

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)

21 décembre 2017

L'avis du HCSP du 21 mars 2016 relatif à la prise en charge médicale et au suivi des nouveau-nés et nourrissons ayant présenté ou ayant pu présenter une infection par le virus Zika *in utero*, ou présentant une infection congénitale à virus Zika [1] mentionne que les enfants doivent bénéficier d'un suivi à long terme dans les situations suivantes :

- absence d'infection par le virus Zika chez la mère mais constat d'une anomalie chez le nouveau-né avec un diagnostic biologique d'infection positif ou douteux chez l'enfant ;
- infection ou suspicion d'infection par le virus Zika de la mère sans anomalie chez le nouveau-né avec un diagnostic biologique d'infection positif ou douteux chez l'enfant ;
- infection ou suspicion d'infection par le virus Zika de la mère et anomalie à l'examen du nouveau-né.

Dans ces situations, il a été recommandé que les enfants bénéficient d'un suivi à long terme comprenant notamment :

- une évaluation clinique du développement neurologique durant au moins les deux premières années de vie et, dans l'idéal, jusqu'à la fin du cours préparatoire ;
- une évaluation auditive paraclinique spécifique durant les deux premières années de vie.

Dans sa saisine du 31 juillet 2017, le Directeur général de la santé, demande de préciser si le suivi particulier de ces enfants doit s'effectuer jusqu'à l'entrée en primaire qu'il y ait présence ou non de malformations et, si un suivi doit être poursuivi, quels sont les examens à réaliser jusqu'à leur sixième année.

Le HCSP a pris en compte les points suivants :

1. La transmission materno-foetale du virus Zika

Le taux d'infection par le virus Zika des femmes enceintes vivant dans une zone où sévit une première épidémie (c'est-à-dire dans une zone où les femmes n'étaient antérieurement pas immunisées) n'est pas précisément quantifié. Des données de séroprévalence en fin d'épidémie dans la population générale ont cependant été établies : selon les données recueillies suite à l'épidémie de virus Zika de 2007 sur l'île de Yap, 73% des personnes de plus de 3 ans auraient été infectées lors de cette épidémie [2] ; en Polynésie française, la séroprévalence à la fin de l'épidémie de 2013-2014 était de 49% [3]. Plus récemment en Guadeloupe et Martinique, la séroprévalence à la fin de l'épidémie de 2016, a été estimée à 45% et 55% respectivement [4].

L'incidence précise des infections néo-natales n'est pas non plus connue dans la plupart des zones épidémiques, car il n'a pas été réalisé de bilan systématique chez les nouveau-nés cliniquement normaux sans diagnostic d'infection durant la grossesse.

Les données américaines permettent de préciser le taux d'enfants présentant des anomalies à la naissance (« birth defects ») en cas d'infection maternelle durant la grossesse [5, 6]. Ce taux est

de 5% [IC 95% = 4-7%] en cas d'infection maternelle possible et de 10% [IC 95% = 7-14%] en cas d'infection prouvée. Le taux de nouveau-nés ayant une anomalie est maximal en cas d'infection maternelle prouvée au premier trimestre ; il a été estimé à 15% [IC 95% = 8-26%] sur l'ensemble des USA. Il paraît moindre si l'infection a lieu au deuxième (5%) ou troisième (4%) trimestre. Ce taux est identique que la mère soit symptomatique ou non. Les anomalies constatées à la naissance chez ces enfants comprennent des atteintes neurologiques dans 75 à 89% des cas.

Dans les Territoires français d'Amérique (TFA), le dispositif de surveillance épidémiologique mis en place pendant l'épidémie a identifié 2218 femmes enceintes ayant été infectées par le virus Zika en Guyane, 832 en Martinique, 935 en Guadeloupe, 54 à Saint-Martin et 12 à Saint-Barthélemy. Chez les fœtus ou nouveau-nés, 24 malformations congénitales ont été rapportées en Guyane, 23 en Martinique, 18 en Guadeloupe, 1 à Saint-Martin et aucune à Saint-Barthélemy (données non consolidées, 10 novembre 2017).

En Martinique, parmi les 23 malformations congénitales identifiées par la surveillance, on dénombre 10 microcéphalies. Cinq grossesses sont allées à leur terme (4 microcéphalies et 1 donnée manquante), 16 ont conduit à une interruption médicale de grossesse (IMG) et 2 fœtus sont morts *in utero* (MFIU) (données non consolidées, 10 novembre 2017).

En Guadeloupe, parmi les 18 malformations congénitales identifiées par la surveillance, on dénombre 12 microcéphalies. Six grossesses sont allées à leur terme (6 microcéphalies), 10 ont conduit à une IMG et 2 fœtus sont morts *in utero* (MFIU) (données non consolidées, 10 novembre 2017).

En Guyane, 17 cas d'anomalies cérébrales ont été recensées, dont 4 microcéphalies. Dans une étude prospective à Saint-Laurent du Maroni, sur 301 femmes enceintes contaminées, le taux de transmission materno-fœtale a été établi à 10,9% incluant la positivité de la RT-PCR dans le liquide amniotique et la présence d'IgM au cordon [7] (données non consolidées, 10 novembre 2017).

Le risque de survenue d'anomalies neurologiques congénitales a été estimé dans une cohorte de femmes enceintes exposées au virus Zika pendant la période épidémique de l'année 2016 dans les TFA. Dans cette étude, 546 femmes présentant une infection à virus Zika symptomatique et documentée par RT-PCR ont été suivies depuis leur date d'inclusion à partir de mars 2016 jusqu'à la fin de leur grossesse. Il y a eu 28 issues défavorables de grossesse (5%) et 527 naissances vivantes (9 grossesses gémellaires). Des anomalies neurologiques et oculaires possiblement associées à l'infection à virus Zika ont été observées chez 39 fœtus et nouveau-nés (7%, IC 95 % 5,0%-9,5%) : 10 interruptions médicales de grossesse, une mort fœtale *in utero* et 28 naissances vivantes. Une microcéphalie a été détectée chez 32 fœtus et nouveau-nés (5,8%), dont 9 microcéphalies sévères (inférieures à - 3 DS). Les anomalies neurologiques et oculaires étaient plus fréquentes lorsque l'infection à virus Zika est survenue au cours du premier trimestre (24/189, 12,7%), plutôt qu'au cours du deuxième (9/252, 3,6%) ou du troisième trimestre (6/114, 5,3%), ($p = 0,001$). De la même façon, un syndrome d'infection congénitale à virus Zika a été observé chez 6,9%, 1,2% et 0,9% des nouveau-nés respectivement selon que l'infection à virus Zika était survenue au premier, deuxième ou troisième trimestre de grossesse [8].

2. Le polymorphisme des malformations congénitales liées à une exposition de la mère au virus Zika au cours de la grossesse.

Les nouveau-nés infectés par le virus Zika *in utero* peuvent être totalement asymptomatiques à la naissance, mais peuvent aussi présenter des symptômes variés autres qu'une microcéphalie. Le ratio symptomatiques / asymptomatiques parmi les nouveau-nés infectés *in utero* n'est pas connu.

Depuis les analyses réalisées pour les avis du HCSP publiés en janvier [9] et mars 2016 [1], plusieurs études se sont focalisées sur la nature des malformations congénitales liées à une exposition de la mère au virus Zika au cours de la grossesse.

Les premières études ont souligné la survenue de microcéphalies mais il est rapidement apparu que d'autres anomalies pouvaient être attribuées à une infection congénitale par le virus Zika,

essentiellement en raison de la concordance des observations réalisées par des équipes différentes [10-16]. C'est ainsi que se définit actuellement sous le terme de syndrome d'infection congénitale à virus Zika (SICOZ) un complexe clinique et paraclinique comprenant des microcéphalies, des disproportions crânio-faciales ainsi que des anomalies observées en neuro-imagerie (voir l'encadré 1), telles que des calcifications, des anomalies du cortex, du corps calleux, du cervelet, une ventriculomégalie ou une hydrocéphalie. Ces lésions peuvent s'accompagner de divers signes cliniques dont certains traduisent un dysfonctionnement du tronc cérébral : spasticité, convulsions, irritabilité, troubles de l'alimentation, anomalies oculaires ou troubles auditifs [17-21]. Par ailleurs, des embryo-foetopathies ont été observées en l'absence de manifestations cliniques d'infection à virus Zika chez la mère au cours de la grossesse [22-24].

Encadré 1 : Apport de l'imagerie au diagnostic de SICOZ

1. Imagerie cérébrale chez les nouveau-nés présentant à la naissance une microcéphalie et/ou des symptômes évocateurs de SICOZ

Dans une étude rétrospective portant sur 150 nouveau-nés brésiliens ayant eu une exposition *in utero* certaine ou probable au virus Zika mais n'ayant pas tous des anomalies neurologiques ou une microcéphalie à la naissance, les principales anomalies retrouvées par échographie trans-fontanelle sont les suivantes [19] : calcifications cérébrales (35%) et thalamiques (21 %), anomalies de migration neuronale (31%), dysgénésies du thalamus (23%), dysgénésies du corps calleux (26%), atrophie cérébelleuse (16%), dilatation du quatrième ventricule (17%).

Dans une étude rétrospective portant sur 77 nouveau-nés brésiliens ayant eu une exposition *in utero* certaine, probable ou possible à virus Zika et ayant eu un scanner et/ou IRM cérébrale pendant la première année de vie, 19 (24,6%) avaient des anomalies d'imagerie compatibles avec des complications de l'infection à virus Zika, 18 (23,4%) avaient une imagerie cérébrale considérée comme normale et 40 (52%) avaient des anomalies d'imagerie considérées comme non spécifiques ou non liées à l'infection à virus Zika [20]. Seize des 19 nourrissons avec des anomalies d'imagerie avaient une microcéphalie et présentaient différentes lésions intracérébrales, le plus souvent associées, avec presque toujours des calcifications parenchymateuses. Les 3 nourrissons sans microcéphalie présentaient des calcifications cortico-sous-corticales comme anomalie principale ou exclusive.

2. Imagerie cérébrale chez les nouveau-nés exposés au virus Zika *in utero* et apparemment indemnes d'anomalies à la naissance

Dans une étude prospective conduite en Martinique où 103 nourrissons, nés sans anomalies cliniquement détectables de mères ayant fait une infection à virus Zika confirmée biologiquement (par une RT-PCR plasmatique dans 86,4% des cas) au cours de la grossesse, ont eu une IRM cérébrale, aucune anomalie significative n'a été identifiée [21].

Un SICOZ peut être observé quelle que soit la date d'infection au cours de la grossesse même s'il est plus fréquent lorsque l'infection a lieu en début qu'en fin de grossesse [5, 6, 25].

Comme pour d'autres infections contractées *in utero*, les cas sont de gravité variable et certains nourrissons ont présenté des anomalies neurologiques alors que leur circonférence crânienne était normale. Des données préliminaires provenant de Colombie et du Panama semblent également indiquer que les systèmes génito-urinaire, cardiaque et digestif peuvent aussi être affectés (P. Ramon-Pardo, données non publiées) [17].

Les manifestations cliniques et paracliniques constatées en cours de grossesse, en post-partum ou plusieurs mois après la naissance, entrant dans le cadre d'un SICOZ sont regroupées dans le tableau 1. Leur fréquence n'est pas bien déterminée [17, 26-32].

Tableau 1. Anomalies entrant dans le cadre d'un SICOZ [17, 23, 24, 26-32]		
Catégories	Types d'anomalies	Remarques
Croissance et dysmorphie	MFIU, retard de croissance intra-utérin (RCIU), nuque épaisse, disproportion cranio-faciale, excès de peau du scalp, chevauchement des sutures	
Neurologique	Microcéphalie (parfois de développement post-natal), lissencéphalie, hydrocéphalie et ventriculomégalie, anomalies de la giration, holoprosencéphalie, anomalies du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse, calcifications cérébrales notamment à la jonction cortex-substance blanche, Irritabilité, épilepsie, dysphagie, hyporéflexie, hypotonie ou hypertonie, paralysie diaphragmatique, fermeture prématurée de la fontanelle, syndrome pyramidal ou extrapyramidal, retard des acquisitions	75% des SICOZ après une infection prouvée durant la grossesse ont des signes neurologiques
Oculaire	Microphtalmie, Segment postérieur (surtout) : chorioretinite pigmentaire, atrophie rétinienne, atrophie optique Segment antérieur : colobome, subluxation du cristallin, cataracte, glaucome, Paralysies oculomotrices	Anomalies oculaires : 34% à 100% des SICOZ avec microcéphalie
Musculo-squelettiques	Arthrogrypose, Luxation de hanche, pied bot, contractures en flexion des poignets et doigts, camptodactylie,	Arthrogrypose : 7-10% des SICOZ
Autres	Troubles auditif (bilatéral 50%)	5,8% Possiblement plus fréquents en cas de microcéphalie ou d'infection du 1 ^{er} trimestre

3. L'apport des données biologiques au diagnostic d'infection par le virus Zika.

Après infection par le virus Zika, de l'ARN est habituellement retrouvé pendant une durée médiane de 5 jours dans le sérum et de 10 jours dans les urines après le début des symptômes. Toutefois, il a été exceptionnellement observé que certaines personnes pouvaient l'excréter plus longtemps : le 95^{ème} percentile est à 54 jours (IC 95% : 43-64 jours) [33]. Le caractère transitoire de la présence de l'ARN viral dans les sécrétions corporelles explique que la recherche virale par PCR puisse être négative alors qu'il y a eu une infection.

Après une infection par virus Zika, les IgM peuvent persister plusieurs mois. La découverte isolée d'IgM positives durant une grossesse ne permet donc pas de dater l'infection. Inversement, les IgM anti-Zika peuvent être négatives si le prélèvement a été réalisé avant leur synthèse ou après leur disparition. De plus, il existe une réactivité croisée avec d'autres flavivirus : les patients ayant eu une infection avec un flavivirus dans le passé (dengue, par exemple) ou ayant été vaccinés

contre un flavivirus (fièvre jaune, par exemple) peuvent avoir une fausse sérologie positive en IgM anti-Zika.

En ce qui concerne les IgG anti-Zika, la séroneutralisation ne permet pas de dater l'infection sans référence à une antériorité sérologique [33].

Chez les nouveau-nés, la recherche du virus au sang de cordon peut être faussement positive en raison d'une contamination par le sang maternel. Il en est de même pour les prélèvements réalisés sur le placenta. Le diagnostic de certitude ne peut donc pas être effectué sur le sang du cordon ou du placenta.

Les IgM maternelles ne passant pas la barrière placentaire, la présence d'IgM anti-Zika sans IgM anti-dengue chez le nouveau-né, est en faveur d'une infection probable.

Lorsqu'un nouveau-né présente des IgG anti-Zika sans IgM, il est difficile de déterminer s'il s'agit d'IgG d'origine maternelle (enfant non infecté) ou fœtale (enfant infecté). En l'absence d'exposition post-natale au virus Zika, les IgG maternelles vont être éliminées en 12 à 18 mois. Si l'enfant vit dans une zone où sévit une épidémie, il peut contracter une infection post-natale. Que l'enfant vive en zone épidémique ou non, un suivi sérologique des nouveau-nés présentant des IgG anti-Zika sans IgM, jusqu'à la négativation des IgG anti-Zika maternelles, doit être assuré. La disparition des IgG anti-Zika doit être effective à 18 mois pour affirmer que l'enfant n'a pas été atteint en anténatal [34].

4. Le risque représenté par la transmission sexuelle du virus Zika

La transmission vectorielle est la voie la plus fréquente de contamination mais la transmission sexuelle du virus Zika est possible, que l'infection à virus Zika chez l'homme soit symptomatique ou non [35]. Les voies de transmission identifiées sont les relations génitales, génito-orales ou génito-anales [36].

Une transmission sexuelle a été observée 44 jours après l'infection [37]. Des particules virales infectieuses ont été mises en évidence dans du sperme 69 jours après l'apparition des symptômes cliniques [38]. De l'ARN viral a été détecté dans du sperme 6 mois après l'infection mais la recherche d'infectiosité était négative [39].

Ces données sont à prendre en compte, notamment dans les situations de fin d'épidémie pour la définition des « femmes susceptibles d'avoir été infectées par le virus Zika » (cf. Tableau 2) chez celles ayant eu des rapports sexuels non protégés avec un homme ayant pu être infecté par le virus Zika.

5. L'évolution de la situation épidémiologique

5.1. Situation mondiale

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en collaboration avec les Centers for Disease Control (US CDC) et le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), a établi une classification du profil épidémiologique de la transmission du virus Zika dans différents pays et territoires, qui fait référence [40-43].

Dans cette classification, un arrêt de la transmission est déclaré au minimum 3 mois après le dernier cas confirmé à la condition que le pays dispose de capacités diagnostiques élevées, d'un dispositif de surveillance développé et/ou d'un climat tempéré et d'une situation insulaire. Un arrêt de la transmission du virus Zika a été constaté dans certains pays, territoires ou zones [42, 43].

5.2. Situation dans les Territoires français d'Amérique (TFA)

Concernant les territoires français, Santé publique France (SPF) se base sur ses propres données de surveillance¹. La fin d'épidémie, dans un territoire français, est déclarée par le comité de

¹ Données publiées dans les « Point Epidémiologique » des Cires Antilles et Guyane. Consultable sur le site de Santé publique France : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques>.

Derniers Points : Guyane : - <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Guyane/2017/Situation-epidemiologique-du-zika-en-Guyane.-Point-au-15-septembre-2017>

gestion sur avis du comité d'experts (CEMIE) qui se réunit à la demande de Santé publique France (Cire). Ces données sont régulièrement communiquées à l'ECDC et l'OMS.

Entre décembre 2015 et janvier 2017, les TFA, Guyane, Martinique et Guadeloupe avec les Iles du Nord (Saint-Martin et Saint-Barthélemy), ont été confrontés à une épidémie à virus Zika de grande ampleur, étendue sur la zone caribéenne, en Amérique du Sud et en Amérique centrale. La fin de la phase épidémique, telle que définie par le PSAGE², a été annoncée en septembre 2016 pour la Guadeloupe, la Guyane et la Martinique et en décembre 2016 pour les Iles du Nord. Les derniers cas confirmés par RT-PCR datent de janvier 2017 pour la Martinique et la Guadeloupe, de février 2017 pour les Iles du Nord et d'avril 2017 pour la Guyane.

Le nombre de cas cliniquement évocateurs d'une infection par le virus Zika est estimé à 9 700 en Guyane, 36 100 en Martinique, 30 500 en Guadeloupe, 3 160 à Saint-Martin et 955 à Saint-Barthélemy (données non consolidées, 10 novembre 2017).

Les données de séroprévalence établies en fin d'épidémie en Guadeloupe et en Martinique, suggèrent que l'immunité acquise suite à l'épidémie de 2016 était respectivement de 45% et 55% de la population globale [4, 44].

La prise en compte de la situation épidémiologique conditionne la définition des « femmes susceptibles d'avoir été infectées par le virus Zika » et, par conséquent, les recommandations de prise en charge des nouveau-nés (voir ci-dessous).

En conséquence, le HCSP distingue :

- les zones avec transmission documentée du virus Zika correspondent aux catégories 1 et 2 de l'OMS [42] ;
- les zones sans transmission documentée du virus Zika correspondent aux catégories 3 et 4 de l'OMS. A ces zones s'ajoutent celles où n'ont jamais été observés de cas autochtones d'infection par le virus Zika du fait, notamment, de l'absence de vecteur.

L'appartenance d'un pays à l'une ou l'autre des catégories est actualisée en fonction des indications publiées par l'ECDC [43].

En Conclusion

Prises dans leur ensemble, ces observations soulignent :

- le polymorphisme des malformations congénitales liées à une exposition de la mère au virus Zika au cours de la grossesse, y compris la possibilité d'infections asymptomatiques ;
- l'observation d'embryo-foetopathies en l'absence de manifestations cliniques d'infection à virus Zika chez la mère au cours de la grossesse ;
- la difficulté d'établir un diagnostic biologique d'infection à virus Zika chez le nouveau-né ;
- la possibilité d'apparition tardive de troubles chez l'enfant même en l'absence de symptômes cliniques identifiés en période néo-natale ;
- la nécessité de prise en compte, territoire par territoire, des situations d'arrêt de transmission du virus Zika et, à l'inverse, celles de persistance d'une circulation virale sur un mode endémique.

Antilles : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Antilles/2017/Surveillance-des-arboviroses-aux-Antilles.-Point-au-23-novembre-2017>

² PSAGE (programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies), Critères de fin d'épidémie :

- si la décroissance n'est pas uniforme sur le territoire et des foyers persistent : incidence cumulée sur 4 semaines inférieure à 2 pour 1000 habitants dans plus de 2/3 des communes du département ;

OU

- si la décroissance est constante et uniforme sur tout le territoire : nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs inférieur à 200 durant 2 semaines consécutives.

En réponse à la saisine du 31 juillet 2017 et compte tenu des éléments rapportés ci-dessus, le HCSP :

- révisé la définition des situations d'infection par le virus Zika chez la mère et le nouveau-né ;
- recommande une prise en charge des enfants nés de mère infectée ou susceptible d'avoir été infectée par le virus Zika pendant la grossesse en tenant compte de la réalisation d'un premier bilan clinique et biologique, le suivi à long terme étant dépendant des situations rencontrées ;
- préconise la mise en place d'une cohorte des enfants infectés *in utero* afin de mieux connaître les lésions induites par le virus Zika.

A. Le HCSP révisé la définition des situations d'infection par le virus Zika, comme précisé ci-après dans les tableaux 2, 3 et l'encadré 2.

Le HCSP indique que la démarche de prise en charge des enfants nés de mère infectée ou susceptible d'avoir été infectée par le virus Zika pendant la grossesse obéit aux règles générales suivantes :

- un bilan clinique immédiat est recommandé à tous les nouveau-nés de mères ayant présenté en cours de grossesse une infection confirmée, probable ou possible (voir la définition dans le tableau 2) par le virus Zika ;
- un bilan néo-natal comprenant des investigations biologiques, neurologiques, ophtalmologiques et auditives est recommandé pour les nouveau-nés ayant une infection congénitale confirmée ou probable ;
- le suivi ultérieur à long terme est différent chez les enfants présentant une infection congénitale confirmée ou probable, selon qu'ils présentent une forme symptomatique ou asymptomatique de la maladie.

La démarche de prise en charge des nouveau-nés nécessite de prendre en compte trois éléments essentiels :

- les manifestations cliniques chez les nouveau-nés ;
- la notion, confirmée ou non, d'une infection de la mère au cours de la grossesse ;
- le diagnostic biologique d'une infection chez les nouveau-nés par le virus Zika.

Le caractère confirmé, probable ou possible de l'infection maternelle conditionnera la recherche d'une infection congénitale. Le caractère symptomatique ou non de l'infection congénitale servira de base au suivi ultérieur de l'enfant.

Les définitions des différentes situations d'infection de la mère pendant la grossesse sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Les différentes situations d'infection par le virus Zika chez les mères pendant la grossesse (infection pendant la grossesse = Iplg)

Les différentes situations d'infection exposées dans le présent tableau sont définies pour des femmes ayant, en période péri-conceptionnelle ou durant la grossesse, rempli une des conditions suivantes :

- résidence ou séjour dans une zone d'épidémie active.
- rapports sexuels non protégés avec un homme pouvant être porteur du virus Zika (voir la définition dans l'encadré 2), dans le mois qui précède la conception de l'enfant et durant la grossesse

Situations d'infection pendant la grossesse (Iplg)	Modalités de définition
<p>Iplg confirmée (femme infectées par le virus Zika en période péri-conceptionnelle ou durant la grossesse)</p>	<p>Femme ayant, en période péri-conceptionnelle ou durant la grossesse ou à l'accouchement, <u>un</u> des résultats biologiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR Zika positive sur le sang, l'urine ou tout autre prélèvement biologique ; • séroconversion en IgM anti-Zika avec négativité des IgM anti-dengue ; • séroconversion en IgG anti-Zika confirmée par séroneutralisation
<p>Iplg probable (femme susceptible d'avoir été infectées par le virus Zika en période péri-conceptionnelle ou durant la grossesse)</p>	<p>Femme ayant en période péri-conceptionnelle ou durant la grossesse, rempli <u>une</u> des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • signes cliniques évocateurs d'infection sans confirmation biologique ; • présence d'IgM anti-Zika (sans IgM anti-dengue) ou d'IgG anti-Zika confirmées par séroneutralisation, sans possibilité de datation de l'infection
<p>Iplg possible (femme exposée au virus Zika en période péri-conceptionnelle ou durant la grossesse)</p>	<p>Femme exposée au virus pendant la période péri-conceptionnelle ou durant la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sans signe clinique évocateur d'infection ; • ou sans bilan biologique ; • ou avec un bilan biologique non concluant.
<p>Absence d'Iplg</p>	<p>Femme non exposée pendant la grossesse ou biologiquement exclue</p>

Les définitions des différentes situations d'infection congénitale sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Les différentes situations d'infection congénitale par le virus Zika	
Infection congénitale confirmée	RT-PCR positive dans le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique provenant de l'enfant, dans les deux premiers jours de sa vie
Infection congénitale probable	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR positive au sang du cordon ou sur le placenta, avec RT-PCR négative sur le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique provenant de l'enfant ou <ul style="list-style-type: none"> • sérologie positive en IgM anti-Zika et négative en IgM anti-dengue sur un prélèvement réalisé au sang du cordon ou chez le nouveau-né (sang ou LCR) dans la première semaine de vie, avec RT-PCR négative sur le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique provenant de l'enfant ou <ul style="list-style-type: none"> • nouveau-né de mère exposée ou infectée, ayant des signes évocateurs de SICOZ, en l'absence d'autre étiologie avec : <ul style="list-style-type: none"> ○ RT-PCR négative au sang du cordon, sur le placenta, dans le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique dans la première semaine de vie et ○ sérologie négative en IgM anti-Zika
Infection congénitale possible	Nouveau-né asymptomatique de mère exposée et <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR négative au sang du cordon ou sur le placenta, et négative dans le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique dans la première semaine de vie et <ul style="list-style-type: none"> • sérologie négative en IgM anti-Zika et <ul style="list-style-type: none"> • sérologie positive en IgG anti-Zika

L'infection de la mère, par le virus Zika, pendant la grossesse, pouvant être liée à des relations sexuelles, l'encadré 2 rappelle les circonstances dans lesquelles un homme peut être porteur du virus.

Encadré 2. Homme pouvant être porteur du virus Zika

Chacune des situations suivantes définit un risque d'infection congénitale par le virus Zika par transmission sexuelle lorsqu'elles surviennent **dans le mois qui précède la conception de l'enfant et durant la grossesse** :

- I. relation(s) sexuelle(s) avec un homme vivant dans une zone de circulation active du virus Zika
- II. relation(s) sexuelle(s) avec un homme vivant dans une zone où il y a eu une circulation active de virus Zika (situation de fin d'épidémie) ou ayant résidé ou ayant voyagé dans une zone de circulation active de Zika, dans les 6 derniers mois.

Le risque peut cependant être exclu dans les cas suivants :

- absence d'anticorps anti-Zika, dans le plasma ou dans le sérum constatée plus de 28 jours après la fin de la période de circulation active du virus ou après avoir quitté une zone de circulation active du virus, selon les cas et
- sans nouveau voyage dans une zone de circulation active de Zika et
- absence de relations sexuelles non protégées avec un partenaire de même sexe ou de sexe différent, infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika ;

ou

- présence d'anticorps anti-Zika, dans le plasma ou dans le sérum (examen positif ou douteux) mais absence de virus Zika constatée au moins un mois avant la conception lors d'au moins deux examens par RT-PCR du sperme, pratiqués à au moins une semaine d'intervalle après une période d'abstinence de 4 à 5 jours avant chaque prélèvement et
- sans nouveau voyage dans une zone de circulation active de Zika et
- absence de relations sexuelles non protégées avec un partenaire de même sexe ou de sexe différent, infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika.

- III. relation(s) sexuelle(s) avec un homme chez lequel un diagnostic de Zika a été confirmé, dans les 6 mois précédant le début de la grossesse, par RT-PCR pratiquée sur un liquide biologique ou examen sérologique.

Le risque peut cependant être exclu dans les cas suivants :

- absence de virus Zika constatée au moins un mois avant la conception lors d'au moins deux examens par RT-PCR du sperme, pratiqués à au moins une semaine d'intervalle après une période d'abstinence de 4 à 5 jours avant chaque prélèvement et
- sans nouveau voyage dans une zone de circulation active de Zika et
- absence de relations sexuelles non protégées avec un partenaire de même sexe ou de sexe différent, infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika.

B. Le HCSP recommande une prise en charge des enfants nés de mère infectée ou susceptible d'avoir été infectée par le virus Zika pendant la grossesse ou la période péri-conceptionnelle (infection pendant la grossesse =Iplg), selon l'algorithme général (cf. Figure 1 en annexe 1). Selon les situations, les bilans à réaliser sont détaillés dans les tableaux 4 à 7.

Le dépistage biologique néonatal concerne tous les nouveau-nés dont la mère a été classée cas confirmé ou probable, et les nouveau-nés présentant un signe évocateur de SICOZ lorsque la mère a été classée cas possible. Dans le cas d'un bilan clinique normal chez un nouveau-né dont l'infection pendant la grossesse de la mère est possible, il n'est pas nécessaire de réaliser, chez l'enfant, un diagnostic biologique de l'infection virale.

A partir des résultats des investigations biologiques, les nouveau-nés sont classés comme ayant une infection congénitale certaine, probable ou possible, selon les critères définis dans le tableau 3. Ils peuvent être symptomatiques ou non.

Les nouveau-nés présentant des signes cliniques évocateurs de SICOZ (symptomatiques) doivent également faire l'objet, par les techniques appropriées, d'une recherche d'autres maladies infectieuses congénitales (correspondant à l'acronyme TORCH) ou d'origine toxique ou génétique qui peuvent donner des signes proches.

Les bilans recommandés varient selon la présence ou non d'anomalies cliniques constatées lors de l'examen du nouveau-né et le classement de l'infection congénitale. Ils sont détaillés dans les tableaux 4 à 7 suivants.

Par ailleurs, le chapitre 5 précise la conduite à tenir devant une infection congénitale à virus Zika suspectée après la période néonatale.

1. pour tous les nouveau-nés ayant une infection congénitale confirmée ou probable,

Le bilan suivant (tableau 4) est à réaliser si possible en maternité.

Tableau 4. Bilan néonatal des nouveau-nés ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable	
	Explorations à réaliser
Biologique	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'une thrombopénie (NFS) • Recherche d'une cytolyse hépatique (ASAT, ALAT, TP) • Dépistage d'une hypothyroïdie par le test de Guthrie
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Echographie trans-fontanelle (ETF) • IRM cérébrale (dans les 3 premiers mois de vie) pour les infections certaines ou probables • Ponction lombaire discutée si anomalie neurologique, clinique ou de l'ETF évocatrice de SICOZ (cytologie, chimie, RT-PCR et sérologie Zika virus sur le LCR)
Ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> • Examen du fond d'œil
Auditive	<ul style="list-style-type: none"> • Oto-émissions acoustiques ou potentiels évoqués auditifs automatisés (à réaliser sur les deux oreilles)

Le HCSP souligne la nécessité de la mise en place d'un suivi de cohorte pour les nouveau-nés infectés par le virus Zika par voie maternelle afin d'étudier le devenir à long terme de ces enfants.

2. pour les nouveau-nés cliniquement symptomatiques (SICOZ), ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable,

La prise en charge doit être multidisciplinaire dans un centre spécialisé avec un suivi comprenant les bilans détaillés dans le tableau 5.

Ces enfants symptomatiques vont nécessiter un suivi pluridisciplinaire prolongé, pendant toute l'enfance.

Tableau 5. Suivi des nouveau-nés symptomatiques ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable	
	Explorations à réaliser Suivi pluridisciplinaire prolongé, selon l'évolution de l'enfant
Croissance Mesures générales	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi mensuel des poids-taille-PC dans les 6 premiers mois de vie, puis à 9, 12, 15, 18 et 24 mois, puis de façon annuelle • Attention particulière aux troubles de la déglutition pendant les 6 premiers mois • Vaccinations selon les recommandations générales du calendrier vaccinal en vigueur • Vaccinations grippale et pneumococcique non-conjuguée selon les recommandations particulières du calendrier vaccinal en vigueur • Soutien psychologique et social des familles
Biologique	<ul style="list-style-type: none"> • Selon le bilan néonatal et les signes présentés par l'enfant • Contrôle bilan thyroïdien à 3 mois de vie
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation mensuelle dans les 6 premiers mois de vie, puis à 9, 12, 15, 18 et 24 mois, puis de façon annuelle par le médecin traitant, en lien avec une équipe de neurologie pédiatrique • Selon les signes présentés par l'enfant • IRM cérébrale de contrôle non systématique. Elle peut être effectuée selon les signes présentés par l'enfant et les données de la 1^{ère} IRM réalisée • Suivi spécialisé du développement et des apprentissages à long terme • Tests de développement standardisés (type Brunet-Lezine) souhaitables entre 1 et 2 ans, puis selon les signes
Ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle systématique du fond d'œil à 3 mois de vie, puis selon les signes présentés par l'enfant si normal • Suivi spécialisé selon les résultats des 1^{ers} fonds d'œil
Auditif	<ul style="list-style-type: none"> • Potentiels évoqués auditifs à un mois de vie, si non effectués en maternité (à réaliser sur les 2 oreilles) • Suivi spécialisé selon les résultats
Autres suivis	<ul style="list-style-type: none"> • Orthopédique, du fait des anomalies musculo-squelettiques associés et des conséquences des troubles du tonus • Endocrinien, en cas de dysfonction hypothalamique ou hypophysaire • Pulmonaire et ORL, en raison des troubles de la déglutition associés aux formes sévères neurologiques • Infectieux et génétique, afin d'éliminer d'autres causes de fœtopathie • Nutritionnel et orthophonique, en raison des troubles de la déglutition • Psychologique et psychiatrique, pour le soutien familial et l'accompagnement à l'insertion des enfants • Social, en raison des difficultés familiales engendrées par la survenue d'un éventuel handicap.

3. pour les nouveau-nés asymptomatiques ayant une infection Zika congénitale confirmée ou probable,

Le suivi doit comprendre les bilans figurant dans le tableau 6.

En l'absence d'anomalie dans les premiers mois, le suivi peut être effectué par le médecin traitant en lien avec un centre spécialisé.

Le risque potentiel, mais non connu, de troubles du développement ou des apprentissages à long terme, même mineurs, nécessite un suivi au moins jusqu'en âge scolaire.

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

4. pour les nouveau-nés ayant une infection Zika congénitale possible,

Le suivi doit comprendre les bilans figurant dans le tableau 7.

Durant les 18 premiers mois de vie, l'apparition de signes neurologiques ou neurosensoriels pouvant faire évoquer un SICOZ doit conduire à une consultation spécialisée et à la remise en question du classement initial en infection congénitale possible de l'enfant.

Tableau 7. Suivi des nouveau-nés asymptomatiques ayant une infection possible	
	Explorations à réaliser
Croissance Mesures générales	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi mensuel des poids-taille-PC dans les 6 premiers mois de vie, puis à 9, 12, 15 et 18 mois • Vaccinations selon les recommandations générales du calendrier vaccinal en vigueur • Soutien psychologique des familles
Biologique	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de la sérologie Zika virus à 18 mois*
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation mensuelle dans les 6 premiers mois de vie, puis à 9, 12, 15 et 18 mois, par le médecin traitant
Ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle systématique du fond d'œil à 3 mois de vie, qui doit rester normal
Auditif	<ul style="list-style-type: none"> • Potentiels évoqués auditifs à un mois de vie, si non effectués en maternité (à réaliser sur les 2 oreilles) • Potentiels évoqués auditifs systématiques à 6 mois de vie qui doivent rester normaux
<p>* lors du contrôle de sérologie Zika virus entre 12 et 18 mois de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la sérologie s'est négativée, il peut être considéré que la positivité de IgG néonatales était d'origine maternelle (anticorps transmis) et qu'il n'y a pas eu d'infection materno-fœtale. Il n'y a alors pas lieu de suivre davantage l'enfant. • si la sérologie reste positive à 18 mois (IgG et/ou IgM), il peut s'agir d'une authentique infection materno-fœtale ou d'une infection post-natale. Dans le doute, le suivi ultérieur sera celui des enfants infectés asymptomatiques, présenté Tableau 6. 	

5. Conduite à tenir devant une suspicion post natale d'infection congénitale à virus Zika

Une infection materno-fœtale par le virus Zika peut parfois être suspectée à distance de la période néonatale, chez des enfants ayant pu être exposés au virus *in utero*.

On peut ainsi citer les situations suivantes (liste non exhaustive) :

- constatation lors du suivi de l'enfant de signes cliniques évocateurs de SICOZ,
- apparition de troubles du développement ou des apprentissages,
- connaissance, après la période néonatale, d'un diagnostic d'infection maternelle confirmée durant la grossesse.

Il s'agit souvent de nourrissons ou d'enfants chez lesquels on ne dispose pas de diagnostic biologique néonatal.

Une sérologie n'est pas indiquée au moment de la suspicion post-natale, car elle ne permettrait pas de trancher entre infection congénitale et infection post-natale si elle était positive. En cas de négativité de la sérologie, le diagnostic ne pourrait pas non plus être exclu.

Dans ces situations, le HCSP recommande :

5.1. Pour les enfants symptomatiques pour lesquels un diagnostic de SICOZ est évoqué *a posteriori* sur des signes cliniques, et pour ceux ayant des troubles du développement et des apprentissages :

- de rechercher par les moyens appropriés d'autres causes de fœtopathies infectieuses, génétiques ou toxiques ;
- de pratiquer, sur le support utilisé pour les dépistages néonataux [s'il est encore disponible (durée de détention du carton variable selon les centres, habituellement de quelques mois)], une RT-PCR et, si possible, un test sérologique Zika. Les résultats des tests pratiqués à partir de ce support doivent être interprétés avec précaution : faux négatifs par quantité réduite de matériel sanguin, détérioration du support au fil du temps..., faux positifs éventuels par souillure du matériel sanguin de l'enfant par d'autres matériels sanguins déposés sur d'autres supports stockés au même endroit ;
- de pratiquer les explorations proposées au tableau 4 ;
- si le diagnostic est finalement retenu, de suivre les enfants comme indiqué tableau 5.

5.2. Pour les enfants asymptomatiques, chez lesquels un diagnostic d'infection maternelle pendant la grossesse est porté *a posteriori* :

- de s'assurer du bon développement neurologique de l'enfant et de l'absence de signes cliniques de SICOZ ;
- de ne pas pratiquer d'exploration biologique ou neuroradiologique complémentaire ;
- de suivre les enfants comme indiqué dans le tableau 6.

