



Surveillance épidémiologique des anomalies ou malformations congénitales et des issues de grossesse chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika

Protocole de surveillance en France métropolitaine, février 2016

Contexte

Eléments sur l'épidémiologie récente du virus Zika

En mai 2015, les premiers cas d'infection à virus Zika ont été confirmés dans le Nord Est du Brésil, premier pays du continent américain touché par ce virus. L'épidémie a d'abord diffusé au Brésil puis elle s'est ensuite propagée sur différents pays et territoires d'Amérique du Sud et centrale. En décembre 2015, les premiers cas d'infection par le virus Zika étaient confirmés en Guyane et en Martinique puis la Guadeloupe et Saint-Martin ont, à leur tour, rapporté des cas confirmés. La Martinique et la Guyane sont en phase épidémique depuis janvier 2016

Le signalement à l'OMS, en octobre 2015, d'un nombre anormalement élevé de microcéphalies au Brésil ainsi que la déclaration par la Polynésie Française le 24 novembre de la détection d'une augmentation du nombre de cas d'enfants présentant des dysfonctionnement néonataux du tronc cérébral et de microcéphalies consécutif à l'épidémie de Zika en 2013-2014, ont conduit la PAHO (Pan American Health Organization) à émettre le 27 novembre 2015 un message d'alerte sur la responsabilité potentielle du virus Zika dans ces anomalies du développement embryofœtal.

La concordance temporo-spatiale entre la survenue d'épidémies de Zika et d'un nombre anormalement élevé de malformations congénitales sur des territoires différents a rapidement soulevé l'hypothèse d'une association entre l'infection à Zika et ces malformations congénitales. Depuis, plusieurs éléments ont été publiés à l'appui de cette hypothèse. Le génome viral du virus Zika a été isolé dans quelques liquides amniotiques et prélèvements fœtaux analysés devant des anomalies de développement cérébral fœtal chez des fœtus et un nouveau-né décédés.

Les éléments de preuve sur la responsabilité du virus Zika s'accumulent, les études virologiques continuent activement et les hypothèses alternatives restent étudiées.

Au vu de l'importance des flux de voyageurs entre la France métropolitaine et les pays avec une circulation virale active, en particulier les Départements Français d'Amérique, des femmes enceintes résidant en métropole peuvent être infectées par le virus Zika après exposition d'elles-mêmes ou de leur partenaire lors d'un séjour en zone de circulation du virus ou en cas de foyer de transmission autochtone. Il est donc nécessaire de mettre en place une surveillance des femmes enceintes infectées par le virus Zika ainsi que des malformations congénitales liées à cette infection, en métropole. Un dispositif spécifique a été élaboré pour les Départements Français d'Amérique.

Surveillance du virus Zika en France métropolitaine

La surveillance du virus Zika en France métropolitaine sera basée sur la déclaration obligatoire (DO) des cas confirmés, complétée dans les zones où le vecteur potentiel *Aedes albopictus* est présent et durant la période d'activité de ce vecteur, par une surveillance renforcée comprenant le signalement de cas importés dès la suspicion. Les objectifs de cette surveillance sont de :

- Détecter l'introduction du virus Zika (cas importés)
- Détecter la circulation du virus (cas autochtones) dans les zones où le vecteur potentiel est présent et actif (dans les départements de niveau 1¹)
- Détecter, recenser et décrire d'éventuels cas de transmission par voie sexuelle ou transfusionnelle
- Détecter, recenser et décrire les formes graves de l'infection par le virus Zika
- Détecter, recenser et décrire les infections par le virus Zika chez les femmes enceintes ainsi que les infections néonatales à virus Zika.

Ceci afin de :

- mettre en œuvre les mesures de santé publique (information, prévention et modalités de prise en charge) notamment vis-à-vis des populations à risque.
- mener des actions de lutte antivectorielle (LAV) autour des cas importés et autochtones afin de limiter la transmission autochtone.

Surveillance des anomalies ou malformations congénitales et des issues de grossesse chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika en métropole

Un dispositif spécifique visant à recenser et documenter plus spécifiquement, et de la manière la plus exhaustive possible, les anomalies ou malformations congénitales et les issues de grossesse chez les femmes infectées ou exposées au virus Zika en métropole sera mis en place en complément de la DO de l'infection confirmée à Zika.

En métropole, le signalement des femmes enceintes infectées par le virus Zika a débuté de façon transitoire en janvier 2016, en lien avec le CNR des arbovirus et son réseau de laboratoires. Ces signalements s'appuient sur les différents avis rendus par le Haut Conseil de la Santé Publique (28 juillet 2015, 20 janvier 2016) notamment sur les recommandations de prise en charge des femmes enceintes. L'avis du 20 janvier 2016 recommande une consultation d'urgence obstétricale ou consultation en urgence d'un gynécologue pour un bilan étiologique complet comportant PCR Zika ou Sérologie chez

¹ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika>

toute femme enceinte symptomatique exposée au virus Zika. L'avis du 8 février 2016 sur la transmissibilité sexuelle du Zika actualise ces recommandations. Il recommande notamment de tester pour le Zika les femmes enceintes de retour de zone de circulation du Zika y compris lorsqu'elles ne sont pas symptomatiques.

Ces avis précisent également le circuit de prise en charge des femmes enceintes et le rôle central des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN).

1. Objectifs de la surveillance des anomalies ou malformations congénitales et des issues de grossesse

Les objectifs spécifiques de cette surveillance sont de :

- Détecter, recenser et documenter les infections par le virus Zika chez les femmes enceintes afin de leur proposer une prise en charge spécifique de leur grossesse (échographie mensuelle) préférentiellement dans un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) ;
- Détecter, recenser et documenter les cas d'anomalies ou de malformations congénitales chez des fœtus ou nouveau-nés de mères infectées par le virus Zika ;
- Générer des hypothèses concernant des facteurs de risque d'anomalie et de malformations congénitales en lien avec une infection à virus Zika.

2. Méthode

a. Définitions de cas

Cas confirmé d'infection à virus Zika :

Femme enceinte, fœtus ou nouveau-né avec une confirmation biologique d'infection par le virus Zika incluant :

RT-PCR Zika positive ou isolement viral sur sérum, urine, Liquide Cérébro Spinal (LCS) , liquide amniotique, cordon, placenta, tissu fœtale, produit d'avortement ou tout autre prélèvement biologique

OU sérologie IgM anti- Zika positive

OU séroconversion Zika

OU augmentation du titre des IgG anti-Zika par 4

Cas suspect d'infection à virus Zika chez une femme enceinte

Femme enceinte ayant séjourné dans une zone de circulation du virus Zika dans les 15 jours précédant la date de début des signes et présentant un exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autre étiologie.

OU

Femme enceinte ayant séjourné dans une zone de circulation du virus Zika au cours de la grossesse ou du mois précédant la grossesse ET ayant présenté un avortement spontanée (< 22 SA) OU une mort fœtale in utero (MFIU) en l'absence d'autre étiologie identifiée OU dont le fœtus ou nouveau-

né présente des anomalies ou malformations congénitales compatibles avec une infection virale, en l'absence d'autre étiologie identifiée.

OU

Femme enceinte, dont le partenaire est ou a été infecté par le virus Zika ou a séjourné dans une zone de circulation du virus Zika au cours de la grossesse ou du mois précédant la grossesse, ayant présenté un avortement spontané (< 22 SA) OU une mort fœtale in utero (MFIU) en l'absence d'autre étiologie identifiée OU dont le fœtus ou nouveau-né présente des anomalies ou malformations congénitales compatibles avec une infection virale, en l'absence d'autre étiologie identifiée.

Anomalies ou malformations congénitales évocateurs d'une infection à Zikavirus :

- Fœtus avec détection de microcéphalies (PC< au 3^{ème} percentile), d'anomalies cérébrales ou de retard de croissance intra-utérin détecté à l'échographie chez une femme dont l'infection à virus Zika est confirmée ou ayant voyagé en zone de circulation du virus Zika en l'absence d'autre étiologie ;
- Enfant né avec une microcéphalie (PC<2DS), anomalies cérébrales ou signes de dysfonctionnement du tronc cérébral chez une femme dont l'infection à virus Zika est confirmée ou ayant voyagé en zone de circulation du virus Zika en l'absence d'autre étiologie.

b. Acteurs de cette surveillance

➤ *Santé publique France*

Les missions confiées à Santé publique France recouvrent la surveillance et l'observation permanentes de l'état de santé de la population, la veille et la vigilance sanitaire, l'alerte sanitaire et contribue à la gestion des situations de crise sanitaire. Santé publique France est composée de plusieurs direction et services et dispose également d'un réseau régional, les Cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire).

Santé publique France est chargée de la surveillance de l'infection à virus Zika en métropole et dans les départements et territoires d'outremer.

➤ *Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)*

Les CPDPN constituent un pôle d'expertise, rassemblant divers professionnels qualifiés dans le domaine du diagnostic prénatal. Ils jouent un rôle essentiel d'aide à la décision pour les médecins et les couples, confrontés à une affection de l'embryon ou du fœtus, mais aussi en cas de grossesse mettant en péril grave la santé de la mère.

L'objectif d'un CPDPN est de regrouper toutes les compétences médicales, cliniques et biologiques, pour assurer au mieux le diagnostic et le traitement des anomalies ou des malformations fœtales dont certaines, du fait de leur gravité et de leur incurabilité, peuvent amener la mère ou le couple parental à une demande d'interruption de grossesse.

L'autorisation de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est délivrée par la directrice générale de l'Agence de la biomédecine pour une durée de 5 ans.

Il existe en métropole 44 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (lien site: <http://www.cpdpn.fr/>).

c. Sources et circuits d'information

La surveillance spécifique des anomalies ou malformations congénitales et des issues de grossesse chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika repose essentiellement sur les CPDPN. Ceux-ci signalent les anomalies ou malformations identifiées chez des fœtus ou nouveau-nés de mères dont l'infection par le virus Zika est confirmée ou suspectée (mères ayant séjourné en zone de circulation du virus pendant la grossesse et le mois la précédant ou dont le partenaire a séjourné en zone de circulation du virus (en l'absence d'autre étiologie identifiée).

Cette surveillance spécifique s'inscrit en complément de la DO de l'infection confirmée par le virus Zika. La DO repose sur les laboratoires pratiquant la RT-PCR Zika ou la sérologie et les professionnels de santé. La DO doit ainsi permettre d'identifier les femmes enceintes et les nouveau-nés dont l'infection par le virus Zika est confirmée et s'assurer qu'ils bénéficient d'un suivi spécifique adapté.

Par ailleurs, les registres des malformations, dans le cadre habituel de leur surveillance, pourront contribuer par leur recueil de données sur les malformations fœtales, les naissances vivantes et les mort-nés à partir de 22 semaines d'aménorrhée.

Le signalement peut intervenir à différentes étapes (annexe 1) :

- Signalement des anomalies ou malformations congénitales détectées dans le cadre du suivi d'une femme enceinte dont l'infection par le virus Zika est connue. Ce suivi est réalisé préférentiellement dans un CPDPN.
- Signalement des anomalies ou malformations congénitales détectées au cours du suivi échographique habituel de grossesse (trimestriel), chez une femme enceinte, exposée au virus Zika (séjour en zone de circulation, partenaire ayant séjourné en zone de circulation) mais dont l'infection à virus Zika n'était pas connue. Ces anomalies ou malformations seront préférentiellement confirmées par un CPDPN.
- Signalement des anomalies ou malformations congénitales détectées à la naissance chez des nouveau-nés dont les mères ont été exposées au virus Zika pendant la grossesse (séjour en zone de circulation, partenaire ayant séjourné en zone de circulation) mais dont l'infection à virus Zika n'était pas connue.

d. Données collectées

Les données seront recueillies par les CPDPN au moyen de la fiche de signalement des anomalies et malformations congénitales et des issues de grossesse chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika (annexe 2)

Cette fiche de signalement comprend :

- L'identité de la patiente (pour permettre de recouper avec des résultats biologiques antérieurs de Zika disponibles notamment par la DO ou auprès des laboratoires) ;
- Le type d'anomalie ou malformation (retard de croissance intra-utérin, anomalies cérébrales, anomalies digestives, autres anomalies détectées)
- Les résultats complets des recherches biologiques Zika et autres infections virales chez la mère ;
- Le cas échéant, les résultats de recherche virale (Zika et autres infections virales) sur le liquide amniotique, le cordon, le placenta, tissus fœtaux.
- Les informations sur l'issue de grossesse

Lors de l'identification d'une naissance avec malformations congénitales chez une femme dont l'infection par le virus Zika n'était pas connue les pédiatres devront remplir la fiche de signalement en précisant que les malformations ont été diagnostiquées à la naissance.

Cette fiche (annexe 2) sera envoyée à la direction des maladies infectieuses (DMI) de Santé publique France.

A l'occasion du diagnostic d'anomalies ou de malformations congénitales tout cas d'infection Zika détecté et confirmé chez la mère ou le nouveau-né (sans vie ou vivant) devra également être notifié aux ARS via le formulaire de déclaration obligatoire.

Pour mémoire, ce dispositif spécifique s'inscrit en complément de la DO qui fournit des informations personnelles, cliniques, biologiques sur les femmes enceintes pour lesquelles une infection à virus Zika est confirmée. La DO repose sur la notification des cas confirmés de Zika par les laboratoires et les professionnels de santé aux ARS.

e. Les indicateurs pertinents pour la surveillance

En métropole, les indicateurs pertinents pour la surveillance seront :

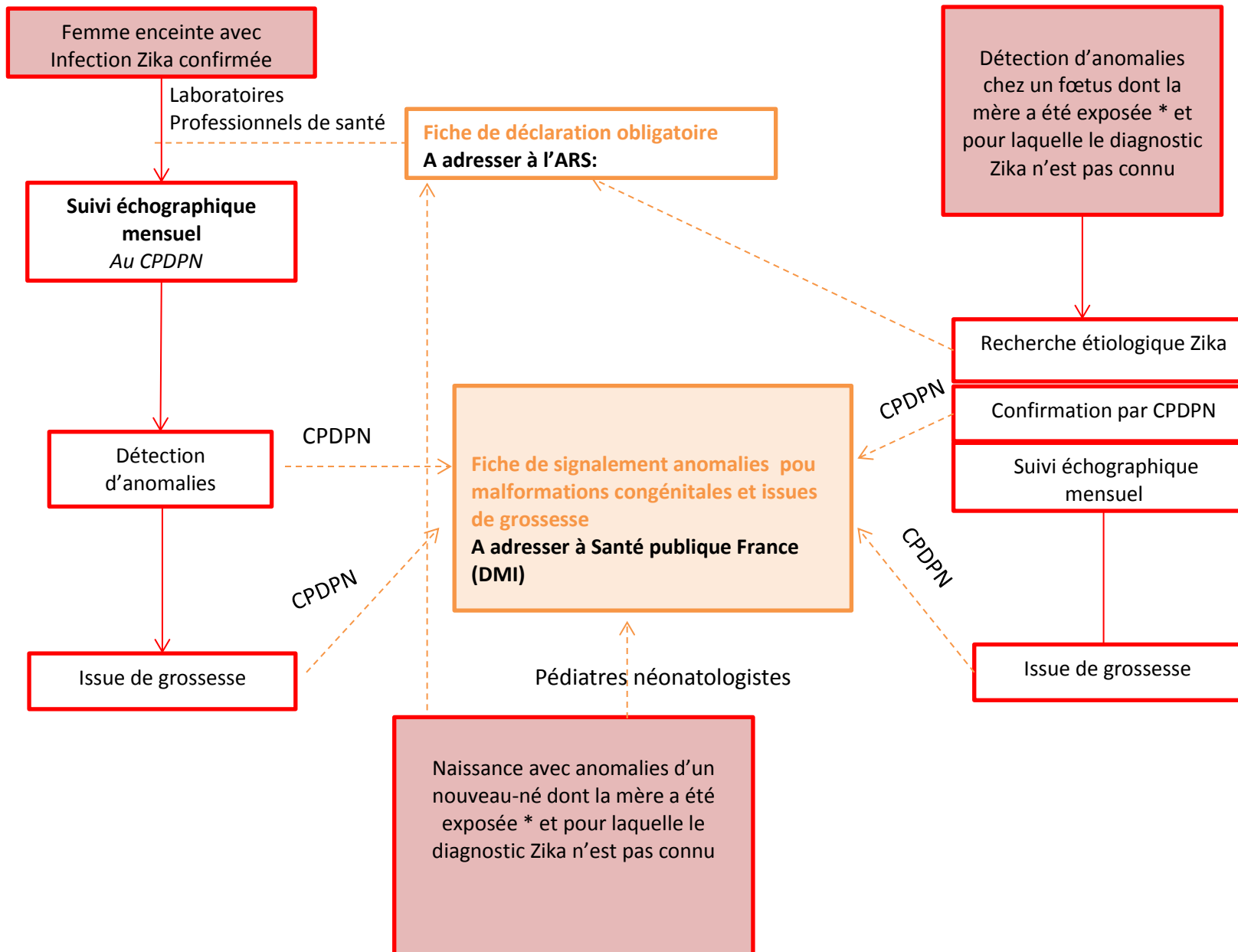
- Nombre et caractéristiques des femmes enceintes avec une infection par le virus Zika confirmée.
- Nombre et caractéristiques des cas d'anomalies fœtales chez des femmes avec une infection Zika confirmée, en précisant l'imputabilité du virus Zika (écartée, plausible, confirmée)
- Nombre et caractéristiques des cas d'anomalies fœtales chez des femmes dont l'infection par le virus Zika est suspectée
- Nombre et caractéristiques des issues de grossesse chez des femmes avec une infection à Zika confirmée ou suspectée:
 - avortements spontanés
 - MFIU ou enfants morts nés
 - interruptions médicales de grossesse (IMG)
 - naissances d'enfant porteurs d'anomalies ou malformations, selon le moment de la détection de l'anomalie (anténatale, à la naissance)

4. Aspect réglementaire et éthique

Ce protocole est autorisé par l'avis CNIL N°94088 portant sur l'informatisation des données épidémiologiques recueillies lors de l'investigation d'épidémies.

Conformément aux dispositions de la loi Informatique et Libertés, le patient est informé de son droit d'accès aux informations qui le concernent en s'adressant à son médecin ou au médecin de son choix, qui seront alors ses intermédiaires auprès de Santé publique France. Le patient peut également faire connaître son refus de participation à la surveillance à son médecin qui effectuera la démarche auprès de Santé publique France. (Articles 26, 27, 34 et 40 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Annexe 1 : sources et circuit d'information pour la surveillance des anomalies et malformations congénitales liées au virus Zika en métropole



* Expositions sexuelle, vectorielles



Fiche de signalement des anomalies ou malformations congénitales et des issues de grossesse chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika

Fiche à envoyer sans délai au département des maladies infectieuses (Santé publique France):

Fax : 01 41 79 67 69

Courriel : chik_dengue@santepubliquefrance.fr

Critères de signalement :

- Anomalies ou malformations congénitales détectées chez des fœtus ou nouveau-nés
- Issues de grossesse

chez une femme enceinte dont l'infection par le virus Zika est confirmée ou chez une femme enceinte de retour de zone de circulation du virus Zika ou chez une femme enceinte, dont le partenaire est ou a été infecté par le virus Zika ou a séjourné dans une zone de circulation du virus Zika au cours de la grossesse ou du mois précédant la grossesse

Déclarant

Médecin déclarant

Nom :

CPDPN (hôpital) :

Ville :

Téléphone : __/__/__/__/__

Mél :

Date de signalement : __/__/__

Cachet :

Informations sur la mère

Nom :

Prénom :

Nom de jeune fille :

Date de naissance : __/__/__

Adresse :

Code postal : ____

Commune :

Téléphone : __/__/__/__/__

Portable : __/__/__/__/__

Email :

Clinique et biologie de la mère

Date des dernières règles : __/__/____

A-t-elle présenté des symptômes évocateurs de Zika ?

OUI NON NSP

Si oui, Date de début des signes : __/__/____

Clinique

Eruption cutanée OUI NON NSP
 Fièvre OUI NON NSP
 Hyperhémie conjonctivale OUI NON NSP
 Céphalées OUI NON NSP
 Arthralgies OUI NON NSP
 Myalgies OUI NON NSP
 Douleurs rétro-orbitaires OUI NON NSP
 Œdème des extrémités OUI NON NSP
 Syndrome de Guillain-Barré OUI NON NSP
 Paralyse flasque aigüe OUI NON NSP
 Méningite OUI NON NSP
 Encéphalite OUI NON NSP

Autre(s), précisez :

Hospitalisation OUI NON NSP

Si oui, du __/__/____ au __/__/____

Précisez le lieu d'hospitalisation :

Une infection par le virus Zika a-t-elle été confirmée?

OUI NON EN COURS NSP

Si oui, par RT-PCR

Nature du ou des prélèvement(s)	Dates	Positif	Négatif	Non faite	Laboratoire effecteur (Coordonnées)
Sang	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urines	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LCS (liquide cérébro spinal)	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquide amniotique	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produit d'avortement	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres :	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, par sérologie

	Dates	Positif	Négatif	Séro-conversion	Aug-mentation x4	Non faite	Laboratoire effecteur (Coordonnées)
IgM							
Sang	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>
Autres :	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>
.....							
IgG							
Sang	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres :	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....							

Exposition de la mère au virus Zika depuis la date des dernières règles

Séjour en zone de circulation du virus Zika:

OUI NON NSP

Si OUI dans quel(s) pays, DOM ou collectivité d'outremer ?

Pays 1 : Date du séjour : du ___/___/___ au ___/___/___
Pays 2 : Date du séjour : du ___/___/___ au ___/___/___
Pays 3 : Date du séjour : du ___/___/___ au ___/___/___

Autre(s) exposition(s)

sexuelle OUI NON NSP

transfusionnelle OUI NON NSP Si oui, date de la transfusion ___/___/___

autre(s), précisez

Fœtus ou nouveau-né

Détection d'une anomalie congénitale ? OUI NON NSP

Si Oui, Date de détection : ___/___/___ (Semaine d'aménorrhée (SA): __)

Circonstances de détection de l'anomalie congénitale :

Pendant la grossesse

Au cours du suivi normal de la grossesse (avant le diagnostic de Zika)

Au cours du suivi réalisé à la suite de la confirmation d'une infection Zika

A la naissance

Type d'anomalies :

Retard de croissance intra-utérin (RCIU <3^{ème} Percentile)

Sans anomalies Doppler

Avec anomalie Doppler

Cérébrales

Microcéphalie OUI NON NSP

Anomalies de la gyration OUI NON NSP

Dilatation ventriculaire > 10mm OUI NON NSP

Anomalies du corps calleux OUI NON NSP

Anomalies du cervelet OUI NON NSP

Calcifications cérébrales OUI NON NSP

Autres :

Oculaires

Microphthalmie OUI NON NSP

Cataracte OUI NON NSP

Autres :

Digestives

Intestin hyperéchogène OUI NON NSP

Calcifications OUI NON NSP

Autres :

Autres anomalies détectées :

Issues de grossesse

- Avortement spontané (<22 SA)
- Interruption volontaire de grossesse (<14 SA)
- Interruption médicale de grossesse
- Naissance sans vie (\geq 22 SA)
- Nouveau-né vivant avec anomalies ou malformations
- Nouveau-né vivant sans anomalies ou malformations
- En cours

Indiquez la date ou le terme de l'avortement, de la naissance ou de la grossesse:

SA__ ou __/__/____

Décès de l'enfant

Date de décès : __/__/____

Documentation virologique du produit d'avortement ou fœtus ou nouveau-né

RT-PCR

Nature du ou des prélèvement(s)	Dates	Positif	Négatif	Non faite	Laboratoire effecteur (Coordonnées)
Sang du cordon	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sang veineux	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Placenta	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Urines	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Liquide Amniotique	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Produit d'avortement	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres :	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres :	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Sérologie

	Dates	Positif	Négatif	Séro-conversion	Aug-mentation x4	Non faite	Laboratoire effecteur (Coordonnées)
IgM Sang du cordon	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	
IgM Autres :	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	
IgG Sang du cordon	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IgG Autres :	__/__/____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Conclusion

- Anomalies possiblement liées au Zika Anomalies non liées au Zika Ne peut pas se prononcer

Commentaires :

Veuillez préciser si le patient s'oppose ou ne s'oppose pas à l'utilisation secondaire des prélèvements et des données collectées à des fins de recherche sur les arbovirus

Conformément aux dispositions de la loi Informatique et Libertés, le patient est informé de son droit d'accès aux informations qui le concernent en s'adressant à son médecin ou au médecin de son choix, qui seront alors ses intermédiaires auprès de Santé publique France. Le patient peut également faire connaître son refus de participation à la surveillance à son médecin qui effectuera la démarche auprès de Santé publique France. (Articles 26, 27, 34 et 40 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Pour toutes informations, contacter la Cellule Interrégionale en région (Cire)