

# Impact sur le neurodéveloppement de l'infection *in utero* par le virus Zika

Laetitia DAVIDOVIC | davidovic@ipmc.cnrs.fr

CNRS - Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, UMR7275 - Valbonne

Mots clés : Agent infectieux, facteur de risque, infection virale, microcéphalie, neurodéveloppement, progéniteur neural, Zika

Le cerveau est un organe extraordinairement complexe dont le développement peut être impacté par les agents biologiques infectieux (virus, bactéries) ou chimiques présents dans l'environnement(1). Le cerveau est particulièrement vulnérable pendant la période embryonnaire, et l'exposition de la mère à des agents infectieux pendant la grossesse est un facteur de risque\* avéré pour de nombreux troubles du neurodéveloppement\*(2). Ces troubles conduisent à des anomalies structurales et fonctionnelles du cerveau qui se traduisent plus tard par des déficits du comportement et des facultés cognitives.

L'Organisation Mondiale de la Santé a reconnu au début 2015 l'infection par le flavivirus émergent Zika\* comme un enjeu de santé publique majeur (3). Si l'infection est asymptomatique dans la majorité des cas, 20% des personnes infectées développent de la fièvre et des éruptions cutanées et dans une fraction infime des cas, des troubles neurologiques sévères (4). Au Brésil, pays touché par l'épidémie actuelle, l'importante hausse d'incidence de microcéphalie\* et l'anomalie de la taille du cerveau de nouveau-nés (5), conduit à suspecter un lien entre l'infection de la mère par le virus Zika et le constat de microcéphalies. Les publications présentées établissent le lien entre Zika et la microcéphalie et éclairent sur des mécanismes impliqués.

## Etude rétrospective sur l'association entre le virus Zika et la microcéphalie en Polynésie française

Cauchemez S. et al. (2016). Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *The Lancet*, vol. 387: p. 2125-2132.

### Résumé

Cette publication présente l'analyse rétrospective d'une épidémie d'infections à virus Zika qui a touché la Polynésie Française d'octobre 2013 à avril 2014. Les auteurs ont estimé la probabilité d'infection de la population générale et des femmes enceintes par le virus Zika pour chaque semaine de l'épidémie, en se basant sur des données sérologiques d'exposition au virus obtenues par un dosage ELISA\* d'anticorps\* reconnaissant le virus Zika, sur 3 échantillons issus de sérothèque (pré-épidémie, pendant l'épidémie et post-épidémie). Ces données montrent que 66% de la population générale a été infectée pendant l'épidémie (IC<sub>95%</sub> = [62-70]) contre 1% avant l'épidémie. Ces analyses ont été croisées avec les nombres de consultations pour suspicion d'infection à Zika. En parallèle, une recherche exhaustive menée sur les dossiers médicaux a permis d'identifier tous les cas de microcéphalie diagnostiqués entre septembre 2013 et juillet 2015 (n=8), dont 88% (n=7) ont eu lieu dans la période de fin de l'épidémie.

Les chercheurs ont ensuite développé six modèles mathématiques pour identifier le ou les trimestres de grossesse les plus à risque de microcéphalie lié à l'infection par Zika. Cette modélisation a permis de montrer que la période de risque maximal est le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. En effet, le modèle prenant en compte le 1<sup>er</sup> trimestre de gestation comme période de risque est celui qui présente le meilleur ajustement (« fit ») avec les données cliniques indiquant une prévalence de base de microcéphalie de 2 cas pour 10 000 nouveau-nés. Le risque calculé de microcéphalie asso-

ciée à l'infection par le virus Zika est alors de 95 pour 10 000 femmes infectées dans le premier trimestre de grossesse (IC<sub>95%</sub> = [34-191]) correspondant à un facteur de risque de 53,4 (IC<sub>95%</sub> = [6,5-1061]).

### Commentaire

Le résultat majeur de cette publication est d'établir un lien statistique d'association fort entre la microcéphalie et l'infection gestationnelle par Zika, et de conclure sur le fait qu'une femme infectée par ce virus pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse a 50 fois plus de chances d'avoir un enfant microcéphale qu'une femme non infectée par Zika. Ce risque d'anomalie du neurodéveloppement est relativement faible par rapport à d'autres types d'infections virales comme la rubéole qui s'accompagne dans plus d'un cas sur trois d'anomalies neurologiques (6). Cependant, au vu du taux élevé d'infection par Zika (estimé à 66% pendant la période épidémique), cela pose un sérieux problème de santé publique.

La limitation principale de cette étude est liée au faible nombre de cas de microcéphalie (n=8) en raison de la population limitée en Polynésie. Pour conforter ces résultats et lorsque les données seront disponibles, des études épidémiologiques rétrospectives sur des populations plus nombreuses (cf au Brésil) devront être menées pour valider les modèles décrits dans cette publication. D'autre part, le risque de conséquences neurologiques délétères sur le fœtus est vraisemblablement sous-estimé par la seule inclusion des cas de microcéphalie excluant d'autres malformations cérébrales détectées *in utero* ou à la naissance et qui pourraient cependant être liées à l'infection par Zika. Des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre l'éventail des troubles du neurodéveloppement liés à l'exposition *in utero* au virus Zika.

