



Syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika (SCZ) chez les nourrissons du Canada

Investigateurs principaux

Shaun Morris, MD, division des maladies infectieuses, The Hospital for Sick Children; 555 University Avenue, Toronto (Ontario) M5G 1X8; tél. : 416-813-6625; téléc. : 416-813-8404; shaun.morris@sickkids.ca

Marianna Ofner, Ph. D., Agence de la santé publique du Canada; tél. : 416-886-0404; marianna.ofner@phac-aspc.gc.ca

Alex Demarsh, Ph. D. (c), Agence de la santé publique du Canada, 130, chemin Colonnade, Ottawa (Ontario) K1A 0K9; tél. : 613-668-4082; alex.demarsh@phac-aspc.gc.ca

Co-investigateurs

Steven Miller, MD, The Hospital for Sick Children
Charlotte Moore Hepburn, MD, The Hospital for Sick Children
Chantal Nelson, Ph. D., Agence de la santé publique du Canada
Joanne Tatarzyn, DVM, M. Sc., Agence de la santé publique du Canada

Historique

Le virus Zika est surtout transmis aux humains par la piqûre d'un moustique *Aedes* infecté, mais peut également l'être après un contact sexuel non protégé et, dans de très rares cas, par le sang et d'autres liquides organiques. La majorité des personnes infectées par le virus Zika sont asymptomatiques ou ont une maladie légère. Cependant, il est démontré que le virus Zika est neurotrope, particulièrement pour le fœtus en développement, ce qui provoque une grave maladie neurologique qui se manifeste chez les nourrissons. En octobre 2015, on a remarqué une augmentation de l'incidence de microcéphalie au nord-est du Brésil. Des explorations plus approfondies ont révélé une augmentation d'autres troubles neurologiques chez les nourrissons nés d'une mère atteinte de l'infection à virus Zika. En février 2016, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré que les cas de microcéphalie et d'autres troubles neurologiques liés au virus Zika étaient une urgence de santé publique mondiale.

L'association spatiotemporelle des cas de microcéphalie à l'éclosion de virus Zika ainsi que les données probantes émergeant des études épidémiologiques ont débouché sur un solide consensus scientifique impliquant le virus Zika dans ces anomalies congénitales¹⁻³. En prenant comme exemple d'autres virus maternels qui touchent le fœtus *in utero* (p. ex., cytomégalovirus, toxoplasme, rubéole), il se



peut que divers degrés d'anomalies cognitives, développementales et sensorielles se déclarent chez des nourrissons qui semblaient en bonne santé à la naissance⁴⁻⁷.

Diverses anomalies congénitales ont été décrites chez les nourrissons nés d'une mère infectée par le virus Zika. Outre la microcéphalie, les autres manifestations incluent une disproportion craniofaciale, une spasticité, des convulsions, une irritabilité et une dysfonction du tronc cérébral, y compris des problèmes d'alimentation, des anomalies oculaires et des observations à la neuro-imagerie telles que des calcifications, des anomalies corticales et une ventriculomégalie^{2-3,8-9}. Tout comme pour les autres infections acquises *in utero*, la gravité des cas varie. Fait important, certains bébés ont des anomalies neurologiques malgré une circonférence crânienne normale⁴.

Étant donné le spectre des manifestations cliniques et des anomalies observées chez les nourrissons nés d'une mère infectée par le virus Zika, on a créé le terme syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika (SCZ). En effet, d'après l'éventail d'anomalies observées et la relation causale probable avec le virus Zika, un nouveau syndrome congénital serait en cause. L'OMS, en collaboration avec d'autres pays, tente de répertorier et d'analyser les manifestations cliniques englobant les anomalies neurologiques, auditives, visuelles et autres. Grâce à un suivi plus prolongé des enfants touchés, il est fort probable que le syndrome prenne de l'ampleur à mesure que de nouvelles données seront découvertes.

Puisque les Canadiens voyagent souvent vers des climats plus chauds et qu'on a déjà dépisté des mères infectées par le virus Zika au Canada, plusieurs systèmes de surveillance sont mis sur pied au pays. Il est important de dépister et d'évaluer rapidement les nourrissons nés d'une mère infectée par le virus Zika au Canada et qui présentent des signes et symptômes cliniques de déficits congénitaux et neurologiques.

La tenue d'une étude du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) sur le SCZ est très sensible, opportune et pertinente pour un enjeu de santé publique émergent qui a beaucoup retenu l'attention et soulevé des inquiétudes sur la scène internationale. De plus, les données colligées fourniront de l'information clinique et épidémiologique précieuse sur la fréquence du SCZ et ses manifestations cliniques au Canada.

Méthodologie

Les pédiatres et pédiatres surspécialisés seront invités à déclarer tous les mois les nouveaux cas qui respectent la définition de cas. Pour chaque cas signalé, les participants seront ensuite appelés à remplir un questionnaire détaillé.

Une étude du PCSP est déjà en cours sur l'incidence et l'épidémiologie de la grave microcéphalie au Canada. Si des cas de grave microcéphalie sont présumés s'associer au virus Zika, les participants au PCSP seront invités à détailler leur déclaration à la fois dans le questionnaire sur la grave microcéphalie ET celui sur le SCZ. Des investigateurs principaux et des co-investigateurs participent aux deux études pour s'assurer de repérer et d'analyser tous les cas.



Définition de cas

Déclarer tout nourrisson de moins de 12 mois qui présente les critères suivants :

- Une microcéphalie, définie comme une circonférence crânienne de moins de deux écarts-types sous le percentile de référence standardisé par rapport à l'âge gestationnel et au sexe*

OU

- D'autres anomalies et malformations congénitales compatibles avec le syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika, y compris des malformations du système nerveux central telles que les calcifications intracrâniennes, les anomalies structurelle cérébrales ou oculaires ou d'autres anomalies congénitales liées au système nerveux central (non expliquées par une autre étiologie†)

ET

- Des antécédents maternels qui incluent un lien épidémiologique‡ au virus Zika OU un test de laboratoire du virus Zika positif ou non concluant

OU

- Un nourrisson dont le test de laboratoire du virus Zika est positif ou non concluant

* *Si un cas de grave microcéphalie est présumé s'associer au virus Zika, il faut remplir à la fois le questionnaire de l'étude sur la microcéphalie grave et celui de l'étude sur le syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika (s'il respecte les deux définitions de cas).*

† *D'autres étiologies devraient être envisagées, y compris la syphilis, la toxoplasmose, la rubéole, le cytomegalovirus, le virus varicelle-zona, le parvovirus B19 et le virus de l'herpès simplex. Il faut également envisager d'évaluer les causes génétiques et tératogènes potentielles des anomalies congénitales.*

‡ *Un lien épidémiologique signifie que, pendant sa grossesse, la femme a voyagé ou habitué dans une région où on observe une transmission active du virus Zika OU a eu des relations sexuelles non protégées avec un partenaire qui a voyagé ou habité dans une telle région.*

Objectifs

- 1) Évaluer l'incidence minimale de SCZ au Canada.
- 2) Décrire l'épidémiologie actuelle (y compris le lieu, le mode et le moment d'acquisition de l'infection maternelle) de SCZ au Canada.
- 3) Comprendre l'éventail des anomalies chez les nourrissons atteints d'un SCZ.

Durée

Mars 2017 à février 2019

Nombre prévu de cas

Selon toute probabilité, l'incidence de SCZ au Canada sera très faible. L'équipe de recherche prévoit que de 30 à 50 femmes enceintes recevront un diagnostic de virus Zika confirmé en laboratoire chaque année au Canada. Si on estime qu'au maximum 50 pour cent des nourrissons nés d'une mère infectée auront un SCZ (ce qui est probablement très élevé), moins de 50 nourrissons présentant certains



signes et symptômes évocateurs du SCZ seront diagnostiqués au cours des deux années de l'étude.

Approbation déontologique

Comité d'éthique de la recherche, *The Hospital for Sick Children*, Toronto (Ontario)

Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada

Analyse et publication

Une analyse provisoire des données sera effectuée chaque année pour préparer un rapport sommaire de l'étude (à la fin de la première et de la deuxième année et à la conclusion de l'étude) qui paraîtra dans les *Résultats annuels du PCSP*. Les résultats définitifs seront publiés dans des revues révisées par des pairs et présentés lors de congrès et colloques nationaux et internationaux.

Références

1. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D et coll. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016 May; 387(10033): 2125-32.
2. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016;374: 1981-7.
3. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L et coll. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill* 2016 Mar1;21(13):3018.
4. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 2003;67(10): 2131-8.
5. Naing, ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56(1): 9-18.
6. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1232-9.
7. Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 Feb;30(3):274-8.
8. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y et coll. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* 2016 May 5;18(5):587-90.
9. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T et coll. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016 June; 374:2142-51.