



HAL
open science

Cinétique des anticorps après infection aiguë à virus Zika (ZIKV) chez des femmes enceintes

Mathieu Carpentier

► **To cite this version:**

Mathieu Carpentier. Cinétique des anticorps après infection aiguë à virus Zika (ZIKV) chez des femmes enceintes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03235206

HAL Id: dumas-03235206

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03235206>

Submitted on 25 May 2021

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2019

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2019ANTI0403

**Cinétique des anticorps après infection aiguë à virus Zika
(ZIKV) chez des femmes enceintes**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 03 OCTOBRE 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

CARPENTIER MATHIEU

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Eustase JANKY, Président,
Monsieur le Professeur Bruno HOEN, Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur André CABIE,
Monsieur le Docteur en Médecine Benjamin Monnier.

CARPENTIER

MATHIEU

Sujet de la thèse : Cinétique des anticorps après infection aiguë à virus Zika (ZIKV) chez des femmes enceintes

Thèse : Médecine - Université des Antilles et de la Guyane
Année 2019

Numéro d'identification : 2019ANTI0403

MOTS-CLES : Zika, sérologie, cinétique, femmes enceintes

INTRODUCTION : Une épidémie d'infection à virus Zika (ZIKV) s'est développée dans les trois départements français (Guadeloupe, Martinique et Guyane) au cours de l'année 2016. Un premier test sérologique est devenu accessible en août 2016 en Guadeloupe : le test Anti-ZIKV IgM et IgG (Euroimmun AG, Luebeck, Allemagne). Notre étude avait pour objectif d'étudier la cinétique des marqueurs sérologiques du test commercial Euroimmun après une infection aiguë documentée à ZIKV

METHODE : Au sein d'une cohorte, nous avons sélectionné 65 femmes enceintes Guadeloupéennes qui avait présenté une infection aiguë à ZIKV datée et confirmée par RT-PCR au cours de leur grossesse. Une recherche des anticorps Anti-ZIKV IgM et IgG avec le test Elisa Euroimmun et une détection des anticorps neutralisant Anti-ZIKV par technique de vironeutralisation ont été réalisées sur des échantillons sanguins prélevés à l'accouchement chez toutes les femmes et sur des prélèvements réalisés entre l'infection aiguë et l'accouchement pour 20 d'entre elles.

RESULTATS : L'âge moyen des 65 femmes était de 30 ans et l'infection à ZIKV est survenue au cours des 1er, 2ème et 3ème trimestres de la grossesse chez 14 (21%), 35 (54%) et 16 (25%) femmes respectivement. La sérologie ZIKV à l'accouchement était positive en vironeutralisation et en IgG chez 65/65(100%, ?, IC:94,4%-100%) femmes et en IgM chez 5/65 (8%) femmes. Chez ces 5 femmes, le délai médian entre l'apparition des symptômes et la date de prélèvement était de 36 jours. Les résultats des prélèvements intermédiaires étaient: les anticorps IgG étaient négatifs sur les 6 prélèvements réalisés dans les 7 jours suivant l'apparition des premiers symptômes et positifs sur les 17 prélèvements réalisés au-delà; les anticorps IgM étaient positifs sur 10 des 19 prélèvements réalisés dans les 3 mois après les symptômes.

DISCUSSION : Au décours de l'infection aiguë à ZIKV, des anticorps de type IgG sont apparus et sont restés détectables jusqu'à l'accouchement chez toutes les femmes. A partir de ces résultats, l'absence d'anticorps anti-ZIKV à l'accouchement serait un bon indicateur d'absence d'infection pendant la grossesse.

JURY :

- Président : Monsieur le Professeur Eustase JANKY,
- Juges : Monsieur le Professeur Bruno HOEN,
- Monsieur le Professeur André CABIE,
- Monsieur le Docteur en médecine Benjamin MONNIER,
- Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Bruno HOEN,

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi

Physiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0696 19 44 99

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Thierry DAVID

Ophtalmologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 28

SAINTE-ROSE Christian

Neurochirurgie Pédiatrique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0696 73 27 27

André CABIE

Maladies Infectieuses

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 24 11

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie

Hygiène hospitalière

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 80

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 96 55 24 24

Annie LANNUZEL

Neurologie

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

Epidémiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 93 50 24

Michel CARLES

Anesthésie-Réanimation

CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR-PIERRE

Parasitologie et Infectiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel: 0690 39 56 28

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale

Cabinet libéral au Gosier

Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

MEJDOUBI Mehdi

Radiologie et Imagerie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0696 38 05 20

VENISSAC Nicolas

Chirurgie Thoracique

Et cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0696 03 86 87

DJOSSOU Félix

Maladies Infectieuses

Et tropicales

CH de CAYENNE

Tél : 0694 20 84 20

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 55

Narcisse ELENGA

Pédiatrie

CH de CAYENNE

Tel : 06 94 97 80 48

Karim FARID

Médecine Nucléaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 24 61

Moustapha DRAME

Epidémiologie Economie de la Santé

CHU de MARTINIQUE

TABUE TEGUO Maturin

Médecine interne : Gériatrie et biologie

Du vieillissement

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0690 30 85 04

CORDEL Nadège

Dermato -Vénérologie

CHU de GUADELOUPE

Tel :

ROGER Pierre-Marie

Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales

CHU de GUADELOUPE

Tel :

MERLE Harold

Ophthalmologie

CHU de MARTINIQUE

Tel :

Professeurs des Universités Associé

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale
Cabinet libéral les Abymes
Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90 89 13 00

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 12 77

MASSE Franck

Médecine Générale
Tél : 0596 56 13 23

CARRERE Philippe

Médecine Générale
Tél : 0690 99 99 11

JOACHIM-CONTARET Clarisse

**Epidémiologie, Economie de la Santé et
prévention**

CHU de MARTINIQUE
Tel :

BRUREAU Laurent

Chirurgie Urologique
 CHU de GUADELOUPE
 Tel :

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte

Endocrinologie
 CHU DE GUADELOUPE
 Tel : 05 90

CHAUMONT Hugo

Neurologie
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 06 90

BUTORI Pauline

ORL
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 0590 89 14 50

BONIFAY Timothée

Médecin Générale
 CHU de Cayenne Croix rouge

DURTETTE Charlotte

Médecine Interne
 de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 55

RENARD Guillaume

Chirurgie Orthopédique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 06 96 26 27 33

CHEVALLIER Ludivine

Chirurgie Générale et VIS
 CH de CAYENNE
 Tel : 06 70 86 88 91

SYLVESTRE Emmanuelle

Maladies Infectieuses
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 06 20 60 31 36

POUY Sébastien

Cardiologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 06 66 44 56 15

HUYGHUES DES ETAGES Gunther

ORL
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 0590

HENNO Florent

Anesthésiologie/Réanimation
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 06 37 85 15 28

PASQUIER Jérémie

Maladies Infectieuses maladies Tropicales
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 90 93 46 16

MONFORT Astrid

Cardiologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 23 72

PERROT Emmanuel

Urologie
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 05 90

JEREMIE Jean-Marc

Psychiatrie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 20 44

TRAMIER Ambre

Gynécologie Obstétrique
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 0590 89 19 89

SAINTE-ROSE Vincent

Parasitologie
 CH de Cayenne
 Tel :

ROLLE Amélie

Anesthésie-Réanimation
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 05 90

CARPIN Jamila

Médecine Générale
 Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane
 Tel : 0690 72 12 04

PLACIDE Axiane

Médecine Générale
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0690 30 75 19

NIEMETZKY Florence

Médecine Générale
 CH de CAYENNE
 Tel : 0694 16 15 31

BLAIZOT Romain

Dermatologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 0694 08 74 46

PARSEMAIN Aurélie

ORL
 CHU de GUADELOUPE
 Tel : 0694 08 74 46

DUDOUIT Sylvain

Chirurgie Orthopédique
 CHU de GUADELOUPE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Eustase JANKY

Président de l'Université des Antilles

Chef du Pôle Mère-Enfant du CHU de Guadeloupe

Chef de service de la Maternité du CHU de Guadeloupe

Vous me faites l'honneur d'être le président du jury et d'évaluer mon travail de thèse.

Merci pour votre travail au sein des étudiants de la faculté. Je vous prie d'agréer

l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Bruno HOEN
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du
CHU de Nancy
Ancien Chef du service de Maladies Infectieuses du CHU de Guadeloupe

Vous m'avez fait l'honneur de m'accompagner tout au long de ce projet. Je ne saurai jamais vous remercier assez pour votre aide, vos conseils et votre patience durant ces années. Malgré votre départ de Guadeloupe, vous êtes resté disponible.

Recevez ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur André CABIE
Chef de Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du
CHU de Martinique

*J'aimerais vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté d'apporter
votre expérience afin d'évaluer mon travail.*

A Monsieur le Docteur Benjamin MONNIER
Gynécologue-Obstétricien à la maternité du CHU de Guadeloupe

Merci pour tes conseils et ta pédagogie au cours de mon stage à la maternité du CHOG.

Même si tes influences dans le domaine sportif sont discutables, tu m'as fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Reçois, cher ami, ma sincère gratitude.

A Leslie, merci pour ton soutien et ton amour quotidien depuis le début de notre aventure en Guyane qui n'est pas prête de s'arrêter.

A mes parents, Alain et Anne-Marie ; c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui ; merci d'avoir toujours été là pour moi, même à plus de 6000 km.

A ma sœur Marie et mon frère Julien que je ne vois plus aussi souvent qu'avant mais à qui je pense régulièrement.

A Fred et Claire, pour tous les bons moments partagés depuis la Martinique, et aux futurs à venir (dont les top 1 !)

A Ghislain, pour tes leçons de vaisselle et de ménage ; à Dhong, promis on viendra bientôt te voir en Corée !

A mes coinernes (de la Meynard, du CHOG et de Monteran)

A mes amis d'enfance : JC, Jeremie, Jeremy, Tonton, Pierrick, Mathieu, Vincent, Julie blonde, Julie brune, Charlène et tous les autres.

Aux différents médecins qui ont eu une importance tout au long de ma formation : Dr Meniane, Dr Jeliaskova, Dr Lombard, Dr Delvincourt, Dr Carles, Dr Seve, Hassen, Dr Ramona, Dr Martial.

A Sarah : tu es malheureusement partie trop tôt.

Table des matières

I-	Introduction	14
II-	Le test Elisa Euroimmun ZIKV dans la littérature	16
A.	Stratégies de recherche.....	16
B.	Liste des études	Erreur ! Signet non défini.
C.	Indices de performances	21
1)	Sensibilité.....	21
2)	Spécificité.....	23
3)	Perspectives	24
III-	Article.....	26
IV-	Discussion	35
V-	Conclusion	38
VI-	Bibliographie.....	39
VII-	Figures et tableaux	42

I- Introduction

Le virus ZIKA (ZIKV) est un arbovirus du genre Flavivirus. Il tire son nom de la forêt en Ouganda où il a été découvert(1). Une épidémie d'infection à virus Zika (ZIKV) s'est développée dans les trois départements français (Guadeloupe, Martinique et Guyane) au cours de l'année 2016(2).

Jusqu'à l'épidémie majeure en Amérique Latine en 2015, l'infection à ZIKV était considérée comme une pathologie bénigne. Lors de l'épidémie de ZIKV au Brésil, il a été observé une augmentation de l'incidence de malformations congénitales dans plusieurs Etats(3). Le 1er février 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé a déclaré que les malformations congénitales supposées en lien avec l'épidémie de ZIKA constituaient une urgence de santé publique de portée internationale. « La mise au point de nouveaux moyens diagnostiques de l'infection à virus Zika » devait être une priorité(4).

L'infection à ZIKV est majoritairement asymptomatique. En routine, pour faire le diagnostic d'infection à ZIKV, il est donc nécessaire de recourir soit à la détection par *réaction* en chaîne par polymérase avec transcription inverse(RT-PCR) de l'ARN viral soit à la détection des anticorps IgM et IgG à l'aide d'un test Elisa complété par un test de séroneutralisation(5).

Le premier test sérologique commercial est devenu accessible en août 2016 en Guadeloupe. Il s'agit du test Euroimmun® Anti-ZIKV IgM et IgG (Euroimmun AG, Luebeck, Allemagne).

D'après son fabricant, le test présente une spécificité élevée ce qui limiterait le risque de réactions croisées avec le virus de la dengue(6). Actuellement, plusieurs études ont évalué ses performances diagnostiques confirmant une spécificité supérieure à 90%(7,8). Cependant, la cinétique des anticorps IgM et IgG reste mal connue, surtout dans des zones où co-circulent d'autres flavivirus comme le virus de la dengue.

Après une recherche de publications sur le test sérologique commercial Euroimmun[®], nous présenterons notre étude dont l'objectif est d'étudier la cinétique des marqueurs sérologiques du test commercial Euroimmun[®] après une infection aiguë documentée à ZIKV.

II- Le test Elisa Euroimmun ZIKV dans la littérature

A. Stratégies de recherche

Pour cette partie, j'ai cherché des publications qui avaient comme objectif principal ou secondaire d'évaluer les indices de performance du test IgM/IgG Anti-ZIKV Elisa Euroimmun[®] (sensibilité, spécificité) et/ou la cinétique des marqueurs IgM et IgG du test.

Pour trouver des publications en lien avec le test commercial sérologique anti-ZIKV Euroimmun[®], j'ai d'abord utilisé les moteurs de recherche des bases de données suivantes : PubMed et ScienceDirect.

J'ai pu trouver certaines publications à partir de références bibliographiques citées dans des études, sans passer par un moteur de recherche.

B. Liste des études

Auteur	Année	Objectifs	Population	Prélèvements	Principaux résultats en rapport avec test sérologique Elisa EI
1) D Huzly(7)	Avril 2016	Evaluation de la spécificité du test IgM/IgG Elisa EI	Patients européens	132 prélèvements (TBEV, DV, HCV, YFV, ZV, EBV, CMV, ...)	<ul style="list-style-type: none"> *Spécificité des IgM >99% : 1 seul faux positif avec un prélèvement EBV+/TBEV+ *Spécificité des IgG de 100%
2)KSteinhagen(8)	Juillet 2016	Evaluation des caractéristiques du test IgM/IgG ELISA EI	34 voyageurs européens 78 résidents ZE Groupe témoin de 1267 patients (sains, DV+, FVJ+, WNV+, ...)	27 RT-PCR ZV+ 85 IFA ZV +	<ul style="list-style-type: none"> *Sensibilité combinée IgM/IgG 100% au-delà de 6 jours pour cas RT-PCR ZV+ *Spécificité >99% *Cinétique différente entre voyageurs et résidents : chez résidents, IgG plus sensible en phase aigüe et IgM beaucoup moins détectés que chez voyageurs
3)Y Lustig(9)	Avril 2017	Etude de sensibilité et de cinétique des marqueurs IgM/IgG avec test EI	63 voyageurs européens (Israël, Rep. Tchèque, Allemagne, Italie, Belgique) et Chiliens	105 prélèvements RT PCR ZV+ et/ou PRNT ZV+	<ul style="list-style-type: none"> *IgM détectés de J2 à J42 ; sensibilité des IgM de 68% dans les deux mois après symptômes *IgG détectés de J5 à >3 ans ; sensibilité des IgG de 79% après J8 *Différence de cinétique entre patients Israéliens et autres : IgG détectés dès la première semaine et moins bonne sensibilité des IgM. Cela pourrait s'expliquer par exposition antérieure au

					WNV
4)A L'Huilier(10)	Mai 2017	Evaluation des caractéristiques du test EI vs MAC ELISA et vs PRNT	Cohorte 1 de 213 voyageurs canadiens dont 77 femmes enceintes	223 prélèvements MAC ELISA +/- PRNT Délai médian de prélèvement de 6,5 jours Dont 66 RT PCR ZV+	<ul style="list-style-type: none"> *Sensibilité et spécificité IgM 29,8% et 96,6% vs MAC ELISA *Sensibilité et spécificité IgG 23,7% et 95,2% vs MAC ELISA *Sensibilité combinée IgM/IgG de 83,3% vs PRNT ZV+
			Cohorte 2 de 124 prélèvements	26 PRNT ZV+ 45 PRNT FV+ 13 PRNT DV+ 40 PRNT -	<ul style="list-style-type: none"> *Sensibilité combinée IgM/IgG de 92,3% vs PRNT ZV+ *Réactions croisées avec PRNT DV+ : 5/13 pour IgM et 8/13 pour IgG
5)D Safronetz(11)	Sept. 2017	Comparaison des caractéristiques de 5 tests sérologiques commerciaux dont EI	75 voyageurs canadiens	30 MAC ELISA et PRNT ZV+ 10 RT PCR+ 10 PRNT DV+ 25 RT PCR- et MAC ELISA -	<ul style="list-style-type: none"> *La sensibilité des IgM est de 37% vs MAC ELISA et PRNT *La sensibilité combinée IgM/IgG est de 82% vs MAC ELISA et PRNT *La spécificité combinée est de 100% pour sérums sains et >90% pour DV+
6)C Pasquier(12)	Sept 2017	Etude de cinétique des IgM et IgG après infection aigue avec deux tests sérologiques commerciaux dont EI	15 patients Guadeloupéens	RT PCR ZV+	<ul style="list-style-type: none"> *Sensibilité des IgM à J7 de 53,3% *Les IgM ont été détectés au moins une fois chez 60% des patients *Sensibilité des IgG à J7 de 80% *Sensibilité des IgG de 100% dès J11 et au-delà (jusqu'à J180) *Baisse progressive des ratios d'IgG avec le temps : risque de faux négatifs à long terme

7)L Barzon(13)	Sept. 2017	Etude de cinétique de l'ARN viral et des marqueurs IgM et IgG via le test EI	30 patients italiens	29 RT PCR ZV+ 1 PRNT ZV+	<ul style="list-style-type: none"> *Délai médian de détection des IgM et IgG de 8 et 17 jours respectivement * Différence de cinétique entre patients avec atcd de dengue: IgG détectés dès la première semaine et moins bonne sensibilité des IgM *Pas d'influence d'une vaccination antérieure à la fièvre jaune *Sensibilité IgG de 100% à partir de J15
8)Y Michelson(14)	Oct. 2018	Evaluation de deux techniques sérologiques dont EI	20 voyageurs israéliens Groupe témoin de 54 patients (22 WNV+, 22 DV+, 10 RT PCR-PRNT-)	36 ZV+ (RT-PCR+ ou PRNT+) Recherche d'exposition antérieure à la dengue par sérologie	<ul style="list-style-type: none"> *Sensibilité des IgM de 38% (0% au-delà de 60 jours) *Sensibilité des IgG de 74% (>90% au-delà de J27) *IgM détectés dès J7 et IgG dès J16
9)E Mendoza(15)	Janv. 2019	Evaluation de plusieurs tests sérologiques commerciaux dont IgM/IgA/IgG EI	170 voyageurs canadiens	106 ZV+ (Mac-Elisa+PRNT) 14 DV+ (PRNT) 50 ZV- DV-	<ul style="list-style-type: none"> *Sensibilité des IgM et IgA maximale le premier mois après symptômes (57,8% et 66,7%) *Sensibilité globale des IgG de 85,9% *Spécificité des IgM/IgA/IgG de 98/100/100% sur patients ZV- DV- *Réactions croisées avec DV+ : 14,3/71,4/14,3% (IgM/IgA/IgG)
10) J Warnecke (16)	Février 2019	Evaluation des caractéristiques du test Elisa IgA/IgM/IgG EI	31 patients résidents ZE dont 10 femmes enceintes	62 prélèvements RT PCR ZV+ et PRNT ZV+	<ul style="list-style-type: none"> *Sensibilité IgA/IgM/IgG de 0/0/67,7% de 2 à 5J après symptômes *Sensibilité IgA/IgM/IgG de 93,5/48,4/100% de 8 à 16J après

			Groupe témoin de 95 patients DV+	139 prélèvements RT PCR DV+ ou NS1 +	symptômes *Spécificité IgA/IgM vs dengue de 93,3/100% *La détection des IgA en plus des IgM améliore la sensibilité du test en phase aiguë dans des populations exposées aux flavivirus
11)S Matheus(17)	Juin 2019	Etude des caractéristiques et de la cinétique des IgM et IgG avec deux tests sérologiques commerciaux dont EI	Cohorte 1 : 199 patients guyanais	90 RT PCR ZV+ 35 DV+ 29 CK+ 45 ZV- DV- CK-	*Sensibilité des IgM de 49% *Spécificité des IgM de 99% vs 109 ZV- *Sensibilité des IgG de 71% *Spécificité des IgG de 70% vs 109 ZV-
			Cohorte 2 : 124 patients guyanais	300 prélèvements RT PCR ZV+	*71% IgM détectés entre J15 et J30 puis <10% à partir de J61 *40% IgG détectés de J1 à J4 puis 100% de J31 à J300 *Baisse progressive des ratios d'IgG avec le temps : risque de faux négatifs à long terme

EI : Euroimmun ; **RT PCR** : réaction en chaîne par polymérase avec transcription inverse ; **PRNT** : plaque reduction neutralization test (séroneutralisation) ; **ZV** : virus Zika ; **DV** : virus de la dengue ; **CK** : virus du Chikungunya ; **ZE** : zone de cocirculation de flavivirus ; **TBEV** : virus de l'encéphalite à tique ; **HCV** : virus de l'hépatite C ; **EBV** : virus d'Epstein Barr ; **CMV** : cytomégalovirus ; **YFV** : virus de la fièvre jaune ; **FV** : flavivirus ; **WNV** : virus du Nil Occidental

C. Indices de performances

1) Sensibilité

A travers les résultats obtenus dans les études, la sensibilité du test Elisa ZIKV IgMEuroimmun[®] varie de 29,8 à 58,8%, celle du test Elisa ZIKV IgGEuroimmun[®] de 23,7 à 100% et la sensibilité combinée IgM/IgG de 39,5 à 100%.

On observe que la sensibilité du test Elisa Euroimmun[®] est variable selon plusieurs critères. D'abord, les critères de définition des cas d'infections confirmées à ZIKV. En effet, la majorité des études utilise la méthode diagnostique de RT-PCR positive comme critère d'inclusion des patients.

Dans d'autres études, le test anti-ZIKV Euroimmun[®] est évalué sur des patients diagnostiqués à partir de la méthode sérologique MAC ELISA. Cette technique est certes très sensible mais le risque de réactions croisées est important. Ainsi, le risque d'intégrer des faux positifs ZIKV dans l'échantillon de l'étude est plus important et risque de sous-estimer la sensibilité du test anti-ZIKV Euroimmun[®]. Cette notion est démontrée dans la publication de L'Huilier (10) : lorsqu'il est comparé au test MAC ELISA, la sensibilité combinée des marqueurs IgM/IgG avec le test anti-ZIKV Euroimmun[®] est de 39,5% ; lorsqu'il est comparé au test de séroneutralisation, la sensibilité combinée est de 83 et 92%. C'est aussi le cas dans l'étude de Steinhagen(8) où les chiffres observés entre les infections ZIKV

confirmées par RT-PCR et les infections ZIKV suspectées par un test d'immunofluorescence sont différents.

De plus, le délai entre l'infection et le prélèvement est un facteur qui influe sur les chiffres de sensibilité.

Selon le fabricant, l'utilisation du test Elisa anti-ZIKV Euroimmun® est recommandée à partir de J7 après l'apparition des symptômes. Ceci est confirmé dans les études de Warnecke et Matheus(16,17): avant J5, les anticorps IgM sont détectés dans moins de 10% des cas. Intégrer une majorité de prélèvements réalisés avant ce délai contribue à diminuer la sensibilité du test sérologique (10). L'information du délai de prélèvement n'est d'ailleurs pas disponible pour tous les prélèvements dans plusieurs études(8,10,11).

D'après les études évaluant la cinétique des marqueurs IgM et IgG(9,12–14,17), la sensibilité des IgM est optimale entre J15 et J31 puis décroît rapidement. Les anticorps IgG sont détectés majoritairement au cours de la deuxième semaine après les symptômes, leur sensibilité est optimale à partir et au-delà de J14 et ils sont détectés jusqu'à 3 ans après l'infection.

L'autre facteur qui influe sur la sensibilité des marqueurs IgM et IgG du test Euroimmun® est le lieu de résidence des patients étudiés. En effet, il est observé dans plusieurs études que la sensibilité des IgM est plus faible dans des populations exposées antérieurement à d'autres épidémies de flavivirus comme la dengue et le virus du Nil Occidental(8,9,12,13).

Parallèlement, les anticorps IgG sont détectés plus fréquemment et plus tôt chez des patients résidents en zone d'exposition aux flavivirus(16,17). Il ne peut être

exclu que dans les études menées auprès de voyageurs européens et nord-américains, ces patients n'aient pas aussi été déjà exposés antérieurement à des flavivirus au cours de voyages précédents. Il aurait été intéressant de rechercher cette information par technique sérologique ou par séroneutralisation. Cependant, cette information est souvent manquante (8,9) et ne permet pas de comparer le test entre une population déjà exposée à un flavivirus et une population naïve.

2) Spécificité

La spécificité est une caractéristique importante. D'autant plus que les recommandations concernant l'interprétation des résultats de séroneutralisations ont évolué. Initialement, lorsque les anticorps neutralisant de plusieurs flavivirus étaient détectés, un taux au moins 4 fois supérieur pour un virus permettait d'affirmer une infection récente avec ce même virus. Cette règle a été modifiée. En effet, actuellement, en cas de présence d'anticorps neutralisant pour la dengue et le zika, le test conclut à une infection récente par flavivirus sans pouvoir distinguer lequel est responsable de l'infection aigue (18).

La spécificité du test sérologique Elisa anti-ZIKV Euroimmun[®] est évaluée dans plusieurs études (7,8,10,15–17). La spécificité du test Elisa IgM varie de 96,6 à 100%, celle du test Elisa IgG de 79 à 100% et la sensibilité du test combiné IgM/IgG de 69 à 98%. Dans plusieurs études (10,11,15–17), des réactions croisées avec la dengue sont observées, contrairement aux études de Huzly(7) et de Steinhagen(8) où aucune n'est décrite. Il a aussi été observé dans l'étude de

Matheus(17) des réactions croisées avec le chikungunya, un alphavirus, à l'inverse de l'étude de Steinhagen(8).

3) Perspectives

D'après les études, le diagnostic sérologique d'une infection à ZIKV est plus délicat dans les zones où co-circulent d'autres flavivirus. Des réactions croisées sont possibles notamment avec la dengue et la séroneutralisation n'est pas toujours en mesure de distinguer une infection ancienne ou récente(18).

De plus, la cinétique des marqueurs IgM et IgG du test Elisa anti-ZIKV Euroimmun[®] est modifiée lorsque le patient a déjà été exposé antérieurement à un flavivirus. Cela affecte principalement la sensibilité des anticorps IgM et empêche de dater l'infection (IgM-/IgG+). Des solutions sont proposées par quelques une des études pour améliorer l'interprétation des résultats sérologiques.

Dans les études de Mendoza et de Warnecke(15,16), l'utilisation supplémentaire du test IgA Anti-ZIKV Elisa Euroimmun[®] semble améliorer la sensibilité globale du test Euroimmun[®] pour le diagnostic des infections aiguës pour des patients antérieurement exposés à la dengue. Le nombre de réactions croisées avec la dengue est cependant légèrement supérieur avec les IgA qu'avec les IgM.

Un autre test commercial est comparé au test Elisa anti-ZIKV Euroimmun[®] dans les études de Pasquier et de Matheus(12,17): le test Elisa IgM/IgG anti-ZIKV Dia.pro[®] (Diagnostic Bioprobes Srl). Son avantage principal d'après les études est

qu'il détecte les IgM anti-ZIKV plus fréquemment et plus tard qu'avec le dispositif Euroimmun®.

Enfin, une autre étude propose un algorithme diagnostique basé sur l'utilisation combinée du test commercial Elisa IgM anti-ZIKV InBios® et du test Elisa anti-ZIKV IgG Euroimmun®. Là encore, l'amélioration de la sensibilité se fait au détriment du risque plus important de réactions croisées avec la dengue.

Globalement, la sensibilité du test Elisa anti-ZIKV IgG Euroimmun® est un test diagnostique fiable pour diagnostiquer des infections anciennes à ZIKV même dans des zones où co-circulent d'autres flavivirus. D'autres études sont cependant nécessaires pour affiner l'algorithme d'interprétation du test sérologique en zone de cocirculation.

III- Article

Voici la dernière version de notre article publié dans le Journal of Clinical Microbiology et disponible à l'adresse :

<https://jcm.asm.org/content/early/2019/08/22/JCM.01151-19>

DOI : 10.1128/JCM.01151-19

Cinétique des anticorps après infection aigue à virus Zika (ZIKV) chez des femmes enceintes

*Kinetics of anti-Zika virus (ZIKV) antibodies after
acute infection in pregnant women*

Title

Kinetics of anti-Zika virus antibodies after acute infection in pregnant women

Authors

Bruno Hoen^{1,2,3}, Mathieu Carpentier¹, Stanie Gaete⁴, Benoît Tressières¹,
Cécile Herrmann-Storck⁵, Ingrid Vingadassalom¹, Patricia Huc-Anaïs⁶, Anna
Louise Funk⁷, Arnaud Fontanet^{7,8}, Xavier de Lamballerie⁹, on behalf of the ZIKA-
DFA-FE Study Group

Authors' affiliations

1. INSERM Centre d'Investigation Clinique 1424, Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, France
2. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Dermatologie, Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, France
3. Université des Antilles et de la Guyane, Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud, EA4537, Pointe-à-Pitre, France
4. Centre de Ressources Biologiques Karubiotec, Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, France
5. Laboratoire de microbiologie, CHU de Pointe à Pitre/Abymes, Guadeloupe, France
6. Laboratoire de Biologie Médicale, 47 rue de la liberté, 97150 Saint-Martin, France

7. Institut Pasteur, EmergingDiseasesEpidemiology Unit, Paris, France
8. Conservatoire National des Arts et Métiers, PACRI Unit, Paris, France
9. Unité des Virus Émergents (UVE: Aix-Marseille Univ - IRD 190 - Inserm 1207-IHUMéditerranée Infection), Marseille, France

JCM AcceptedManuscriptPosted Online 28 August 2019

J. Clin. Microbiol. doi:10.1128/JCM.01151-19

Copyright © 2019 American Society for Microbiology. All RightsReserved.

Word count: 555

The kinetics of anti-Zika virus (ZIKV) antibodies after acute ZIKV infection is not well known [1,2], especially in areas where different flaviviruses circulate [3]. The objective of this study was to describe the kinetics of anti-ZIKV antibodies in women in whom an acute ZIKV infection was diagnosed during pregnancy. Within a cohort of pregnant women living in Guadeloupe and exposed to ZIKV during the 2016 Zika outbreak [4], we identified 65 women who presented with an acute, symptomatic, PCR-confirmed (RealStar Zika Virus RT-PCR Kit 1.0, Altona Diagnostics) ZIKV infection at various times of their pregnancy, with a known date of first Zika symptoms. Serum samples obtained at delivery in all women and at various interim time points between acute ZIKV infection and delivery in 20 women (23 samples) were tested for anti-ZIKV antibodies. The 88 serum samples were batch processed, using the commercially available ELISA Euroimmun® assay [5,6] and a Virus Neutralisation Test (VNT) that was performed at the French National Reference Center for Arboviruses [7] in order to detect anti-ZIKV IgM and IgG antibodies and confirm the presence of anti-ZIKV neutralizing antibodies, respectively. Moreover, a Dengue virus (DENV) ELISA assay was performed on all samples.

Patients' mean age was 30 years. Time between first symptoms of ZIKV infection and delivery ranged from 17 to 229 days. Mean time between ZIKV infection and delivery was 197, 119, and 50 days for women who had acute ZIKV infection during 1st (n=14), 2nd (n=35), and 3rd (n=16) trimester of pregnancy, respectively. DENV serology was positive in all women. ZIKV serology on delivery samples was positive in 65/65 (100%; one-sided 97.5% CI: 94.4%-100%) women by both IgG ELISA and VNT assays. IgM anti-ZIKV antibodies were detected as early as 2 days after first symptom and

progressively faded away over a few weeks. They were detected on delivery samples in only 5/65 (8%) women, in whom time intervals between acute ZIKV infection and sampling were 17, 27, 36, 38, and 142 days. IgG anti-ZIKV antibodies were negative in all 6 interim samples that had been drawn within 7 days of first symptom. They were detected from Day 13 and remained positive afterwards. The kinetics of anti-ZIKV antibodies is summarized in the Figure.

The main finding of this study is that with the Euroimmun® assay, IgG anti-ZIKV antibodies were detected as early as the second week after acute ZIKV infection and remained detectable until delivery in all women. The strengths of this study are two-fold: 1) the kinetics of antibodies could be established because the date of acute ZIKV infection was ascertained by the combination of consistent clinical symptoms and concomitant positive nucleic acid testing; and 2) the antibodies detected by Euroimmun® ELISA assay were specific to ZIKV, as evidenced by the results of a seroneutralization assay. The main limitation of this study results from the small number of serum samples that were drawn between acute infection and delivery. However, these numbers were in the same range as those in two comparable studies that showed results similar to ours regarding the kinetics of anti-ZIKV IgG antibodies [1,2]. Altogether, the pragmatic interpretation of our findings is that the absence of IgG anti-ZIKV antibodies at delivery appears to be a strong indicator of the absence of ZIKV infection during pregnancy, an information that is quite useful to inform pregnant women on the potential risks for their neonates.

Funding

This study was funded by the French Ministry of Health (Soutien Exceptionnel à la Recherche et à l'Innovation) and by the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under ZIK Alliance Grant Agreement no. 734548.

Acknowledgments

We thank the women who participated in this study and acknowledge their altruism. We want to acknowledge all actors (physicians, midwives, clinical research assistants, health officers and epidemiologists) who joined their efforts to help conduct this study. We are grateful to Joelle Colat-Peyron for handling serology testing at Karubiotec.

References

1. Pasquier C, Joguet G, Mengelle C, Chapuy-Regaud S, Pavili L, Prisant N, Izopet J, Bujan L, Mansuy JM. 2018. Kinetics of anti-ZIKV antibodies after Zika infection using two commercial enzyme-linked immunoassays. *Diagn Microbiol Infect Dis* 90:26-30.
2. Lustig Y, Zelena H, Venturi G, van Esbroeck M, Rothe C, Perret C, Koren R, Katz-Likvornik S, Mendelson E, Schwartz E. 2017. Sensitivity and Kinetics of an NS1-Based Zika Virus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Zika Virus-Infected Travelers from Israel, the Czech Republic, Italy, Belgium, Germany, and Chile. *J Clin Microbiol*. 55:1894-1901.
3. Matheus S, Talla C, Labeau B, de Laval F, Briolant S, Berthelot L, Vray M, Rousset D. 2019. Performance of 2 Commercial Serologic Tests for Diagnosing Zika Virus Infection. *Emerg Infect Dis*. 25:1153-1160.
4. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, Callier C, Carles G, Cassadou S, Césaire R, Douine M, Herrmann-Storck C, Kadhel P, Laouénan C, Madec Y, Monthieux A, Nacher M, Najjioullah F, Rousset D, Ryan C, Schepers K, Stegmann-Planchard S, Tressières B, Voluménie JL, Yassinguez S, Janky E, Fontanet A. 2018. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med* 378:985-994.
5. Steinhagen K, Probst C, Radzimski C, Schmidt-Chanasit J, Emmerich P, van Esbroeck M, Schinkel J, Grobusch M P, Goorhuis A, Warnecke JM, Lattwein E, Komorowski L, Deerberg A, Saschenbrecker S, Stocker W, Schlumberger W. 2016. Serodiagnosis of Zika virus (ZIKV) infections by a novel NS1-based ELISA devoid of cross-reactivity with dengue virus antibodies:

amulticohortstudy of assay performance, 2015 to 2016. Euro Surveill. 21:30426-37917.

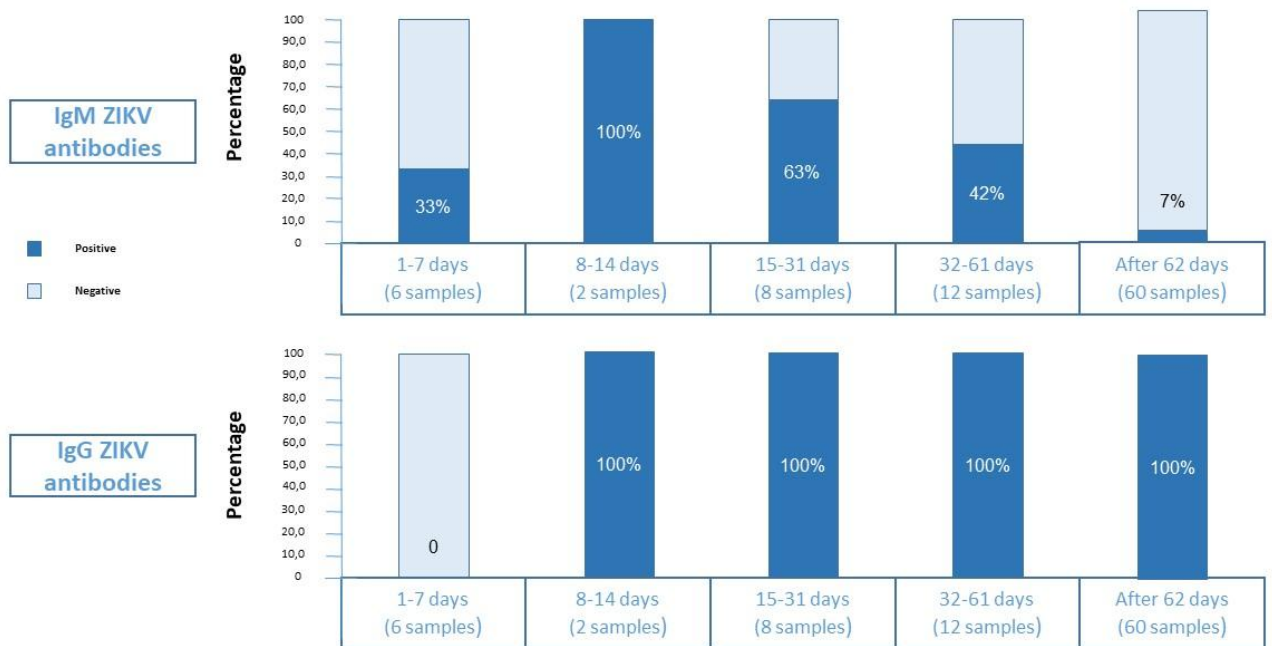
6. L'Huillier AG, Hamid-Allie A, Kristjanson E, Papageorgiou L, Hung S, Wong CF, Stein DR, Olsha R, Goneau LW, Dimitrova K, Drebot M, Safronetz D, Gubbay JB. 2017. Evaluation of Euroimmun Anti-Zika Virus IgM and IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Zika Virus Serologic Testing. J Clin Microbiol 55:2462-2471.

7. Nurtop E, Villarroel PMS, Pastorino B, Ninove L, Drexler JF, Roca Y, Gake B, Dubot-Peres A, Grard G, Peyrefitte C, Priet S, de Lamballerie X, Gallian P. 2018. Combination of ELISA screening and seroneutralisation tests to expedite Zika virus seroprevalence studies. Virol J. 15:192-1105.

Figure: Kinetics of anti-ZIKV antibodies in the 88 samples tested in 65 pregnant women

Notes:

Times intervals are between day of first Zika symptom and day of blood sampling. Five women delivered within 2 months of acute ZIKV infection, which explains why only 60 samples were available in the interval 'After 62 days'



IV- Discussion

Nous souhaitons insister sur les points forts de notre étude. Tout d'abord, comme évoqué dans l'article, nous disposions d'une datation précise des infections à ZIKV chez les patientes avec une confirmation systématique par RT-PCR dans le sang et/ou urines (*Cf. Table 1 et Figure 1*). De plus, nous avons effectué une sérologie par vironeutralisation sur la totalité des échantillons disponibles. Ceci a montré que toutes les sérologies positives en ELISA l'étaient également en vironeutralisation, confirmant ainsi la spécificité des résultats obtenus avec le test sérologique Euroimmun® (*Cf. Tableau 2*).

Enfin, notre étude est la première à évaluer le test Elisa anti-ZIKV Euroimmun® dans une population exclusivement constituée de femmes enceintes.

Nous reconnaissons toutefois que notre étude ne permet ni d'affirmer avec certitude ni de dater une séroconversion. En effet, nous ne disposions pas d'échantillons de sérums antérieurs à l'infection aiguë à ZIKV. Or, seule une sérologie négative pré-zika aurait permis d'affirmer que les sérologies positives observées résultaient d'une séroconversion récente.

Néanmoins, il n'a jamais été documenté de circulation du ZIKV en Guadeloupe avant l'épidémie de 2015-2016. De plus, toutes les patientes ont développé des symptômes cliniques d'infection aiguë à ZIKV. On peut donc conclure avec un faible risque d'erreur que les sérologies positives étaient bien le résultat d'une séroconversion récente.

Malgré le faible nombre de prélèvements intermédiaires, nous avons pu mettre en évidence que les anticorps de type IgM étaient détectables dès le 2^{ème} jour après le début des symptômes et que les anticorps de type IgG étaient détectables dès J13 après l'apparition des symptômes.

Dans notre étude, la sensibilité du test IgM Elisa Euroimmun[®] était de 70% sur la période comprise entre J8 et J31. Si on élargit cette période de J8 à J61, la sensibilité était de 53%. Ces chiffres sont comparables à ceux observés dans deux autres études évaluant la cinétique des IgM Anti-ZIKV (14,17).

Une des principales limites des tests sérologiques du ZIKV est le risque de réactions croisées avec d'autres flavivirus comme la dengue (19). Il a été observé que le risque de réactions croisées est moins important pour les tests sérologiques utilisant comme cible antigénique la protéine NS1 plus spécifique que la protéine E ou M (15).

Comme vu plus haut, la spécificité du test commercial Elisa anti-ZIKV Euroimmun[®] est supérieure à 95% dans plusieurs publications (7,8,15). Néanmoins, il a été observé qu'une exposition antérieure à un flavivirus pouvait modifier la cinétique des anticorps IgM et IgG Anti-ZIKV (8,13). Ce profil n'a pas été retrouvé dans notre étude puisque les anticorps IgG Anti-ZIKV étaient détectés sur 0/6 prélèvements réalisés entre J1 et J7.

Dans notre étude, toutes les patientes ont présenté des infections aiguës symptomatiques de ZIKA. Les résultats sérologiques pourraient être différents chez des patients asymptomatiques. D'autres études sont nécessaires pour explorer cette hypothèse.

Les femmes enceintes représentent une population particulièrement à risque face au ZIKV (20). En cas d'infection au cours de la grossesse, le suivi du nouveau-né est adapté après sa naissance (2).

En cas d'épidémie dans une population immunologiquement vierge ou pour des patientes enceintes potentiellement exposées au cours d'un voyage en zone épidémique, un résultat sérologique anti-ZIKV positif à l'accouchement serait en faveur d'une infection alors qu'un résultat négatif permettrait de l'éliminer.

Dans une zone de circulation persistante du ZIKV, une sérologie positive à l'accouchement ne permet pas d'affirmer que l'infection a eu lieu pendant la grossesse. Pour cela, il est nécessaire de réaliser une sérologie supplémentaire au début de la grossesse. Si celle-ci est positive, la patiente a été exposée antérieurement au ZIKV et il n'est pas nécessaire de réaliser un nouveau prélèvement à l'accouchement.

V- Conclusion

Dans notre étude, l'utilisation du test Elisa Euroimmun[®] a permis de détecter les anticorps IgG anti-ZIKV à partir de la deuxième semaine après l'apparition des symptômes. Ils sont ensuite restés détectables jusqu'à l'accouchement chez toutes les femmes. Ces anticorps étaient spécifiques du ZIKV comme le démontrent les résultats concomitants des vironeutralisations. Par conséquent, l'absence d'anticorps IgG anti-ZIKV apparaît être un bon marqueur d'absence d'infection à ZIKV au cours de la grossesse. Ces résultats vont être utiles pour affiner les algorithmes de diagnostic dans l'infection à ZIKV, en particulier en zone où co-circulent différents flavivirus et pour le suivi des femmes enceintes et celui des nouveau-nés.

VI- Bibliographie

1. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. *Antiviral Res.* juin 2016;130:69- 80.
2. Avis relatif à la prise en charge médicale et au suivi des nouveau-nés et nourrissons ayant été exposés au virus Zika in utero ou présentant une infection congénitale à virus Zika (complément à l'avis du 21 mars 2016) [Internet]. HCSP; 2017 déc. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20171221_bil_aetsuivdesenfainfeparleviruzi.pdf
3. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 19 mai 2016;374(20):1981- 7.
4. Déclaration sur la 1ère réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international concernant le virus Zika [Internet]. WHO; 2016 janv [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/detail/01-02-2016-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](https://www.who.int/fr/news-room/detail/01-02-2016-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)
5. Détection par RT-PCR du virus Zika dans le sang et les urines [Internet]. HAS; 2016 mars. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2613187/fr/detection-par-rt-pcr-du-virus-zika-dans-le-sang-et-les-urines-argumentaire
6. Zika virus infections EUROIMMUN test systems for the diagnosis of Zika virus infections [Internet]. Disponible sur: https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Zika-virus/HI_2668_I_UK_B.pdf
7. Huzly D, Hanselmann I, Schmidt-Chanasit J, Panning M. High specificity of a novel Zika virus ELISA in European patients after exposure to different flaviviruses. *Eurosurveillance* [Internet]. 21 avr 2016 [cité 2 avr 2017];21(16). Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21450>
8. Steinhagen K, Probst C, Radzinski C, Schmidt-Chanasit J, Emmerich P, van Esbroeck M, et al. Serodiagnosis of Zika virus (ZIKV) infections by a novel NS1-based ELISA devoid of cross-reactivity with dengue virus antibodies: a multicohort study of assay performance, 2015 to 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 15 déc 2016 [cité 26 janv 2019];21(50). Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22670>

9. Lustig Y, Zelena H, Venturi G, Van Esbroeck M, Rothe C, Perret C, et al. Sensitivity and Kinetics of an NS1-Based Zika Virus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Zika Virus-Infected Travelers from Israel, the Czech Republic, Italy, Belgium, Germany, and Chile. *McAdam AJ, éditeur. J Clin Microbiol.* juin 2017;55(6):1894- 901.
10. L'Huillier AG, Hamid-Allie A, Kristjanson E, Papageorgiou L, Hung S, Wong CF, et al. Evaluation of Euroimmun Anti-Zika Virus IgM and IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Zika Virus Serologic Testing. *McAdam AJ, éditeur. J Clin Microbiol.* août 2017;55(8):2462- 71.
11. Safronetz D, Sloan A, Stein DR, Mendoza E, Barairo N, Ranadheera C, et al. Evaluation of 5 Commercially Available Zika Virus Immunoassays. *Emerg Infect Dis.* sept 2017;23(9):1577- 80.
12. Pasquier C, Joguet G, Mengelle C, Chapuy-Regaud S, Pavili L, Prisant N, et al. Kinetics of anti-ZIKV antibodies after Zika infection using two commercial enzyme-linked immunoassays. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2018;90(1):26- 30.
13. Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, Rovida F, Zavattoni M, Del Bravo P, et al. Virus and Antibody Dynamics in Travelers With Acute Zika Virus Infection. *Clin Infect Dis [Internet].* 30 déc 2017 [cité 27 févr 2018]; Disponible sur: <http://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/cix967/4782288>
14. Michelson Y, Lustig Y, Avivi S, Schwartz E, Danielli A. Highly sensitive and specific Zika virus serological assays using a magnetic modulation biosensing system. *J Infect Dis [Internet].* 18 oct 2018 [cité 26 janv 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiy606/5136395>
15. Mendoza EJ, Makowski K, Barairo N, Holloway K, Dimitrova K, Sloan A, et al. Establishment of a comprehensive and high throughput serologic algorithm for Zika virus diagnostic testing. *Diagn Microbiol Infect Dis [Internet].* janv 2019 [cité 26 janv 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889318304231>
16. Warnecke JM, Lattwein E, Saschenbrecker S, Stöcker W, Schlumberger W, Steinhagen K. Added value of IgA antibodies against Zika virus non-structural protein 1 in the diagnosis of acute Zika virus infections. *J Virol Methods.* mai 2019;267:8- 15.
17. Matheus S, Talla C, Labeau B, de Laval F, Briolant S, Berthelot L, et al. Performance of 2 Commercial Serologic Tests for Diagnosing Zika Virus Infection. *Emerg Infect Dis.* juin 2019;25(6):1153- 60.
18. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, Rose L, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 3 juin 2016;65(21):543- 6.

19. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* août 2008;14(8):1232- 9.
20. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med.* 15 mars 2018;378(11):985- 94.

VII- Figures et tableaux

Table 1 : description des caractéristiques des patientes de l'étude

		Trimestre de l'infection à ZIKV			
		1 ^{er} trimestre N = 14	2 ^e trimestre N = 35	3 ^e trimestre N = 16	Total N = 65
Age Moyen (en années)		30	30	29	30
Nombre de symptômes cliniques au moment de l'infection aiguë à ZIKV					
	1	2 (14,3%)	7 (20,0%)	6 (37,5%)	15 (23,1%)
	2	4 (28,6%)	8 (22,9%)	5 (31,2%)	17 (26,2%)
	3	3 (21,4%)	7 (20,0%)	1 (6,3%)	11 (16,9%)
	>3	5 (35,7%)	13 (37,1%)	4 (25,0%)	22 (33,8%)
Résultats de la RT-PCR ZIKV					
	Sang+ et Urine+	8 (57,2%)	19 (54,3%)	6 (37,5%)	33 (50,8%)
	Sang+ et Urine-	3 (21,4%)	13 (37,1%)	2 (12,5%)	18 (27,7%)
	Sang- et urine+	3 (21,4%)	3 (8,6%)	8 (50,0%)	14 (21,5%)
Délai moyen entre l'infection à ZIKV et l'accouchement (en jours)		197,1	118,8	49,9	118,7

Patiente	Sérologie intermédiaire n°1			Séroneutralisation ^a	Sérologie intermédiaire n°2			Séroneutralisation	Sérologie à l'accouchement			Séroneutralisation ^a
	JAS	IgM	IgG		JAS	IgM	IgG		JAS	IgM	IgG	
1	17	+	+	160	123	-	+	>320	123	-	+	>320
2	21	+	+	>320	61	+	+	>320	76	-	+	>320
3	38	+	+	>320	104	+	+	320	125	-	+	>320
4	1	-	-	0					36	+	+	>320
5	1	-	-	80					115	-	+	>320
6	2	-	-	0					144	-	+	>320
7	2	+	-	80					97	-	+	>320
8	5	-	+	160					227	-	+	>320
9	7	+	-	320					208	-	+	>320
10	13	+	+	NF					155	-	+	>320
11	14	+	+	>320					143	-	+	>320
12	22	-	+	320					118	-	+	>320
13	28	-	+	>320					121	-	+	160
14	31	+	+	160					56	-	+	>320
15	40	+	+	>320					142	+	+	>320
16	73	-	+	320					130	-	+	NF
17	75	-	+	>320					169	-	+	>320
18	91	-	+	>320					144	-	+	>320
19	135	+	+	>320					149	-	+	>320
20	140	-	+	>320					153	-	+	>320
21									17	+	+	>320

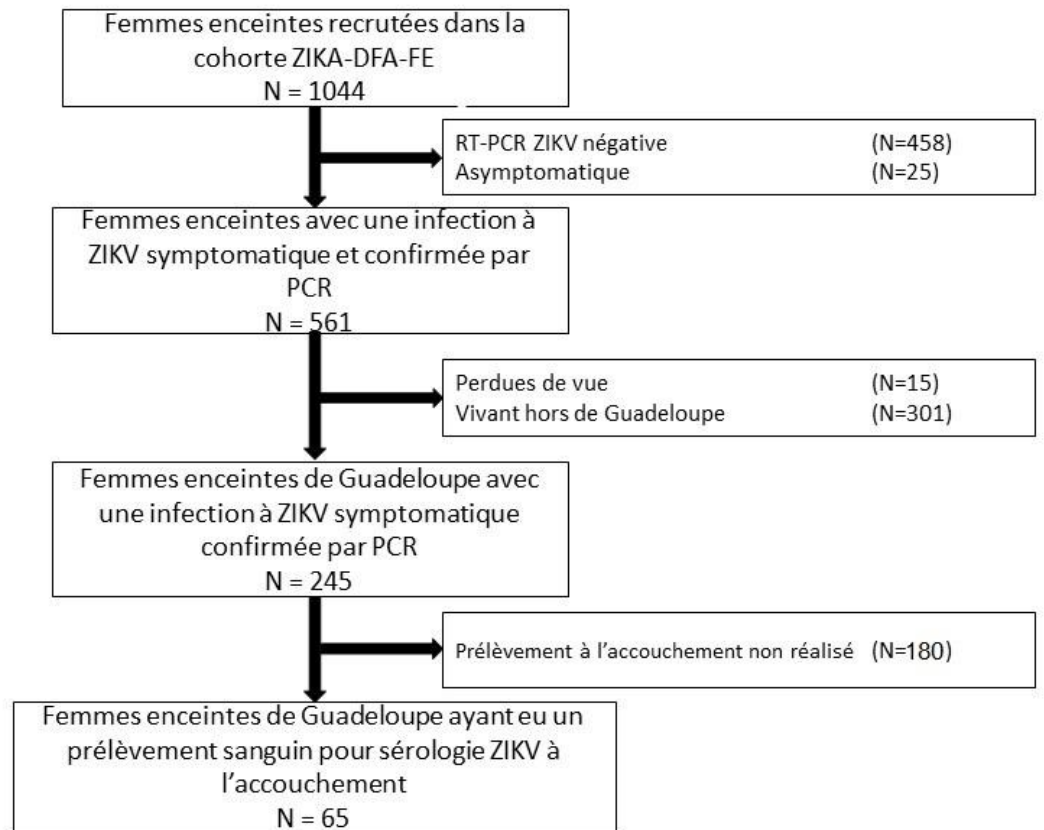
22									27	+	+	>320
23									29	-	+	160
24									38	+	+	>320
25									41	-	+	>320
26									48	-	+	>320
27									50	-	+	>320
28									57	-	+	>320
29									59	-	+	>320
30									59	-	+	>320
31									66	-	+	320
32									69	-	+	>320
33									73	-	+	>320
34									73	-	+	>320
35									78	-	+	>320
36									82	-	+	160
37									86	-	+	>320
38									93	-	+	>320
39									93	-	+	320
40									94	-	+	>320
41									96	-	+	>320
42									99	-	+	>320
43									99	-	+	>320
44									102	-	+	>320
45									103	-	+	>320
46									110	-	+	>320
47									114	-	+	>320
48									116	-	+	320

49									120	-	+	>320
50									138	-	+	>320
51									142	-	+	>320
52									145	-	+	>320
53									154	-	+	320
54									158	-	+	>320
55									162	-	+	>320
56									173	-	+	>320
57									188	-	+	>320
58									195	-	+	>320
59									196	-	+	>320
60									197	-	+	>320
61									201	-	+	>320
62									201	-	+	>320
63									201	-	+	>320
64									213	-	+	>320
65									229	-	+	>320

Tableau 2 : Résultats des sérologies anti-ZIKV Euroimmun et des séroneutralisations ZIKV des 65 patientes de l'étude ; JAS : jours après symptômes

^aLe titre seuil de positivité recommandé par le CNRest de supérieur ou égal à 40

Figure 1 : Sélection des patientes de l'étude à partir de la cohorte ZIKA-DFA-FE. PCR signifie polymerase chain reaction et RT-PCR reverse transcriptase PCR



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.

NOM ET PRENOM : CARPENTIER MATHIEU

SUJET DE LA THESE : Kinetics of anti-Zika virus (ZIKV) antibodies after acute infection in pregnant women

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine Générale

ANNEE : 2019

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2019ANTI0403

MOTS CLEFS : Zika, serology, kinetics, pregnant women

BACKGROUND: The kinetics and specificity of anti-ZIKV antibodies after acute ZIKV infection is not well known, especially in areas where different flaviviruses circulate. The objective of this study was to describe the kinetics of anti-ZIKV antibodies in pregnant women in whom an acute ZIKV infection was identified during pregnancy

MATERIALS: Within a cohort of pregnant women living in Guadeloupe and exposed to ZIKV during the 2016 zika outbreak, we identified 65 women who presented with an acute, symptomatic PCR-confirmed ZIKV infection at various times of their pregnancy, with a known date of first Zika symptom. Anti-ZIKV neutralizing antibodies (using a Virus Neutralisation Test (VNT)) and anti-ZIKV NS1 antibodies (using IgM and IgG ELISA Euroimmun® kits) were searched for on frozen serum samples obtained from blood drawn at the time of delivery in all women and at various times between acute infection and delivery in 23 women.

RESULTS: Patients' mean age was 30 years and ZIKV infection had occurred during the 1st, 2nd, and 3rd trimester of pregnancy in 14 (21%), 35 (54%), and 16 (25%) women, respectively. ZIKV serology on delivery samples was positive in 65/65 (100%; one-sided 97.5% CI: 94.4%-100%) women by both VNT and IgG ELISA assays and in 5/65 (8%) women by IgM ELISA assay. In these 5 cases, median time between first symptom and sampling date was 36 days. Results of ELISA assays on the intermediate samples were as follows: IgG antibodies were negative in all 6 samples that had been drawn within 7 days of first symptom and positive in the 17 samples that had been drawn afterwards; IgM antibodies were positive in 10 of the 19 samples that had been drawn within 3 months of first symptom and negative in 2 of the 4 samples that had been drawn afterwards.

DISCUSSION : After acute ZIKV infection, IgG antibodies developed and remained detectable until delivery by a commercially available ELISA assay in all women tested. These antibodies were specific of ZIKV, with concomitantly positive VNT results. From these findings, the absence of ZIKV antibodies at delivery would strongly indicate the absence of infection during pregnancy.

JURY : Président : Monsieur le Professeur Eustase JANKY

Juges : Monsieur le Professeur Bruno HOEN

: Monsieur le Professeur André CABIE

: Monsieur le Docteur en médecine Benjamin MONNIER

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Bruno HOEN