up for us?

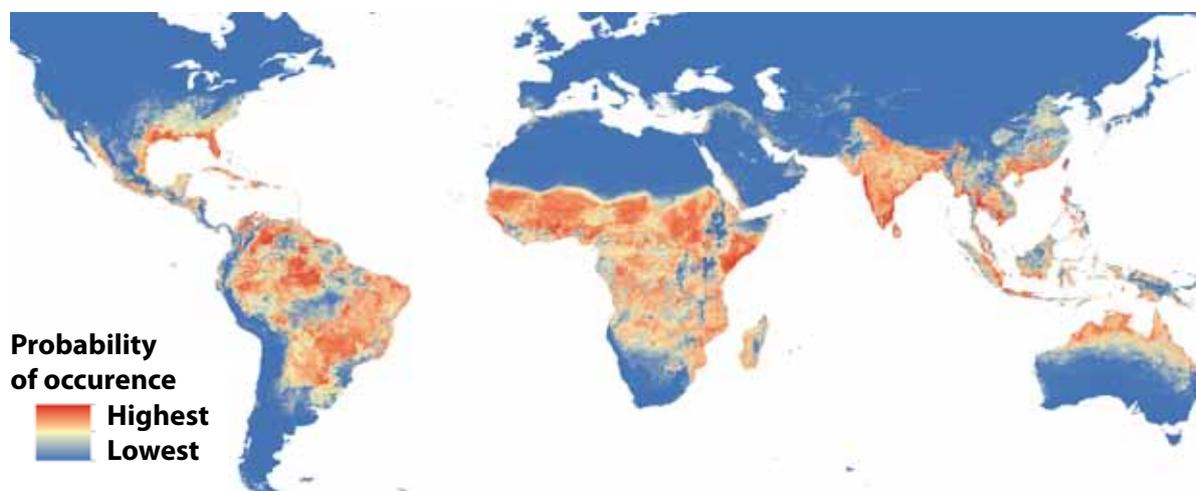
We discuss in this article the actual knowledge as well as future perspectives concerning fetal and neonatal consequences of ZIKV infection.

Le Zika virus (ZIKV) est un virus à ARN (de la famille des *Flaviviridae*, qui comprend également la dengue et le chikungunya). Il se transmet par les moustiques du genre *Aedes*, essentiellement *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, dont la répartition géographique est décrite dans l'annexe 1. Une transmission sexuelle ou par produits sanguins a également été rapportée, ainsi que la transmission materno-fœtale, aux conséquences possiblement désastreuses.

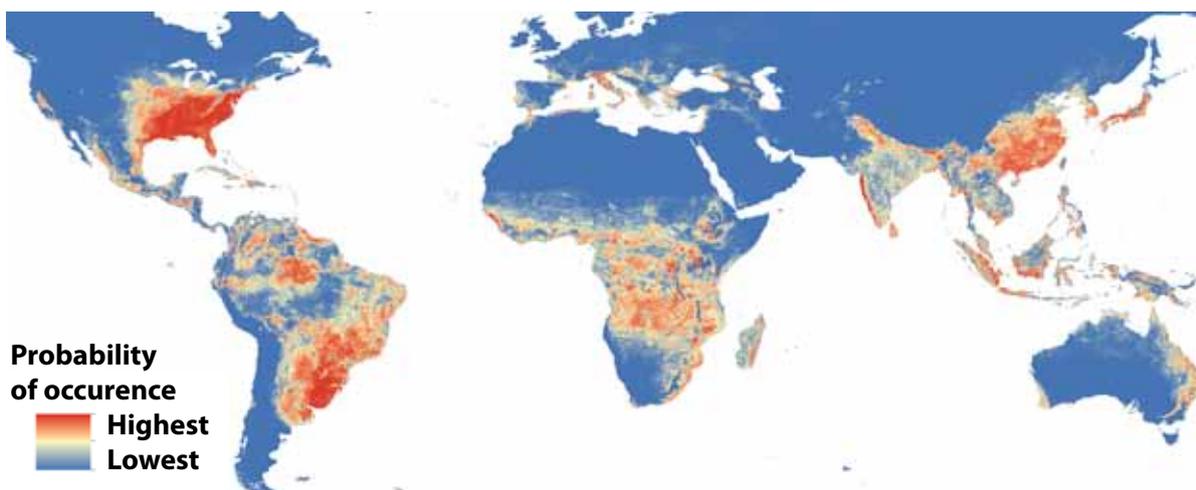
Historiquement, ce virus a été décrit pour la première fois en 1947, chez un singe rhésus de la forêt Zika en Ouganda, lors d'un projet de recherche sur la fièvre jaune (2). Cela illustre le réservoir également animal du ZIKV. Les premiers cas humains ont été rapportés en 1952 en Ouganda et en Tanzanie. La première épidémie survient en Micronésie en 2007, suivie d'une épidémie en Polynésie française en 2013, avec des cas également décrits à l'île de Pâques, aux îles Cook et en Nouvelle Calédonie (1). L'épidémie actuelle au Brésil concernait déjà 1.3 million de personnes en mai 2016. Les études phylogénétiques ont montré que le ZIKV actuel sévissant au Brésil est identique à celui ayant sévit en Polynésie française. L'introduction au Brésil pourrait être attribuée à deux événements internationaux ayant eu lieu au Brésil en 2014, la Coupe du monde de football et le Championnat de canoë-kayak, avec la participation d'équipes venant de Polynésie, de l'île de Pâques, des îles

Aedes aegypti and *Aedes albopictus* can spread the Zika virus if infected with it

AEDES AEGYPTI MOSQUITO



AEDES ALBOPICTUS MOSQUITO



Predicted global distribution of each species based on statistical distribution models

Kraemer MU *et al.* The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife* 2015; **4**: e08347.

Cook et de Nouvelle Calédonie (3). Depuis, le ZIKV s'est propagé à une cinquantaine de pays, le deuxième pays le plus touché étant la Colombie, avec 8650 cas confirmés en juin 2016. Plus de 600 cas importés sont déjà recensés en Europe, avec une première naissance d'un enfant porteur de microcéphalie secondaire à une infection par ZIKV en Espagne en juillet 2016 (4). Une transmission autochtone en Europe n'est pas encore décrite mais est possible vu la présence de moustiques *Aedes albopictus* dans le bassin méditerranéen (5) (Annexe 1). Une étude récente de Jupille *et al.* (6) se montre cependant rassurante quant à la

propagation potentielle du ZIKV par les moustiques *Aedes albopictus* sur le continent européen.

Le ZIKV est asymptomatique dans 80% des cas, et si les symptômes sont présents, ils sont peu sévères à modérés. La fièvre peu élevée (autour de 38.5°) et l'éruption cutanée, décrite comme maculopapuleuse, descendante et souvent prurigineuse, sont les symptômes le plus souvent présents. Les arthralgies, généralement au niveau des petites articulations des extrémités, ainsi qu'une conjonctivite non-purulente sont fréquemment retrouvées. D'autres symptômes aspécifiques, tels que

céphalées, myalgies ou fatigue peuvent être présents. On considère un patient suspect d'être atteint de ZIKV lorsqu'il existe une notion d'exposition épidémiologique avec au moins deux des critères suivants : fièvre, rash cutané, arthralgies et/ou conjonctivite. L'incubation est de 2 à 14 jours et les symptômes se résolvent spontanément en 2 à 7 jours.