## Le virus Zika infecte les progéniteurs neuraux corticaux humains et réduit leur prolifération

Tang H. et al. (2016). Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*, vol.18: p 1-4.

### Résumé

Cette publication contribue à identifier les cellules du cerveau foetal ciblées par le virus Zika en utilisant un modèle de cellules souches pluripotentes humaines (CSPi)\* et différenciées en progéniteurs neuraux\* et en neurones immatures. Cette étude montre que le virus Zika n'infecte que 15 à 20% des CSPi ou neurones immatures. Par contre, Zika infecte très efficacement 90% des progéniteurs neuraux dans lesquels il est capable de se répliquer. L'infection des progéniteurs neuraux par le virus se traduit par une augmentation de leur mortalité due à une dérégulation générale de leur capacité à proliférer et à une augmentation de l'apoptose\*. Pour compléter ces données, une analyse globale du transcriptome\* des progéniteurs neuraux infectés par Zika révèle une altération importante de l'expression de certains gènes, dont ceux identifiés pour des voies de signalisation liées au cycle cellulaire et d'activation de mort cellulaire programmée (apoptose). Cela souligne que l'infection par Zika peut perturber la neurogenèse *in vitro*.

### Commentaire

Il était connu que le virus Zika est détectable dans le liquide amniotique de femmes infectées et également dans le cerveau foetal (7,8), cependant l'identité des cellules du cerveau ciblées par Zika restait encore méconnue. Cette étude montre que, bien que les flavivirus soient connus pour avoir un tropisme cellulaire important, certaines sous-populations de cellules comme les progéniteurs neuraux sont plus sensibles à l'infection. Le développement de ce modèle *in vitro* basé sur des CSPi ouvre la voie à des études plus complètes pour modéliser l'impact neural de l'infection par Zika, élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires conduisant à la microcéphalie et ouvre des perspectives de criblage de molécules thérapeutiques candidates. L'infection par Zika réduirait le nombre de progéniteurs neuraux disponibles pour structurer le cerveau en cours de développement et contribuerait ainsi à une réduction du volume du cerveau, conduisant à la microcéphalie observée chez les nouveau-nés exposés *in utero* au virus.

Néanmoins, comme cette étude repose sur un modèle *in vitro*, il reste nécessaire de valider ces observations dans des modèles animaux. Des études chez la souris (9, 10), ont récemment déterminé l'impact de l'infection par Zika sur les progéniteurs neuraux du cerveau en développement. Il serait maintenant important de vérifier les capacités de Zika à infecter d'autres types cellulaires du cerveau comme les cellules gliales qui jouent un rôle essentiel dans le support et la migration des neurones en développement.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

L'étude rétrospective épidémiologique établit un lien fort entre « exposition à Zika pendant le 1er trimestre de grossesse » et « microcéphalie », confirmant ainsi que l'infection virale in utero est un facteur de risque de malformation cérébrale. L'étude réalisée dans un modèle cellulaire précise les mécanismes cellulaires et moléculaires pouvant contribuer à la microcéphalie chez le foetus infecté par le virus Zika.

Ces travaux précisent la fenêtre développementale de vulnérabilité à l'infection par Zika du cerveau foetal en l'orientant vers le 1er trimestre de gestation. Il est connu que le stock de progéniteurs neuraux du cerveau foetal se constitue majoritairement durant le 1er trimestre de gestation (11) et la publication de Tang et al. révèle qu'il s'agit précisément de cette population cellulaire qui est ciblée par le virus. Pour expliquer ce tropisme, un article récent semble montrer que le récepteur AXL des progéniteurs est utilisé pour la reconnaissance du virus (12).

L'infection maternelle durant la grossesse est un facteur de prédisposition pour de nombreuses maladies mentales ayant une origine neurodéveloppementale, telles que l'autisme ou la schizophrénie (2). Il serait important de déterminer si l'exposition à Zika in utero est associée à un risque accru de développer plus tard ces pathologies. Ces résultats peuvent déjà être utilisés pour appuyer les campagnes de sensibilisation des populations exposées à des agents infectieux tels que Zika aux risques encourus par le foetus. Cela souligne également la nécessité de mettre en place des mesures préventives pour éradiquer la présence du moustique-vecteur dans les zones touchées et empêcher sa propagation.

## GENERAL CONCLUSION

*The retrospective epidemiological study establishes a strong link between gestational exposure to Zika during the 1st trimester of pregnancy and microcephaly, confirming that in utero viral infection is a risk factor for brain malformation. The study in cellular model highlights the cellular and molecular mechanisms that may contribute to microcephaly in fetus infected with Zika virus. These studies identify the developmental window of vulnerability to Zika infection for the fetal brain, pointing out the first trimester. The stock of neural progenitors of the fetal brain is mainly constituted during the 1st trimester of pregnancy (11) and the publication of Tang et al. reveals that this cell population is specifically targeted by the virus. To explain this tropism, a recent paper suggests that the AXL receptor expressed in neural progenitors is used for the recognition of the virus (12). Maternal infection during pregnancy is a risk factor for several mental disorders of neurodevelopmental origin, such as autism or schizophrenia (2). It will be important to determine whether exposure to Zika in utero is associated with an increased risk of later developing these diseases. Yet, these studies can be used to support sensitization campaigns to fetal risks in populations exposed to infectious agents such as Zika. It also stresses the need to implement preventive measures to eradicate the presence of the mosquito vector in the affected areas and prevent the spreading of the virus.*

## Lexique

**Anticorps** : protéine produite par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique.

**Apoptose** : processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal, aussi appelée mort cellulaire programmée.

**Cellules souches pluripotentes induites (CSPi)** : cellules obtenues à partir de cellules somatiques adultes, qui redeviennent capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire de l'organisme, après traitement adapté en laboratoire. Elles diffèrent des cellules souches embryonnaires (CSE) qui se différencient naturellement en conditions physiologiques.

**ELISA** : test basé sur une méthode immuno-enzymatique de dosage, utilisé notamment pour détecter dans un échantillon sanguin, la présence d'anticorps spécifiques d'un agent infectieux.

**Facteur de risque** : tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme.

**Neurogenèse** : ensemble du processus de création d'un neurone fonctionnel à partir d'un progéniteur neural. Elle a principalement lieu lors du développement neuronal du cerveau chez l'embryon et l'enfant mais également dans des régions discrètes du cerveau adulte

**Microcéphalie** : anomalie neurologique définie par une circonférence de la tête inférieure à la normale d'au moins 2

écart-types. Cette anomalie est associée à une réduction du volume cérébral et accompagnée de déficience intellectuelle, problèmes moteurs et troubles du langage et du comportement.

**Progéniteur neural** : cellule souches multipotentes capables d'auto-renouvellement dont le potentiel de différenciation est restreint aux types cellulaires neuraux: neurone et cellules gliales (astrocyte, glie radiaire et oligodendrocyte).

**Transcriptome** : l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome. Le transcriptome reflète l'expression des gènes à un instant donné, celui de la préparation de l'échantillon.

**Troubles du neurodéveloppement** : anomalies du développement du système nerveux ayant lieu pendant la période embryonnaire et jusqu'à la petite enfance conduisant à des altérations structurales et fonctionnelles du cerveau.

**Zika** : virus de la famille des Flaviviridae transmis par le moustique *Aedes aegypti* communément présent dans les Amériques tropicales et subtropicales, responsable de l'épidémie de fièvre Zika.

## Publications de référence

**2 Patterson PH** Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 2009; **204**:313-321.

**3 WHO** Zika situation report. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/19-february-2016/en/>.

**5 Passemard S, Kaindl AM, Verloes A** Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 2013; **111**:129-141.

**6 De Santis M, Cavaliere AF, et al.** Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006 **21**:390-398.

**11 Levitt P** Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 2003; **143**: S35-45.

## Revue de la littérature

**1 Rauh VA, Margolis AE** Environmental exposures, neurodevelopment, and child mental health - new paradigms for the study of brain and behavioral effects. *J Child Psychol Psychiatry* 2016; **57**:775-793.

**4 Shuaib W, Stanazai H, et al.** The reemergence of Zika virus: a review on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Am J Med* 2016; **129**: 7-12

## Autres publications identifiées

**7 Calvet G, Aguiar RS, et al.** Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**:653-660. *Cet article montre la présence du virus Zika dans les tissus de fœtus présentant une microcéphalie, ce qui indique que le virus est capable d'infecter le fœtus.*

**8 Mlakar J, Korva M, et al.** Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; **374**: 951-958. *Cet article montre la présence de virus Zika dans le liquide amniotique de fœtus présentant une microcéphalie, montrant que le virus est capable de passer la barrière placentaire.*

**9 Cugola FR, Fernandes IR, et al.** The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental model. *Nature* 2016; 534:267-271.

*Cet article montre que Zika traverse le placenta chez la souris, cause la microcéphalie et cible les progéniteurs neuraux du cortex. De plus, l'infection par Zika de cultures organoïdes de cerveau humain conduit à une réduction des zones de prolifération et une désorganisation des couches corticales.*

**10 Li C, Xu D, et al.** Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell* 2016; 19:120-126.

*Cet article montre que Zika se réplique efficacement dans le cerveau embryonnaire de la souris et inhibe la prolifération des progéniteurs neuraux, ce qui conduit à un amincissement du cortex cérébral et à la microcéphalie.*

**12 Nowakowski TJ, Pollen AA, et al.** Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2016; in press.

*Cette article identifie la protéine AXL comme possible récepteur pour la reconnaissance et l'entrée du virus Zika dans les cellules progénitrices neurales.*

#### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt