

Prise en charge de la grossesse dans le contexte de l'infection à virus Zika

Lignes directrices provisoires – Mise à jour

13 mai 2016

WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1



Organisation
mondiale de la Santé

1. Introduction

1.1 Contexte

Le virus Zika est un flavivirus principalement transmis par les moustiques du genre *Aedes* infectés. Ce vecteur transmet également les virus de la dengue et du Chikungunya, et vit habituellement dans les environnements tropicaux et subtropicaux en Afrique, dans les Amériques, en Asie et dans le Pacifique. Même si le virus Zika a été identifié pour la première fois chez l'homme en 1952, peu de flambées épidémiques ont été documentées avant 2015.(1)

L'infection humaine peut être asymptomatique ; lorsqu'elle s'accompagne de symptômes, ceux-ci sont généralement modérés et spontanément résolutifs. Si le profil habituel de l'infection humaine n'a pas changé, le lien potentiel établi récemment entre l'infection à virus Zika, d'une part, et la microcéphalie congénitale et le syndrome de Guillain-Barré, d'autre part, dans certaines régions touchées,(2) a fait de cette question une urgence de santé publique de portée internationale.(2-4)

Même si l'infection à virus Zika pendant la grossesse se manifeste habituellement par une maladie bénigne, l'augmentation inhabituelle du nombre de cas de microcéphalie congénitale et d'autres complications neurologiques dans les régions où des épidémies se sont déclarées (2, 3) a suscité l'inquiétude chez les femmes enceintes et dans leurs familles, de même que chez les agents de santé et les décideurs.(5)

Alors que les recherches sur l'association entre l'infection à virus Zika et les malformations fœtales se poursuivent,(6) de plus en plus d'éléments probants indiquent que la transmission du virus Zika de la mère au fœtus peut avoir lieu tout au long de la grossesse.(7-9) L'isolement en laboratoire du virus dans les tissus nerveux de nourrissons microcéphales a renforcé la suspicion d'un lien de causalité.(9) Par ailleurs, on ne sait pas encore avec certitude si l'infection à virus Zika contribue à l'interruption spontanée de la grossesse et aux mortinaissances,(10,11) même si l'ARN du virus Zika a été détecté dans les produits de la conception après une fausse couche chez des femmes infectées.(12) Les données toujours plus nombreuses issues de la flambée épidémique actuelle semblent montrer l'existence d'un lien entre l'infection à virus Zika d'une part, et la microcéphalie et d'autres anomalies cérébrales graves d'autre part.(13,14)

1.2 Justification et objectifs

Le but de ce document est de mettre à jour les informations et les recommandations fournies dans les lignes directrices provisoires de l'OMS intitulées *Prise en charge de la grossesse dans le contexte du virus Zika*, publiées le 2 mars 2016. Cette mise à jour comprend des résumés explicatifs des données probantes qui sous-tendent les recommandations pour la pratique, et une section sur les tests et les soins prénatals pour les femmes enceintes ayant séjourné dans des zones de transmission active du virus Zika.

Ces lignes directrices visent à guider l'élaboration de protocoles cliniques et de politiques sanitaires aux niveaux national et local pour la prise en charge de la grossesse dans le contexte de la transmission du virus Zika. Elles n'ont pas pour objectif de fournir un guide pratique exhaustif pour la prévention et la prise en charge des infections maternelles à virus Zika.

1.3 Portée des lignes directrices

Les présentes lignes directrices concernent toutes les femmes enceintes vivant dans des zones de transmission du virus Zika, en particulier celles que l'on pense exposées à un risque d'infection par le virus Zika et celles chez qui l'infection a été diagnostiquée. Elles s'appliquent également aux femmes enceintes susceptibles d'avoir été exposées au virus Zika lors d'un voyage dans une zone de transmission active du virus ou d'un contact sexuel non protégé avec un partenaire infecté. Elles ne concernent pas les femmes qui ne sont pas enceintes, ni la prise en charge et le suivi des nouveau-nés.

1.4 Public cible

Ces lignes directrices s'adressent principalement aux professionnels de santé qui soignent directement les femmes enceintes, notamment les médecins généralistes, les obstétriciens, les sages-femmes et le personnel infirmier. Elles peuvent également être utilisées par les responsables de l'élaboration des protocoles et des politiques sanitaires aux niveaux national et local, ainsi que par les gestionnaires de programmes pour la santé de la mère et de l'enfant, en particulier dans les régions où le nombre de fœtus et de nouveau-nés touchés par une affection possiblement liée à une infection par le virus Zika connaît une recrudescence inhabituelle.

2. Méthodes

Les présentes lignes directrices s'appuient sur les recommandations existantes de l'OMS et d'autres organismes internationaux. Le processus d'élaboration des lignes directrices a suivi le schéma suivant : identification des questions prioritaires, recherche rapide dans la littérature et récupération des données probantes, évaluation et synthèse des données probantes disponibles, et formulation des recommandations.

2.1 Récupération, évaluation et synthèse des données probantes

À partir d'une liste prioritaire de questions et de résultats clés, dressée lors d'un précédent exercice de cadrage, un groupe d'orientation de l'OMS et des équipes chargées des revues systématiques ont cherché des études et revues systématiques pertinentes ou potentiellement pertinentes. Lorsqu'il n'existait pas de revue systématique pour une question donnée, une nouvelle revue systématique était conduite. Pour trouver les études pertinentes, on a effectué des recherches systématiques dans différentes sources électroniques, notamment MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, POPLINE, NLM Gateway, la Bibliothèque mondiale de la santé de l'OMS et des bases de données régionales. Les stratégies de recherche employées pour trouver les études et les critères spécifiques d'inclusion et d'exclusion des études sont décrites dans chaque revue systématique.

La date, la langue et le lieu des études n'ont pas été pris en compte pour l'inclusion.

Les données scientifiques qui étayaient les recommandations cliniques ont été synthétisées à partir de chaque étude ou des revues systématiques existantes ou nouvelles par les équipes chargées des revues systématiques en liaison avec le groupe d'orientation de l'OMS. La qualité des données probantes n'a pas fait l'objet d'un classement officiel.

2.2 Formulation des recommandations

Le groupe d'orientation de l'OMS a utilisé les données disponibles et les consultations d'experts afin de rédiger un projet de recommandations cliniques et un tableau décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des femmes enceintes dans le contexte de l'infection à virus Zika. L'OMS a convoqué deux consultations techniques d'un groupe international d'experts – le groupe d'élaboration des lignes directrices – le 16 février et du 17 au 19 mars 2016 ; lors de ces consultations, ce groupe d'experts a revu et approuvé les recommandations en se fondant sur les données synthétisées et l'avis des experts.

Pour formuler ces recommandations, le groupe d'élaboration des lignes directrices a examiné les données disponibles, les effets recherchés au regard des effets indésirables des interventions, les valeurs et les préférences

des personnes concernées par ces lignes directrices, la faisabilité et les besoins en ressources pour les systèmes de santé dans différents établissements. Avant sa publication, le projet de lignes directrices a été revu par des pairs pour repérer d'éventuelles erreurs factuelles et pour formuler des commentaires sur la clarté de la langue, les questions liées aux contextes et les besoins pour la mise en œuvre des recommandations.

3. Données probantes et pratiques recommandées

Les sections 3.1 à 3.6 présentent des résumés des données probantes pour les questions clés (sur fond bleu) suivis des recommandations correspondantes pour la pratique. Les recommandations couvrent les pratiques liées à la prévention de l'infection maternelle par le virus Zika, le tableau clinique et le diagnostic de l'infection à virus Zika, les soins généraux et le traitement des symptômes, ainsi que les tests, l'évaluation et les soins prénatals des femmes possiblement exposées à une infection par le virus Zika.

3.1 Mesures préventives

Résumé des données probantes

Interventions de lutte antivectorielle : les mesures visant à éviter le contact entre l'humain et le vecteur sont largement reconnues comme les mesures les plus efficaces pour prévenir ou réduire le risque de transmission des virus véhiculés par des vecteurs. Même si la revue systématique n'a pas identifié de données directes sur l'impact et la sécurité des interventions de lutte antivectorielle dans le cadre de l'infection à virus Zika, il existe des données indirectes issues d'études portant sur d'autres infections virales (par exemple la dengue) qui partagent le même vecteur que le virus Zika, à savoir le moustique du genre *Aedes*.

Une revue systématique d'études randomisées et non randomisées évaluant l'efficacité des interventions de lutte antivectorielle pour réduire l'infection humaine par le virus de la dengue et les marqueurs de densité des moustiques *Aedes aegypti* a permis de recenser 41 études pertinentes (dont 19 comportant des données pour une méta-analyse).⁽¹⁵⁾ La revue a pris en compte les interventions individuelles et environnementales, séparément ou en combinaison, et non spécifiques aux femmes enceintes. L'utilisation de panneaux moustiquaires dans les habitations a significativement réduit l'incidence de la dengue par rapport aux habitations sans panneaux (odds ratio [OR] : 0,22 ; IC à 95 % : 0,05-0,93). L'aménagement de l'environnement au niveau communautaire, combiné à l'utilisation de couvercles sur les récipients d'eau, a réduit l'infection par le virus de la dengue (OR : 0,22 ; IC à 95 % : 0,15-0,32). La pulvérisation d'insecticides à effet rémanent en intérieur, les insectifuges, les moustiquaires et les pièges à moustiques n'ont pas eu d'effet sur le risque d'infection par le virus de la dengue ; les insecticides en aérosols et les spirales antimoustiques étaient associés à un risque d'infection plus élevé. Globalement, il existe peu de données probantes issues d'études conçues de manière à pouvoir tirer des conclusions sur l'efficacité d'une intervention donnée de lutte antivectorielle pour réduire l'infection par le virus de la dengue. Néanmoins, des éléments

montrent que des interventions combinées au niveau communautaire (par exemple l'élimination des déchets, les campagnes de nettoyage et la formation de groupes de travail communautaires) sont efficaces pour réduire les marqueurs de densité du moustique *Aedes aegypti*.

Efficacité et innocuité des insectifuges : une revue systématique montre que le DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide), l'icaridine et le répulsif IR 3535 (éthyl-butylacétyl-amino-propionate, EBAAP) sont efficaces pour réduire les piqûres de moustique, avec des durées moyennes de protection complète variables en fonction de la concentration du principe actif.(16) Des études sur des modèles animaux (n = 7) évaluant la deltaméthrine, l'icaridine, le DEET, la perméthrine et la citriodora n'ont montré aucun effet secondaire chez des rates, des souris ou des lapines en gestation ni sur leurs descendances. Quatre études menées chez des femmes enceintes ont évalué l'utilisation de perméthrine sur les moustiquaires pour prévenir le paludisme et traiter l'infestation par les poux et la gale, et ont conclu à l'innocuité du produit pendant la grossesse. Une étude randomisée, à double insu, évaluant des insectifuges pour prévenir le paludisme pendant la grossesse (n = 897) a montré que l'application quotidienne de DEET (1,7 g/jour) aux deuxième et troisième trimestres n'a pas eu d'effets secondaires sur la survie ou la croissance et le développement à la naissance et à l'âge d'un an.(17) Même si les publications sur l'innocuité de l'IR3535 pendant la grossesse sont peu nombreuses, ce répulsif a été jugé sûr par l'OMS en 2006 et en 2011 sur la base des données non publiées fournies par le fabricant.

Transmission potentielle par voie sexuelle : une revue de la littérature a permis de recenser six rapports démontrant que la transmission du virus Zika par voie sexuelle est possible.(18-23) Tous ont fait état d'une transmission sexuelle présumée lors de rapports sexuels non protégés avec un partenaire masculin ayant eu des symptômes évocateurs de l'infection à virus Zika. Aucun rapport sur la transmission sexuelle d'une femme à un homme, ni d'un homme infecté mais asymptomatique à une femme, n'a été trouvé. De manière générale, ces rapports ont peu étudié la durée de la persistance du virus Zika dans le sperme. Néanmoins, deux rapports indiquent qu'une charge virale élevée et des particules de réplication du virus Zika ont été détectées dans des échantillons de sperme plus de deux semaines après l'apparition des symptômes, tandis que le virus était indétectable par RT-PCR (transcription inverse + amplification en chaîne par polymérase) dans des échantillons de sang prélevés au même moment.(21, 22) Un autre rapport fait état de particules de virus Zika détectées par RT-PCR 27 jours et 62 jours après l'apparition d'une maladie fébrile, suggérant que la transmission sexuelle pourrait se prolonger dans le temps.(23)

3.1.1 Lutte antivectorielle et protection des personnes

Il est essentiel de corriger les déterminants sociaux des maladies virales transmises par les moustiques *Aedes aegypti* au niveau de la population. Les stratégies pour réduire radicalement la menace potentielle d'infection à virus Zika doivent donc prévoir des efforts concertés pour procurer un accès durable et équitable à de l'eau propre et saine, promouvoir l'application systématique de pratiques d'hygiène et de propreté, et assurer une gestion des déchets appropriée à l'échelon communautaire.

Les mesures de prévention des infections à destination des femmes enceintes sont les mêmes que celles qui sont recommandées pour la population générale. Néanmoins, il faut insister sur l'importance des mesures préventives à chaque contact avec une femme enceinte. Les professionnels de santé doivent promouvoir les mesures décrites ci-dessous auprès des femmes enceintes et de leurs familles, ainsi que dans la communauté.

Lutte antivectorielle : il convient de prendre des mesures environnementales pour réduire la densité des vecteurs. Étant donné que la lutte contre les moustiques est la seule mesure capable d'interrompre la transmission de virus comme le virus Zika, celui de la dengue et celui du Chikungunya, tous les efforts doivent être déployés afin d'identifier et de détruire les principaux gîtes larvaires dans les maisons et sur les lieux de travail.^a

- Il faut conseiller aux femmes enceintes, aux membres de leurs familles et aux groupes communautaires en lien avec la grossesse, de solliciter activement la participation du voisinage pour réduire les gîtes larvaires des vecteurs, en employant des larvicides le cas échéant.

Mesures de protection des personnes : les interventions suivantes sont recommandées pour la population générale et pour les femmes enceintes en particulier :

- protection de la peau contre une exposition aux moustiques par le port de vêtements aussi couvrants que possible (par exemple manches longues, jupes/pantalons longs). Selon des études entomologiques, le port de vêtements de couleur claire est préférable ;
- utilisation de moustiquaires de lit (imprégnées ou non d'insecticide), même pour dormir en journée ;
- installation de moustiquaires rigides ou en tissu (imprégnées ou non d'insecticide) aux portes et aux fenêtres ;
- utilisation d'insectifuges approuvés par les autorités sanitaires locales pour leur innocuité pendant la grossesse (par exemple répulsifs à base de DEET). Le répulsif doit être appliqué sur les parties exposées du corps et même sur les vêtements et, pour garantir une protection complète, cette application doit être répétée conformément aux indications du fabricant sur l'étiquette du produit ;
- les personnes infectées par les virus Zika, de la dengue et/ou du Chikungunya doivent être invitées à appliquer les mesures de protection des personnes énumérées ci-dessus afin d'éviter la propagation de l'infection aux personnes saines. Ces mesures doivent être mises en œuvre pendant au moins une semaine après l'apparition des symptômes (phase virémique) ;

^a Vous trouverez plus de renseignements sur la lutte antivectorielle à l'adresse <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/fr/>.

- afin d'éviter l'éventuelle transmission sexuelle du virus Zika, les partenaires sexuels des femmes enceintes qui vivent dans des zones de transmission active du virus ou qui en reviennent doivent utiliser correctement et systématiquement le préservatif lors de leurs activités sexuelles pendant toute la durée de la grossesse.^b

3.2 Diagnostic

Résumé des données probantes

Tableau clinique : une revue systématique des données sur le tableau clinique de l'infection à virus Zika chez les femmes enceintes a permis de recenser cinq études de cohorte et 13 notifications de cas.(24) Cependant, ces études présentaient des limites importantes du fait que la vérification du tableau clinique était en grande partie faite rétrospectivement et que la confirmation en laboratoire des cas suspects était souvent complète. La revue n'a mis en évidence aucun élément probant suggérant une sensibilité accrue à l'infection chez les femmes enceintes, comparativement aux femmes qui ne sont pas enceintes ou à la population générale.

Chez les femmes enceintes dont l'infection par le virus Zika était confirmée, on a fréquemment signalé éruption cutanée, fièvre, conjonctivite et arthralgie. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer les variations du tableau clinique de l'infection en fonction de facteurs tels que l'âge de la grossesse au moment de l'infection, la virémie, la co-infection par d'autres flavivirus, la parité ou des facteurs socioéconomiques. Les signes et symptômes cliniques signalés chez les femmes enceintes correspondaient à ceux décrits pour la population générale – éruption cutanée, fièvre, arthrite/arthralgie et conjonctivite. Les autres symptômes moins fréquents comprenaient myalgie, céphalées, douleurs rétro-orbitaires, œdème et vomissements. Une étude de cohorte prospective décrivant le tableau clinique de femmes enceintes qui se présentaient avec une éruption cutanée, quelle qu'elle soit, a mis en évidence que le tableau clinique prédominant de l'infection maternelle par le virus Zika comprenait : éruption cutanée maculaire ou maculopapuleuse descendante prurigineuse, arthralgies, injection conjonctivale et céphalées. Seules 28 % des femmes avaient présenté une légère fièvre de courte durée.(11) Comparativement aux femmes non infectées par le virus Zika, l'éruption chez les femmes infectées était plus souvent maculopapuleuse, et l'injection conjonctivale et l'adénopathie (isolée ou généralisée) étaient également plus fréquentes. Dans cette même étude, l'éruption cutanée persistait pendant 2 à 14 jours (médiane : quatre jours).

Les symptômes décrits étaient généralement modérés et spontanément résolutifs. Aucune de ces études ne mentionnait de complications hémorragiques ou de décès maternel. Une étude citait le cas d'une femme enceinte atteinte du syndrome de Guillain-Barré, mais il n'y avait aucune autre notification de morbidité maternelle sévère. De manière générale, la plupart de ces études étaient biaisées du fait qu'elles incluaient essentiellement des femmes avec suspicion de maladie à virus Zika, ce qui ne permet pas d'appréhender clairement la proportion de femmes infectées qui ne présentent pas de symptômes. Des données sur la population générale lors d'une précédente flambée épidémique survenue à Yap (États fédérés

de Micronésie) suggèrent que l'infection par le virus Zika est asymptomatique chez environ une personne infectée sur cinq.(25)

Diagnostic en laboratoire : des données disponibles suggèrent une similarité dans le protocole de laboratoire pour la détection du virus et l'évaluation des paramètres sérologiques de la réponse immunitaire. Des rapports sur des flambées précédentes ou actuelles montrent que l'analyse en laboratoire et la confirmation des cas symptomatiques reposent sur les résultats de dépistage par RT-PCR effectué sur des échantillons de sang total (ou de sérum ou de plasma) pendant la phase aiguë, ou sur la présence d'anticorps IgM dirigés contre le virus Zika pendant la phase de convalescence.(25-27) Des études ont montré que la détection du virus par RT-PCR dans le sérum maternel était limitée à 5-7 jours après l'apparition des symptômes. L'ARN du virus Zika a également été détecté dans l'urine, la période d'élimination du virus pouvant durer jusqu'à trois semaines après l'apparition des symptômes(28,29) et dans la salive, même si la période d'élimination du virus semble être la même que dans le sérum.(30) La RT-PCR a également été utilisée pour détecter l'ARN du virus Zika dans le liquide prélevé par amniocentèse et dans des tissus histopathologiques prélevés sur des cadavres lors de l'autopsie.(8,31) On manque de données probantes sur la précision du diagnostic par RT-PCR sur le liquide amniotique pour détecter une infection à virus Zika congénitale, et sur le moment optimal pour réaliser l'amniocentèse.

3.2.1 Tableau clinique

Il n'existe actuellement aucune différence avérée dans le tableau clinique des femmes infectées par le virus Zika qu'elles soient enceintes ou non. L'infection à virus Zika peut être symptomatique ou asymptomatique. Chez les cas qui présentent des symptômes, ces derniers font habituellement leur apparition quelques jours après la piqûre d'un moustique infecté. La plupart des femmes enceintes symptomatiques développeront une éruption cutanée, souvent maculopapuleuse et prurigineuse. D'autres peuvent également avoir de la fièvre, une conjonctivite, des douleurs articulaires, des céphalées, des douleurs musculaires, et se sentir fatiguées. Ces symptômes durent 2 à 7 jours et sont généralement modérés et spontanément résolutifs. Dans certains cas, l'éruption cutanée peut persister pendant 14 jours.

Certains pays touchés par une transmission active du virus Zika ont signalé une augmentation des cas de syndromes neurologiques, entre autres du syndrome de Guillain-Barré. Ce syndrome est une affection qui peut survenir pendant la grossesse. Par conséquent, il est important de rechercher une infection à virus Zika chez toutes les femmes enceintes présentant le syndrome de Guillain-Barré ou d'autres complications neurologiques dans le contexte de la transmission du virus Zika.

Définitions de cas pour la maladie à virus Zika : des définitions de cas provisoires pour la maladie à virus Zika ont été élaborées par l'OMS et sont consultables à l'adresse <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/fr/>.

^b Vous trouverez davantage de renseignements sur la prévention de la transmission sexuelle potentielle à l'adresse <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/sexual-transmission-prevention/fr/>.

3.2.2 Diagnostic en laboratoire

Les étapes nécessaires au diagnostic préconisées pour les femmes enceintes sont les mêmes que celles recommandées pour la population générale.^c Pour obtenir un diagnostic, il faut détecter le virus par RT-PCR dans le sérum maternel dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes. Le virus Zika peut aussi être détecté dans des échantillons d'urine prélevés pendant la phase aiguë de la maladie et jusqu'à trois semaines après l'apparition des symptômes. La RT-PCR peut aussi être utilisée pour détecter l'ARN viral dans la salive et dans le liquide amniotique, mais ces échantillons ne doivent pas être utilisés comme échantillons principaux pour détecter le virus Zika.

Des tests sérologiques peuvent également être réalisés pour diagnostiquer l'infection à virus Zika grâce à la détection d'anticorps IgM par titrage immuno-enzymatique (ELISA) ou par immunofluorescence à partir du septième jour suivant l'apparition des symptômes. Après une première infection par un flavivirus, on observe peu de réactions croisées avec d'autres virus génétiquement proches dans les tests sérologiques. Néanmoins, le sérum de personnes avec des antécédents d'infection par d'autres flavivirus a plus de probabilités de donner lieu à des réactions croisées. En partant du principe qu'une part importante de la population vivant dans les zones de transmission active du virus Zika a probablement déjà été en contact avec d'autres flavivirus (en particulier la dengue et la fièvre jaune, y compris le vaccin anti-amaril), les réactions croisées et les faux positifs sont possibles. Il convient d'agir avec prudence pour s'assurer que les tests sérologiques utilisés pour guider la prise en charge de la grossesse ont été validés par une autorité nationale ou internationale compétente.

2.3 Soins généraux et traitement des symptômes

Résumé des données probantes

Options thérapeutiques : les données disponibles issues d'une revue systématique montrent que l'on connaît mal l'histoire naturelle de l'infection à virus Zika et que, par conséquent, on manque d'options thérapeutiques.(24) Les données actuelles suggèrent que la maladie est en général bénigne et spontanément résolutive chez les personnes symptomatiques. Lorsqu'il est mentionné, le traitement se limite à des soins généraux pour les infections virales et à des soins pour les symptômes spécifiques des personnes infectées. À ce jour, aucun vaccin, agent antiviral ou traitement spécifique n'a été mis au point pour l'infection à virus Zika afin de réduire l'impact clinique ou le risque d'infection fœtale. Le traitement est donc axé sur des interventions sans danger pour les femmes enceintes pour soulager l'éruption cutanée prurigineuse, la fièvre, les céphalées et l'arthralgie.

Efficacité et innocuité des émollients topiques et des antihistaminiques : une revue systématique Cochrane de 2016 a évalué les interventions pharmacologiques pour traiter les

démangeaisons généralisées non causées par une maladie systémique.(32) Cette revue a pris en compte toutes les études contrôlées randomisées publiées, non publiées et en cours, évaluant les agents topiques (phénol, menthol et camphre, anesthésiques topiques, stéroïdes, capsaïcine) et les médicaments systémiques (antihistaminiques, aspirine, stéroïdes, antagonistes opioïdes et antidépresseurs). La revue n'a recensé aucune étude répondant aux critères. Aucune autre revue systématique évaluant l'innocuité et l'efficacité des interventions pharmacologiques pour soulager les démangeaisons pendant la grossesse n'a été trouvée.

Concernant l'innocuité, plusieurs études évaluant l'administration d'antihistaminiques (inhibiteurs H1) pendant la grossesse montrent qu'il n'y a pas d'augmentation des problèmes affectant le fœtus, en particulier des effets tératogènes. Une revue systématique d'études observationnelles évaluant le risque de malformations majeures associées à l'exposition à des antihistaminiques (inhibiteurs H1) au cours du premier trimestre de grossesse, compilant des données pour plus de 200 000 grossesses, a mis en évidence qu'il n'y a pas d'augmentation des effets tératogènes (OR global : 0,76 ; IC à 95 % : 0,60-0,94).(33)

Une revue systématique portant sur 54 études observationnelles (31 études de cohortes et 23 études cas-contrôle) a été menée pour évaluer l'association entre l'exposition prénatale aux antihistaminiques et les anomalies congénitales.(34) La majorité des femmes incluses dans ces études provenaient du Canada, des États-Unis d'Amérique et de la Scandinavie. Ces études portaient sur des antagonistes des récepteurs H1 de première génération (cyclizine ou méclizine, doxylamine plus pyridoxine, hydroxyzine, bromphéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine, et triprolidine) et de deuxième génération (cétirizine, loratadine, terféndadine et astémizole). La revue a conclu que l'innocuité de l'administration d'antihistaminiques pendant la grossesse pour ce qui est des anomalies congénitales est rassurante de manière générale, même si une vaste étude suédoise de 2002 suggère une association entre la loratadine et l'hypospadias, justifiant une évaluation approfondie de cet antagoniste dans d'autres populations. Les études menées ultérieurement, néanmoins, n'ont pas corroboré cette association.

3.3.1 Repos et application des mesures de protection des personnes

Les femmes enceintes ayant contracté une infection à virus Zika et présentant des symptômes doivent être invitées à se reposer et à appliquer les mesures de protection des personnes décrites à la section 3.1.1 afin de réduire les probabilités de transmission du virus à d'autres personnes, en particulier au cours de la première semaine de la maladie (phase virémique).

3.3.2 Fièvre et céphalées

La fièvre doit être combattue par des mesures physiques visant à refroidir le corps (par exemple tissus humides, vêtements légers, bains ou douches) et par l'administration d'acétaminophène (paracétamol). Il convient d'éviter d'administrer de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) jusqu'à ce qu'une infection par le virus de la dengue ait été écartée. Les céphalées aussi doivent être traitées avec du paracétamol (acétaminophène) aux doses prescrites pour combattre la fièvre.

^c Vous trouverez des informations supplémentaires sur le dépistage en laboratoire de l'infection à virus Zika à l'adresse <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/fr/>.

3.3.3 Éruption cutanée prurigineuse

Bien qu'il n'existe pas d'éléments permettant d'affirmer ou de réfuter l'innocuité des émoullients topiques pour traiter l'éruption cutanée prurigineuse pendant la grossesse, l'expérience clinique suggère qu'ils sont sans danger. Les applications locales de lotion à la calamine ou d'agents aqueux à la menthe peuvent donc également être envisagées.

De manière générale, le profil d'innocuité de la plupart des antihistaminiques pour le traitement symptomatique des démangeaisons pendant la grossesse est bon. Si une femme enceinte infectée par le virus Zika souhaite recevoir des antihistaminiques pour soulager les démangeaisons causées par une éruption cutanée, on recommande cependant d'utiliser un antihistaminique oral de première génération, généralement la chlorphéniramine, comme traitement de première intention. La loratadine et la cétirizine constituent des options alternatives après le premier trimestre de grossesse.

3.4 Tests prénatals pour les femmes enceintes vivant ou ayant séjourné dans des zones de transmission active du virus Zika

Résumé des données probantes

Dépistage universel versus dépistage ciblé de la maladie à virus Zika : la revue de la littérature n'a pas permis de recenser d'étude comparant l'efficacité d'un dépistage universel par rapport à celle d'un dépistage ciblé de l'infection à virus Zika chez les femmes enceintes ou dans d'autres populations. Même si le dépistage universel de toutes les femmes enceintes dans les zones touchées peut aider à détecter les femmes enceintes asymptomatiques mais infectées, potentiellement exposées à un risque accru de malformation fœtale, ce type de dépistage ne remplit pas les critères classiques de Wilson et Jungner, approuvés par l'OMS, qui définissent un test de dépistage utile.(35) Du fait que l'on manque considérablement de données probantes sur la progression de la maladie à virus Zika et les traitements ou interventions efficaces, les composantes suivantes des critères de dépistage de Wilson et Jungner ne sont pas respectées : existence d'un traitement consensuel pour les patients chez lesquels la maladie est avérée, disponibilité d'installations pour le diagnostic et le traitement, bonne connaissance de l'histoire naturelle de l'affection, y compris du développement de la forme latente de la maladie à sa forme déclarée, et équilibre entre le coût de la recherche des cas (comprenant le diagnostic et le traitement des cas confirmés) et le coût éventuel des soins médicaux dans leur ensemble (rapport coût/efficacité).(35) Les demandes des consommateurs pour des tests de dépistage qui ne remplissent pas ces critères stricts se traduisent par des programmes onéreux dont la valeur est incertaine.

En outre, on ne connaît pas la précision diagnostique des tests sérologiques disponibles pour détecter l'infection dans des populations apparemment saines, en particulier dans des zones touchées où les réactions croisées entre le virus Zika et d'autres flavivirus sont fréquentes. Il existe peu de données sur le niveau de risque (incidence)

d'infection par le virus Zika chez les femmes enceintes asymptomatiques qui résident dans des zones infectées ou qui sont potentiellement exposées lors de voyages ou de contacts sexuels.(24) Cela rend difficile l'estimation des valeurs prédictives positives et négatives des tests de dépistage. Des estimations issues de la modélisation de données provenant d'une précédente flambée épidémique indiquent que 0,95 % des mères infectées donnent naissance à des bébés atteints de microcéphalie,(36) ce qui suggère que la proportion de faux positifs pourrait être très élevée. Au cours de l'épidémie actuelle, une étude de cohorte au Brésil a montré que 72 sur 88 (82 %) femmes enceintes qui se sont présentées au dispensaire avec une éruption cutanée survenue dans les cinq jours précédents étaient positives au virus Zika par RT-PCR,(11) ce qui suggère que l'existence d'une éruption cutanée peut être utilisée pour identifier les femmes qui présentent un risque accru d'infection pendant une flambée épidémique et qui doivent faire d'autres tests diagnostiques pour confirmation.

Échographie de routine en début de grossesse : les données sur l'utilité de l'échographie fœtale de routine en début de grossesse pour diagnostiquer les malformations fœtales ont été extraites d'une revue Cochrane.(37) Cette revue comparait l'utilité des échographies de routine versus sélectives chez des femmes enceintes de moins de 24 semaines dans la détection des malformations fœtales, des grossesses multiples, et l'incidence des problèmes affectant le fœtus. Les données montrent que l'échographie de routine améliore la détection des anomalies fœtales majeures avant 24 semaines de grossesse (risque relatif [RR] : 3,46 ; IC à 95 % : 1,67-7,14). L'échographie de routine en début de grossesse a également amélioré la détermination de l'âge gestationnel, car elle était associée à une diminution du déclenchement du travail pour les grossesses « après terme » (RR : 0,59 ; IC à 95 % : 0,42-0,83). Cependant, les données indiquent que l'échographie de routine en début de grossesse n'avait pas d'influence sur le risque de décès périnatal étaient de mauvaise qualité (RR : 0,89 ; IC à 95 % : 0,70-1,12).

Amniocentèse pour le diagnostic prénatal de l'infection fœtale à virus Zika : il existe un certain nombre de rapports indiquant que l'ARN du virus Zika peut être isolé à partir de liquide amniotique de femmes enceintes avec ou sans tests sérologiques positifs pour le virus Zika.(7,31) Néanmoins, il n'existe actuellement aucune donnée probante sur la précision diagnostique du test RT-PCR pour identifier l'infection congénitale, et dans quelle mesure un test positif est un facteur prédictif d'une malformation fœtale consécutive. Il n'y a pas non plus de données sur le moment optimal pour réaliser la procédure visant à diagnostiquer une infection congénitale à virus Zika.

Concernant la sécurité de l'amniocentèse, on a extrait des données d'une revue Cochrane comparant la sécurité et la précision de l'amniocentèse précoce (<15 semaines) et de l'amniocentèse au deuxième trimestre (>15 semaines), et les techniques de biopsie du trophoblaste pour le diagnostic prénatal.(38) La revue a montré que l'amniocentèse réalisée au deuxième trimestre se traduisait par un risque accru de fausse couche spontanée de 0,8 % (RR : 1,60 ; IC à 95 % : 1,02-2,52), comparativement à l'absence d'amniocentèse. Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant les saignements vaginaux, mais les fuites de liquide amniotique étaient plus fréquentes après une amniocentèse (RR : 3,90 ; IC à 95 % :

1,95-7,80). Comparativement aux amniocentèses précoces, celles qui sont réalisées au deuxième trimestre sont plus sûres et moins exigeantes sur le plan technique. Le nombre total de grossesses interrompues après une amniocentèse précoce était significativement plus élevé (RR : 1,29 ; IC à 95 % : 1,03-1,61) et le nombre d'anomalies congénitales était également supérieur dans ce groupe.

3.4.1 Dépistage de l'infection à virus Zika et échographie

Il est actuellement recommandé aux femmes enceintes présentant des antécédents de symptômes ou de signes de maladie à virus Zika de faire des tests pour savoir si elles ont été infectées. Pour le moment, l'OMS ne recommande pas de tester toutes les femmes enceintes vivant (ou ayant séjourné) dans des zones de transmission active du virus Zika. Néanmoins, dans la mesure du possible, les professionnels de santé doivent envisager de proposer une échographie du premier trimestre à toutes les femmes consultant pour des soins prénatals afin de dater avec précision la grossesse et de procéder à une évaluation basique de la morphologie du fœtus.

L'**annexe 1** présente un tableau décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des femmes enceintes vivant dans des zones de transmission active du virus Zika. Il faut conseiller à toutes les femmes enceintes de se présenter aux consultations prénatales prévues conformément aux normes nationales et de suivre les recommandations des agents de santé chargés de leur suivi. À chaque visite, il faut interroger les femmes sur la survenue éventuelle de signes ou symptômes d'infection à virus Zika depuis leur dernière consultation prénatale. S'il s'agit de leur première consultation, il convient de leur poser des questions au sujet de l'occurrence de ces symptômes pendant la grossesse en cours. Les femmes doivent être invitées à consulter rapidement si elles développent l'un de ces symptômes entre deux consultations prénatales afin de poser un diagnostic et de les traiter. À chaque consultation prénatale, les femmes doivent être informées des mesures environnementales et de protection des personnes standard décrites à la section 3.1.1.

Qu'il y ait ou non des antécédents médicaux évocateurs d'une infection à virus Zika, toutes les femmes vivant dans des zones de transmission active du virus doivent être invitées à passer une échographie visant à détecter des anomalies fœtales entre 18 et 20 semaines de grossesse, ou dès que possible si la première consultation a lieu après 20 semaines. Une attention particulière doit être portée au système nerveux central du fœtus afin de détecter toute anomalie, notamment une microcéphalie ou d'autres malformations structurelles intracrâniennes.

Les femmes ayant des antécédents de maladie clinique, dont les tests pour l'infection à virus Zika sont négatifs et dont le fœtus ne présente aucune anomalie cérébrale ou autre à l'échographie, doivent continuer à bénéficier d'un suivi prénatal de routine. Une deuxième échographie à la fin du deuxième ou au début du troisième, de préférence entre la 28^e et la 30^e semaine de grossesse, est recommandée car elle permet de détecter beaucoup plus facilement une microcéphalie et/ou d'autres anomalies du cerveau chez le fœtus. En effet, la mère peut être infectée et le fœtus touché également après un premier test négatif pour le virus Zika et une échographie normale.

L'**annexe 2** présente un tableau décisionnel pour le dépistage et la prise en charge des femmes enceintes qui ne vivent pas dans des zones de transmission active du virus Zika, mais qui ont séjourné dans de telles zones alors qu'elles étaient enceintes. Les agents de santé doivent soigneusement évaluer les antécédents de voyage de la femme en se basant sur les dernières informations fournies par l'OMS.^d Les recommandations concernant le dépistage, l'évaluation et les soins prénatals sont essentiellement les mêmes que celles pour les femmes enceintes vivant dans des zones de transmission active du virus Zika.

3.4.2 Amniocentèse

L'amniocentèse est une procédure invasive qui doit être réservée à des établissements et soins obstétriques spécialisés. Si c'est faisable, et après avoir discuté des risques potentiels avec les femmes enceintes, on peut envisager une amniocentèse pour les femmes négatives au test de dépistage du virus Zika, mais dont le fœtus présente des anomalies cérébrales à l'échographie, afin de rechercher des anomalies génétiques et des infections congénitales, y compris par le virus Zika. Il faut savoir que la précision diagnostique du test RT-PCR sur des prélèvements de liquide amniotique pour détecter l'infection congénitale à virus Zika est actuellement incertaine, et on ne sait pas si un résultat positif à ce test constitue un facteur prédictif de malformation fœtale consécutive. Quand elle est indiquée, la procédure doit être réalisée après 15 semaines de grossesse et uniquement après avoir discuté des risques et des bénéfices de la procédure avec la femme enceinte qui les aura acceptés le cas échéant.

^d Les rapports de situation sur la maladie et virus Zika sont disponibles à l'adresse <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/en/>.

3.5 Évaluation prénatale des malformations cérébrales et autres chez le fœtus liées au virus Zika

Résumé des données probantes

Anomalies fœtales présumées associées à l'infection à virus Zika : une revue systématique évaluant le spectre des anomalies fœtales présumées associées à l'infection à virus Zika a permis de recenser cinq études de cohortes et 13 notifications de cas révélant un large spectre d'anomalies fœtales détectées à l'échographie.(24) Les anomalies les plus fréquemment observées étaient la microcéphalie, les calcifications intracrâniennes et les lésions/calcifications oculaires. Les autres anomalies comprenaient : ventriculomégalie, sulcation et gyration anormales, développement cortical anormal (lissencéphalie), atrophie cérébrale, dysgénésie du corps calleux, impossibilité de visualiser différentes parties du cerveau, anomalies cérébelleuses dont atrophie, hypoplasie du tronc cérébral, microphthalmie et arthrogrypose. On a également signalé un retard de croissance intra-utérine, une insuffisance placentaire et une mort fœtale *in utero*.

Précision diagnostique d'échographie fœtale pour détecter une microcéphalie : les données sont extraites d'une revue systématique évaluant la précision diagnostique des mesures de la taille du fœtus par rapport aux mesures de référence à la naissance pour le diagnostic prénatal de microcéphalie.(39) Cette revue portait sur des femmes enceintes qui ont passé une échographie prénatale afin de rechercher une microcéphalie et qui ont eu confirmation du diagnostic après l'accouchement (avec un plan pour analyser les données d'un sous-groupe de femmes enceintes infectées par le virus Zika). La revue a permis de recenser neuf études conduites dans des hôpitaux au Canada (1), aux États-Unis d'Amérique (5), en France (1) et en Israël (2), en utilisant un seul paramètre ou une combinaison de paramètres comme test indicateur pour le diagnostic de microcéphalie. Ces paramètres comprenaient le périmètre abdominal, le diamètre bipariétal, la longueur fémorale, le périmètre crânien et le diamètre occipito-frontal. Les études évaluaient souvent la précision des tests indicateurs en utilisant différents seuils (1, 2, 3, 4, et 5 écarts types en dessous de la moyenne pour l'âge gestationnel ou le cinquième centile).

Deux études (portant sur 45 fœtus) ont utilisé le diamètre occipito-frontal comme test indicateur. En utilisant un seuil de 3, 4 et 5 écarts types en dessous de la moyenne, la méta-analyse des résultats a mis en évidence une sensibilité de 76 %, 58 % et 58 % et une spécificité de 84 %, 97 % et 97 %, respectivement. Les deux études ont aussi utilisé le périmètre crânien comme test indicateur. Aux mêmes seuils de 3, 4 et 5 écarts types en dessous de la moyenne, la méta-analyse des résultats a mis en évidence une sensibilité de 84 %, 68 % et 58 % et une spécificité de 70 %, 91 % et 97 %, respectivement. En utilisant des données basées sur un modèle de 95 cas de microcéphalie pour 10 000 femmes infectées,(36) les valeurs prédictives positives étaient extrêmement faibles tandis que les valeurs prédictives négatives étaient très élevées aux seuils 3, 4 et 5 écarts types en-dessous de la moyenne tant pour le diamètre occipito-frontal que pour le périmètre crânien. Pour les deux paramètres indicateurs, les odds ratio pour le diagnostic étaient statistiquement significatifs et augmentaient considérablement quand les écarts types en dessous de la moyenne augmentaient.

La revue a conclu que l'échographie fœtale semble plus performante pour établir avec précision l'absence de microcéphalie plutôt que sa présence. Comparativement à d'autres paramètres cités, le diamètre occipito-frontal et le

périmètre crânien présentaient une spécificité et une sensibilité plus constante à travers les différentes études à des seuils faibles, comparativement aux seuils élevés.

3.5.1 Spectre des anomalies fœtales détectées par échographie

Dans le contexte de la transmission du virus Zika, l'échographie doit servir à identifier des anomalies cérébrales et autres chez le fœtus, notamment : microcéphalie, ventriculomégalie, calcifications intracrâniennes, anomalies de sulcation et de gyration, atrophie cérébrale, dysgénésie du corps calleux, microphthalmie et calcifications oculaires, qui ont été signalées chez des femmes enceintes infectées.(8) Des anomalies au niveau du liquide amniotique, un retard de croissance intra-utérine ou la mort fœtale, détectés à l'échographie chez une femme enceinte avec des antécédents de maladie évocatrice d'une infection à virus Zika, doivent amener à suspecter une infection fœtale.

Si on ne connaît toujours pas la totalité des anomalies congénitales pouvant résulter d'une infection du fœtus par le virus Zika, les connaissances existantes au sujet d'autres infections congénitales (par exemple la syphilis, la toxoplasmose, le cytomégalovirus, la rubéole ou l'herpès) laissent supposer que les fœtus infectés peuvent présenter un éventail beaucoup plus large de maladies, allant de l'absence complète de symptômes à des atteintes graves du cerveau et d'autres organes, voire à la mort fœtale *in utero*. Par conséquent, la recherche chez le fœtus de l'apparition précoce de légers signes d'anomalies cérébrales combinée à un test de détection du virus Zika positif ou non concluant devraient permettre d'arriver rapidement à un diagnostic et de prodiguer les soins appropriés. Même si un examen de l'anatomie fœtale normal peut rassurer les femmes dont le fœtus est potentiellement à risque d'infection, cela ne présage pas d'une issue normale, et une échographie ultérieure est souhaitable.

3.5.2 Diagnostic prénatal et microcéphalie

Lorsqu'il est atteint de microcéphalie, le fœtus a une tête beaucoup plus petite que la normale pour l'âge gestationnel et le sexe, et cela peut être associé à un développement anormal du cerveau. La microcéphalie n'est pas une maladie en elle-même, mais c'est un signe de maladie. Les professionnels de santé et les femmes enceintes doivent savoir que le diagnostic prénatal de cette maladie à l'échographie n'est pas simple et que la plupart des cas de microcéphalie diagnostiqués à la naissance ou ultérieurement peuvent passer inaperçus pendant la grossesse.(40) La microcéphalie est une affection congénitale rare et la possibilité de faux positifs lors du diagnostic est élevée, surtout si l'on utilise des seuils « prudents ». Même s'il n'existe pas de seuil quantitatif absolu, un périmètre crânien fœtal situé à différents paliers en dessous de la moyenne pour la population de référence sert souvent à diagnostiquer la microcéphalie fœtale ; plus

le périmètre crânien est petit, plus la probabilité du diagnostic est forte.(41,42)

On doit suspecter une microcéphalie chez un fœtus dont le périmètre crânien est inférieur de deux écarts types à la moyenne pour l'âge gestationnel, même si, en l'absence d'anomalies graves du cerveau, un développement neuropsychologique normal après la naissance est habituel chez la plupart des fœtus après la naissance. Pour un fœtus qui présente un périmètre crânien inférieur de trois écarts types à la moyenne pour l'âge gestationnel, la corrélation entre microcéphalie et perturbation du développement neurologique est plus élevée. Un périmètre crânien inférieur de cinq écarts types à la moyenne pour l'âge gestationnel indique une réduction grave de la taille intracrânienne, et le diagnostic de microcéphalie peut être posé à l'échographie avec un bon niveau de confiance.(43) Ces examens échographiques quantitatifs peuvent être réalisés par un médecin échographiste avec une expérience rudimentaire des examens biométriques du fœtus, même si la détection d'anomalies cérébrales associées peut nécessiter une formation plus poussée. Étant donné que ces mesures sont liées aux dimensions moyennes des fœtus par rapport à l'âge gestationnel, il est fondamental de s'assurer que les grossesses sont correctement datées et que l'on utilise la bonne courbe de croissance fœtale de référence pour la population concernée, afin d'éviter les erreurs de diagnostic.

3.5.3 Définition des cas de malformations cérébrales et autres chez le fœtus liées au virus Zika

Pour faciliter la classification des anomalies cérébrales et autres chez le fœtus dans le contexte d'une transmission active du virus Zika, le groupe d'élaboration des lignes directrices provisoires de l'OMS a adopté la définition de cas suivante :

- anomalies cérébrales et autres chez le fœtus avec un lien moléculaire ou épidémiologique au virus Zika en l'absence d'autres affections connues pour causer ce type d'anomalies.

Le lien moléculaire ou épidémiologique avec le virus Zika est défini comme suit :

- la femme enceinte est un cas confirmé de maladie à virus Zika ; **ou**
- la femme enceinte a eu un contact sexuel non protégé avec un cas confirmé, ou elle présente des antécédents de symptômes ou de signes évocateurs d'une infection à virus Zika et elle habite ou a voyagé pendant sa grossesse dans une zone de transmission active du virus Zika ; **ou**
- on a détecté la présence du virus Zika dans le liquide amniotique (au moyen d'une amniocentèse et d'une RT-PCR) ; **ou**
- on a détecté la présence du virus Zika dans le tissu cérébral du fœtus (diagnostic *post mortem* au moyen d'une RT-PCR).

Il convient d'écartier d'autres causes connues d'anomalies cérébrales ou autres, notamment d'autres infections congénitales (par exemple la syphilis, la toxoplasmose, le cytomégalovirus, la rubéole ou l'herpès), l'exposition à des médicaments, des produits chimiques et des rayonnements toxiques, des anomalies génétiques comme le syndrome de Down, la malnutrition fœtale et l'insuffisance placentaire.

3.6 Soins aux femmes enceintes dont le fœtus présente potentiellement des anomalies cérébrales ou autres dues au virus Zika

Résumé des données probantes

La revue des données disponibles n'a identifié aucun élément probant sur l'évolution et le pronostic des malformations fœtales présumées associées à l'infection maternelle par le virus Zika. Des données indirectes liées à d'autres infections intra-utérines (en particulier l'infection à cytomégalovirus et la toxoplasmose) qui causent des malformations cérébrales similaires suggèrent que la présence d'une microcéphalie et/ou d'une atteinte neurologique chez le fœtus ou le nouveau-né est presque systématiquement associée à un mauvais pronostic, notamment un retard du développement neurologique, une déficience intellectuelle, des troubles visuels et une perte auditive neurosensorielle.(44-46) Une étude a mis en évidence que chez les nouveau-nés symptomatiques infectés par le cytomégalovirus, la microcéphalie était le facteur prédictif le plus spécifique du retard mental.(47) Pour les fœtus et les nourrissons infectés par le cytomégalovirus ou atteints de toxoplasmose, mais dont l'échographie est normale, le pronostic attendu est généralement excellent.(46,48)

Quand les ressources le permettent, les femmes enceintes dont l'échographie montre un fœtus possiblement atteint de microcéphalie et/ou d'autres anomalies cérébrales doivent être orientées vers des spécialistes, quelle qu'en soit la cause première. Si les anomalies cérébrales sont confirmées à l'échographie et que le test pour le virus Zika est positif dans le sérum maternel ou dans un échantillon prélevé par amniocentèse, il est très probable que les anomalies soient dues au virus Zika.

Plus le périmètre crânien est petit, plus la probabilité d'autres anomalies cérébrales, et donc d'un pronostic moins favorable, augmente. Dans ces situations, la femme – ainsi que son partenaire si elle le désire – doit bénéficier de conseils et de soins personnalisés. En fonction de la gravité des anomalies cérébrales du fœtus, de la certitude de leur présence et du pronostic associé, on peut proposer des soins prénatals spécialisés et un suivi échographique régulier afin de surveiller la progression des anomalies, ou bien discuter des prochaines étapes envisageables dans la prise en charge de la grossesse. Il est important de s'assurer qu'une femme enceinte concernées reçoive des informations exactes reposant sur des données probantes en ce qui concerne le pronostic des anomalies détectées. La femme – ainsi que son partenaire si elle le désire – doit recevoir des conseils non directifs afin de pouvoir prendre une décision éclairée, en consultation avec l'agent de santé

qui la suit, concernant les prochaines étapes de la prise en charge de sa grossesse.

Les femmes qui mènent leur grossesse à terme doivent recevoir des soins et un soutien adaptés afin de gérer l'anxiété, le stress et l'environnement de l'accouchement.^e Les plans de soins et de prise en charge de l'enfant dès sa naissance doivent faire l'objet d'une discussion avec les parents pendant la grossesse, en consultation avec un pédiatre ou, si possible, un neuropédiatre.

Les femmes qui souhaitent interrompre leur grossesse doivent recevoir des informations précises concernant les choix possibles dans les limites de la loi,¹³ y compris en matière de réduction des risques lorsque les soins souhaités ne sont pas immédiatement disponibles.

Toutes les femmes, quel que soit leur choix concernant leur grossesse, doivent être traitées avec respect et dignité.

4. Priorités de la recherche

Le groupe d'élaboration des lignes directrices a relevé d'importantes lacunes au niveau des connaissances qu'il convient de combler par des travaux de recherche fondamentale. En raison du manque de données probantes directes pour la plupart des questions prioritaires, le groupe fait savoir que la recherche à venir pourrait avoir un impact sur les recommandations. Les questions qui suivent ont été identifiées comme des priorités à caractère urgent :

- Quelle est l'histoire naturelle de l'infection maternelle et fœtale par le virus Zika, et y a-t-il une différence au niveau de la sensibilité à la maladie et de sa progression pendant la grossesse ?
- Quel est le taux de transmission mère-enfant du virus Zika chez les femmes enceintes ?
 - Quel est le risque absolu d'infection fœtale/d'effets sur le fœtus (anomalies cérébrales et autres) selon l'âge gestationnel au moment de l'infection, la manifestation et la sévérité des symptômes maternels ou la virémie, et autres cofacteurs possibles, comment évoluent-ils et quelle est la progression *in utero*, notamment en matière de fausse couche et de mortinaissance ?
- Quelles sont les complications maternelles, fœtales et néonatales associées à l'infection à virus Zika et leurs pronostics ?
- Comment la co-infection par le virus Zika et d'autres flavivirus influence-t-elle la progression de la maladie et les conséquences maternelles, fœtales et néonatales ?

- Chez les femmes infectées par le virus Zika, quelles sont les interventions efficaces pour prévenir ou réduire la transmission du virus de la mère à l'enfant pendant la grossesse, le travail, l'accouchement et la période postnatale ?
- Quelles sont l'efficacité et la sécurité des mesures préventives contre l'infection à virus Zika ciblées sur les femmes enceintes, aux niveaux individuel et de la population ?
- Quelle est la perception des femmes en âge de procréer, de leurs partenaires et des agents de santé par rapport au risque de grossesse, aux décisions médicales qui s'ensuivent et aux choix comportementaux dans le contexte du virus Zika et des anomalies fœtales ?

5. Mise à jour des lignes directrices

Les présentes recommandations ont été rédigées dans le cadre d'une procédure d'urgence de l'OMS et resteront en vigueur jusqu'en décembre 2016. Cependant, conformément aux procédures d'élaboration des lignes directrices de l'OMS, ce document sera constamment revu et rapidement mis à jour si de nouvelles données probantes justifient un changement de politique et de pratique cliniques. Le Département Santé reproductive et recherche de l'OMS à Genève sera alors chargé de réviser ces lignes directrices et de procéder à leur mise à jour le cas échéant. L'OMS accueille avec intérêt les questions et les suggestions concernant le contenu des présentes lignes directrices. Veuillez envoyer vos suggestions par courriel à l'adresse mpa-info@who.int.

6. Remerciements

L'élaboration de ces lignes directrices a été coordonnée par le Département Santé reproductive et recherche de l'OMS à Genève. L'OMS remercie de nombreuses personnes pour leur contribution à l'élaboration de ce document, en particulier les membres du groupe d'élaboration des lignes directrices, des équipes chargées des revues systématiques, et les pairs externes chargés de l'examen de ces lignes directrices (annexe 3). Nous remercions Jose Guilherme Cecatti qui a présidé le sous-groupe pour la prise en charge de la grossesse lors de la réunion de l'OMS sur la prise en charge des complications liées au virus Zika qui s'est tenue du 17 au 19 mars 2016. Susan Norris, Mauricio Bellerferri et Nathan Ford (Secrétariat du Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS) ont revu et commenté la version finale de ce document. Qiu Yi Khut (Département Pandémies et épidémies à l'OMS) a édité ce document avant sa publication.

^e Vous trouverez des informations supplémentaires sur le soutien psychosocial pour les femmes enceintes et leurs familles lorsque l'enfant est atteint de microcéphalie ou d'autres complications neurologiques dans le contexte du virus Zika à l'adresse <http://who.int/csr/resources/publications/zika/psychosocial-support/en/>.

7. Bibliographie

- Paixao ES, Barreto F, da Gloria Teixeira M, da Conceicao NCM, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Am J Public Health* 2016; 106(4): 606-12.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3): 59-62.
- World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 1 Feb 2016 2016. Available at: <http://www.who.int/media/centre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/> (Accessed 18 February 2016).
- Gulland A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *BMJ* 2016; 352: i657.
- Ministério da Saúde (Brazil). Microcefalia - Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico 2015. Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude/divulga-boletim-epidemiologico> (Accessed 18 February 2016).
- Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016. doi: 10.1016/j.micinf.2015.12.010.
- 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(13).
- Oliveira Melo AS, Malinger 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(1): 6-7.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
- Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(8): 211-4.
- Brasil P, Pereira JP, Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1602412.
- Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(6): 159-60.
- Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med* 2016; 374(16): 1506-9.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMsr1604338.
- Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is Dengue Vector Control Deficient in Effectiveness or Evidence?: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(3): e0004551.
- Pileggi VN, Campos-Braga G, Bellissimo-Rodrigues F, Souza JP. Mosquito repellents and other protection measures for prevention of Dengue, Chikungunya and Zika virus disease. *Unpublished data* 2016.
- McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(4): 285-9.
- Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(5): 880-2.
- Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill* 2016; 21(8).
- Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer 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(8): 215-6.
- Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016; 16(4): 405.
- Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(2): 359-61.
- Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(5): 940.
- Chibueze EC, Tirado V, Swa T, da Silva Lopes K, Yo T, Balogun O, et al. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Unpublished data* 2016.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360(24): 2536-43.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8): 1232-9.
- Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(4): e0004636.
- Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1): 84-6.
- Campos R, Cirne-Santos C, Meira GL, Santos LL, de Meneses MD, Friedrich J, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. *J Clin Virol* 2016; 77: 69-70.
- 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.

31. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. doi: doi:10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
32. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarn U, Lumbiganon P. Pharmacological interventions for generalised itching (not caused by systemic disease or skin lesions) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD011351.
33. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14(3): 119-24.
34. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(12): 1667-98.
35. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for diseases. Public Health Paper Number 34. Geneva: World Health Organization; 1968.
36. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016. doi: doi:10.1016/S0140-6736(16)00651-6.
37. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD007058.
38. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003252.
39. Chibueze EC, Parsons AJ, da Silva Lopes K, Nagata C, Nobuyuki H, Swa T, et al. Accuracy of ultrasound scanning relative to reference tests for prenatal diagnosis of microcephaly in the context of Zika virus infection: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Unpublished data* 2016.
40. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Microcephaly at birth - the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015. doi: 10.1002/uog.15801.
41. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(5): 512-7.
42. Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS, Cole-Beuglet C, Ross RD, Goldberg BB. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; 8(1): 11-6.
43. Pilu G, Malinger G. Microcephaly. <http://www.visuog.com/Page/view.jsp?id=6499122244886988132> (accessed 19 February 2016).
44. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2007; 150(2): 157-61.
45. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008; 115(7): 823-9.
46. Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizrycki S, et al. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; 31(9): 881-6.
47. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138(3): 325-31.
48. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011; 31(4): 360-6.

© Organisation mondiale de la Santé 2016

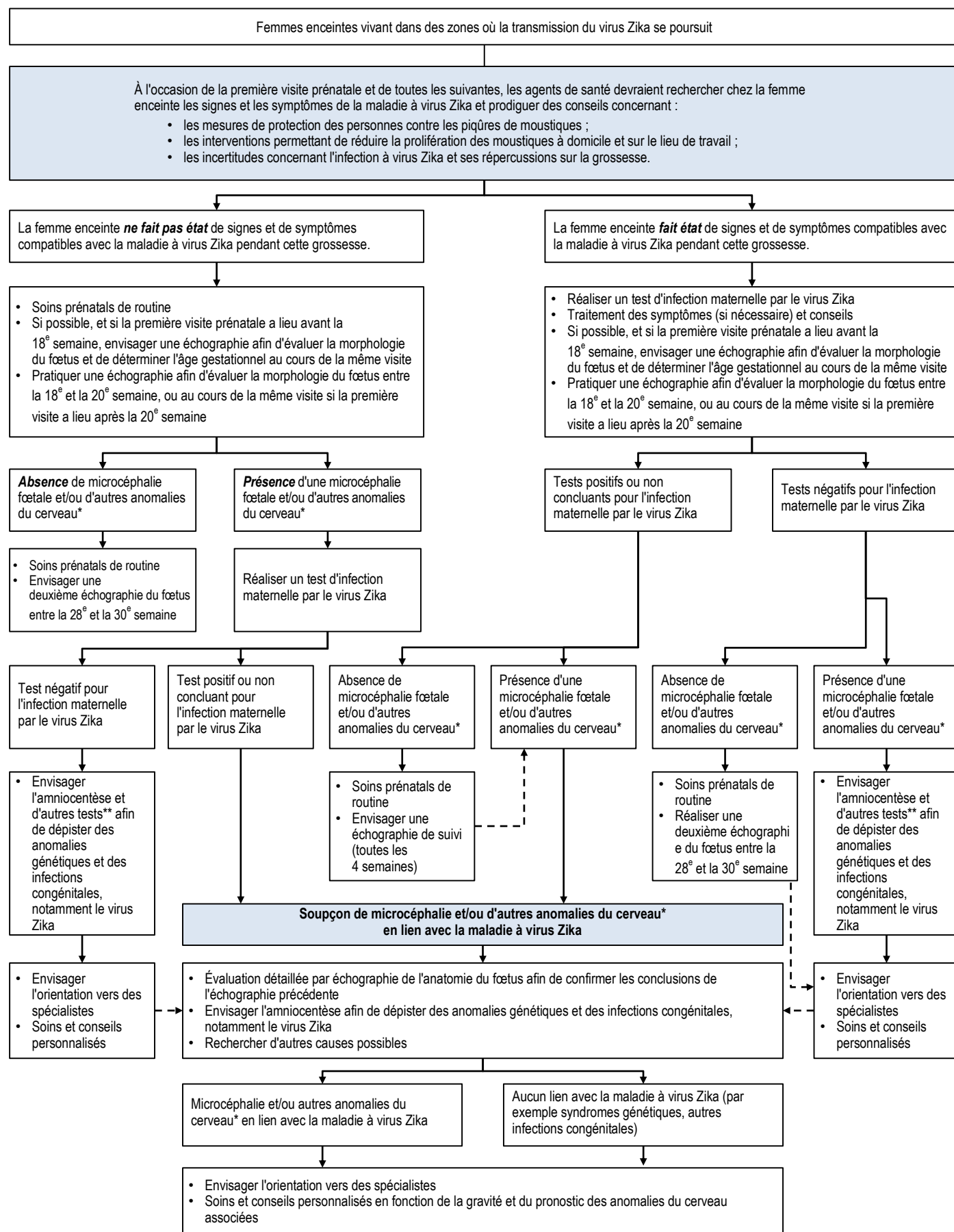
Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

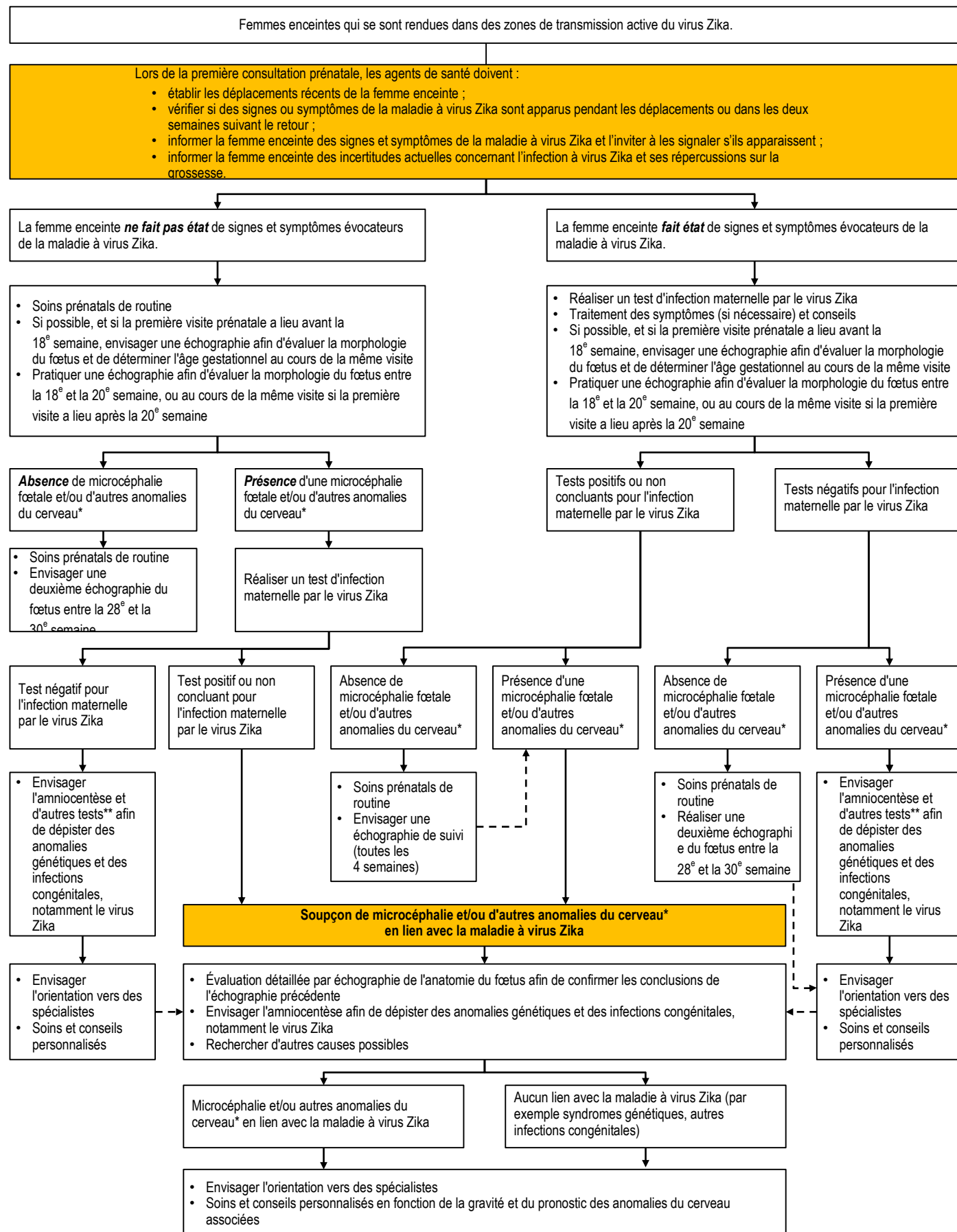
Annexe 1 : Tableau décisionnel pour la prise en charge des femmes enceintes vivant dans des zones de transmission active du virus Zika



* Notamment la ventriculomégalie, les calcifications, la sulcation et la gyrfication anormales, l'atrophie cérébrale, la dysgénésie du corps calleux, l'incapacité de visualiser différentes parties du cerveau, les anomalies cérébelleuses, la microphthalmie, les calcifications oculaires ou l'arthrogrypose.

** Syphilis, toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus et infection par *Herpes simplex*.

Annexe 2 : Tableau décisionnel pour la prise en charge des femmes enceintes qui se sont rendues dans des zones de transmission active du virus Zika



* Notamment la ventriculomégalie, les calcifications, la sulcation et la gyrfication anormales, l'atrophie cérébrale, la dysgénésie du corps calleux, l'incapacité de visualiser différentes parties du cerveau, les anomalies cérébelleuses, la microphthalmie, les calcifications oculaires ou l'arthrogyrose.

** Syphilis, toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus et infection par *Herpes simplex*.

Annexe 3 : Spécialistes externes et personnel de l'OMS ayant participé à l'élaboration de ces lignes directrices

Groupe d'élaboration des lignes directrices : Reem Abu-Rustum (Center For Advanced Fetal Care, Tripoli, Liban), Melania Amorim (Instituto Paraibano de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto, Brésil), Jose Guilherme Cecatti (Université de Campinas, Campinas, Brésil), Michelle Griffin (National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service, Public Health England, Royaume-Uni), Isabelle Leparç-Goffart (Institut de recherche biomédicale des armées, France), Pisake Lumbiganon (Université de Khon Kaen, Khon Kaen, Thaïlande), Gustavo Malinger (Université de Tel Aviv, Tel Aviv, Israël), Raquel de Almeida Marques (Associação Artemis, Brésil), Adriana Melo (Instituto Paraibano de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto, Brésil), Cinta Moraleda (ISGlobal, Managua, Nicaragua), Rintaro Mori (National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japon), Ganeshwaran Mochida (Boston Children's Hospital, Boston, États-Unis d'Amérique), Ashraf Nabhan (Université Ain Shams, Égypte), Alfred Osoi (Université de Nairobi, Nairobi, Kenya), Lawrence Platt (David Geffen School of Medicine, Los Angeles, État-Unis d'Amérique) et Fernando Bellissimo-Rodrigues (Université de São Paulo, Ribeirão Preto, Brésil).

Équipes chargées de la revue systématique : Vicky Nogueira Pileggi, Giordana Campos Braga, Fernando Bellissimo-Rodrigues (Université de São Paulo, Ribeirão Preto, Brésil) ; Veronika Tirado (Karolinska Institute, Suède) ; Olukunmi Balogun, Ezinne C. Chibueze, Amarjagal Dagvadorj, Chiemi Kataoka, Naho Morisaki, Chie Nagata, Horita Nobuyuki, Erika Ota, Alex J. Q. Parsons, Miwako Segawa, Katharina da Silva Lopes, Toshiyuki Swa et Yo Takemoto (National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japon).

Groupe chargé de la revue externe : Justus G. Hofmeyr (University of the Witwatersrand, East London, Afrique du Sud), Zahida Qureshi (Université de Nairobi, Kenya), Bukola Fawole (College of Medicine, Ibadan, Nigéria), Guillermo Carroli (Centro Rosarino de Estudios Perinatales, Rosario, Argentine), et Alan Tita (University of Alabama, Birmingham, État-Unis d'Amérique).

Groupe d'orientation de l'OMS : A. Metin Gülmezoglu, Olufemi Oladapo, Clara Menendez, João Paulo Souza (Département Santé reproductive et recherche, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse), Bremen De Mucio, Rodolfo Gomez et Suzanne Serruya (Centro Latinoamericano de Perinatologia [CLAP/PAHO]) ont dirigé le processus d'élaboration des lignes directrices.

Annexe 4 : Résumé des intérêts déclarés

Tous les membres du groupe d'élaboration des lignes directrices et tous les contributeurs extérieurs ont rempli le formulaire standard de déclaration d'intérêts de l'OMS avant de prendre part à la consultation technique ou à toute activité liée à l'élaboration des lignes directrices. Toutes les données recueillies dans les déclarations d'intérêts ont été gérées conformément aux lignes directrices de l'OMS relatives au conflit d'intérêts, au cas par cas. Les participants à la consultation technique ont également rempli des déclarations d'intérêts au préalable, et aucun conflit majeur n'a été relevé.