Les complications, quant à elles, peuvent être sévères. Le ZIKV peut donner des tableaux de méningo-encéphalite, de Guillain-Barré et de myélite transverse. L'infection congénitale se manifeste par des anomalies neurologiques et oculaires : microcéphalie mais aussi ventriculomégalie, hypoglycémie, hydranencéphalie, chorio-rétinite, hypoplasie du nerf optique, mort *in utero* et retard de croissance intra-utérin. De mars 2015 à avril 2016, 5000 cas de microcéphalie ont été rapportés au Brésil (avec une distribution correspondant à la distribution du ZIKV), soit une multiplication par 20 de l'incidence antérieure. À noter qu'un biais est possible par la prise de périmètre crânien non systématique à la naissance au Brésil avant l'épidémie de ZIKV, et que d'autres causes de microcéphalie sont incluses (7).

Un cas assez évocateur a été rapporté par Mlakar *et al.* (8) : une femme enceinte résidant au Brésil développe des symptômes compatibles avec une infection à ZIKV à 13 semaines de gestation. Les premières anomalies échographiques apparaissent vers 29 semaines; les mouvements fœtaux diminuent. À 32 semaines, l'échographie montre un retard de croissance intra-utérin, des calcifications placentaires, une microcéphalie, une ventriculomégalie, ainsi que des calcifications cérébrales. La grossesse est interrompue. L'examen anatomopathologique confirme la présence de calcifications placentaires, d'une microcéphalie, d'une absence de gyri, d'une dilatation des ventricules, de calcifications corticales, d'une hypoplasie du tronc cérébral et de la moelle épinière. Le ZIKV est détecté par PCR au niveau cérébral uniquement.

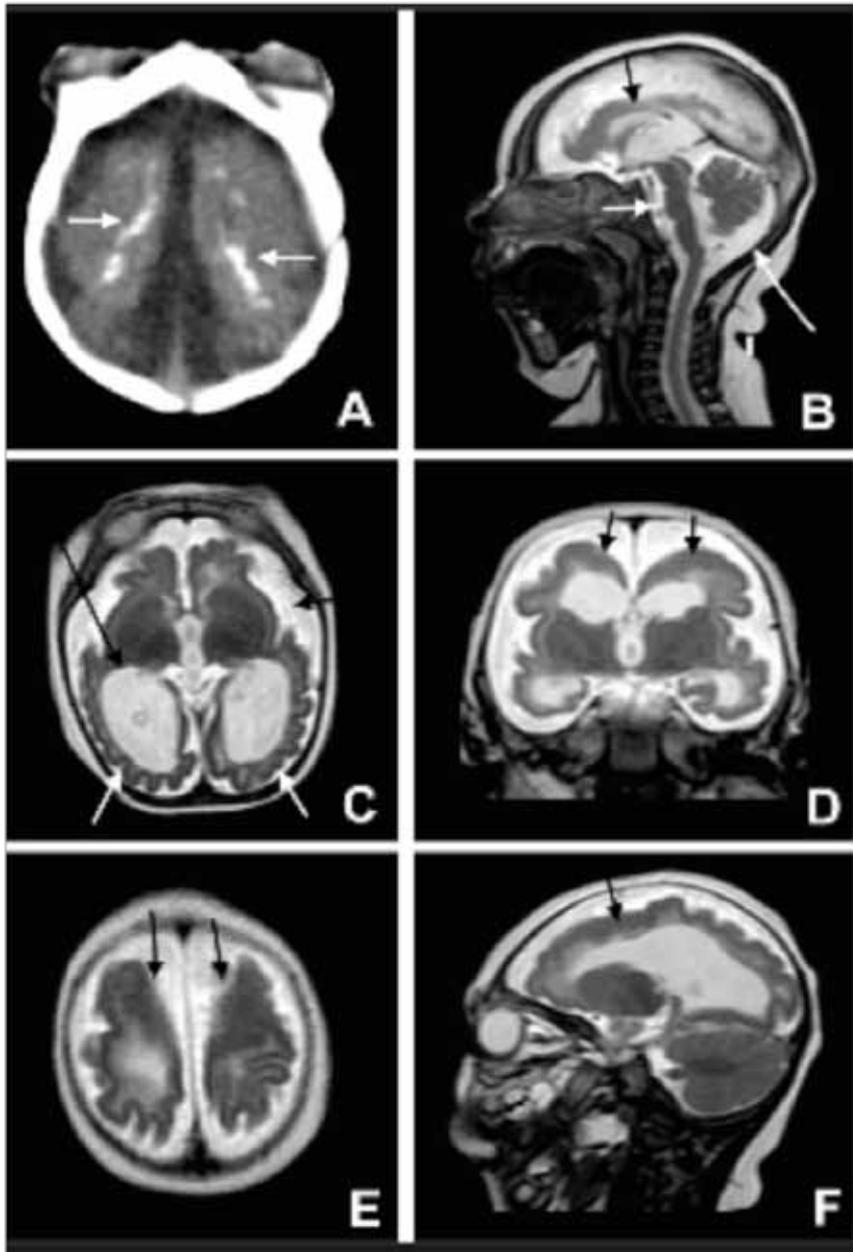
La littérature rapporte de nombreux cas de ZIKV congénital. La confirmation de la transmission *in utero* a été obtenue par la mise en évidence par PCR du ZIKV dans le liquide amniotique de deux femmes enceintes qui présentaient des symptômes de ZIKV et dont les fœtus présentaient un retard de croissance intra-utérin et une microcéphalie (9). Le ZIKV a également été isolé au niveau du placenta de fœtus morts *in utero*, dont les mères avaient présenté des symptômes compatibles avec le ZIKV, ainsi qu'au niveau cérébral chez deux nouveau-nés décédés à la naissance et dont les mères étaient également symptomatiques (10).

Brasil *et al.* (11) ont étudié 88 femmes enceintes ayant présenté un rash durant la grossesse, dont 72 ont eu un diagnostic confirmé de ZIKV par PCR. Parmi ces dernières, 42 ont bénéficié d'une échographie anténatale entre 20 et 40 semaines de gestation. Des anomalies fœtales ont été découvertes dans 29% des cas: microcéphalie, calcifications cérébrales, ventriculomégalie, retard de croissance intra-utérin, agénésie cérébelleuse et/ou du vermis, poly- ou oligohydramnios, anomalies de flux de l'artère cérébrale moyenne, ou encore mort *in utero*.

En ce qui concerne les anomalies oculaires, une étude de De Paula Freitas *et al.* (12) portant sur 29 enfants âgés de 1 à 6 mois en décembre 2015 et présentant une microcéphalie, avec des symptômes de ZIKV maternel dans 23 cas, montre que 10 enfants (34.5%) ont une anomalie oculaire unilatérale ou bilatérale. Parmi ces anomalies, on retrouve une rétinite pigmentaire avec atrophie chorio-rétinienne dans 64.7% des cas, des anomalies du nerf optique dans 47.1% des cas, un colobome de l'iris dans 11.8% des cas, et une subluxation du cristallin dans 5.9% des cas. Il n'y a pas de conjonctivite décrite en cas d'infection néonatale.

Une étude de De Fatima Vasco Aragao *et al.* (13) a étudié l'aspect en imagerie sur 23 enfants atteints de microcéphalie sur ZIKV. 15 enfants ont bénéficié uniquement d'un scanner cérébral, un enfant d'une IRM cérébrale, et 7 enfants ont bénéficié des deux. Parmi les 22 enfants ayant eu un scanner cérébral, tous présentaient des calcifications à la jonction du cortex avec la substance blanche, et 21 enfants (95%) présentaient des malformations de développement cortical. Les autres anomalies retrouvées étaient les suivantes: diminution de volume du cerveau dans 20 cas (91%); ventriculomégalie dans 19 cas (86%); et hypoplasie du tronc cérébral ou du cervelet dans 11 cas (50%). Parmi les 8 enfants ayant eu une IRM cérébrale, tous présentaient des calcifications à la jonction du cortex avec la substance blanche, des malformations de développement cortical (essentiellement au niveau du lobe frontal) et une ventriculomégalie. Les autres anomalies reportées étaient les suivantes : une grande citerne élargie dans 7 cas (88%) ; un défaut de myélinisation dans 7 cas (88%) ; et une diminution de volume du cerveau dans 6 cas (75%). Dans 75% des cas, les malformations étaient symétriques. Dans 87% des cas, la fontanelle antérieure était fermée. Dans 78% des cas, une disproportion crânio-faciale était présente, les deux anomalies les plus fréquemment retrouvées étant une peau occipitale excédentaire (52%) et une grosse protubérance occipitale (30%). Les images sont reprises dans l'annexe 2. Les caractéristiques du ZIKV en neuro-imagerie sont donc bien distinctes des autres infections congénitales ; elles sont détaillées dans l'annexe 3.

Le tropisme neurologique du ZIKV a été démontré également *in vitro*. Une étude de Garcez *et al.* (14) se basant sur des modèles du développement embryonnaire *in vitro* que sont les neurosphères (qui représentent la neurogénèse précoce) et les organoïdes cérébraux (qui récapitulent l'orchestration cellulaire durant la gestation), a permis de mettre en évidence premièrement que le ZIKV entraîne l'apoptose, et deuxièmement que le ZIKV est responsable de microcéphalie *in vitro*. Une autre étude de Tetro *et al.* (15) faite sur des souris souligne que le ZIKV détourne la capacité d'autophagie des cellules, et que certaines protéines de régulation de l'autophagie régulent également les centrosomes (par exemple les protéines UVRAG et Beclin-1). Or l'augmentation du nombre de centrosomes peut mener à la microcéphalie par plusieurs mécanismes : majoration du délai entre les mitoses, augmentation du taux d'apoptose, mauvaise orientation



- A. Calcifications de la substance blanche et épaisseur parenchymateuse réduite
B. Hypogénésie du corps calleux, élargissement de la grande citerne et hypoplasie du pont
C. Hypogyrie, ventriculomegalie et élargissement de l'espace sous-arachnoïdien
D. Pachygyrie des lobes frontaux
E et F. Cortex épais

de Fatima Vasco Aragao M *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; 353: i1901.

AGENT INFECTIEUX	ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT CORTICAL	LOCALISATION DES CALCIFICATIONS	AUTRES ANOMALIES
CMV	Lissencéphalie, cortex fin	Périvericulaire, subcortical	Ventriculomégalie, hypoplasie cérébelleuse, retard de myélinisation, kystes, anomalies de la substance blanche
Toxoplasmose	Micro- ou macrocéphalie	Ganglions basaux, périvericulaire, subcortical	Hydrocéphalie, ventriculomégalie, porencéphalie
Rubéole	Microcéphalie	Périvericulaire, ganglions basaux, tronc cérébral	Ventriculomégalie, retard de myélinisation, kystes
Herpès simplex	Microcéphalie, cortex fin	Gyri	Ventriculomégalie, anomalies des substances blanche et grise, kystes, hémorragies, encéphalomalacie
Zika	Microcéphalie, hypogyrie, lissencéphalie	Substance blanche à la jonction corticale – sous-corticale, ganglions basaux, périvericulaire	Ventriculomégalie, élargissement de la grande citerne, anomalies du corps calleux, retard de myélinisation, hypoplasie cérébelleuse et du tronc cérébral

de Fatima Vasco Aragao, M *et al.* «Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study.» *BMJ* 2016; 353: i1901.

des cellules souches neurales, différenciation neuronale prématurée, et diminution des cellules progénitrices.

La confirmation diagnostique du ZIKV se fait idéalement par PCR sur le sang jusqu'à 5 à 7 jours après l'infection. Dans le cas où l'infection date de plus de 4 jours, une sérologie est faite, avec un contrôle à 2-3 semaines. L'analyse PCR sur les urines peut augmenter la fenêtre de détection, dans la mesure où celle-ci peut se faire jusqu'à 15 jours après les symptômes. À noter que des réactions croisées sont possibles notamment avec la dengue et le chikungunya, dont la recherche conjointe doit être systématique. On considère une sérologie positive lorsque le taux d'IgM pour le ZIKV est 4 fois supérieur aux taux d'anticorps contre les autres arbovirus, le cas échéant. Les anomalies biologiques sont rares, et aspécifiques lorsque présentes.

Le traitement est symptomatique ; à noter que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont contre-indiqués tant que la dengue n'est pas exclue (risque hémorragique). L'absence de traitement curatif renforce l'intérêt de la prévention, qui repose sur les mesures d'éviction des moustiques (répulsifs, moustiquaires, manches longues,

éviter les sources d'eau stagnante, éviter les voyages en zones endémiques), et ce notamment pour les femmes enceintes.

Les perspectives futures comprennent la possibilité d'une vaccination (actuellement en phase 2) (16). La firme Oxitec étudie des moustiques *Aedes* génétiquement modifiés, produisant une protéine qui prévient l'expression de gènes indispensables à la survie de la descendance, et donc conduisant à une diminution de la population de moustiques *Aedes* (17). D'autres études portent sur la bactérie *Wolbachia*, qui en infectant les moustiques les rends moins susceptibles à la transmission du ZIKV (18).

À noter que l'épidémie actuelle pourrait s'éteindre spontanément d'ici deux à trois ans, par immunité généralisée de la population.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les mesures de prévention sont essentielles dans la mesure où il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Les piqûres de moustiques seront évitées en

portant des manches longues, en utilisant des répulsifs et des moustiquaires, ainsi qu'en évitant les sources d'eau stagnante. Une grossesse sera évitée par les femmes résidant en zones endémiques, et il est conseillé aux femmes enceintes de différer dans la mesure du possible les déplacements dans les zones où le ZIKV circule. Il

est conseillé à toute femme enceinte présentant des symptômes compatibles avec le ZIKV de se soumettre à un suivi échographique rapproché. En cas d'atteinte néonatale, un suivi neurologique, ophtalmologique et auditif est indiqué.

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization, site internet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>
2. Dick GW, et al. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46(5): 509-520.
3. Zanluca C et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(4): 569-572.
4. European Center for Disease Control, site internet. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx
5. Kraemer MU et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife* 2015; 4: e08347.
6. Jupille H, et al. Zika Virus, a New Threat for Europe? *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(8): e0004901.
7. Schuler-Faccini L et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3): 59-62.
8. Mlakar J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374(10): 951-958.
9. Oliveira Melo AS et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 6-7.
10. Martines RB et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(6): 159-160.
11. Brasil P et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016; 375:2321-2334
12. de Paula Freitas B et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016; doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0267.
13. de Fatima Vasco Aragao, M et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; 353: i1901.
14. Garcez PP et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016; 352 (6287): 816-818.
15. Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016; 18(3): 167-168.
16. National Institutes of Health, site internet (2017). <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-2-zika-vaccine-trial-begins-us-central-south-america>
17. Phuc HK et al. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* 2007; 5: 11.
18. Rainey SM et al. Understanding the Wolbachia-mediated inhibition of arboviruses in mosquitoes: progress and challenges. *J Gen Virol* 2014; 95(Pt 3): 517-530.

AFFILIATIONS

- ¹ Centre Hospitalier du Luxembourg, Service de Pédiatrie,
- ² Centre Hospitalier du Luxembourg, Service de Neuropédiatrie

CORRESPONDANCE

Dr. ELISE OSTERHELD

Centre Hospitalier du Luxembourg
Service de Pédiatrie
Rue Ernest Barblé 4
L-1210 Luxembourg
elise.osterheld@student.uclouvain.be