Conseil
Supérieur de la Santé

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9340

Réponses aux questions du *Risk Management Group* relatives à l'actuelle épidémie de Zika et recommandations aux différents groupes de voyageurs se rendant dans des régions où sévit une épidémie de virus Zika : état des lieux au 25 avril 2016.

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides the Belgian health authorities with specific recommendations on the prevention of Zika-virus infections in individuals travelling to the epidemic areas and on the management of exposed travelers upon their return.

Version validée par le Collège de
Mai 2016[1]

I INTRODUCTION ET QUESTIONS

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu une demande d'avis de Monsieur Christiaan Decoster, Président *a.i*. du Service Public Fédéral (SPF) Santé publique Sécurité de la chaîne Alimentaire et Environnement (SPSCAE), soutenue par Madame la Ministre Maggie de Block, concernant le virus Zika.

Depuis le mois de mai 2015, une épidémie à virus Zika sévit au Brésil et connait une diffusion rapide vers l'Amérique latine ainsi que les Caraïbes. À ce jour, plus de 20 pays ou territoires ont signalé des cas autochtones à la *Pan American Health Organization* (PAHO).
En octobre 2015, durant cette épidémie, les autorités sanitaires brésiliennes ont également observé une augmentation du nombre de nouveau-nés présentant une microcéphalie. Malgré de multiples constatations évoquant l'existence d'un lien entre une infection intra-utérine à virus Zika et des malformations fœtales, un lien de causalité n'a pas encore été clairement établi.

[1] Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

La situation actuelle est pour le moins très préoccupante. C'est pourquoi le *Risk Management Group* (RMG) du SPF SPSCAE a, entre-temps, délibéré à ce sujet sur proposition du *Risk Assessment Group* (RAG). Outre des mesures informatives qui, vu l'évolution rapide de la situation, avaient déjà été prises à titre provisoire, le RMG souhaite également obtenir rapidement l'avis du CSS sur les aspects suivants :

- Quelles consignes de voyage les autorités doivent-elles délivrer aux personnes qui souhaiteraient se rendre dans des régions où une contamination par le virus Zika est possible ?

- Quels conseils les autorités doivent-elles délivrer aux personnes qui séjournent dans des régions où une contamination par le virus Zika est possible ? Plus précisément : ces personnes peuvent-elles y poursuivre leur séjour ou les autorités doivent-elles leur recommander de rentrer ?

- Quelles recommandations les autorités doivent-elles délivrer aux personnes qui se rendent ou séjournent dans les régions où une contamination par le virus Zika est possible (p.ex. mesures de protection, examen médical pour les personnes à risque, etc.) ?

- Quel est, selon les connaissances scientifiques actuelles et les informations disponibles, le lien potentiel entre une infection à virus Zika et :
    - une microcéphalie fœtale,
    - le syndrome de Guillain-Barré (SGB).

L'avis du CSS est attendu pour fin avril 2016.

II RECOMMANDATIONS ET CONCLUSIONS

Note préliminaire

Entre la réception de cette question le 29 janvier 2016 et la rédaction complète de sa réponse (25 avril 2016), la situation épidémiologique de l'infection par le virus Zika et l'état des connaissances a progressé très rapidement. Etant donné cette évolution constante, les recommandations formulées dans ce document (et synthétisées dans le tableau ci-dessous) sont le reflet de l'état de la question au moment précis de la publication de cet avis. Des institutions à dimension ou à visée internationale telles que l'Institut de Médecine Tropicale (IMT/ITG), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), *l'European Center for Disease Control* (ECDC), le *Centers for Disease Control* (CDC), la Haute Autorité de Santé (HAS), etc. actualisent régulièrement leurs documents disponibles en ligne, en particulier en ce qui concerne l'évolution épidémiologique dans les pays affectés. Il convient donc de s'y référer constamment pour un état des lieux reflétant fidèlement l'épidémie en cours.

Recommandations

1. Le CSS insiste d'abord sur le fait que la meilleure prévention de l'infection Zika réside soit dans l'absence de voyage en zone endémique/épidémique (à considérer dans certains

2. cas), soit dans une protection anti-moustique rigoureuse en cas de séjour en régions endémiques/ épidémiques (les mesures préventives anti-moustiques sont détaillées dans la suite du document).

3. Sur la base des connaissances actuelles, le CSS émet en outre les recommandations suivantes en fonction du profil de voyageur, concernant les voyages et séjours en zones épidémiques (telles que définies dans la suite du document) et la prise en charge au retour.

Population	Avant voyage	Durant séjour	Au retour
	dans les/des zones épidémiques		
Femme enceinte	Voyage déconseillé toute la grossesse NB : si séjour indispensable, voir colonne suivante	Interrompre le séjour NB : en attendant retour ou si séjour indispensable, • Protection anti-moustique RIGOUREUSE pendant séjour • Abstinence ou rapports sexuels protégés pendant séjour	Poursuivre abstinence ou rapports sexuels protégés jusqu'à prise en charge par un expert[2]. <u>En cas de symptômes d'infection actifs/récents</u>: - PCR[3] sérum et/ou urine (IMT[4]), à combiner avec test sérologique de screening ELISA Zika IgM/IgG (IMT) sur sérum convalescent - Si PCR négatif et test sérologique positif, confirmation avec VNT[5] (IMT) <u>En cas de symptômes résolus ou si asymptomatique</u> - Test sérologique de screening ELISA Zika IgM/IgG (IMT) 3 semaines après le retour (IMT) - Si test sérologique positif, confirmation avec VNT (IMT). **Si PCR ou VNT positifs, évaluation/suivi par un gynécologue/obstétricien, en lien avec un centre universitaire ou de référence en diagnostic prénatal** - Echographie fœtale toutes les 3-4 semaines - PCR liquide amniotique si anomalies échographiques suggestives d'infection par Zika
Femmes avec désir actif de grossesse	Grossesse postposée ou voyage déconseillé NB : si séjour indispensable, voir colonne suivante	Grossesse postposée ou interrompre séjour NB : si séjour indispensable, • Protection anti-moustique RIGOUREUSE pendant séjour	<u>En cas de symptômes d'infection</u> : Prise en charge par expert[2] - Symptômes actifs : PCR sérum et/ou urine (IMT), à combiner, si négatif, avec test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT) sur sérum convalescent - Symptômes résolus : Test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT) Durée abstinence/rapports sexuels protégés selon recommandations de l'expert[2] <u>Si asymptomatique</u> SOIT abstinence ou rapports sexuels protégés jusqu'à 2 mois après retour (recommandation CDC, 01-04-2016)

[2] Expert en maladies infectieuses de l'ITM ou d'un centre universitaire de référence
[3] PCR : « *Polymerase Chain Reaction* »
[4] IMT : Institut de Médecine Tropicale, Anvers
[5] VNT : *virus neutralization test*

		• Abstinence ou rapports sexuels protégés pendant séjour	SOIT abstinence ou rapports sexuels protégés jusqu'à l'avis d'un expert[2], pour discuter l'option suivante :
			- Test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT) à partir de 3 semaines après le retour
			  - Si négatif, conception « autorisée »
			  - Si test positif, durée abstinence/rapports sexuels protégés selon recommandations de l'expert[2]

Hommes dont la partenaire est ou souhaite devenir enceinte		• Protection anti-moustique RIGOUREUSE pendant séjour
		• Abstinence ou rapports sexuels protégés pendant séjour
			<u>En cas de symptômes d'infection</u> :
			
			Prise en charge par expert[2]
			- Symptômes actifs : PCR sérum et/ou urine (IMT), à combiner, si négatif, avec test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT) sur sérum convalescent
			- Symptômes résolus : Test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT)
			
			Si PCR ou sérologie positive,
			- soit abstinence ou rapports protégés pendant 6 mois (recommandation CDC, 01/04/2016)
			- soit PCR sur sperme (IMT), à répéter si positif jusqu'à négativation (idéalement dans un cadre de recherche)
			
			<u>Si asymptomatique</u>
			SOIT abstinence ou rapports sexuels protégés jusqu'à 2 mois après retour (recommandation CDC, 01-04-2016)
			SOIT abstinence ou rapports sexuels protégés jusqu'à l'avis d'un expert[2], pour discuter l'option suivante :
			- Test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT) 3 semaines après le retour
			  - Si test négatif : conception « autorisée »
			  - Si test positif,
			  soit abstinence ou rapports protégés pendant 6 mois ; soit PCR sur sperme (IMT), à répéter si positif jusqu'à négativation (idéalement dans un cadre de recherche)

Autres groupes (y compris enfants,		Protection anti-moustique pendant séjour	<u>En cas de symptômes d'infection</u> :

personnes âgées, individus immunodéprimés) (*)			Prise en charge par expert[2] - Symptômes actifs : PCR sérum et/ou urine (IMT), à combiner, si négatif, avec test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT) sur sérum convalescent - Symptômes résolus : Test sérologique ELISA Zika IgM/IgG (IMT) <u>Si asymptomatique</u> : Analyse habituellement non-recommandée

(*) Il est recommandé que les enfants en bas-âge, les personnes âgées ou les individus immunodéprimés consultent leur médecin, leur pédiatre ou spécialiste traitant avant un voyage en zone d'endémie/épidémie.

4. Lien potentiel entre une infection à virus Zika et la microcéphalie fœtale :

   On peut conclure comme l'OMS (« *situation report* », 31 mars 2016) qu'il y a un fort consensus dans la communauté scientifique pour accepter le lien causal entre Zika et anomalies fœtales, et même que ce lien est dorénavant considéré comme définitivement avéré pour la plupart des experts.

5. Lien potentiel entre une infection à virus Zika et le SGB :

   En ce qui concerne le SGB et d'autres syndromes neurologiques, un lien épidémiologique existe à ce jour principalement entre l'épidémie de Zika et le nombre accru de cas du SGB dans différents pays. Le niveau de preuve scientifique à ce stade est moins convainquant que pour les malformations fœtales (données uniquement rétrospectives), même si la plupart des experts reconnaît qu'un lien causal est très vraisemblable. On ne dispose toutefois d'aucune information précise sur la proportion réelle du SGB chez les patients atteints de Zika, et dans quelle mesure le risque est plus élevé que pour d'autres maladies infectieuses ou d'autres arboviroses circulantes (dengue, chikungunya, West Nile virus, etc.)

6. Vu les ressources diagnostiques souvent limitées sur place, il est également recommandé d'éviter de recevoir toute transfusion sanguine et toute donation de sperme en zones endémiques/épidémiques.

7. Enfin, le CSS recommande également aux autorités sanitaires de suivre attentivement l'évolution des populations de moustiques (cycle, survie, quantités) en Belgique et, en particulier, d'un des 2 vecteurs du virus Zika, *Aedes albopictus*, qui est sporadiquement retrouvé en Belgique.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*[6]

MeSH term*
Zika virus
Health policy
Microcephaly
Guillain-Barre Syndrome

Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Zika virus	Zikavirus	Virus Zika	Zika-Virus
Trip/stay	Reis/verblijf	Voyage/séjour	Reise/Aufenthalt
Health policy	Gezondheidsbeleid	Politique de santé	Gesundheitspolitik
Diagnosis	Diagnose	Diagnostic	Diagnose
Microcephaly	Microcefalie	Microcéphalie	Mikrozephalie
Guillain-Barre Syndrome	Syndroom van Guillain-Barré	Syndrome Guillain-Barré	Guillain-Barré-Syndrom

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.

[6] Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en infectiologie, médecine tropicale, virologie, microbiologie médicale, gynécologie, pédiatrie, médecine transfusionnelle et immunologie étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Pour la revue de la littérature, le mot-clé « Zika » a été utilisé. A titre d'illustration, la recherche PubMed en date du 19/04/2016 a produit 619 « hits », dont 409 pour la seule année 2016. Il apparaît donc clairement que l'intérêt scientifique pour cette infection est extrêmement récent et que des données nouvelles sont publiées actuellement quasi quotidiennement. Toutefois, l'évidence scientifique reste très limitée dans son ensemble, et en l'absence d'études randomisées/observationnelles à large échelle, les recommandations émises à ce stade reposent essentiellement sur l'opinion des experts consultés.

Pour compléter son avis, le groupe d'experts a également consulté les nombreuses recommandations formulées par différentes organisations internationales de santé (CDC, ECDC, OMS, PAHO) et par des groupes d'experts nationaux d'autres pays, avis qui sont régulièrement mis à jour et sont globalement consensuels. Le présent document rédigé par le CSS suit dans les grandes lignes la plupart de ces recommandations internationales, et mentionne les éventuelles différences lorsque certains conseils ont été adaptés à la situation spécifique belge. Après approbation de l'avis par le groupe de travail, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

CDC	*Centers for Disease Control des Etas-Unis*
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
CNPGO (France)	Conseil National Professionnel des Gynécologues et Obstétriciens
DEET	*N*,*N*-diéthyl-3-méthylbenzamide
ECDC	*European Centers for Disease Control*
HAS	Haute Autorité de Santé
Ig	Immunoglobulines
IMT-ITG	Institut de Médecine Tropicale / *Instituut voor Tropische Geneeskunde*
OMS	Organisation mondiale de la santé (*World Health Organization*)
PAHO	*Pan American Health Organization*
PCR	*Polymerase chain reaction*
PHEIC	*Public health emergency of international concern* (Urgence de Santé Publique de Préoccupation Internationale)
RAG	*Risk Assessment Group*
RMG	*Risk Management Group*
RT-PCR	*Reverse transcriptase-PCR*
SGB	Syndrome Guillain-Barré
SPF SPSCAE alimentaire	Service public fédéral de la santé publique, sécurité de la chaine et environnement
TORCH	*Toxoplasmosis, Other Agents, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes Simplex*
VNT	V*irus neutralization test*

1 Etat des lieux

1.1. Virus Zika et épidémiologie

Le virus Zika est un virus à ARN, faisant partie du genre *« Flavivirus »* et de la famille des *« Flaviviridae »*. Il présente à ce jour 2 lignées phylogénétiques : une « africaine » et une « asiatique » (cette dernière étant responsable de l'épidémie actuelle).
Le virus a été isolé pour la première fois en Ouganda en 1947 dans la forêt Zika (Dick et al., 1952). La première infection documentée chez un être humain date de 1954. Par la suite, cette infection a été rapportée sporadiquement (transmission endo-zoonotique par une variété de moustiques) en Afrique tropicale, puis en Asie du Sud. Une première épidémie est rapportée en 2007 dans l'île de Yap en Micronésie avec un taux d'attaque de 70 % (Duffy et al., 2009). Une épidémie importante est observée ensuite en 2013 en Polynésie française, avec un estimation de 32.000 cas, pour un taux d'attaque de 66 % (Cao-Lormeau & Musso, 2014). Après un « passage » en 2014 sur l'île de Pâques, les premiers cas sont déclarés à partir de mars 2015 dans le Nord-Est du Brésil (Etat de Pernambuco). Cette épidémie se propagera ensuite dans le reste du pays et les pays voisins d'Amérique du Sud (Colombie, Venezuela, etc.), d'Amérique Centrale (Salvador, etc.) et des îles des Caraïbes (Petersen et al., 2016). En avril 2016, une transmission locale de Zika est recensée dans plus de 60 pays et le nombre des cas estimés dépasse un million rien qu'au Brésil. L'OMS a déclaré en date du 1 février 2016 l'épidémie Zika comme une « *Urgence de Santé Publique de Préoccupation Internationale* (PHEIC) » et estime qu'en 2016, le nombre d'infection atteindra 4 millions de personnes (y incluses les infections asymptomatiques) sur le continent américain.

L'évolution épidémiologique est à ce point rapide et imprévisible qu'il est recommandé de consulter très régulièrement le site de l'IMT (www.itg.be), dont les données sont constamment actualisées sur base des rapports des agences de surveillance internationales telles que le CDC, ECDC, OMS, etc.

1.2. Vecteurs et voies de transmission

Le virus Zika est transmis par une série de moustiques vecteurs, dont les plus importants sont *l'Aedes aegypti* et l'*Aedes albopictus,* qui sont actifs durant la journée (surtout en milieu de matinée et fin d'après-midi). Il existe un cycle sylvatique, occasionnel, où des primates et des vertébrés sont réservoirs et plus récemment un cycle urbain/périurbain, responsable des épidémies actuelles où l'homme joue le rôle de réservoir.

L'incubation est courte (3 à 12 jours) lors de la transmission par voie vectorielle, et les symptômes apparaissent en moyenne dans la semaine suivant la piqûre infectante (voir point 1.3). Cette transmission vectorielle est de loin la plus importante épidémiologiquement. Il existe toutefois d'autres modes (potentiels) de transmission, dont l'importance reste encore à préciser :

- Transmission verticale mère-enfant (intra-utérine et périnatale)
  Cette voie de transmission est actuellement avérée, par la mise en évidence du virus dans le placenta et le liquide amniotique de la mère et les tissus du fœtus soit nés avec microcéphalie, soit mort à la naissance, soit spontanément avortés

(Besnard et al., 2014 ; Mlakar et al., 2016 ; Petersen et al., 2016). Ce point est discuté plus en détails dans la réponse à la question 4.

- Transmission sexuelle
  Du virus viable a été isolé dans le sperme jusqu'à 10 semaines après une infection par Zika, chez un patient présentant une hématospermie *(*Musso et al., 2015*)*. Des cas de probable transmission par voie sexuelle (dans le sens homme-femme et entre hommes) ont été publiés dans des journaux avec *peer-review (*Foy et al., 2011; Venturi et al., 2016*)* ou rapportés par des sites officiels en France, Italie, Argentine, Etats-Unis et Nouvelle-Zélande*.* Dans la majorité des cas rapportés la transmission par voie sexuelle s'est effectuée pendant ou juste après que les symptômes d'infection par Zika soient apparus (Petersen et al., 2016) mais dans un cas celle-ci a eu lieu avant leur survenue des symptômes d'infection. Dans les cas rapportés, le délai entre le début des symptômes chez le cas index et celui chez son partenaire a varié entre 4 et 19 jours. La présence du virus dans les liquides génitaux féminins n'a pas été démontrée jusqu'à présent.

- Transfusion sanguine et don d'organes
  Il n'y a pas à ce jour de cas publiés dans des journaux scientifiques de transmission par transfusion sanguine ou par don d'organe, mais le risque existe en théorie lors de la phase de virémie. Lors de l'épidémie en Polynésie française, on a détecté la présence du virus chez environ 3 % des donneurs de sang asymptomatiques (Musso et al., 2014). Des cas de transmission par transfusion sanguine viennent toutefois d'être rapportés sur des sites de surveillance épidémiologique au Brésil. Des mesures de précaution particulière sont prises par les centres de transfusion sanguine, les banques d'organes, les banques de matériel corporel humain sur base des recommandations de l'AFMPS[7].

- Don de sperme
  Aucun cas n'a été rapporté de transmission par don de sperme à ce jour, mais il est bien établi que le virus peut persister et rester infectieux, jusqu'à 10 semaines après une infection (voir ci-dessus). La durée de contagiosité dans les conditions particulières de préservation du sperme n'est pas connue.

Aucun cas de transmission par voie salivaire n'a été rapporté à ce jour, même si du virus viable a déjà été détecté dans la salive (Barzon et al., 2016). De manière similaire, malgré la mise en évidence de virus viable (réplicatif) dans les urines et le lait maternel, aucun cas de transmission par ces voies n'a été rapporté (ECDC, 9 March 2016).

1.3. Symptômes cliniques

Environ 20 % des personnes infectées développent des symptômes. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont modérés et d'évolution spontanément favorable. L'infection passe donc inaperçue dans la grande majorité des cas *(*Fauci & Morens, 2016).
Les symptômes les plus fréquents (Petersen et al., 2016) sont une éruption cutanée (90 %), de la fièvre (65%), une conjonctivite non-purulente (55%) et des douleurs

[7] AFMPS= Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

musculaires/articulaires (48 %). Ils durent au maximum une semaine. Une hospitalisation est rarement nécessaire. Les complications sont rares et incluent le SGB, (voir réponse à la question 4) sans que la fréquence soit clairement établie à ce stade *(*Broutet et al., 2016*)*. Bien qu'un lien causal ne soit pas encore formellement établi (voir réponse question 4), l'OMS dans son état des lieux du 31 mars 2016 considère qu'il y a un fort consensus dans la communauté scientifique pour admettre que ce lien avec le SGB est très vraisemblable (http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/).
Cinq cas de décès attribuables à l'infection Zika en Colombie viennent d'être publiés, sans que les facteurs de risque de mauvais pronostic tels que maladie sous-jacente ou traitement immunosuppresseur aient été clairement identifiés à ce stade (Sarmiento-Ospina et al. 2016 ; Arzuza-Ortega et al. 2016).

Depuis l'apparition de l'épidémie au Brésil, de très nombreux éléments font suspecter la transmission du virus Zika d'une femme enceinte à son bébé et surtout son implication directe dans des complications fœtales graves, neurologiques ou autres (Brasil et al., 2016 ; Broutet et al., 2016; Calvet et al., 2016). Une augmentation du nombre de cas d'avortements spontanés et de microcéphalie (circonférence céphalique inférieure à 2 déviations standards de la circonférence normale, ou inférieure au 3ème percentile, CDC, CNPGO) chez les nouveau-nés a été observée au cours de l'épidémie au Brésil (ainsi qu'en Polynésie française, rétrospectivement). En outre, un grand nombre d'anomalies échographiques ont été rapportées: calcifications intracrâniennes périventriculaires, parenchymateuses, thalamiques,etc., anomalies de la migration (lissencéphalie, pachygyrie), des ventriculomégalies secondaires, agénésie du corps calleux, arthrogrypose, hernie ombilicale, etc. (Oliveira et al., 2016). Des complications sévères (mort *in utero*) sont rapportées quel que soit le stade de la grossesse au moment de l'infection, même si celles-ci semblent plus fréquentes lors du premier trimestre (davantage de risque de microcéphalie). Des atteintes oculaires graves sont aussi fréquemment rapportées (Petersen et al., 2016).
En date du 31 mars 2016, l'OMS a clairement statué qu'il y a un fort consensus dans la communauté scientifique pour admettre qu'un lien causal existe bel et bien entre le virus Zika et des malformations fœtales graves. Cette causalité est actuellement considérée comme avérée par la pluparts des experts (Broutet et al. 2016 ; Rasmussen et al., 2016, voir réponse question 4). Toutefois, l'importance du risque de transmission, les moments les plus vulnérables de la grossesse ainsi que la fréquence et le spectre complet des complications ne sont pas encore connus. L'état des lieux sur ce point précis est détaillé dans la réponse à la question 4.

1.4. Diagnostic

Tests moléculaire (RT-PCR)

Le virus Zika est présent habituellement dans le sang pendant 3 à 5 jours après le début des symptômes (s'ils sont apparents). La période de virémie peut être plus longue chez la femme enceinte (Driggers et al. 2016). Un diagnostic de l'infection peut être établi à ce stade précoce par la mise en évidence de l'ARN du virus (par « *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* », RT-PCR) dans le sérum (ou d'autres liquides corporels comme la salive ou les urines). Il existe actuellement de nombreux tests PCR disponibles, soit fabriqués dans des laboratoires de référence (« *in house* »), soit commerciaux. A noter que la virémie peut être très faible et de courte durée, et donc pas toujours détectable par les tests PCR standard (possibilité de faux négatifs).

Le virus peut être décelé avec RT-PCR plus longtemps dans certains liquides corporels tels que l'urine (jusqu'à 2 semaines) et le sperme (jusqu'à 10 semaines)e. Un diagnostic d'infection récente peut donc être aussi posé par détection d'ARN viral pendant quelques jours encore après la fin de la phase fébrile (qui correspond à la virémie).

Tests sérologiques (screening)

Après guérison, le diagnostic d'infection récente par Zika peut être posé par l'utilisation de tests sérologiques, détectant les anticorps produits par l'organisme contre le virus. Les anticorps IgM apparaissent en général en fin de première semaine post-infection et les anticorps IgG après 1-3 semaines. Les anticorps IgG peuvent persister des années. La plupart des tests sérologiques disponibles présentent les désavantages habituels, à savoir : (1) diagnostic seulement rétrospectif, (2) présence de réactions croisées avec d'autres *flavivirus* (dengue, virus du Nil occidental, etc.) circulant dans les zones où Zika est endémique et (3) persistance parfois prolongée rendant l'interprétation difficile dans les épisodes subséquents de fièvre. L'IMT utilise actuellement un test sérologique ELISA détectant avec un antigène recombinant les IgM et IgG avec une très bonne sensibilité (> 95% dans les évaluations en cours, communication personnelle) et une bonne spécificité (Huzly et al. 2016). Il est utilisé de manière croissante en pratique clinique comme test de screening (voir recommandations pour son utilisation sous réponse question 3).

Test de confirmation

Etant donné les risques de réactions sérologiques croisées, un test de confirmation, le « *virus neutralization test* » (VNT) est indiqué pour établir un diagnostic rétrospectif de certitude. Ce test est disponible depuis peu à l'IMT. Il est toutefois cher et fastidieux et doit être pour le moment réservé aux situations où un diagnostic de certitude est absolument nécessaire (suspicion d'infection Zika chez une femme enceinte), après discussion avec le laboratoire de référence (IMT).

Le développement des tests diagnostiques du Zika est en plein essor, en particulier les tests moléculaires. L'information nécessite donc d'être constamment actualisée. Dans ce domaine, il est également recommandé de consulter très régulièrement le site de l'ITM et en particulier l'évolution des informations concernant le diagnostic de laboratoire[8].

1.5. Traitement et prévention

Le traitement de l'infection par le virus Zika est symptomatique. Aucun traitement spécifique n'est disponible et il n'existe pas de vaccin actuellement.
L'infection confère une immunité aux patients mais la durée de protection naturelle n'est pas connue.

En cas d'infection par Zika avérée chez une femme enceinte, un suivi obstétrical spécialisé est recommandé avec réalisation d'échographies mensuelles du fœtus (Petersen et al., 2016) et discussion d'une éventuelle amniocentèse. Une PCR sur le liquide amniotique est tout à fait envisageable mais il faut souligner que sa sensibilité et spécificité sont encore inconnues.

[8] http://labo.itg.be/lgm/nl/analysen/microbiologie/virologie.asp

Les complications fœtales et neurologiques requièrent une prise en charge spécialisée par un gynécologue-obstétricien et neurologue respectivement.
La prévention de l'infection repose essentiellement sur les mesures protectives anti-moustiques en zones endémiques/épidémiques. Celles-ci seront détaillées dans les réponses aux questions. La prévention des autres voies de transmission y sera également abordée.

La connaissance de l'infection Zika évolue très rapidement. Au moment de formuler ces recommandations, il persiste toutefois un grand nombre d'incertitudes, et de nombreuses recherches à mener. La liste élaborée ci-dessous est non exhaustive. Ces zones d'ombre ont bien entendu un impact sur les recommandations dont l'élaboration repose en grande partie sur le principe de prudence, en ligne avec celles émises par d'autres institutions scientifiques de référence.

- Quelle est la variabilité (extrême) des délais mentionnés (incubation et virémie) ?
- Quelles sont les sensibilités et spécificités des tests diagnostiques actuellement disponibles ?
- Quelle est la proportion de portage dans l'urine, la muqueuse génitale féminine, le sperme, etc. chez les personnes infectées symptomatiques et asymptomatiques ?
- Quelle est la durée de ce portage chez les personnes infectées symptomatiques et asymptomatiques ?
- Quel est le risque (quantitatif) de transmission par voie sexuelle à partir des personnes infectées symptomatiques ? Y-a-t-il un risque de transmission sexuelle à partir de personnes infectées asymptomatiques ?

2 Réponses aux questions

Les réponses aux différentes questions s'articulent autour de deux éléments :

- les différents profils de voyageurs ;
- la distinction entre régions épidémiques et endémiques.

Les recommandations sont élaborées de manière distincte pour la population générale, et les 3 **groupes de population suivants** :

1. les femmes enceintes
2. les femmes avec désir actif de grossesse
3. les hommes dont la partenaire est enceinte ou a un désir actif de grossesse

Les recommandations de voyage vont différer en fonction de la **région visitée** :

- *région épidémique* : l'ECDC définit une région/un pays comme épidémique (ou à transmission étendue) quand
  - il y a plus de 10 cas avérés dans une zone délimitée
  - il y a plusieurs zones séparées affectées
  - il y a transmission active pendant plus de 2 mois

  La transmission (homme-moustique-homme) y est considérée comme importante, et donc le risque d'infection comme élevé, y compris pour les voyageurs.

- *région endémique* (transmission possible et < 10 cas autochtones rapportés): il s'agit de la quasi-totalité des zones tropicales/subtropicales, où les vecteurs potentiels (moustiques *Aedes*) sont établis et où des cas sporadiques ont été rapportés. C'est aussi la situation épidémiologique à laquelle on peut s'attendre dans la phase post-épidémique, lorsque le virus s'est établi durablement dans une région.

Il faut rappeler à nouveau que la situation épidémiologique évolue très rapidement. La liste des pays et des régions épidémiques se modifie sans cesse, et le CSS renvoie régulièrement dans ce document vers les liens avec l'ITM et les différentes institutions qui fournissent une information épidémiologique sans cesse actualisée (CDC, ECDC, OMS, etc.).

2.1 Quelles consignes les autorités doivent-elles délivrer aux voyageurs qui souhaiteraient se rendre dans des régions où une contamination au virus Zika est possible ?

2.1.1 Population générale

Pour la population générale, la morbidité de l'infection à virus Zika est très modérée (et vraisemblablement moindre que celle d'autres virus circulant dans les zones endémiques, comme la dengue et le chikungunya).

Le CSS ne recommande pas de restriction particulière à voyager y compris en zones épidémiques. D'un point de vue de santé publique, la participation à des évènements de masse en zone épidémique (Jeux Olympiques au Brésil) peut susciter des craintes justifiées de dissémination secondaire importante (Bogoch et al., 2016*)*, mais ce point dépasse le cadre

du présent avis requis par les autorités et le CSS ne se prononce pas à ce sujet dans ce document.

Le CSS recommande en tout cas de respecter de façon rigoureuse les mesures préventives anti-moustiques (qui protègeront, en outre de l'infection Zika, également contre des infections telles que la dengue ou le chikungunya, etc.), résumées ci-dessous et détaillées dans l'annexe 1 (à appliquer **durant la journée**) :

- utilisation de vêtements longs et couvrant (aux périodes plus intenses d'activité des moustiques) ;
- utilisation de répulsifs anti-moustiques sur les vêtements (perméthrine/deltaméthrine) ;
- protection des surfaces de peau non-couvertes par des répulsifs anti-moustiques (di-éthyl-ethanol toluène, DEET[9] ou picaridine ou IR3535 ou p-menthane 3,8 diol) ;
- utilisation d'air conditionné, ou de moustiquaires si possible imprégnées (si absence d'air conditionné).

Il n'y a pas d'arguments formels à ce stade qui suggèrent un risque accru de morbidité chez les enfants en bas-âge, les personnes âgées ou les individus immunodéprimés. Toutefois les quelques décès récents rapportés chez des personnes avec morbidité sous-jacente et le fait que d'autres arboviroses sont plus sévères chez les individus « fragilisés » doivent inciter à la prudence. En l'absence de recommandation spécifique à ce stade pour ces différents groupes potentiellement à risque et en raison de la rapide évolution des données scientifiques, le CSS considère qu'il est préférable de systématiquement consulter avant un voyage en zone d'endémie ou d'épidémie son médecin, pédiatre ou spécialiste traitant.

Devant la démonstration récente de potentielles complications fœtales graves liées au virus Zika, et les nombreuses incertitudes quant à l'importance et la durée du risque de transmission sexuelle, le CSS émet les recommandations suivantes (en phase avec les consignes internationales) pour les trois groupes spécifiques suivants :

2.1.2 Les femmes enceintes

Le lien entre l'infection causée par le virus Zika et des complications fœtales graves est actuellement considéré comme avéré (Rasmussen et al, 2016) et accepté comme tel par toute la communauté scientifique (OMS, 31 mars 2016). Des observations récentes suggèrent aussi que des complications fœtales sérieuses peuvent survenir tout au long de la grossesse. En outre, la fréquence et la durée de la persistance de virus Zika viable dans les liquides biologiques de la mère et dans les tissus du fœtus sont encore tout à fait inconnues.

Pour ces raisons, le CSS recommande aux femmes enceintes :

- D'annuler ou de postposer tout voyage non-nécessaire durant toute la durée de la grossesse dans les régions déterminées par les autorités sanitaires internationales comme étant épidémiques (voir liste constamment actualisée IMT, CDC, ECDC)

- D'utiliser des mesures préventives anti-moustiques RIGOUREUSES pendant la journée en cas de voyage absolument nécessaire, et d'éviter tout rapport sexuel non-

[9] *N*,*N*-diéthyl-3-méthylbenzamide

protégé pendant le séjour et au retour jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses

- De consulter systématiquement, si un séjour en zone épidémique a quand même eu lieu, (1) un expert en maladies infectieuses pour discuter les moyens d'exclure ou confirmer une infection (asymptomatique) par le virus Zika et (2) son gynécologue/obstétricien traitant pour assurer un suivi spécifique de la grossesse, en lien avec un centre universitaire ou un centre de diagnostic prénatal de référence.

- De prendre immédiatement contact avec un expert en maladies infectieuses si des signes d'infection sont survenus pendant ou dans les semaines qui suivent un séjour en région épidémique/endémique.

2.1.3 Les femmes avec désir actif de grossesse

Le lien causal entre le virus Zika et des malformations fœtales graves est établi et la durée pendant laquelle le virus peut rester viable dans les liquides biologiques (et donc transmissible à un fœtus) est encore inconnue. On ne sait pas encore si une infection asymptomatique peut aussi provoquer des complications fœtales, mais cela semble très vraisemblable.

Pour cette raison, le CSS recommande aux femmes avec désir actif de grossesse :

- d'annuler ou de postposer tout voyage non-nécessaire dans des régions à transmission épidémique ;

- d'utiliser des mesures préventives anti-moustiques RIGOUREUSES en cas de voyage absolument nécessaire ;

- d'éviter, en cas de voyage nécessaire, de devenir enceinte (abstinence, rapports protégés) pendant le séjour et au retour(* cf. plus bas) :

    - SOIT pendant 2 mois (recommandation CDC du 25 mars 2016)
    - SOIT jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses (qui discutera des tests pour exclure une infection Zika, voir réponse à la question 3)

- de prendre immédiatement contact avec un expert en maladies infectieuses si des signes d'infection sont survenus pendant ou dans les 2 semaines après un séjour en région épidémique ;

- de consulter systématiquement, si une grossesse survient lors ou juste après un séjour en zone épidémique, (1) un expert en maladies infectieuses pour discuter les moyens d'exclure une infection par le virus Zika et (2) son gynécologue-obstétricien traitant pour assurer un suivi spécifique de la grossesse, en lien avec un centre universitaire ou un centre de diagnostic prénatal de référence.

NB : si le partenaire masculin a voyagé aussi en zone épidémique, voir le point 2.1.4.

(*) *Discussion de cette recommandation :*
Recommandations CDC 25 mars 2016 (http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0325-zika-virus-recommendations.html) et du 1er avril 2016 (Petersen et al. 2016): « Une abstinence ou

des rapports sexuels protégés sont recommandés chez une femme avec désir actif de grossesse pendant 2 mois après le départ d'une zone épidémique ».
Ce délai de 2 mois est basé sur 3 fois la durée maximale des périodes d'incubation et de virémie cumulée (20 jours environ). Comme cette durée de « prudence » est basée sur une évidence théorique faible et va vraisemblablement évoluer dans un avenir proche, le CSS propose comme alternative de prendre au retour l'avis d'un expert en maladies infectieuses pour discuter d'investigations diagnostiques éventuelles (voir réponse à la question 3).

2.1.4 Les hommes dont la partenaire est enceinte ou souhaite le devenir

On ne dispose pas encore d'informations robustes concernant la proportion d'hommes infectés (symptomatiques ou non) excrétant du virus dans le sperme, la durée et viabilité de cette persistance virale, et donc le risque réel de transmission sexuelle.

Pour cette raison, le CSS recommande aux hommes dont la partenaire est enceinte ou souhaite le devenir :

- De prendre des mesures préventives anti-moustiques RIGOUREUSES en cas de séjour en région épidémique

- D'éviter tout rapport sexuel non-protégé pendant le séjour et au retour(* cf. plus bas) :

    - SOIT pendant 6 mois (recommandations CDC du 25 mars 2016)
    - SOIT jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses (qui discutera des tests pour exclure une infection Zika, voir réponse à la question 3)

- De prendre immédiatement contact avec un expert en maladies infectieuses si des signes d'infection sont survenus pendant ou dans les 2 semaines après un séjour en région épidémique.

[1]Discussion de cette recommandation :
Recommandations CDC 25 mars 2016 (http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0325-zika-virus-recommendations.html): «Une abstinence ou des rapports sexuels protégés sont recommandés chez un homme dont la partenaire a un désir actif de grossesse pendant 6 mois après le départ d'une zone épidémique ». A noter qu'en date du 01/04/2016 (Petersen at al, 2016), le délai pour éviter toute conception a été réduit à 2 mois chez les individus ASYMPTOMATIQUES, mais reste bien de 6 mois chez ceux qui ont développé des symptômes.
Ce délai de 6 mois est basé sur 3 fois la durée maximale connue de persistance de virus viable dans le sperme (10 semaines). Comme ce délai de « prudence » est basée sur une évidence faible et va vraisemblablement évoluer dans un avenir proche, le CSS propose comme alternative de prendre au retour l'avis d'un expert en maladies infectieuses pour discuter d'investigations diagnostiques éventuelles (voir réponse à la question 3).

Point de discussion entre experts du CSS: Aucun cas de transmission sexuelle par une personne asymptomatique n'a été rapporté à ce jour, et donc, pour certains experts du groupe, cette recommandation apparaît comme maximaliste/excessive pour les personnes ne présentant aucun symptôme. Toutefois, comme il n'y a pas non plus d'évidence que cette transmission NE PEUT PAS SE PRODUIRE, il y a eu finalement consensus pour aussi

recommander soit un délai de 2 mois, soit l'avis d'un expert en maladies infectieuses pour discuter des tests diagnostiques éventuels. Cette seconde option est préférée par la plupart de experts consultés.

2.2 **Quels conseils les autorités doivent-elles délivrer aux personnes qui séjournent dans des régions où une contamination par le virus Zika est possible ? Plus précisément : ces personnes peuvent-elles y poursuivre leur séjour ou les autorités doivent-elles leur recommander de rentrer ?**

Pour les personnes séjournant dans des pays où l'infection Zika est possible, les recommandations s'articulent également autour du risque infectieux dans un contexte épidémique, et aux groupes à risque tels qu'identifiés ci-dessus.

- **Pour la population générale** (y compris enfants, personnes âgées et individus immunodéprimés), le CSS ne recommande pas de quitter la région même si une épidémie sévit, mais ré-insiste sur l'utilité générale d'une protection anti-moustique adéquate (voir mesures détaillées en annexe 1).

- **Pour les femmes enceintes**, le CSS recommande l'interruption de leur séjour en zone épidémique dans toutes les situations où un voyage n'est pas absolument nécessaire. En attendant le retour, ou si le séjour est considéré comme indispensable, les mesures préventives anti-moustiques RIGOUREUSES doivent être suivies. Les rapports sexuels doivent être évités ou protégés jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses au retour.

- **Pour les femmes avec désir actif de grossesse**, le CSS recommande d'éviter de devenir enceinte (abstinence ou rapports sexuels protégés) lors du séjour en zone épidémique et soit jusqu'à 2 mois soit jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses au retour. Si le désir de grossesse est prépondérant, il est préférable de quitter la région épidémique.

- **Pour les hommes dont la partenaire est enceinte ou souhaite le devenir**, le CSS recommande d'être abstinent ou d'avoir des rapports sexuels protégés pendant le séjour et soit jusqu'à 2 mois après le retour chez les individus asymptomatiques/ 6 mois chez les individus avec symptômes d'infection Zika, soit jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses au retour. Si le désir de grossesse de la partenaire est prépondérant, il est préférable de quitter la région épidémique.

2.3 **Quelles recommandations les autorités doivent-elles délivrer aux personnes qui se rendent ou séjournent dans les régions où une contamination au virus Zika est possible (p.ex. mesures de protection, examen médical pour les personnes à risque, etc.) ?**

Les recommandations concernant les voyages et séjours en régions épidémiques ainsi que les mesures de précaution générales ou particulières à prendre en fonction du profil du voyageur ont déjà été détaillés dans les réponses aux questions 1 et 2.

Pour rappel,

Il n'y a **pas de restriction de voyages/séjours en zones épidémiques pour la population générale**, mais l'importance universelle d'une protection anti-moustique adéquate est rappelée. Concernant 3 groupes particuliers de voyageurs, les recommandations sont différentes :

- Il est fortement recommandé aux femmes enceintes **de ne pas se rendre ni de rester en zones épidémiques**. En cas de nécessité absolue, une prévention RIGOUREUSE anti-moustique est indispensable, et les rapports sexuels éventuels doivent être protégés pendant le séjour et jusqu'à l'avis d'une expert en maladies infectieuses au retour.

- Il est fortement recommandé aux femmes avec désir actif de grossesse **d'éviter de devenir enceinte** (abstinence/rapports protégés) **durant un séjour en zones épidémiques et après le retour,** soit pendant 2 mois, soit jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses.

- Il est fortement recommandé aux hommes dont la partenaire est/ou souhaite devenir enceinte et qui doivent séjourner en zones épidémiques **d'éviter tout rapport sexuel pendant le voyage et après le retour** soit pendant 2 mois chez les individus asymptomatiques/ 6 mois chez les individus avec symptômes d'infection, soit jusqu'à l'avis d'un expert en maladies infectieuses.

Concernant la prise en charge et le bilan médical éventuel après un séjour dans une région où une infection par le virus Zika est possible, plusieurs situations potentielles seront évoquées dans cette réponse. Compte tenu de l'évolution rapide dans ce domaine, l'objectif n'est pas ici d'élaborer des arbres décisionnels précis qui seront encore amenés à être modifiés, mais d'aborder les grandes lignes actuelles de conduite clinique, en se référant constamment aux experts en diagnostic de référence.

Après un séjour en zone épidémique (/endémique), plusieurs situations peuvent se présenter :

- Voyageur symptomatique : symptômes cutanés et/ou fébrile (actifs ou résolus) ;
- Anomalies fœtales découvertes chez une femme enceinte exposée ;
- Voyageur diagnostiqué avec un SGB ;
- Voyageur asymptomatique.

2.3.1 Voyageur avec symptômes suggestifs d'infection par Zika

Les symptômes pouvant suggérer une infection par le virus Zika ont été décrits dans la section « Etat des lieux » par l'OMS. Cette dernière a proposé une définition de cas « intérimaire » pour les cas suspects, probables et confirmés le 12 février 2016 pour la surveillance épidémiologique [10] L'ECDC a aussi élaboré une définition de cas[11].

[10] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204381/1/WHO_ZIKV_SUR_16.1_eng.pdf?ua=1e
[11] http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/patient-case-management/Pages/case-definition.aspx

Deux situations cliniques peuvent se présenter : soit les symptômes sont actifs/très récents, soit ils sont résolus depuis plus d'une semaine.

- ***Phase fébrile/symptomatique active/récente***
  Les tests RT-PCR suivants peuvent être effectués :
  - PCR dans le sérum et/ou la salive si ≤ 3 à 5 jours après le début symptômes ; combiner les 2 prélèvements pourrait augmenter la sensibilité;
  - PCR dans l'urine si ≤ 10-14 jours après le début symptômes.

  A noter que des infections, même symptomatiques, peuvent s'accompagner d'une faible virémie/virurie. Un test négatif n'exclut donc pas l'infection.

  Au-delà de ces délais, les tests moléculaires sont inutiles; la date du début de la fièvre doit en outre être ABSOLUMENT mentionnée sur le formulaire de demande de laboratoire adressé à l'IMT pour permettre une interprétation correcte.

  <u>Cas particuliers</u>
  Dans le cas d'une femme enceinte**,** il est possible d'effectuer un test PCR sur le liquide amniotique, si l'infection a été confirmée par PCR sur d'autres liquides ou si un test de confirmation (VNT, voir plus loin) s'est avéré positif et à condition que l'on observe par échographie des anomalies fœtales suggestives. On recommande dans ce cas une ponction amniotique 3-4 semaines après la phase aiguë, et à partir de la 22ème semaine de grossesse (Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique, cnpgo.org, avis provisoire du 15 avril 2016). A noter toutefois que la sensibilité, la spécificité ainsi que la durée de positivité de la PCR sur liquide amniotique ne sont pas encore connues. Un test négatif n'exclut probablement pas une infection transplacentaire ; un test positif ne signifie pas forcément qu'il y aura des conséquences fœtales (ni leur nature/gravité).
  A la naissance d'un enfant de mère infectée, on peut effectuer aussi un test PCR sur le sang de cordon ainsi que sur le placenta. Un test sérologique de screening, si positif, suivi d'une confirmation par VNT sont indiqués également (voir plus loin), de même qu'un suivi pédiatrique spécialisé (cnpgo.org).

  Dans le cas d'un homme avec infection suspectée/prouvée (PCR/sérologie, voir ci-dessous) dont la partenaire est/ou souhaite devenir enceinte, un suivi spécialisé est possible, après contact avec le laboratoire de référence de l'ITM, idéalement dans le cadre d'une recherche, pour effectuer une analyse PCR sur le sperme, éventuellement à répéter si l'analyse initiale s'avère positive, jusqu'à négativation complète. L'expérience semble montrer que la charge virale dans le sperme est plus élevée que dans les autres liquides corporels. Un premier test négatif sur le sperme, à condition qu'il ne soit pas réalisé trop précocement, exclut donc vraisemblablement l'infection et ne doit pas être répété. .

- ***Phase fébrile résolue (plus d'une semaine)***
  Un test sérologique est dans ce cas surtout justifié s'il débouche sur une implication clinique particulière, ce qui ne sera pas le cas pour la grande majorité des voyageurs.

L'évaluation sérologique est indispensable ou à considérer dans les situation suivantes :

Femmes enceintes

Il s'agit d'une situation ou une évaluation médicale est indispensable. Environ 5 à 7 jours après le début des symptômes les anticorps IgM sont détectés. Les anticorps IgG apparaissent après une à trois semaines. La sensibilité du test actuellement en usage à IMT est élevée (à condition que tant les anticorps IgG que IgM soient détectés). Comme il persiste un risque de faux positif (réaction croisée avec autres *flavivirus*), un test de confirmation (VNT), disponible à l'ITM doit être effectué pour obtenir un diagnostic de certitude. En conséquence,

- Si les anticorps IgM et/ou IgG sont détectés : infection récente possible/probable. Si le test de confirmation VNT est également positif : se référer au gynécologue-obstétricien traitant pour évaluation, suivi et éventuel référencement à gynécologue en lien avec un centre universitaire ou un centre de diagnostic prénatal de référence.
- Si les tests IgM et IgG sont négatifs 3 semaines après le retour : infection Zika très vraisemblablement exclue (certainement si la probabilité de départ est basse).

Femmes avec désir actif de grossesse

Si l'on choisit l'option d'évaluer la patiente, il est important d'attendre jusqu'à 3 semaines après un retour pour effectuer les tests sérologiques IgM et IgG.

- Si l'un de ces tests est positif : infection récente possible/probable ; il convient d'attendre 2-4 semaines avant de devenir enceinte.
- S'ils sont tous deux négatifs à ce moment, une infection par Zika est très vraisemblablement exclue.

Hommes dont la partenaire est/ou souhaite devenir enceinte

Si l'on choisit l'option d'évaluer le patient, il est important d'attendre jusqu'à 3 semaines après un retour pour effectuer les tests sérologiques IgM et IgG

- Si l'un de ces tests est positif : infection récente possible/probable ; il est alors possible d'effectuer une analyse PCR sur le sperme après contact avec le laboratoire/le clinicien de référence de l'ITM, idéalement dans le cadre d'une recherche, éventuellement à répéter si l'analyse initiale s'avère positive, jusqu'à négativation complète.
- S'ils sont tous deux négatifs à ce moment, une infection par Zika est très vraisemblablement exclue.

.

2.3.2 Découverte anomalies fœtales/néonatales après possible exposition au Zika

Une combinaison de tests PCR et sérologiques est indiquée si l'on observe, chez une femme enceinte exposée en zone endémique (ou par voie sexuelle), des anomalies fœtales suggestives (microcéphalies, calcifications intracrâniennes) ou tout autre complication fœtale ou néonatale (mort *in utero*, troubles de croissance fœtale, microphtalmie, anomalies oculaires, etc.). La prise en charge telle que décrite dans le point 2.3.1 (cas particuliers) doit être adaptée bien entendu au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire spécialisée

(gynécologue/infectiologue/néonatologue), qui recherchera aussi en détail les diagnostics alternatifs.

2.3.3 Voyageurs avec syndrome de Guillain-Barré (SGB)

En cas de SGB survenant dans le décours d'un séjour tropical, une investigation sérologique complète est également indiquée pour des raisons essentiellement épidémiologiques. La recherche d'une infection récente par Zika est certainement justifiée, au même titre que la recherche d'autre agents pathogènes déclenchants (dengue, chikungunya, West Nile virus, etc.), après discussion avec un infectiologue et/ou expert de l'IMT.

2.3.4 Voyageur asymptomatique

De manière générale, il n'y a pas de recommandation particulière pour la toute grande majorité des voyageurs asymptomatiques revenant de zones endémiques/épidémiques et aucun intérêt clinique à effectuer des tests diagnostiques ciblant le virus Zika chez des personnes n'ayant eu aucun symptômes pendant ou après un séjour.

Comme précisé plusieurs fois ci-dessus, il y a une exception notable pour les femmes enceintes exposées, étant donné les incertitudes sur le risque de transmission fœtale en cas de virémie asymptomatique (mais qui apparaît très vraisemblable). Dans ces cas de figure, une approche diagnostique telle que décrite dans le point 2.3.1 (*phase fébrile résolue*) est recommandée. Un test sérologique IgM/IgG négatif plus de 3 semaines après le retour permet d'éliminer raisonnablement une source de stress majeur chez la plupart des femmes enceintes exposées.

Finalement, pour les voyageurs, femme ou hommes, asymptomatiques avec désir actif (imminent) de conception, une évaluation sérologique telle que décrite dans le point 2.3.1 (*phase fébrile résolue*) peut être aussi envisagée après discussion avec un expert en maladies infectieuses, car elle permettrait, si les tests IgM/IgG sont négatifs 3 semaines après le retour, d'écourter la (longue) période d'abstinence/rapports protégés actuellement recommandée.

2.4 **Quel est, en l'état actuel des connaissances scientifiques, le lien potentiel entre une infection à virus Zika et une microcéphalie fœtale et/ou le syndrome de Guillain-Barré ?**

Dans ce contexte, il est essentiel de rappeler que le lien causal entre un pathogène (présumé) et une maladie ne peut être établi sur la seule base d'études épidémiologiques. D'autres arguments scientifiques sont indispensables et ont été compilés dans les critères de Bradford Hill suivants:

1. la relation temporelle (la cause doit précéder l'effet - **necessary condition**) ;
2. la plausibilité biologique ;
3. la cohérence (association identique dans différentes études et populations) ;
4. la force de l'association (*risk ratio*, *rate ratio* ou *odds ratio* dans des études de cohorte/ cas-témoins) ;
5. l'exclusion d'explications alternatives ;
6. la relation dose–réponse ;
7. la cessation (le retrait de l'étiologie supposée fait disparaître l'effet) ;
8. l'analogie avec d'autres maladies pour la relation cause-effet.

Des experts ont récemment revus en détail ces liens de causalité pour les deux complications potentielles suivantes :

- **Microcéphalie fœtale**

A l'heure actuelle, les études écologiques, rapports de cas, études cas-témoins et de cohorte apportent les indications suivantes quant à une association entre le virus Zika et une **microcéphalie** :

1. relation temporelle : études écologiques au Brésil et en Polynésie française (Soares de Araújo et al., 2015; Reefhuis et al., 2016); cas rapportés où l'infection Zika précède chaque fois l'anomalie fœtale caractéristique.
2. plausibilité biologique
   a. Des expériences sur des animaux (souris, singe rhésus) ont révélé voici longtemps le neurotropisme du virus Zika (Dick, 1952; Dick et al., 1952).
   b. La présence du virus Zika a été démontrée dans les tissus fœtaux (mais diagnostic clinique ou indirect chez les mères): ECDC, 2016; Schuler-Faccini et al., 2016 ; Oliveira Melo et al., 2016 ; Mlakar et al., 2016; Calvet et al., 2016; Martines et al., 2016 ; Sarno et al., 2016 ; Meaney-Delman et al., 2016.
3. cohérence/consistance: les séries de cas au Brésil et en Polynésie française; et les rapports de cas dans d'autres pays et chez les voyageurs vont toutes dans le même sens.
4. force de l'association
   a. étude de cohorte prospective chez femmes enceintes brésiliennes, montrant une échographie fœtale anormale chez 12/42 femmes enceintes dont le test PCR s'est avéré positif pour le virus Zika (29%) par rapport à 0/16 chez les femmes séronégatives pour le virus Zika (0%) (Brasil et al., 2016).
   b. *force moindre*: étude de cohorte rétrospective en Polynésie française: évaluation (par modélisation) de 95 cas de microcéphalie sur 10.000 femmes enceintes infectées au cours de l'épidémie, à comparer à la prévalence de base de seulement 2 cas sur 10.000 nouveau-nés (Cauchemez et al.,2016).
5. exclusion des explications alternatives - encore insuffisantes : présence de cofacteurs, éventuelle infection antérieure ? Statut sérologique?
6. relation dose-réponse: sans doute sans pertinence dans le cas présent ;
7. cessation: non pertinente pour l'individu ;
8. analogie avec d'autres maladies pour la relation cause-effet - lien avec des dommages neurologiques et calcifications dans le cadre d'autres infections (TORCH[12]).

L'association Zika-microcéphalie a été compilée une première fois dans le *New Engl J Med* le 28 mars 2016 (Broutet et al., 2016) et est disponible dans l'Annexe 2. Dans une revue récente plus fouillée (15 avril 2016) également publiée dans le *N Engl J Med*, (Rasmussen et al. 2016), les auteurs concluent que les 4 premiers critères majeurs de Bradford Hill sont dorénavant remplis avec l'évidence actuelle et que donc le lien causal entre le virus Zika et les microcéphalie/malformations cérébrales congénitales est formellement établi.

[12] *Toxoplasmosis, Other agents, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes Simplex*

Dans la même revue, un autre set de 7 critères (Shepard), servant de structure de référence scientifique pour spécifiquement démontrer l'action tératogène d'un agent, est évalué en détail également. Les auteurs démontrent que les critères 1, 3 et 4 sont remplis, permettant de conclure aussi qu'il y a un lien causal entre infection prénatale par Zika et microcéphalie/malformations cérébrales. Selon eux, l'absence de démonstration expérimentale formelle dans un modèle animal (critère 5) est « compensée » en quelque sorte par l'absence d'explication alternative. Les 2 tableaux récapitulatifs (Bradford Hill et Shepard) sont disponibles dans l'Annexe 3.

NB : Informations complémentaires de la surveillance épidémiologique des malformations cérébrales/microcéphalies rapportées à l'OMS (http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/):

- 6.000 cas de microcéphalie/malformations cérébrales ont été rapportés au Brésil au cours des 6 derniers mois (incidence de l'ordre de 2,8 sur 10.000 naissances vivantes dans les provinces dans lesquelles le virus Zika est endémique, par rapport à 0,6 cas/10.000 dans les provinces brésiliennes exemptes d'une transmission du virus Zika ; dans environ 950 de ces cas, une infection congénitale et/ou infection récente à virus Zika a été confirmée).
- Incidence accrue de microcéphalies/malformations cérébrales en Polynésie française pendant l'épidémie Zika (Cao-Lormeau et al., 2016).
- 50 cas de microcéphalie en Colombie depuis janvier 2016, dont 8 cas dans lesquels une infection à virus Zika a été confirmée.
- 2 cas chez des voyageurs : un aux États-Unis et un en Slovénie (tous les deux ont été contaminés au Brésil).

On peut donc conclure comme l'OMS (« situation report », 31 mars 2016) qu'il y a un fort consensus dans la communauté scientifique pour accepter le lien causal entre Zika et anomalies fœtales, et même que ce lien est dorénavant considéré comme définitivement avéré pour la plupart des experts.

- **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)**

A l'heure actuelle, les études écologiques, rapports de cas, études cas-témoins et de cohorte rétrospectives apportent les indications suivantes quant à une association entre le virus Zika et le SGB:

1. relation temporelle
    a. Association écologique et agrégats de cas démontrés en Polynésie française et d'autres îles du Pacifique (Mallet et al.,2016 ; Craig et al., 2016 ; WHO, 2016), suite à l'épidémie de Zika.
    b. Étude cas-témoins rétrospective en Polynésie française (Cao-Lormeau et al., 2016) : sur 42 cas de SGB, 41 (98%) présentaient des anticorps neutralisants contre le virus Zika, à comparer avec 56 % dans le groupe témoin (non-fébrile). Il n'y avait par contre aucune différence dans la fréquence des anticorps anti-dengue entre les cas (SGB) et les témoins. En outre l'atteinte polyneuropathique était assez particulière/inhabituelle. Faiblesses de l'étude: possibilité de réaction croisée dengue-Zika avec les tests sérologiques employés ; pas d'investigation systématique d'autres étiologies possibles.

2. plausibilité biologique
    a. Rapports de cas : Polynésie française (Oehler et al., 2014 ; Cao-Lormeau et al., 2014 ; Thomas et al., 2016).
    b. Compilation de rapports de cas (Broutet et al., 2016).
3. cohérence/consistance - absence de clarté, mais des données similaires émergent en Amérique latine
4. force de l'association - pas encore de cohortes prospectives
5. exclusion d'explications alternatives - souvent insuffisamment envisagées et investiguées dans les descriptions de cas
6. relation dose–réponse : non pertinente
7. cessation : non pertinente pour l'individu
8. analogie avec d'autres maladies pour la relation cause-effet - association élevée du SGB avec les infections en général ; également souvent décrite dans le cadre des infections à *flavivirus*.

Une description détaillée par Broutet et al. (2016) de l'ensemble des cas rapportés – tant au niveau individuel qu'à l'échelle de la population - du SGB (et de la microcéphalie) associés Zika est disponible dans l'Annexe 2.

NB : Informations complémentaires de la surveillance épidémiologique du SGB rapportées à l'OMS (http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/):

- Incidence accrue du SGB depuis le début de l'épidémie par rapport aux années précédentes en Polynésie française (n = 42, multiplication par 20; 0,24 sur 1.000 infections à virus Zika), Brésil (n = 1.439, augmentation de 19 %), Colombie (n = 258), San Salvador (n = 110), Venezuela (n = 578), Suriname (n = 10).
- Une maladie de type Zika a été présente chez une proportion importante de ces patients et dans certains cas, une infection récente à virus Zika a été confirmée.
- Deux cas ont été rapportés dans lesquels d'autres complications neurologiques ont été mises en relation avec une infection confirmée à virus Zika : un cas de myélite aiguë en Guadeloupe (Mécharles et al., 2016) et un cas de méningoencéphalite en France (Carteaux et al., 2016).

En conclusion, en ce qui concerne le SGB et d'autres syndromes neurologiques, un lien épidémiologique existe à ce jour principalement entre l'épidémie de Zika et le nombre accru de cas du SGB dans différents pays. Le niveau de preuve scientifique à ce stade est moins convainquant que pour les malformations fœtales (données uniquement rétrospectives), même si la plupart des experts reconnaît qu'un lien causal est très vraisemblable. On ne dispose toutefois d'aucune information précise sur la proportion réelle du SGB chez les patients atteints de Zika, et dans quelle mesure le risque est plus élevé que pour d'autres maladies infectieuses ou d'autres arboviroses circulantes (dengue, chikungunya, West Nile virus, etc.)

Le CSS considère donc que l'état actuel des connaissances est largement suffisant pour formuler des recommandations spécifiques à l'attention des femmes enceintes ou avec un désir actif de grossesse et leur déconseiller un voyage ou un séjour dans les pays où une épidémie à Zika sévit (cf. recommandations).
Par contre, le risque de SGB lié au virus Zika et la preuve de ce lien sont trop faibles à ce stade pour déconseiller à la population générale de voyager dans les régions épidémiques.

V REFERENCES

Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC, et al. Fatal Zika virus infection in girl with sickle cell disease, Colombia [letter]. Emerg Infect Dis. 2016 May

Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, Brugnaro P, Palù G. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. Euro Surveill. 2016;21(10)

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):20751.

Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MU, German M, Creatore MI, Kulkarni MA et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. Lancet. 2016;387(10016):335-6.

Brasil P, Pereira JP, Gabaglia CR, Damasceno L, Wakimoto M, Nogueira RMR, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. N Engl J Med. 2016.

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

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. Published Online February 17.

Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. Lancet. 2014;384(9954):1571-2.

Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J et al. Articles Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet. 2016;6736(16).

Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. N Engl J Med. 2016 Mar 9.

Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. Lancet Neurol 2013;12(9):906-19

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;S0140.

CDC – Center for Disease Control and Prevention. MMWR – Morbidy and mortality Report. 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. http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm

CDC - Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Internet:
http://www.cdc.gov/zika/qa/gbs-qa.html
http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/question-answers.html
http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1er.htm?s_cid=mm6506e1er_w
http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0325-zika-virus-recommendations.html

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms, diagnosis and tratment; 2016. Internet: http://www.cdc.gov/zika/symptoms/

Craig AT, Butler MT, Pastmore R, Beverley J. Update on Zika virus transmission in the Pacific islands , 2007 to February 2016 and failure of acute flaccid paralysis surveillance to signal Zika emergence in this setting. 2016, Feb 19.

Dick GWA. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46(5):521-534.

Dick, G.W.A.; Kitchen, S.F.; Haddow AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity.Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46(5):509-520.

Driggers R, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. NEJM. 30 March 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..

ECDC. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic : potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. First update - 21 January 2016. 2016;(January):1-2016.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Rapid risk assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update) *4th Rapid Risk Assessment, 9 March 2016* 2016. Internet: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Fachsheet for health professionnels; 2016. Internet: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control- ECDC Zika virus outbreak - web site last update 21 March 2016.

Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat. N Engl J Med. 2016;374(7):601-4.

FDA – Food and Drug Administration. Recommendations for Donor Screening, Deferral, and Product Management to Reduce the Risk of Transfusion-Transmission of Zika Virus Guidance for Industry; 2016. Internet: http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm486360.pdf

Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 2014;137(Pt 1):33-43.

Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis. 2011;17(5):880-2.

Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika; 2016. Internet:
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20160105_zikaactualisationmodpec.pdf

Huzly D, Hanselmann I, Schmidt-Chanasit J, Panning M. High specificity of a novel zika virus elisa in european patients after exposure to different flaviviruses. Eurosurveillance, Volume 21, Issue 16, 21 April 2016.

IMT – Institut de Médecine Tropicale - Mise en garde relative au virus Zika; 2016. Internet : http://www.itg.be/itg/generalsite/Default.aspx?WPID=691&MIID=637&IID=467&L=F

IMT- Institut de Médecine Tropicale; 2016. http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Fzika.pdf

ISP – Institut Scientifique de Santé Publique. Infection à virus Zika; 2016. Internet : https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Pages/Zika.aspx

Mallet HP, Vial AL, Musso D. Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie française, 2013-2014. French Polynesia outbreak of Zika in French Polynesia, 2013-2014. Bull d'Information Sanit Epidémiologique Stat. 2015;13:1-5. (In French.).

Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. Lancet 2016;387: 1481.

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(06):159-160.

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(08):211-214.

Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mrazet J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. N Engl J Med. 2016: 374:951-958.

Monaghan AJ, Morin CW, Steinhoff DF, Wilhelmi O, Hayden M, Quattrochi DA, et al. On the Seasonal Occurrence and Abundance of the Zika Virus Vector Mosquito Aedes Aegypti in the Contiguous United States. PLoS Curr 2016;8.

Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. Euro Surveill. 2014;19(14): 20761. Erratum in: Euro Surveill. 2014;19(15): 20771.

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. Erratum in: Emerg Infect Dis. 2015;21(3):552.

Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014;19(9):7-9. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720.

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.

OMS – Organisation mondiale de la Santé; 2016.
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/fr/

PAHO – Pan American Health organization; 2016.
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11585&Itemid=41688&lang=en

Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(12):315-22.

Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. N Engl J Med. 2016 (march 30) 10.1056/NEJMra1602113.

RAG – Risk Assessment Group. Infection à virus Zika (ZIKV) ; 2016.
https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/201601_infofiche%20ZIKA.pdf

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen L. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. Special Report. N Engl J Med. April 24, 2016.

Reefhuis J, Gilboa SM, Johansson MA, Valencia D, Simeone RM, Hills SL et al. Projecting Month of Birth for At-Risk Infants after Zika Virus Disease Outbreaks. Emerg Infect Dis. 2016;22(5).

Roze B, Najioullah F, Ferge JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barre syndrome on Martinique, January 2016. Euro Surveill 2016;21(9).

Sarmiento-Ospina A, Vásquez-Serna H., Jimenez-Canizales C., Villamil-Gómez W, Rodriguez-Morales A. Zika virus associated deaths in Colombia. Lancet Infect Dis.2016 Volume 16 , Issue 5 , 523 – 524.

Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(2).

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, 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.

Smith DW, Mackenzie J. Zika virus and Guillain-Barré syndrome: Another viral cause to add to the list. Lancet 2016: Epub 2016 Feb. 29

Soares de Araújo JS, Regis CT, Gomes RGS, Tavares TR, dos Santos CR, Assunção PM et al. Microcephaly in northeastern Brazil: a review of 16.208 births between 2012 and 2015. Bull World Health Organ. 2016;(February).

Thomas DL, Sharp TM, Torres J, Armstrong PA, Munoz-Jordan J, Ryff KR et al. Local Transmission of Zika Virus — Puerto Rico, November 23, 2015–January 28, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(6):154-158.

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).

WHO – World Health Organization. WHO Zika situation report Neurological syndrome and congenital anomalies 2016.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1

WHO – World Health Organization . WHO Zika situation report 31 mars 2016.
(http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/).

WHO - World Health Organization. WHO Zika virus microcephaly and guillain-barré syndrome. 2016;2016 (February 20, 2016). http://who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf?ua=1.

WHO - World Health Organization. WHO; 2016.
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/fr/

WHO – World Health Organization. Emergencies preparedness, response. Guillaume-Barré syndrome – Colombia and Venezuela; 2016.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : composition et fonctionnement).

Tous les experts ont participé ***à titre personnel*** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : conflits d'intérêts).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Emmanuel BOTTIEAU** et le secrétariat scientifique a été assuré par Jean-Jacques DUBOIS et Muriel BALTES.

BOTTIEAU Emmanuel	Infectiologie, maladies tropicales, médecine du voyage	IMT
CALLENS Steven	Infectiologie, médecine interne	UZ Gent
DE MOL Patrick	Microbiologie médicale, hygiène hospitalière, pédiatrie	CHU-ULg
DEHAENE ISABELLE	Gynécologie - obstétrie	UZGent.
LEONARD Philippe	Infectiologie, maladies tropicales, médecine du voyage	CHU Liège
MANIEWSKI Ula	Maladies tropicales, médecine du voyage.	IMT
MERCKX Mireille	Gynécologie, obstétrique	UZ Gent, AZ Portaels
MUYLLE Ludo	Sang, tissus et cellules, biovigilance	AFMPS; UA; UZA
TOURNAYE Herman	Gynécologie, médecine reproductive	UZ Brussel
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie, santé publique et vaccinologie	UA
VANDENBERGHE Griet	Gynécologie, obstétrie	UZGent
VAN DER LINDEN Dimitri	Infectiologie pédiatrique	UCL
VAN ESBROECK Marjan	Maladies tropicales, microbiologie médicale	IMT
VAN LAETHEM Yves	Médecine du voyage	CHU Saint-Pierre

Les experts suivants ont réalisé un *peer review* de l'avis mais n'ont pas participé à l'approbation de l'avis.

GLUPCZYNSKI Gérald	Microbiologie médicale, Prévention des infections liées aux soins	UCL- CHU Mont-Godinne

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

REYNDERS Daniel DE GROOF Dirk	*General Services International Relations and Public Health Emergencies*	SPF Santé Publique

VII ANNEXES

Annexe 1* : Muggenwerende maatregelen (mesures anti-moustiques)* (A appliquer la journée) – www.itg.be

I. MUGGENWERENDE MAATREGELEN

De malariamug steekt uitsluitend tussen valavond en dageraad. Het is niet omdat men geen muggen waarneemt, dat er geen muggen aanwezig kunnen zijn (anophelesmuggen zoemen nauwelijks).
Het verhinderen van contact met de malariamug is op zich al een zeer doeltreffende maatregel in de preventie van malaria en is bijzonder nuttig bij jonge kinderen.

A. Algemene maatregelen

Men dient 's avonds en 's nachts te verblijven in een kamer waarvan de vensters en verluchtingsgaten afgedekt zijn met **gaas** dat geen muggen doorlaat. Ook de openingen voor airconditioning dienen afgeschermd te worden met **gaas**.
N.B. Airconditioning vermindert het agressief gedrag van de muggen maar weerhoudt ze niet altijd om te steken. Verblijf in kamers met airconditioning neemt dus niet weg dat de overige maatregelen tegen muggenbeten ook nog in acht genomen moeten worden.

- Men kan een insecticide op basis van pyretrum verspreiden door **verstuiving** (spuitbus), **verdamping** (door elektrisch verwarmde plaatjes: ofwel tijdens de dag in een goed afgesloten kamer (terwijl men er niet in verblijft) ofwel 's nachts tijdens het slapen mits er een goede ventilatie is).
- 's Avonds buiten de woning dient men kleren te dragen die **zoveel mogelijk de armen en benen bedekken.** Lichtgekleurde kledij doet de muggen makkelijker opmerken.

B. Insektenrepellents

Insektenrepellents bevatten een product dat insekten afstoot, zonder ze te doden. Deze produkten worden op de niet bedekte delen van de huid aangebracht. Indien ook zonnecrème wordt gebruikt dient men eerst de zonnecrème aan te brengen (aan een hogere factor) en daarna de muggenrepellent. Vergeet de enkels en de voeten niet! Algemeen worden volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen en in het bijzonder bij kinderen en zwangeren:

- Vermijd overdadig insmeren en voorkom contact met de lippen, de mond, de slijmvliezen en de ogen, en ook met beschadigde of geïrriteerde huid (wondjes, eczeemvlekken, ernstige zonnebrand). Indien er toch product op deze plaatsen werd aangebracht, spoel het dan onmiddellijk af met water.
- Smeer het hele blootgestelde oppervlakte in, maar gebruik net genoeg product
- Niet aanbrengen op de kinderhanden om te verhinderen dat het product zo in contact zou komen met de mond of de ogen en
- Was het product af wanneer het niet meer nodig is.

* Repris tel quel d'après : www.itg.be - existe également en anglais – une version française suivra.

- Bewaar deze producten ver buiten bereik van kinderhandjes.

Welke produkten worden aanbevolen ?

Deet (diethyl-m-toluamide – nu N,N-diethyl-3-methylbenzamide genoemd) zoals MoustiMug®, Z-stop®, Anti-M®, OTC-repellent®, Mouskito®, Care Plus® Deet en andere producten. Dit product is best gekend, maar tast kunststoffen aan. De optimale concentratie voor Deet ligt tussen 20 en 50% in de tropen; hoe hoger de concentratie, hoe langer de werkingsduur, wat handig in het gebruik is. Concentraties lager dan 20% hebben een te korte werkingsduur. Bepaalde preparaten bevatten 50% - 100% Deet, maar vanaf 50% neemt de werkingsduur niet beduidend meer toe en hogere concentraties hebben dus geen bijkomend klinisch voordeel.

De werkingsduur van Deet-producten is doorgaans korter dan aangegeven op de verpakking, en ze dienen zo nodig herhaaldelijk aangebracht te worden, gemiddeld om de 4-6 uur (DEET 20-30% geeft maar 4 à 6 uur bescherming; een hoger percentage DEET 40-50% geeft tot ongeveer 8 uur bescherming, men komt de nacht of zelfs een lange avond niet door met één applicatie!). In de toekomst zullen er wellicht nieuwe preparaten met vertraagde Deet-afgifte geïntroduceerd worden, met een veel langere werkingsduur (op dit ogenblik kan bijv. Ultrathon® crème met een doeltreffendheid van 12 uur op sommige plaatsen verkregen worden) en met veel minder kans op cutane resorptie.

De meeste internationale richtlijnen over reizigersgeneeskunde (CDC, UK, BEH) laten het gebruik toe bij **kinderen** vanaf de leeftijd van 2 maanden, hoewel de WHO het gebruik van DEET afraadt onder de leeftijd van 2 jaar. Voor kinderen en **zwangere vrouwen** worden concentraties tussen 20 en 30% aanbevolen. Bij jonge kinderen onder 2 jaar wordt aanbevolen het product slechts 1x per dag aan te brengen.

Niet-Deet-bevattende insectenrepellents zijn minder onderzocht.

- Producten op basis van **(p)icaridine** (Care-Plus® Repel-it; Parazeet®) zijn goede en veilige producten en tasten kunststoffen niet aan. (P)icaridine mag worden gebruikt vanaf de leeftijd van 2 jaar. Het gebruik bij zwangeren is toegestaan maar weinig gedocumenteerd.
- Producten op basis van **IR3535** (o.a. Cinq sur Cinq®, Moustidose®) zijn goed en veilig. Sinds kort bestaat een formule met 30% en 35% op de markt waardoor de werkingsduur de werkingsduur van DEET 30-50% benadert (volgens de verpakking tot maximaal 8 uur). Voor kinderen jonger dan 2 jaar mag de formule tot 25% worden gebruikt. Het gebruik bij zwangeren is toegestaan maar weinig gedocumenteerd.

- Producten op basis van het **citrodiol-extract van eucalyptusolie** (ook genoemd p-menthane 3,8 diol of PMD) (Care Plus® Natural, Mosegor®/Mosiguard®) werken in feite maar kort, en moeten dus veel frequenter worden aangebracht. Het gebruik bij jonge kinderen vanaf 6 maanden is toegestaan volgens de Franse guidelines (volgens CDC vanaf 3 jaar). Bij zwangeren mag dit product niet worden gebruikt.

Al deze producten zijn eveneens matig actief tegen vlooien en teken.

Andere alternatieven zijn momenteel niet aan te bevelen. Producten op basis van plantaardige stoffen zijn immers maar zeer kortdurend werkzaam (bijvoorbeeld citronella is maar enkele minuten werkzaam).Ook armbandjes met daarop een insektenrepellent zijn niet voldoende werkzaam.

.

Apparaatjes die door (ultra)geluid de muggen op afstand (zouden) houden, zijn waardeloos! Van de inname van vitamine B1 heeft men nooit de doeltreffendheid kunnen bewijzen.

C. Geïmpregneerd muggennet

Een **vooraf door de fabrikant geïmpregneerd muskietennet** geniet de voorkeur en is doeltreffender dan een niet geïmpregneerd muskietennet of een zelf geïmpregneerd muskietennet. Hierdoor worden de muggen die op het net neerstrijken gedood vooraleer ze kunnen steken. Bovendien worden ook de in de kamer aanwezige muggen weggejaagd of gedood. Indien een geïmpregneerd muggennet over een wiegje gebruikt wordt, moet men er voor zorgen dat de baby het net niet kan vastgrijpen en erop kan zuigen.
Bij het zelf impregneren is de kwaliteit meestal ondermaats en vormt de behandeling een onnodig risico voor persoonlijke veiligheid en milieu. De werkzaamheid van een zelf geïmpregneerd muggennet is veel korter (maximaal 6 maanden voor permethrine, 500 mg/m^2 tot 12 maanden voor deltamethrine, 25 mg/m^2 actief product) en er zijn voor deze toepassing geen geregistreerde produkten meer verkrijgbaar op de Belgische markt. Hopelijk zullen in de nabije toekomst verbeterde geïmpregneerde muggennetten beschikbaar zijn in België, waarbij het insecticide in de vezels verwerkt zit en daardoor de werkingsduur nog verlengt (Long Lasting Impregnated Nets (LLIN), o.a. PermaNet®).

Deltamethrine

Deltamethrine is niet officieel beschikbaar in België. In vele Afrikaanse landen is het wel gecommercialiseerd onder de naam K-O TAB® Aventis (insecticidetabletten), dat specifiek bedoeld is voor de impregnatie van muggennetten, maar niet voor katoenen netten.

Permethrine

Permethrine was tot voor kort te verkrijgen in een aantal gespecialiseerde handelszaken o.a. onder de naam Care Plus® Klamboe Impregneerset van de firma Tropenzorg. Permethrine is nog verkrijgbaar in sommige grote drogisterijen, maar die producten zijn niet geregistreerd voor het impregneren van muggennetten. Sommige professionele outdoorwinkels importeren permethrine vanuit het buitenland (bv No Bite®).

Deze producten zijn zeer toxisch voor vissen, dus moeten naar het containerpark gebracht worden en zeker niet bij het rioolwater of in een rivier worden gegoten!

C. Kleding behandeld met repellent of insekticide

Repellent op de kleding

Er bestaan verschillende repellents om op kleding aan te brengen, maar repellents werken zeer weinig op afstand en zijn minder doeltreffend wanneer ze enkel op de kleding zijn aangebracht. Deet doet synthetische stoffen (o.a. brillen) bovendien oplossen. (P)icaridine tast kunststoffen niet aan.

Met insekticiden behandelde kleding

Er bestaan vooraf geïmpregneerde kledingstukken en kledingstukken waarvan permethrine in het fabricageproces van de stof verwerkt is en daardoor volgens de fabrikant tientallen wasbeurten werkzaam zou blijven zoals Nosi Life®, Colombia Bug Shield®. Tot voor kort kon men permethrine sprays en impregneersets voor kleding kopen in de meeste outdoorwinkels, maar deze produkten zijn in België uit de handel gehaald wegens te belastend voor het milieu en vooral voor vissen (in sommige professionele outdoorwinkels worden ze geïmporteerd). Hier gelden dezelfde opmerkingen als voor het impregneren van muggennetten.

Annexe 2: Cas individuels et à l'échelle de la population de SGB et de microcéphalie associés à une infection au virus Zika (Broutet et al., 2016)

Studies of Guillain–Barré Syndrome or Microcephaly in Association with Zika Virus Infection, According to Study Design and Date of Publication.*

Study Type	Countries (Yr of Publication)	No. of Studies	Main Findings	Strengths	Weaknesses
Guillain–Barré syndrome					
Ecologic	French Polynesia (2015), Pacific Islands (2016)	2	French Polynesia: 8750 suspected Zika cases; 52% of 885 tested Zika-positive in saliva or blood; 73 with neurologic or autoimmune complications, including GBS; Pacific islands: AFP surveillance in children not associated with Zika emergence	French Polynesia: temporal ecologic association; studies cover several Pacific island countries	Mostly clinical diagnoses; AFP surveillance in children only and aggregated to yearly level
Surveillance	Brazil, Colombia, El Salvador, Venezuela (2016)	1	GBS cases in countries with reported Zika virus circulation: Brazil, 1708; Colombia, 201; El Salvador, 118 in 6 wk (vs. monthly average of 15); Venezuela, 252 in 1 mo	Covers multiple countries in the Americas	Ecologic association; no report of numbers of Zika cases; inconsistent or no GBS comparison data
Case reports	French Polynesia (2014), Puerto Rico (2016)	2	Patients with rash followed by GBS diagnosis; serum positive for ZIKV IgM; some other infections excluded in one case	Laboratory-confirmed ZIKV infections	Other infections not completely excluded
Case–control	French Polynesia (2016)	1	Cases: 42 people hospitalized with GBS during Zika outbreak; control group 1: 98 hospital inpatients with nonfebrile illness in same period; control group 2: 70 patients with RT-PCR–confirmed ZIKV infection; comparison of ZIKV antibodies, GBS vs. control group 1: OR, 59.7 (95% CI, 10.4–∞).	Two control groups; strong association	Cross-reactivity between DENV and ZIKV; few other infections investigated
Microcephaly					
Ecologic	Brazil: Paraíba, Bahia (2016)	2	Paraíba: retrospective review 2012–2015: 16,208 births; higher-than-expected (2–8%) incidence of microcephaly; Bahia: ecologic association between reports of acute rash, March–June 2015 and microcephaly cases October 2015–January 2016	Temporal associations; large number of births; Bahia data suggest association with late first and early second trimester	Ecologic associations only; no confirmed Zika cases; alternative explanations not excluded
Case reports or case series	French Polynesia (2015)	1	Retrospective review of 2013–2014 Zika outbreak period: 17 cases of congenital brain malformations, including microcephaly	Temporal association with Zika outbreak; other congenital brain abnormalities observed	No documented maternal infection; retrospective; most not tested for ZIKV; no control group
Case reports or case series	Brazil: several states (2015–2016)	11	93 Cases of microcephaly, 70 with history of maternal symptoms (laboratory-confirmed in 1 of 3 tested); 9 with ZIKV in amniotic fluid, fetal or neonatal brain; 4 with ZIKV in brain but not other organs	Biologic evidence of ZIKV in fetal or neonatal brain tissues and neurotropism	Most maternal ZIKV exposures were self-reported; other congenital infections not always excluded; no control group
Case reports or case series	Various countries (2016)	1	9 Women returning to United States from Zika-affected countries, August 2015–February 2016; all reported symptoms, all laboratory-confirmed recent ZIKV infection; 2 early pregnancy losses, 2 terminations, 1 microcephaly, 2 healthy newborns, 2 still pregnant	Temporal association; biologic evidence of maternal ZIKV infections	Alternative explanations not excluded; no control group
Cohort study	Brazil: Rio de Janeiro (2016)	1	88 Women with rash during pregnancy, 72 ZIKV-positive on RT-PCR; ultrasound normal in all 16 ZIKV-negative women; ultrasound abnormal in 12 of 42 ZIKV-positive women at all stages of pregnancy (29%); microcephaly mostly in association with intrauterine growth restriction	Temporal association; biologic evidence; strong association with abnormal ultrasound or neonatal outcome	Small study; control group presumed to have other causes for rash; some congenital infections not excluded

* References and a more detailed version of this table are provided in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org. AFP denotes acute flaccid paralysis, CI confidence interval, DENV dengue virus, GBS Guillain–Barré syndrome, OR odds ratio, RT-PCR reverse transcription–polymerase chain reaction, and ZIKV Zika virus.

MC	Case series[13]	French Polynesia (2015)	NR	Retrospective review of 2013-2014 Zika outbreak period found 17 cases of fetal or neonatal brain malformations. Twelve had cerebral malformation and 5 had signs of brainstem dysfunction. No maternal illness. Four women tested for flaviviruses were IgG positive. Other investigations ongoing. No other information.	No documented maternal ZIKV infection; IgG for flaviviruses not specific for ZIKV. Retrospective.	
MC	Case series[14]	Brazil, Recife (2016)	10	Infants with clinical microcephaly, CT confirmed cerebral calcifications and ophthalmological findings (macular changes and optic nerve abnormalities). Seven mothers reported rash, malaise, and arthralgia during pregnancy (6 in first trimester). Serum negative in all infants for toxoplasmosis, rubella, CMV and HIV.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms	Infant TORCH screen negative; imaging of congenital brain abnormalities
MC	Case series[15]	Brazil, Recife (2016)	3	Infants with clinical microcephaly, CT confirmed cerebral calcifications and ophthalmological abnormalities. One mother reported rash and arthralgia in first trimester. Serum negative for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV, syphillis, and HIV in all mothers and infants. Different cases from ref [14].	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms	Infant TORCH screen negative; imaging of congenital brain abnormalities
MC	News release[16]	Brazil/ USA, Hawaii (2016)	1	Baby born with microcephaly in Hawaii. Laboratory confirmation of past Zika infection. Mother lived in Brazil in first half of pregnancy in May 2015. No other information available.	No maternal history of ZIKV infection. Other infections not investigated	Laboratory confirmed ZIKV infection in newborn
MC	Surv[16]	Brazil, Ceara (2016)	1	Neonatal death five minutes after birth. Fetal ultrasound 5 days before birth showing microcephaly (190mm head circumference), fetal anasarca and polydramnios. Presence of Zika genome in blood and tissues samples of the newborn.	No maternal information. Other infections not investigated	Laboratory confirmed ZIKV infection in newborn
MC	Case series[17]	Brazil, 8 states (2016)	35	35 Infants with clinical microcephaly, 27 with CT or ultrasound showing brain abnormalities including calcification and 9 with lissencephaly, pachygyria or arthrogryposis. 26 mothers reported rash during pregnancy (21 in first, 5 in second trimester). Serum negative in all infants for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV and syphilis infections. Results of CSF testing for ZIKV pending.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms	TORCH excluded in infants and mothers; imaging of congenital brain abnormalities
MC	Case series[18]	Brazil, Paraiba (2016)	8	Two pregnant women, fetal microcephaly, brain calcifications, CNS and ophthalmological anomalies found at 29 and 30 weeks gestation. Mothers reported symptoms, serum negative for ZIKV, amniotic fluid positive by RT-PCR. Six infants with microcephaly diagnosed with Zika virus (test not reported), all mothers symptomatic during pregnancy. Fetal ultrasound showed brain calcifications in 3, 1 had arthrogryposis.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Other infections not investigated	Laboratory confirmed ZIKV in amniotic fluid; imaging of congenital brain abnormalities
MC	Case series[19]	Brazil, Bahia (2016)	29	Neonates with microcephaly, 10 with ophthalmological abnormalities. Twenty three mothers with rash, fever or arthralgia during pregnancy. Maternal serum negative for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV syphilis, and HIV.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Clinical diagnosis of microcephaly	Several congenital infections excluded in mother
MC	Case report[20]	Brazil, Rio Grande do Norte/ Slovenia (2016)	1	Woman with fever, myalgia and rash at 13 weeks gestation. Weeks 14 and 20, normal ultrasound. Returned to Slovenia week 28; weeks 29 and 32, growth retardation, microcephaly and calcifications on ultrasound. Pregnancy terminated at week 32. Maternal IgG for ZIKV, DENV, YFV, WNV, TBEV positive. Autopsy, small brain stem and cerebellum, and placental calcifications. ZIKV only in fetal brain tissue by RT-PCR, flavivirus particles on electron microscopy. Fetal brain tissue negative for DENV, yellow fever virus, West Nile virus, and tick-borne encephalitis, CHIKV, lymphocytic choriomeningitis, CMV, rubella, varicella zoster virus, HSV, parvovirus B19, enteroviruses, and toxoplasmosis. Genetic syndromes excluded on clinical history.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Other flavivirus infection not excluded.	Many congenital infections excluded; imaging of congenital brain abnormalities. Laboratory confirmed ZIKV in fetal brain, virus sequenced.
MC	Case series[21]	Brazil, Paraiba (2016)	2	Case 1, pregnant woman with itching, fever, myalgia 18 weeks gestation. Week 16, ultrasound normal; weeks 21 and 27 weeks, microcephaly and calcifications. Case 2, pregnant women with Zika-like symptoms week 10. Week 25, microcephaly on ultrasound. Week 28, all maternal serum and urine negative for ZIKV and Zika IgM, amniotic fluid positive for ZIKV by RT-PCR and Zika IgM by ELISA. All samples negative for DENV and CHIKV by RT-PCR, and IgM/IgG negative for dengue and chikungunya, negative for toxoplasmosis, rubella, CMV, HSV, HIV, syphilis, measles, and parvovirus B19.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms.	Many congenital infections excluded in infant; imaging of congenital brain abnormalities; laboratory confirmed ZIKV in amniotic fluid, virus sequenced.

MC	Case series[22]	Brazil, Rio Grande do Norte (2016)	2	Post-mortem samples of brain tissue and placenta from 2 neonates with microcephaly. Neonatal brain tissue positive for ZIKV by RT-PCR and immunohistochemistry. Histopathology of brain included calcifications, gliosis, cell degeneration and gliosis. Other autopsy tissue samples normal. Both mothers had fever and rash during first trimester. Additional report of 2 miscarriages (11 and 13 weeks); placental tissue from 1 miscarriage showed calcification of villi.	Diagnosis of maternal ZIKV infection based on self-reported clinical symptoms. Other infections not investigated in mothers of neonates who died.	Histopathological diagnosis of congenital brain abnormalities
MC	Case report[23]	Brazil, Bahia (2016)	1	Pregnant woman with low fetal weight at 18 weeks gestation. Week 4, serum negative for HIV, HTLV and hepatitis C, IgM negative and IgG positive for toxoplasmosis, rubella and CMV; week 14, ultrasound normal. No symptoms of Zika-like illness or familial congenital disorders. Weeks 26 and 30, ultrasound microcephaly, hydranencephaly and calcifications. Week 32, fetal death. Cerebral cortex, medulla oblongata, CSF and amniotic fluid positive for ZIKV by RT-PCR. Heart, lung, liver, vitreous body of the eye and placenta tissue samples negative for ZIKV by RT-PCR.	No maternal history of ZIKV infection.	Several congenital infections excluded in mother; imaging of congenital brain abnormalities; laboratory confirmed ZIKV infection in fetal brain tissues
MC	Case series[24]	American Samoa, Brazil, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, Mexico, Puerto Rico, Samoa/ USA (2016)	9	Nine women who had symptoms compatible with Zika virus disease and laboratory confirmed infection during pregnancy whilst living in countries with local transmission of Zika virus. All followed up in the U.S. Zika virus infection during pregnancy was associated with a range of outcomes, including early pregnancy loss, microcephaly and apparently healthy infants. Six pregnant women acquired the infection during the first trimester of pregnancy, two during the second and one during the third trimester. Among the six women who reported symptoms during the first trimester there were two early pregnancy losses, two elective terminations, and delivery of a live born infant with microcephaly. Zika virus RNA was detected in both fetal remains from the women with early pregnancy loss. In one case of elective pregnancy termination, amniocentesis was performed and Zika virus RNA was detected by RT-PCR and a fetal ultrasound previous to the termination revealed absence of corpus callosum, ventriculomegaly, and brain atrophy. In the baby born with microcephaly, Zika virus RNA was detected in the placenta by RT-PCR and immunohistochemistry. Case from Brazil probably same as ref. [16]	Small case series. Only 4 cases reported in detail, links to travel history are not clear.	Some mothers acquired infection in places different from Brazil.
MC	Cohort[25]	Brazil, Rio de Janeiro (2016)	72 with Zika	Cohort of 88 pregnant women with rash, 72 (88%) tested positive for ZIKV by RT-PCR, 16 tested negative. 42 of ZIKV-positive women and all ZIKV-negative women had ultrasound scans. 12/42 (29%) ZIKV-positive women had abnormalities vs. 0/16 (0%) of ZIKV-negative women. Abnormalities included intrauterine growth restriction with or without microcephaly, cerebral calcifications and abnormal amniotic fluid volume or placental blood flow. Abnormalities occurred at all gestational stages. Pregnancy outcomes included 2 early pregnancy losses, 2 fetal deaths after 30 weeks, 6 live births and 2 stillbirths.	Prospective cohort study supports strong association between ZIKV and adverse pregnancy outcomes. Maternal ZIKV laboratory confirmed. Complete follow up so far.	Women without ZIKV had other rash-causing illness; other congenital infections not excluded; not all ZIKV-infected women had ultrasound. Pregnancy outcomes for most women not yet known.

* AFP denotes acute flaccid paralysis; CHIKV, Chikungunya virus; CMV, cytomegalovirus; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computerized tomography; DENV, dengue virus; EBV, Epstein Bar virus; Ecol, ecological study; GBS, Guillain-Barré syndrome; HSV, herpes simplex virus; HTLV, human T-cell lymphotropic virus; MC, microcephaly; NR, not reported; RT-PCR, reverse transcription PCR; Surv, surveillance data study; TBEV, tick-borne encephalitis virus; TORCH, toxoplasmosis, rubella, CMV and HSV; WNV, West Nile virus; YFV, yellow fever virus; ZIKV, Zika virus.

Annexe 3: Critères de Shepard et de Bradford Hill pour la causalité Zika-malformations fœtales (Rasmussen et al., 2016)

Table 1. Shepard's Criteria for Proof of Teratogenicity in Humans as Applied to the Relationship between Zika Virus Infection and Microcephaly and Other Brain Anomalies.*

Criterion No.	Criterion	Evidence	Criterion Met?
1	Proven exposure to the agent at one or more critical times during prenatal development	On the basis of case reports, case series, and epidemiologic studies of microcephaly that are associated with laboratory-confirmed or presumed Zika virus infection, the timing of Zika virus infection associated with severe microcephaly and intracranial calcifications appears to be in the late first or early second trimester.[14-20]	Yes
2	Consistent findings by ≥2 high-quality epidemiologic studies, with control of confounding factors, sufficient numbers, exclusion of positive and negative bias factors, prospective studies if possible, and relative risk ≥6	On the basis of data from Brazil, the temporal and geographic association between Zika virus illness and cases of microcephaly is strong.[1] Two epidemiologic studies have been published. In a study in Brazil[14] that used a prospective cohort design, 29% of women with Zika virus infection at any time during pregnancy had abnormalities on prenatal ultrasonography, some of which have not been confirmed postnatally, In a study in French Polynesia,[2] retrospective identification of eight cases of microcephaly and the use of serologic and statistical data and mathematical modeling suggested that 1% of fetuses and infants born to women with Zika virus infection during the first trimester had microcephaly; the risk ratio in this analysis was approximately 50, as compared with the baseline prevalence of microcephaly. No other epidemiologic studies have examined this association to date.	Partially
3	Careful delineation of clinical cases; a specific defect or syndrome, if present, is very helpful	The phenotype has been well characterized in fetuses and infants with presumed congenital Zika virus infection, including microcephaly and other serious brain anomalies, redundant scalp skin, eye findings, arthrogryposis, and clubfoot.[15,20-23] The phenotype in some infants appears to be consistent with the fetal brain disruption sequence,[20,22] which has been observed after infection with other viral teratogens.[24]	Yes
4	Rare environmental exposure that is associated with rare defect	Reports of fetuses and infants with microcephaly who are born to women with brief periods of travel to countries with active Zika virus transmission are consistent with Zika virus being a rare exposure.[16,18,19] The defect, congenital microcephaly, is rare, with a birth prevalence of approximately 6 cases per 10,000 liveborn infants, according to data from birth-defects surveillance systems in the United States.[25]	Yes
5	Teratogenicity in experimental animals important but not essential	No results of an animal model with Zika virus infection during pregnancy and fetal effects have yet been published.	No
6	Association should make biologic sense	Findings are similar to those seen after prenatal infection with some other viral teratogens (e.g., cytomegalovirus, rubella virus).[26] Animal models have shown that Zika virus is neurotropic,[27,28] which supports biologic plausibility. Evidence that Zika virus infects neural progenitor cells and produces cell death and abnormal growth,[29] along with evidence of Zika virus in brains of fetuses and infants with microcephaly, on the basis of immunohistochemical staining and identification of Zika virus RNA and live virus,[16,17,19] provides strong biologic plausibility.	Yes
7	Proof in an experimental system that the agent acts in an unaltered state	This criterion applies to a medication or chemical exposure, not to infectious agents.	NA

* The criteria listed here were proposed by Shepard.[9] Criteria 1, 2, and 3 or criteria 1, 3, and 4 are considered to be essential, whereas criteria 5, 6, and 7 are helpful but not essential. Partial evidence is insufficient to meet a criterion. NA denotes not applicable.

Table 2. Bradford Hill Criteria for Evidence of Causation as Applied to the Relationship between Zika Virus Infection and Microcephaly and Other Brain Anomalies*

Criterion	Evidence	Criterion Met?
Strength of association	A recent epidemiologic study from French Polynesia suggests a strong association between prenatal Zika virus infection and microcephaly (estimated risk ratio, approximately 50).[2] The substantial increase in the number of cases of microcephaly and other brain anomalies that have been associated with the Zika virus outbreak in Brazil suggests a strong association.[1,2]	Yes
Consistency	Two epidemiologic studies, one from Brazil and one from French Polynesia,[2,14] support the association between prenatal Zika virus infection and microcephaly and other serious brain anomalies. The observed increase in the number of cases of microcephaly after outbreaks of Zika virus infection in Brazil and French Polynesia, as well as preliminary reports of cases in Colombia, support consistency.[1,2,42] Case reports of Zika virus infection in fetuses or infants with microcephaly or other brain anomalies who were born to mothers who traveled to areas of active Zika virus transmission support consistency.[16,18,19]	Yes
Specificity	Other causes of microcephaly exist; however, on the basis of clinical descriptions that are available for a small number of infants with presumed congenital Zika virus infection,[20] the clinical phenotype linked to the Zika virus appears to be an unusual form of microcephaly that is consistent with the fetal brain disruption sequence.	Yes
Temporality	Zika virus infection in mothers during pregnancy precedes the finding of microcephaly or other brain anomalies in fetuses or infants.[14-20] Zika virus outbreaks in Brazil and French Polynesia preceded the increase in the number of cases of microcephaly.[1,2]	Yes
Biologic gradient	Infection is a phenomenon that is either present or absent; there is no dose–response relationship. No data are available regarding whether women with an increased viral load have a higher risk of adverse pregnancy or birth outcomes.	NA
Plausibility	Findings are similar to those seen after prenatal infection with some other viral teratogens (e.g., cytomegalovirus and rubella virus).[26] Evidence that Zika virus infects neural progenitor cells and produces cell death and abnormal growth,[29] along with evidence of Zika virus in brains of fetuses and infants with microcephaly, on the basis of on immunohistochemical staining and identification of Zika virus RNA and live virus,[16,17,19] provides strong biologic plausibility.	Yes
Coherence	No results in an animal model of effects of Zika virus on pregnancy have yet been published, but animal models have shown that Zika virus is neurotropic,[27,28] a finding that is consistent with prenatal Zika virus infection causing microcephaly and other brain anomalies. Zika virus infects neural progenitor cells and produces cell death and abnormal growth,[29] a finding that is consistent with a causal relationship between Zika virus infection and microcephaly.	Yes
Experiment	No experimental animal model of Zika virus teratogenicity is available.	No
Analogy	No other flavivirus has been shown to definitively cause birth defects in humans,[4] but flaviviruses, Wesselsbron and Japanese encephalitis viruses, have been shown to cause stillbirth and brain anomalies in animals.[43] Findings are similar to those seen after prenatal infection with other viral teratogens (e.g., cytomegalovirus, rubella virus).[26]	Yes

* The criteria listed here were proposed by Hill.[40] We have updated a recent analysis by Frank et al.[41]

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.