C. Le HCSP préconise également qu'une étude de cohorte soit mise en place compte tenu notamment des incertitudes à long terme concernant la nature des lésions induites par le virus Zika chez les enfants lorsque l'infection survient *in utero*.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

La Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes a tenu séance le 21 décembre 2017 : 15 membres qualifiés sur 18 membres qualifiés votant étaient présents ; aucun conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par les 15 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

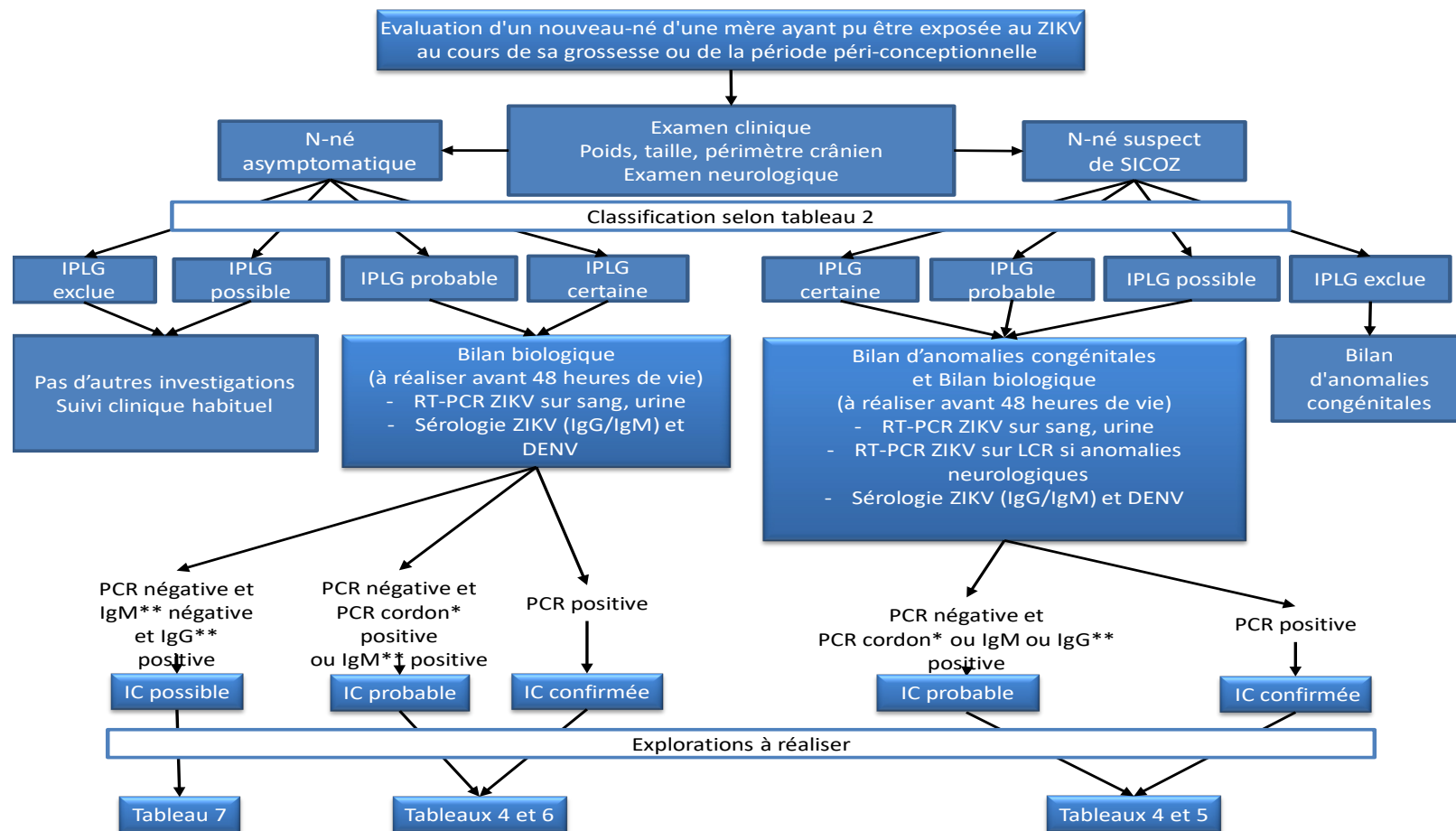
Références bibliographiques

1. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis du 21 mars 2016 relatif à la prise en charge médicale et au suivi des nouveau-nés et nourrissons ayant présenté ou ayant pu présenter une infection par le virus Zika *in utero*, ou présentant une infection congénitale à virus Zika. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=545>],
2. Duffy MR, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360: 2536-43. doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
3. Aubry M, et al. Zika Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. *Emerg Infect Dis.* 2017, 23(4) : 669-672. doi: 10.3201/eid2304.161549. Epub 2017 Apr 15.
4. Ledrans M, et al. Dynamique et ampleur des épidémies de Zika en Martinique et en Guadeloupe de décembre 2015 à septembre 2016. Bulletin de Veille Sanitaire. CIRE Antilles / CIRE Guyane, Santé Publique France Ed., 2016, 4 : 23-28
5. Reynolds MR, et al. Zika Pregnancy Registry Collaboration. Vital signs: update on Zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure—U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017, 66: 366–73.
6. Shapiro-Mendoza CK, et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy — U.S. Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017, 66: 615-621. doi: 10.15585/mmwr.mm6623e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28617773>
7. Pomar L, et al. Association between Zika virus and foetopathy : a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. 49 (6): 729-736.
8. Hoen B, et al. Pregnancy outcomes after Zika infection in the French territories of America. *N Engl J Med.*, 2018, in press.
9. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis du 5 janvier 2016 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. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>
10. Driggers RW, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med.* 2016 Mar 30; NEJMoa1601824. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1601824> pmid: [27028667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028667/)
11. Brasil P, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - preliminary report. *N Engl J Med.* 2016 Mar 4; NEJMoa1602412. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602412> pmid: [26943629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943629/)
12. Mlakar J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10; 374(10):951–958. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600651> pmid: [26862926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862926/)
13. Cauchemez S, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.* 2016 Mar 15; S0140-6736(16)00651-6. pmid: [26993883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993883/)
14. Besnard M, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill.* 2016 Mar 31; 21(13):30181. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30181> pmid: [27063794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063794/)
15. de Paula Freitas B, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Feb 9; <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0267> pmid: [26865554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865554/)
16. Miranda-Filho DB, et al. Initial Description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health.* 2016 Apr; 106(4):598–600. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2016.303115> pmid: [26959258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959258/)

17. Costello A, et al. Définition du syndrome associé à l'infection congénitale à virus Zika. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*. 2016; 94: 406-406A <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/6/16-176990/fr/>
18. Leal MC, et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 September 2; 65 (34): 917-919
19. Ximenes ASFC, et al. Neuroimaging findings using transfontanellar ultrasound in newborns with microcephaly: a possible association with congenital Zika virus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 1-9. doi: 10.1080/14767058.2017.1384459
20. Aragao MFV, et al. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus "Iceberg"? *Am J Neuroradiol*. 2017; 38(7): 1427-1434.
21. Mejdoubi M, et al. Brain MRI in Infants after Maternal Zika Virus Infection during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017; 377(14): 1399-1400.
22. Pacheco O, et al. Zika virus disease in Colombia – Preliminary report. *N. Engl. J. Med*. 2016. doi : 10. 1056/NEJMoa1604037. pmid : 27305043
23. Moore CA, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(3): 288-295.
24. Honein MA, et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA*. 2017; 317(1): 59-68. doi: 10.1001/jama.2016.19006.
25. Soares de Souza A, et al. Infection by Zika virus in the third trimester: report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(12): 1622-1625
26. Dussaux C, et al. Conséquences de l'infection congénitale par le virus Zika. *La lettre du neurologue*. 2017. 21(5): 116-120. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25409.pdf>
27. Oliveira Melo AS, et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47(1): 6-7.
28. Jouannic JM, et al. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet*. 2016; 387(10023): 1051-1052. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00625-5.
29. Sarno M, et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016. 50(6): 717-722. doi: 10.1002/uog.17303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644020>
30. Moura da Silva AA, et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(11): 1953-1956
31. Moore CA, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(3): 288-295
32. Baud D, et al. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017. 390(10107): 2099–2109. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31450-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31450-2)
33. Paz-Bailey G, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2017 Feb 14. doi: 10.1056/NEJMoa1613108
34. Adebajo T, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection – United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017. 66: 1089–1099. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6641a1>
35. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis du 20 juin 2016 actualisant l'avis du HCSP du 8 février 2016 relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=565>

36. Joguet G, et al. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(11): 1200-1208. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30444-9 Aug 2017.
37. Turmel JM, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet.* 2016; 387(10037): 2501.
38. Paz-Bailey G, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids – Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2017. doi : 10.1056/NEJMoa1613108.
39. Nicastri E, et al. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21(32): pii=30314. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30314>
40. WHO. Zika situation report. 2017. <http://www.who.int/emergencies/Zika-virus/situation-report/10-march-2017/en/>
41. European Centre for disease prevention and control. Rapid risk assessment. Zika virus disease epidemic. Tenth update, 4 April 2017. Stockholm: ECDC; 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/21-03-2017-RRA%20UPDATE%209-Zika%20virus-Americas%2C%20Caribbean%2C%20Oceania%2C%20Asia.pdf>
42. WHO. Zika virus country classification scheme: interim guidance. 2017. Geneva: World Health Organisation. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254619/1/WHO-ZIKV-SUR-17.1-eng.pdf>
43. European Centre for disease prevention and control. Zika virus infection. Current Zika virus transmission. <https://ecdc.europa.eu/en/Zika-virus-infection/threats-and-outbreaks/Zika-transmission>.
44. Gallian P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood.* 2017; 129: 263-266. doi: 10.1182/blood-2016-09-737981

Annexe 1 : Figure 1. Algorithme de la démarche de prise en charge des enfants dont la mère a été ou a pu être exposée au virus Zika pendant la grossesse ou la période péri-conceptionnelle.



Acronymes utilisés dans la figure : ZIKV, Virus du Zika ; SICOZ, syndrome d'infection congénitale à ZIKV ; DENV, virus de la dengue ; IPLG, infection à ZIKV pendant la grossesse ; IC, infection congénitale

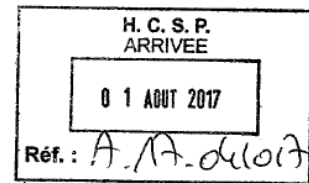
* une recherche du ZIKV par RT-PCR sur sang de cordon ou sur placenta est parfois réalisée et peut également aider à classer les cas

** IgM et IgG réfèrent à la mise en évidence d'anticorps anti-ZIKV respectivement de type IgM et IgG par un test sérologique

Annexe 2 : Saisine de la direction générale de la santé



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ



Direction générale de la Santé

Sous-direction de la veille et de la sécurité
sanitaire
Bureau des risques infectieux émergents et des
vigilances (VSS1)

Pégase n° D-17-018674

Paris, le 31 JUIL. 2017

**Monsieur le Président
Haut-Conseil de santé publique
18, place des cinq martyrs du lycée Buffon
75 014 PARIS**

Objet : Saisine complémentaire de l'avis du 21 mars 2016 relative à la prise en charge médicale et au suivi des enfants ayant présenté ou ayant pu présenter une infection à virus Zika in utero, ou présentant une infection congénitale à virus Zika.

Dans cet avis le HCSP mentionne que les enfants doivent bénéficier d'un suivi à long terme dans les situations suivantes :

- absence d'infection par le virus Zika chez la mère mais constat d'une anomalie chez le nouveau-né ;
- infection ou suspicion d'infection par le virus Zika de la mère sans anomalie chez le nouveau-né ;
- infection ou suspicion d'infection par le virus Zika de la mère et anomalie ou sans anomalie chez le nouveau-né.

Dans les situations décrites ci-dessus (B2, C2, D1 et D2 du tableau 1 de votre avis), vous recommandez que les enfants doivent bénéficier d'un suivi à long terme comprenant notamment :

- Une évaluation clinique du développement neurologique durant au moins les deux premières années de vie et, dans l'idéal, jusqu'à la fin du cours préparatoire.
- Une évaluation auditive paraclinique spécifique durant les deux premières années de vie. La prise en charge de ces enfants doit être multidisciplinaire.

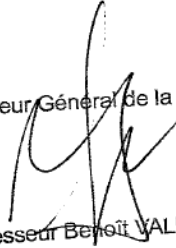
Dans ce contexte, je vous prie de bien vouloir préciser si le suivi particulier de ces enfants doit s'effectuer jusqu'à l'entrée en primaire qu'il y ait présence ou non de malformations ?

Si un suivi doit il être poursuivi, quels sont les examens à réaliser jusqu'à leur 6^{ème} année ?

Ces recommandations pourront contribuer à définir les modalités de prise en charge ainsi que le suivi des enfants, elles pourront également permettre de fixer une limite aux investigations et d'orienter les enfants qui ne nécessitent pas un suivi spécifique vers une prise en charge pédiatrique habituelle.

Compte tenu du contexte et afin de permettre une prise en charge optimale de ces enfants je souhaiterais pouvoir disposer de vos recommandations d'ici le 30 novembre 2017.

Le Directeur Général de la Santé,



Professeur Benoît VALLET

Annexe 3 : Composition du groupe de travail

Henri	BATAILLE	pédiatre, CHU Fort-de-France
Marianne	BESNARD	pédiatre, Polynésie française
Thierry	BLANCHON	membre du HCSP
Daniel	CAMUS	membre du HCSP, pilote du groupe
Gabriel	CARLES	gynécologue-obstétricien, CH ST Laurent-du-Maroni
Emmanuel	DEBOST	membre du HCSP
Narcisse	ELENGA	pédiatre, CH Cayenne
Florence	FOUQUE	membre du HCSP
Bruno	HOEN	membre du HCSP, co-pilote du groupe
Cyril	HUISSOUD	gynécologue-obstétricien, HC Lyon
Isabelle	LEPARC-GOFFART	CNR Arbovirus, IRBA Marseille
Philippe	MINODIER	membre du HCSP
Marie-Claire	PATY	Santé publique France
Jean-Marc	ROSENTHAL	pédiatre, CHU Pointe-à-Pitre
Caroline	SIX	CIRE Martinique, SPF
Nicole	VERNAZZA	membre du HCSP

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes
Le 21 décembre 2017

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr