

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

5 janvier 2016

Revu le 20 janvier 2016

Dans un contexte d'extension récente de la maladie due au virus Zika (Zika) en Amérique du Sud et en Amérique centrale depuis sa première apparition dans cette région du monde en 2015¹, ainsi que dans les îles du Cap Vert (Océan Atlantique), les îles Samoa (Océan Pacifique) et l'Indonésie, avec le constat, par les autorités brésiliennes, d'un nombre anormalement élevé de cas de microcéphalies contemporain de l'épidémie de Zika, le Directeur général de la santé a saisi le HCSP le 15 décembre 2015. Il souhaite pouvoir disposer d'une actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la stratégie de surveillance épidémiologique, à la stratégie de diagnostic, à la stratégie de prévention et à la prise en charge des patients atteints de Zika.

Pour répondre à cette demande et actualiser son avis, le Haut Conseil de la santé publique a notamment considéré les éléments rapportés par les autorités de santé du Brésil, par l'Organisation panaméricaine de la santé (PAHO) et par l'Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO), lesquelles recherchent un éventuel lien entre des arboviroses transmises par les moustiques *Aedes*, notamment le Zika, et les cas de microcéphalies constatées, sans pour autant exclure d'autres hypothèses.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants, disponibles en décembre 2015.

Alors que le virus Zika paraissait, lors des premières observations cliniques, relativement anodin, responsable de tableaux d'exanthèmes maculo-papuleux peu ou pas fébriles et d'évolution spontanément favorable, deux types de complications sévères ont été récemment décrites, probablement en lien avec l'infection par ce virus, sans que la preuve formelle n'ait encore été apportée :

- **Syndromes de Guillain-Barré (SGB).** D'abord décrits en Polynésie française avec une augmentation inhabituelle de cas : 42 cas en 16 semaines (*versus* 3 à 5 cas par an habituellement) dont 37 étaient consécutifs à un tableau évocateur d'infection à virus Zika, contemporains de l'épidémie de Zika de 2013-2014. Les résultats préliminaires (non encore publiés) d'une étude cas-témoins menée par la Polynésie française et l'Institut Pasteur de Paris sont en faveur d'une association entre infection à virus Zika prouvée par marqueurs sérologiques et survenue de SGB. Une augmentation notable des SGB est aussi actuellement décrite au Brésil.
- **Microcéphalies et anomalies du développement cérébral intra-utérin.** De façon quasi simultanée, le Brésil et la Polynésie française ont déclaré à l'OMS une augmentation importante d'anomalies du développement cérébral intra-utérin (microcéphalies au Brésil,

¹ Le ministère chargé de la santé a confirmé, le 19/12/2015, l'identification, en Guyane et en Martinique, de deux premiers cas de personnes contaminées par le virus Zika.

dysfonctionnements néonataux du tronc cérébral et malformations neurologiques fœtales en Polynésie française), contemporaine de leurs épidémies de Zika.

➤ **L'historique des épidémies de Zika**

Le virus Zika a été isolé pour la première fois d'un singe Rhésus en 1947 en Ouganda dans la forêt Zika. Ce virus a été isolé chez l'homme en 1952 en Ouganda et Tanzanie.

La présence du virus a d'abord été mise en évidence à l'occasion de cas sporadiques, puis lors d'épidémies ou dans le cadre d'enquêtes de séroprévalence. Sa présence a été identifiée en Afrique (Sénégal, Ouganda, Nigéria, Côte d'Ivoire, Gabon, Tanzanie, Egypte, République centrafricaine, Sierra Leone...), en Asie (Cambodge, Inde, Indonésie, Malaisie, Pakistan, Philippines, Singapour, Thaïlande et Vietnam) et plus récemment en Océanie, dans le Pacifique (Micronésie/Yap, Polynésie française, Nouvelle-Calédonie, Iles Cook, Vanuatu, Iles Salomon, Ile de Pâques) [1-5].

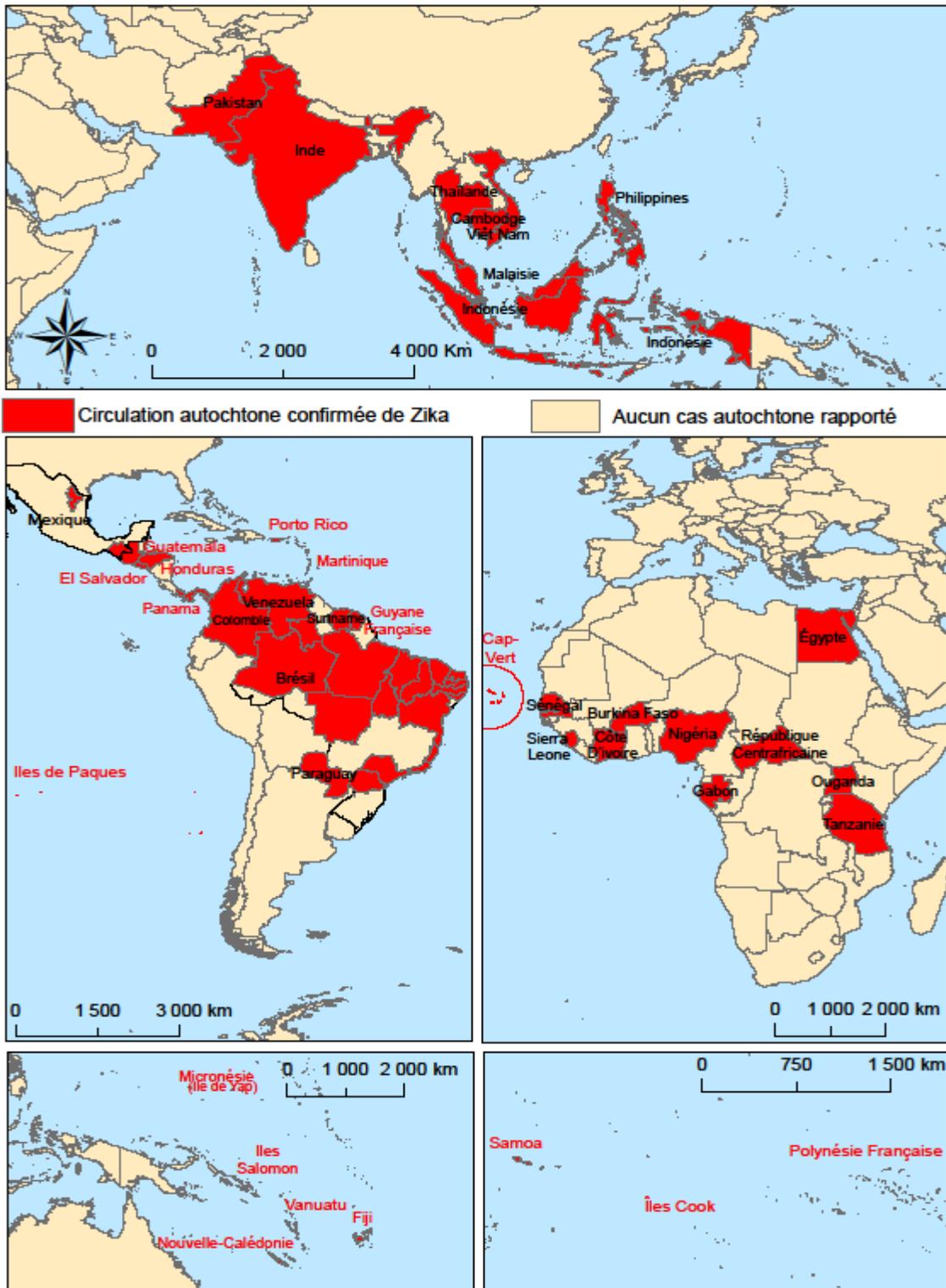


Fig. 1 - Carte de la circulation connue du virus Zika dans le monde (cas sporadiques, épidémies actives ou terminées et études de séroprévalence). Données disponibles en janvier 2016 (Source InVS, Veille internationale)

➤ Circulation de virus Zika en 2015 dans le monde

Les pays ayant déclaré, en 2015, une circulation active du virus Zika sur leur territoire, sont regroupées dans le tableau 1.

Le 15 décembre 2015, les premiers cas de Zika autochtones ont été rapportés dans les Départements français d'Amérique (DFA), en Martinique et en Guyane.

Tableau 1 - Pays ayant déclaré, en 2015², une circulation du virus Zika et des notifications de complications cliniques en recrudescence au cours de la même période (nc= non connu)					
	Pays	Détection des premiers cas	Complications en recrudescence		Fin d'épidémie
			Syndrome de Guillain-Barré	Microcéphalies ou malformations congénitales	
Amériques	Ile de Pâques (Chili)	2014	nc	nc	oui
	Brésil	mai 2015	+	+	
	Colombie	octobre 2015	investigations en cours	investigations en cours	
	Guatemala	décembre 2015	nc	nc	
	Paraguay	novembre 2015	nc	nc	
	Mexique	novembre 2015	nc	nc	
	Venezuela	novembre 2015	nc	nc	
	El Salvador	novembre 2015	nc	nc	
	Suriname	novembre 2015	nc	nc	
	Panama	décembre 2015	nc	nc	
	Honduras	décembre 2015	nc	nc	
Porto Rico	décembre 2015	nc	nc		
Pacifique	Nouvelle Calédonie	janvier 2015	non	non	non
	Samoa,	2015	nc	nc	
	Fidji, I. Salomon, I. Cook Vanuatu	2015 cas sporadiques autochtones	nc	nc	
Asie	Indonésie	novembre 2015 cas sporadiques autochtones	nc	nc	
Afrique	Cap Vert	octobre 2015	nc	nc	

² L'épidémie en Polynésie française qui a sévi de septembre 2013 à avril 2014 s'est accompagnée d'une recrudescence de complications à type de SGB, de microcéphalies et de malformations congénitales.

➤ Co-circulation de dengue, chikungunya et Zika au Brésil et en Polynésie française

La dengue, le chikungunya et le Zika sont des arboviroses transmises par les moustiques du genre *Aedes*. Elles co-circulent parfois.

- **La dengue** est endémique au Brésil où elle sévit depuis plusieurs décennies avec, au 18 novembre 2015, environ 2 millions de cas probables ou confirmés³ depuis le début de l'année 2015

En Polynésie française, la dengue circule de façon endémo-épidémique, avec alternance des sérotypes. Cependant, l'épidémie qui sévit depuis 2013 s'est caractérisée par une co-circulation des sérotypes 1 et 3, jusqu'en 2014.

- **Le chikungunya** est apparu à partir du 2^e trimestre 2014 au Brésil⁴ et au 18 décembre 2015, plus de 15 000 cas suspects ou confirmés avaient été rapportés par les autorités de santé. Tous les Etats du Brésil, à l'exception du Rio Grande do Sul, ont rapporté des cas de chikungunya⁵.
- **L'épidémie de Zika** en Polynésie française a été confirmée dès octobre 2013 et les derniers cas identifiés en avril 2014. Le dispositif de surveillance syndromique a permis d'estimer à 32 000 le nombre de cas suspects ayant consulté et à plus de 80 000 le nombre total de cas symptomatiques survenus (taux d'attaque en population de 30 %). Le typage de la souche a indiqué l'appartenance au lignage asiatique.

Les premiers cas d'infections humaines par le virus Zika au Brésil ont été observés début 2015 et rapportées en avril 2015. Au 1^{er} décembre 2015, 18 Etats du Brésil avaient déclaré une circulation autochtone du virus Zika : Alagoas, Amazonas, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rondônia, Roraima, São Paulo et Tocantins (figure 2). A cette date entre 500 000 et 1 500 000 cas avaient été suspectés ou confirmés⁶. Le typage de la souche a indiqué l'appartenance au lignage asiatique (99 % d'identité à la souche qui a circulé en Polynésie française – *données non publiées*).

³ PAHO/WHO. Dengue http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=1&Itemid=40734 (consulté le 21/12/2015).

⁴ <http://www.Chikungunya.net/>

⁵ PAHO/WHO. Chikungunya.

<http://www.paho.org/hq/?Itemid=40931>

<http://www.arcgis.com/apps/MapTools/index.html?appid=ce2372254ce743b79d332b43724cd9e5> (consulté le 21/12/2015).

⁶ PAHO/WHO. Zika Virus Infection

http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&lang=fr (consulté le 21/12/2015) et Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Ministerio da saude, Brasil, 07/12/2015

Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013 [letter]. Emerg Infect Dis [Internet]. 2014 Jun [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2006.140138>



Fig. 2 - Etats du Brésil rapportant des cas confirmés de Zika, 22 décembre 2015
(Source : Ministère de la santé, Brésil)

➤ Microcéphalies

• Données générales

Le terme microcéphalie désigne un volume du crâne plus petit que celui des individus de même âge et de même sexe.

Le diagnostic d'une microcéphalie fœtale repose sur la mesure *in utero* du périmètre crânien (PC) en échographie. Le diagnostic est posé pour un PC < -3DS (déviation standard) et suspecté au seuil de -2DS. Elle est recherchée en anténatal par l'échographie et confirmée en post-natal [6].

La croissance du PC étant liée au développement cérébral, une étude échographique minutieuse est indispensable pour chercher des anomalies cérébrales et, notamment, des troubles de la giration du cerveau fœtal. La microcéphalie s'accompagne souvent de troubles neurologiques graves et irréversibles.

De nombreuses étiologies ont été identifiées, toutes n'étant pas infectieuses (anomalies chromosomiques ou géniques, causes vasculaires, causes toxiques - alcool, drogues -, pendant la grossesse). Parmi les causes infectieuses survenant en cours de grossesse, les plus fréquemment identifiées sont les infections à cytomégalovirus, la varicelle, la rubéole, la toxoplasmose, l'herpès [7]. Le risque de transmission materno-fœtale d'un agent infectieux en fonction du terme de la grossesse est spécifique à l'agent infectieux lui-même, y compris pour les virus. Le diagnostic de transmission materno-fœtale après confirmation d'une l'infection maternelle (sérologie sur sang maternel, virémie) est posé en cas de présence de l'agent infectieux dans le liquide amniotique. Le cerveau fœtal étant en cours de développement et le retentissement des infections étant principalement lié à l'atteinte des zones germinatives neuronales, il existe un délai variable entre le début de l'atteinte et le retentissement fœtal visualisable en échographie prénatale. Le retentissement fœtal est habituellement plus sévère en début de grossesse qu'en fin de grossesse même si des infections virales tardives au troisième trimestre peuvent induire des conséquences graves, y compris cérébrales à long terme. La sévérité de l'atteinte est évaluée, pendant la grossesse, par l'imagerie échographique ou en IRM et parfois sur des critères biologiques sur sang fœtal. D'une manière générale, la présence d'une microcéphalie fœtale inférieure à -3DS constitue un élément de mauvais pronostic dans les infections fœtales d'origine virale.

Il n'existe actuellement pas de données permettant de définir les conditions les plus propices à la réalisation d'une amniocentèse dans le cas de l'infection par le virus Zika d'une femme en cours de grossesse (période de détection, durée de la présence du virus dans le liquide amniotique).

D'après les données de la littérature, le virus de la dengue chez la femme enceinte n'entraîne pas de malformation congénitale [8].

- ***Recrudescence des cas d'embryofoéthopathies congénitales observés au Brésil et en Polynésie française***

Jusqu'à fin octobre 2015, date des premiers messages diffusés par le ministère de la santé du Brésil, le virus Zika n'avait pas été décrit comme responsable de microcéphalies ou d'autres anomalies congénitales du nouveau-né à la suite d'une infection de la mère en cours de grossesse. Les épidémies décrites n'avaient concerné que des territoires faiblement peuplés (Ile de Yap, 7391 habitants) [1] ou un nombre de cas limités.

Le 28 octobre 2015, le ministère de la santé brésilien avait rapporté 54 cas de microcéphalie (circonférence inférieure au 5^e percentile conformément à la norme OMS) chez des nouveau-nés, dans plusieurs hôpitaux publics et privés spécialisés de l'Etat de Pernambuco⁷ (nord-est du pays), depuis le printemps 2015. D'autres augmentations de malformations congénitales neurologiques ont été rapportées dans d'autres Etats où circule le virus Zika⁸. Ces cas ont été notifiés à l'OMS/PAHO le 17 novembre 2015⁹.

Le tableau 2 qui rapporte le nombre de cas de microcéphalie par Etat, souligne la nette recrudescence des cas en 2015 par rapport aux années précédentes : 2 401 cas suspectés ou confirmés, dont 29 décès au 12 décembre 2015, selon les autorités sanitaires brésiliennes, notamment dans les Etats du Nord-Est du Brésil, premiers atteints par l'épidémie de Zika.

⁷ Ministerio saude : <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20629-ministerio-da-saude-investiga-aumento-de-casos-de-microcefalia-em-pernambuco> (consulté le 23/12/2015).

⁸ Ministério divulga boletim epidemiológico. Disponible en ligne : <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico> (consulté le 23/12/2015).

⁹ OMS /Paho : 1^{er} rapport de l'OMS/PAHO sur les microcéphalies au Brésil. Disponible en ligne : http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32285&lang=en

Etat du Brésil	Zika	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (12/12/2015)
ALAGOAS	+	3	7	2	3	2	107
AMAZONAS	+						
BAHIA	+	12	13	7	14	7	316
CEARÁ	+	8	4	9	5	7	79
DISTRO FEDERAL	non déclaré					1	2
ESPÍRITO SANTO	+						14
GOIÁS	non déclaré	3	4	3	2	3	5
MARANHÃO	+					37	63
MATO GROSSO	+						72
MATO GROSSO DO SUL	non déclaré					9	3
MINAS GERAIS	nc						35
PARÁ	+						3
PARAÍBA	+	6	2	3	5	5	371
PARANÁ	+						
PERNAMBUCO	+	7	5	9	10	12	920
PIAUI	+	1	0	4	4	6	39
RIO DE JANEIRO	+					23	12
RIO GRANDE DO NORTE	+	2	2	4	0	1	140
RIO GRANDE DO SUL	nc						1
RONDÔNIA	+						
RORAIMA	+						
SÃO PAULO	+						6
SERGIPE	non déclaré	3	1	2	0	2	118
TOCANTINS	+					29	50

Au 22 décembre 2015, 2782 cas suspectés ou confirmés (dont 40 décès) ont été notifiés dans 618 municipalités de 20 Etats, selon les autorités sanitaires brésiliennes¹⁰, notamment dans les Etats du Nord-Est du Brésil. Le Pernambuco est l'Etat qui a notifié le plus grand nombre de microcéphalies avec 1 031 cas.

En parallèle, en Polynésie française, un agrégat de 5 cas de dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral (DNTE) a été rapporté en août 2015, pour des naissances survenues entre le 15 mai 2014 et le 18 mai 2015. Or ce syndrome rare n'avait pas été observé depuis plusieurs années. Ces malformations congénitales ont été constatées chez des nouveau-nés suite à l'épidémie de Zika en Polynésie française, qui s'est étendue d'octobre 2013 à avril 2014. L'investigation a identifié, en outre, à la même période, une augmentation des embryoféthopathies responsables de malformations cérébrales (13 cas dont 10 microcéphalies) et ayant conduit à des interruptions médicales de grossesse (10 cas).

¹⁰ Noticias Ministerio Saude : <http://noticias.r7.com/saude/sobe-para-2782-o-numero-de-bebes-com-microcefalia-no-brasil-em-2015-22122015> (consulté le 21/12/2015).

➤ **Discussion de l'hypothèse d'une relation entre l'augmentation des cas de microcéphalies et l'infection à virus Zika au Brésil et en Polynésie française**

• ***Les données disponibles***

Les cas de microcéphalies néonatales rapportées au Brésil coïncident avec la survenue de l'épidémie de Zika. Toutefois, cette augmentation n'a été nettement constatée que dans 8 Etats sur les 18 Etats où circule le virus Zika (cf. tableau 2)¹¹¹² et une augmentation des cas de microcéphalie a été rapportée dans le Sergipe (petit Etat situé entre ceux d'Alagoas et de Bahia) où la circulation du virus Zika n'est pas notifiée par les autorités de santé.

Le 18 novembre 2015, le laboratoire des *Flavivirus* de l'Instituto Oswaldo Cruz a établi la présence du génome du virus Zika par RT-PCR dans des échantillons de liquide amniotique provenant de deux femmes enceintes de l'Etat de Paraíba chez lesquelles le diagnostic intra-utérin de microcéphalie avait été porté par échographie¹³. Ces observations illustrent la possibilité de passage transplacentaire du virus. Par ailleurs, le génome de virus Zika a été détecté dans le sang et les tissus d'un nouveau-né atteint de microcéphalie et décédé dans les heures suivant la naissance¹⁴.

Plusieurs mères dont les enfants présentent une microcéphalie ont rapporté la survenue d'exanthèmes durant leur grossesse mais ce type de symptôme peut aussi être observé au cours de la dengue et du chikungunya. Toutefois les virus de dengue et du chikungunya qui ont provoqué d'importantes épidémies depuis de nombreuses années à travers le monde en touchant des millions de personnes, ne sont pas considérées comme responsables d'embryofœtopathies.

Il n'a pas été rapporté d'autres causes infectieuses ou toxiques connues pouvant expliquer la recrudescence des cas de microcéphalie. Ce point est cependant en cours d'investigation par les autorités sanitaires brésiliennes.

En Polynésie française, les cas d'embryofœtopathies coïncident également avec la période probable de circulation du virus Zika. Pour 15 cas, une partie au moins des six premiers mois de grossesse s'est déroulée durant la période épidémique.

Au moins trois mères ont rapporté un épisode de type Zika durant leur grossesse, mais d'autres investigations sont en cours. Toutes les mères avaient bénéficié d'un bilan sérologique de grossesse et aucun cas d'infection à CMV ou rubéole n'a été détecté. De plus, les 13 résultats disponibles des caryotypes réalisés étaient normaux.

• ***L'analyse des données***

Le rapprochement spatio-temporel soutient l'hypothèse d'une relation entre l'augmentation des cas de microcéphalies et l'épidémie à virus Zika bien qu'un certain nombre de données soient discordantes ou manquantes.

La détection du virus Zika dans le liquide amniotique suggère qu'une infection transplacentaire est possible.

Les études de corrélation peuvent être biaisées par le fait que les infections par le virus Zika sont souvent asymptomatiques.

¹¹ PAHO/WHO. Countries and territories with reported confirmed cases of Zika virus infection (autochthonous transmission), 2014-2015.

http://www.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/IR/Viral_Diseases/Zika-Virus/2015-cha-autoch-human-cases-Zika-virus-ew-44.jpg (consulté le 21/12/2015).

¹² ECDC. Communicable Disease Threats Report, 6-12 dec 2015, p 3.

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Communicable-disease-threats-report-12-12-2015.pdf> (consulté le 21/12/2015).

¹³ PAHO- [1 December 2015: Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas – Epidemiological Alert](http://www.paho.org/hq/press-releases/2015/15-12-01-neurological-syndrome-congenital-malformations-and-zika-virus-infection-implications-for-public-health-in-the-americas-epidemiological-alert)

¹⁴ Notícias Ministério Saúde : <http://noticias.r7.com/saude/sobe-para-2782-o-numero-de-bebes-com-microcefalia-no-brasil-em-2015-22122015> ((consulté le 21/12/2015).

Pour évaluer le caractère causal de l'association entre infection à virus Zika au cours de la grossesse et malformations neurologiques congénitales, il est nécessaire de rassembler un faisceau d'arguments en faveur et en défaveur de la causalité de la relation. Une analyse de causalité basée sur les critères de Hill peut contribuer à l'établissement de la relation de cause à effet [9]. Le tableau 3 résume l'analyse de la causalité.

Tableau 3. Analyse de la causalité de l'association entre l'augmentation d'incidence des malformations neurologiques congénitales et la survenue d'infection à virus Zika	
Critères de Hill	Evaluation du critère
<i>Force de l'association</i>	Association statistique forte : au Brésil, l'ampleur de l'augmentation d'incidence des malformations neurologiques congénitales (multipliée par 20 dans certains Etats) ne peut être expliquée par le regroupement aléatoire des seuls cas (Poisson probabilité cumulée ; $p < 10^{-12}$) ¹⁵ . En Polynésie française, l'augmentation d'incidence des DNTC était multipliée par 20 et celle des embryofetopathies par 10.
<i>Cohérence</i> (répétition des observations dans différentes populations)	L'association a été observée au Brésil et en Polynésie française.
Spécificité (une cause produit un effet)	Non applicable
<i>Relation temporelle</i> (temporalité). Les causes doivent précéder les conséquences	Au Brésil et en Polynésie française, il existe une corrélation temporelle entre les émergences du virus Zika en population et l'augmentation de l'incidence des malformations congénitales (<9 mois). Certaines mères, notamment au Brésil, rapportent la survenue de signes évocateurs d'infection à virus Zika au cours de la grossesse.
<i>Relation dose-effet</i>	Non applicable
<i>Plausibilité</i> (plausibilité biologique)	Il n'y a pas de preuve scientifique formelle en faveur d'un tropisme neurologique du virus Zika en prénatal. Au Brésil, la présence du virus dans le liquide amniotique a été documentée pour deux fœtus atteints de microcéphalie ¹⁶ . Du génome de virus Zika a été détecté dans le sang et les tissus d'un nouveau-né atteint de microcéphalie et décédé dans les heures suivant la naissance ¹⁷ .
<i>Preuve expérimentale</i> (chez l'animal ou chez l'homme)	Pas de preuve expérimentale disponible à ce jour.
<i>Analogie</i> (description de phénomènes de même type causés par des agents de même nature)	D'autres virus comme le CMV ou le virus de la rubéole sont connus pour causer des embryofetopathies similaires.

¹⁵ ECDC. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic –24November 2015. Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf> (consulté le 21/12/2015).

¹⁶ Ministério da Saúde (Brazil). Microcefalia-Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [updated 2015 Nov 17; cited 2015 Nov 17]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico> (consulté le 21/12/2015).

¹⁷ Notícias , Ministerio Saude : <http://noticias.r7.com/saude/sobe-para-2782-o-numero-de-bebes-com-microcefalia-no-brasil-em-2015-22122015> (consulté le 21/12/2015).

En résumé, des critères de causalité jugés majeurs sont remplis : force de l'association, cohérence et temporalité. Ceci est en faveur de la causalité de l'infection par le virus Zika dans la survenue de cas malformations. Cependant, la poursuite d'études, physiopathologiques notamment, est nécessaire pour établir définitivement cette causalité.

Conclusion

La relation de cause à effet entre la recrudescence de cas de microcéphalies fœtales ou néonatales et une infection par le virus Zika chez la mère, en cours de grossesse n'est pas, à ce jour, formellement établie. Toutefois, cette hypothèse étant probable, il convient de prendre dès à présent, et dans l'attente d'une confirmation ou d'une infirmation, un certain nombre de mesures. Ces mesures sont à prendre dans un contexte de gravité des microcéphalies et d'extension de la maladie.

Sur la base des données actuellement disponibles et face à une situation de risques de complications graves (microcéphalies, syndromes de Guillain-Barré, autres complications chez le nouveau-né, l'enfant ou l'adulte) qui pourraient être induites lors d'une infection par le virus Zika, le HCSP émet des recommandations visant à :

- une meilleure connaissance du Zika et de ses complications ;
- la mise en place de mesures de prévention par la protection individuelle et collective contre les piqûres des moustiques vecteurs ;
- une prise en charge prioritaire des femmes enceintes exposées à une infection Zika.

Les recommandations sont formulées en tenant compte :

- de la fréquence et de la gravité des anomalies congénitales neurologiques observées et de leur incidence en termes de santé publique ;
- des caractéristiques du Zika, notamment de son fort pourcentage de formes asymptomatiques (trois quarts des infections) ;
- de la proportion importante de femmes enceintes qui ne bénéficient pas d'un suivi médical régulier pendant la grossesse en Guyane.

Le HCSP renvoie à son avis du 28 juillet 2015 pour les aspects relatifs :

- aux complications neurologiques à type de syndrome de Guillain-Barré (SGB), de maladies auto-immunes, et à leur suivi ;
- au risque de transmission du virus Zika dans les départements français d'Amérique (DFA) où le vecteur *Aedes aegypti* est implanté, et à La Réunion, à Mayotte et dans les départements métropolitains où le vecteur *Aedes albopictus* est implanté ;
- aux stratégies de surveillance épidémiologique et de diagnostic du Zika.

Le HCSP recommande

- **l'organisation d'une campagne d'information et de formation des professionnels de santé, notamment dans les territoires touchés ou pouvant être touchés par le Zika avec :**
 - **un volet information portant sur :**
 - la maladie, notamment son épidémiologie, ses caractéristiques cliniques, les risques potentiels d'embryofoethopathies liés au Zika, les moyens diagnostiques, les moyens de lutte, les actions de santé publique ;
 - l'importance de la notification des cas d'infection chez les femmes enceintes.

- **un volet formation des praticiens hospitaliers et libéraux portant sur :**
 - la délivrance de messages d'information et de prévention au public et notamment aux femmes enceintes, aux femmes ayant un projet de grossesse ou en âge de procréer ;
 - la prise en charge des patients.
- **l'organisation par les autorités sanitaires, en fonction des conditions locales, d'une information, d'un suivi et d'une prise en charge renforcés de toutes les femmes enceintes dans les zones d'épidémie du virus Zika, que ces femmes soient ou non suspectes d'infection par le virus Zika.**

Les protocoles recommandés, en fonction des situations, sont présentés dans l'Annexe 1 du présent document.

- **l'organisation par les autorités sanitaires, en fonction des conditions locales, d'une information destinée à toutes les femmes ayant un projet de grossesse ou en âge de procréer, dans les zones d'épidémie du virus Zika;**
- **la mise en place d'une surveillance épidémiologique et clinique permettant l'identification rapide des premiers cas de Zika dans les territoires français d'outre-mer et en France métropolitaine ;**
- **la mise en place d'un système de surveillance et d'alerte spécifique à la détection d'anomalies congénitales neurologiques ou non, basé sur :**
 - l'incitation des femmes enceintes à respecter les examens cliniques et biologiques prévus au cours de la grossesse ;
 - la surveillance médicale et le signalement des cas suspects¹⁸ d'infection Zika chez les femmes enceintes ;
 - la réalisation des tests de confirmation biologiques¹⁹ y compris, selon les circonstances, sur le liquide amniotique et le placenta, lors d'un cas suspect de Zika chez une femme enceinte ou lors du constat d'une malformation neurologique chez le fœtus et le nouveau-né, en cas de mort-né ou lors d'un avortement spontané, dans les zones d'épidémie au virus Zika. A ce titre, le suivi de la grossesse prévoit des analyses sur un prélèvement sanguin au début de toute grossesse qui pourrait servir ultérieurement de référence en cas de suspicion d'infection par le virus Zika ;
 - le signalement des malformations et troubles neurologiques chez les fœtus et nouveau-nés (ou mort-nés ou lors d'avortement spontané) et les nourrissons avec enquête clinique et biologique sur les causes possibles, autour des cas rapportés.
- **pour les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse ainsi que pour les femmes en âge de procréer, vivant dans les zones touchées par une épidémie Zika :**
 - une information sur les embryofœtopathies et autres complications pouvant survenir lors d'une infection par le virus Zika ;
 - une sensibilisation sur l'intérêt du respect, par l'ensemble de la population des mesures :
 - de lutte antivectorielle ;
 - de prévention personnelle antivectorielle incluant le respect des bonnes pratiques relatives à l'utilisation des produits insecticides et répulsifs (Annexe 2) ;

¹⁸ Rappel sur la définition de cas :

Cas suspect : exanthème maculopapuleux avec ou sans fièvre avec au moins deux des symptômes suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies en l'absence d'une autre étiologie.

Cas confirmé : RT-PCR Zika positive sur le sang, l'urine ou tout autre prélèvement biologique.

¹⁹ Diagnostic biologique direct par RT-PCR spécifique sur un prélèvement de sang ou d'urine. Diagnostic biologique indirect par recherche d'anticorps sérique en sachant qu'il existe des réactions croisées avec les virus de la dengue.

- une incitation à consulter un médecin :
 - afin de définir les mesures de prévention les plus adaptées à leur situation ;
 - en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection Zika.
- **pour les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse vivant dans des zones indemnes de virus Zika et qui partent dans des zones où sévit le Zika :**
 - de consulter un médecin avant le départ;
 - d'être informées sur les embryofœtopathies et autres complications pouvant survenir lors d'une infection par le virus Zika ;
 - d'envisager un report de leur voyage ;
 - de leur rappeler, si elles ne peuvent ou ne veulent différer leur voyage, l'importance de :
 - respecter les mesures de protection antivectorielles et les bonnes pratiques relatives à l'utilisation des produits insecticides et répulsifs (Annexe 2) ;
 - consulter un praticien en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection Zika, pendant le voyage ou au retour.
- **la mise en œuvre et le contrôle du respect, par les autorités compétentes, des mesures collectives de contrôle antivectoriel ;**
- **la mise en œuvre d'investigations permettant d'améliorer la connaissance du Zika : épidémiologie, physiopathologie, immunité post-infectieuse, clinique, diagnostic biologique et ses complications ;**
- **la mise en place d'études rétrospectives dans les territoires qui ont déjà connu des épisodes de Zika et prospectives dans les territoires qui pourraient être touchés afin de rechercher une éventuelle relation entre microcéphalie/embryopathies congénitales et le Zika. En cas de survenue d'épidémie Zika dans les territoires français d'outre-mer ou en France métropolitaine, des enquêtes doivent être diligentées en ce sens.**

<p>Cet avis est susceptible d'évoluer en fonction de l'avancée des connaissances sur le virus Zika et ses modalités diagnostiques.</p>

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

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

Références

- [1] Duffy MR, *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 2536-43.
- [2] Grard G, *et al.* Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8: 2681.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916288/pdf/pntd.0002681.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [3] Direction de la santé, Polynésie française. Note d'information à destination des professionnels de santé sur le virus Zika et sur l'épidémie en cours en Polynésie française, 30 octobre 2013.
Disponible sur http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/info_professionnels_Zika_30-10-13.pdf (consulté le 8/07/2015).
- [4] Hayes E.B. Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 1347.
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442_article (consulté le 8/07/2015).
- [5] Heang V, *et al.* Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2012 ; 18: 349-51. Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/2/11-1224_article (consulté le 8/07/2015).
- [6] Leibovitz Z, *et al.* Microcephaly at birth - the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015, Oct 29, doi: 10.1002/uog.15801.
- [7] Dahlgren L, Wilson RD. Prenatally diagnosed microcephaly: a review of etiologies. *Fetal Diagn. Ther.* 2001; 16: 323-26.
- [8] Basurko C, *et al.* Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol., Rep Biol* 2009; 147: 29-32.
- [9] Hill, A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.*, 1965, 58 : 295–300.

Annexe 1. Conduites à tenir (CAT) dans différentes situations

1 - CAT EN CAS DE SUSPICION D'INFECTION A ZIKA PENDANT LA GROSSESSE

Toute femme enceinte suspecte d'une infection par le virus Zika (exanthème maculopapulaire avec ou sans fièvre avec au moins deux des symptômes suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies en l'absence d'une autre étiologie) doit être adressée en consultation d'urgence obstétricale ou consulter en urgence un gynécologue de ville, pour un bilan étiologique complet, **selon le protocole de chaque réseau de périnatalité.**

- Examen clinique général et obstétrical : hauteur utérine (HU), rythme cardiaque fœtal (RCF), échographie (vitalité et col) ;
- Eliminer les principaux diagnostics différentiels, si une fièvre est constatée : pyélonéphrite, autres viroses ou parasitoses... ;
- Recherche de signes de gravité pouvant être en rapport avec une dengue dans les zones d'endémie : fièvre >39°C, troubles neurologiques, signes hémorragiques, altération de l'état général, contractions utérines douloureuses, anomalies du RCF après 28 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- Hospitalisation dans les situations suivantes :
 - signes de gravité ;
 - métrorragies, menace de fausse couche spontanée (FCS), signes de mise en travail.

Bilan et diagnostic biologique

- Bilan infectieux : NFS, PQ, CRP, transaminases, créatinine, ionogramme, protides, bilirubine, TP, TCK, CPK, ECBU, prélèvement vaginal (PV), hémocultures avec recherche spécifique de *Listeria monocytogenes* si fièvre >38°5 ;
- Bilan sérologique selon le protocole du réseau de périnatalité ;
- Recherche de virus :
 - RT-PCR pour le virus Zika dans le sang et dans les urines ; sérologie et séroneutralisation Zika ;
 - en zone d'endémie ou au retour de zone d'endémie, associer systématiquement une recherche :
 - de dengue : RT-PCR ou NS1 (si le test NS1 négatif, la RT-PCR doit être réalisée) et sérologie ;
 - de chikungunya : RT-PCR et sérologie ;
 - si fièvre >38,5°C sans signe d'orientation : antibiothérapie après prélèvements par amoxicilline 3g/j (ou érythromycine IV 1g/-H en cas d'allergie) ; à arrêter après 48 h si le bilan est en faveur d'une virose ;
 - si le diagnostic d'une infection virale (CMV, rubéole) ou parasitaire (toxoplasmose) est confirmé chez une femme enceinte dans les zones d'épidémie de Zika, il serait souhaitable de réaliser une RT-PCR de ce virus, afin d'évaluer l'impact des co-infections sur le plan clinique et en particulier la microcéphalie.

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection à virus Zika.

Le traitement sera symptomatique :

- hydratation ;
- paracétamol jusqu'à 4g/j si fièvre ou douleurs ;
- anti-histaminique si éruption prurigineuse ;
- pas de tocolyse systématique.

