



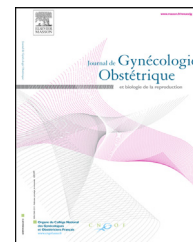
ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉTAT DES CONNAISSANCES

Infection par le virus Zika chez la femme enceinte

Zika virus infection during pregnancy

O. Picone^{a,*,c}, C. Vauloup-Fellous^b, E. D'Ortenzio^h,
C. Huissoud^{i,j,k,l}, G. Carles^m, A. Benachiⁿ, A. Faye^{o,p},
D. Luton^{f,g}, M.-C. Paty^u, J.-M. Ayoubi^{a,c}, Y. Yazdanpanah^{d,e},
L. Mandelbrot^{q,r,s,t}, S. Matheron^{d,e}

^a Department of obstetrics and gynecology, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes, France

^b Inserm U1193, National reference laboratory for maternofetal rubella infections, service de virologie, hôpital Paul-Brousse, WHO Rubella NRL, université Paris-Sud, groupe hospitalier universitaire Paris-Sud, AP–HP, 94804 Villejuif, France

^c EA2493, UFR des sciences de la santé Simone-Veil, université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

^d Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat, HPNVS, AP–HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^e Inserm, infections, antimicrobiens, modélisation, évolution (IAME), UMR 1137, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^f Department of gynecology, obstetrics and reproduction, Bichat-Claude-Bernard hospital, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^g DHU risque et grossesse, Paris 7-Denis Diderot university, Paris, France

^h Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Solthis, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

ⁱ Service de gynécologie-obstétrique, hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon, 103, Grande-Rue-de-la-Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France

^j Université Claude-Bernard Lyon 1, UER Lyon-Est, 8, avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France

^k Inserm U846, Stem cell and brain research institute, 18, avenue Doyen-Lepine, 69500 Bron, France

^l UMR-S 846, université de Lyon, Lyon 1, 69003 Lyon, France

^m Centre hospitalier de l'Ouest guyanais, Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane française

ⁿ Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine, centre maladies rares, hernie de coupole diaphragmatique, hôpital Antoine-Béclère, université Paris Sud, AP–HP, 92140 Clamart, France

^o Service de pédiatrie générale et maladies infectieuses, hôpital Robert-Debré, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

^p Inserm 1123, université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^q Risk in pregnancy university department, Paris, France

^r Service de gynécologie et obstétrique, hôpital Louis-Mourier, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 178, rue des Renouilllets, 92700 Colombes, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : o.picone@hopital-foch.org (O. Picone).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.03.005>

0368-2315/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

^s Université Paris-Diderot, Paris, France

^t Inserm CESP, 1019 Kremlin-Bicêtre, France

^u Coordination de la surveillance des maladies vectorielles, département des maladies infectieuses, institut de veille sanitaire, 94415 Saint-Maurice, France

Reçu le 5 février 2016 ; avis du comité de lecture le 10 mars 2016 ; définitivement accepté le 18 mars 2016

MOTS CLÉS

Virus Zika ;
Infection
congénitale ;
Microcéphalie ;
Prévention

KEYWORDS

Zika virus;
Congenital infection;
Microcephaly;
Prevention

Résumé Une épidémie d'infection par le virus Zika sévit actuellement en Amérique du Sud et dans les départements français d'Amérique (Guyane, Guadeloupe, Martinique, Saint-Martin). Cette infection est associée à un risque d'infection congénitale potentiellement grave. Cependant, l'incidence et le type exact des atteintes fœtales ne sont pas connus. Des mesures de prévention doivent donc être prises et sont recommandées par les acteurs de santé institutionnels nationaux (Haut Conseil de la santé publique [HCSP], Direction générale de la santé [DGS], Agence de biomédecine [ABM], Institut national de veille sanitaire [InVS] et internationaux [OMS, Center for Diseases Control, European Center for Disease Prevention and Control [ECDC]...). L'infection est inscrite dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France depuis le 2 février 2016. Nous proposons ici un rappel pratique sur les recommandations de prise en charge en cas d'infection par le virus Zika ou de suspicion d'infection chez une femme enceinte, en l'état actuel des connaissances.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary A Zika virus epidemic is currently ongoing in the Americas. This virus is linked to congenital infections with potential severe neurodevelopmental dysfunction. However, incidence of fetal infection and whether this virus is responsible of other fetal complications are still unknown. National and international public health authorities recommend caution and several prevention measures. Declaration of Zika virus infection is now mandatory in France. Given the available knowledge on Zika virus, we suggest here a review of the current recommendations for management of pregnancy in case of suspicious or infection by Zika virus in a pregnant woman.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'épidémie d'infection à virus Zika qui touche actuellement l'Amérique du Sud et Centrale et les Caraïbes, dont les départements et territoires français d'Amérique (Martinique, Guyane, Guadeloupe, Saint-Martin) est d'une ampleur considérable et est susceptible de diffuser dans d'autres régions du monde, notamment en France métropolitaine. Ainsi, nous allons être confrontés à des cas importés, mais possiblement aussi à des cas autochtones du fait de la présence du moustique vecteur, *Aedes albopictus*, dans certaines zones géographiques, pendant sa période d'activité, de mai à novembre inclus. La carte des 30 départements concernés est disponible à <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-et-dengue-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-2015>.

Il nous semble donc important de récapituler l'état actuel des connaissances de cette infection virale et de son impact sur la grossesse et le développement fœtal, et les recommandations récentes de prise en charge nationales (Haut Conseil de la Santé publique [HCSP], Direction générale de la Santé, agence de biomédecine [ABM]) [1] et internationales (OMS [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/fr/>], Centre for diseases

control [CDC] [2], European center for disease prevention and control [ECDC], http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx). L'infection est inscrite dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France depuis le 2 février 2016 (avis du Haut Conseil pour la Santé publique, inscription sur la liste des MDO de l'infection par le virus Zika – 2 février 2016).

Le virus

Le virus Zika appartient à la famille des *Flaviviridae*, genre *Flavivirus*, comme ceux de la dengue et de la fièvre jaune. C'est un virus enveloppé à ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb. Il existe 2 lignages : un lignage Afrique qui se subdivise en deux sous-lignages et un lignage Asie [3].

La transmission

La transmission du virus est assurée par des moustiques vecteurs appartenant à la famille des *Culicidae* et au genre *Aedes* dont *Aedes aegypti* et probablement *Aedes albopictus* [1–3]. Le moustique se contamine lors de la pique d'une personne infectée virémique. Le cycle de répliation

virale qui se déroule chez le moustique après sa contamination lui permet, à l'occasion des repas sanguins suivants, de transmettre le virus à d'autres individus. La virémie débute environ 5 jours après la piqûre infectante, avant l'apparition de symptômes, si symptômes il y a, et dure de 2 à 5 jours.

De façon exceptionnelle pour une arbovirose, des cas de transmission sexuelle homme-femme ont été rapportés [4,5–7]. Ceci suggère une répllication locale du virus qui pourrait persister au moins 60 jours après le début de l'infection [8,9]. La transmission par voie sanguine n'a jamais été documentée mais le risque ne peut être écarté [10]. Deux cas de transmission périnatale ont été décrits lors de l'épidémie survenue en Polynésie française [11]. Il n'y a pas de données sur le risque de transmission par l'allaitement même si la présence du virus a été documentée dans le lait [11,12]. Le virus peut également être retrouvé dans la salive et les urines des personnes infectées [11,13] sans que l'on sache s'il s'agit de modes de transmissions possibles.

Les manifestations cliniques

Le plus souvent l'infection est asymptomatique (entre 70 et 80 % des cas) [2,14]. Les symptômes, lorsqu'ils sont présents, apparaissent après une incubation de 3 à 12 jours. Il s'agit le plus souvent d'une éruption cutanée (exanthème maculopapuleux, parfois prurigineux) [15]. Les autres signes décrits au cours de cette infection sont : fièvre, myalgies, arthralgies, hyperhémie conjonctivale, douleurs rétro-orbitaires. Un cas est défini comme suspect d'infection à virus Zika lorsqu'il existe un exanthème maculopapuleux, avec ou sans

fièvre et au moins deux des symptômes suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'une autre étiologie et au retour de voyage (< 12 jours) d'une zone d'endémie. Des céphalées et une asthénie marquée sont fréquemment observées. Lors de l'épidémie survenue à Polynésie française, en 2014, les signes les plus souvent observés étaient : exanthème maculopapuleux (92%), asthénie (78%), fièvre ou plutôt fébricule (72%), arthralgies (65%), céphalées qui peuvent être rétro-orbitaires (46%), myalgies (44%), conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale (63%) et, plus tardivement œdème des extrémités (47%). La fièvre était peu élevée et transitoire [16,17].

L'évolution est habituellement rapidement favorable en moins de 3 jours. Néanmoins, des complications neurologiques de type syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalites, méningites, névrites optiques, myélites ont été rapportées en Guadeloupe et lors de l'épidémie au Brésil et en Polynésie française [2,17–23]. Cette association Zika – anomalies neurologiques va dans le sens d'un neurotropisme [23] qui peut expliquer l'atteinte foetale (Fig. 1).

Le diagnostic doit être confirmé par les tests biologiques appropriés (cf. infra) car tous ces symptômes sont peu spécifiques et peuvent être observés lors d'autres viroses, en particulier d'autres arboviroses endémiques dans les mêmes zones géographiques (Dengue, Chikungunya).

Point épidémiologique

Les données épidémiologiques varient rapidement. Il est donc recommandé de consulter le site de l'institut de veille sanitaire pour suivre l'évolution de l'épidémie (<http://www.>

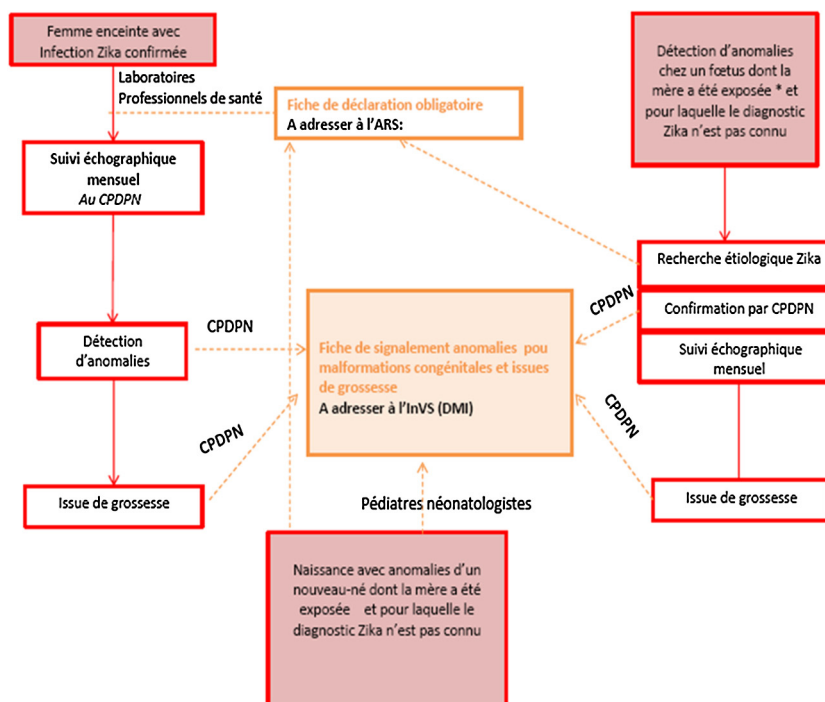


Figure 1 Surveillance et déclaration des anomalies congénitales liées au virus Zika en Métropole (surveillance épidémiologique des anomalies ou malformations congénitales et des issues de grossesse chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika. Protocole de surveillance en France métropolitaine, février 2016. Institut de veille sanitaire et Fédération française des CPDPN). *Survey and declaration of congenital abnormalities linked to Zika virus in France.*

invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika) et les sites des CDC (<http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>) et de l'ECDC (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika-virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx). Plusieurs cas ont été décrits hors des zones d'épidémie et pour l'instant essentiellement des cas importés [24–26]. Début mars 2016, plus de 80 cas ont été rapportés en France.

Ce virus a été isolé pour la première fois chez un singe en Ouganda dans la forêt Zika en 1947. La première épidémie documentée est survenue en Micronésie en 2007, puis une deuxième a été rapportée en 2013–2014 dans plusieurs îles de l'Océan Pacifique: Polynésie française, Nouvelle Calédonie, Îles Cook et Île de Pâques (Chili) [3,14,27]. Une circulation du virus Zika a également été rapportée en 2015 dans les îles Samoa et Solomon (février–mai), Fiji (août), Nouvelle Calédonie (janvier–août), et Vanuatu – dans le Pacifique ainsi qu'au Cap-Vert au large de l'Afrique de l'Ouest (depuis octobre 2015). Début 2016, sur le continent américain plus de 20 pays et territoires sont actuellement touchés par une épidémie d'infection à virus Zika qui a débuté en 2015, dont: Barbados, Bolivie, Brésil, Colombie, Équateur, Haïti, Salvador, Guatemala, Guyane, Honduras, Mexique, Panama, Paraguay, Puerto Rico, Suriname, Venezuela et les départements français de la Guyane, Martinique, Guadeloupe et Saint-Martin [1,2]. Ce nombre de pays et leur liste est susceptible d'évoluer quotidiennement. L'épidémie dans les Amériques a débuté au Brésil, qui compte le plus grand nombre de cas, avec la confirmation des premiers cas en mai 2015. Les premiers cas autochtones ont été confirmés dans les départements français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe) en décembre 2015. (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika>).

Complications maternelles

Il n'y a actuellement pas de données sur l'incidence de cette infection chez la femme enceinte. Il n'existe pas d'arguments pour une sensibilité ou une gravité particulière de la maladie chez la femme enceinte elle-même [2], exposée néanmoins au risque de complications neurologiques, au même titre que la population générale.

Transmission mère–enfant et complications fœtales

Un certain nombre d'études ont confirmé la possibilité d'une transmission mère–enfant des *Flavivirus*. C'est le cas pour la dengue ou le virus West Nile avec pour ce dernier l'observation de 2 microcéphalies dans le suivi de 72 femmes enceintes infectées durant leur grossesse [28,29].

Concernant le virus Zika, les deux premiers cas de transmission mère–enfant ont été décrits en Polynésie française [11]. Les deux nouveau-nés étaient bien portants. On ne connaît pas encore le taux de transmission mère–enfant et on ne sait pas si le taux de transmission et le pronostic de l'infection congénitale diffèrent en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle. Bien que

le virus Zika ait été retrouvé dans des produits de fausse couche, le lien de causalité n'a pas été établi [2].

Le risque de microcéphalie est actuellement au premier plan des préoccupations [30,31]. Au Brésil, une augmentation spectaculaire du nombre de cas de microcéphalie (multiplié par 20) a été rapporté depuis le début de l'épidémie [31]. Des anomalies du développement cérébral intra-utérin ont été observées chez des fœtus et des nouveau-nés de mères enceintes pendant la période épidémique [17,32,33]. On peut incriminer des effets du virus Zika sur la migration neuronale et l'apoptose qui ont été décrits dans des travaux de recherche menés chez l'animal, en dehors de la gestation. Dès 1952, Dick a montré l'impact du virus Zika sur le cerveau de souris, avec en particulier des dégénérescences neuronales [34]. La gravité des lésions serait due au détournement du processus d'autophagie au profit de la réplication virale [35]. L'autophagie est un phénomène physiologique de lutte antivirale (en autres fonctions) qui consiste à prendre au piège les virus et à les dégrader. Toutefois, il a été montré que les *Flavivirus* sont capables d'interférer avec ce phénomène d'autophagie et de l'empêcher d'aller à son terme tout en créant un environnement favorable à la réplication virale. Par ailleurs, l'infection par le Zika virus est soupçonnée d'être à l'origine d'anomalies des centrosomes pouvant impacter sur le développement cérébral par un allongement des mitoses, une augmentation de l'apoptose, une désorientation des cellules souches neuronales, une différenciation prématurée des neurones et une diminution des cellules progénitrices. Récemment, une infection productive par le virus Zika des cellules progénitrices neurales humaines dérivées de cellules souches pluripotentes a été confirmée. Cette infection est associée à une altération de la croissance cellulaire et à une apoptose de ces progéniteurs [36]. L'ensemble de ces phénomènes conduirait à une réduction du développement cérébral à l'origine des microcéphalies observées [17,34–36].

L'infection par le virus Zika a été confirmée chez des nouveau-nés atteints de microcéphalie [17,33,37]. Lors de l'épidémie de Tahiti survenue entre septembre 2013 et avril 2014, 18 cas d'anomalies cérébrales ont été observées parmi les enfants nés de 2000 femmes enceintes: 13 microcéphalies et 5 cas d'anomalies du tronc cérébral avec troubles de la déglutition, nombres nettement supérieurs à ceux attendus hors période épidémique. Ces cas symptomatiques seraient liés à des infections acquises pendant la première moitié de la grossesse, laissant suggérer un rôle pronostique du terme de la grossesse au moment de l'infection maternelle (avec l'autorisation de Henri-Pierre Mallet et Marianne Besnard, données en cours de publication), ce qui est cohérent avec ce que nous connaissons pour d'autres infections congénitales malformatives (rubéole, CMV, toxoplasmose). Cependant, quelques formes sévères ont été décrites après 20 SA [17]. Il n'y a pas toujours de preuve d'infection des mères ni des fœtus par Zika mais sa présence dans le liquide amniotique a été documentée par RT-PCR pour certains cas. Les investigations détaillées des cas sont en cours (Henri-Pierre Mallet, institut de veille sanitaire de Polynésie, données en cours de publication). Le taux de transmission maternofoetal et la réelle incidence des infections congénitales graves demeurent mal connus. Un article publié en janvier 2016 rapporte les premières

anomalies échographiques diagnostiquées in utero dans deux cas graves: ventriculomégalie, calcifications cérébrales, notamment cérébelleuses et atteintes ophtalmologiques [32]. Le virus a été mis en évidence dans les tissus cérébraux fœtaux par RT-PCR et en microscopie électronique [38]. Sur 72 femmes enceintes brésiliennes infectées entre 5 et 38 SA, 42 ont eu des échographies fœtales dont 12 (29%) montraient des anomalies: retard de croissance avec ou sans microcéphalie (5 cas), calcifications cérébrales (7 cas), anomalies de la quantité de liquide amniotique et Doppler (7 cas), anomalies du cervelet (3 cas) [17]. Quatre cas observés en Polynésie avaient in utero des signes associant à des degrés divers ventriculomégalie, hypoplasie du corps calleux ou agénésie du corps calleux, microcéphalie, calcifications cérébrales, anomalies cérébelleuses, anomalies de la gyration [33]. Enfin, un cas décrit en post-natal rapporte une possible atteinte ophtalmologique [37].

Les microcéphalies visibles à la naissance ne sont probablement que la partie émergée de l'iceberg [32]. Les nombreuses anomalies échographiques maintenant décrites laissent présager un taux de complications fœtales plus élevé.

Il convient désormais d'évoquer systématiquement une infection à virus Zika devant des anomalies cérébrales dépistées in utero, particulièrement en cas de microcéphalie, calcifications, ventriculomégalie, porencéphalie mais aussi hydramnios lié à un trouble du tronc cérébral, chez le fœtus d'une patiente ayant séjourné dans une zone de circulation documentée ou possible du virus [17,32,33,38].

Diagnostic biologique de l'infection à Zika virus

Chez la femme enceinte

Le diagnostic précoce repose sur la recherche du génome du virus, par RT-PCR, sur les prélèvements de sang et d'urine effectués sans délai après le début des symptômes (respectivement jusqu'à 5 jours après le début des symptômes [RT-PCR sur sérum] et jusqu'à 10 jours après [RT-PCR sur urines]). La RT-PCR est disponible au Centre national de référence (CNR) des arbovirus, à l'institut Pasteur de Cayenne (CNR arbovirus associé), dans les CHU antillais et plusieurs CHU de métropole. Un résultat de RT-PCR négatif en présence de signes cliniques évocateurs au retour d'un voyage récent en zone de circulation du virus n'exclut pas le diagnostic et doit faire pratiquer une sérologie (IgM et IgG anti-Zika). Les tests sérologiques actuellement disponibles peuvent présenter des réactions croisées avec d'autres *Flavivirus* dont le virus de la dengue. Ce problème de réaction croisée ne se pose pas avec les infections par le virus Chikungunya qui appartient à une autre famille, *Togaviridae*, genre Alphavirus. Actuellement, seul le CNR des arbovirus (ERRIT-CNR des arbovirus, institut de recherche biomédicale des armées, hôpital d'instruction des armées, Laveran, BP 60149, 13384 Marseille cedex 13, CNRRarbovirus@irba.fr) est en capacité de réaliser les tests diagnostiques sérologiques pour le virus Zika par séroneutralisation mais d'autres tests sérologiques par méthode Elisa sont en cours de développement.

Chez le fœtus

La RT-PCR Zika a pu être réalisée sur liquide amniotique sans que l'on connaisse, pour l'instant, la sensibilité et la spécificité de ce test [7,9]. La fragilité inhérente aux virus enveloppés en général et l'existence de RNase dans le liquide amniotique incite à recommander la congélation du prélèvement dès que possible avant son transport au laboratoire qui réalisera l'analyse si ce dernier n'est pas sur place afin de limiter le risque de faux-négatifs. Des équipes ayant une solide expérience en diagnostic prénatal devraient être en mesure de proposer cet examen dans les prochaines semaines.

En cas d'anomalie cérébrale détectée en échographie et de présence de virus dans le liquide amniotique, le pronostic est facile à établir. En revanche, aucune donnée n'est pour l'instant disponible sur la valeur pronostique d'un résultat de RT-PCR positif dans le liquide amniotique en l'absence de signe échographique. De même, il n'y a pas actuellement d'éléments permettant de définir les indications de l'amniocentèse (en l'absence de signes échographiques) chez une patiente ayant contracté l'infection en cours de grossesse (délai entre infection maternelle et l'amniocentèse, terme de la grossesse pour réaliser l'amniocentèse, durée de la présence du virus dans le liquide amniotique). Une surveillance échographique rapprochée avec mesure du périmètre céphalique (évalué avec les mêmes courbes biométriques à chaque examen) doit être réalisée et une IRM discutée au moindre doute sur l'existence d'une infection par le virus Zika (voyage en zone d'endémie en cours de grossesse) ou en cas d'infection maternelle confirmée.

Nouveau-né

Chez les enfants suspects d'être infectés, ou nés de mères infectées, il semble indiqué d'effectuer une analyse histopathologique du placenta, une RT-PCR Zika sur le sang de cordon, les urines et le placenta dans les 2 premiers jours de vie. Un prélèvement de salive peut aussi être réalisé [13]. La sensibilité et la spécificité de ces examens n'est pour l'instant pas connue, et un suivi clinique pédiatrique spécifique devra donc être mis en place si la RT-PCR Zika est positive au sang de cordon ou chez le nouveau-né ou s'il existe des anomalies neurologiques cliniques ou à l'imagerie (cf. surveillance néonatale). Une sérologie (IgM) peut également être effectuée sans que l'on sache non plus sa sensibilité ni sa spécificité. Chez un enfant asymptomatique né de mère infectée, une surveillance clinique et paraclinique doit être organisée: recherche de thrombopénie, de cytolyse hépatique, échographie transfontanellaire, scanner et IRM, fond d'œil et bilan auditif.

En cas de perte fœtale (fausse couche, mort in utero), une analyse des tissus fœtaux et du placenta avec RT-PCR Zika et histopathologie doivent être réalisés si la patiente revient d'une zone infectée.

En cas de naissance d'un enfant asymptomatique sans preuve d'infection maternelle, il ne semble pas indiqué de réaliser de test diagnostique virologique et/ou un suivi spécifique, mais cela reste à discuter au cas par cas et en fonction des avancées dans les connaissances

épidémiologiques de la transmission mère-enfant du virus Zika qui sont encore insuffisantes.

Traitement de l'infection à virus Zika

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement spécifique contre le virus Zika. Le traitement est avant tout symptomatique (traitement de chacun des symptômes) et repose notamment sur la prise d'antalgiques (comme le paracétamol), et le repos. Les médicaments de type salicylés (acide acétylsalicylique) sont à éviter du fait de la coexistence de la dengue dans les zones où circule le virus et du risque hémorragique documenté dans ce cadre.

Prévention

Actuellement, aucun vaccin ni aucune chimiothérapie préventive n'existe contre l'infection à virus Zika. Le HCSP et l'OMS recommandent aux femmes enceintes ou en désir de grossesse vivant dans des zones indemnes de virus Zika et qui partent dans des zones où il circule de reporter leur projet de voyage [1]. Dans le cas contraire, toutes les recommandations et informations de prévention et de suivi devront leur être données et être appliquées [1,2] (Encadré 1).

Pour les femmes enceintes ou en désir de grossesse résidant ou séjournant dans les pays où sévit l'épidémie, le respect strict des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustique et les bonnes pratiques relatives à l'utilisation des produits insecticides et répulsifs doivent être rappelés [1,2]. Les moustiques vecteurs de l'infection piquent à l'intérieur et à l'extérieur des maisons, le plus souvent pendant la journée. Il est donc recommandé de

se protéger des piqûres par le port de vêtements longs et couvrants et par l'application de répulsifs cutanés, adaptés à l'âge et à une éventuelle grossesse, ainsi que des mesures d'appoint comme les moustiquaires aux fenêtres, et portes des maisons et des moustiquaires imprégnées de berceau ou de poussette pour les enfants avant l'âge de la marche. La surveillance et l'entretien intra- et périodomiciliaire contre les gîtes (collections d'eau) sont également indispensables quand cela est possible. La liste des répulsifs utilisable en cas de grossesse et chez les enfants est disponible sur le site du ministère de la Santé [1] (<http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>) ou de l'institut de veille sanitaire (bulletin épidémiologique hebdomadaire actualisant tous les ans les recommandations sanitaires pour les voyageurs: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/pdf/2015_reco.pdf). Les femmes enceintes en zone d'épidémie doivent avoir des rapports sexuels protégés du fait de la présence de virus dans le sperme et des cas rapportés de possible transmission sexuelle (<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1710.pdf>).

Toutes les femmes enceintes résidant en zone épidémique, avec ou sans antécédents de piqûres de moustiques ou de symptômes de l'infection à virus Zika, d'avoir un suivi échographique adapté. Les hommes doivent éviter tout rapport sexuel non protégé avec une partenaire enceinte, ayant un désir de grossesse ou en âge de procréer, pendant la durée de l'épidémie de Zika.

Pour femmes enceintes et en âge de procréer en métropole, il faut éviter tout rapport sexuel non protégé avec un homme ayant pu être infecté par le virus Zika au moins un mois après son retour de zone d'épidémie ou pour une plus longue durée (qui ne peut actuellement être précisée) s'il a présenté des signes cliniques évocateurs de Zika ou si l'infection Zika a été confirmée chez lui. En cas de voyage en zone d'épidémie, il faut éviter tout rapport sexuel non protégé avec un homme ayant pu être infecté par le virus Zika.

Pour les hommes et femmes non enceintes sans projet de grossesse ni âge de procréer, il faut éviter tout rapport sexuel non protégé avec un partenaire ayant pu être infecté par le virus Zika au moins un mois après son retour de zone d'épidémie ou pour une plus longue durée (qui ne peut actuellement être précisée) s'il a présenté des signes cliniques évocateurs de Zika ou si l'infection Zika a été confirmée chez lui.

En matière d'assistance médicale à la procréation, l'agence de biomédecine (ABM) a publié le 29 janvier 2016 un avis concernant la conduite à tenir, mis à jour en mars 2016 et susceptibles de modifications ultérieures en fonction de l'évolution des connaissances.

En bref, pour les couples souhaitant une AMP dans les DFA (ou couples résidant dans les DFA et souhaitant réaliser une AMP en métropole), la règle de base est le report systématique de la tentative d'AMP, qu'il s'agisse d'une insémination artificielle, de fécondation in vitro ou de transfert d'embryons congelés, dans l'attente de nouvelles données scientifiques. Toutefois, lorsque le report de la tentative est susceptible d'entraîner une véritable perte de chance pour le couple, la cryoconservation des ovocytes peut être envisagée. Ces situations doivent rester exceptionnelles.

Encadré 1. Recommandations du Haut Conseil pour la Santé publique pour éviter d'être infecté par le virus Zika [1].

Official recommendations to prevent Zika virus infection.

Il est recommandé :

- de porter dans la journée (et en particulier en début et fin de journée, périodes d'intense activité du moustique vecteur) des vêtements amples et long couvrant également les bras et les jambes jusqu'aux chevilles ;
- d'utiliser de préférence des vêtements imprégnés avec un produit insecticide spécial pour tissu, dans les zones de prolifération intense des moustiques ou en cas de contre-indication aux répulsifs (nouveau-nés, nourrisson jusqu'à trois mois) ;
- d'utiliser des répulsifs sur les zones découvertes de la peau. Des précautions sont à respecter chez la femme enceinte et l'enfant (prendre avis auprès de son médecin ou d'un pharmacien) ;
- d'utiliser des moustiquaires, des diffuseurs électriques à l'intérieur des maisons et des « bandeaux collants » imprégnés d'insecticide fixés au plafond des pièces de l'habitat.

L'activité de dons est suspendue jusqu'à nouvel ordre. Pour les couples dont l'un ou les deux membres ont séjourné en zone d'épidémie, les différentes situations possibles et les indications de RT-PCR au sein du couple et dans les différents tissus (sang, urine, sperme, liquide folliculaire) sont détaillées dans les recommandations de l'ABM. Il faut retenir qu'il faut impérativement interroger tout couple pris en charge en AMP sur un possible séjour en zone d'épidémie.

Proposition de conduite à tenir chez une femme enceinte revenant d'une zone d'endémie

Consulter les cartes actualisées (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika>; <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>; http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx).

Ces patientes doivent en priorité être adressées dans le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal agréé le plus proche

En cas d'infection documentée (RT-PCR +)

- Surveillance échographique (échographie diagnostique) toutes les 3–4 semaines à la recherche notamment de signes d'atteinte cérébrale (mesure du périmètre crânien, calcifications, ventriculomégalie, hydrocéphalie, anomalies du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse, anomalies de la gyration...) et ophtalmologique (cataracte, microphthalmie, aspect hyperechogène du globe...):
 - en cas d'échographie normale: pas d'indication d'amniocentèse,
 - en cas d'échographie anormale: amniocentèse avec RT-PCR Zika en plus du bilan habituellement réalisé. Transport du liquide dans la carboxylase vers un laboratoire proposant la RT-PCR Zika et disposant dans la mesure du possible de l'agrément pour le diagnostic prénatal. IRM à discuter pour évaluation de la gyration. Le pronostic sera établi en fonction de tous les éléments;
- dans tous les cas à la naissance: RT-PCR Zika au cordon, dans les urines et sérologie au cordon.

En cas d'infection suspectée

En présence d'exanthème maculopapuleux avec ou sans fièvre avec au moins deux des symptômes suivants: hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies en l'absence d'une autre étiologie et au retour de voyage (< 12 jours) d'une zone d'endémie:

- début de symptômes depuis < 5 jours: RT-PCR Zika sur sang maternel/ urines;
- début des symptômes datant de 5 à 10 jours: RT-PCR Zika sur les urines et sérologie Zika (IgG, IgM);
- début des symptômes datant de plus de 10 jours: sérologie Zika.

En l'absence de symptômes au retour d'une zone d'épidémie (cas probablement le plus fréquent puisque 80 % des infections ne sont pas symptomatiques)

Discussion au cas par cas, et en concertation avec le CNR, de l'intérêt de la sérologie Zika: le risque de réaction croisée avec d'autres *flavivirus* chez une patiente ne résidant pas au long cours en zone infectée est très faible. Sérologie négative: pas de suivi spécifique. Sérologie positive: suivi spécifique (cf. supra).

Si la sérologie Zika n'est pas réalisée, faire une échographie fœtale diagnostique. Pas d'indication d'amniocentèse si échographie normale. Prélèvement du nouveau-né non systématique en l'absence de symptôme. Prélèvement chez le nouveau-né si microcéphalie ou toute autre anomalie neurologique clinique ou à l'imagerie.

Patiente enceinte dont le conjoint revient de zone d'endémie

Rapports sexuels protégés pendant la grossesse au moins un mois ou pour une plus longue durée (qui ne peut actuellement être précisée) s'il a présenté des signes cliniques évocateurs de Zika ou si l'infection Zika a été confirmée chez lui). Ces recommandations sont basées sur des avis d'experts et non sur des études de hauts niveaux de preuve (<http://www.nhs.uk/news/2016/01/January/Pages/Zika-virus-your-questions-answered.aspx>; <http://www.hpsc.ie/A-Z/Vectorborne/Zika/Factsheet/FactsheetfortheGeneralPublic/>). Toute patiente ayant une infection au virus Zika documentée dans une zone où circulent les moustiques vecteurs doit absolument éviter les piqûres de moustiques dans les 10 jours qui suivent le début de l'infection pour éviter de transmettre la maladie.

Il n'y a pas d'argument, à ce jour, pour contre-indiquer l'allaitement, bien que la présence de virus dans le lait soit possible. Il faut cependant éviter de donner du lait infecté aux grands prématurés (exemple du CMV).

Proposition de conduite à tenir chez un nouveau-né infecté

Proposition de conduite à tenir chez un nouveau-né infecté ou en cas d'anomalies neurologiques cliniques ou à l'imagerie.

Surveillance néonatale (<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e3>) [39,40]:

- examen clinique complet à la recherche d'une microcéphalie, d'anomalies de l'examen neurologique, hépatosplénomégalie, rash... Bilan biologique: NFS, bilan hépatique, sérologie. Analyse du LCR: Rt-PCR Zika;
- échographie transfontanellaire (si échographies anténatales normales) et IRM et TDM cérébrales;
- si anomalies neurologiques ou du PC et/ou à l'imagerie cérébrale avis et prise en charge spécialisée avec recherche des causes habituelles d'anomalies neurologiques/microcéphalies et bilan du retentissement de l'atteinte neurologique (en particulier, risques immédiats)

liés à l'atteinte du tronc cérébral : troubles de la déglutition, holter cardiaque...);

- dépistage auditif (à répéter à 6 mois) et fond d'œil;
- surveillance clinique rapprochée du nouveau-né dans les 12 premiers mois de vie : courbe de PC et évaluation du développement psychomoteur mensuel durant les 6 premiers mois de vie, puis au moins trimestriel jusqu'à 12 mois.

Conclusions

Si l'infection par le Zika virus est le plus souvent bénigne chez l'adulte, il faut craindre des risques fœtaux graves surtout en cas d'infection au premier trimestre de la grossesse. Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée scientifique permettant de connaître l'ampleur de ce risque et les conséquences précises d'une infection fœtale. En tant qu'acteurs de la santé de la périnatalité, nous devons actuellement nous tenir informé de l'évolution épidémiologique et déconseiller aux patientes enceintes de se rendre en zone d'épidémie. Les femmes enceintes doivent éviter tout rapport sexuel non protégé pendant un voyage en zone d'épidémie, ou utiliser un préservatif en cas de rapports sexuels avec un homme ayant pu être infecté par le virus Zika. De plus, il leur est recommandé de consulter un praticien en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection Zika, pendant le voyage ou au retour. D'ores et déjà, des patientes ont consulté au retour des zones infectées et malgré un manque évident de données, une prise en charge raisonnée et adaptée est possible.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient pour leur précieuse aide dans la rédaction de ce manuscrit : Henri-Pierre Mallet et Marianne Besnard pour leurs données sur l'épidémie de Zika en Polynésie.

Références

- [1] Haut Conseil de la Santé publique. Avis relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika; 2016 <http://social-santegouvfr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/epidemie-de-zika-recommandations-pour-les-femmes-enceintes>.
- [2] Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, et al. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:30–3.
- [3] Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1347–50.
- [4] Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17:880–2.

- [5] McCarthy M. Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. *BMJ* 2016;352:i720.
- [6] Hills SL, Russell K, Hennessey M, et al. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission – Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:215–6.
- [7] Mansuy JMDM, Mengelle C, Fourcade M, Marchou B, Delobel P, Izopet J, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016 [published online].
- [8] Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359–61.
- [9] Atkinson BHP, Afrough B, et al. Detection of Zika virus in Semen. *Emerg Infect Dis* 2016:22.
- [10] Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014:19.
- [11] Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014:19.
- [12] Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016.
- [13] Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015;68:53–5.
- [14] Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536–43.
- [15] Iosifidis S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014;44:302–7.
- [16] Mallet HPVA, Musso D. Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie française, 2013–2014. *Bull Information Sanit Epidemiol Stat* 2015;13:1–5.
- [17] Brasil P, Pereira Jr JP, Raja Gabaglia C, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro – Preliminary report. *N Engl J Med* 2016.
- [18] Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014:19.
- [19] Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:0595–6.
- [20] Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barre syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016.
- [21] Mecharles S, Herrmann C, Poullain P, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016.
- [22] Carreaux G, Maquart M, Mekontso Dessap A, et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016.
- [23] Broutet N, Krauer F, Riesen M, et al. Zika Virus as a cause of neurologic disorders. *N Engl J Med* 2016.
- [24] McCarthy M. First US case of Zika virus infection is identified in Texas. *BMJ* 2016;352:i212.
- [25] Zammarchi L, Stella G, Mantella A, et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol* 2015;63:32–5.
- [26] Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil. *Euro Surveill* 2015:20.
- [27] Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1085–6.
- [28] Poulriot SH, Xiong X, Harville E, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:107–18.

- [29] O'Leary DR, Kuhn S, Kniss KL, et al. Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003–2004. *Pediatrics* 2006;117:e537–45.
- [30] Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016.
- [31] Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59–62.
- [32] Oliveira Melo AS, Malinge G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6–7.
- [33] Jouannic JM, Friszer S, Leparc-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet* 2016.
- [34] Dick GWA. Zika virus: pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:521–34.
- [35] LH CLT. Autophagy and viral diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Microbes Infect* 2016 [In Press].
- [36] Tang HHC, Ogden SC, Jin P. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Stem Cell* 2016;1–4 [Internet].
- [37] Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort Jr R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016.
- [38] Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016.
- [39] Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:63–7.
- [40] Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:182–7.