



**HAL**  
open science

**Devenir neurodéveloppemental des enfants présentant  
une microcéphalie isolée ou associée à une malformation  
cérébrale dans un contexte d'infection maternelle au  
Zika pendant la grossesse**

Anne-Sophie Beltoise

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Beltoise. Devenir neurodéveloppemental des enfants présentant une microcéphalie isolée ou associée à une malformation cérébrale dans un contexte d'infection maternelle au Zika pendant la grossesse. *Pédiatrie*. 2018. dumas-02004268

**HAL Id: dumas-02004268**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02004268v1>**

Submitted on 1 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



FACULTÉ DE MÉDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD

**Devenir neurodéveloppemental des  
enfants présentant une microcéphalie  
isolée ou associée à une malformation  
cérébrale dans un contexte d'infection  
maternelle au Zika pendant la grossesse.**

# THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
Des Antilles et de la Guyane  
Et examinée par les enseignants de ladite Faculté

**Le Jeudi 25 Octobre 2018**

Pour l'obtention du Diplôme d'État de  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

**Anne-Sophie BELTOISE**

Sous la direction du Dr ABRIAL Aude

Membres du jury

Professeur Narcisse ELENGA  
Professeur Eustase JANKY  
Professeur Thierry DAVID  
Professeur Michel CARLES  
Docteur Aude ABRIAL

Président  
Membre  
Membre  
Membre  
Membre

**LISTE DES ENSEIGNANTS**  
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018-2019

**Président de l'Université : Eustase JANKY**  
**Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE**  
**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO**

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>NEVIERE Rémi</b>	<b>Physiologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 19 44 99
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel: 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
<b>Thierry DAVID</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax : 05 90 89 13 88
<b>DE BANDT Michel</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 28
<b>SAINTE-ROSE Christian</b>	<b>Neurochirurgie Pédiatrique</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 73 27 27
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01

<b>Philippe CABRE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie Hygiène hospitalière</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b>	<b>Immunologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel: 05 90 89 14 13
<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Michel CARLES</b>	<b>Anesthésie-Réanimation</b> CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel :05 90 89 17 74
<b>Magalie DEMAR-PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 0690 39 56 28
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90
<b>MEJDOUBI Mehdi</b>	<b>Radiologie et Imagerie</b> CHU de MARTINIQUE Tel: 0696 38 05 20
<b>VENISSAC Nicolas</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 03 86 87
<b>DJOSSOU Félix</b>	<b>Maladies Infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tél : 0694 20 84 20
<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Gériatrie et biologie du vieillissement</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 06 94 97 80 48

Karim FARID	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 61
Moustapha DRAME	<b>Epidémiologie Economie de la Santé</b> CHU de MARTINIQUE

### Professeurs des Universités Associé

Franciane GANE-TROPLENT	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
-------------------------	--

### Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO	<b>Cardiologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
TABUE TEGUO Maturin	<b>Médecine interne : Gériatrie et biologie Du vieillissement</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 0690 30 85 04
GELU-SIMEON Moana	<b>Gastroentérologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38
BACCINI Véronique	<b>Hématologie, Transfusion</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 77
MASSE Franck	<b>Médecine Générale</b> Tél : 0596 56 13 23
CARRERE Philippe	<b>Médecine Générale</b> Tél : 0690 99 99 11

## Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

<b>DARCHE Louis</b>	<b>Chirurgie Générale et Viscérale</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01
<b>LEFEVRE Benjamin</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de POINTE-A-PITRE Tel : 06 90 51 52 47
<b>BUTORI Pauline</b>	<b>ORL</b> CHU de POINTE-A-PITRE Tel : 0590 89 14 50
<b>BONIFAY Timothée</b>	<b>Médecin Générale</b> CHU de Cayenne Croix rouge Tel : 06 90 99 99 11
<b>DURTETTE Charlotte</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
<b>RENARD Guillaume</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 06 96 26 27 33
<b>GUERIN Meggie</b>	<b>Parasitologie et Mycologie</b> CH de CAYENNE Tel : 06 70 86 88 91
<b>SYLVESTRE Emmanuelle</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 06 20 60 31 36
<b>POUY Sébastien</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 06 66 44 56 15
<b>DEBBAGH Hassan</b>	<b>Urologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 0596 55 22 71
<b>HENNO Florent</b>	<b>Anesthésiologie/Réanimation</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 06 37 85 15 28
<b>BANCEL Paul</b>	<b>ORL</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>MONFORT Astrid</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 72
<b>PARIS Eric</b>	<b>Réanimation</b> CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 94 39 53 39
<b>JEREMIE Jean-Marc</b>	<b>Psychiatrie</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
<b>TRAMIER Ambre</b>	<b>Gynécologie Obstétrique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 0590 89 19 89

<b>PIERRE-JUSTIN Aurélie</b>	<b>Neurologie</b> CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 40
<b>MOUREAUX Clément</b>	<b>Urologie</b> CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>CARPIN Jamila</b>	<b>Médecine Générale</b> Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane Tel : 0690 72 12 04
<b>PLACIDE Axiane</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de MARTINIQUE Tel : 0690 30 75 19
<b>NIEMETZKY Florence</b>	<b>Médecine Générale</b> CH de CAYENNE Tel : 0694 16 15 31
<b>BLAIZOT Romain</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 0694 08 74 46

## REMERCIEMENTS

**AU PRÉSIDENT DU JURY,**

**Monsieur le Professeur Narcisse ELENGA**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Pédiatrie.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en suis reconnaissante.

Soyez assuré de mon profond respect et je vous prie de croire à ma plus haute considération.

**A MA DIRECTRICE DE THÈSE,**

**Madame le Docteur Aude ABRIAL**

Praticien hospitalier, Médecine Néonatale.

Je te remercie de m'avoir confié ce sujet de thèse et guidée à travers sa réalisation.

Merci de m'avoir fait apprécier l'importance du neurodéveloppement de l'enfant en pédiatrie pour ma pratique future.

**A MES JUGES,**

**Monsieur le Professeur Eustase JANKY**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Gynécologie-Obstétrique.

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Thierry DAVID**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Ophtalmologie.

Je suis honorée de vous compter parmi les membres de mon jury.

Veuillez recevoir toute ma gratitude pour avoir accepté de juger mon travail.

**Monsieur le Professeur Michel CARLES**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Anesthésie-réanimation.

Je vous remercie pour votre présence au sein de ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.

**REMERCIEMENTS PARTICULIERS,****A Monsieur le Professeur HOEN**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Maladies infectieuses et tropicales. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir permis d'utiliser les données de l'étude ZIKA-DFA-BB pour compléter mon travail de thèse. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma gratitude et mon profond respect.

**A toute l'équipe du CIC de la Guadeloupe**

Merci pour votre accueil et votre bonne humeur lors des « Consultations Zika ». J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés. Merci à Nathalie et Christelle pour leur soutien et leur aide précieuse.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de médecine néonatale et de la maternité de CHU de Pointe à Pitre**

Cela a été un réel plaisir de travailler à vos côtés. J'ai énormément appris durant ces 4 semestres passés avec vous.

**Au Docteur Adeline LACAZETTE**, merci pour ton soutien, ta bonne humeur, ton aide et ton amitié depuis ton arrivée dans le service de Médecine Néonatale.

**Au Docteur Stéphanie RIOU**, merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton aide. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'ai adoré travailler avec toi ce dernier semestre en maternité.

**Aux Docteurs Florence PIERRE, Claudine TROUILLET et Nora HEDREVILLE**, merci pour m'avoir « initiée » aux soins continus pédiatriques.

**Aux Docteurs Anne POULICHET, Laszlo KOVACIC, et Linda ALADIN**, merci pour votre aide et vos conseils.

**Aux Docteur Antonella STEGARU et Sonia JALEM**, pour leur spontanéité et leurs traits d'esprit.

**Aux Docteurs Jean-Marc ROSENTHAL et Philippe DESPREZ** pour la qualité de leur enseignement.

**A ma famille, mes parents et mon frère,** vous m'avez toujours soutenue et encouragée.

**A tout ceux** qui m'ont fait aimer la médecine et la pédiatrie.

**A tous mes « petits patients » et leurs parents,** pour leur courage au quotidien.

Merci de m'avoir tant appris.

**A Florian Duport,** merci pour ton amour et ton soutien depuis le début.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS</b> .....	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>7</b>
<b>ABRÉVIATIONS PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX</b> .....	<b>14</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>15</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>18</b>
1.1. <b>Epidémiologie</b> .....	<b>18</b>
1.2. <b>Virologie et pathogénie</b> .....	<b>20</b>
1.3. <b>Transmission</b> .....	<b>20</b>
1.4. <b>Manifestations cliniques</b> .....	<b>21</b>
1.4.1. <b>Formes asymptomatiques</b> .....	<b>21</b>
1.4.2. <b>Syndrome viral aigu non compliqué</b> .....	<b>22</b>
1.4.3. <b>Formes compliquées</b> .....	<b>22</b>
1.4.4. <b>Le syndrome de Zika congénital (SZC)</b> .....	<b>23</b>
1.5. <b>Diagnostic biologique</b> .....	<b>23</b>
1.6. <b>Traitement</b> .....	<b>26</b>
1.7. <b>Prévention</b> .....	<b>26</b>
1.8. <b>Situation en Guadeloupe</b> .....	<b>27</b>
1.8.1. <b>Infection au virus Zika chez les femmes enceintes en Guadeloupe</b> .....	<b>27</b>
1.8.2. <b>Augmentation de l'incidence des anomalies cérébrales</b> .....	<b>27</b>
1.8.3. <b>Suivi des nouveau-nés infectés par le ZIKV au cours de la grossesse</b>	<b>28</b>
1.9. <b>Intérêt de l'étude</b> .....	<b>31</b>
1.10. <b>Objectifs</b> .....	<b>31</b>
<b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODE</b> .....	<b>32</b>
2.1. <b>Type d'étude</b> .....	<b>32</b>
2.2. <b>Population</b> .....	<b>32</b>
2.2.1. <b>Critères d'inclusion</b> .....	<b>32</b>
2.2.2. <b>Critères d'exclusion</b> .....	<b>32</b>
2.3. <b>Critères de jugement</b> .....	<b>33</b>
2.3.1. <b>Critère de jugement principal</b> .....	<b>33</b>
2.3.2. <b>Critères de jugement secondaire</b> .....	<b>33</b>
2.4. <b>Recueil des données</b> .....	<b>33</b>
2.4.1. <b>Recueil de la population étudiée</b> .....	<b>33</b>
2.4.2. <b>Recueil des caractéristiques de la population</b> .....	<b>34</b>
2.4.3. <b>Infection Zika maternelle pendant la grossesse</b> .....	<b>35</b>
2.4.4. <b>Microcéphalie et/ou malformations cérébrales anténatales</b> .....	<b>36</b>
2.4.5. <b>Evaluation neuro-psychomotrice : l'IDE</b> .....	<b>36</b>
2.5. <b>Description des caractéristiques périnatales des cas suivis dans l'étude</b> .....	<b>39</b>
2.6. <b>Analyses statistiques</b> .....	<b>49</b>
2.7. <b>Considérations éthiques</b> .....	<b>49</b>
<b>3. RÉSULTATS</b> .....	<b>50</b>
3.1. <b>Age de début du suivi et durée du suivi</b> .....	<b>50</b>
3.2. <b>Perdus de vue</b> .....	<b>50</b>

<b>3.3. Caractéristiques de la population.....</b>	<b>50</b>
3.3.1. Description des anomalies neurologiques .....	50
3.3.1.1. Examen clinique et exploration EEG .....	50
3.3.1.2. Imageries cérébrales.....	52
3.3.1.3. Examens virologiques .....	56
<b>3.4. Critère de jugement principal .....</b>	<b>57</b>
3.4.1. Développement psychomoteur .....	57
3.4.2. Résultats IDE .....	57
<b>3.5. Critères de jugement secondaires.....</b>	<b>59</b>
3.5.1. Développement staturo-pondéral.....	59
3.5.2. Déficit Neurosensoriel.....	60
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>62</b>
<b>4.1. Sur le plan neurologique .....</b>	<b>62</b>
4.1.1. Cas de microcéphalie isolée .....	62
4.1.2. Cas de microcéphalie associées à des malformations cérébrales.....	63
<b>4.2. Sur le plan de la croissance staturo-pondérale .....</b>	<b>65</b>
<b>4.3. Sur le plan neurosensoriel .....</b>	<b>66</b>
<b>4.4. Sur le plan immunologique .....</b>	<b>66</b>
<b>4.5. Limites .....</b>	<b>68</b>
<b>4.6. Perspectives.....</b>	<b>68</b>
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>70</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>72</b>
<b>7. ANNEXES.....</b>	<b>78</b>

## ABRÉVIATIONS PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE

**AC** : Age Chronologique

**ARN** : Acide RiboNucléique

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**AUDIPOG®** : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie

**AU** : Autonomie

**BIP** : diamètre BIPariétal

**CAMPS** : Centre(s) d'Action Médico-Sociale Précoce

**CGH**: Comparative GenomicHybridization

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CPDP**: Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CFEF** : Collège Français d'Echographie Fœtale

**DG** : Développement Général

**EEG** : ElectroEncéphaloGramme

**ETF** : Echographie Trans-Fontanelle

**FISH** : Fluorescence In-Situ Hybridization

**FO** : Fond d'Oeil

**GH** : GrowthHormon

**HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique

**HR** : Haut Risque

**HTLV1** : Human T cellLeukemia Virus type 1

**IA** : Immunisation Ancienne

**IDE** : Inventaire du Développement de l'Enfant

**IGF1**: Insulin-LikeGrowth Factor 1

**IgG**: Immunoglobulines G

**IgM**: Immunoglobulines M

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**j** : jours

**LCO** : Langage COmpréhensif

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien

**LEX** : Langage EXpressif

**MG** : Motricité Globale

**MF** : Motricité Fine

**N** : Normal

**n°** : numéro

**NF**: Non Fait

**NFS** : Numération de la Formule Sanguine

**NGC** : Noyaux Gris Centraux

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OPN** : Os Propres du Nez

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologique

**PEA** : Potentiel Évoqué Auditif

**PC** : Périmètre Crânien

**PMA** : Procréation Médicalement Assistée

**PN** : Poids de Naissance

**QD-IDE** : Quotient de Développement - IDE

**RCIU** : Retard de Croissance Intra Utérin

**RT-PCR** : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

**SA** : Semaines d'Aménorrhées

**SB** : Substance Blanche

**SO** : Social

**SZC** : Syndrome de Zika Congénital

**T4** : Thyroxine

**TC** : Tronc Cérébral

**THR** : Très Haut Risque

**TN**: Taille de Naissance

**TORCH** : Toxoplasmose Rubéole Cytomégalovirus Herpes

**TSH**: ThyroidStimulatingHormon

**VHB**: Virus de l'Hépatite B

**VIH**: Virus de l'Immunodéficience Humaine

**ZIKV**: ZIKa Virus

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

**Figure 1** : Distribution mondiale du ZIKV entre 1947 et 2017.

**Figure 2** : Cinétique de la virémie et de l'apparition des anticorps.

**Figure 3** : Nombre hebdomadaire de femmes enceintes ayant une infection récente ou ancienne au virus Zika en Guadeloupe de Décembre 2015 à Janvier 2017.

**Figure 4** : Différents types de malformations cérébrales diagnostiquées en anténatalet postnatal.

**Figure 5** : Proportion des risques de retard en fonction des différents domaines du développement.

**Tableau 1** : Les différentes situations d'infection congénitale par le virus Zika.

**Tableau 2** : Bilan néonatal des nouveau-nés ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable.

**Tableau 3** : Suivi des nouveau-nés asymptomatiques ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable.

**Tableau 4** : Suivi des nouveau-nés symptomatiques ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable.

**Tableau 5** : Caractéristiques de la population.

**Tableau 6** : Caractéristiques cliniques, électroencéphalographiques et radiologiques.

**Tableau 7** : Résultats virologiques à la recherche du ZIKV.

**Tableau 8** : Ages de développement dans les différents domaines et quotient de développement.

**Tableau 9** : Evaluation nutritionnelle et endocrinienne.

**Tableau 10** : Caractéristiques des patients lors du suivi.

## RÉSUMÉ

**Introduction.** Durant l'épidémie de Zika qui a touché la Guadeloupe et les Antilles françaises en 2016, une émergence de microcéphalies et d'anomalies cérébrales a été observée chez les fœtus exposés au virus in utero. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le devenir neurodéveloppemental à moyen terme des enfants atteints d'une microcéphalie associée ou non à une anomalie cérébrale dans un contexte d'infection maternelle au Zika pendant la grossesse. Nous avons également décrit les comorbidités associées sur le plan staturo-pondéral et neurosensoriel.

**Matériel et méthode.** Il s'agissait d'une étude de cas, observationnelle, descriptive, prospective, monocentrique, réalisée au CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes en Guadeloupe entre Novembre 2016 et Août 2018. Nous avons réalisé un questionnaire standardisé *intitulé* « Inventaire du Développement de l'Enfant » permettant d'obtenir un quotient de développement pour chaque enfant inclus.

**Résultats.** Nous avons suivi 11 enfants sur une durée moyenne de 16,8 mois. L'âge moyen au moment de l'évaluation était de 18,9 mois. Les cas de microcéphalie isolée avaient un examen neurologique et un développement neuro-psychomoteur normaux avec un quotient de développement moyen de 122,25%. A l'inverse, les enfants atteints de malformations cérébrales associées présentaient une quadriparésie spastique prédominante aux membres supérieurs avec un très haut risque de retard et un quotient de développement inférieur à 63,6%.

**Conclusion.** En accord avec les données de la littérature, les enfants atteints d'un syndrome de Zika congénital présentaient un retard global du développement à moyen terme. Ils avaient également un retard staturo-pondéral sans étiologie hormonale ou carencielle identifiée. Contrairement aux autres études, nous n'avons pas retrouvé de déficit neurosensoriel. Un des défis majeurs sera de dépister précocement les troubles neurologiques à plus long terme chez les enfants exposés in utero au Zika et asymptomatiques à la naissance. Ceci passe par la mise en place d'un réseau de suivi dédié associant les Centres d'Action Médico-Sociale Précoce et les pédiatres libéraux.

**Mots clés :** Zika virus, infection congénitale, microcéphalie, devenir neurodéveloppemental, Inventaire du Développement de l'Enfant.

## ABSTRACT

**Introduction.** Zika epidemic outbreak was observed in Guadeloupe and the French West Indies in 2016. Microcephaly and brain abnormalities were noticed in fetuses exposed to the virus in utero. The main objective of this study was to determine the medium-term neurodevelopmental outcome of children born in a context of maternal Zika infection during pregnancy with microcephaly or cerebral abnormality. We also described weight and height growth and neurosensory associated comorbidities.

**Material and method.** It was an observational, descriptive, prospective, monocentric case study conducted at Pointe-à-Pitre / Abymes University Hospital Center in Guadeloupe from November 2016 to August 2018. We conducted a standardized survey entitled "Child Development Inventory" to obtain development quotient for each child included.

**Results.** We followed 11 children for an average of 16.8 months. The average age at the time of the assessment was 18.9 months. Isolated microcephaly cases had normal neurological examination and neuro-psychomotor development with an average development quotient of 122.25%. In contrast, children with associated cerebral malformations had predominantly spastic quadriplegia in the upper limbs with a very high risk of delay and developmental quotient less than 63.6%.

**Conclusion.** According to the literature data, children with congenital Zika syndrome had an overall developmental delay in the medium term. They also had a height and weight stunting without hormonal or parental etiology identified. Unlike the other studies, we did not find neurosensory deficit. One of the major challenges will be early identification of longer-term neurological disorders in children exposed in utero to Zika and asymptomatic at birth. This involves setting up a dedicated monitoring network associating the « Centres d'Action Médico-Sociale Précoce » and the liberal pediatricians.

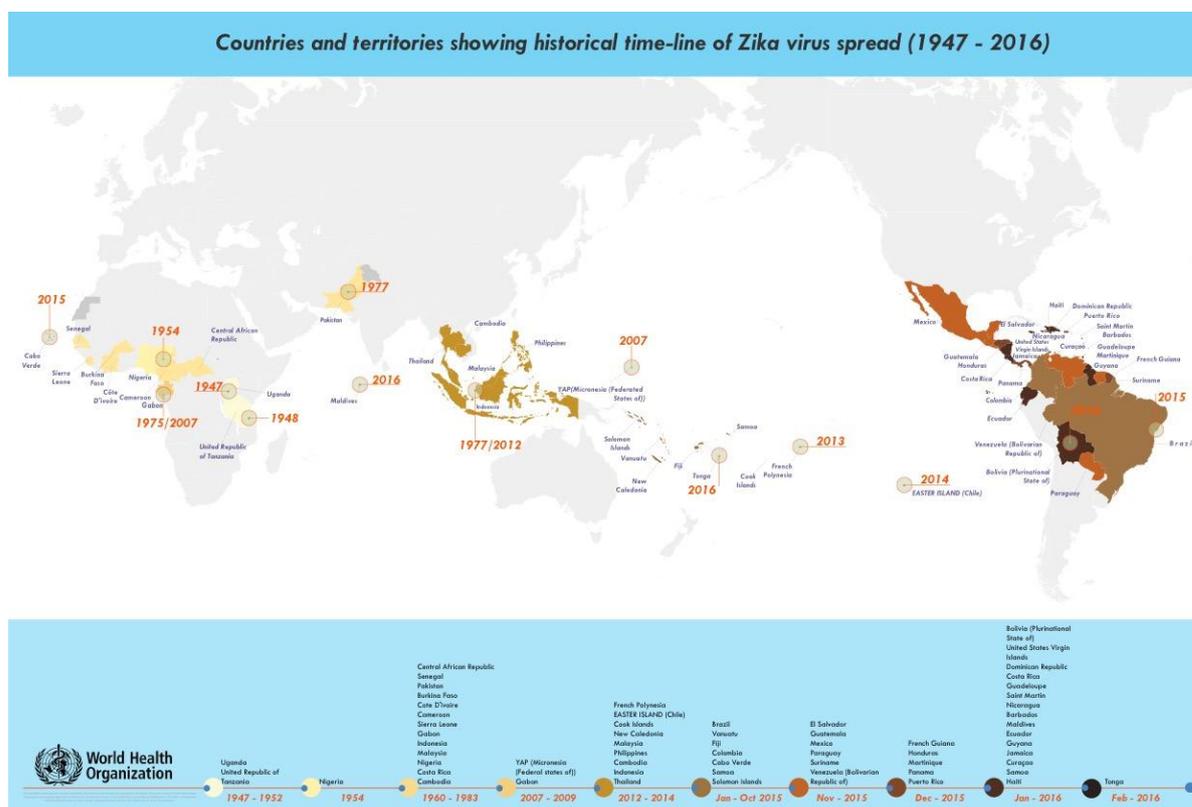
**Key words:** Zika virus, congenital infection, microcephalia, neurodevelopmental outcome, Child Development Inventory.

## 1. INTRODUCTION

Le Zika a été déclaré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en Février 2016 comme une « Urgence de santé publique d'intérêt international » [1] après qu'une épidémie se soit déclarée dans plus de 30 pays dont les Antilles Françaises.

### 1.1. Epidémiologie

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus de la même famille que la fièvre jaune, la Dengue et le Chikungunya. Il a été isolé pour la première fois en 1947 chez un singe rhésus fébrile dans la forêt Zika en Ouganda par le biais du réseau de surveillance de la fièvre jaune selvatique. Il a ensuite été mis en évidence chez les moustiques *Aedes Africanus* issus de la même forêt [2]. Les trois premiers cas d'infection humaine ont été reportés en 1954 au Nigeria [3] puis le virus s'est répandu dans toute l'Afrique, l'Asie et l'Océanie (**Figure 1**).



**Figure 1** : Distribution mondiale du ZIKV entre 1947 et 2017. *Source* : OMS 2016.

Initialement, les infections symptomatiques au ZIKV étaient limitées à des cas sporadiques ou à de petits groupes de patients.

La première grande épidémie est survenue en 2007 dans le Pacifique, sur l'île de Yap (153 cas rapportés dont 99 confirmés) : 73% des sujets de plus de trois ans présentaient une infection Zika récente. Aucune complication ni décès n'avait été rapporté [4].

Une deuxième épidémie a touché la Polynésie Française en 2013 (8 000 cas rapportés) pour ensuite s'étendre par transmission locale en 2013-2014 aux îles Cook [5], île de Pâques [6] et la Nouvelle Calédonie [7].

Plus récemment une troisième épidémie a atteint l'Amérique latine : tout d'abord le Brésil en mai 2015 (environ 440 000 à 1 300 000 personnes infectées) puis la Colombie, le Honduras, le Paraguay, le Mexique, le Guatemala, El Salvador et le Suriname [8].

Le ZIKV a ensuite été retrouvé en Octobre 2015 au Cap-Vert en Afrique puis des foyers d'épidémie ont éclaté en 2015-2016 en Asie et dans le Pacifique (Fidji, îles Marshall, Indonésie, Malaisie, Maldives, Micronésie, Nouvelle-Calédonie, Palaos, Philippines, Samoa, Singapour, Thaïlande, Tonga et Vietnam).

En Janvier 2017, des cas de ZIKV avaient été déclarés dans 70 pays pour la première fois et 11 des pays où le ZIKV avait déjà été observé avaient signalé des épidémies indiquant une possible endémicité.

Le ZIKV a atteint les départements français d'Outre-mer en Décembre 2015 (Guyane, Martinique, Guadeloupe). L'épidémie en Guadeloupe a été déclarée en Avril 2016 et a pris fin en Septembre 2016.

## 1.2. Virologie et pathogénie

Le ZIKV est un virus à ARN (Acide RiboNucléique) simple brin de la famille des *Flavivirus*. Les analyses phylogéniques montrent qu'il existe deux lignages : Africain et Asiatique[9]. Après inoculation, il infecte les cellules cutanées telles que les fibroblastes dermiques, les kératinocytes et les cellules de Langerhans et s'y réplique [10]. Les antigènes du ZIKV sont trouvés exclusivement dans le noyau des cellules infectées [11]. Grâce à une migration aux ganglions lymphatiques régionaux, il se dissémine dans l'organisme par voie lymphatique et sanguine pour atteindre de nombreux organes (système nerveux central, yeux, organes génitaux, reins, muscles, myocarde et placenta chez la femme enceinte).

Plusieurs modèles expérimentaux suggèrent que le ZIKV est capable de se répliquer dans les progéniteurs neuronaux corticaux et dans les neurones immatures, causant un dysfonctionnement et une apoptose des cellules infectées. Il s'agirait du principal mécanisme des microcéphalies et anomalies neurologiques décrites chez les fœtus infectés [15-16]. Le ZIKV possède également un tropisme placentaire : il se réplique dans les trophoblastes et les autres cellules des villosités placentaires. De plus, au premier trimestre de la grossesse, il peut également se répliquer dans les cellules du cordon ombilical [14].

## 1.3. Transmission

La transmission du ZIKV est principalement vectorielle, causée par la piqûre du moustique femelle du genre *Aedes* qui est distribué de manière ubiquitaire dans les régions tropicales et subtropicales. Il existe plusieurs sous espèces impliquées dans la transmission du ZIKV, parmi lesquelles *Aedes aegypti*, *Aedes africanus*, *Aedes hensilli* et *Aedes albopictus*[2,15-17].

D'autres modes de transmission non vectorielles ont été mis en évidence :

- La transmission materno-fœtale peut survenir à tous les stades de la grossesse. L'infection intra-utérine par le ZIKV peut provoquer une embryofœtopathie sévère à l'origine de complications chez le fœtus et le nouveau-né alors que la transmission en per partum lors de l'accouchement est souvent asymptomatique. Le ZIKV a été mis en évidence par RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) et culture dans le lait maternel mais aucune transmission par l'allaitement n'a été mise en évidence à ce jour et l'infection à ZIKV ne le contre-indique pas [18].
- La transmission interhumaine par voie sexuelle a été mise en évidence chez des personnes vivant en dehors des zones de distribution du vecteur et dont le partenaire sexuel revenait d'une région de transmission active. Le ZIKV persisterait plusieurs mois dans le sperme et les sécrétions vaginales après disparition des symptômes [19].
- Des transmissions transfusionnelles ont été rapportées et ont nécessité la mise en place de mesures préventives : exclusion temporaire des donneurs symptomatiques avant et après le don, et dépistage génomique du ZIKV sur les prélèvements.
- Des cas de contamination de laboratoire et de morsure animale ont été décrits [19-25].

## **1.4. Manifestations cliniques**

### **1.4.1. Formes asymptomatiques**

Les données de l'épidémie de l'île de Yap en Micronésie faisaient état de 80% de formes asymptomatiques [4]. Cette proportion paraît moins importante dans les

épidémies qui ont touché le continent américain :elle concernait 45,3 % des donneurs de sang en Martinique entre Janvier 2016 et Juin 2016 [26].

#### 1.4.2. Syndrome viral aigu non compliqué

La période d'incubation est comprise entre 3 et 14 jours. Le début est progressif. Quand ils sont présents, les symptômes sont assez pauvres et polymorphes : arthralgies, rachialgies, céphalées, toux, rhinorrhée et asthénie. En quelques jours survient la triade caractéristique :

- Eruption maculopapuleuse et prurigineuse de début proximal qui s'étend vers les extrémités avec une résolution spontanée en 1 à 4 jours,
- Fièvre peu élevée,
- Conjonctivite non purulente.

D'autres signes peuvent être associés : œdème des extrémités, adénopathies et troubles digestifs. L'évolution est spontanément résolutive en 2 semaines dans la plupart des cas et sans séquelle. Une asthénie peut persister plusieurs semaines [7,22,27].

#### 1.4.3. Formes compliquées

Des séquelles cliniques plus importantes et en particulier neurologiques ont été décrites pour la première fois lors de l'épidémie en Polynésie en 2013 puis dans les territoires du continent américain lors de l'émergence du ZIKV en 2015-2016.

La complication neurologique la plus grave est le syndrome de Guillain-Barré mais d'autres atteintes ont été décrites : encéphalites, encéphalopathies et myélites avec mise en évidence du virus Zika dans le Liquide Céphalo Rachidien (LCR) par RT-PCR et/ou culture, diplégies faciales, neuromyéélite optique, syndrome cérébelleux et neuropathies périphériques.

#### 1.4.4. Le syndrome de Zika congénital (SZC)

Chez le fœtus, l'infection à ZIKV pendant la grossesse est à risque de microcéphalie et d'autres malformations cérébrales graves. Le premier trimestre et le début du second trimestre de grossesse semblent être les plus à risque de survenue du SZC.

Le SZC est constitué par l'association d'anomalies [28] :

- Crânio-faciales : microcéphalie, os occipital proéminent, excès de peau du scalp,
- Cérébrales : ventriculomégalie, calcifications sous corticales, anomalies de la fosse postérieure, pseudokystes subependymaires, polymicrogyrie, anomalies du corps calleux,
- Ophtalmologiques : microphthalmie, colobome, atrophie maculaire et chorioretiniennes, cicatrices et pigmentations rétiniennes,
- Contractures congénitales : pied bot, arthrogrypose,
- Séquelles cognitives, motrices et sensorielles.

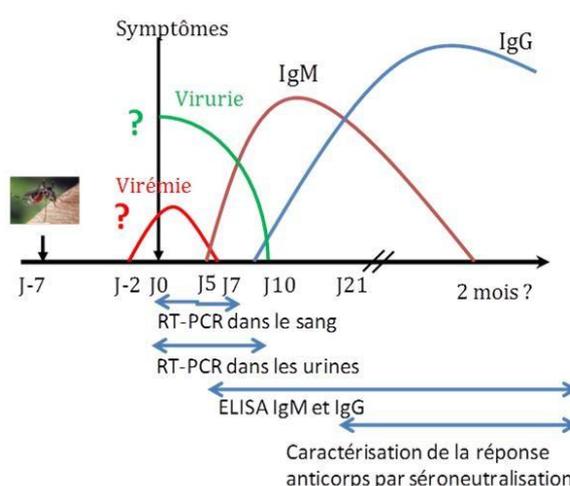
#### 1.5. Diagnostic biologique

L'examen clinique seul est insuffisant pour porter le diagnostic d'infection par le ZIKV qui doit être différencié des autres arboviroses, en particulier la Dengue et le Chikungunya.

Le diagnostic positif repose sur la détection du génome viral par RT-PCR. Il s'agit de la méthode la plus spécifique pendant la période aiguë de la maladie (<7 jours après l'apparition des symptômes)[29]. La RT-PCR peut être réalisée sur différents tissus biologiques : sérum, plasma, urines, liquide amniotique, LCR, salive, sperme, sécrétions génitales féminines. Cependant la détection du génome viral est difficile du fait d'une virémie courte d'environ 3 à 5 jours après le début de la

symptomatologie clinique [9,22]. Une réplication virale prolongée peut s'observer dans certains organes comme le système génito-urinaire et provoquer une excrétion prolongée du virus dans les urines (10 jours), le sperme et les sécrétions génitales féminines [9,19]. De plus, l'infection foeto-placentaire peut entraîner une virémie prolongée jusqu'à 10 semaines après le début des symptômes chez la femme enceinte et 67 jours chez le nouveau-né atteint de SZC [13, 30,31].

Le diagnostic sérologique repose sur le dosage des Immunoglobulines M (IgM) et des Immunoglobulines G (IgG) spécifiques en phase aiguë (qui peuvent être indétectables si réalisé trop précocement) puis en phase de guérison [16]. Après une infection par le ZIKV, les IgM peuvent persister plusieurs mois (**Figure 2**).



**Figure 2** : Cinétique de la virémie et de l'apparition des anticorps. *Source :Centre National de Référence des arboviroses.*

Chez la femme enceinte, la découverte isolée d'IgM ne permet pas de dater l'infection : elles peuvent être négatives si le prélèvement a été réalisé avant leur synthèse ou après leur disparition. La séroneutralisation des IgG anti-Zika ne permet pas de dater l'infection sans référence à une antériorité sérologique [32].

Chez les nouveau-nés, les prélèvements réalisés sur le placenta ou au cordon ombilical peuvent être faussement positifs par contamination avec le sang maternel. La présence d'IgM anti Zika chez le nouveau-né est en faveur d'une infection probable car les IgM maternelles ne passent pas la barrière placentaire. Si le nouveau-né présente des IgG sans IgM, il peut s'agir d'IgG d'origine maternelle (enfant non infecté) ou fœtale (enfant infecté). Selon le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), le diagnostic d'infection congénitale Zika peut se faire selon 3 situations biologiques détaillées dans le **tableau 1**.

<b>Infection congénitale confirmée</b>	RT-PCR positive dans le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique provenant de l'enfant, dans les deux premiers jours de sa vie
<b>Infection congénitale probable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR positive au sang du cordon ou sur le placenta, avec RT-PCR négative sur le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique provenant de l'enfant</li> <li>• OU une sérologie positive en IgM anti-Zika et négative en IgM anti-Dengue sur un prélèvement réalisé au sang du cordon ou chez le nouveau-né (sang ou LCR) dans la première semaine de vie, avec RT-PCR négative sur le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique provenant de l'enfant</li> <li>• OU un nouveau-né de mère exposée ou infectée, ayant des signes évocateurs de SZC, en l'absence d'autre étiologie avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT-PCR négative au sang du cordon, sur le placenta, dans le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique dans la première semaine de vie</li> <li>- Et une sérologie négative en IgM anti-Zika</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infection congénitale possible</b>	<p>Nouveau-né asymptomatique de mère exposée avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR négative au sang du cordon ou sur le placenta, et négative dans le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique dans la première semaine de vie</li> <li>• Sérologie négative en IgM anti-Zika</li> <li>• Sérologie positive en IgG anti-Zika</li> </ul>

**Tableau 1.** Les différentes situations d'infection congénitale par le virus Zika.

Il existe cependant des limites à ces tests avec des « faux positifs » en cas d'infection par la Dengue ou le Chikungunya : les IgM et les IgG du ZIKV croisent avec ceux des autres arbovirus ce qui limite la spécificité [4,9,29,33].

## 1.6. Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique ou vaccin actif sur le ZIKV. Le traitement repose sur des mesures symptomatiques (repos, hydratation, antipyrétiques, antalgiques) et spécifiques des complications. En raison d'une circulation possible du ZIKV et de la Dengue sur les mêmes territoires, l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités jusqu'à ce que la Dengue soit exclue en raison du risque hémorragique [34].

## 1.7. Prévention

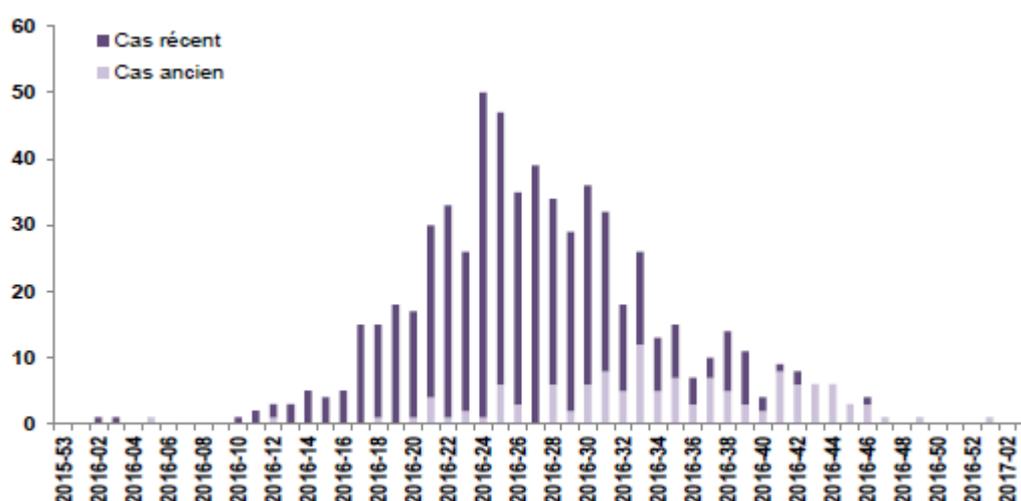
Devant l'émergence du ZIKV en Guadeloupe, l'Agence Régionale de Santé (ARS) Antilles-Guyane et le HCSP avaient instauré des mesures axées sur la prévention des piqûres de moustiques et la transmission sexuelle :

- Protection individuelle : vêtements couvrants de couleur claire, insecticides, répulsifs, moustiquaires, rapports sexuels protégés pour toutes les femmes enceintes vivant en zone infectée et contraception pour toutes celles ayant un projet de grossesse pendant l'épidémie[35],
- Stratégies communautaires ciblant la reproduction des moustiques : élimination des sites potentiels de ponte par assèchement des environnements humides et utilisation d'insecticides[36],
- Suspension de la procréation médicalement assistée (PMA) dans les Antilles pendant l'épidémie (29 Avril 2016 – 10 Novembre 2016).

## 1.8. Situation en Guadeloupe

### 1.8.1. Infection au virus Zika chez les femmes enceintes en Guadeloupe

Malgré les mesures de prévention instaurées, 639 femmes enceintes ont été infectées par le ZIKV en Guadeloupe de Décembre 2015 à Janvier 2017 [37]. Le diagnostic ayant été réalisé à posteriori par RT-PCR, sérologie ou seroneutralisation grâce à l'analyse des sérothèques prélevées de manière systématique à chaque trimestre de grossesse pour toutes les femmes enceintes (**Figure 3**).



**Figure 3** : Nombre hebdomadaire de femmes enceintes ayant une infection récente ou ancienne au virus Zika en Guadeloupe de Décembre 2015 à Janvier 2017.

### 1.8.2. Augmentation de l'incidence des anomalies cérébrales

Une étude récente a montré une augmentation du nombre de cas de malformations cérébrales de diagnostic anténatal en Guadeloupe en 2016 durant l'épidémie Zika par rapport à l'année précédente (46 versus 28 cas en 2015), notamment une augmentation des cas de microcéphalie [38].

### 1.8.3. Suivi des nouveau-nés infectés par le ZIKV au cours de la grossesse

Le HCSP a émis des recommandations en Décembre 2017 pour le suivi et la prise en charge des nouveau-nés avec infection Zika congénitale confirmée ou probable. Il proposait un examen clinique immédiat afin de déterminer si le nouveau-né était symptomatique ou non et la réalisation d'un bilan néonatal (**Tableau 2**).

	Explorations à réaliser
<b>Biologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche d'une thrombopénie</li> <li>• Recherche d'une cytolyse hépatique (ASAT, ALAT, TP)</li> <li>• Dépistage d'une hypothyroïdie par le test de Guthrie</li> </ul>
<b>Neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echographie trans-fontanelle (ETF)</li> <li>• Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale (dans les 3 premiers mois de vie)</li> <li>• Ponction lombaire discutée si anomalie neurologique, clinique ou de l'ETF évocatrice d'un SZC (cytologie, chimie, RT-PCR et sérologie ZIKV sur le LCR)</li> </ul>
<b>Ophtalmologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen du fond d'œil (FO)</li> </ul>
<b>Auditive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oto-émissions acoustiques ou potentiels évoqués auditifs (PEA) automatisés (à réaliser sur les deux oreilles)</li> </ul>

**Tableau 2** : Bilan néonatal des nouveau-nés ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable.

Le suivi au long court de ces nouveau-nés doit être multidisciplinaire avec des bilans détaillés dans le **Tableau 3** et le **Tableau 4** selon qu'ils soient asymptomatiques ou non.

	<b>Explorations à réaliser</b> Suivi au moins jusqu'à l'âge scolaire.
<b>Croissance</b>  <b>Mesures générales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi mensuel des poids-taille-périmètre crânien (PC) dans les 6 premiers mois de vie à 9, 12, 15, 18 et 24 mois, puis de façon annuelle</li> <li>• Attention particulière aux troubles de la déglutition</li> <li>• Vaccinations selon les recommandations générales du calendrier vaccinal en vigueur</li> <li>• Soutien psychologique et social des familles</li> </ul>
<b>Biologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de bilan systématique</li> </ul>
<b>Neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation mensuelle dans les 6 premiers mois de vie à 9, 12, 15, 18 et 24 mois, puis de façon annuelle, selon les recommandations habituelles par le médecin traitant en lien avec une équipe de neurologie pédiatrique</li> <li>• Suivi du développement et des apprentissages jusqu'en âge scolaire (6 ans) au moins</li> <li>• Test de développement standardisé (type Brunet-Lezine) souhaitable entre 1 et 2 ans, puis selon l'évolution</li> </ul>
<b>Ophthalmologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle systématique du FO à 3 mois de vie, puis selon les signes présentés par l'enfant</li> </ul>
<b>Auditif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEA à un mois de vie, si non effectués en maternité (à réaliser sur les 2 oreilles)</li> <li>• Suivi spécialisé selon les résultats</li> </ul>

**Tableau 3** : Suivi des nouveau-nés asymptomatiques ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable.

	<b>Explorations à réaliser</b> Suivi pluridisciplinaire prolongé, selon l'évolution de l'enfant
<b>Croissance</b>  <b>Mesures générales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi mensuel des poids-taille-PC dans les 6 premiers mois de vie à 9, 12, 15, 18 et 24 mois, puis de façon annuelle</li> <li>• Attention particulière aux troubles de la déglutition pendant les 6 premiers mois</li> <li>• Vaccinations selon les recommandations générales du calendrier vaccinal en vigueur</li> <li>• Vaccinations grippale et pneumococcique non-conjuguée selon les recommandations particulières du calendrier vaccinal en vigueur</li> <li>• Soutien psychologique et social des familles</li> </ul>
<b>Biologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon le bilan néonatal et les signes présentés par l'enfant</li> <li>• Contrôle bilan thyroïdien à 3 mois de vie</li> </ul>
<b>Neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation mensuelle dans les 6 premiers mois de vie, puis à 9, 12, 15, 18 et 24 mois, puis de façon annuelle par le médecin traitant en lien avec une équipe de neurologie pédiatrique</li> <li>• IRM cérébrale de contrôle non systématique, elle peut être effectuée selon les signes présentés par l'enfant et les données de la 1<sup>ère</sup>IRM réalisée</li> <li>• Suivi spécialisé du développement et des apprentissages à long terme</li> <li>• Tests de développement standardisés (type Brunet-Lezine) souhaitables entre 1 et 2 ans, puis selon les signes</li> </ul>
<b>Ophtalmologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle systématique du fond d'œil à 3 mois de vie, puis selon les signes présentés par l'enfant si normal</li> <li>• Suivi spécialisé selon les résultats des 1<sup>ers</sup> fonds d'œil</li> </ul>
<b>Auditif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEA à un mois de vie si non effectués en maternité (à réaliser sur les 2 oreilles)</li> <li>• Suivi spécialisé selon les résultats</li> </ul>
<b>Autres suivis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthopédique, du fait des anomalies musculo-squelettiques associés et des conséquences des troubles du tonus</li> <li>• Endocrinien, en cas de dysfonction hypothalamique ou hypophysaire</li> <li>• Pulmonaire et Oto-Rhino-Laryngologique(ORL), en raison des troubles de la déglutition associés aux formes sévères neurologiques</li> <li>• Infectieux et génétique, afin d'éliminer d'autres causes de foetopathie</li> <li>• Nutritionnel et orthophonique, en raison des troubles de la déglutition</li> <li>• Psychologique et psychiatrique, pour le soutien familial et l'accompagnement à l'insertion des enfants</li> <li>• Social, en raison des difficultés familiales engendrées par la survenue d'un éventuel handicap</li> </ul>

**Tableau 4 :** Suivi des nouveau-nés symptomatiques ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable.

En cas d'infection Zika congénitale possible, le suivi est identique aux nouveau-nés asymptomatiques ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable (**Tableau 3**) avec contrôle de la sérologie Zika entre 12 et 18 mois. En cas de suspicion postnatale d'infection congénitale au ZIKV (constatation de signes cliniques évocateurs au cours du suivi de l'enfant ou apparition de trouble du développement ou des apprentissages), il faudra rechercher d'autres causes de fœtopathie infectieuse, génétique ou toxique. Dans le cas où une RT-PCR ZIKV et une sérologie pourraient être réalisées sur le support utilisé pour les dépistages néonataux et en cas de positivité, la prise en charge serait la même qu'un enfant symptomatique avec un diagnostic d'infection Zika congénitale confirmée : bilan biologique et suivi pluridisciplinaire (**Tableaux 2 et 4**).

### **1.9. Intérêt de l'étude**

Afin d'améliorer les connaissances sur l'évolution des enfants atteints d'une microcéphalie et/ou d'une anomalie cérébrale dans un contexte de transmission materno-fœtale du Zika pendant la grossesse, nous proposons une description du devenir neurodéveloppemental à moyen terme des enfants Guadeloupéens suivis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre entre Novembre 2016 et Aout 2018.

### **1.10. Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le devenir neurologique des enfants atteints de microcéphalie et/ou d'autres anomalies cérébrales et dont la mère a eu une infection Zika pendant la grossesse lors de l'épidémie qui s'est déclarée en Guadeloupe en 2016. L'objectif secondaire de cette étude est de décrire les anomalies cliniques et paracliniques observées au cours du suivi.

## **2. MATÉRIEL ET MÉTHODE**

### **2.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cas, observationnelle, descriptive, prospective, monocentrique, réalisée au CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes en Guadeloupe entre Novembre 2016 et Août 2018.

### **2.2. Population**

#### **2.2.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus lors de la première consultation de neuropédiatrie entre J15 et M4 :

- tous les nouveau-nés avec une infection maternelle au ZIKV prouvée biologiquement au cours de la grossesse quel que soit le terme par une sérologie, une RT-PCR sanguine, urinaire ou du liquide amniotique.
- tous les nouveau-nés avec une découverte anténatale ou postnatale d'atteintes neurologiques de type microcéphalie associée ou non à d'autres anomalies cérébrales (anomalies de la gyration, anomalie du corps calleux, ventriculomégalie, calcifications et kystes intracérébraux) diagnostiquées par échographie obstétricale, IRM fœtale ou IRM cérébrale.

#### **2.2.2. Critères d'exclusion**

N'ont pas été inclus dans cette étude les enfants pour lesquels les séquelles neurologiques suspectées en anténatal avaient été infirmées en post natal.

De plus, n'ont pas été inclus dans cette étude les enfants ayant une séquelle neurologique dans un contexte d'infection maternelle Zika pendant la grossesse mais dont les sérologies TORCH (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes) étaient positives ou douteuses.

## **2.3. Critères de jugement**

### **2.3.1. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est le Quotient de Développement de l'IDE (QD-IDE) obtenu grâce à la réalisation d'un questionnaire : l'Inventaire du Développement de l'Enfant (IDE) (paragraphe 2.4.5).

### **2.3.2. Critères de jugement secondaire**

Les critères de jugements secondaires sont la croissance staturo-pondérale, les bilans hématologique, nutritionnel, hormonal et neurosensoriels (FO, PEA).

## **2.4. Recueil des données**

### **2.4.1. Recueil de la population étudiée**

Dans un premier temps, les données anténatales des enfants suivis en neuropédiatrie au CHU de Pointe-à-Pitre ont été recueillies sur consultation des dossiers obstétricaux. Ces enfants pouvaient être adressés en prénatal dans le cadre du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDP), en postnatal par leur pédiatre lors de la découverte d'une cassure de la courbe du PC ou lors d'une découverte d'une microcéphalie lors d'une hospitalisation.

Dans un deuxième temps, les données concernant le développement neuropsychomoteur (IDE), staturo-pondéral et nutritionnel ont été recueillies de manière prospective.

#### 2.4.2. Recueil des caractéristiques de la population

Les données recueillies de la population étudiée étaient :

- l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhées (SA),
- le sexe, le poids, la taille, le périmètre crânien et leur percentile sur les courbes AUDIPOG® (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie),
- le trimestre de grossesse lors de l'infection aiguë au Zika,
- les sérologies maternelles : toxoplasmose, rubéole, Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), Syphilis, Virus de l'Hépatite B (VHB), HTLV1 (Human T cell Leukemia Virus type 1), Zika,
- la RT-PCR Zika sanguine et urinaire,
- les imageries anténatales : échographies obstétricales et IRM fœtales,
- les résultats d'amniocentèse : caryotype, FISH (Fluorescence In-Situ Hybridization) et RT-PCR Zika,
- les examens réalisés chez l'enfant en période néonatale et au cours du suivi : RT-PCR Zika sanguine et urinaire, sérologie Zika, bilan nutritionnel (Numération de la Formule Sanguine (NFS), Albumine, Préalbumine, Vitamine D, fer sérique, ferritine et transferrine) et hormonal (Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1), Thyroid Stimulating Hormon (TSH), Thyroxine (T4)), PEA, FO, ETF, IRM cérébrale, ÉlectroEncéphaloGramme (EEG),
- les scores de développements spécifiques dans chaque domaine de l'IDE (social, autonomie, motricité globale, motricité fine, langage expressif et compréhension) et le QD-IDE.

### 2.4.3. Infection Zika maternelle pendant la grossesse

En 2016, les recommandations obstétricales en Guadeloupe étaient, pour toute femme enceinte :

- un suivi clinique mensuel par un obstétricien ou une sage-femme (en structure hospitalière, en clinique ou en libéral),
- la réalisation d'une sérothèque Zika après accord de la patiente, par ponction veineuse à chaque trimestre de grossesse,
- 5 échographies obstétricales : à 11-12 SA, 22 SA, 28 SA, 32 SA et 36 SA.

Toute femme enceinte ayant présenté des signes évocateurs de Zika : exanthème maculo-papuleux et au moins 2 signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, hyperthermie était adressée au CPDP.

De même, s'il y avait une malformation cérébrale, des signes de dysfonctionnement du tronc cérébral ou une microcéphalie diagnostiquées au cours du suivi la patiente était adressée au CPDP.

Le diagnostic de Zika était confirmé ensuite par :

- RT-PCR sur sang et urines les 10 jours suivant les signes évocateurs de Zika,
- sérologie sanguine Zika si forte suspicion de Zika et si RT-PCR négative,
- suivi avec consultations et échographies mensuelles par l'équipe obstétricale du CPDP du CHU de Pointe-à-Pitre,
- IRM fœtale,
- amniocentèse si diagnostic de microcéphalie pour réalisation d'une RT-PCR Zika dans le liquide amniotique et la recherche d'autres étiologies infectieuses (Parvovirus B19, Cytomégalovirus et Toxoplasmose) et, selon le type de malformation cérébrale, recherche d'une anomalie génétique par caryotype, FISH et CGHarray(Comparative GenomicHybridization).

Si la femme enceinte présentait une infection Zika confirmée biologiquement, une RT-PCR Zika était réalisée sur le sang de cordon et le placenta. Si la découverte d'anomalie cérébrale chez l'enfant avait été faite en postnatal, le statut sérologique maternel était obtenu grâce aux sérothèques réalisées chez toutes les femmes enceintes durant la période épidémique.

#### 2.4.4. Microcéphalie et/ou malformations cérébrales anténatales

Les signes échographiques étaient définis comme suit :

- la microcéphalie par un PC inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile sur les courbes du Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF) (**Annexe 1**),
- la ventriculomégalie cérébrale par un carrefour ventriculaire supérieur à 10 millimètres,
- un corps calleux court par un corps calleux inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile selon les courbes du CFEF (**Annexe 2**).

#### 2.4.5. Evaluation neuro-psychomotrice : l'IDE

Dans notre étude, L'IDE a été réalisé chez tous les enfants entre 15 et 24 mois. Il s'agit d'une adaptation française du « Child Development Inventory » (Ireton, 1992). Le questionnaire pouvait être complété au cours d'une consultation de suivi programmée de neuropédiatrie par les parents seuls, à l'aide du médecin ou au domicile. Dans le cas où le questionnaire était réalisé en consultation, les résultats étaient donnés directement aux parents. Si le questionnaire avait été effectué au domicile, il était renvoyé par voie postale et les résultats étaient communiqués aux parents à la réception du questionnaire. En fonction des résultats et des domaines déficitaires, une orientation vers un Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMPS)

avec une prise en charge pluridisciplinaire (orthophonie, psychomotricité et kinésithérapie) était proposée si elle ne faisait pas déjà partie intégrante de la prise en charge de l'enfant.

Cet inventaire est fondé sur les observations des parents concernant le développement de leur enfant. Le questionnaire (**Annexe 3**) se compose d'énoncés standardisés qui décrivent le comportement des enfants. Les parents doivent cocher « OUI » ou « NON » à chaque énoncé dans la grille de recueil des réponses (**Annexe 4**) en fonction des acquisitions de l'enfant. La cotation est standardisée, ainsi chaque réponse « OUI » est cotée un point. Les items sont formulés de manière à limiter au maximum les réponses subjectives et interprétatives. Ils concernent des comportements observables de l'enfant.

L'inventaire se compose de 270 items répartis en 8 échelles. Parmi elles, 6 correspondent à un domaine particulier du développement et les 2 autres à l'apprentissage des lettres et des nombres (qui ne seront pas évaluées dans notre étude car validées à partir de 4 ans). De plus, une échelle de développement général de 70 items a été élaborée à partir de l'ensemble des 270 items.

Grâce au score brut obtenu pour chacune des échelles, il est possible de connaître l'âge de développement correspondant. Les domaines de développement et d'apprentissage évalués par les différentes échelles sont les suivants :

- Développement social(SO)(Echelle de 40 items) : il inclut les relations de l'enfant avec ses parents, les autres enfants ou les adultes présents dans son environnement. Il s'agit aussi bien des interactions entre l'enfant et une autre personne que de sa participation au groupe.
- Développement de l'autonomie(AU) (Echelle de 40 items): il inclut des comportements comme manger, s'habiller ou faire sa toilette ainsi que la responsabilité dont il fait preuve.

- Développement moteur global(MG)(Echelle de 30 items) :il inclut des actions comme marcher, courir, grimper, sauter, pédaler ainsi que le maintien du corps en équilibre.
- Développement moteur fin(MF) (Echelle de 30 items) :il comprend l'évaluation de l'utilisation du regard et des mains comme la saisie d'objet, le gribouillage et le dessin.
- Développement du langage sous ses deux formes : expression (LEX) et compréhension (LCO) (Echelles de 50 itemschacune)évaluant le niveau de langage expressif et réceptif.
- Connaissance des lettres et des nombres (Echelles de15 items chacune) : ces 2 échelles incluent la connaissance des lettres et des nombres, les prérequis de l'écriture et de la lecture. Elles discriminent les enfants à partir de 4 ans.

Le score à chaque échelle est obtenu en sommant le nombre de « OUI » pour chacune d'elles. Ce score correspond à un âge de développement établi par les normes déduites de l'échantillon d'étalonnage français. Les scores peuvent être reportés sur un graphique visualisant les âges de développement de l'enfant en fonction de chaque domaine et de les situer dans une zone de haut risque (Age Chronologique (AC) x 0,8 soit <15<sup>e</sup> percentile) ou de très haut risque de retard de développement (AC x 0,75 soit <5<sup>e</sup> percentile) (**Annexe 4**).L'échelle de développement général de 70 items est constituée à partir de la sélection de 10 items pour chacune des 6 échelles de développement (soit 60 items) et de 5 items pour chacune des 2 échelles d'apprentissage (soit 10 items). Le total des points obtenus correspond, selon la même procédure que pour les autres échelles, à un âge de développement. Le score pour le développement général (DG) peut être transformé en quotient de développement ou QD-IDE (Age de développement/Age

chronologique). En cas de prématurité, nous retiendrons l'âge corrigé plutôt que l'âge réel pour déterminer les âges de développement.

## **2.5. Description des caractéristiques périnatales des cas suivis dans l'étude**

### Cas numéro (n°) 1 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Août 2016 à 40 SA+ 4 jours (j) dans un contexte d'anoxie périnatale modérée ayant nécessité une hospitalisation en réanimation néonatale.

La période anténatale avait été marquée par une infection Zika aiguë au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse à 32 SA. L'infection avait été confirmée par une RT-PCR Zika urinaire positive. Les sérologies maternelles étaient sans particularité mis à part une immunisation ancienne (IA) contre la Dengue et le CMV. Les échographies anténatales retrouvaient un oligoamnios et une macrosomie à 35 SA. Il n'existait ni microcéphalie ni retard de croissance intra utérin (RCIU). Il n'y avait pas eu d'amniocentèse réalisée.

Les mesures anthropométriques à la naissance étaient les suivantes : PC à 33cm (13,5<sup>e</sup> percentile), poids de naissance (PN) 3465 g (61,3<sup>e</sup> percentile) et une taille de naissance (TN) de 50 cm (55,5<sup>e</sup> percentile). Il existait une discordance entre le PC et les autres mensurations.

L'examen neurologique au décours de l'hospitalisation était normal. Il n'y avait pas eu de mouvement anormal ni de troubles de l'oralité. L'EEG réalisé à J0 montrait des pointes centrales et frontales gauches. L'ETF réalisée à J2 de vie était normale. La RT-PCR Zika sanguine réalisée à J3 de vie était négative, la RT-PCR urinaire n'avait pas été réalisée. La RT-PCR sanguine CMV était négative à J10.

Le diagnostic d'anomalie cérébrale avait été fait à J10 par IRM cérébrale mettant en évidence des lésions anoxo-ischémiques des noyaux gris centraux et une atteinte bilatérale du cortex rolandique en rapport avec l'anoxie périnatale.

Sur le plan neurosensoriel, les PEA et le FO étaient normaux.

### Cas n°2 :

Il s'agissait d'un enfant de sexe masculin né en Octobre 2016 à 39 SA + 1j.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse à 24SA. L'infection avait été confirmée par des RT-PCR Zika sanguine et urinaire positives. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, la sérologie Dengue n'avait pas été réalisée. Sur les échographies anténatales des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, il existait une ventriculomégalie, une suspicion d'agénésie du corps calleux ainsi qu'une tétralogie de Fallot. L'IRM anténatale réalisée à 33 SA + 6j retrouvait une dilatation des ventricules latéraux modérée et une agénésie partielle du corps calleux. L'amniocentèse retrouvait un caryotype 46 XY + T21 (Trisomie 21), la FISH était normale et la RT-PCR Zika était négative.

L'examen clinique à la naissance était marqué par une hypotonie globale et des anomalies crânio-faciales à type de microcéphalie et retrognathie. Les mesures anthropométriques étaient les suivantes : un PC à 32cm (2,4<sup>e</sup> percentile), un PN de 2455 g (0,69<sup>e</sup> percentile) et une TN de 47cm (5,7<sup>e</sup> percentile). La RT-PCR Zika réalisée à J5 de vie dans le sang et les urines était négative. Sur le plan neurosensoriel, les PEA étaient normaux.

L'EEG réalisé à J11 montrait des ondes lentes bifrontales, quelques pointes dans le sommeil calme et un excès d'ondes lentes centrales gauches. Le tracé était asynergique dans le sommeil calme (inhabituel pour l'âge) en relation avec l'agénésie du corps calleux. L'IRM cérébrale réalisée à 2 mois et demi mettait en évidence une agénésie partielle du corps calleux intéressant le splénium (**Annexe 5**).

### Cas n°3 :

Il s'agissait d'un enfant de sexe masculin né en Novembre 2016 à 31 SA + 6j, dans un contexte de prématurité induite pour causes maternelles.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse à 15SA. L'infection avait été confirmée par une sérologie et une RT-PCR Zika dans le liquide amniotique positives réalisées à 15 SA +3j. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, la sérologie Dengue n'avait pas été réalisée. Les échographies anténatales étaient normales (examen limité du fait d'une obésité maternelle morbide). Lors de l'amniocentèse, la FISH et le caryotype (46 XY) étaient normaux.

Le diagnostic de microcéphalie et de dysmorphie faciale avait été fait à la naissance dans un contexte de RCIU. L'examen clinique retrouvait une mobilité et un tonus adaptés au terme. Il n'existait pas d'anomalie des extrémités. Le PN était de 1990 g (74,4<sup>e</sup> percentile), les mesures anthropométriques à 2 semaines de vie (34 SA) étaient les suivantes : un PC à 29cm (3,5<sup>e</sup> percentile) et une taille à 41cm (4,7<sup>e</sup> percentile). La RT-PCR Zika réalisée à J38 de vie était négative dans le sang et les urines. Les PEA étaient normaux.

L'IRM cérébrale réalisée à J7 mettait en évidence une microcéphalie avec une gyration simplifiée (**Annexe 6**) et d'importantes anomalies de signal prédominant en temporal avec des lésions kystiques temporales antérieures. Le scanner cérébral mettait en évidence de nombreuses calcifications linéaires sous-corticales fronto-pariéto-temporales bilatérales (**Annexe 7**).

### Cas n°4 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Décembre 2016 à 39SA +2j.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au début du 2<sup>er</sup> trimestre de grossesse à 19SA. L'infection avait été confirmée par une RT-PCR Zika sanguine positive. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, la sérologie Dengue

n'avait pas été réalisée. Les échographies anténatales étaient normales. Il n'existait pas de microcéphalie ou de RCIU. Il n'y avait pas eu d'amniocentèse.

Les mesures anthropométriques à la naissance étaient les suivantes : un PC à 32,5 cm (10,9<sup>e</sup> percentile), un PN de 3100g (40<sup>e</sup> percentile) et une TN de 46,5cm (7,7<sup>e</sup> percentile). L'examen clinique à la naissance était normal mis à part un réflexe de Moro incomplet. Il n'existait pas d'anomalie crânio-faciale ni d'anomalie des extrémités. Les PEA étaient normaux et le FO réalisé à 2 semaines était normal.

Le diagnostic de microcéphalie avait été fait en postnatal à 3 mois devant une cassure de la courbe du PC au 3<sup>e</sup> percentile (37,5 cm). L'IRM cérébrale réalisée à 3 mois et demi était normale.

#### Cas n°5 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Décembre 2016 à 37 SA + 6j.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse à 23SA. L'infection avait été confirmée par des RT-PCR Zika sanguine et urinaire positives. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, la sérologie Dengue n'avait pas été réalisée. Le diagnostic de microcéphalie avait été fait sur les échographies anténatales du 3<sup>e</sup> trimestre qui retrouvaient un diamètre bipariétal (BIP) inférieur au 3<sup>e</sup> percentile, une hypoplasie des os propres du nez (OPN) et un corps calleux fin. La quantité de liquide amniotique était normale, il n'y avait pas de RCIU. L'IRM anténatale réalisée à 35 SA + 6j retrouvait une microcéphalie isolée sans anomalie morphologique associée. Lors de l'amniocentèse, la FISH et le caryotype (46 XX) étaient normaux.

L'examen clinique à la naissance retrouvait une microcéphalie isolée. L'examen neurologique était normal, il n'y avait pas d'anomalie des extrémités. Les mesures anthropométriques à la naissance étaient les suivantes : un PC à 31cm (2,2<sup>e</sup> percentile), un PN de 2470 g (7,2<sup>e</sup> percentile) et une TN à 46cm (11<sup>e</sup> percentile). Sur

le plan neurosensoriel, les PEA réalisés à J3 étaient normaux. Les RT-PCR Zika sanguine à J0 et urinaire à J3 de vie étaient négatives.

#### Cas n°6 :

Il s'agissait d'un enfant de sexe masculin né en Décembre 2016 à 38 SA.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

L'infection avait été confirmée par une RT-PCR Zika positive du liquide amniotique lors de l'amniocentèse réalisée à 29SA+5j, la FISH et le caryotype (46 XY) étaient normaux, la RT-PCR sanguine et la sérologie Zika étaient négatives. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, il existait une IA pour la Dengue. Le diagnostic de microcéphalie avait été fait sur les échographies anténatales qui retrouvaient dès le 2<sup>e</sup> trimestre un PC inférieur au 3<sup>e</sup> percentile associé à un oligoamnios et au 3<sup>e</sup> trimestre, une ventriculomégalie bilatérale avec des calcifications intracérébrales. Il existait un RCIU sévère. L'IRM anténatale réalisée à 31 SA + 4j retrouvait une microcéphalie majeure, une absence de gyration, une dilatation ventriculaire bilatérale avec cloisonnements des ventricules et un corps calleux non visualisé.

L'examen clinique à la naissance retrouvait une microcéphalie associée à des anomalies crânio-faciales à type d'excès de peau nucale et protubérance de l'os occipital. Il existait des anomalies des extrémités avec des pieds en varus équin.

Les mesures anthropométriques à la naissance étaient les suivantes : un PC à 29cm (0,01<sup>e</sup> percentile), un PN de 2065 g (0,08<sup>e</sup> percentile) et une TN de 41,5cm (0<sup>e</sup> percentile). Il n'y avait pas eu de prélèvement néonatal.

L'IRM cérébrale réalisée à J10 retrouvait : un défaut de gyration avec aspect de polymicrogyrie et agyrie, une microcéphalie sévère avec une dysmorphie faciale (retrognathie, os occipital proéminent) (**Annexe 8**) et des lésions clastiques de la substance blanche (SB) et du corps calleux avec une épaisseur de SB très mince, une ventriculomégalie et une calcification hémisphérique gauche.

Cas n°7 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Janvier 2017 à 39 SA à domicile.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse et confirmée par une sérologie Zika sanguine positive à 31SA+3j. Les RT-PCR Zika sanguine, urinaire et du liquide amniotique étaient négatives. Lors de l'amniocentèse, la FISH et le caryotype (46 XX) étaient normaux. Les sérologies maternelles retrouvaient une IA pour le CMV et la Dengue. Le diagnostic de microcéphalie avait été fait sur les échographies anténatales qui retrouvaient au 2<sup>e</sup> trimestre un BIP inférieur au 10<sup>e</sup> percentile, et au 3<sup>e</sup> trimestre un RCIU avec un PC et un poids inférieur au 3<sup>e</sup> percentile sans anomalie morphologique. L'IRM anténatale réalisée à 31 SA + 3j retrouvait une microcéphalie sans anomalie morphologique visible.

L'examen clinique à la naissance retrouvait une hypotonie globale avec absence de réflexe tonique du cou et de Babinski. Il existait des anomalies crânio-faciales : une microcéphalie associée à une petite fontanelle antérieure, sans anomalie des extrémités. Les mesures anthropométriques à la naissance étaient les suivantes : un PC à 31cm (2,2<sup>e</sup> percentile), un PN à 2680 g (19,4<sup>e</sup> percentile) et une TN à 43,5cm (0,6<sup>e</sup> percentile). Sur le plan neurosensoriel, les PEA réalisés à J3 étaient normaux.

Sur le plan biologique, la RT-PCR Zika urinaire à J3 était négative et la sérologie Zika retrouvait un transfert passif des IgG maternelles.

L'IRM cérébrale réalisée à J10 ne retrouvait pas d'anomalie morphologique mais un hypersignal un peu marqué de la SB pariétale (limite de la normale). L'ETF réalisée à 1 mois retrouvait deux petits kystes sous épendymaires en regard du sillon thalamo-caudé gauche.

### Cas n°8 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Janvier 2017 à 39 SA+2j.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse, elle avait été confirmée par une sérologie Zika positive à 27SA+5j. Les RT-PCR Zika sanguine et placentaire étaient négatives. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, la sérologie Dengue n'avait pas été réalisée. L'amniocentèse avait été refusée par la mère.

Le diagnostic de microcéphalie avait été fait sur les échographies anténatales qui retrouvaient un RCIU dès le 2<sup>e</sup> trimestre avec un poids inférieur au 5<sup>e</sup> percentile et un PC inférieur au 3<sup>e</sup> percentile, des calcifications temporales, une ventriculomégalie unilatérale droite et un corps calleux court. L'IRM anténatale réalisée à 29 SA + 2j retrouvait une microcéphalie majeure avec anomalies corticales (aspect de polymicrogyrie prédominant en frontal). Il existait également des anomalies de signal suggérant des calcifications.

L'examen clinique à la naissance retrouvait une microcéphalie et un réflexe de Moro absent. Les mesures anthropométriques étaient les suivantes : un PC à 30cm (0,09<sup>e</sup> percentile), un PN de 2640 g (6,6<sup>e</sup> percentile) et une TN de 47,5cm (18,9<sup>e</sup> percentile). Il n'y avait pas eu de prélèvements néonataux. Les PEA étaient normaux.

### Cas n°9 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Février 2017 à 38 SA+6j.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse et confirmée par une sérologie Zika positive à 26SA+5j. La RT-PCR Zika placentaire était négative. Les sérologies maternelles étaient sans particularités. La sérologie Dengue était négative. L'amniocentèse avait été refusée par la mère.

Le diagnostic de microcéphalie avait été fait sur les échographies anténatales qui retrouvaient au 3<sup>e</sup> trimestre un BIP inférieur au 5<sup>e</sup> percentile, un PC inférieur au

10<sup>e</sup> percentile et un corps calleux court (inférieur au 5<sup>e</sup> percentile). Les IRM anténatales réalisées à 32 SA + 4j et 34 SA +4j retrouvaient des images kystiques des pôles temporaux antérieurs et un hyper signal des noyaux dentelés.

Les mesures anthropométriques à la naissance étaient les suivantes : un PC à 30,5cm (0,3<sup>e</sup> percentile), un PN de 3090 g (57<sup>e</sup> percentile) et une TN de 48cm (42,6<sup>e</sup> percentile). L'examen clinique à la naissance était normal mis à part la microcéphalie. La RT-PCR Zika urinaire à J1 était négative. Les PEA étaient normaux. L'IRM cérébrale réalisée à J5 ne retrouvait pas de kystes mais une anomalie de signal modérée de la substance blanche et une suspicion de calcifications frontales gauche.

#### Cas n°10 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Avril 2017 à 37 SA+6j.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse et confirmée par une sérologie et une RT-PCR Zika sanguine positive réalisées à 36SA+5j. Lors de l'amniocentèse, la RT-PCR Zika du liquide amniotique était négative, la FISH et le caryotype (46 XY) étaient normaux. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, la sérologie Dengue n'avait pas été réalisée. Le diagnostic de microcéphalie avait été fait sur les échographies anténatales qui retrouvaient un BIP et un PC inférieurs au 3<sup>e</sup> percentile, il n'y avait pas de RCIU.

L'IRM anténatale réalisée à 34 SA + 4j retrouvait une microcéphalie sans anomalie morphologique visible.

L'examen clinique à la naissance était normal mis à part la microcéphalie. Les mesures anthropométriques étaient les suivantes : un PC à 30cm (1,05<sup>e</sup> percentile), un PN de 2430 g (16,7<sup>e</sup> percentile), une TN de 46cm (23,2<sup>e</sup> percentile). Il n'y avait pas eu de prélèvements néonataux, les PEA étaient normaux. L'IRM cérébrale réalisée à J20 était normale.

Cas n°11 :

Il s'agissait d'une enfant de sexe féminin née en Mai 2017 à 33 SA+4j dans un contexte de rupture prématurée des membranes sans contexte identifié.

L'infection aiguë par le Zika chez la mère avait eu lieu au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse et confirmée par une sérologie Zika positive à 33SA+4j. La RT-PCR Zika placentaire était négative. Les sérologies maternelles étaient sans particularité, la sérologie Dengue n'avait pas été réalisée. Les échographies anténatales étaient normales. Il n'y avait pas eu d'amniocentèse.

Les mesures anthropométriques à la naissance étaient les suivantes : un PC à 27cm (1,4<sup>e</sup> percentile), un PN de 1820 g (44,6<sup>e</sup> percentile), une TN de 44cm (64,7<sup>e</sup> percentile). L'examen clinique à la naissance était normal mis à part la microcéphalie. Les RT-PCR Zika sanguine et urinaire étaient négatives à J17. L'IRM réalisée à J21 était normale. Les PEA réalisés à J3 et le FO réalisé à 2 mois étaient normaux.

Les caractéristiques périnatales des cas suivis dans l'étude sont résumées dans le **tableau 5**.

Trimestre infection	Bilan génétique (FISH et caryotype)		Anomalies anténatales		IRM cérébrale	Examen neurologique initial		Dysmorphie
3 <sup>e</sup>	NF	Oligoamnios Macrosomie	Lésions anoxo ischémiques des noyaux gris centraux	Normal	Non	PI FI		
2 <sup>e</sup>	46XY + T21	Ventriculomégalie Agénésie partielle du corps calleux Tétralogie de Fallot	Agénésie partielle corps calleux	Hypotonie globale	Oui	PI FI		
1 <sup>er</sup>	Normal 46 XY	Non	Gyration simplifiée Kystes	Normal	Oui	PI FI		
2 <sup>e</sup>	NF	Non	Normale	Normal	Non	PI FI		
2 <sup>e</sup>	Normal 46 XX	Microcéphalie Hypoplasie OPN Corps calleux fin	NF	Normal	Non	PI		
2 <sup>e</sup>	Normal 46 XY	Oligoamnios Microcéphalie Agyrie Ventriculomégalie avec cloisonnement des ventricules RCIU sévère	Polymicrogyrie et agyrie Ventriculomégalie Atrophie de la SB Ventriculomégalie Calcifications	Normal	Oui	PI		
2 <sup>e</sup>	Normal 46 XX	Microcéphalie RCIU	Hypersignal SB pariétale	Hypotonie globale	Non	PI FI		
2 <sup>e</sup>	NF (refus)	Microcéphalie RCIU Calcifications cérébrales Ventriculomégalie Corps calleux court Aspect polymicrogyrie	Polymicrogyrie Ventriculomégalie Corps calleux court	Reflexe de Moro absent	Oui	PI FI		
2 <sup>e</sup>	NF (refus)	Microcéphalie Corps calleux court Kystes temporaux	Anomalie modérée SB Calcifications frontales	Normal	Non	PI		
3 <sup>e</sup>	Normal 46 XX	Microcéphalie	Normale	Normal	Non	PI		

## **2.6. Analyses statistiques**

L'analyse statistique de l'ensemble des données collectées était effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel® par la réalisation de tableaux croisés dynamiques.

## **2.7. Considérations éthiques**

L'étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée IV :référence CPP 180608, N° ID-RCB : 2018-A01535-50. L'avis a été rendu sur l'appréciation du respect des dispositions de l'article L 1121-2 et sur la validité de la recherche selon les dispositions de l'article L 1123-7.

### **3. RÉSULTATS**

#### **3.1. Age de début du suivi et durée du suivi**

Nous avons inclus 11 patients. L'âge de début de suivi était en moyenne de 3,8 mois allant de 15 jours à 4 mois et demi. Il y avait 8 filles et 3 garçons. La durée moyenne du suivi était de 16,8 mois.

#### **3.2. Perdus de vue**

Nous avons eu au cours du suivi 3 perdus de vue : 1 perdue de vue précoce (cas n°9) à 5 mois pour laquelle le suivi clinique et l'évaluation IDE n'ont pas pu être réalisés et 2 perdus de vue tardif (cas n° 6 et 11) pour lesquels le bilan nutritionnel (cas n°6) et le questionnaire IDE (cas n°11) n'ont pas pu être réalisés.

#### **3.3. Caractéristiques de la population**

##### **3.3.1. Description des anomalies neurologiques**

##### **3.3.1.1. Examen clinique et exploration EEG**

Sur le plan neurologique il y avait 5/11 cas de microcéphalie isolée dont 1 cas de microcéphalie postnatale (cas n°4). Les autres patients présentaient des malformations cérébrales associées à la microcéphalie.

- Il y avait 5 patients présentant une microcéphalie isolée (cas n° 4,5,7,10 et 11). Ils avaient un examen neurologique normal. Pour 2 des 5 patients, des EEG avaient été réalisés devant une suspicion de spasmes à 1 mois pour le cas n°7 et à 3 mois pour le patient n°10. Ces explorations EEG étaient normales. Les cas n° 4,5 et 7 avaient normalisé leur PC à 18,10 et 16 mois respectivement.

- Il y avait 5 patients présentant une microcéphalie avec anomalie cérébrale (cas n°1,2,3,6 et 8, exclusion du cas n°9 car perdue de vue précoce). Ils avaient un examen neurologique pathologique sauf le cas n°2 qui présentait une agénésie du corps calleux (classiquement observée en cas de T21) associée à la microcéphalie. Son examen neurologique était normal par rapport aux autres enfants atteints du même syndrome. Les 4 autres enfants présentaient des anomalies cérébrales à type de :

- Calcifications (cas n°1, 3, 6 et 8),
- Anomalies du corps calleux (cas n°2,6 et 8),
- Anomalies de la gyration (cas n°6 et 8),
- Ventriculomégalie (cas n°6 et 8),
- Atrophie corticale (cas n°3 et 6),
- Relief protubérantiel du tronc cérébral peu marqué (cas n°6).

Leur examen clinique était anormal avec :

- Une hyperexcitabilité retrouvée chez 2/4 patients (cas n°1 et 6),
- Une quadriparésie spastique prédominante aux membres supérieurs avec des accès dystoniques chez 4/4 patients (cas n°1,3,6 et 8),
- Un syndrome tétrapyrimal chez 4/4 patients (cas n°1,3,6 et 8),
- Une hypotonie axiale chez 4/4 patients (cas n°1,3,6 et 8).

Une exploration EEG avait été réalisée chez 4/5 de ces enfants. Seul le patient n°6 avait un tracé montrant des spasmes à 12 mois et demi et nécessitant un traitement antiépileptique. Les autres patients présentaient une activité EEG anormale sans activité épileptique :

- Rythme rapide, diffus et trop riche dans le sommeil stade II (cas n°1),

- Asynergie dans le sommeil calme en rapport avec l'agénésie du corps calleux (cas n°2),
- Asymétrie avec un tracé plus lent à droite (cas n°3).

#### 3.3.1.2. Imageries cérébrales

Pour les enfants atteints de microcéphalie isolée, les imageries anténatales et post natales étaient concordantes et ne retrouvaient pas d'anomalie cérébrale (**Tableau 6**).

Patient	Echographies anténatales	Terme IRM	IRM fœtale	Age IRM	IRM post natale	Développement neurologique	EEG	
Microcéphalie associée à une ou plusieurs malformations cérébrales	1	T3 : Oligoamnios Macrosomie	-	NF	J10  2 mois	Lésions anoxo-ischémiques NGC bilatérales Atteinte du cortex rolandique bilatéral  Hypersignaux T2 : corticales centrales, faisceau cortico-spinal, et SB peri ventriculaire	Retard	Anormal (rythme rapide diffus et trop riche dans le sommeil stade II)
	2	T2 : Ventriculomégalie  T3 : Agénésie du corps calleux	33 SA + 6j	Ventriculomégalie Agénésie partielle du corps calleux	10j	Agénésie partielle du corps calleux (splénium)	Normal pour T21	Anormal (asynergie dans le sommeil calme en rapport avec l'agénésie du corps calleux)
	3	Normales	-	NF	18j (35SA)  6 mois	Microcéphalie Gyration simplifiée Lésions kystiques temporales antérieures  Ventriculomégalie Calcifications Atrophie parenchymateuse sous-corticale des pôles temporaux	Retard	Anormal (asymétrie avec un tracé plus lent à droite)
	6	T2-T3 : Oligoamnios Microcéphalie Ventriculomégalie  T3 : Calcification	31 SA + 4j	Microcéphalie Lissencéphalie Ventriculomégalie (cloisonnements des ventricules)	10j	Polymicrogyrie et agyrie, Lésions clastiques de la SB et du corps calleux Atrophie de la SB Ventriculomégalie Calcifications Relief protubérantiel du tronc cérébral peu marqué	Retard	Anormal (spasmes épileptiques)
	8	T2-T3 : Microcéphalie RCIU Ventriculomégalie Calcifications Corps calleux court	29 SA + 2j	Microcéphalie Polymicrogyrie Calcifications	1 mois	Polymicrogyrie Ventriculomégalie Corps calleux court	Retard	Normal
	9	T2 : Corps calleux court	32 SA + 4j	Kystes temporaux antérieurs	5j et 1 mois	Anomalie de signal modéré de la SB Petites calcification frontales gauche	Normal (suivi incomplet)	NF
Microcéphalie isolée	4	Normales	-	NF	3 mois ½	Normale	Normal	NF
	5	T3 : hypoplasie OPN, corps calleux fin	35 SA + 6j	Microcéphalie isolée	-	NF	Normal	NF
	7	RCIU microcéphalie	31 SA + 3j	Microcéphalie isolée	10j	Normale	Normal	Normal
	10	RCIU Microcéphalie	34 SA + 4j	Microcéphalie isolée	20j	Normale	Normal	Normal
	11	Normales	-	NF	20j	Normale	Normal	NF

**Tableau 6** : Caractéristiques cliniques, électroencéphalographiques et radiologiques.

Les cas n° 4 et 11 n'avaient pas eu d'IRM fœtale car les échographies anténatales étaient normales. Les IRM postnatales réalisées 3 mois et demi et 20 jours respectivement étaient normales. Le patient n°5 avait bénéficié d'une IRM fœtale (normale) pour suspicion d'anomalie du corps calleux et hypoplasie des OPN sur l'échographie obstétricale du 3<sup>e</sup> trimestre.

Concernant les enfants atteints d'anomalies cérébrales, le diagnostic avait été réalisé pour 4/6 patients en anténatal (cas n°2,6,8 et 9) sur les échographies obstétricales et confirmées par IRM fœtale :

- Ventriculomégalie et agénésie partielle du corps calleux (cas n°2),
- Ventriculomégalie avec cloisonnement des ventricules, anomalies de la gyration (lissencéphalie) et calcifications intracérébrales(cas n°6),
- Ventriculomégalie, calcifications intracérébrales, anomalie du corps calleux et polymicrogyrie (cas n°8),
- Anomalies du corps calleux et kystes temporaux (cas n°9).

Les IRM de contrôle postnatales retrouvaient les mêmes lésions qu'en anténatal et permettaient également de mettre en évidence d'autres anomalies :

- Lésions clastiques de la SB et du corps calleux, atrophie de la SB et relief protubérantiel du tronc cérébral(TC) peu marqué (cas n°6),
- Calcifications (cas n°9).

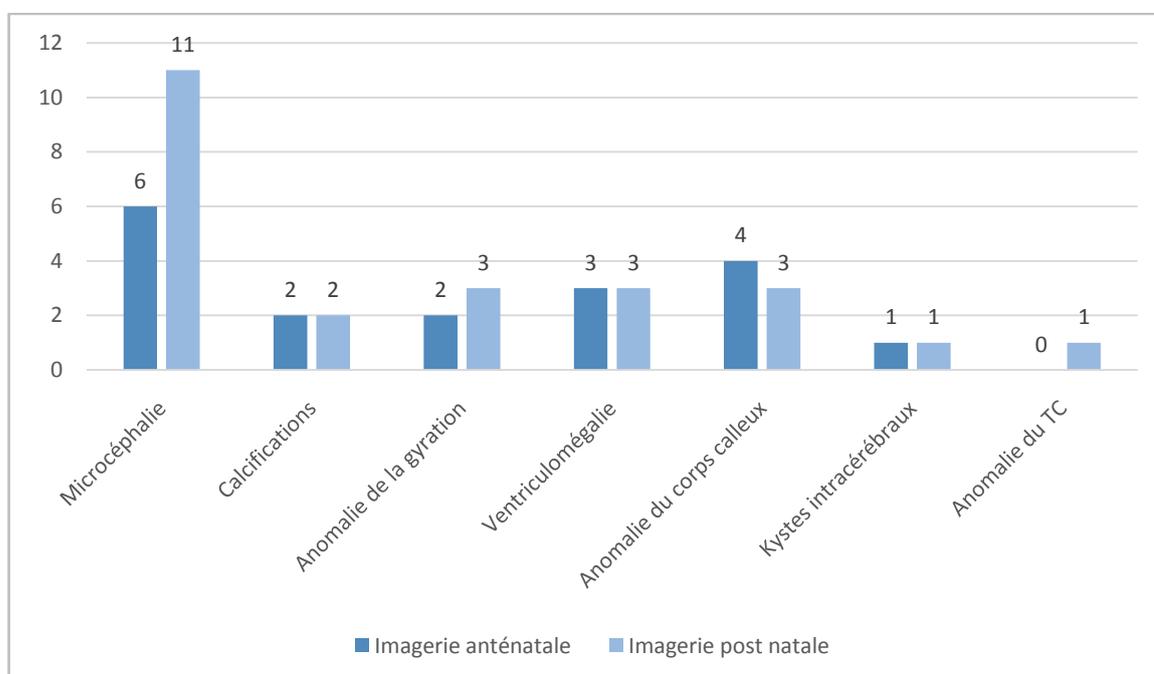
Pour 2/6 enfants, le diagnostic d'anomalies cérébrales a été réalisé en postnatal :

- Cas n°1 : atteinte anoxo-ischémique des noyaux gris centraux (NGC) bilatéraux et atteinte du cortex rolandique bilatéral à J10 évoluant vers une atteinte des corticales centrales, du faisceau cortico-spinal, et de la SB periventriculaire à 2 mois. Des calcifications avaient été mises en évidence sur une radiographie du crâne à 2 mois.

- Cas n°3 : gyration simplifiée et lésions kystiques temporales antérieures diagnostiquées à J18 (35 semaines d'âge corrigé) et apparition à 6 mois d'une ventriculomégalie, de calcifications intracérébrales et d'une atrophie parenchymateuse sous-corticale des pôles temporaux.

Au total les anomalies cérébrales retrouvées étaient(**figure 4**) :

- Ventriculomégalie (4/6 patients),
- Anomalie du corps calleux (4/6 patients),
- Calcifications intracérébrales (4/6 patients),
- Anomalies de la gyration (3/6 patients),
- Lésions kystiques (2/6 patients),
- Atrophie parenchymateuse (2/6 patients),
- Relief protubérantiel du tronc cérébral peu marqué (1/6 patient).



**Figure 4** : Différents types de malformations cérébrales diagnostiquées en anténatal et postnatal.

### 3.3.1.3. Examens virologiques

Sur le plan virologique, 8/11 patients avaient eu au moins un prélèvement (RT-PCR urinaire ou sanguine) à la recherche du Zika. 4/11 patients avaient eu une RT-PCR urinaire et sanguine et 2/11 l'avaient eu dans les 5 premiers jours de vie. Tous les prélèvements étaient négatifs. Deux patients avaient eu une sérologie avant 12 mois retrouvant un transfert passif des IgG maternelles avec des IgM négatives.

La sérologie après 12 mois avait été réalisée chez 8/11 enfants. Les résultats étaient négatifs pour tous les enfants sauf le cas n°7 (IgG positives).

L'ensemble des résultats virologiques est résumé dans le **Tableau 7**.

	Trimestre infection	PCR Zika liquide amniotique	PCR Zika urines	PCR Zika sang	Sérologie Zika < 12 mois	Sérologie Zika > 12 mois	Examen neuro
1	3 <sup>e</sup>	NF	NF	Négatif (J3)	IgM - IgG + (10 mois)	Négatif (18 mois)	Anormal
2	2 <sup>e</sup>	NF	Négatif (J5)	Négatif (J5)	NF	Négatif (22 mois)	Normal pour T21
3	1 <sup>er</sup>	Positif	Négatif (J38)	Négatif (J38)	NF	Négatif (21 mois)	Anormal
4	2 <sup>e</sup>	NF	Négatif (J1)	NF	NF	Négatif (19 mois)	Normal
5	2 <sup>e</sup>	Négatif (35 SA + 5j)	Négatif (J3)	Négatif (J3)	NF	Négatif (19 mois)	Normal
6	2 <sup>e</sup>	Positif (29 SA + 5j)	NF	NF	NF	NF	Anormal
7	2 <sup>e</sup>	Négatif (32 SA + 4j)	Négatif (J2)	NF	IgM - IgG + (J3)	IgM - IgG + (18 mois)	Normal
8	2 <sup>e</sup>	NF	NF	NF	NF	Négatif (18 mois)	Anormal
9	2 <sup>e</sup>	NF	Négatif (J1)	NF	NF	NF	Anormal
10	3 <sup>e</sup>	Négatif (34 SA + 4j)	NF	NF	NF	Négatif (17 mois)	Normal
11	2 <sup>e</sup>	NF	Négatif (J17)	Négatif (J17)	NF	NF	Normal

**Tableau 7:** Résultats virologiques à la recherche du ZIKV.

### 3.4. Critère de jugement principal

#### 3.4.1. Développement psychomoteur

Sur le plan des acquisitions, les patients avec une microcéphalie isolée avaient un développement psychomoteur avec des âges d'acquisition normaux au cours du suivi (cas n° 4,5,7,10 et 11).

Concernant les enfants atteints de malformations cérébrales associées à la microcéphalie, seul le cas n°2 avait un développement psychomoteur normal comparé aux dates d'acquisition des autres enfants présentant une T21.

Le cas n°1 avait présenté une régression dans ses acquisitions vers l'âge de 5 mois, le retard était global avec sur le plan moteur, une absence de tenue assise à 6 mois, de marche à 18 mois, de préhension volontaire à 9 mois, et sur le plan du langage une absence de mot à 24 mois.

Les cas n° 3, 6 et 8 présentaient un tableau similaire avec un retard global dès le premier mois de vie.

Au total il y avait 4/5 patients atteints d'une malformation cérébrale qui avaient un retard de développement.

#### 3.4.2. Résultats IDE

L'IDE avait été réalisé chez 9/11 enfants entre 16,5 et 24 mois (moyenne 18,9 mois). 5 enfants présentaient un très haut risque (THR) de retard dans tous les domaines avec des âges de développement en dessous de la courbe du 5<sup>e</sup> percentile sauf le cas n° 2 qui présentait un haut risque de retard dans le domaine du langage expressif ce qui correspondait à un âge de développement sous la courbe du 15<sup>e</sup> percentile par rapport aux enfants du même âge.

La moyenne du QD-IDE pour les enfants à très haut risque de retard était de 63,6%.

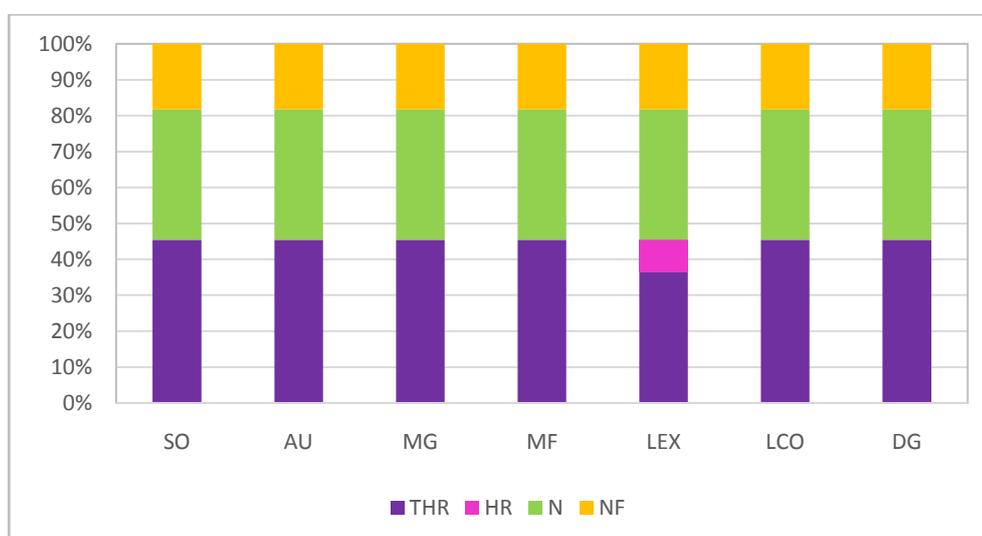
Les 4 autres enfants testés avaient des âges de développement normaux pour tous les domaines (**Annexes 9 à 12**). La moyenne de leur QD-IDE était de 122,25 %.

Les résultats de l'IDE sont rapportés dans le **Tableau 8**.

	AC	SO	AU	MG	MF	LEX	LCO	DG	ADG	QD-IDE
1	24	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	>50%
2	22	15	15	13	14	16	14	14	14	64%
3	17	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	71%
4	20	27	22	21	27	29	21	24	24	120%
5	18	28	21	25	18	26	21	24	24	133%
6	20	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<60%
7	16	23	22	24	23	18	18	19	19	119%
8	16,5	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<12	<73%
9	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
10	17	20	21	22	21	18	18	20	20	117%
11	15	NF								

**Tableau 8** : Ages de développement dans les différents domaines et quotient de développement.

Les résultats sont homogènes dans tous les domaines du développement avec des proportions de THR et HR de retards similaires quelques soient les domaines évalués(**Figure 5**).



**Figure 5** : Proportion des risques de retard en fonction des différents domaines du développement.

### 3.5. Critères de jugement secondaires

#### 3.5.1. Développement staturo-pondéral

Sur le plan de la croissance staturo-pondérale, 4/10 enfants (cas n°9 perdue de vue) avaient une cassure de la courbe staturo-pondérale avec des mesures anthropométriques <3<sup>e</sup> percentile pour le poids, la taille et le PC sauf pour le cas n°8 qui avait une taille au 10<sup>e</sup> percentile. Ces 4 enfants avaient une atteinte neurologique autre associée à la microcéphalie (cas n°2,3,6,8). La cassure staturo-pondérale avait eu lieu entre 7 et 12 mois. Ce retard de croissance ne s'accompagnait pas de syndrome de malabsorption, il était associé dans 4/4 des cas à des troubles de l'oralité (difficultés de la coordination mastication/déglutition). Pour le patient n°2 les explorations avaient permis le diagnostic d'une hypothyroïdie à 12 mois. Malgré la supplémentation en hormones thyroïdiennes, l'appétit restait fluctuant avec une alimentation principalement mixée à 22 mois.

Un bilan nutritionnel et endocrinien avaient été réalisés chez 3 des 4 enfants présentant une cassure staturo-pondérale :

- Il n'y avait pas d'anomalie de l'axe somatotrope avec une IGF1 normale, (test dynamique à la GH (GrowthHormon) non réalisé),
- Il n'y avait pas de carence d'apport : NFS, bilan martial, vitamine D, albumine et préalbumine normaux,
- Le bilan thyroïdien était normal pour les cas n° 3 et 8,
- La maladie cœliaque n'avait été recherchée que chez le cas n°2.

Les caractéristiques du bilan nutritionnel sont résumées dans le **Tableau 9**.

	Mesures anthropométriques	Bilan thyroïdien	IGF1	Maladie cœliaque	NFS	Bilan martial	Vit D	Albumine etPréalbumine
<b>2</b>	P <3 <sup>e</sup> p T <3 <sup>e</sup> p PC <3 <sup>e</sup> p	TSH élevée T4 normale	Normale	Non	Normale	Normal	Normale	Normale
<b>3</b>	P <3 <sup>e</sup> p T <3 <sup>e</sup> p PC <3 <sup>e</sup> p	Normal	Normale	NF	Normale	Normal	Normale	Normale
<b>6</b>	P <3 <sup>e</sup> p T <3 <sup>e</sup> p PC <3 <sup>e</sup> p	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
<b>8</b>	P <3 <sup>e</sup> p T 10 <sup>e</sup> p PC <3 <sup>e</sup> p	Normal	Normale	NF	Normale	Normal	Normale	Normale

**Tableau 9** : Evaluation nutritionnelle et endocrinienne (N : Normal, NF : Non Fait).

### 3.5.2. Déficit Neurosensoriel

Sur le plan ORL, les PEA à la naissance de tous les enfants étaient normaux.

Sur le plan ophtalmologique les FO avaient été réalisés chez 6 enfants et étaient normaux, en particulier pour les cas n°1, 2, 3 et 8 qui présentaient des anomalies cérébrales.

Les caractéristiques de la population au cours du suivi sont résumées dans le

**Tableau 10**.

anomalies cérébrales postnatales	Examen neurologique	EEG	Développement psychomoteur	IDE	Déficit NS	Retard SP
crocéphalie sions anoxo- hémiques NGC ifications	Hyperexcitabilité Quadriparésie spastique (MS > MI) Accès dystoniques Syndrome pyramidal Hypotonie axiale	Anormal (rythme rapides diffus et trop riche dans le sommeil stade II)	Régression des acquisitions à 5 mois Retard global Absence de tenue assise à 6 mois et de marche à 18 mois Absence de préhension volontaire à 9 mois Absence de mots à 24 mois	THR global QD-IDE < 50%	Non	Non
crocéphalie énésie partielle du rps calleux	Normal	Anormal (asynergie dans le sommeil calme en rapport avec l'agénésie du corps calleux)	Normal (pour un enfant atteint de T21)	THR global QD-IDE 64%	Non	12 mois
crocéphalie ifications rophie renchymateuse entriculomégalie stes	Quadriparésie spastique (MS > MI) Accès dystoniques Syndrome pyramidal Hypotonie axiale	Anormal (asymétrie avec un tracé plus lent à droite)	Retard global Absence de tenue assise à 6 mois et de marche à 18 mois Absence de préhension volontaire à 9 mois Absence de mots à 19 mois	THR global QD-IDE < 71%	Non	12 mois
crocéphalie post tale isolée	Normal	NF	Normal	Normal QD-IDE 120 %	Non	Non
crocéphalie isolée	Normal	NF	Normal	Normal QD-IDE 133 %	Non	Non
crocéphalie y microgyrie et agyrie rophie corticale entriculomégalie sions clastiques du rps calleux ifications	Hyperexcitabilité Quadriparésie spastique (MI > MS) Accès dystoniques Hypotonie axiale Syndrome pyramidal	Anormal (spasmes épileptiques)	Retard global Absence de tenue assise à 6 mois et de marche à 18 mois Absence de préhension volontaire à 9 mois Absence de mots à 20 mois	THR global QD-IDE < 60%	Non	7 mois et demi
crocéphalie isolée	Normal	Normal	Normal	Normal QD-IDE 119 %	Non	Non
crocéphalie ifications entriculomégalie rps calleux court y microgyrie	Quadriparésie spastique Accès dystoniques Syndrome pyramidal Hypotonie axiale	Normal	Retard global Absence de tenue assise à 6 mois et de marche à 18 mois Absence de préhension volontaire à 9 mois Absence de mots à 20 mois	THR global QD-IDE < 73%	Non	7 mois

## 4. DISCUSSION

Nous avons suivi 11 enfants ayant été exposés in utero au virus Zika et atteints de microcéphalie associée ou non à une autre atteinte cérébrale malformative entre Novembre 2016 et Août 2018.

### 4.1. Sur le plan neurologique

#### 4.1.1. Cas de microcéphalie isolée

Les enfants atteints d'une microcéphalie isolée avaient un examen neurologique et un développement neuro-psychomoteur normaux pour l'âge. Les scores de développement sociaux chez ces enfants ne mettaient pas en évidence de trouble autistique. Le Zika étant une maladie du neurodéveloppement, il est important de poursuivre l'évaluation de ces enfants à 3 et 6 ans avec tests psychométriques. Ils permettraient de dépister les troubles cognitifs plus tardifs comme la déficience mentale légère et les troubles des apprentissages lors de l'acquisition du langage oral, de la lecture et de l'écriture. En effet nous ne pouvons exclure l'existence d'un risque majoré chez ces enfants de présenter des difficultés tardives dans les acquisitions.

Parmi eux, deux enfants avaient également un RCIU harmonieux associé à la microcéphalie en période néonatale. La microcéphalie et le RCIU peuvent être retrouvés dans d'autres infections congénitales comme le CMV, la varicelle, la rubéole et de façon moins fréquente dans la toxoplasmose, l'herpès et la syphilis[39].

#### 4.1.2. Cas de microcéphalie associées à des malformations cérébrales.

Les enfants atteints de microcéphalie associée à une ou plusieurs malformations cérébrales avaient tous un examen pathologique à type de quadriparésie spastique prédominante aux membres supérieurs avec des accès dystoniques sauf le patient n°2. Cette particularité clinique avec atteinte préférentielle des membres supérieurs semble être caractéristique de l'atteinte congénitale du Zika. De plus, il semblerait que la dysmorphie faciale soit associée aux formes sévères. En effet, nous n'avons pas mis en évidence de dysmorphie ni d'atteinte cérébrale chez les foetus infectés au troisième trimestre de grossesse.

L'évaluation neuro-psychomotrice (IDE) montrait un très haut risque de retard dans tous les domaines testés pour ces enfants avec des scores non interprétables et correspondant à un âge de développement inférieur à 12 mois. Ces résultats sont similaires à ceux montrés par Alves LV et al. qui ont suivi 24 enfants atteints d'un SZC : tous les cas présentaient un examen neurologique pathologique avec une altération du développement psychomoteur sévère. Aucun des enfants n'avaient acquis le langage ou la marche entre 18 et 24 mois. Dans leur étude, le développement psychomoteur était évalué grâce au test de Denver qui étudie les mêmes axes du développement que l'IDE à savoir le développement psychosocial, le langage, la motricité globale et la motricité fine et adaptative. L'âge moyen à l'examen clinique était de 19,9 mois et les âges équivalents pour le langage, la motricité globale, la motricité fine et le développement social étaient respectivement de 2,1 mois, 2,7 mois, 3,1 mois et 3,4 mois[40].

Les lésions intracérébrales retrouvées étaient similaires à celles décrites dans la littérature à type d'anomalies de la gyration, ventriculomégalie, calcifications,

anomalie du corps calleux et kystes intracérébraux. Nous n'avions cependant pas retrouvé d'atteinte du cervelet[41-42].

Le cas n°1 présentait des lésions des NGC dans un contexte d'anoxo-ischémie cérébrale périnatale modérée responsables d'une atteinte motrice prédominante aux membres supérieurs. Il est difficile de déterminer la part de l'infection Zika congénitale dans son atteinte fonctionnelle mais les calcifications intracérébrales étaient en faveur d'une cause infectieuse associée à la souffrance périnatale.

Le cas n°2 présentait une agénésie du corps calleux qui pouvait rentrer dans le cadre de son anomalie chromosomique (T21) mais la microcéphalie n'est pas classiquement décrite dans ce syndrome. Son examen clinique et son développement psychomoteur étaient normaux pour un enfant atteint de T21 du même âge. En effet, les acquisitions des enfants atteints de T21 sont décalées par rapport aux autres enfants avec l'acquisition de la marche entre 2 et 3 ans et du langage entre 4 et 5 ans[43].

Comme dans notre étude, A. da Silva et al ont trouvé des anomalies électroencéphalographiques chez les enfants atteints d'un SZC. Ils ont étudié l'activité EEG entre 1 et 8 mois de 27 nourrissons atteints d'un SZC au Brésil : 48,1% avaient une activité cérébrale anormale sans décharge épileptiforme, 29,6% avaient une décharge focale et 22,2% une décharge épileptiforme multifocale[44].

Nous n'avions pas exclu dans notre étude les naissances prématurées. En effet il s'agissait de prématurité moyenne pour lequel le pronostic neurologique est favorable. L'infection aiguë au Zika pendant la grossesse est à risque de perte fœtale, d'oligoamnios et de prématurité. La prématurité seule ne pouvait expliquer l'atteinte

sévère du cas n°3, les lésions neurologiques (kystes et calcifications) étaient en faveur d'une cause infectieuse.

#### **4.2. Sur le plan de la croissance staturo-pondérale**

Dans notre étude, les enfants atteints d'un syndrome de Zika congénital (cas n° 2,3,6 et 8) présentaient un retard de croissance d'origine infectieuse sans autre étiologie retrouvée. Ces enfants présentaient un RCIU pouvant être expliqué par une atteinte inflammatoire du placenta altérant les échanges foeto-placentaires et la croissance fœtale par un mécanisme similaire à celui retrouvé dans les infections congénitales au CMV [45-46].

Nous pouvons supposer que ces enfants présentant un hypercatabolisme du fait de leur spasticité ont des besoins alimentaires accrus. Aucun d'entre eux n'avaient pu bénéficier d'une nutrition entérale ou parentérale du fait du refus des parents. Cependant les explorations biologiques réalisées n'avaient pas retrouvé de carence d'apport.

Nous n'avons pas objectivé de cause endocrinienne au retard de croissance. Cependant, l'exploration de l'axe somatotrope était incomplète puisqu'elle reposait sur le dosage de l'IGF1 seule et qu'il n'avait pas été réalisé de test dynamique. Nous ne pouvons donc pas exclure un déficit en GH chez ces enfants et il serait licite de faire des explorations complémentaires après 2 ans afin de déterminer si une supplémentation en hormone de croissance est nécessaire.

Il existait néanmoins des troubles de l'oralité chez 4 des 5 enfants présentant un retard de croissance. LealMet al. ont montré chez 9 enfants brésiliens atteints d'un SZC avec dysphagie causée par des lésions neurologiques corticales et

extrapyramidales, une désorganisation de la déglutition volontaire. Ce dysfonctionnement entraînait un débordement prématuré du bolus alimentaire et un risque accru d'inhalation avant que la déglutition ne soit déclenchée. Ceci serait compatible avec des altérations sensorielles de la cavité buccale, du pharynx et du larynx[47].

#### **4.3. Sur le plan neurosensoriel**

Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, nous n'avons pas mis en évidence d'atteinte oculaire dans notre étude. Selon deux études brésiliennes, une atteinte ophtalmique était présente dans 80% des cas de SZC durant l'épidémie en 2015 [48-49].

De plus, nous n'avons pas retrouvé d'altération de l'audition contrairement à Leal M. et al ; qui estiment que la perte auditive est présente chez 6 à 9% des enfants atteints d'un SZC avec un pourcentage similaire aux autres causes virales de perte auditive congénitale[50].

#### **4.4. Sur le plan immunologique**

Sur le plan immunologique, tous les prélèvements néonataux étaient négatifs mais peu avaient été réalisés dans les 48 premières heures de vie. Les résultats d'amniocentèse avaient montré pour deux patients très gravement atteints sur le plan neurologique (cas n°3 et 6) la présence du ZIKV dans le liquide amniotique. La RT-PCR ZIKV du liquide amniotique était négative pour les patients moins sévèrement atteints (patients n°5, 7 et 10). Cependant, nous ne pouvons exclure la présence du

ZIKV dans le liquide amniotique au moment de l'infection aiguë, l'amniocentèse ayant été réalisée au 3<sup>e</sup> trimestre, à distance de l'infection pour ces patients.

Les bilans néonataux n'ont pas été réalisés selon les recommandations de Décembre 2017 du HCSP sur la prise en charge des nouveau-nés ayant une infection congénitale Zika confirmée ou probable car elles ont été émises après la date d'inclusion de notre dernier patient.

Dans notre étude, la majorité des enfants avaient une sérologie Zika négative à 18 mois. Toutefois, ils avaient une infection congénitale probable selon les recommandations du HCSP car ils étaient symptomatiques (microcéphalie et/ou anomalie cérébrale) et ont été exposés au Zika pendant la grossesse. Nous pouvons nous interroger sur l'intérêt de réaliser une sérologie après 12 mois visant à dépister les infections congénitales possibles chez les enfants asymptomatiques ayant été exposés in utero au Zika alors que les enfants présentant un SZC clinique ont une sérologie négative dans notre étude. Par conséquent, il n'est pas exclu que les enfants asymptomatique exposés avec une sérologie Zika négative développent des déficits neurosensoriels à plus long terme pouvant rentrer dans le cadre d'un SZC.

A l'heure actuelle, les tests optimaux, les types d'échantillons à tester et le calendrier de dépistage de l'infection par le virus Zika congénital sont inconnus. Deux études récentes ont décrit un petit nombre de nourrissons présentant des signes cliniques évocateurs de SZC : elles mettaient en évidence des résultats de tests de laboratoire visant à détecter une infection par le virus Zika négatifs. En effet, on ignore si la réponse immunitaire des IgM de certains foetus infectés au début de la gestation est présente [51-53]. Cela suggère une susceptibilité immunogénétique vis-à-vis du

Zika similaire à celle qui a pu être démontrée vis-à-vis du virus de l'hépatite B ou du CMV chez les patients immunodéprimés[54].

#### **4.5. Limites**

Notre étude présente plusieurs limites. Nous avons tout d'abord un petit nombre de patients suivis. Nous déplorons une perte de vue précoce à 5 mois et deux pertes de vue tardives parmi les onze enfants initialement inclus. Pour les cas n° 9 et 11, il s'agissait d'enfants en bonne santé avec un examen neurologique et un développement psychomoteur normaux pour l'âge mais nous ne pouvons éliminer l'apparition de déficits au cours du temps. Pour le cas n°6, il s'agissait d'un tableau de SZC très sévère pour lequel nous n'avons pas pu réaliser de bilan explorant le retard de croissance.

Les modalités de l'évaluation neuro-psychomotrice pourraient induire un biais d'information par l'approximation subjective parentale des facultés de leur nourrisson.

#### **4.6. Perspectives**

Une étude prospective de plus grande ampleur : ZIKA-DFA-BB est actuellement en cours sur les Antilles et la Guyane. Elle devrait permettre de mieux caractériser le devenir des enfants exposés au Zika in utero par rapport à la population générale Antillaise. Un des enjeux majeurs sera l'interprétation des sérologies des enfants asymptomatiques et de savoir si en cas de positivité ils sont plus à risque de développer des troubles des apprentissages.

Il est fort probable que suite à l'épidémie de Zika, on assiste à une augmentation du nombre d'enfants ayant des déficits légers à moyens aux âges préscolaires et qui étaient asymptomatiques dans leurs deux premières années de vie. Il serait donc nécessaire d'anticiper dès à présent la prise en charge de ces enfants en recrutant du personnel médical et paramédical pour ouvrir des structures d'accueil car les ressources disponibles actuellement sont insuffisantes.

Il serait intéressant de proposer des critères diagnostiques majeurs et mineurs orientant vers un SZC afin de mieux caractériser le polymorphisme de cette maladie du neuro développement :

- Critères majeurs :
  - Infection congénitale au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> trimestre,
  - Microcéphalie sévère <3<sup>e</sup> percentile associée à une ou plusieurs malformations cérébrales,
  - Dymorphie faciale,
  - Anomalie de la gyration,
  - Quadriparésie spastique prédominante aux membres supérieurs,
  - Retard staturo-pondéral avec troubles de l'oralité.
- Critères mineurs :
  - Infection congénitale au 3<sup>e</sup> trimestre,
  - Microcéphalie isolée,
  - Troubles neurosensoriels.

## 5. CONCLUSION

Le devenir des enfants exposés au virus Zika pendant la grossesse est une préoccupation majeure de santé à l'heure actuelle. Peu d'études ont étudié l'évolution clinique au cours du temps de ces enfants.

Notre étude a montré que les enfants atteints d'une microcéphalie isolée avaient un examen clinique et un développement psychomoteur normaux à moyen terme. Les enfants atteints d'une malformation cérébrale associée à la microcéphalie présentaient un examen neurologique pathologique avec un très haut risque de retard dans les acquisitions neuro-psychomotrices. Ils présentaient également un retard de la croissance staturo-pondérale sans étiologie hormonale ou carencielle objectivées. Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, nous n'avons pas mis en évidence de trouble neurosensoriel qui aurait pu compléter la présentation clinique classique du SZC. Dans l'optique de préciser la définition du SZC, nous proposons une hiérarchisation des caractéristiques cliniques en critères diagnostiques majeurs et mineurs.

Les limites de notre étude portent sur le faible nombre de patients et la durée du suivi ayant engendré des perdus de vue. Toutefois, l'étude ZIKA-DFA-BB en cours de réalisation par le Centre d'Investigation Clinique des Antilles et de la Guyane (Inserm 1424) devrait permettre d'apporter de nouvelles précisions sur le devenir des enfants exposés in utero au Zika sur l'ensemble de la région Antilles et Guyane pendant l'épidémie qui a touché ces territoires.

Les risques à long terme de cette pathologie neurodéveloppementale récente sont encore inconnus. Ainsi, tous les enfants nés de femmes ayant eu une séroconversion Zika pendant la grossesse même sans microcéphalie ou malformation cérébrale devraient disposer d'un dépistage des séquelles neurosensorielles, des déficits intellectuels ainsi que des troubles des apprentissages et du spectre autistique. Il s'agirait de réaliser un suivi neurologique prolongé quel que soit leur statut sérologique du fait d'une probable susceptibilité immunogénétique au Zika.

Par conséquent, il serait intéressant de développer un réseau de suivi dédié en collaboration avec les CAMPS et les pédiatres libéraux afin de détecter et de prendre en charge précocement les troubles neurodéveloppementaux liés au Zika.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

- [1] World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. *Saudi medical journal*. 2016; 37:332–333.
- [2] Dick, G., Kitchen, S. and Haddow, A. (1952). Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(5), pp.509-520.
- [3] MacNamara, F. (1954). Zika virus : A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 48(2), pp.139-145.
- [4] Duffy, M., Chen, T., Hancock, W., Powers, A., Kool, J., Lanciotti, R., Pretrick, M., Marfel, M., Holzbauer, S., Dubray, C., Guillaumot, L., Griggs, A., Bel, M., Lambert, A., Laven, J., Kosoy, O., Panella, A., Biggerstaff, B., Fischer, M. and Hayes, E. (2009). Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New England Journal of Medicine*, 360(24), pp.2536-2543.
- [5] Roth, A., Mercier, A., Lepers, C., Hoy, D., Duituturaga, S., Benyon, E., Guillaumot, L. and Souarès, Y. (2014). Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance*, 19(41).
- [6] Tognarelli, J., Ulloa, S., Villagra, E., Lagos, J., Aguayo, C., Fasce, R., Parra, B., Mora, J., Becerra, N., Lagos, N., Vera, L., Olivares, B., Vilches, M. and Fernández, J. (2015). A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Archives of Virology*, 161(3), pp.665-668.
- [7] Dupont-Rouzeyrol, M., O'Connor, O., Calvez, E., Daurès, M., John, M., Grangeon, J. and Gourinat, A. (2015). Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. *Emerging Infectious Diseases*, 21(2), pp.381-382.
- [8] Fauci, A. and Morens, D. (2016). Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. *New England Journal of Medicine*, 374(7), pp.601-604.
- [9] Lanciotti, R., Kosoy, O., Laven, J., Velez, J., Lambert, A., Johnson, A., Stanfield, S. and Duffy, M. (2008). Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8), pp.1232-1239.

- [10] Hamel, R., Dejarnac, O., Wichit, S., Ekchariyawat, P., Neyret, A., Luplertlop, N., Perera-Lecoin, M., Surasombatpattana, P., Talignani, L., Thomas, F., Cao-Lormeau, V., Choumet, V., Briant, L., Desprès, P., Amara, A., Yssel, H. and Missé, D. (2015). Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *Journal of Virology*, 89(17), pp.8880-8896.
- [11] Buckley, A. and Gould, E. (1988). Detection of Virus-specific Antigen in the Nuclei or Nucleoli of Cells Infected with Zika or Langkat Virus. *Journal of General Virology*, 69(8), pp.1913-1920.
- [12] Cugola, F., Fernandes, I., Russo, F., Freitas, B., Dias, J., Guimarães, K., Benazzato, C., Almeida, N., Pignatari, G., Romero, S., Polonio, C., Cunha, I., Freitas, C., Brandão, W., Rossato, C., Andrade, D., Faria, D., Garcez, A., Buchpigel, C., Braconi, C., Mendes, E., Sall, A., Zanotto, P., Peron, J., Muotri, A. and Beltrão-Braga, P. (2016). The Brazilian Zika virus strain causes birthdefects in experimentalmodels. *Nature*, 534(7606), pp.267-271.
- [13] Garcez, P., Loiola, E., Madeiro da Costa, R., Higa, L., Trindade, P., Delvecchio, R., Nascimento, J., Brindeiro, R., Tanuri, A. and Rehen, S. (2016). Zika virus impairs growth in humanneurospheres and brainorganoids. *Science*, 352(6287), pp.816-818.
- [14] El Costa, H., Gouilly, J., Mansuy, J., Chen, Q., Levy, C., Cartron, G., Veas, F., Al-Daccak, R., Izopet, J. and Jabrane-Ferrat, N. (2016). ZIKA virus revealsbroad tissue and celltropismduring the first trimester of pregnancy. *Scientific Reports*, 6(1).
- [15] Marchette, N., Garcia, R. and Rudnick, A. (1969). Isolation of Zika Virus from *AedesAegypti* Mosquitoes in Malaysia \*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 18(3), pp.411-415.
- [16] Hayes, E. (2009). Zika Virus Outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 15(9), pp.1347-1350.
- [17] Grard, G., Caron, M., Mombo, I., Nkoghe, D., Mboui Ondo, S., Jiolle, D., Fontenille, D., Paupy, C. and Leroy, E. (2014). Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedesalbopictus*? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(2), p.e2681.
- [18] Besnard, M., Lastère, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V. and Musso, D. (2014). Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*, 19(13), p.20751.

- [19] Foy, B., Kobylinski, K., Foy, J., Blitvich, B., Travassos da Rosa, A., Haddow, A., Lanciotti, R. and Tesh, R. (2011). Probable Non–Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 17(5), pp.880-882.
- [20] Oliveira Melo, A., Malinger, G., Ximenes, R., Szejnfeld, P., Alves Sampaio, S. and Bispo de Filippis, A. (2016). Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47(1), pp.6-7.
- [21] Besnard, M., Lastère, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V. and Musso, D. (2014). Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*, 19(13), p.20751.
- [22] Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A. and Cao-Lormeau, V. (2015). Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 21(2), pp.359-361.
- [23] Musso, D., Nhan, T., Robin, E., Roche, C., Bierlaire, D., Zisou, K., Shan Yan, A., Cao-Lormeau, V. and Broult, J. (2014). Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance*, 19(14), p.20761.
- [24] Leung GH, Baird RW, Druce J, Anstey NM. Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46:460–4.
- [25] US Food and Drug Administration. Recommendations for donor screening, deferral, and product management to reduce the risk of transfusion transmission of Zika virus, recommendations for industry[Internet]. 2016 [cité le 16 février 2018]. Disponibles sur :<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM486360.pdf>
- [26] Gallian, P., Cabié, A., Richard, P., Paturel, L., Charrel, R., Pastorino, B., Leparç-Goffart, I., Tiberghien, P. and de Lamballerie, X. (2016). Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood*, 129(2), pp.263-266.
- [27] Simpson, D. (1964). Zika virus infection in man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 58(4), pp.339-348.
- [28] Moore, C., Staples, J., Dobyns, W., Pessoa, A., Ventura, C., Fonseca, E., Ribeiro, E., Ventura, L., Neto, N., Arena, J. and Rasmussen, S. (2017).

Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics*, 171(3), p.288.

- [29] Centers for Disease Control and Prevention. Updated diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US public health laboratories[Internet]. 2016 [cité le 7 février 2018]. <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf>
- [30] Meaney-Delman, D., Oduyebo, T., Polen, K., White, J., Bingham, A., Slavinski, S., Heberlein-Larson, L., St. George, K., Rakeman, J., Hills, S., Olson, C., Adamski, A., Culver Barlow, L., Lee, E., Likos, A., Muñoz, J., Petersen, E., Dufort, E., Dean, A., Cortese, M., Santiago, G., Bhatnagar, J., Powers, A., Zaki, S., Petersen, L., Jamieson, D. and Honein, M. (2016). Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstetrics&Gynecology*, 128(4), pp.724-730.
- [31] Oliveira, D., Almeida, F., Durigon, E., Mendes, É., Braconi, C., Marchetti, I., Andreatta-Santos, R., Cunha, M., Alves, R., Pereira, L., Melo, S., Neto, D., Mesquita, F., Araujo, D., Favoretto, S., Sáfiadi, M., Ferreira, L., Zanotto, P., Botosso, V. and Berezin, E. (2016). Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection. *New England Journal of Medicine*, 375(12), pp.1202-1204.
- [32] Paz-Bailey, G., Rosenberg, E., Doyle, K., Munoz-Jordan, J., Santiago, G., Klein, L., Perez-Padilla, J., Medina, F., Waterman, S., Gubern, C., Alvarado, L. and Sharp, T. (2017). Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*.
- [33] Fonseca, K., Drebot, M., MacDonald, J., Lindsay, R., Pabbaraju, K., Tellier, R., Wong, S., Meatherall, B., Webster, P. and Zarra, D. (2014). First Case of Zika Virus Infection in a Returning Canadian Traveler. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(5), pp.1035-1038.
- [34] Alera, M., Hermann, L., Tac-An, I., Klungthong, C., Rutvisuttinunt, W., Manasatienkij, W., Villa, D., Thaisomboonsuk, B., Velasco, J., Chinnawirotpisan, P., Lago, C., Roque, V., Macareo, L., Srikiatkachorn, A., Fernandez, S. and Yoon, I. (2015). Zika Virus Infection, Philippines, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 21(4), pp.722-724.
- [35] Hcsp.fr. (2018). Prévention de la transmission sexuelle du virus Zika – Actualisation[Internet]. 2018 [cité le 5 mai 2018] Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=565>.
- [36] Summers, D., Acosta, R. and Acosta, A. (2015). Zika Virus in an American Recreational Traveler. *Journal of Travel Medicine*, 22(5), pp.338-340.

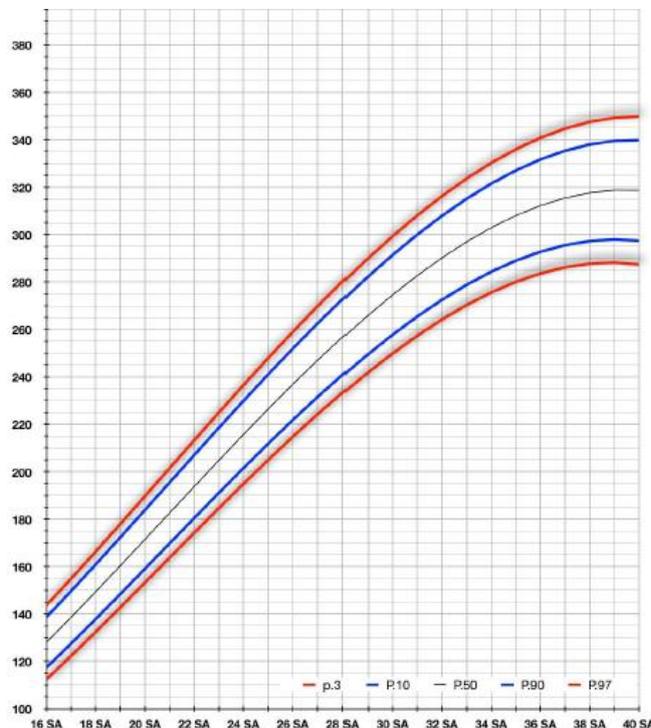
- [37] Cire Antilles Guyane. Surveillance du virus Zika aux Antilles Guyane Situation épidémiologique. Point épidémiologique. 2017;1
- [38] Lacazette, A. La séroconversion maternelle par le virus Zika est-elle liée à la survenue d'un type spécifique de malformation cérébrale fœtale de découverte anténatale en Guadeloupe lors de l'épidémie Zika en 2016.
- [39] Cordier, A., Nedellec, S., Benachi, A., Frydman, R. and Picone, O. (2011). Quels arguments pour déterminer l'origine infectieuse d'un retard de croissance intra-utérin ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 40(2), pp.109-115.
- [40] Alves, L., Paredes, C., Silva, G., Mello, J. and Alves, J. (2018). Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open*, 8(7), p.e021304.
- [41] Hazin, A., Poretti, A., Di Cavalcanti Souza Cruz, D., Tenorio, M., van der Linden, A., Pena, L., Brito, C., Gil, L., de Barros Miranda-Filho, D., Marques, E., Turchi Martelli, C., Alves, J. and Huisman, T. (2016). Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *New England Journal of Medicine*, 374(22), pp.2193-2195.
- [42] Soares de Oliveira-Szejnfeld, P., Levine, D., Melo, A., Amorim, M., Batista, A., Chimelli, L., Tanuri, A., Aguiar, R., Malinger, G., Ximenes, R., Robertson, R., Szejnfeld, J. and Tovar-Moll, F. (2016). Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology*, 281(1), pp.203-218.
- [43] Noack, N. (1997). Éléments de réflexion sur le développement et les caractéristiques psychomotrices du sujet porteur d'une trisomie 21. *EVOLUTIONS psychomotrices - Vol. 9 - n° 36 -*, pp.59-81.
- [44] Moura da Silva, A., Ganz, J., Sousa, P., Doriqui, M., Ribeiro, M., Branco, M., Queiroz, R., Pacheco, M., Vieira da Costa, F., Silva, F., Simões, V., Pacheco, M., Lamy-Filho, F., Lamy, Z. and Soares de Brito e Alves, M. (2016). Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, 22(11), pp.1953-1956.
- [45] Julander, J., Siddharthan, V., Park, A., Preston, E., Mathur, P., Bertolio, M., Wang, H., Zukor, K., Van Wettere, A., Sinex, D. and Morrey, J. (2018). Consequences of in utero exposure to Zika virus in offspring of AG129 mice. *Scientific Reports*, 8(1).

- [46] Hamilton, S., Scott, G., Naing, Z., Iwasenko, J., Hall, B., Graf, N., Arbuckle, S., Craig, M. and Rawlinson, W. (2012). Human Cytomegalovirus-Induces Cytokine Changes in the Placenta with Implications for Adverse Pregnancy Outcomes. *PLoS ONE*, 7(12), p.e52899.
- [47] Leal, M., van der Linden, V., Bezerra, T., de Valois, L., Borges, A., Antunes, M., Brandt, K., Moura, C., Rodrigues, L. and Ximenes, C. (2017). Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, 23(8), pp.1253-1259.
- [48] de Paula Freitas, B., de Oliveira Dias, J., Prazeres, J., Sacramento, G., Ko, A., Maia, M. and Belfort, R. (2016). Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology*, 134(5), p.529.
- [49] de Oliveira Dias, J., Ventura, C., Borba, P., de Paula Freitas, B., Pierroti, L., do Nascimento, A., de Moraes, N., Maia, M. and Belfort, R. (2017). Infants with congenital Zika syndrome and ocular findings from São Paulo, Brazil. *Retinal Cases & Brief Reports*, p.1.
- [50] Leal, M., Muniz, L., Ferreira, T., Santos, C., Almeida, L., Van Der Linden, V., Ramos, R., Rodrigues, L. and Neto, S. (2016). Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(34), pp.917-919.
- [51] Montarroyos UR, de Melo AP, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: Preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2016 ;16(12):1356–1363.
- [52] Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro ST, Batista AG, Ferreira T, Dos Santos MP, Sampaio VV, Moura SR, Rabello LP, Gonzaga CE, Malingier G, Ximenes R, de Oliveira-Szejnfeld PS, Tovar-Moll F, Chimelli L, Silveira PP, Delvechio R, Higa L, Campanati L, Nogueira RM, Filippis AM, Szejnfeld J, Voloch CM, Ferreira OC Jr, Brindeiro RM, Tanuri A. Congenital Zika virus infection : Beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol* 2016 ;73(12):1407–1416.
- [53] Alford CA, Foft JW, Blankenship WJ, Cassady G, Benton JW. Subclinical central nervous system disease of neonates: A prospective study of infants born with increased levels of IgM. *J Pediatr* 1969;75:1167–1178.
- [54] CHUV. (2018). Immunogénétique des maladies infectieuses [Internet]. 2018 [cité le 5 mai 2018] Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/min/min-home/recherche/axes-de-recherche/immunogenetique-des-maladies-infectieuses>

## 7. ANNEXES

**Annexe 1** : Table et courbe de périmètre céphalique fœtal en fonction du terme – *Collège Français d’Echographie Fœtale*

P.C.	p.3	P.10	P.50	P.90	P.97
16 SA	112,4	117,4	128,0	138,6	143,6
	122,3	127,5	138,6	149,6	154,9
18 SA	132,4	137,8	149,4	160,9	166,3
	142,8	148,4	160,4	172,3	177,9
20 SA	153,2	159,0	171,4	183,9	189,7
	163,7	169,7	182,6	195,4	201,5
22 SA	174,2	180,4	193,7	207,0	213,3
	184,6	191,1	204,8	218,5	225,0
24 SA	194,9	201,5	215,7	229,9	236,5
	204,9	211,8	226,4	241,0	247,9
26 SA	214,7	221,8	236,9	251,9	259,0
	224,2	231,5	247,0	262,5	269,7
28 SA	233,2	240,7	256,7	272,6	280,1
	241,8	249,5	265,9	282,3	290,0
30 SA	249,9	257,8	274,6	291,4	299,3
	257,4	265,5	282,7	300,0	308,1
32 SA	264,2	272,5	290,2	307,9	316,2
	270,3	278,8	297,0	315,1	323,6
34 SA	275,6	284,3	302,9	321,5	330,2
	280,1	289,0	308,0	327,1	336,0
36 SA	283,6	292,8	312,2	331,7	340,9
	286,2	295,5	315,5	335,4	344,7
38 SA	287,7	297,3	317,7	338,0	347,6
	288,2	297,9	318,7	339,5	349,3
40 SA	287,4	297,4	318,6	339,9	349,9



**Annexe 2** :Table du diamètre du corps calleux fœtal en fonction du terme. *Collège Français d’Echographie Fœtale*

Gestational age (weeks)	Raw data (mm)				Smoothing data (percentiles) (mm)							
	N	Mean	Standard deviation	Median	1 <sup>st</sup>	3 <sup>rd</sup>	10 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	97 <sup>th</sup>	99 <sup>th</sup>	
17	30	10.07	1.90	9.90	6.49	7.02	7.79	9.60	11.70	12.79	13.64	
18	67	12.44	1.79	12.60	9.33	10.01	10.97	13.17	15.58	16.78	17.70	
19	44	15.20	1.84	14.95	12.52	13.28	14.34	16.73	19.27	20.51	21.45	
20	50	20.19	2.01	20.40	15.87	16.65	17.74	20.14	22.68	23.90	24.83	
21	440	23.64	1.75	23.60	18.96	19.74	20.81	23.17	25.64	26.82	27.72	
22	1433	26.69	1.79	25.70	21.47	22.26	23.33	25.68	28.11	29.27	30.14	
23	655	27.57	1.90	27.70	23.48	24.29	25.40	27.81	30.29	31.46	32.34	
24	208	29.49	2.03	29.55	25.24	26.09	27.24	29.75	32.30	33.51	34.42	
25	83	31.76	2.23	32.00	26.86	27.75	28.94	31.53	34.16	35.41	36.34	
26	68	33.40	2.31	33.30	28.38	29.28	30.50	33.15	35.85	37.12	38.08	
27	82	34.44	2.15	34.55	29.79	30.70	31.94	34.63	37.37	38.66	39.63	
28	59	36.21	2.29	36.00	31.09	32.01	33.26	35.97	38.74	40.05	41.04	
29	32	36.83	2.09	36.70	32.29	33.21	34.47	37.21	40.00	41.32	42.32	
30	52	38.14	1.88	38.15	33.39	34.32	35.58	38.34	41.16	42.50	43.51	
31	168	39.73	2.15	40.00	34.40	35.33	36.61	39.39	42.24	43.60	44.62	
32	466	40.43	2.15	40.10	35.33	36.27	37.56	40.38	43.27	44.64	45.68	
33	152	41.03	2.42	40.95	36.20	37.16	38.47	41.32	44.25	45.65	46.70	
34	42	42.01	2.31	42.05	37.06	38.03	39.35	42.25	45.22	46.64	47.71	
35	10	42.83	2.66	42.85	37.91	38.89	40.23	43.16	46.18	47.62	48.71	
36	15	43.41	2.40	43.80	38.75	39.74	41.10	44.07	47.13	48.60	49.70	

## Annexe 3 : Inventaire du développement de l'enfant : le questionnaire

**INVENTAIRE DU DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT (IDE)**  
 Adaptation française du Child Development Inventory (CDI) d'IRETON, H.  
 par DUYME, M. et CAPRON, C.  
**IDE - Profil**

### INFORMATIONS A L'INTENTION DES PARENTS

Les observations des parents sur leurs enfants peuvent apporter des informations importantes sur leur développement. L'INVENTAIRE DU DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT (IDE) se compose de descriptions des activités des jeunes enfants. Vous devez répondre OUI ou NON en fonction de ce que fait effectivement votre enfant. Cet inventaire peut permettre de mieux comprendre le développement de votre enfant et ses besoins.

### Instructions

Vous devez lire attentivement chacune des descriptions et cocher la réponse "OUI" ou "NON".

- Vous cochez "OUI" :
  - si la description traduit le comportement actuel de votre enfant,
  - si ce comportement traduit ce que votre enfant faisait lorsqu'il était plus jeune, comme babiller ou marcher à 4 pattes, par exemple.
- Vous cochez "NON" :
  - si la description ne traduit pas le comportement de votre enfant,
  - si ce comportement traduit ce que votre enfant commence juste à faire, ou s'il arrive à le faire seulement quelquefois

Cet inventaire concerne les enfants de 15 mois à 6 ans et demi : il est donc normal, pour les enfants jeunes, de ne pas répondre OUI à toutes les descriptions.

En remplissant le questionnaire, vous pouvez rencontrer des difficultés de lecture ou de compréhension. Dans ce cas, n'hésitez pas à demander plus d'informations à la personne qui vous a donné ce questionnaire.

<b>Partie AP</b>		
OUI	NON	
SO	-	Est attentif à ce qui se passe autour de lui, écoute les autres. Porte de l'intérêt à son image dans le miroir. Ou, le faisait avant. Montre de l'affection envers les autres enfants. Montre de l'affection : prend dans ses bras, embrasse.
AU		Mange seul un gâteau ou un biscuit. Enlève ses chaussettes. Mâche la nourriture. Saisit une cuillère par le manche.
MG		Tient debout sans se tenir. Contourne les meubles ou son lit en s'y raccrochant. Ou, marche. S'assied sans soutien. Se met debout seul sans se faire aider par quelqu'un.
MF		Prend les objets d'une main. Tient deux objets en même temps, un dans chaque main. Utilise ses deux mains pour saisir un objet de grande taille. Prend les petits objets comme un pétale de céréale, un grain de riz ... en utilisant le pouce et un autre doigt. Passe un objet d'une main à l'autre.
LEX		« Babille » : fait des suites de sons comme s'il faisait des phrases. Ou, le faisait lorsqu'il était plus jeune. Montre les objets.
ICO		Répond à son nom ; se retourne et regarde. Imite certains des sons que vous faites. Ou, le faisait étant plus jeune. Généralement, vient quand on l'appelle. Fait un geste de la main pour dire au revoir. Comprend « Non, Non » et arrête son activité, au moins, un petit moment.

*Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions*  
 et **TOURNEZ LA PAGE SVP.** Merci

NON si ce comportement traduit ce que votre enfant *doit* faire, ou s'il le fait *seulement quelquefois*.  
 NON si la phrase ne décrit pas le comportement de  
 EU si l'énoncé décrit le comportement actuel de votre  
 enfant, ou si ce comportement n'est pas celui qu'il fait  
 habituellement.

### Partie A

Témoinne de la sympathie envers les autres  
 enfants, essaie de les aider et de les  
 consoler.

Parfois, dit « non » quand il n'est pas  
 d'accord.

Fait ou construit des choses avec d'autres  
 enfants.

Veut une poupée, un nounours, une couverture  
 (un « doudou ») pour aller au lit, etc. Ou, le  
 demandait étant plus jeune.

Obéit généralement quand on lui demande de  
 faire ou de ne pas faire quelque chose.  
 Joue avec d'autres enfants, fait des choses avec eux.

Fait semblant de faire des activités de la vie  
 quotidienne, comme parler au téléphone ou  
 dormir. Ou, le faisait avant.

Prête généralement ses jouets ou d'autres  
 affaires, même si parfois il peut se disputer  
 à ce propos.

Généralement, tient compte des recommandes et  
 arrête de mal se comporter.

Mange seul avec une cuillère.

Mange avec une cuillère, renversant peu ou  
 plus.

Ouvre les portes en tournant la poignée et en  
 la tirant.

Porte un verre ou une tasse à sa bouche et boit.

	OUI	NON	LEX
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>OUI NON</b>
Tend son assiette vide à l'adulte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se souvient ou sont rangés les objets dans la maison.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilise parfois un seau ou un autre recipient pour transporter les choses. Ou, le faisait, étant plus jeune.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Essaye de mettre ses chaussures seul. Ou, les met seul.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monte sur une chaise ou un tabouret pour atteindre les choses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>MG</b>		
Marche sans se faire aider.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lance un ballon tout en restant debout, sans tomber.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Court.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Donne des coups de pied dans un ballon. Monte sur les jeux mis à disposition des enfants dans les aires de jeux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se retourne du dos sur le ventre ou du ventre sur le dos (ou le faisait quand il était plus jeune).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Court correctement sans tomber.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grimpe et s'assied seul sur une chaise d'adulte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Montre un bon équilibre et une bonne coordination dans des activités physiques telles que courir, grimper et sauter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>MF</b>		
Construit une tour composée de deux cubes ou plus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gribouille avec un crayon ou un stylo. Ou bien, le faisait avant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tourne les pages des livres d'enfants, une par une.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilise une main plus que l'autre, préfère utiliser cette main.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prend deux petits jouets d'une seule main.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vous appelle : « maman » ou « papa » ou y  
donne un nom similaire.

Emploie au minimum 2 mots en plus des m  
« maman » ou « papa ».

A au moins 10 mots de vocabulaire.

Utilise au moins 5 noms d'objets familiers.

Lorsqu'il parle d'objets lui appartenant,  
emploie les mots : « mon », « ma », « le  
mien » ou « la mienne ».

Pour en demander plus, s'exprime avec des  
mots et dit « plus », « un autre » ou  
« encore ».

Demande à boire ou à manger en utilisant d  
mots ou des sons.

Utilise 2 ou 3 mots ou plus dans ses phrases;  
Dans les livres d'images, nomme quelques  
objets familiers.

### ICO

Quand on le lui demande, montre au moins  
parties du corps humain comme les yeux  
nez, la bouche, les mains ou les pieds.  
Comprend ce que « enlever » et « mettre »  
signifient.

Répond de manière appropriée « oui » ou  
« non » à des questions simples.

Suit 2 parties d'une instruction comme, par  
exemple : « Va dans ta chambre et appor  
moi... ».

Suit des ordres simples.

Comprend les mots « ouvre » et « ferme »,  
« referme », et indique les directions en  
utilisant ces mots.

Généralement, vous tend un jouet quand vo  
le lui demandez.

Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions  
et **TOURNEZ LA PAGE SVP. Merci.**

RAPPEL :  
 - vous cochez NON si ce comportement traduit ce que votre enfant *commence juste à faire*, ou s'il le fait *seulement quelquefois*.  
 - vous cochez NON si la phrase ne décrit pas le comportement de votre enfant, - vous cochez OUI si l'enfant décrit le comportement actuel de votre enfant,  
 - si ce comportement décrit ce que faisait votre enfant quand il était plus jeune.

### Partie B

- SO
- OUI NON
- Accueille son entourage en employant des mots comme « bonjour », « salut » ou une expression similaire.
- Aide un peu aux tâches ménagères.
- Demande de l'aide au cours d'une tâche.
- Reconnaît les adultes familiers et leur tend les bras.
- Dit « regarde », « regarde-moi » lorsqu'il fait quelque chose.
- Comprend « attends une minute » et attend patiemment pour un temps court.
- Exprime ses plaintes avec des mots.
- AU
- Se lave et s'essuie les mains.
- Mange avec une fourchette.
- Enlève ses chaussures et ses chaussettes.
- Ouvre sa fermeture éclair.
- Nettoie ce qu'il renverse avec une éponge ou un chiffon.

- LCO
- OUI NON
- Comprend le sens de « vers le haut », « en haut » et « vers le bas », « en bas ».
- Emploie les mots « grand » et « petit ».
- Donne au moins son prénom quand on lui demande : « Quel est ton nom ? ».
- Comprend la signification d'au moins 3 mots de position tels que : « dans », « sur », « sous », « à côté » ...
- Dit quand quelque chose est lourd.
- Répond aux questions telles que : « Que dit un minou ? ... un toutou ? ... un carard ? ».
- Exprime par des mots ce qu'il aime et ce qu'il n'aime pas.

- MG
- OUI NON
- Court sans problème, négocie bien les virages et peut s'arrêter de façon brusquée.
- Monte et descend les escaliers tout seul.
- Monte à l'échelle du toboggan et se laisse glisser sans se faire aider.
- MF
- Construit une tour de cinq cubes ou plus.
- Gribouille selon un mouvement circulaire. Ou, le faisait étant plus jeune.
- Dévisse et visse les bouchons des pots ou des bouteilles.

- LEX
- Indique l'action en cours lorsqu'il regarde les images d'un livre, par exemple, déclare « le minou est en train de manger ».
- Emploie la négation dans des phrases.
- Formule des phrases composées d'au moins 4 mots.
- Utilise au moins un des mots suivants : « moi », « je », « il », « elle », « tu » ou « ça ».
- A un vocabulaire d'au moins 20 mots.
- Sait parler à voix basse.
- Utilise : « s'il te plaît » et « merci » de façon appropriée.
- Nomme, quand on le lui demande, au moins 5 parties du corps humain comme les yeux, le nez, la bouche, les mains ou les pieds.

Si vous avez répondu NON à toutes les questions de cette page, rendez le questionnaire. Merci.

Si vous avez répondu que vous avez répondu à toutes les questions et TOURNEZ LA PAGE SVP. Merci.

**RAPPEL :**  
 - vous cochez **NON** si ce comportement traduit ce que votre enfant *commence juste à faire*, ou s'il *le fait seulement quelquefois*.  
 - vous cochez **NON** si la phrase ne décrit pas le comportement de votre enfant, - vous cochez **OUI** si l'enonce décrit le comportement actuel de votre enfant,  
 - si ce comportement décrit ce que faisait votre enfant quand il était plus jeune.

### Partie C

- SO**
- OUI**  **NON**
- « Rappelle » ou parle de ce que font les autres enfants.
- Dit « je ne peux pas » ou « je ne sais pas », ou encore « fais-le ».
- Généralement, s'excuse ou dit « pardon » lorsqu'il fait quelque chose de mal.
- Se propose d'aider les autres.
- Fait ses excuses ou dit « pardon ».
- Parle positivement de lui-même. Par exemple, il peut dire « je suis gentil » ou « je suis fort », etc.
- S'adapte facilement au groupe, écoute, partage, attend son tour et participe.
- AU**
- Est propre, il contrôle ses besoins d'uriner et d'aller à la selle.
- Enlève seul une chemise déboutonnée ou un tee-shirt.
- MG**
- Fait du tricycle en utilisant les pédales.
- Monte et descend les escaliers seul, sans soutien, en alternant les pieds.
- Reste en équilibre sur un pied pendant quelques secondes sans soutien.
- MF**
- Tient un crayon avec le pouce et d'autres doigts comme le font les adultes.

### LCO

- OUI**  **NON**
- Parle de lui et des autres enfants en utilisant « garçon » ou « fille » de façon appropriée.
- Répond aux questions comme : « Que fais-tu avec un biscuit ? ... un chapeau ? ... un verre ? ».
- Répond aux questions du type : « Que fais-tu quand tu as soif ? ... quand tu as faim ? ... quand tu es fatigué ? ».
- Emploie de façon appropriée les mots « vite » et « lent » (ou « doucement »).
- Comprend ce que les mots « plein » et « vide » signifient, et les emploie de façon appropriée.
- Dit si un bruit est fort ou faible.
- Dit son nom et son prénom quand on le lui demande.
- Utilise les mots « gentil » ou « méchant » pour se décrire ou décrire les autres enfants.
- Comprend la signification d'au moins 6 mots de position tels que : « dans », « sur », « sous », « à côté », « en haut », « en bas », « dessus », « dessous » ...
- Parle de ce qu'il ressent : s'il est heureux, triste, méchant, en colère.
- Identifie correctement au moins une couleur, en la nommant.
- Décrit des objets en utilisant des mots descriptifs comme « petit », « rouge », « bon », « rigolo » ...

### NBRE

- Montre ou nomme le plus grand de 2 objets quand on le lui demande.
- Lorsqu'il compte des objets, en compte au moins 3.
- Comprend « un » (la quantité), et donne exactement « un quelque chose », quand vous le lui demandez.

Si vous avez répondu **NON** à toutes les questions de cette page, rendez le questionnaire.. Merci.

Si non, vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions CONTINUEZ LA PARTIE D. Merci.

## RAPPEL :

- vous cochez **NON** si ce comportement traduit ce que votre enfant *commence/paraît à faire*, ou s'il le fait *seulement quelquefois*.
- vous cochez **NON** si la phrase ne décrit pas le comportement de votre enfant, - vous cochez **OUI** si l'énoncé décrit le comportement actuel de votre enfant,
- si ce comportement décrit ce que faisait votre enfant quand il était plus jeune.

## Partie D

## SO

- OUI NON
- 
- Donne des indications ou des ordres aux autres enfants.

- 
- Participe à des activités physiques de jeux avec d'autres enfants, comme par exemple, au « chat et à la souris », à « cache-cache » ou à la « marelle », etc.

- 
- Joue avec d'autres enfants à des jeux de « faire semblant » comme jouer au « papa et à la maman », au « maître » ou à « la maîtresse », à « l'astronaute », ...

- 
- De façon générale, suit les règles ou les consignes lors d'activités de groupe surveillées par un adulte.

- 
- Se montre protecteur envers les enfants plus jeunes que lui.

## AU

- 
- Se brosse les dents sans aide.

## MG

- 
- Saute d'une marche à l'autre, pieds joints. Ou le fait saut lorsqu'il était plus jeune.

- 
- Reste sur un pied en équilibre sans soutien.

- 
- A partir de la position debout, saute par-dessus quelque chose ou quelque'un.

## MF

## OUI NON

- 
- Dessine ou copie une croix (+).

- 
- Trace ou copie un cercle (le cercle doit être fermé).

- 
- Construit une tour composée de huit cubes ou plus.

- 
- Dessine ou copie des lignes verticales (|) et horizontales (—).

## LEX

- 
- Formule des phrases composées d'au moins 6 mots pour exprimer toute sa pensée.

- 
- Nomme des formes simples comme le rond, le carré, le triangle ou l'étoile.

- 
- Formule des phrases au pluriel en mettant le pluriel aux articles (les, des, ...).

- 
- Récite des comptines telles que « 1, 2, 3, nous irons au bois... ».

- 
- Assemble 2 phrases par des mots de liaison comme « et », « ou », « mais ».

- 
- A beaucoup de vocabulaire (il vous est impossible de compter le nombre exact de mots).

- 
- Dit = prononce = correctement la plupart des mots qu'il utilise.

## LCO

## OUI NON

- 
- Repond aux questions « pourquoi » en donnant de bonnes explications. Par exemple, « pourquoi portons-nous des manteaux ? ».

- 
- Quand on lui demande « qu'est-ce que c'est qu'un... ? », décrit l'objet ou dit ce que l'on fait avec. Par exemple, à la question « qu'est-ce qu'une banane ? », il répond « c'est un fruit » ou bien « c'est jaune » ou « ça se mange ».

- 
- Identifie précisément au moins 4 couleurs en les nommant correctement.

- 
- Dit son âge sans se tromper quand on lui demande « Quel âge as-tu ? ».

- 
- Comprend et utilise correctement les mots « facile » et « difficile » (ou « dur »).

- 
- Participe aux conversations. Il peut tour à tour parler et écouter les autres.

## NBRE

- 
- Compte les objets entre eux. Par exemple, dit : « celui-ci est plus grand ... plus lourd ... » etc.

- 
- Dit quand un objet est plus petit ou plus grand qu'un autre.

*Si vous avez répondu NON à toutes les questions de cette page, rendez le questionnaire. Merci.*

*Si non, vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions et TOURNEZ LA PAGE SVP. Merci.*

RAPIEL :  
 - vous cochez NON si ce comportement traduit ce que votre enfant *commence juste à faire*, ou s'il *le fait seulement quelquefois*.  
 - vous cochez NON si la phrase ne décrit pas le comportement de votre enfant, - vous cochez OUI si l'énoncé décrit le comportement actuel de votre enfant,  
 - si ce comportement décrit ce que faisait votre enfant quand il était plus jeune.

SO

## Partie E

- OUI NON
- Pendant ses activités, peut demander aux autres enfants de l'aider, une information ou une explication.
- Joue aux jeux de société, comme par exemple, aux dames ou aux dominos pour enfants.
- Suit les règles lorsqu'il joue à des jeux simples comme des jeux de cartes ou de société.
- Discute sur la façon de faire certaines choses avec d'autres enfants, exprime ses idées et écoute les idées des autres.
- Joue à des jeux impliquant un tour de rôle et généralement, attend son tour.
- Prend l'initiative d'activités qui impliquent la participation d'autres enfants.
- Parfois, renoncera à ses propres souhaits au profit du groupe.
- Se montre entreprenant dans un groupe d'enfants de son âge, en prenant les directives et en les aidant.

AU

- Attache au moins un bouton lorsqu'il ferme son vêtement.
- Boutonne correctement sa chemise ou sa veste, faisant correspondre les boutons aux bons trous.
- S'habille et se déshabille sans aide (ne pas tenir compte des lacets de chaussures).
- Enfile un pull ou met une chemise ou une veste sans aide.
- Est capable d'aller seul dans les environs de chez lui, sans devoir être trop surveillé, ou de s'éloigner de l'adulte dans une aire de jeu.

- MF
- OUI NON
- Assemble un puzzle comprenant au moins neuf pièces.
- Dessine un bonhomme composé au minimum de la tête avec les yeux, le nez, la bouche, le corps, les jambes et les bras, les mains et les pieds.
- Découpe avec des ciseaux une feuille de papier d'un bout à l'autre.
- Dessine des « choses » que l'on peut reconnaître.
- Dessine ou copie un carré dont les 4 angles sont bien faits (□).
- Découpe avec des ciseaux en suivant une forme ou un modèle simple.
- Dessine des personnages composés d'au moins trois parties telles que : la tête, les yeux, le nez, la bouche, les cheveux, le corps, les bras ou les jambes.
- Fait des constructions avec des cubes comme une maison simple, un pont simple ou une voiture simple.
- Dans les livres de coloriage, colorie à l'intérieur des formes dessinées.
- Planifie et organise ses dessins ou ses coloriages.
- LEX
- Répète des histoires courtes comme le Petit Chaperon Rouge ; donne les événements dans le bon ordre et la fin de l'histoire.
- Emploie correctement le passé, par exemple, dit : « Je faisais... » ou « nous voulions... ».
- Formule des phrases structurées comme : « Si je fais... alors je peux... » ou « Quand je... alors... ».

Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions et **TOURNEZ LA PAGE SVP. Merci.**



## Annexe 4 : Grille de recueil des réponses

**INVENTAIRE DU DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT**  
**IDE . Profil – Consignes de correction et d'établissement d'un profil**

Faire remplir la forme IDE – Profil, puis procéder à son dépouillement selon les consignes ci-dessous pour obtenir les scores bruts de l'enfant aux différents domaines évalués par les échelles.

âges	SO	AU	MG	MF	LEX	LCO	LE	NBRE	DG	âges
>74		39-40	30		50	50	14 - 15	14 - 15	70	>74
72 à 74	40						13	13	69	72 à 74
71		38			49		12			71
70										70
69									68	69
68							11			68
67								12		67
66		37							67	66
65	39		29				10			65
64									66	64
63							9			63
62		36				49				62
61	38				48			11	65	61
60			28	30						60
59					47	48	8		64	59
58										58
57		35		29					63	57
56							7	10		56
55		34							62	55
54	37						6			54
53						47			61	53
52	36	33		28			5	9		52
51				27					60	51
50							4			50
49		32			46				59	49
48	35			26		46	3	8	58	48
47		31							57	47
46				25						46
45			27			45	2		56	45
44				24					55	44
43		30			45			7		43
42	34			23	44				54	42
41		29	26	22		44			53	41
40			25		43	43			52	40
39	33	28		21		42		6	50-51	39
38	32	27		20	42	41			49	38
37		26	24		41	40	1		48	37
36	31			19	40	39		5	47	36
35	30	25	23		39	37-38			45 - 46	35
34		24		18	38	36			44	34
33	29	23			37	35		4	43	33
32			22	17	35-36	34			42	32
31	28	22	21		33-34	32-33			41	31
30	27		20		30-31-32	31		3	40	30
29	26	21		16	28-29	29-30			38 - 39	29
28	25		19		26-27	28			36 - 37	28
27	24	20	18	15	24-25	26-27		2	34 - 35	27
26	23				22-23	24-25			33	26
25	22	19	17	14	20-21	22-23			31 - 32	25
24	21	18	16		18-19	21			28 à 30	24
23	20	17	15	13	16-17	19-20		1	27	23
22	19	16			14-15	18			25 - 26	22
21	18	15	14	12	13	16-17			23 - 24	21
20	17		13		11-12	15			22	20
19	16	14	12	11	10	14			19 à 21	19
18	15	13	11	10	8-9	12-13			16 à 18	18
17	14	11-12	10		7	11			15	17
16	13	10	9	9	6	10			12 à 14	16
15	12	9	8		5	9			10 - 11	15
14	11	8	7	8	4	7-8			8 - 9	14
13	10	7	6			6			7	13
12	9	6	5	7	3	5			6	12

**Différentes échelles de l'IDE:**

SO = social  
 AU = autonomie  
 MG = moteur global  
 MF = moteur fin  
 LEX = langage expressif  
 LCO = compréhension du langage  
 LE = apprentissage des lettres (> 4 ans 0 mois)  
 NBRE = apprentissage des nombres (> 4 ans 0 mois)  
 DG = développement général

**Analyse des scores et construction des profils :**

- Sommez le nombre de "OUI" dans toutes les parties (AP, A, B, etc.) de chacune des échelles ou des échelles qui vous intéressent.
  - Entourez le nombre correspondant à la somme obtenue dans la ou les colonnes des échelles choisies sur le tableau de normes ci-contre (1).
  - Tracez le profil en réunissant les points obtenus dans chaque colonne.
  - Tracez une ligne horizontale correspondant à l'âge chronologique (AC) de l'enfant, en vous reportant aux colonnes "âges".
  - Tracez la ligne THR en dessous de laquelle l'enfant est considéré comme étant dans la zone à **Très Haut Risque** de retard (<5<sup>e</sup> centile). Joignez dans chaque colonne "âge", la valeur obtenue en multipliant l'âge chronologique de l'enfant par 0,70 (ACx0,70).
  - Tracez la ligne HR en dessous de laquelle l'enfant est considéré à **Haut Risque** de retard (<15<sup>e</sup> centile). Joignez dans chaque colonne âge, la valeur obtenue en multipliant l'âge chronologique de l'enfant par 0,85 (ACx0,85).
- Les scores, dont la position pour une échelle est en dessous des lignes THR et HR, indiquent dans quel(s) domaine(s) l'enfant est le plus déficitaire.
- Pour le **score de développement général**, summez tous les "OUI" pour les descriptions dont les deux carrés sont reliés par un tiret —□—□ et entourez le score obtenu dans la colonne DG. Vous pouvez voir si ce score se trouve en dessous des lignes HR ou THR.

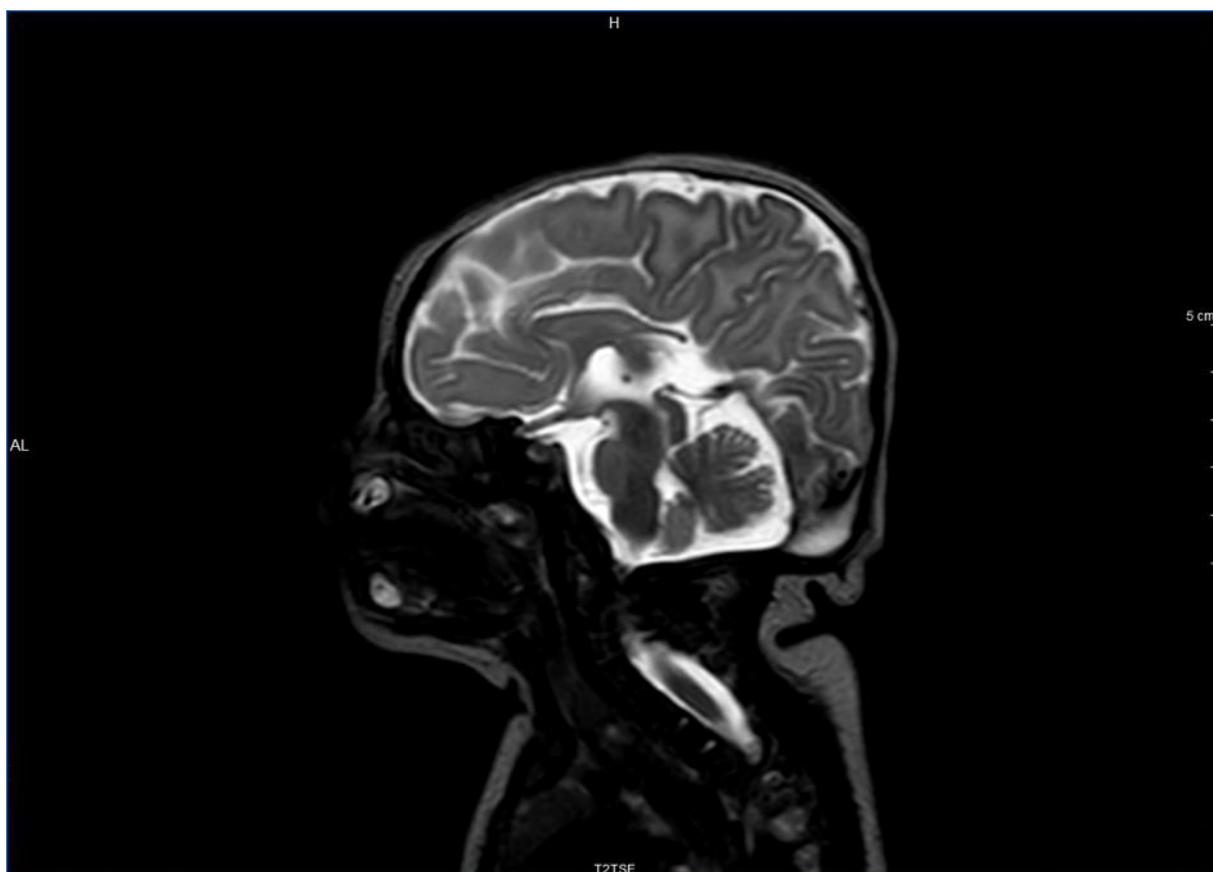
**8. Score et âge**

Pour un score donné vous pouvez lire dans la colonne "âge", l'équivalent en âge de développement (AD) **voir note importante (1)**.

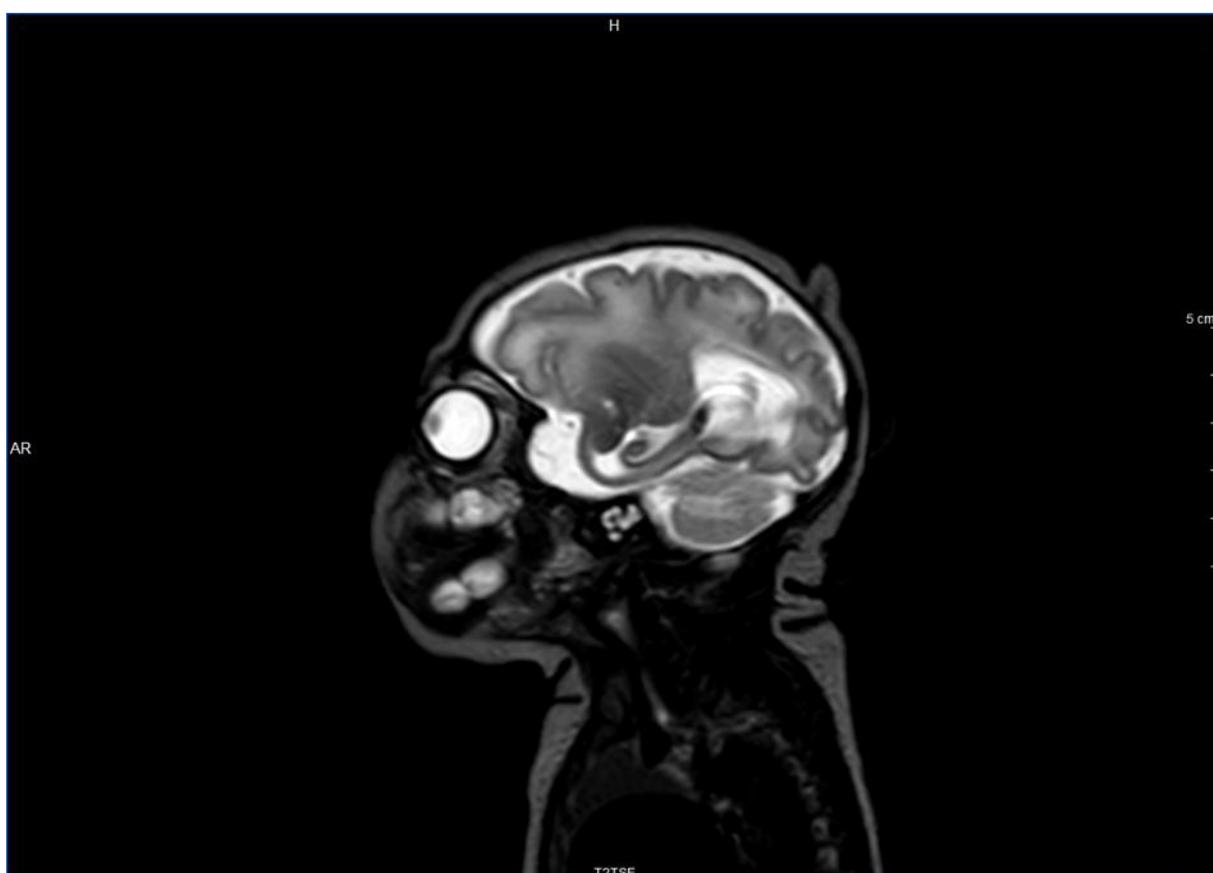
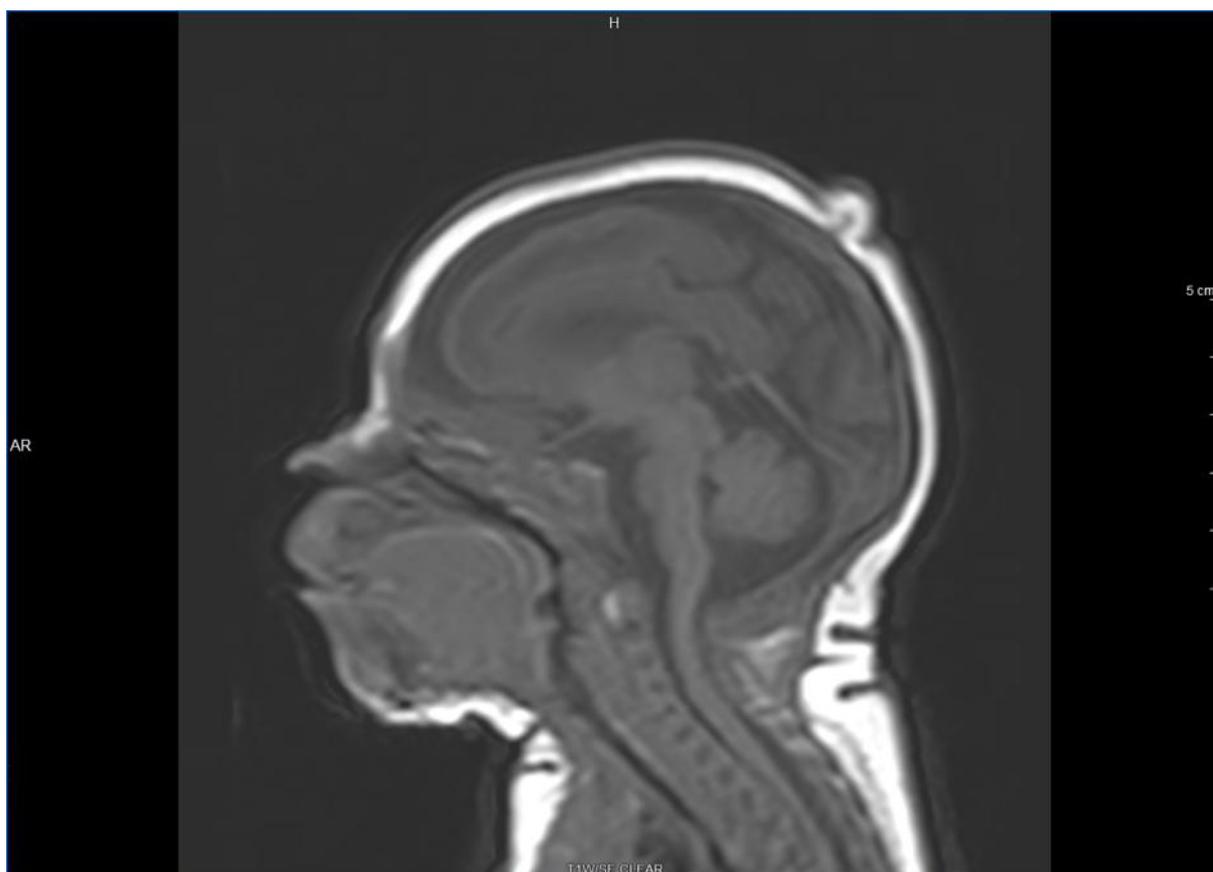
*Exemple : un enfant ayant 52 points dans la colonne DG a un Age de Développement (AD) général de 40 mois (1).*

(1) Pour un score donné, si sur l'échelle choisie l'AC de l'enfant se trouve entre 2 scores consécutifs, alors prendre comme âge de développement (AD) son AC.  
 Exemple : un enfant d'AC de 59 mois ayant 37 points pour l'échelle « Social », aura un AD de 59 mois et non de 54 mois (case correspondant à la valeur 37).  
 Notez que pour la « Motricité Fine », le score maximum est de 30 points pour un âge de 60 mois, donc un enfant d'AC de 65 mois ayant un score de 30 points pour cette échelle, aura un AD de 65 mois et non de 60 mois (case correspondant à la valeur 30).

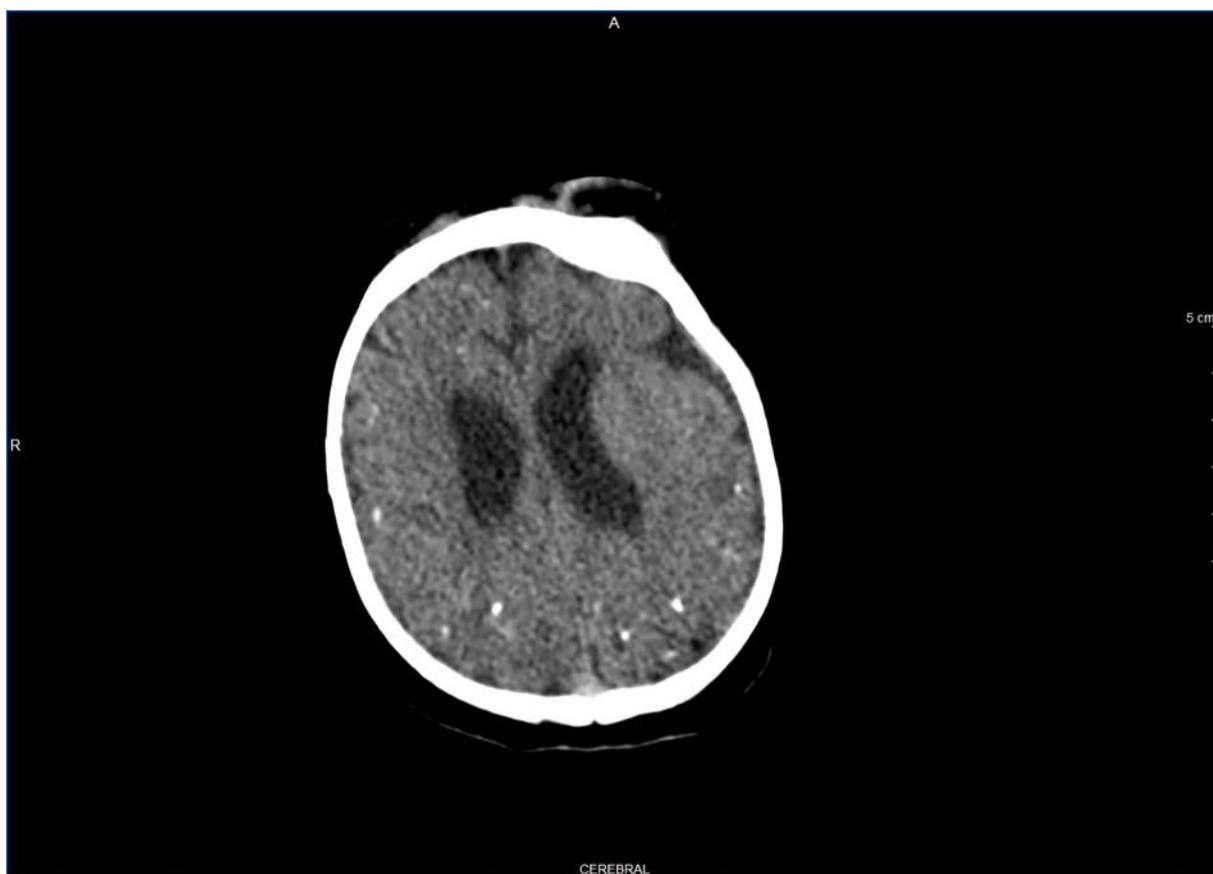
**Annexe 5** : IRM cérébrale (cas n°2, 2 mois), pondération T2 agénésie partielle du corps calleux.



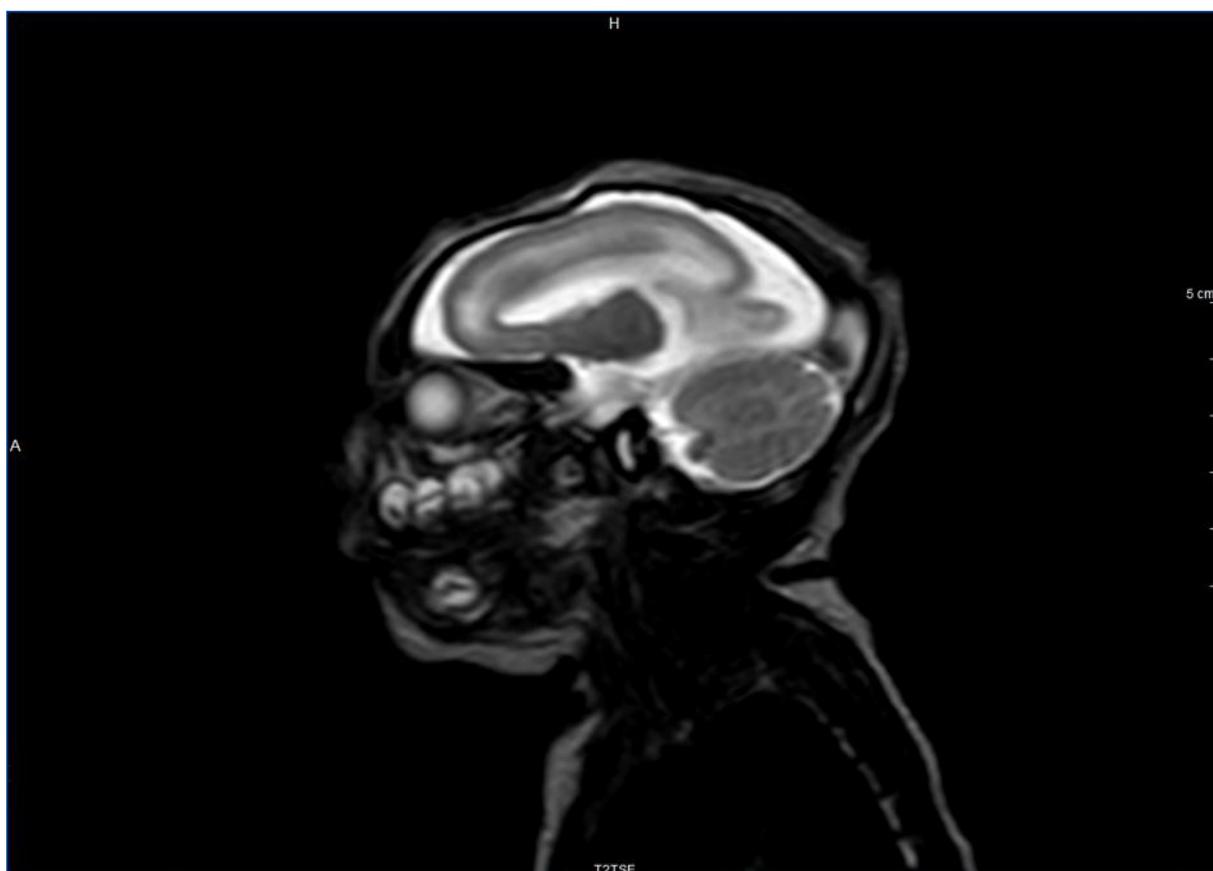
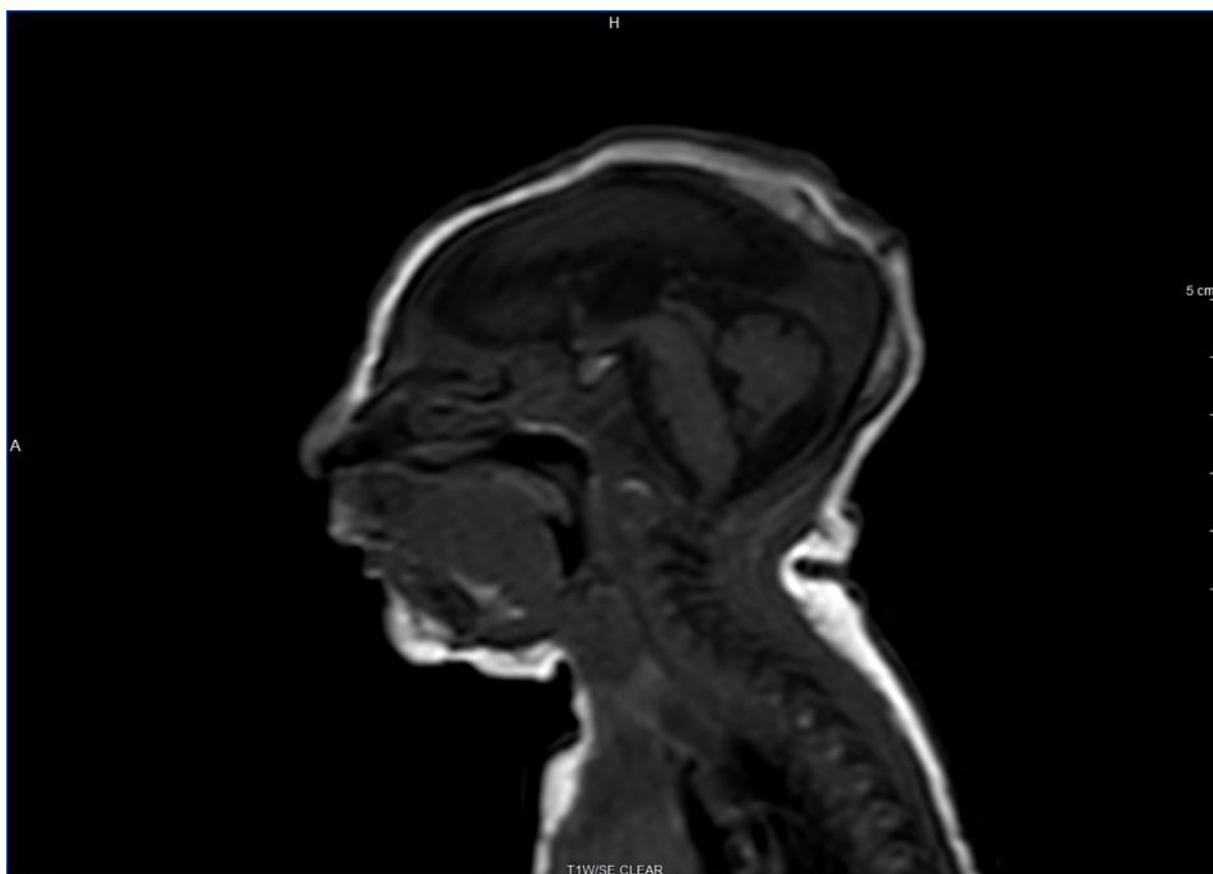
**Annexe 6** : IRM cérébrale (cas n°3, J7), pondération T1 et T2, microcéphalie avec gyration simplifiée.

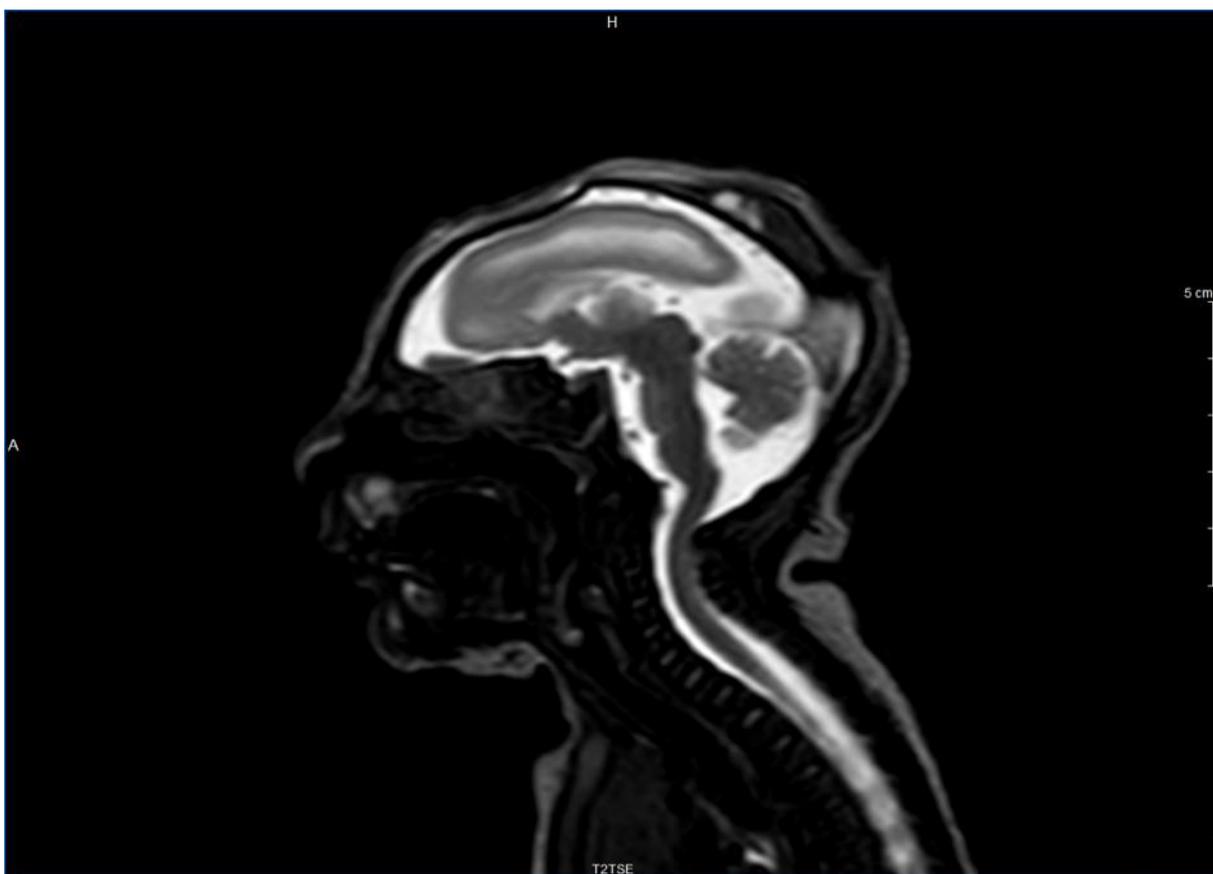


**Annexe 7** : TDM cérébral (cas n°3) calcifications linéaires sous-corticales fronto-pariéto- temporales bilatérales



**Annexe8** : IRM cérébrale (cas n°6, J10), pondération T1 et T2, coupes sagittales, aspect de polymicrogyrie et agyrie, épaisseur de substance blanche très mince, ventriculomégalie, anomalie du tronc cérébral (relief protubérantiel moins marqué).





## Annexe 9 : Profil IDE cas n°4 réalisé à 20 mois (ADG 24 mois)

Age	SO	AU	MG	MF	LEX	LCO	DG	Age
>74		39-40	30		50	50	70	>74
72-74	40						69	72-74
71		38			49			71
70								70
69							68	69
68								68
67								67
66		37					67	66
65	39		29					65
64							66	64
63								63
62		36				49		62
61	38				48		65	61
60			28	30				60
59					47	48	64	59
58								58
57		35		29			63	57
56								56
55		34					62	55
54	37							54
53						47	61	53
52	36	33		28				52
51				27			60	51
50							59	50
49		32			46			49
48	35			26		46	58	48
47		31					57	47
46				25				46
45			27			45	56	45
44				24			55	44
43		30			45			43
42	34			23	44		54	42
41		29	26	22		44	53	41
40			25		43	43	52	40
39	33	28		21		42	50-51	39
38	32	27		20	42	41	49	38
37		26	24		41	40	48	37
36	31			19	40	39	47	36
35	30	25	23		39	37-38	45-46	35
34		24		18	38	36	44	34
33	29	23			37	35	43	33
32			22	17	35-36	34	42	32
31	28	22	21		33-34	32-33	41	31
30	27		20		30-31-32	31	40	30
29	26	21		16	28-29	29-30	38-39	29
28	25		19		26-27	28	36-37	28
27	24	20	18	15	24-25	26-27	34-35	27
26	23				22-23	24-25	33	26
25	22	19	17	14	20-21	22-23	31-32	25
24	21	18	16		18-19	21	28-30	24
23	20	17	15	13	16-17	19-20	27	23
22	19	16			14-15	18	25-26	22
21	18	15	14	12	13	16-17	23-24	21
20	17		13		11-12	15	22	20
19	16	14	12	11	10	14	19-21	19
18	15	13	11	10	08-09	12-13	16-18	18
17	14	11-12	10		7	11	15	17
16	13	10	9	9	6	10	12-14	16
15	12	9	8		5	9	10-11	15
14	11	8	7	8	4	7-8	8-9	14
13	10	7	6			6	7	13
12	9	6	5	7	3	5	6	12

ADG

AC

HR

THR

## Annexe 10 : Profil IDE cas n° 5 réalisé à 18 mois (ADG 24 mois)

Age	SO	AU	MG	MF	LEX	LCO	DG	Age
>74		39-40	30		50	50	70	>74
72-74	40						69	72-74
71		38			49			71
70								70
69							68	69
68								68
67								67
66		37					67	66
65	39		29					65
64							66	64
63								63
62		36				49		62
61	38				48		65	61
60			28	30				60
59					47	48	64	59
58								58
57		35		29			63	57
56								56
55		34					62	55
54	37							54
53						47	61	53
52	36	33		28				52
51				27			60	51
50							59	50
49		32			46			49
48	35			26		46	58	48
47		31					57	47
46				25				46
45			27			45	56	45
44				24			55	44
43		30			45			43
42	34			23	44		54	42
41		29	26	22		44	53	41
40			25		43	43	52	40
39	33	28		21		42	50-51	39
38	32	27		20	42	41	49	38
37		26	24		41	40	48	37
36	31			19	40	39	47	36
35	30	25	23		39	37-38	45-46	35
34		24		18	38	36	44	34
33	29	23			37	35	43	33
32			22	17	35-36	34	42	32
31	28	22	21		33-34	32-33	41	31
30	27		20		30-31-32	31	40	30
29	26	21		16	28-29	29-30	38-39	29
28	25		19		26-27	28	36-37	28
27	24	20	18	15	24-25	26-27	34-35	27
26	23				22-23	24-25	33	26
25	22	19	17	14	20-21	22-23	31-32	25
24	21	18	16		18-19	21	28-30	24
23	20	17	15	13	16-17	19-20	27	23
22	19	16			14-15	18	25-26	22
21	18	15	14	12	13	16-17	23-24	21
20	17		13		11-12	15	22	20
19	16	14	12	11	10	14	19-21	19
18	15	13	11	10	08-09	12-13	16-18	18
17	14	11-12	10		7	11	15	17
16	13	10	9	9	6	10	12-14	16
15	12	9	8		5	9	10-11	15
14	11	8	7	8	4	7-8	8-9	14
13	10	7	6			6	7	13
12	9	6	5	7	3	5	6	12

ADG

AC

HR

THR

## Annexe 11 : Profil IDE cas n°7 réalisé à 16 mois (ADG 19 mois)

Age	SO	AU	MG	MF	LEX	LCO	DG	Age
>74		39-40	30		50	50	70	>74
72-74	40						69	72-74
71		38			49			71
70								70
69							68	69
68								68
67								67
66		37					67	66
65	39		29					65
64							66	64
63								63
62		36				49		62
61	38				48		65	61
60			28	30				60
59					47	48	64	59
58								58
57		35		29			63	57
56								56
55		34					62	55
54	37							54
53						47	61	53
52	36	33		28				52
51				27			60	51
50							59	50
49		32			46			49
48	35			26		46	58	48
47		31					57	47
46				25				46
45			27			45	56	45
44				24			55	44
43		30			45			43
42	34			23	44		54	42
41		29	26	22		44	53	41
40			25		43	43	52	40
39	33	28		21		42	50-51	39
38	32	27		20	42	41	49	38
37		26	24		41	40	48	37
36	31			19	40	39	47	36
35	30	25	23		39	37-38	45-46	35
34		24		18	38	36	44	34
33	29	23			37	35	43	33
32			22	17	35-36	34	42	32
31	28	22	21		33-34	32-33	41	31
30	27		20		30-31-32	31	40	30
29	26	21		16	28-29	29-30	38-39	29
28	25		19		26-27	28	36-37	28
27	24	20	18	15	24-25	26-27	34-35	27
26	23				22-23	24-25	33	26
25	22	19	17	14	20-21	22-23	31-32	25
24	21	18	16		18-19	21	28-30	24
23	20	17	15	13	16-17	19-20	27	23
22	19	16			14-15	18	25-26	22
21	18	15	14	12	13	16-17	23-24	21
20	17		13		11-12	15	22	20
19	16	14	12	11	10	14	19-21	19
18	15	13	11	10	8-9	12-13	16-18	18
17	14	11-12	10		7	11	15	17
16	13	10	9	9	6	10	12-14	16
15	12	9	8		5	9	10-11	15
14	11	8	7	8	4	7-8	8-9	14
13	10	7	6			6	7	13
12	9	6	5	7	3	5	6	12
11	8	5	4			4		11

ADG

AC

HR

THR

## Annexe 12 : Profil IDE cas n° 10 réalisé à 17 mois (ADG 20 mois)

Age	SO	AU	MG	MF	LEX	LCO	DG	Age
>74		39-40	30		50	50	70	>74
72-74	40						69	72-74
71		38			49			71
70								70
69							68	69
68								68
67								67
66		37					67	66
65	39		29					65
64							66	64
63								63
62		36				49		62
61	38				48		65	61
60			28	30				60
59					47	48	64	59
58								58
57		35		29			63	57
56								56
55		34					62	55
54	37							54
53						47	61	53
52	36	33		28				52
51				27			60	51
50							59	50
49		32			46			49
48	35			26		46	58	48
47		31					57	47
46				25				46
45			27			45	56	45
44				24			55	44
43		30			45			43
42	34			23	44		54	42
41		29	26	22		44	53	41
40			25		43	43	52	40
39	33	28		21		42	50-51	39
38	32	27		20	42	41	49	38
37		26	24		41	40	48	37
36	31			19	40	39	47	36
35	30	25	23		39	37-38	45-46	35
34		24		18	38	36	44	34
33	29	23			37	35	43	33
32			22	17	35-36	34	42	32
31	28	22	21		33-34	32-33	41	31
30	27		20		30-31-32	31	40	30
29	26	21		16	28-29	29-30	38-39	29
28	25		19		26-27	28	36-37	28
27	24	20	18	15	24-25	26-27	34-35	27
26	23				22-23	24-25	33	26
25	22	19	17	14	20-21	22-23	31-32	25
24	21	18	16		18-19	21	28-30	24
23	20	17	15	13	16-17	19-20	27	23
22	19	16			14-15	18	25-26	22
21	18	15	14	12	13	16-17	23-24	21
20	17		13		11-12	15	22	20
19	16	14	12	11	10	14	19-21	19
18	15	13	11	10	08-09	12-13	16-18	18
17	14	11-12	10		7	11	15	17
16	13	10	9	9	6	10	12-14	16
15	12	9	8		5	9	10-11	15
14	11	8	7	8	4	7-8	8-9	14
13	10	7	6			6	7	13
12	9	6	5	7	3	5	6	12

ADG

AC

HR

THR

# UFR SCIENCES MÉDICALES HYACINTHE BASTARAUD

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



**BELTOISE Anne-Sophie**

**Devenir neurodéveloppemental des enfants présentant une microcéphalie isolée ou associée à une malformation cérébrale dans un contexte d'infection maternelle au Zika pendant la grossesse.**

**Pédiatrie  
2018**

**NUMERO D'IDENTIFICATION : 2018ANTI0315**

**MOTS-CLÉS :** Zika virus, infection congénitale, microcéphalie, devenir neurodéveloppemental, inventaire du développement de l'enfant.

---

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

**Introduction.** Durant l'épidémie de Zika qui a touché la Guadeloupe et les Antilles françaises en 2016, une émergence de microcéphalies et d'anomalies cérébrales a été observée chez les fœtus exposés au virus in utero. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le devenir neurodéveloppemental à moyen terme des enfants atteints d'une microcéphalie associée ou non à une anomalie cérébrale dans un contexte d'infection maternelle au Zika pendant la grossesse. Nous avons également décrit les comorbidités associées sur le plan staturo-pondéral et neurosensoriel.

**Matériel et méthode.** Il s'agissait d'une étude de cas, observationnelle, descriptive, prospective, monocentrique, réalisée au CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes en Guadeloupe entre Novembre 2016 et Août 2018. Nous avons réalisé un questionnaire standardisé intitulé « Inventaire du Développement de l'Enfant » permettant d'obtenir un quotient de développement pour chaque enfant inclus.

**Résultats :** Nous avons suivi 11 enfants sur une durée moyenne de 16,8 mois. L'âge moyen au moment de l'évaluation était de 18,9 mois. Les cas de microcéphalie isolée avaient un examen neurologique et un développement neuro-psychomoteur normaux avec un quotient de développement moyen de 122,25%. A l'inverse, les enfants atteints de malformations cérébrales associées présentaient une quadriparésie spastique prédominante aux membres supérieurs avec un très haut risque de retard et un quotient de développement inférieur à 63,6%.

**Conclusion.** En accord avec les données de la littérature, les enfants atteints d'un syndrome de Zika congénital présentaient un retard global du développement à moyen terme. Ils avaient également un retard staturo-pondéral sans étiologie hormonale ou carencielle identifiée. Contrairement aux autres études, nous n'avons pas retrouvé de déficit neurosensoriel. Un des défis majeurs sera de dépister précocement les troubles neurologiques à plus long terme chez les enfants exposés in utero au Zika et asymptomatiques à la naissance. Ceci passe par la mise en place d'un réseau de suivi dédié associant les Centres d'Action Médico-Sociale Précoce et les pédiatres libéraux.

---

**Président du jury :** Monsieur le Professeur ELENGA Narcisse  
**Membres du jury :** Monsieur le Professeur JANKY Eustase  
Monsieur le Professeur DAVID Thierry  
Monsieur le Professeur CARLES Michel  
**Directrice de thèse :** Madame le Docteur ABRIAL Aude