

AVIS

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

21 mars 2016

La prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika, notamment des femmes ayant contracté l'infection en cours de grossesse a déjà fait l'objet de plusieurs avis du HCSP [1-4].

Le dépistage d'anomalies du développement chez des enfants nés de mères infectées ou susceptibles d'avoir été infectées par le virus Zika au cours de la grossesse est justifié par le constat de la survenue d'atteintes congénitales neurologiques graves à type de microcéphalies, de dysfonctionnements néonataux du tronc cérébral et de malformations neurologiques fœtales [2].

Dans ce contexte, le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 16 février 2016 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) relative 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.

Il est demandé au HCSP de préciser :

- si un suivi particulier doit être envisagé durant la première année de vie pour les enfants présentant une infection néo-natale confirmée à virus Zika, qu'il y ait ou non présence de malformation ;
- si, en fonction des données épidémiologiques et des lieux fréquentés pendant la grossesse, un suivi particulier doit être envisagé durant la première année de vie pour les enfants se présentant sans infection néo-natale confirmée à virus Zika mais ayant présenté une possible infection à virus Zika *in utero* :
 - soit en raison d'une infection maternelle à virus Zika confirmée pendant la grossesse ;
 - soit en raison d'une anomalie décelée sans infection maternelle ou fœtale associée ;
- et en cas de réponse positive à une ou aux deux questions précédentes, quelles peuvent être les modalités du suivi de ces enfants pendant la première année de vie.

Le HCSP considère que :

- Les dispositifs mis en place pour la prise en charge médicale de diverses infections congénitales ont contribué à réduire l'impact de ces pathologies sur la santé des nouveau-nés [5].
- Le suivi des enfants nés de mères infectées ou susceptibles d'avoir été infectées par le virus Zika au cours de la grossesse **contribuera à une meilleure connaissance de la maladie et à son impact populationnel**. Cependant, l'exploitation des données est **indissociable d'un plan de surveillance coordonné au niveau national**.

- Les modalités de suivi qui seront définies ne devront pas :
 - être considérées comme un référentiel car elles nécessiteront une **adaptation en fonction des protocoles de chaque réseau de périnatalité et de chaque centre périnatal** ;
 - engendrer de **surcoût pour les patients**.

Le présent avis concerne les enfants nés de mères infectées ou susceptibles d'avoir été infectées par le virus Zika au moment de la grossesse¹.

Sont définis :

- **mères infectées par le virus Zika (cas confirmé), celles pour lesquelles ont été constatées durant la grossesse ou lors de l'accouchement :**
 - a) une RT-PCR Zika positive sur le sang, l'urine ou tout autre prélèvement biologique,
ou
 - b) une sérologie positive en IgM anti Zika et négative en IgM anti-dengue,
ou
 - c) la présence d'anticorps de type IgG anti-Zika confirmée par séroneutralisation.
- **mères susceptibles d'avoir été infectées par le virus Zika durant la grossesse :**
 - a) les femmes ayant résidé dans une zone d'épidémie active de Zika, durant la grossesse,
ou
 - b) les femmes ayant voyagé durant la grossesse dans une zone d'épidémie active de Zika,
ou
 - c) les femmes ayant eu des rapports sexuels non protégés avec un homme ayant pu être infecté par le virus Zika, dans le mois qui précède la conception de l'enfant et durant la grossesse,
ou
 - d) les femmes ayant présenté des signes cliniques évocateurs d'une infection par le virus Zika durant la grossesse²,
ou
 - e) les femmes chez lesquelles les résultats des investigations biologiques pratiquées ne permettent pas d'éliminer un diagnostic d'infection par le virus Zika durant la grossesse.

Dans les situations a) à d), une recherche biologique d'infection par le virus Zika doit être réalisée.

Le HCSP recommande pour la prise en charge médicale et le suivi des nouveau-nés et des nourrissons nés de mère ayant présenté ou ayant pu présenter une infection par le virus Zika pendant la période pré-conceptionnelle ou durant la grossesse, les conduites à tenir et les modalités de suivi suivantes :

¹ En cas d'avortement ou de mort fœtale *in utero* cf. Avis du HCSP du 5 janvier 2016. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>

² Exanthème maculo-papuleux et/ou fièvre même modérée et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autres étiologies.

1 - Les conduites à tenir sont présentées dans le tableau 1 en fonction des situations pouvant être rencontrées lorsque la mère a été infectée ou est susceptible d'avoir été infectée par le virus Zika, au cours de la grossesse :

- A. absence d'infection par le virus Zika chez la mère et absence d'anomalie en période néo-natale ;
- B. absence d'infection par le virus Zika chez la mère mais constat d'une anomalie chez le nouveau-né ;
- C. infection ou suspicion d'infection par le virus Zika de la mère sans anomalie chez le nouveau-né ;
- D. infection ou suspicion d'infection par le virus Zika de la mère et anomalie chez le nouveau-né.

2 - Les modalités de suivi des nouveau-nés et nourrissons :

2.1 - Tout nouveau-né de mère infectée ou susceptible d'avoir été infectée par le virus Zika en période péril-conceptionnelle ou durant la grossesse, doit bénéficier d'un examen physique complet, comprenant :

- les mesures du périmètre crânien (une microcéphalie est définie par un PC <-3DS (déviation standard) et suspectée au seuil de -2DS pour l'âge gestationnel), du poids et de la taille ;
- un examen neurologique ;
- la recherche de signes de dysmorphie ;
- la recherche d'une hépato et/ou splénomégalie ;
- un examen cutané portant notamment sur une possible éruption cutanée ou un purpura.

Les anomalies radiologiques (échographie, IRM cérébrale fœtale...) observées pendant la grossesse doivent également être prises en compte.

2.2 - Tout nouveau-né de mère infectée ou susceptible d'avoir été infectée par le virus Zika en période péril-conceptionnelle ou durant sa grossesse doit bénéficier d'une recherche d'infection par le virus Zika, par RT-PCR et par un examen sérologie, spécifiques. Le diagnostic sera considéré positif si :

- la RT-PCR Zika est positive sur le sang du cordon ou le placenta, ou le sang, l'urine, le LCR ou tout autre prélèvement biologique effectué dans les deux premiers jours de vie de l'enfant,
- ou**
- la sérologie est 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 (noter que les IgM ne sont produites par les fœtus qu'à partir de 32 SA).

2.3 - En cas d'infection materno-fœtale prouvée ou de doute, pratiquer les évaluations suivantes

- **Biologique**: recherche d'une thrombopénie (NFS) et/ou une cytolyse hépatique (ASAT, ALAT, TP).
- **Neurologique**: échographie trans-fontanelle (ETF) complétée par une TDM à la recherche d'une anomalie structurale de l'encéphale et de calcifications. Effectuer systématiquement une IRM cérébrale dans les trois premiers mois de vie de l'enfant, notamment en cas d'anomalies échographiques. Même en l'absence d'anomalie neurologique clinique (microcéphalie ou anomalie de l'examen), réalisation d'une PL avec RT-PCR sur le LCR.
- **Ophthalmologique**: examen du fond d'œil dans les premiers jours de vie et à un mois. Tout enfant ayant une anomalie du fond d'œil doit être adressé à un centre spécialisé.

- **Auditive** : pratique de potentiels évoqués auditifs ou d'oto-émissions provoquées, dans le premier mois de vie de l'enfant. Toute anomalie doit conduire à adresser l'enfant à un centre spécialisé.

Toute anomalie de l'examen physique ou des examens paracliniques doit bénéficier d'un avis spécialisé, visant à éliminer d'autres diagnostics (anomalies génétiques, autres fœtopathies infectieuses).

Les examens réalisés feront l'objet d'un rapport archivable.

2.4 - Dans les situations B2, C2, D1 et D2 du tableau 1, 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.

Le HCSP recommande qu'un suivi de cohorte soit mis en place pour les nouveau-nés infectés par le virus Zika, par voie maternelle, afin d'étudier le devenir à long terme de ces enfants.

Les examens de diagnostic et de suivi des enfants mentionnés dans le présent avis doivent être réalisés sans surcoût pour les familles.

3 - La mise en place d'un plan de surveillance permettant de recueillir et d'analyser les résultats des investigations menées.

La surveillance épidémiologique proposée concerne le suivi pédiatrique des nouveau-nés :

- dont la mère a été exposée au virus Zika mais dont l'infection n'a pas été documentée biologiquement, lorsqu'ils présentent des anomalies à l'examen clinique et un diagnostic d'infection par le virus Zika positif ou douteux (situation B2) ;
- dont la mère a été infectée par le virus Zika (résultats virologiques positifs ou douteux) qui ne présentent pas d'anomalies à l'examen clinique, pour lesquels le diagnostic d'infection par le virus Zika est positif ou douteux (situation C2) ;
- dont la mère a été infectée par le virus Zika (résultats virologiques positifs ou douteux) et qui présentent des anomalies à l'examen clinique, y compris en l'absence de documentation de l'infection du nouveau né (situations D1 et D2).

Elle s'appuiera sur les autres dispositifs de surveillance du Zika mis en place :

- La Déclaration obligatoire (DO) de l'infection confirmée par le virus Zika s'applique aux nouveau-nés infectés par le virus Zika³. Les cas d'infections materno-foetales avérées doivent être déclarés par ce biais aux agences régionales de santé (ARS).
- La DO ne s'applique pas dans les territoires en épidémie, mais une surveillance des femmes enceintes infectées par le virus Zika y est en place et le signalement des cas d'infections materno-foetales avérées y sera associé.
- Le dispositif spécifique de surveillance des anomalies congénitales détectées en cours de grossesse et des issues de grossesse chez les femmes enceintes infectées par le virus Zika, mis en place par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en collaboration avec les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Dans ce dispositif, les naissances vivantes de mère infectée par le virus Zika sont signalées à l'InVS.

Un dispositif spécifique de surveillance des anomalies détectées à la naissance, des anomalies détectées durant le suivi pédiatrique et de l'état de santé à l'issue du suivi (au moins les deux

³ Dans l'attente de la publication du décret un dispositif transitoire est en place depuis janvier 2016.

premières années de vie et, dans l'idéal, jusqu'à la fin du CP) sera mis en place par l'InVS en collaboration avec les structures en charge du suivi des enfants nés de mères infectées par le virus Zika.

4 - De suivre les recommandations de l'Agence de la biomédecine (ABM) concernant « l'utilisation des cellules souches hématopoïétiques ou des cellules mononucléées vis-à-vis du risque d'infection à virus Zika ».

Ces recommandations sont adressées en temps réel, dès qu'elle sont émises/mises à jour, à tous les professionnels de santé correspondant de l'ABM et œuvrant dans le domaine du don, du prélèvement et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les laboratoires de thérapie cellulaire, qui s'occupent de la qualification des prélèvements de sang placentaire à réception mais qui assurent également le lien avec les maternités partenaires, sont également destinataires de ces recommandations.

Tableau 1. Zika – Prise en charge et suivi des nouveau-nés

Les recommandations concernent le suivi de la mère et la prise en charge du nouveau-né après accouchement.

(Les recommandations concernant la prise en charge de la mère en cours de grossesse et le suivi du fœtus sont explicitées dans l'avis du HCSP du 20 janvier 2016 [2]).

Investigations et situations	Mère infectée (1) ou susceptible d'avoir été infectée par le virus Zika (2) au moment de la grossesse ou de la période périconceptionnelle					
	<i>Résultats des examens biologiques pour diagnostic de virus Zika chez la mère (3) et examen du nouveau-né à la recherche d'une anomalie y compris les anomalies radiologiques observées pendant la grossesse (4)</i>					
	A	B	C	D		
	Absence d'infection Zika chez la mère et nouveau-né normal	Absence d'infection Zika chez la mère mais anomalie de l'examen du nouveau-né	Diagnostic d'infection Zika confirmé (1) ou douteux (5) chez la mère sans anomalies de l'examen du nouveau-né	Diagnostic d'infection Zika confirmé (1) ou douteux (5) chez la mère et anomalie de l'examen du nouveau-né		
Conduite à tenir	<i>Examens biologiques pour diagnostic d'infection Zika chez l'enfant</i>					
	B1		B2		C1	
	négatif		positif (6) ou douteux (7)		négatif	
	+		+		+	
			+		+	
Pas d'investigations complémentaires chez le nouveau-né						
Recherche d'une autre étiologie		+		+		
Enregistrement du dossier		+		+		
Prise en charge et suivi de l'enfant (8) dans le cadre d'un programme de surveillance (9)		+		+		

(1)	RT-PCR Zika positive sur le sang, l'urine ou tout autre prélèvement biologique, ou sérologie positive en IgM anti Zika et négative en IgM anti-dengue, ou
------------	---

	présence d'anticorps de type IgG anti-zika confirmée par séroneutralisation, au moment de la grossesse ou lors de l'accouchement
(2)	femme ayant résidé dans une zone d'épidémie active de Zika, durant la grossesse, ou femme ayant voyagé durant la grossesse dans une zone d'épidémie active de Zika, ou femme ayant eu des rapports sexuels non protégés avec un homme ayant pu être infecté par le virus Zika, dans le mois qui précède la conception de l'enfant et durant la grossesse, ou femme ayant présenté des signes cliniques évocateurs d'une infection par le virus Zika durant la grossesse, ou femme chez laquelle les résultats des investigations biologiques pratiquées ne permettent pas d'éliminer un diagnostic d'infection par le virus Zika durant la grossesse.
(3)	Les analyses peuvent avoir été réalisées durant ou après la grossesse
(4)	Voir le chapitre 2.1
(5)	Les résultats des investigations biologiques pratiquées ne permettent pas d'éliminer un diagnostic d'infection par le virus Zika, au moment de la grossesse
(6)	Voir le chapitre 2.2
(7)	Les résultats des investigations biologiques pratiquées ne permettent pas d'éliminer un diagnostic d'infection par le virus Zika
(8)	Voir les chapitres 2.1, 2.3 et 2.4
(9)	Voir le chapitre 3

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation.

Avis validé par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. 28 juillet 2015.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=517> (consulté le 7/02/2016).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Personnes atteintes par le virus Zika. Actualisation des modalités de prise en charge. 5 janvier 2016.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532> (consulté le 7/02/2016).

[3] Haut Conseil de la santé publique. Infection par le virus Zika : inscription sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. 2 février 2016.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=539> (consulté le 16/03/2016).

[4] Haut Conseil de la santé publique. Infection par le virus Zika : risque de transmission par voie sexuelle. 8 février 2016.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=540> (consulté le 16/03/2016).

[5] Infections congénitales et transmises de la mère à l'enfant en France : des progrès notables en lien avec les actions de prévention. BEH 2008; 14-15: 97-128.

Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2008/14_15/beh_14_15_2008.pdf (consulté le 16/03/2016).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation

Le 21 mars 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr