

Avis d'experts n°46

Commission Assurance Qualité
Président Pr Daniel Surbek

Virus Zika et grossesse

Aebi-Popp K., Martinez de Tejada B., Baud D, Ochsenbein N., Surbek D., Eperon I.

Généralités

Le 01/02/2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie de virus Zika une «urgence de santé publique de portée internationale (USPPI)». La raison en est la progression rapide du virus Zika en Amérique centrale et du sud ainsi que dans les Antilles, ainsi que le lien avéré entre une infection au virus Zika pendant la grossesse et l'apparition d'une microcéphalie et éventuellement d'autres anomalies chez le fœtus et le nouveau-né.

Il est **conseillé** de recommander à **toutes les femmes enceintes** (quel que soit le trimestre) **et les femmes prévoyant une grossesse** ou ne pouvant l'exclure **d'éviter d'entreprendre un voyage dans une zone d'endémie du virus Zika avec transmission active**. Si un tel voyage est inévitable, un conseil de voyage complet est nécessaire au préalable. En plus de la discussion sur les risques, il convient d'aborder tout particulièrement le sujet de la protection optimale contre les piqûres de moustique le jour, le soir et la nuit (la transmission a lieu le plus fréquemment le matin, en fin d'après-midi et au crépuscule); il est recommandé de porter des chemisiers et pantalons longs de couleur claire, qu'on aura imprégnés, et d'utiliser des moustiquaires et des répulsifs efficaces (ex: DEET). (voir également www.safetravel.ch). Dans certains centres, un «sérum zéro» est prélevé avant le voyage afin de pouvoir, au retour, placer dans le temps une infection au virus Zika lors de l'examen sérologique (pas de cicatrice sérologique en cas de contact préalable avec des flavivirus). En Suisse, toute infection au virus Zika doit être déclarée à l'OFSP depuis le 05/03/2016.

Niveau de preuve

IV

Agent pathogène

Le *virus Zika (ZIKV)* appartient au genre *Flavivirus* qui comprend également les virus causant la dengue, la fièvre jaune, la méningoencéphalite à tique, l'encéphalite japonaise et le virus du Nil occidental. Les réservoirs sont les singes, les êtres humains et les moustiques.

IV

Répartition

Transmission active à l'heure actuelle (mai 2016) en Amérique centrale et du sud, aux Antilles, Cap Vert, Samoa, Samoa américaines, Tonga, Iles Marshall, Nouvelle Calédonie, Fidji, Kosrae (Etats fédérés de Micronésie) et Papouasie-Nouvelle-Guinée; la propagation peut changer rapidement, pour des informations actualisées, suivez le lien du CDC <http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>

En plus de l'épidémie actuelle en Amérique centrale et du sud, il y a eu, au cours des dernières années, des cas autochtones isolés de ZIKV au Viêt Nam, au Laos, en Thaïlande, en Indonésie, aux Maldives, aux Philippines et aux Iles Salomon.

IV

Mode de transmission

Transmission par les moustiques *Aedes (Stegomyia) (Aedes aegypti/albopictus)*. Ces moustiques sont principalement actifs le matin ainsi qu'en fin d'après-midi et au crépuscule. Il existe des cas documentés de transmission par voie sexuelle (même peu de temps avant et plusieurs semaines après la phase aigüe de la maladie). Le virus peut être mis en évidence par PCR dans le sperme plus de 9 semaines après l'infection. On ne sait pas encore avec certitude si les hommes qui n'ont jamais eu d'atteinte symptomatique à ZIKV peuvent transmettre le virus.

Une transmission est également possible par transfusion sanguine. On évoque également la possibilité d'une transmission par morsure de singe. Le virus a également été mis en évidence dans la salive mais aucun cas de transmission par la salive n'a été rapporté.

IV

Période d'incubation

Pas connue précisément, vraisemblablement entre 3 et 14 jours.

IV

Tableau clinique

Dans la plupart des cas (env. 70%), la maladie est asymptomatique. Plus rarement, on voit apparaître des symptômes légers et non spécifiques de la maladie (2 à 7 jours). Il peut s'agir d'un exanthème maculo-papuleux avec démangeaisons, de fièvre, conjonctivite, douleurs articulaires (arthralgie/arthritis), douleurs musculaires ou céphalées. On observe plus rarement des complications neurologiques (encéphalite et méningite, paralysies ascendantes, généralement limitées dans le temps, syndrome de Guillain-Barré).

Chez la femme enceinte, une infection au virus Zika peut entraîner une fausse couche, une naissance prématurée, un retard de croissance intra-utérin ou encore une microcéphalie fœtale ainsi que des malformations cérébrales et oculaires et une déficience auditive chez l'enfant. On ignore encore le pourcentage exact de femmes enceintes infectées chez qui a lieu une transmission verticale au fœtus et le pourcentage des cas d'infection fœtale / intra-utérine où il y a une lésion cliniquement significative de l'enfant. Des rapports de cas limités présument qu'environ 1% des enfants est affecté par une microcéphalie après une infection au cours du premier trimestre, mais une étude brésilienne montre que 29% (12/42) des fœtus de mères infectées à ZIKV présentaient des anomalies à l'échographie (calcifications intracérébrales, microcéphalie, réduction de débit de l'artère cérébrale moyenne et malformations cérébrales). Comme il existe, en l'état des connaissances, de grandes incertitudes concernant le risque pour l'enfant à naître et sur les séquelles de la maladie, il est recommandé pour une femme enceinte ayant été directement exposée au virus Zika pendant la grossesse de consulter un centre spécialisé.

IV

Définition d'une exposition à ZIKV: a) séjour dans une zone de transmission active de ZIKV, b) contact sexuel avec un homme ayant une infection avérée à ZIKV c) contact sexuel avec un homme ayant séjourné dans une zone de transmission active de ZIKV au cours des 6 derniers mois.

Diagnostic

RT-PCR: en cas de maladie aigüe, PCR dans le sang, le virus est détectable par PCR jusqu'à 3 semaines dans l'urine, vraisemblablement encore plus longtemps dans le sperme.

Sérologie: sérologie IgM/IgG. Anticorps anti-IgM 5 jours après l'apparition des symptômes. Des réactions croisées avec d'autres flavivirus, en particulier la dengue et la fièvre jaune, sont possibles. Par contre, la mise en évidence de l'antigène NS-1 est spécifique de

IV

la dengue et négative en cas de Zika (des exceptions ont été décrites).

En Suisse, on peut procéder à un diagnostic du virus Zika (PCR plus sérologie) dans les laboratoires suivants:

- Laboratoire Spiez: http://www.laborspiez.ch/de/the/bs/pdf/Diagnostik_von_Zikavirus_Infektionen.pdf
- Hôpitaux Universitaires de Genève: <http://www.hug-ge.ch/laboratoire-virologie>
- D'autres laboratoires privés et universitaires proposent également ce diagnostic

Examens de laboratoire chez les femmes enceintes (éventuellement chez leur partenaire):

- Symptomatique (<21 jours après le début des symptômes):
 - RT-PCR dans le sérum ou le plasma plus RT-PCR dans l'urine (min. 20ml)
 - Sérologie IgM/IgG (en cas de première consultation= sérologie initiale) et congélation de sérum
- Asymptomatique et symptômes >21 jours):
 - 4 semaines (28 jours) après le retour:
 - RT-PCR dans le sérum ou le plasma plus RT-PCR dans l'urine (min. 20ml)
 - Sérologie IgM/IgG

Si la sérologie IgM/IgG et la PCR étaient négatives sous 4 semaines après le retour: répétition de la sérologie et PCR dans le sérum/plasma et dans l'urine après 4 semaines

Attention: la sensibilité et la spécificité du diagnostic de ZIKV en laboratoire sont encore incertaines. Un résultat de test négatif (sérologie et/ou PCR) ne permet donc pas d'exclure une infection à ZIKV. Il est donc utile de répéter la sérologie ultérieurement.

Traitement de l'infection aiguë au virus Zika (ZIKV)

Symptomatique: paracétamol, liquide, repos. Pas d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, par ex. ibuprofène) car ceux-ci peuvent entraîner un risque hémorragique accru dans le cas d'une possible infection (simultanée) de dengue.

Aucun vaccin ou traitement spécifique n'est disponible actuellement.

Recommandations

Dans les scénarios suivants ayant trait au désir d'enfant ou à la grossesse, nous proposons de procéder de la manière suivante:

1) Un couple souhaite concevoir un enfant mais l'un ou les deux a/ont séjourné dans une zone d'endémie du ZIKV:

Il est recommandé d'attendre au moins 3 cycles menstruels (3 mois) avant toute tentative de conception, on recommande d'attendre jusqu'à 6 mois en cas d'infection symptomatique au virus Zika ou de séjour du partenaire masculin dans une zone d'endémie de ZIKV. Ceci repose sur le fait que l'analyse PCR (ZIKAV) était positive dans l'éjaculat jusqu'à 62 jours après le début des symptômes. En cas de séjour dans une zone d'endémie, on peut procéder à une analyse en laboratoire pour évaluer les risques (IgM/IgG 2 à 12 semaines après exposition). En raison de l'incertitude sur la sensibilité/spécificité des résultats de tests, un résultat négatif n'exclut toutefois pas une infection. Le risque pour le fœtus en cas d'infection à Zika au moment de la conception est inconnu à l'heure actuelle.

2) La femme est enceinte et a séjourné dans une zone d'endémie avant ou pendant la grossesse:

Chez la femme, on peut envisager une analyse en laboratoire, sachant qu'un test négatif ne permet pas d'exclure une infection.

Examens de laboratoire:

- Symptomatique (<21 jours après le début des symptômes):
 - RT-PCR dans le sérum ou le plasma plus RT-PCR dans l'urine (min. 20ml) et évtl. la salive (réalisé aux HUG)
 - Sérologie IgM/IgG (en cas de première consultation= sérologie initiale) et congélation de sérum
- Asymptomatique et symptômes >21 jours):
 - 4 semaines (28 jours) après le retour:
 - RT-PCR dans le sérum ou le plasma plus RT-PCR dans l'urine (min. 20ml)
 - Sérologie IgM/IgG

Si la sérologie IgM/IgG et la PCR étaient négatives sous 4 semaines après le retour: répétition de la sérologie et PCR dans le sérum/plasma et dans l'urine après 4 semaines

Examens échographiques:

- Première échographie détaillée entre 16 et 18 semaines (si le moment de l'infection à Zika est connu, au moins 4 semaines après l'apparition des symptômes): croissance du fœtus y compris croissance de la tête, échographie doppler, volume de liquide amniotique, signes d'infection fœtale (calcifications, signes d'hydrops, modifications cérébrales)
- Puis examens échographiques répétés à 4 semaines d'intervalle

Deux tests répétés (Sérologie Zika IgG/IgM) 2 à 12 semaines après l'exposition rendent une infection à ZIKV très improbable, ce qui permet d'allonger l'intervalle entre les examens échographiques

3) La femme est enceinte et a contracté une infection à ZIKV (PCR pos dans le sang/l'urine):

Les examens échographiques doivent être réalisés toutes les 2 à 4 semaines (en fonction du résultat).

Une amniocentèse doit être proposée en fonction des résultats et après une consultation personnalisée. Le moment optimal pour cela est encore incertain. Le virus Zika a été mis en évidence dans le liquide amniotique dès 4 semaines après les symptômes cliniques de la mère. La sensibilité et la spécificité de la RT-PCR dans le liquide amniotique sont encore incertaines. On ignore également si un résultat positif de l'amniocentèse correspond à une anomalie fœtale cliniquement significative et, si oui, dans combien de cas. Comme d'habitude, le risque posé par l'AC et le bénéfice en termes de sécurité de diagnostic doivent être pesés et faire l'objet d'un entretien individuel.

4) La femme est enceinte, son partenaire a séjourné dans une zone d'endémie et revient.

IV

Il est recommandé d'utiliser un préservatif lors des contacts sexuels jusqu'à la fin de la grossesse.

IV

Résumé

- Le virus Zika (ZIKV) appartient au genre *Flavivirus* et la transmission a lieu par le moustique *Aedes (Stegomyia)*. Il peut toutefois aussi être transmis par voie sexuelle.
- Il existe un lien avéré entre une infection au virus Zika pendant la grossesse et l'apparition d'une microcéphalie et éventuellement d'autres anomalies chez le fœtus et le nouveau-né.
- Il est conseillé de recommander à toutes les femmes enceintes et les femmes prévoyant une grossesse ou ne pouvant l'exclure d'éviter d'entreprendre un voyage dans une zone d'endémie de ZIKV avec transmission active.
- Si une femme enceinte a séjourné dans une zone d'endémie, elle devrait être suivie par un centre spécialisé afin d'exclure une infection à Zika. En particulier, des examens échographiques répétés et spécialisés sont nécessaires.
- Si le partenaire d'une femme enceinte a séjourné dans une zone d'endémie, il est recommandé d'utiliser un préservatif lors des contacts sexuels jusqu'à la fin de la grossesse.

Niveau de preuve	Grade des recommandations
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	
Ila Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	Le point de bonne pratique Traitements de choix, recommandés d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive

Traduit de l'anglais (Source: RCOG Guidelines No 44, 2006)

Références: disponibles auprès des auteurs (article recommandé dans le N Engl J. Med 2016, 374:1552-1563)

Déclaration de conflits d'intérêts:

Tous les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet avis d'expert.

Date: juin 2016

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.

Exemple d'algorithme

(Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. Vouga M et al. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):773)

