



Le virus Zika et la microcéphalie grave au Canada

Jenna Coles, M. Sc., Agence de la santé publique du Canada, Ottawa
Chantal Nelson, Ph. D., Agence de la santé publique du Canada, Ottawa
Alex Demarsh, Ph. D., Agence de la santé publique du Canada, Ottawa
Ari Bitnun, MD, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Steven Miller, MD, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Charlotte Moore Hepburn, MD, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Shaun Morris, MD, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Michael Shevell, MD, Centre universitaire de santé McGill, Montréal
Aideen Moore, MD, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Jane Evans, MD, université du Manitoba, Winnipeg
Joanne Tataryn, DVM, Agence de la santé publique du Canada, Saskatoon

La microcéphalie congénitale

La microcéphalie est une anomalie du système nerveux central. Dans cette pathologie, le volume du crâne du nourrisson est plus petit que celui des autres enfants du même âge et du même sexe. La microcéphalie grave est une forme plus extrême de la microcéphalie : la tête du bébé est considérablement plus petite que prévu¹. La microcéphalie (y compris la microcéphalie grave) découle souvent du développement anormal du cerveau *in utero* ou peu après la naissance. Il y a de nombreuses causes connues de microcéphalie, y compris les anomalies génétiques, l'exposition à des drogues ou à des toxines connues, les atteintes hypoxiques et les infections congénitales. Divers problèmes cliniques s'y associent. Bon nombre de ces enfants présentent un retard intellectuel et un retard de développement, de légers à graves. Ces enfants sont également atteints d'une multitude d'autres problèmes de santé et ont souvent besoin d'un encadrement médical, éducatif et social important et intensif, tout au long de leur vie².

La prévalence de la microcéphalie au Canada

Étant donné la relation de la microcéphalie avec la trajectoire de développement de l'enfant, cette pathologie est importante pour la santé clinique et publique. Le Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales (RCSAC) de l'Agence de la santé publique du Canada surveille actuellement la microcéphalie, mais ne peut distinguer la forme ordinaire de la forme grave. Cependant, selon de récentes données du RCSAC, en 2013, l'incidence de tous les cas de microcéphalie au Canada, à l'exclusion du Québec, était de 6,6 cas sur 10 000 naissances (pour un total de 198 cas annuellement)³. Aux États-Unis, pendant une période similaire, on évaluait que le taux de tous les cas de microcéphalie se situait entre 2,1 cas sur 10 000 naissances en Utah et 14,6 cas sur 10 000 naissances au Texas⁴. Dans les divers territoires internationaux, le total des taux de microcéphalie se situait entre 3,11 cas sur 10 000 naissances au Royaume Uni et 3,8 cas sur 10 000 naissances en Australie⁴.



Selon le *National Birth Defects Prevention Network*, les cas de microcéphalie congénitale grave doivent inclure les nourrissons dont le périmètre crânien à la naissance (ou à l'accouchement dans les cas de mortinaissances et d'interruptions thérapeutiques) est inférieur à deux écarts-types sous la moyenne de la population de référence⁵. Les critères diagnostiques reposent sur les paramètres de croissance propres au sexe définis par l'Organisation mondiale de la Santé. Au Canada, on remarque une variabilité entre les régions sociosanitaires et les dispensateurs de soins quant à la définition de microcéphalie grave, la plupart optant pour un périmètre inférieur au 3^e percentile. Cependant, la plupart des critères diagnostiques sont semblables et considérés comme comparables.

Le lien entre l'infection à virus Zika et la microcéphalie

Le virus Zika, qui fait partie de la famille des *Flaviviridae*, se propage surtout par la piqûre de moustiques *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*. Il existe des cas démontrés d'infection par contact sexuel avec un partenaire infecté et par transfusion de sang, de cellules et de tissus¹. Pendant la grossesse, le virus peut être transféré au fœtus par voie transplacentaire et provoquer diverses anomalies congénitales. Les cas de microcéphalie ont récemment augmenté dans le monde en raison d'une éclosion de virus Zika, et plus de 30 pays signalent maintenant des cas de syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika⁶. D'après des recherches antérieures, le risque de microcéphalie causée par le virus Zika était plus élevé au cours du premier trimestre de grossesse. Selon des données plus récentes, le risque d'anomalies congénitales liées au virus Zika est élevé après une infection transplacentaire, quel que soit le trimestre de grossesse⁷⁻⁸. Les cas sont surtout répertoriés dans les pays où il y a eu des éclosions de virus Zika, mais compte tenu des modes de transmission du virus Zika et des tendances touristiques mondiales des Canadiens, il est essentiel de surveiller les cas potentiels de microcéphalie causés par le virus Zika au Canada.

Selon les données probantes, le syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika peut se manifester par un vaste spectre de troubles du système nerveux central ou d'autres anomalies⁹⁻¹¹. D'ordinaire, ce syndrome se caractérise par une microcéphalie grave, y compris des disproportions crâniennes, des surplus de cuir chevelu accompagnés de rugosité, une hypertonie, une irritabilité et des convulsions épileptiques¹¹. Des cas d'anomalie du développement cortical ont également été signalés, y compris une hypoplasie cérébrale, des calcifications cérébrales diffuses et une atrophie cérébrale^{6, 11-12}. On remarque aussi des anomalies auditives et visuelles, telles que le trouble auditif central, les modifications à l'épithélium rétinien pigmenté et l'atrophie chorio-rétinienne^{6, 11-12}. Chez les nouveau-nés, les atteintes articulaires comprennent des manifestations d'arthropathie qui peuvent varier entre le pied bot et de graves malformations (arthrogrypose) des mains et des pieds. On comprend moins le lien avec le syndrome, mais on a également constaté une augmentation du nombre d'avortements spontanés et de décès observés chez des patientes susceptibles d'avoir été infectées par le virus Zika⁹. On possède peu d'information sur les résultats médicaux et développementaux à long terme des nourrissons atteints du syndrome. D'après les données antérieures sur la microcéphalie grave², le développement de ces enfants sera probablement altéré.

Les auteurs d'une récente analyse ont fait ressortir une synthèse de cinq caractéristiques cliniques pour aider les cliniciens à différencier le syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika des autres infections congénitales : 1) une microcéphalie grave accompagnée d'un affaissement partiel du crâne; 2) un cortex cérébral aminci présentant des calcifications sous-corticales; 3) une fibrose maculaire



Le virus Zika et la microcéphalie grave au Canada (suite)

et des marbrures pigmentaires rétiniennes focales, 4) des contractures congénitales et 5) une hypertonie précoce marquée et des symptômes d'atteinte extrapyramidale¹². Les cliniciens qui constatent ces signes et symptômes chez les patients à risque pourront mieux diagnostiquer le syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika afin de s'assurer d'une évaluation et d'une prise en charge rapide et appropriée de ces nourrissons.



Les lignes directrices canadiennes pour dépister les nourrissons à risque de syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika

Afin de s'assurer de bien surveiller et prendre en charge le syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika, il est impératif de respecter un protocole standard. La Société canadienne de pédiatrie a publié des lignes directrices pour procéder aux investigations chez les nourrissons atteints de ce syndrome, y compris la microcéphalie grave, qui sont résumées dans le tableau suivant :

Groupe	Protocole de dépistage
Nourrissons nés d'une mère susceptible d'avoir été exposée au virus Zika (VZIK) pendant sa grossesse	<ul style="list-style-type: none"> • Les nourrissons nés d'une mère atteinte d'une infection par le VZIK confirmée ou présumée pendant la grossesse ou qui présentent une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes ou d'autres symptômes d'infection congénitale par le VZIK et dont la mère est susceptible d'avoir été exposée au virus, devraient subir les tests de dépistage. • Les tests incluent la sérologie du VZIK, l'amplification en chaîne de la polymérase (PCR) du VZIK dans le sang et l'urine chez la mère et l'enfant et la PCR du placenta. Inscire le moment de l'exposition potentielle au VZIK sur la réquisition afin de s'assurer que le bon test sérologique soit effectué. • Procéder à une échographie et à une IRM non urgente de la tête. • Discuter avec l'infectiologue pédiatre du diagnostic différentiel (il peut envisager de procéder à des tests de dépistage du cytomégalovirus, de la toxoplasmose, de la rubéole, des virus de la chorioméningite lymphocytaire et peut-être à d'autres tests, chez l'enfant et, dans certains cas, chez la mère).
Nourrissons nés d'une mère dont le test de dépistage du VZIK est négatif	<ul style="list-style-type: none"> • Si le test de dépistage du VZIK est négatif chez la mère, l'infection par le VZIK est exclue. • Effectuer d'autres tests, conformément aux indications d'un infectiologue pédiatre.
Nourrissons atteints d'une infection par le VZIK présumée ou confirmée	<ul style="list-style-type: none"> • Si la sérologie du VZIK est positive ou indéterminée ou la PCR du VZIK provenant d'un prélèvement est positive, interpréter les résultats en consultation avec un infectiologue pédiatre. • Si les résultats ne sont pas concluants, demander un examen pathologique du placenta et la PCR du VZIK sur le placenta (et des tests de dépistage d'autres agents pathogènes possibles). • La présence du VZIK décelé par PCR d'un prélèvement du nourrisson est hautement évocatrice d'une infection à VZIK congénitale (à moins que le nourrisson se soit rendu dans un pays où le VZIK est endémique dans les deux semaines précédentes). • La présence du VZIK décelé par PCR du placenta ou d'un autre prélèvement de la mère est hautement évocatrice d'une infection à VZIK congénitale (à moins que la mère se soit

RESSOURCES

Groupe	Protocole de dépistage
	<p>rendue dans un pays où le VZIK est endémique dans les deux semaines précédentes, mais après son accouchement).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La présence d'IgM anti-VZIK chez l'enfant est hautement évocatrice d'un VZIK congénital (à moins que l'enfant se soit rendu dans un pays où le VZIK est endémique), mais une réaction croisée avec d'autres virus demeure possible. Une sérologie de confirmation (PRNT) peut attester de la présence d'anticorps anti-VZIK. • Une PRNT positive peut provenir des anticorps passifs de la mère, mais si elle demeure positive lorsque l'enfant a plus de 18 mois et que celui-ci ne s'est pas rendu dans un pays où le VZIK est endémique, l'enfant est atteint d'une infection congénitale à VZIK. • Des conseils sur le suivi des enfants atteints d'une infection congénitale à VZIK, en anglais, se trouvent à l'adresse www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm?s_cid=mm6533e2_w • Consulter un neurologue pédiatre. Demander des évaluations ophtalmologique et audiolgique de tous les cas possibles ou démontrés d'infection congénitale par un agent pathogène (reprendre l'évaluation audiolgique tous les ans jusqu'à l'âge de 6 ans, même si le test initial était normal).

Tableau adapté de Robinson JL. Le virus Zika : ce qu'un médecin qui s'occupe d'enfants au Canada doit savoir *Paediatric Child Health* 2017; 22(1):52-55.

Conclusion

L'augmentation de la prévalence du virus Zika et de son association émergente avec la microcéphalie fait ressortir la nécessité de mieux faire connaître et de surveiller cette pathologie, de même que les protocoles standards de dépistage, de prise en charge et de traitement. Les cliniciens devraient consulter le point de pratique de la SCP sur le virus Zika (à l'adresse www.cps.ca/fr/documents/position/le-virus-zika) pour s'assurer de la prise en charge rapide et appropriée des mères susceptibles d'être infectées et de leur nourrisson.

Références

1. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus transmission and risk, 2017. www.cdc.gov/zika/transmission
2. National Birth Defects Prevention Network. Congenital Malformations Surveillance Report: A report from the National Birth Defects Prevention Network 2015; 103(11): 893–993
3. Agence de la santé publique du Canada. Anomalies congénitales au Canada 2013 : Rapport de surveillance sur la santé périnatale du Système canadien de surveillance périnatale de l'Agence de la santé publique du Canada. Ottawa, Canada, 2013.
4. The International Centre on Birth Defects – International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2014. Rome, Italy, 2014. www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf



Le virus Zika et la microcéphalie grave au Canada (suite)

5. National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006–2010. *Birth Defects Res A* 2013; 97: S1–S172
6. Organisation panaméricaine de la Santé; Organisation mondiale de la Santé. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection: implications for public health in the Americas. 1^{er} déc. 2015. www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=32405&lang=en (consulté le 5 mai 2017)
7. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the risk of microcephaly. *New Engl J Med* 2016; 375: 1–4 doi: 10.1056/NEJMp1605367
8. Brasil P, Amaral G, Machado A, Wakimoto M, Carvalho P, Nobre A et coll. Zika virus outbreak in rio de janeiro, Brasil: Clinical characterization, epidemiological and virological aspects. *Plos Neglect Trop D* 2016; 10(4):e0004636
9. Franca GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK et coll. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016; 388(10047): 891–7
10. Cragan JD, Mai CT, Petersen EE et coll. Baseline Prevalence of Birth Defects Associated with Congenital Zika Virus Infection — Massachusetts, North Carolina, and Atlanta, Georgia, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 219–222 doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6608a4>
11. Mlakar J, Korva M, Tul N et coll. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374:951–8 doi: 10.1056/NEJMoa1600651
12. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB et coll. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr* 2017; 71(3):288–295 doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982
13. Robinson JL. Le virus Zika : ce qu'un médecin qui s'occupe d'enfants au Canada doit savoir *Paediatric Child Health* 2017; 22(1):52-55.



RESSOURCES

Questionnaire

1. **La définition clinique de la microcéphalie grave inclut :**
 - a) un périmètre crânien inférieur au 5^e percentile selon les courbes de croissance des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).
 - b) un périmètre crânien inférieur au 5^e percentile selon les courbes de croissance des CDC ou de l'Organisation mondiale de la Santé.
 - c) un périmètre crânien de moins de deux écarts-types sous la moyenne de la population.
 - d) un périmètre crânien de moins de trois écarts-types sous la moyenne de la population.
2. **Un bébé de neuf semaines arrive à son rendez-vous régulier. Il est atteint d'une microcéphalie grave. Sa mère a beaucoup voyagé en Amérique du Sud pendant ses premier et deuxième trimestres de grossesse. Elle n'a jamais subi de test de dépistage du virus Zika. Quelle affirmation est vraie?**
 - a) Ce nourrisson devrait subir un test de dépistage du virus Zika, y compris une PCR du VZIK.
 - b) Ce nourrisson devrait subir une échographie de la tête.



- c) Il faudrait discuter des soins de ce nourrisson avec un infectiologue pédiatre.
 - d) Toutes ces réponses.
- 3. Quel énoncé n'est pas un vecteur démontré du virus Zika?**
- a) La piqûre d'un moustique infecté
 - b) Le contact sexuel avec un partenaire infecté
 - c) La transfusion de sang, de cellules ou de tissus
 - d) L'ingestion d'aliments ou d'eau contaminée
- 4. Quel énoncé n'est pas une caractéristique démontrée du syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika?**
- a) L'arthrogrypose distale
 - b) La thrombopénie
 - c) Les calcifications intracrâniennes sous-corticales
 - d) Les anomalies rétiniennes
- 5. On vous appelle en salle d'accouchement après la naissance d'un nouveau-né atteint d'une microcéphalie grave. Les antécédents incluent un voyage dans une région endémique au virus Zika dans les quatre mois précédant l'accouchement. Quelle affirmation est vraie?**
- a) Le syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika est peu probable, puisque l'exposition potentielle au VZIK n'a pas eu lieu pendant le premier trimestre.
 - b) Le test de dépistage du VZIK chez le nourrisson inclut à la fois la sérologie et la PCR du VZIK dans le sang et l'urine.
 - c) La PCR du VZIK devrait être effectuée sur le placenta ou sur la mère, mais pas sur les deux.
 - d) Il faut procéder d'urgence à une échographie de la tête et à une IRM du cerveau.

Réponses : 1-c, 2-d, 3-d, 4-b, 5-b