

Association possible entre l'infection par le virus Zika et la microcéphalie — Brésil, 2015

Lavinia Schuler-Faccini, PhD¹; Erlane M. Ribeiro, PhD²; Ian M.L. Feitosa, MD³; Dafne D.G. Horovitz, PhD⁴; Denise P. Cavalcanti, PhD, MD⁵; André Pessoa²; Maria Juliana R. Doriqi, MD⁶; Joao Ivanildo Neri, MD⁷; Joao Monteiro de Pina Neto, PhD⁸; Hector Y.C. Wanderley, MD⁹; Mirlene Cernach, PhD¹⁰; Antonette S. El-Husny, PhD¹¹; Marcos V.S. Pone, PhD⁴; Cassio L.C. Serao, MD¹²; Maria Teresa V. Sanseverino, PhD¹³; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force¹⁴

Au début de 2015, une épidémie de virus Zika, un flavivirus transmis par les moustiques de l'espèce *Aedes*, a été identifiée dans le nord-est du Brésil, une région où le virus de la dengue circulait déjà. Par la suite et jusqu'en septembre, des signalements d'une augmentation du nombre de nourrissons nés avec des microcéphalies dans les régions affectées par le virus Zika ont commencé à émerger, et l'ARN du virus Zika a été identifiée dans le liquide amniotique de deux femmes dont les fœtus avaient été diagnostiqués par échographie prénatale comme souffrant de microcéphalie. Le Ministère de la santé du Brésil a mis en place un groupe de travail pour examiner l'association possible entre la microcéphalie et l'infection par le virus Zika pendant la grossesse, ainsi qu'un registre des nouveaux cas de microcéphalie (périmètre crânien supérieur ou égal à 2 écarts-types sous la moyenne de sexe et d'âge gestationnel à la naissance) et des résultats des grossesses chez les femmes soupçonnées d'avoir contracté le virus Zika pendant leur grossesse. Parmi un groupe de 35 nourrissons atteints de microcéphalie et nés entre août et octobre 2015 dans huit des 26 États du Brésil et signalés au registre, les mères de tous les enfants avaient vécu dans des régions affectées par le virus Zika ou voyagé dans ces régions pendant leur grossesse, 25 (71 %) des enfants souffraient d'une microcéphalie grave (périmètre crânien de plus de 3 écarts-types en-dessous de la moyenne de sexe et d'âge gestationnel), 17 (49 %) présentaient au moins une anomalie neurologique et, parmi les 27 enfants ayant fait l'objet d'études d'imagerie, tous présentaient des anomalies. Les tests d'infections congénitales étaient négatifs. Dans le cadre de l'évaluation, tous les nourrissons avaient subi une ponction lombaire, et des prélèvements de liquide céphalo-rachidien furent envoyés à un laboratoire de référence au Brésil pour le dépistage du virus Zika ; les résultats ne sont pas encore disponibles. De plus amples études sont nécessaires pour confirmer le lien entre la microcéphalie et l'infection au virus Zika pendant la grossesse,

et pour comprendre tous les autres problèmes périnataux associés à l'infection au virus Zika. Les femmes enceintes dans les régions affectées par le virus Zika doivent se protéger des piqûres de moustiques en ayant recours à l'air conditionné, à des moustiquaires aux portes et aux fenêtres à l'intérieur, et en portant des vêtements à manches longues et des pantalons longs, en utilisant des vêtements et des équipements traités à la perméthrine et des produits antimoustiques à l'extérieur. Les femmes enceintes et celles qui allaitent peuvent utiliser tous les produits antimoustiques homologués par l'Agence de protection de l'environnement (EPA) des États-Unis en se conformant aux indications des étiquettes des produits.

Une épidémie d'infection par le virus Zika a été reconnue au nord-est du Brésil au début de l'année 2015 (1). En septembre 2015, les autorités sanitaires ont commencé à recevoir des signalements provenant de médecins vivant dans cette région évoquant une augmentation des cas de nourrissons nés avec une microcéphalie. En octobre, le Ministère de la santé a confirmé une augmentation de la prévalence de la microcéphalie dans les naissances situées au nord-est du Brésil, en comparaison avec les estimations précédemment indiquées (environ 0,5/10 000 naissances vivantes), sur la base de l'examen des certificats de naissance qui comprennent également des anomalies congénitales importantes. Le Ministère de la santé a rapidement mis en place un registre des microcéphalies au Brésil. Le 17 novembre 2015, le Ministère de la santé a signalé une augmentation des cas de microcéphalie et une association potentielle de la microcéphalie avec l'infection au virus Zika pendant la grossesse sur son site web ;* et l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) a publié une alerte relative à

*<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude/divulga-boletim-epidemiologico>.



l'augmentation du taux d'occurrence de la microcéphalie au Brésil (2). En décembre, l'OPS a signalé l'identification de l'ARN du virus Zika par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) sur des prélèvements de liquide amniotique de deux femmes enceintes dont les fœtus avaient été diagnostiqués comme souffrant de microcéphalie par échographie prénatale, ainsi que l'identification de l'ARN du virus Zika dans plusieurs tissus corporels, y compris le cerveau, chez un nourrisson atteint de microcéphalie décédé pendant la période néonatale immédiate (3). Ces événements ont déclenché de nouvelles alertes de la part du Ministère de la santé, du Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (4) et du CDC (5) concernant une possible association de la microcéphalie avec l'épidémie récente de l'infection au virus Zika.

Un protocole complet pour la notification et l'investigation de tous les nourrissons atteints de microcéphalie et de toutes les femmes soupçonnées d'avoir contracté l'infection par le virus Zika pendant la grossesse a été développé par le Ministère de la santé et mis en œuvre dans tout le pays. En outre, la Société brésilienne de génétique médicale a établi un Groupe de travail sur l'embryopathie du Zika (SBGM-ZETF), qui regroupe des généticiens cliniques, des obstétriciens, des pédiatres, des neurologues et des radiologues, pour examiner tous les nouveaux cas de microcéphalie ainsi que tous les nourrissons nés de mères soupçonnées d'avoir contracté le virus Zika pendant la grossesse. Les membres du groupe de travail recueillent des données relatives à la grossesse (y compris les antécédents d'exposition, les symptômes, et les tests de laboratoire), aux auscultations du nourrisson et aux autres examens éventuels, à l'aide d'un tableur standardisé. La microcéphalie a été définie comme un périmètre crânien supérieur ou égal à deux écarts-types en-dessous de la moyenne d'âge gestationnel et de sexe de l'enfant à la naissance. L'infection par le virus Zika est difficile à confirmer a posteriori car les tests immunologiques sérologiques peuvent avoir des réactions croisées avec d'autres flavivirus, en particulier avec le virus de la dengue (6). C'est pourquoi le signalement d'une mère présentant une éruption cutanée pendant la grossesse a été utilisé comme un indicateur indirect d'infection potentielle par le virus Zika.

Bien que 37 enfants atteints de microcéphalie aient été évalués, seulement 35 cas ont été inclus dans le présent rapport. Deux nourrissons atteints de microcéphalie ont été exclus du groupe original de 37 bébés ; l'un des deux avait une microcéphalie autosomique récessive avec récurrence dans la fratrie, et l'autre une infection à cytomégalovirus. En tout, 26 (74 %) des mères de nourrissons atteints de microcéphalie avaient signalé une éruption cutanée pendant le premier (n = 21) ou le deuxième (5) trimestre (Tableau). Un séjour ou voyage pendant la grossesse dans des régions

où circule le virus Zika a été confirmé chez toutes les mères, y compris les femmes sans antécédent d'éruption cutanée. Vingt-cinq (74 %) nourrissons souffraient de microcéphalie sévère (Périmètre crânien > 3 SD sous la moyenne d'âge gestationnel). Des tomographies et des échographies crâniennes transfontanellaires ont révélé un cadre systématique de calcifications cérébrales généralisées, principalement dans les régions périventriculaires, parenchymateuses et thalamiques et dans les noyaux gris centraux, qui a été associé à environ un tiers des cas d'anomalies de migration cellulaire avérées (par exemple, lissencéphalie, pachygyrie). Un élargissement des ventricules lié à une atrophie corticale / sub-corticale a également été fréquemment signalé. Un cuir chevelu excessif et superflu, signalé dans 11 (31 %) cas, suggère également un dommage cérébral intra-utérin grave, indiquant une interruption de la croissance cérébrale, mais pas de la croissance du cuir chevelu. Quatre (11 %) nourrissons présentaient une arthrogrypose (contractures congénitales), indicative de l'implication du système nerveux central ou périphérique (7). Tous les 35 nourrissons du groupe ont été testés négatifs à la syphilis, à la toxoplasmose, à la rubéole, au cytomégalovirus et au virus herpès simplex. Des prélèvements de liquide céphalo-rachidien de tous les nourrissons du groupe ont été envoyés à un laboratoire de référence au Brésil en vue du dépistage du virus Zika ; les résultats ne sont pas encore disponibles.

