

# Infection maternelle par le virus Zika : risques pour la grossesse et pour l'enfant

## Maternal infection with Zika virus: risks for pregnancy and for the child

Paul Maurice

Service de médecine fœtale, hôpital Armand Trousseau-APHP, Paris, France  
<paul.maurice@aphp.fr>

**Résumé.** L'épidémie de virus Zika (ZIKV) sur le continent américain, et notamment au Brésil, a été responsable d'une augmentation significative de l'incidence des microcéphalies, raison pour laquelle l'Organisation mondiale de la santé en a fait une urgence sanitaire de premier plan. De nombreuses études ont par la suite permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de cette infection au cours de la grossesse. Au-delà d'un lien causal avéré entre la survenue d'une microcéphalie et l'infection par ce virus pendant la grossesse, un certain nombre d'autres malformations cérébrales fœtales sévères ont été rapportées. Le risque de ces atteintes fœtales, ainsi que leur mécanisme étiopathogénique, ne sont pas totalement définis. Par ailleurs, l'absence d'examen biologique suffisamment performant n'a pas, à ce jour, permis d'établir un algorithme diagnostique consensuel. Nous proposons ici une mise au point sur les atteintes fœtales rapportées en cas d'infection congénitale par le ZIKV, les concepts actuels portant sur l'histoire naturelle de cette infection et les stratégies diagnostiques et de prise en charge recommandées. Alors que les épidémies massives semblent régresser, une meilleure compréhension de cette infection congénitale paraît d'autant plus nécessaire que les prévisions épidémiologiques les plus récentes envisagent la persistance de cet agent infectieux de façon endémique.

**Mots clés :** virus Zika, infection congénitale, malformation congénitale

**Abstract.** The outbreak of ZIKA virus (ZIKV) in the Americas and Brazil in particular has been responsible for a significant increase in the incidence of microcephaly, which is why WHO has made it a major health emergency. Many studies have subsequently led to a better understanding of the natural history of this infection during pregnancy. Beyond a proven causal link between the occurrence of microcephaly and infection with this virus during pregnancy, a number of other severe fetal brain malformations have been reported. The risk of these fetal disorders and their etiopathogenic mechanism are not fully defined. Moreover, the lack of a sufficiently efficient biological test has not yet made it possible to establish a consensual diagnostic algorithm. Here, we provide an update on reported fetal outcomes in congenital ZIKV infection, current concepts regarding the natural history of this infection, and recommended diagnostic and management strategies in a time when epidemic outbreaks seem to be dropping a better understanding of this congenital infection is all the more necessary since the most recent epidemiological surveys predict the persistence of this virus as an endemic infectious agent.

**Key words:** Zika virus, birth defect, congenital infection

**F**in 2014, plusieurs cas d'une maladie exanthématique, caractérisée par des arthralgies et un prurit, ont été rapportés dans le nord-est du Brésil, en zone d'endémie du virus de la dengue et du virus du Chikungunya [1]. Au cours du printemps 2015, le ministère brésilien de la Santé a signalé que le virus Zika (ZIKV), arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae*, circulait dans plusieurs régions du Brésil et était potentiellement responsable

de cette maladie [1]. Initialement, l'émergence de l'infection par le ZIKV au Brésil a été associée à une augmentation des cas de syndrome de Guillain-Barré, mais, à l'automne 2015, une augmentation importante du nombre d'enfants présentant une microcéphalie à la naissance a été également constatée, cette microcéphalie étant associée à une diminution du développement et de la taille du cerveau, et à un excès de peau du scalp [1].

Médecine  
de la **Reproduction**

Tirés à part : P. Maurice

doi:10.1684/mte.2018.0700

En novembre 2015 le ministère brésilien de la Santé a émis une alerte sur la possible association entre l'infection par le ZIKV pendant la grossesse et la survenue d'une microcéphalie et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fait de la question du ZIKV une urgence sanitaire. Le lien de causalité entre la survenue de malformations cérébrales sévères et l'infection par le ZIKV a depuis été largement démontré.

Nous proposons ici une mise au point sur la situation épidémiologique actuelle de l'infection par le ZIKV, les conséquences cliniques de l'infection congénitale par le virus, ses mécanismes potentiels de pathogénicité et les approches actuelles qui sont utilisées pour le diagnostic des infections congénitales par ce virus. Enfin, dans une dernière partie nous revenons sur les recommandations françaises actuelles.

## Aspects épidémiologiques

Le ZIKV a été isolé pour la première fois en 1947, à partir d'un singe Rhésus dans la forêt Zika en Gambie [2]. Des souches de ce même virus ont rapidement été mises en évidence chez des moustiques dans ce même environnement. Le premier cas d'infection humaine par le ZIKV a été rapporté en 1954, au Nigeria [3]. Des études menées dans les années 1950 et 1960 laissaient penser que le ZIKV était endémique dans toute l'Afrique ainsi que dans plusieurs pays asiatiques. L'émergence réelle du virus au sein d'une population a été rapportée par des études menées sur l'île de Yap, en Micronésie, dont 70 % de la population aurait été atteinte par le virus [1]. Une première épidémie, en 2013, en Polynésie Française aurait concerné au moins 39 000 individus [4]. Le ZIKV s'est par la suite répandu à travers le Pacifique.

Le premier cas brésilien a été décrit au printemps 2015, suivi assez rapidement par d'autres cas, rapportés dans presque tous les États du Brésil, et en décembre 2015 le nombre de personnes infectées était estimé entre 500 000 et 1 000 000 [5]. Le Brésil représente un environnement idéal pour le développement du ZIKV dans la mesure où ses deux moustiques vecteurs, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, sont présents dans l'ensemble du pays [6]. Le ZIKV s'est par la suite rapidement répandu en Amérique du Sud et dans les Caraïbes. Des cas importés, concernant des individus de retour de zones endémiques, ont également été observés dans plusieurs pays européens et aux États-Unis [7]. Des cas liés à une possible transmission sexuelle ont également été rapportés aux États-Unis [8].

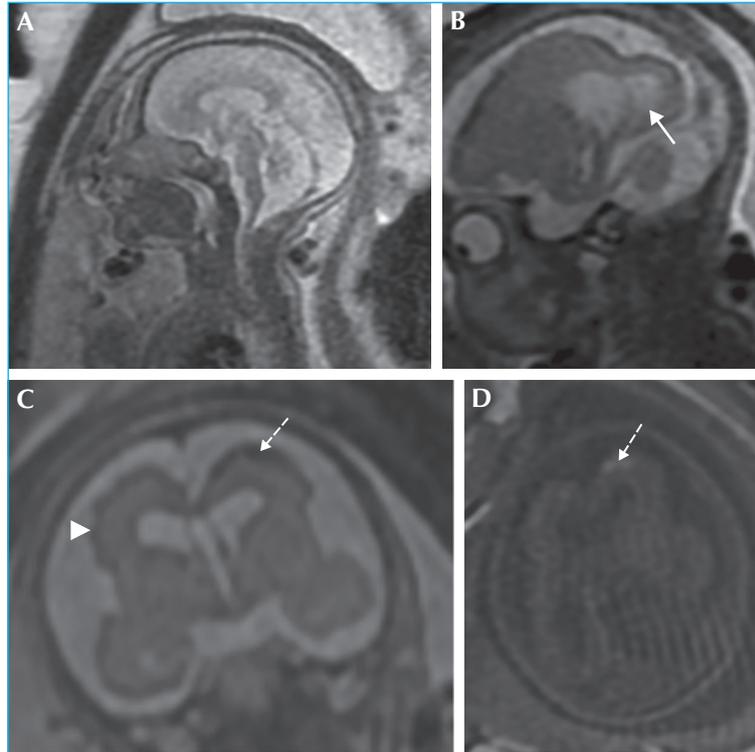
Un pic d'incidence de microcéphalie a été observé pour la première fois à l'automne 2015, par des travailleurs sanitaires du nord-est du Brésil, et, en novembre de cette même année, le ministère de la Santé brésilien a suggéré une association possible entre l'infection par le ZIKV

et l'augmentation très importante de l'incidence des cas de microcéphalie dans cette région [5]. De nombreuses agences de santé gouvernementales ont par la suite alerté sur cette possible association. Depuis, de nombreuses études ont été menées afin de comprendre l'histoire naturelle de l'infection par le ZIKV pendant la grossesse et estimer les risques de malformations associées à cette infection.

## Infection par le virus Zika pendant la grossesse : aspects cliniques chez la mère et le fœtus

Les études portant sur l'épidémie de ZIKV dans l'île de Yap et en Polynésie Française ont estimé à environ 20 % la proportion d'infections symptomatiques en cours de grossesse. Les symptômes les plus fréquents consistaient en un rash prurigineux, de la fièvre, des arthralgies, une conjonctivite et des céphalées [9-11]. Les symptômes ne semblent pas différer de ce qui est observé dans le reste de la population.

Une association entre l'infection par le ZIKV pendant la grossesse et l'augmentation de l'incidence de microcéphalie chez les nouveau-nés dans le nord-est du Brésil a commencé à être évoquée à partir de fin 2015. Par ailleurs, une étude rétrospective portant sur les issues de 4 800 grossesses ayant eu lieu pendant l'épidémie de ZIKV, en Polynésie Française, entre septembre 2013 et mars 2014, a permis de mettre en évidence plusieurs cas de malformations cérébrales sévères chez des femmes exposées au ZIKV pendant leur grossesse. Cette étude, réalisée par le service de diagnostic prénatal de l'hôpital de Papeete et le centre pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) de l'hôpital Trousseau, a permis d'identifier trente-trois cas présentant des anomalies cérébrales ou des anomalies du développement neurologiques d'origine cérébrales. Parmi ces cas, dix-neuf présentaient des anomalies cérébrales atypiques. Un premier groupe de cinq fœtus étaient porteurs de malformations cérébrales sévères associées à une microcéphalie (périmètre céphalique < 3<sup>e</sup> percentile) observées dès le deuxième trimestre en échographie et confirmées par une IRM cérébrale fœtale pour quatre cas. Les anomalies cérébrales étaient multiples et sévères, elles concernaient les structures médianes profondes et reflétaient une interruption du développement cérébral : absence ou interruption du corps calleux et du cavum du septum pellucidum, ventriculomégalie (diamètre des cornes occipitales des ventricules latéraux  $\geq$  12 mm au niveau du carrefour), pseudo-kyste sous-épendymaire occipital, anomalies de la gyration (agyrie, polymicrogyrie), dysgénésie vermienne, élargissement des espaces péricérébraux ou calcifications parenchymateuses (figures 1-3). Une interruption médicale de la grossesse (IMG) a été pratiquée pour l'ensemble de ces cas. L'ARN du ZIKV a



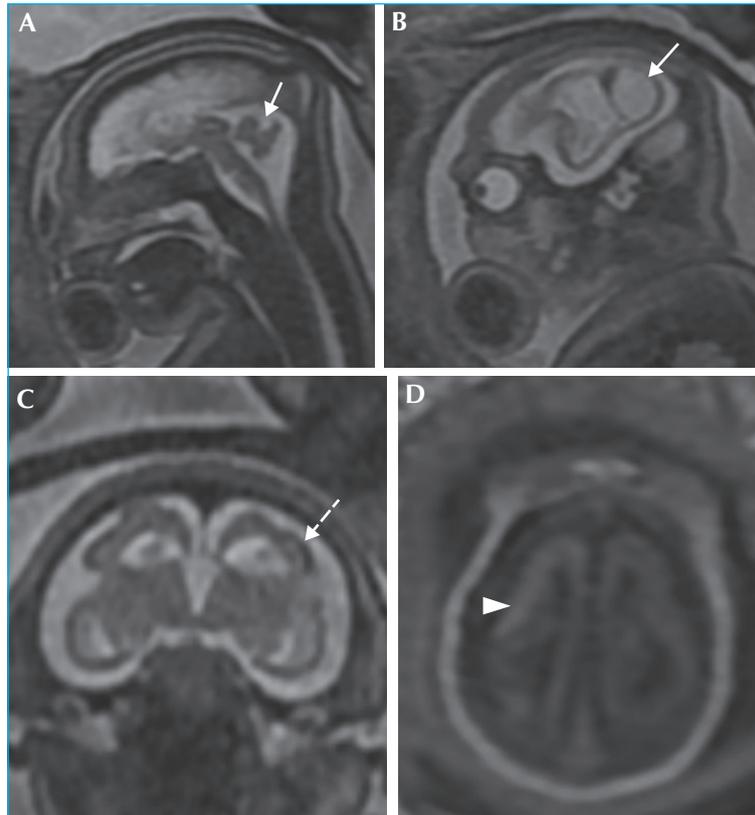
**Figure 1.** IRM cérébrale fœtale à 28 semaines de grossesse. Séquence pondérée T2 coupe sagittale (**A**, **B**), coupe coronale (**C**) et séquence pondérée T1 coupe coronale (**D**). Le vermis est de petite taille et de morphologie anormale. Le relief du pont est présent. Les deux ventricules latéraux sont dilatés. On observe un volumineux pseudo-kyste sous-épendymaire (*flèche* en **B**). Présence d'une dysplasie operculaire bilatérale. Le cortex est irrégulier (*pointe de flèche* en **C**), évoquant une polymicrogyrie diffuse. Plages corticales hyperintenses en T1 et hypo-intenses en T2 (*flèches pointillées* en **C** et **D**) correspondant à des calcifications dans un contexte de nécrose laminaire [14].

été identifié rétrospectivement dans le liquide amniotique, par PCR, dans quatre cas. Une symptomatologie évocatrice d'une infection au cours du premier trimestre a été notée dans trois cas.

Des anomalies cérébrales sévères en association avec une microcéphalie ont également été identifiées chez trois fœtus pour lesquelles une IMG n'a pas été souhaitée. Une microcéphalie était également présente et confirmée à la naissance. L'IRM cérébrale réalisée en prénatal pour un cas, et à un mois de vie pour un deuxième cas, a confirmé la présence de lésions cérébrales sévères (pseudo-kyste occipital et gyration anormale principalement). Un cas présentait une déficience visuelle en rapport avec une atrophie oculaire bilatérale et une perte d'audition. Ces trois nouveau-nés ont présenté un retard de développement neurocognitif et moteur sévère. Un groupe de six fœtus sans microcéphalie mais porteurs d'au moins deux lésions cérébrales sévères ont également été rapportés dans cette étude (ventriculomégalie  $\geq 12$  mm, absence de corps calleux, dysplasie operculaire, agénésie vermiennne), pour lesquels une IMG a été systématiquement réalisée. Des anomalies extracérébrales ont été identifiées pour quatre de ces fœtus (dysmorphie faciale, laparoschisis, aki-

nésie fœtale, hydrops, rachischisis). Enfin un groupe de cinq nouveau-nés présentant des signes cliniques de dysfonction du tronc cérébral ont également été identifiés en l'absence de microcéphalie et de lésion cérébrale sévère. Ces manifestations cliniques consistaient en des troubles de la succion-déglutition et des signes de dysautonomie cardiaque. Pour ces trois groupes de cas, le ZIKV n'a pas été identifié dans le liquide amniotique (liquide amniotique non disponible ou PCR négative) [12-15]. Les atteintes rapportées dans cette étude étaient cohérentes avec ce qui avait été décrit dans les premiers rapports de cas et les séries pédiatriques plus larges réalisés au Brésil [16]. Ces manifestations cliniques émergentes, qui coïncidaient avec des épidémies de ZIKV au sein de populations nouvellement exposées, ont conduit à suspecter fortement un lien direct entre la présence d'atteintes cérébrales fœtales sévères et l'exposition au ZIKV en cours de grossesse.

À partir des premiers rapports de cas et de séries plus larges, le terme de syndrome congénital du ZIKV a été proposé pour identifier les enfants exposés *in utero* au ZIKV [17]. Ce syndrome se caractérise par cinq critères :



**Figure 2.** IRM cérébrale fœtale à 30 semaines de grossesse. Séquence pondérée T2 coupe sagittale (**A**, **B**), coupe coronale (**C**) et séquence pondérée T1 coupe axiale (**D**). Le relief du pont n'est pas visible sur la coupe sagittale médiane (**A**) et la fissure primaire (*flèche*) est trop large. L'étage sus-tentorial est de très petit volume et les espaces péricérébraux sont larges. Présence d'un pseudo-kyste sous-épendymaire occipital (*flèche* en **B**). Absence de corps calleux et de cavum du septum pellucidum. Dysplasie operculaire bilatérale, cortex fin et irrégulier correspondant à une polymicrogyrie diffuse. Sulcation normale absente. Plages corticales hyperintenses en T1 (*pointe de flèche* en **D**) et hypo-intenses en T2 (*flèche pointillée* en **C**) correspondant à des calcifications [14].

- microcéphalie sévère avec effondrement partiel du crâne,
- cortex cérébral fin avec calcifications sous-corticales,
- cicatrice maculaire et lésions pigmentées de la rétine,
- contractures musculaires congénitales,
- hypertonie précoce avec signes extrapyramidaux [17].

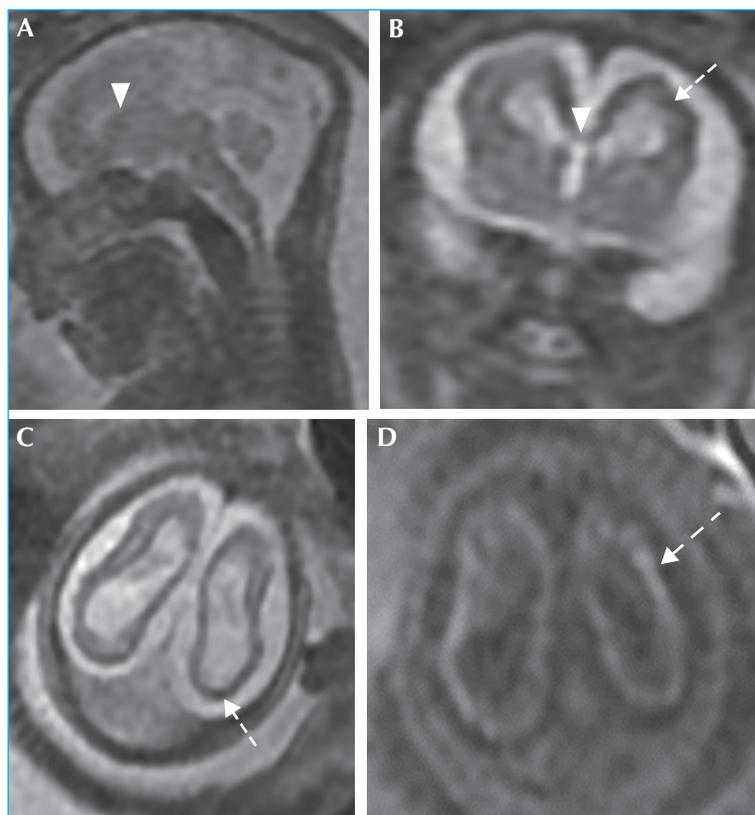
Ces critères ont la particularité d'être rarement observés dans les autres infections congénitales. D'autres anomalies échographiques identifiées chez des fœtus, telles qu'une atrophie cérébrale, une ventriculomégalie, une hypoplasie cérébelleuse et une arthrogrypose ont également été rapportées par certains auteurs [18, 19]. L'arthrogrypose congénitale représente une manifestation inhabituelle en tant que symptôme d'une infection congénitale. Ont également été rapportés, en imagerie fœtale et postnatale, une diminution importante du volume du parenchyme cérébral, un développement cortical anormal allant d'une désorganisation des gyri à une lissencé-

phalie, des calcifications sous-corticales, des anomalies cérébelleuses, du tronc cérébral et des ganglions de la base [18]. Des atteintes rhombencéphaliques consistant en des calcifications du tronc cérébral, une réduction de taille du tronc cérébral, une réduction de pont et un élargissement du quatrième ventricule ont également été décrites [20].

Une atteinte oculaire semble fréquente, possiblement à hauteur de 30 à 70 % des cas, représentant potentiellement ainsi le signe clinique le plus fréquemment noté en cas d'infection congénitale par le ZIKV [21, 22]. Ces manifestations consistent en une rétinopathie focale pigmentée, une atrophie choriorétinienne et une hypoplasie du disque optique [21].

Le *tableau 1* résume les manifestations cliniques et les signes d'imagerie rapportés chez les fœtus de femmes exposées au ZIKV en cours de grossesse.

Le terme de syndrome congénital du ZIKV ne décrit que les atteintes les plus sévères observées dans le cadre de cette infection congénitale. Le spectre complet de cette maladie reste à définir [23].



**Figure 3.** IRM cérébrale fœtale à 25 semaines de grossesse. Séquence pondérée T2 coupe sagittale (A), coupe coronale (B, C), et séquence pondérée T1 coupe coronale (D). La morphologie des structures de la fosse postérieure paraît normale. L'étage sus-tentorial est de très petit volume et les espaces péricérébraux sont larges. Le corps calleux est très fin (pointe de flèche en A et B). Les ventricules sont élargis et le cortex est fin et irrégulier, ce qui évoque une polymicrogyrie diffuse. Dysplasie operculaire bilatérale et nécrose laminaire diffuse avec hyperintensité en T1 et hypo-intensité en T2 du cortex (flèches pointillées) [14].

**Tableau I. Anomalies fréquemment retrouvées chez des nouveau-nés de mères exposées au ZIKV pendant la grossesse**

Anomalies du pôle céphalique	Microcéphalie, excès de peau au niveau du scalp, dépression bilatérale avec occiput proéminent, chevauchement des sutures, séquence d'interruption cérébrale fœtale
Anomalies neuromusculaires	Arthrogrypose, hypertonie, hypotonie, clonies, hyperréflexie ostéotendineuse, troubles de succion-déglutition
Anomalies oculaires	Microphthalmie, chorioretinite atrophique, rétinopathie pigmentée, atrophie du disque optique
Anomalies de l'audition	Surdité neurosensorielle
Autres	Disproportion craniofaciale, retard de croissance
Anomalies radiologiques (cerveau et moelle épinière)	Cortex fin, ventriculomégalie, polymicrogyrie, hypoplasie cérébelleuse, dysplasie operculaire, lissencéphalie, agénésie du corps calleux, calcifications sous-corticales, anomalies de la migration neuronale, calcifications du tronc cérébral, calcifications des ganglions de la base, hypoplasie du tronc cérébral, moelle épinière amincie

### Virus Zika pendant la grossesse : risque de transmission fœtale et d'atteinte congénitale

Les données actuelles ne permettent pas d'estimer le risque absolu de transmission *in utero* du ZIKV. De

même, l'impact de l'âge gestationnel lors de la transmission materno-fœtale et celui de la quantité de virus sur le phénotype des lésions cérébrales n'est pas connu. La connaissance de ces facteurs nous manque pour plusieurs raisons : l'absence de méthode diagnostique fiable de l'infection par le ZIKV, l'impossibilité de définir

précisément les cas d'infection maternelle et la non-connaissance du spectre complet et précis des atteintes fœtales. Cependant, plusieurs études ont permis d'obtenir des informations épidémiologiques fiables. Une première étude prospective, menée pendant l'épidémie de ZIKV sur le continent américain, a porté sur des femmes enceintes présentant une éruption cutanée évocatrice qui étaient suivies tout au long de leur grossesse, entre septembre 2015 et mai 2016. À l'inclusion, le diagnostic d'infection aiguë par le ZIKV était défini par la mise en évidence d'ARN par PCR dans le sang et les urines. Sur 345 femmes testées, 182 ont été diagnostiquées comme présentant une infection aiguë, parmi lesquelles 134 ont été suivies au long de leur grossesse. Les symptômes maternels les plus fréquents étaient : un rash maculopapulaire, une hyperhémie conjonctivale et des myalgies. La survenue de complications était significativement plus fréquente chez les femmes avec infection aiguë que chez les contrôles (46 *versus* 12 %). Parmi les nouveau-nés issus de grossesses avec infection aiguë, 42 % présentaient des anomalies à l'examen clinique ou en imagerie. Quel que soit le trimestre de survenue de l'infection aiguë, des complications étaient observées (55, 52 et 29 % respectivement pour le premier, le deuxième et le troisième trimestre). La plupart des enfants avec un examen clinique anormal dans le premier mois de vie présentaient des lésions cérébrales (calcifications, ventriculomégalie, hypoplasie de plusieurs régions cérébrales) et 60 % d'entre eux avaient un examen neurologique nettement anormal. Une microcéphalie n'était observée que dans 3,4 % des cas, correspondant à des infections du premier trimestre. Le risque de transmission et de complication est potentiellement surestimé dans cette étude, dans la mesure où seules les femmes symptomatiques ont été incluses ; par ailleurs, le risque de complications n'était pas stratifié en fonction de la charge virale et de la durée de la virémie [16].

Une deuxième étude, menée par le Center for Disease Control aux États-Unis, portait sur 1 300 grossesses avec infection récente possible par le ZIKV et/ou exposition. Les issues de grossesse étaient disponibles pour 972 cas. Des complications ont été rapportées dans 5 % des cas (fœtus ou nouveau-nés) et dans 15 % des cas pour les infections du premier trimestre. Lorsque l'infection maternelle était documentée par la mise en évidence de l'ARN du ZIKV ou une sérologie positive, la proportion de complications était de 10 %. Parmi les fœtus ou nouveau-nés présentant des atteintes, 75 % étaient porteurs d'anomalies cérébrales ou de microcéphalie [24].

Malgré leurs biais, ces deux études ont permis de renforcer l'hypothèse d'un lien étiologique entre le ZIKV et la survenue de malformations cérébrales fœtales sévères, et ceci quel que soit le terme de l'infection.

## Mécanismes de la maladie chez le fœtus infecté

La description d'anomalies cérébrales sévères chez des enfants nés de femmes infectées par le ZIKV en cours de grossesse suggère que l'infection par le ZIKV associée à une microcéphalie sévère survient précocement dans la grossesse au cours de la corticogenèse neuronale et est responsable d'une lyse des cellules souches neurales et des progéniteurs neuronaux. La perte de ces cellules à un stade précoce du développement cortical pourrait résulter dans les anomalies observées dans plusieurs séries : perte significative du volume du parenchyme cérébral et diminution de la pression intracrânienne, entraînant un effondrement du crâne. Ce type d'anomalies est également présent dans ce qu'on appelle la séquence d'interruption cérébrale fœtale, description anatomopathologique faite chez des enfants atteints de malformations cérébrales congénitales sévères et d'étiologies variées incluant notamment des infections intra-utérines [25]. La constatation d'anomalies telles qu'une polymicrogyrie ou une lissencéphalie chez certains enfants concorde également avec une atteinte précoce du développement cérébral, ce qui est cohérent avec la présence plus fréquente d'une microcéphalie sévère en cas d'infection du premier trimestre [16]. Des cas de diminution *in utero* des biométries céphaliques suggèrent également une destruction active du parenchyme cérébral [26]. D'autres anomalies, telles qu'une hypoplasie cérébelleuse, des calcifications sous-corticales, une hypoplasie du corps calleux ou des anomalies du tronc cérébral ont été rapportées en cas d'infection au cours des deuxième et troisième trimestres [12].

Une arthrogrypose congénitale a été décrite chez 5 à 10 % des enfants nés de mères infectées par le ZIKV pendant leur grossesse [20]. Comme évoqué précédemment, cette constatation est tout à fait spéciale dans un contexte d'infection congénitale, et pourrait être rapportée à une perte des motoneurons ou des circuits de connexions entre le cortex moteur et les motoneurons. Chez ces enfants, des anomalies du tronc cérébral et de la moelle épinière ont été parfois observées en imagerie [27]. Des examens neuropathologiques ont également permis de mettre en évidence une atteinte des circuits corticospinaux, une perte des motoneurons et des lésions de gliose [28]. Des modèles animaux ont permis d'objectiver la survenue d'une atteinte spinale et d'une arthrogrypose en cas d'infection par le ZIKV du système nerveux central au cours de son développement [28].

À côté de ces anomalies cérébrales et neurologiques, un certain nombre de pertes fœtales sont également rapportées, en association avec une infection par le ZIKV pendant la grossesse. Ce risque n'a pas encore été

quantifié précisément mais dans une large série cet événement est survenu dans 7,2 % des cas, contre 6,6 % pour les cas contrôles [16].

### **Possibles mécanismes cellulaires des atteintes cérébrales chez le fœtus infecté**

Comme évoqué précédemment, plusieurs études histopathologiques du système nerveux central (SNC) chez des fœtus ont permis de décrire différentes atteintes par le ZIKV [20, 29]. Ces études ont mis en évidence l'existence de lésions destructives des tissus neuronaux, correspondant probablement au mécanisme primaire de la maladie. Plusieurs anomalies spécifiques sont décrites : une infiltration lymphohistiocytaire, une astrocytose réactionnelle, des calcifications dystrophiques multifocales et des lésions d'apoptose [20]. La présence d'infiltrats inflammatoires dans le tissu cérébral de certains fœtus soulève la possibilité du rôle joué par la réponse inflammatoire de l'organisme-hôte dans l'atteinte tissulaire [30].

Les études réalisées sur des modèles animaux (singe rhésus et souris) ont permis de démontrer la capacité du virus à infecter les cellules souches neurales et les progéniteurs neuronaux, perturbant ainsi leur fonctionnement et aboutissant à leur mort [31]. La susceptibilité du SNC pourrait augmenter au cours de la grossesse, dans la mesure où les progéniteurs neuronaux post-mitotiques semblent plus sensibles à une infection par le virus [32]. Au-delà d'un mécanisme de destruction directe, des atteintes ischémiques liées à une perturbation de la vascularisation sont décrites [20]. Le virus pourrait également induire une différenciation précoce des progéniteurs cellulaires, expliquant ainsi la microcéphalie [33].

Préalablement aux épidémies de ZIKV dans le Pacifique et en Amérique, les infections par le virus en Asie et en Afrique n'étaient pas associées à une atteinte neurologique. La possibilité d'une évolution génétique du virus au cours de son extension de l'Asie aux îles du Pacifique vers une souche neurovirulente a été évoquée. Une étude a ainsi décrit l'acquisition d'une modification post-translacionnelle au niveau d'une protéine de l'enveloppe de la souche circulante au Brésil, cette souche étant plus neurovirulente que la souche cambodgienne dont elle est issue [34]. Une seconde étude a ensuite rapporté la perte d'un site de glycosylation au niveau de l'enveloppe du virus, lui conférant une capacité plus grande à envahir les tissus nerveux [35].

À côté des tissus neurologiques, le ZIKV peut également envahir et se répliquer au sein de plusieurs types de tissus autres. L'ARN du ZIKV a ainsi été identifié dans des organes variés comme les reins, la rate ou le foie [36]. Des expériences *in vitro* ont mis en évidence la capacité du virus à se répliquer dans un certain nombre de

types cellulaires humains (fibroblastes dermiques, cellules cytotrophoblastiques, cellules déciduales, cellules de Sertoli, etc.) [37]. Ainsi, si le ZIKV est d'abord considéré comme neurotrophique, il peut potentiellement infecter des tissus et des types cellulaires variés.

### **Diagnostic de l'infection par le virus Zika en cours de grossesse**

L'approche diagnostique actuelle repose sur l'identification de l'ARN du virus par PCR et la mise en évidence d'anticorps spécifiques.

La recherche de l'ARN du ZIKV, même si elle repose sur une technique très sensible, a un intérêt limité dans la mesure où la durée pendant laquelle cet ARN persiste dans les fluides corporels accessibles après une infection aiguë (sang et urines) n'est pas connue pour le moment.

L'existence d'une réactivité croisée entre le ZIKV et d'autres flavivirus qui circulent simultanément dans les zones d'épidémie du ZIKV (virus de la dengue et virus West Nile) limite également la fiabilité des tests sérologiques [38]. Dans les zones de circulation du virus de la dengue, le diagnostic d'une infection par le ZIKV pourrait reposer sur l'association entre la mise en évidence d'immunoglobulines G et M (IgG et IgM) spécifiques du ZIKV et un test fonctionnel permettant de comparer la quantité d'anticorps neutralisants spécifiques du ZIKV et du virus de la dengue, respectivement, dans le sérum d'un même patient. Cependant, de nombreux faux positifs existent [39]. Une autre limitation importante de la fiabilité des tests sérologiques est la persistance des IgM spécifiques du ZIKV jusqu'à douze semaines après l'infection aiguë, ne permettant ainsi pas de faire la différence entre une infection survenue en cours de grossesse ou avant la grossesse [40].

L'intérêt de l'amniocentèse pour le diagnostic d'une infection congénitale par le ZIKV n'est pas clairement établi, puisque les valeurs prédictives et les délais et termes optimaux de la recherche de l'ARN du ZIKV dans le liquide amniotique ne sont pas connus. La présence de l'ARN du ZIKV dans le liquide amniotique serait transitoire [41].

En juillet 2017, le Centers for Disease Control (CDC) a émis des recommandations pour le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge de femmes enceintes possiblement exposées au ZIKV. En cas d'exposition possible et persistante au ZIKV chez une femme enceinte (résidant ou voyageant fréquemment en zone à risque), la recherche de l'ARN du ZIKV doit être proposée comme examen de routine. Les tests sérologiques ne sont plus recommandés pour les raisons exposées précédemment.

En cas de résultat biologique en faveur d'une infection par le ZIKV, une surveillance échographique rapprochée est recommandée (une fois par mois). Cette surveillance n'est en revanche pas recommandée en l'absence de

résultat biologique évocateur. D'une façon plus générale, le CDC recommande que les examens biologiques et d'imagerie proposés en cours de grossesse le soient sur la base d'une discussion entre le clinicien et la patiente, notamment quant aux risques et aux bénéfices attendus des différents examens [40, 42].

Par ailleurs, les signes échographiques devant faire suspecter une atteinte fœtale par le ZIKV ont été définis : présence de calcifications cérébrales sous-corticales, ventriculomégalie, corps calleux anormal, microcéphalie et anomalies des membres. Cependant la valeur de ces signes échographiques considérés isolément n'est pas connue [40].

## Recommandations du Haut Conseil de la santé publique

Il est recommandé aux femmes enceintes d'éviter, dans la mesure du possible, un voyage en zone épidémique. Pour les femmes résidant en zone infestée, les mesures de protection antivectorielle doivent être renforcées (prévention des piqûres par le moustique tigre).

Une symptomatologie évocatrice d'une infection par le ZIKV chez une femme enceinte ayant séjourné dans une zone de circulation du virus dans les quinze jours précédant le début des signes (exanthème maculopapuleux avec un signe parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies) impose une recherche de l'ARN du ZIKV par PCR sur le sérum et les urines, associée à une sérologie spécifique. Le diagnostic d'une infection maternelle en cours de grossesse impose une déclaration obligatoire.

Si l'infection maternelle est confirmée, la prise en charge de la grossesse doit être effectuée par le CPDPN le plus proche. Des échographies mensuelles sont proposées. L'amniocentèse pour la recherche du ZIKV par PCR doit être discutée.

Il est recommandé de pratiquer une sérologie spécifique un mois au minimum après le retour d'une zone active de circulation virale.

Chez les femmes résidant en zone active, une surveillance échographique mensuelle est prévue.

Afin de limiter le risque de transmission materno-fœtale et devant la possibilité d'une transmission interhumaine par voie sexuelle, il est recommandé aux femmes enceintes d'éviter les rapports sexuels non protégés avec un homme résidant en zone épidémique ou de retour d'une zone épidémique [13].

## Perspectives actuelles

L'incidence de l'infection par le ZIKV a actuellement diminué de façon significative en Amérique Centrale et en Amérique du Sud, possiblement en lien avec le dévelop-

pement d'une immunité spécifique dans une importante part de la population du fait du taux d'attaque initial élevé de la première épidémie [43]. La diminution du nombre de nouveaux cas a entraîné logiquement la limitation du recrutement nécessaire à la poursuite de la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie. Cependant, plusieurs modèles ont suggéré que le ZIKV allait persister dans plusieurs régions endémiques, constituant ainsi de façon durable un agent infectieux responsable de malformations fœtales sévères [44]. Ces prévisions plaident fortement pour une poursuite de la veille sanitaire actuellement mise en œuvre et des efforts entrepris afin de pouvoir toujours mieux comprendre l'histoire naturelle de cette infection pendant la grossesse.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(3): 487-524.
2. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46(5): 509-20.
3. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954; 48(2): 139-45.
4. Cauchemez S, Benard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet Lond Engl* 2016; 387(10033): 2125-32.
5. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas – region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3): 55-8.
6. Metsky HC, Matranga CB, Schaffner SF, et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature* 2017; 546(7658): 411-5.
7. Hennessey MJ, Fischer M, Panlla AJ, et al. Zika virus disease in travelers returning to the United States, 2010-2014. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 95(1): 212-5.
8. Hills SL, Russel K, Williams C, et al. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission – continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(8): 215-6.
9. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2536-43.
10. Musso D, Bossin H, Mallet HP, et al. Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(5): e172-82.
11. Subissi L, Daudens-Vaysse E, Cassadou S, et al. Revising rates of asymptomatic Zika virus infection based on sentinel surveillance data from French Overseas Territories. *Int J Infect Dis* 2017; 65: 116-8.
12. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns

following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill* 2016; 21: 13.

13. Jouannic J-M, Huissoud C. Zika virus and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2016; 44(4): 193-4.

14. Guillemette-Artur P, Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Jouannic J-M, Garel C. Prenatal brain MRI of fetuses with Zika virus infection. *Pediatr Radiol* 2016; 46(7): 1032-9.

15. Jouannic J-M, Friszer S, Leparac-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet Lond Engl* 2016; 387(10023): 1051-2.

16. Brasil P, Calvet GA, Wakimoto M, et al. Zika virus outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: clinical characterization. Epidemiological and virological aspects. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(4): e0004636.

17. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr* 2017; 171(3): 288-95.

18. Melo AS, Aguiar RS, Amorim MMR, et al. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol* 2016; 73(12): 1407-16.

19. de Oliveira WK, Carmo EH, Coelho G, et al. Zika virus infection and associated neurologic disorders in Brazil. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1591-3.

20. Chimelli L, Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs Nerv Syst* 2018; 34(1): 95-9.

21. Zin AA, Tsui I, Rosetto J, et al. Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital Zika virus infection. *JAMA Pediatr* 2017; 171(9): 847-54.

22. de Paula Freitas B, Ventura CV, Maia M, Belfort R. Zika virus and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28(6): 595-9.

23. Kapogiannis BG, Chakhtoura N, Hazra R, Spong CY. Bridging knowledge gaps to understand how Zika virus exposure and infection affect child development. *JAMA Pediatr* 2017; 171(5): 478-85.

24. Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, et al. Vital signs: update on Zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure – U. S. Zika pregnancy registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(13): 366-73.

25. Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Romero-Velarde E, Hernández-Rocha J, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Report and review of the fetal brain disruption sequence. *Eur J Pediatr* 2001; 160(11): 664-7.

26. Sarno M, Aquino M, Pimentel K, et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(6): 717-22.

27. Aragao MFVV, Branier-Lima AM, Holanda AC, et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without Arthrogyposis. *Am J Neuroradiol* 2017; 38(5): 1045-53.

28. Xavier-Neto J, Carvalho M, Pascoalino BDS, et al. Hydrocephalus and arthrogyposis in an immunocompetent mouse model

of ZIKA teratogeny: a developmental study. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(2): e0005363.

29. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet Lond Engl* 2016; 388(10047): 898-904.

30. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, et al. Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(3): 405-14.

31. Newman C, Friedrich TC, O'Connor DH. Macaque monkeys in Zika virus research: 1947-present. *Curr Opin Virol* 2017; 25: 34-40.

32. Lin MY, Wang YL, Wu WL, et al. Zika virus infects intermediate progenitor cells and post-mitotic committed neurons in human fetal brain tissues. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14883.

33. Gabriel E, Ramani A, Karow U, et al. Recent Zika virus isolates induce premature differentiation of neural progenitors in human brain organoids. *Cell Stem Cell* 2017; 20(3): 397-406.

34. Yuan L, Huang XY, Liu ZY, et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science* 2017; 358(6365): 933-6.

35. Annamalai AS, Pattnaik A, Sahoo BR, et al. Zika virus encoding non-glycosylated envelope protein is attenuated and defective in neuroinvasion. *J Virol* 2017; 91.

36. Chimelli L, Melo ASO, Avvad-Portari E, et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol (Berl)* 2017; 133(6): 983-99.

37. Weisblum Y, Oiknine-Dijan E, Vorontsov OM, et al. Zika virus infects early- and midgestation human maternal decidua tissues, inducing distinct innate tissue responses in the maternal-fetal interface. *J Virol* 2017; 91(4): 15.

38. Chang HH, Huber RG, Bond PJ, et al. Systematic analysis of protein identity between Zika virus and other arthropod-borne viruses. *Bull World Health Organ* 2017; 95(7): 517-25.

39. Shan C, Xie X, Ren P, et al. A rapid Zika diagnostic assay to measure neutralizing antibodies in patients. *EBioMedicine* 2017; 17: 157-62.

40. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, et al. Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure – United States (including U.S. territories), July 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(29): 781-93.

41. Schaub B, Vouga M, Najioullah F, et al. Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(5): 520-7.

42. Adebajo T, Godfred-Cata S, Viens L, et al. Update: interim guidance for the diagnosis, evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus infection – United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(41): 1089-99.

43. Lourenço J, Maia de Lima M, Faria NR, et al. Epidemiological and ecological determinants of Zika virus transmission in an urban setting. *eLife* 2017; 6.

44. Moghadas SM, Shoukat A, Espindola AL, et al. Asymptomatic transmission and the dynamics of Zika infection. *Sci Rep* 2017; 7(1): 5829.