Discussion

La microcéphalie résulte généralement d'un développement anormal du cerveau. Les conséquences à long terme de la microcéphalie dépendent des anomalies du cerveau sous-jacentes et peuvent aller de retards légers du développement à des déficits moteurs et intellectuels graves, comme la paralysie cérébrale. Outre des infections congénitales, la microcéphalie peut résulter d'anomalies chromosomiques ; de l'exposition aux drogues, à l'alcool et à d'autres toxines environnementales ; de la fusion prématurée des os crâniens (cranosynostose) ; et de certains troubles du métabolisme. L'augmentation soudaine du nombre de nourrissons nés atteints de microcéphalie associée à des dommages cérébraux observée de façon caractéristique dans les infections congénitales d'une région où une épidémie d'un virus de circulation récente a récemment eu lieu suggère une relation possible. L'association entre les infections maternelles et les anomalies congénitales est reconnue depuis longtemps, en particulier lorsque l'infection se produit pendant les 12 premières semaines de la grossesse (8). Le programme de vaccinations du Brésil a éliminé certaines infections qui dégèrent en anomalies congénitales, telles que la rubéole. Les infections congénitales peuvent affecter de multiples systèmes organiques, et beaucoup sont associées à des dommages cérébraux spécifiques, notamment la microcéphalie, les calcifications (principalement

Résumé**Que sait-on déjà sur ce sujet ?**

Une épidémie d'infections au virus Zika, un flavivirus transmis par les moustiques *Aedes*, a été reconnue pour la première fois au nord-est du Brésil au début de l'année 2015. En septembre, une forte augmentation du nombre de cas signalés de microcéphalie a été signalée dans les régions affectées par l'épidémie.

Qu'ajoute ce rapport ?

Le Ministère de la santé du Brésil a développé une définition de cas pour la microcéphalie associée au virus Zika (périmètre crânien d'au moins 2 écarts-types sous la moyenne de sexe et d'âge gestationnel à la naissance). Un groupe de travail et un registre ont été mis en place pour étudier les cas de microcéphalie associés au virus Zika et pour décrire les caractéristiques cliniques de ces cas. Parmi les 35 cas de microcéphalie signalés auprès du registre, 74 % des mères avaient signalé une éruption cutanée pendant la grossesse, 71 % des nourrissons souffraient de microcéphalie grave (plus de 3 écarts-types en dessous de la moyenne), approximativement la moitié avaient au moins une anomalie neurologique et, parmi les 27 nourrissons ayant fait l'objet de neuro-imagerie, tous présentaient des anomalies. Le liquide céphalo-rachidien de tous les nourrissons est en cours de dépistage pour le virus Zika ; les résultats ne sont pas encore disponibles.

Quelles sont les implications pour la pratique de santé publique ?

L'occurrence croissante de la microcéphalie associée à des dommages cérébraux, observée de façon caractéristique dans les infections congénitales dans les régions affectées par le virus Zika, suggère une relation possible. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'association et pour caractériser davantage le phénotype. Outre l'élimination des sources potentielles de reproduction des moustiques, les femmes enceintes dans les régions affectées par le virus Zika doivent porter des vêtements de protection, appliquer un produit antimoustiques homologué par l'Agence de protection de l'environnement (EPA) et dormir dans une pièce munie de moustiquaires aux portes et aux fenêtres ou sous une moustiquaire.

TABLEAU. Résultats phénotypiques principaux des 35 premiers patients enregistrés auprès de la Société brésilienne de génétique médicale — Registre du groupe de travail de l'embryopathie du Zika — Brésil, 2015

Caractéristique	n (%)
Signalement d'éruption cutanée chez la mère pendant la grossesse	
Premier trimestre	21 (57)
Deuxième trimestre	5 (14)
Non signalé	9 (26)
Sexe	
Féminin	21 (60)
Masculin	14 (40)
Âge gestationnel à la naissance (34)*	
À terme	31 (91)
Avant terme	3 (9)
Poids	
≥ 2,500 g	26 (74)
< 2,500 g	9 (26)
Défaut	
Périmètre crânien > 3 SD	25 (71)
Périmètre crânien > 2 SD à 3 SD	10 (29)
Cuir chevelu excessif et superflu	11 (31)
Talipes equinovarius (pied bot)	5 (14)
Arthrogrypose (contractures)	4 (11)
Autres défauts (microphthalmie)	1 (3)
Fond d'œil anormal (11)	2 (18)
Examen neurologique	
Anomalie quelconque	17 (49)
Hypertonie/Spasticité	13 (37)
Hyperréflexivité	7 (20)
Irritabilité	7 (20)
Tremblements	4 (11)
Convulsions	3 (9)
Neuroimagerie (27)	
Anomalie quelconque	27 (100)
Calcifications	20 (74)
Élargissement des ventricules	12 (44)
Troubles de la migration neuronale (lissencéphalie, pachygyrie)	9 (33)

Abréviation : SD = écarts-types

* Nombre de patients prélevés inférieur au nombre total de patients (35).

sont morts peu de temps après la naissance. Les quatre cas provenaient du Brésil et étaient positifs à l'infection au virus Zika, indiquant que les nourrissons avaient été infectés pendant la grossesse. Le virus Zika était présent dans le cerveau des nourrissons nés à terme, et les analyses de séquence génétique montraient que le virus dans les quatre cas était le même que la souche de virus Zika actuellement en circulation au Brésil. Les quatre mères ont signalé avoir souffert d'éruptions cutanées accompagnées de fièvre pendant leurs grossesses.[†]

Les stratégies de prévention établies par le Ministère de la santé comprennent des efforts agressifs pour éliminer les zones de reproduction de moustiques en éliminant les conteneurs d'eau stagnante, ainsi que des recommandations de mesures de protection personnelle, y compris la prévention des piqûres de moustiques chez les femmes enceintes par l'application de produits antimoustiques, le port de vêtements à manches

[†] <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/t0116-zika-virus-travel.html>.

périventriculaires, mais aussi dans les noyaux gris centraux et le parenchyme cérébral), la ventriculomégalie, les troubles de la migration neuronale (pachygyrie, polymicrogyrie, lissencéphalie et schizencéphalie), l'hypoplasie cérébelleuse et les anomalies de la matière blanche (8). Une surveillance et une évaluation continues des nouveaux cas sont importantes pour décrire le spectre phénotypique des infections congénitales potentiellement associées au virus Zika. En outre, des études particulières, y compris des études de cas-témoins, sont nécessaires pour confirmer l'association, déterminer l'ampleur du risque potentiel et identifier d'autres facteurs de risque possibles.

Le CDC a récemment testé des prélèvements de deux grossesses ayant terminé en avortements spontanés et en la naissance de deux nourrissons atteints de microcéphalie qui

longues et de pantalons longs et l'usage de moustiquaires, ainsi que la communication sur les risques et la mobilisation de la communauté (3). Les femmes enceintes et qui allaitent peuvent utiliser tous les produits antimoustiques homologués par l'EPA en se conformant aux indications des étiquettes.

Les résultats contenus dans ce rapport sont soumis à quatre limitations. En premier lieu, les antécédents de prévalence de microcéphalie à la naissance au Brésil, environ 0,5 cas pour 10 000 naissances vivantes, calculés à partir des certificats de naissance, sont inférieurs aux prévisions de 1 à 2 cas pour 10 000 naissances vivantes (9), ce qui pourrait indiquer une sous-estimation générale de la microcéphalie au Brésil. Cependant, pendant le second semestre 2015 seulement, plus de 3 000 cas soupçonnés de microcéphalie (environ 20 cas pour 10 000 naissances vivantes) ont été signalés au Ministère de la santé à travers le protocole de notification spécial, suggérant une forte augmentation de la prévalence à la naissance, bien que le protocole de notification spécial pourrait également avoir fait augmenter le signalement des cas. En deuxième lieu, avant l'alerte lancée par le Ministère de la santé en novembre, bien que des descriptions d'anomalies congénitales aient été signalées, le périmètre crânien des nourrissons n'était pas systématiquement enregistré. Des lors, il est possible que certains cas légers de microcéphalie n'aient pas été signalés. Depuis l'alerte du Ministère de la santé et la couverture de l'épidémie par les médias, la surveillance de la microcéphalie et les signalements de la part des médecins de cas soupçonnés ont augmenté. En troisième lieu, en raison du fait que l'infection par le virus Zika n'a pas été confirmée en laboratoire chez des nourrissons ou leurs mères, l'antécédent d'éruption cutanée non spécifique pendant la grossesse est sujet à un biais de rappel et pourrait avoir résulté en une mauvaise classification de l'exposition possible au virus Zika. Enfin, le présent rapport ne commente pas d'autres caractéristiques d'infections intra-utérines, telles que l'hépatosplénomégalie, les éruptions cutanées et la chorioretinite pigmentaire, ni certains traits ayant été signalés dans des cas présumés de Zika, y compris la perte auditive, des macules pales et des difficultés de déglutition.

Jusqu'en janvier 2016, la transmission autochtone du virus Zika a été confirmée dans 19 pays des Amériques en dehors du Brésil (10). Bien que d'autres pays des Amériques, y compris l'Uruguay et l'Argentine, n'ont pas signalé de cas de virus Zika autochtone, la présence d'un vecteur compétent, l'*Ae. aegypti*, dans ces pays présente un risque potentiel de propagation du virus à l'avenir.

Remerciements

Patricia S. Sousa, Luciana S.S. Melo, Elza C.C.S. Barros, Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task (SBGM–ZETF), Maranhão; Tirzah Lajus, SBGM–ZETF, Rio Grande do Norte; Bethânia F.R. Ribeiro, SBGM–ZETF, Acre; Luiz Carlos Santana da Silva, Gloria Colonelli, SBGM–ZETF, Pará; Larissa S.M. Bueno, Angelina X. Acosta, Joanna G.C. Meira, Manoel Sarno, SBGM–ZETF, Bahia; Liane Giuliani, SBGM–ZETF, Mato Grosso do Sul; Cynthia A.M.S. Pacheco, Claudia N. Barbosa, Sheila M. Pone, Patricia S. Correia, SBGM–ZETF, Rio de Janeiro; Antonio F. Moron, Amelia M.N. Santos, Ana Beatriz Alvarez Perez, Rayana E. Maia, Victor E.F. Ferraz, SBGM–ZETF, São Paulo; Tani M.S. Ranieri, Andre A. Silva, Fernanda S.L. Vianna, Alberto Abeche, Julio Cesar L. Leite, SBGM–ZETF, Rio Grande do Sul; Mariela Larrandaburu, SBGM–ZETF, Uruguay.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil; ²Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, CE, Brazil; ³Universidade Federal de Pernambuco, Brazil; ⁴Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil; ⁵University of Campinas, Sao Paulo, Brazil; ⁶Hospital Infantil Juvencio Mattos, Maranhao, Brazil; ⁷Universidade Potiguar, Rio Grande do Norte, Brazil; ⁸University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil; ⁹Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, Brazil; ¹⁰Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil; ¹¹Centro Universitário do Estado do Pará, Brazil; ¹²Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil; ¹³Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil; ¹⁴Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force.

Auteur correspondant : Lavinia Schuler-Faccini, lavinia.faccini@ufrgs.br, 55-51-9975-6770.

Références

1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885–6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26401719?dopt=Abstract>.
2. Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32636&lang=en.
3. Pan American Health Organization. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>.

5. CDC. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. CDC Health Advisory. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>.
6. Hall JG. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:159–66. <http://dx.doi.org/10.1097/01202412-199707000-00002>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260643?dopt=Abstract>.
7. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232–9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1408.080287>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680646?dopt=Abstract>.
8. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015;73:199–213. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12355>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582523?dopt=Abstract>.
9. EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies. Prevalence tables. Ispra, Italy: EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies; 2015. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
10. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2016;65(3).