2 - CAT EN CAS D'INFECTION PAR LE VIRUS ZIKA CONFIRMEE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

- Information de la patiente sur les risques supposés liés à une infection Zika et les risques connus pouvant résulter des investigations cliniques et paracliniques, notamment si elles sont menées sans bénéfice direct pour la patiente ou le fœtus ;
- Il n'y a pas lieu de pratiquer d'amniocentèse systématique après confirmation d'une infection par le virus Zika.
- Surveillance échographique mensuelle avec recherche d'anomalies morphologiques orientées sur les signes infectieux et les malformations neurologiques (BIP, PC) de préférence dans un centre de diagnostic anténatal surtout en cas de RT-PCR positive dans le LA.
- A domicile, la patiente devra se protéger de nouvelles piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire) et destruction des gîtes larvaires dans son entourage en respectant les bonnes pratiques relatives à l'utilisation des produits insecticides et répulsifs (Annexe 2).
- A la naissance :
 - RT-PCR Zika sur le sang du cordon et les urines ainsi que dans le placenta ;
 - sérologie dengue (en zone épidémique ou au retour de zone épidémique) et Zika chez l'enfant avec confirmation de la spécificité des anticorps par séroneutralisation si nécessaire ;
- Surveillance et suivi pédiatrique adaptés.

3 - CAT EN CAS DE DECOUVERTE D'ANOMALIES A L'ECHOGRAPHIE

- Une échographie par trimestre est normalement proposée à toute femme enceinte.
- En cas de découverte de microcéphalie (PC < au 3^e percentile), d'anomalies cérébrales ou de signes de dysfonctionnement du tronc cérébral (hydramnios avec troubles de la déglutition) ou de retard de croissance intra-utérin (non vasculaire, non syndromique) :
 - information de la patiente ;
 - bilan étiologique adapté selon l'anomalie : recherche de causes infectieuses (CMV, toxoplasmose, rubéole, herpès...) ou toxiques (alcool, drogues) ou génétiques ;
 - sérologie et séroneutralisation Zika chez la mère.
 - adresser la patiente à un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) pour une évaluation étiologique et pronostique de l'affection fœtale. dont les conséquences possibles seront expliquées à la mère.
- Selon les cas et après information de la patiente sur les risques encourus, le CPDPN peut proposer à des fins diagnostiques et pronostiques :
 - une amniocentèse pour :
 - recherche de virus Zika par RT-PCR dans le LA ;
 - recherche d'autres infections virales groupées.
 - surveillance échographique mensuelle.
 - proposer une IRM cérébrale vers 30-34 SA.
- A la naissance :
 - RT-PCR Zika sur sang du cordon, urine et placenta ;
 - sérologie dengue (en zone épidémique) et Zika avec confirmation de la spécificité des anticorps par séroneutralisation si nécessaire sur sang de cordon ;
 - histologie placentaire si possible ;
 - examen clinique et surveillance rapprochée si l'enfant est né vivant ;
 - examens paracliniques adaptés à chaque cas : échographie, TDM, IRM.

Dépistage échographique : signe d'alerte justifiant le recours à une échographie de second niveau orientée à la recherche d'une atteinte fœtale par le virus Zika :

- Anomalie biométrique : PC<3^e percentile (référence courbe CFEF)
https://www.cfef.org/boite_a_ouils/images/pc.pdf
- Ventriculomégalie cérébrale : carrefour ventriculaire >10mm
- Largeur transversale du cervelet < 5^e percentile (référence courbe CFEF)
https://www.cfef.org/boite_a_ouils/images/diametretransversecerveletchavez2014.pdf
- Corps calleux court : < 5^e percentile courbe Achiron
https://www.cfef.org/boite_a_ouils/images/CCachiron3.pdf
- Anomalie de forme des vallées sylviennes
- Toute malformation cérébrale
- Hydramnios avec trouble de la déglutition
- Séquence d'immobilisme fœtal

4 – CAT EN CAS DE MICROCEPHALIE DECOUVERTE A LA NAISSANCE

En cas de découverte de microcéphalie (PC<2DS), d'anomalies cérébrales ou de signes de dysfonctionnement du tronc cérébral, en plus des investigations habituellement menées dans ces circonstances :

- RT-PCR Zika chez l'enfant (sang et urine) ;
- sérologie et séroneutralisation Zika chez la mère et l'enfant.

5 - CAT EN CAS D'AVORTEMENT OU DE MORT FCETALE *IN UTERO*

Dans un contexte épidémique et s'il existe des signes cliniques d'infection à virus Zika antérieure :

- RT-PCR Zika sur le placenta en plus de l'histologie placentaire ;
- nécropsie si possible ;
- sérologie et séroneutralisation Zika chez la mère.

CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ARBOVIRUS

CNR COORDONNATEUR

INSTITUT DE RECHERCHE BIOMEDICALE DES ARMEES (IRBA)

EQUIPE RESIDENTE DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE TROPICALE (ERRIT)

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES LAVERAN – SERVIC DE BIOLOGIE

BP 60149

13384 MARSEILLE CEDEX 13

Nom du responsable : Dr Isabelle LEPARC-GOFFART

Tél. : 04 91 61 79 10 ou 04 91 61 79 00 - Fax : 04 91 61 75 53

Email : isabelle.leparcgoffart@gmail.com // CNRRarbovirus@irba.fr

CNR LABORATOIRES ASSOCIES

INSTITUT PASTEUR DE GUYANE

LABORATOIRE DE VIROLOGIE

23 AVENUE PASTEUR - BP6010

97306 CAYENNE CEDEX

Nom du responsable : Dr Dominique ROUSSET

Tél. : 05 94 29 26 09 - Fax : 05 94 29 58 09

Email : drousset@pasteur-cayenne.fr

CHR SAINT DENIS DE LA REUNION

LABORATOIRE D'HEMATO-MICROBIOLOGIE

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL FELIX GUYON

97405 SAINT-DENIS REUNION

Nom du responsable : Dr Marie-Christine JAFFAR-BANDJEE

Tél. : 02 62 90 59 34 - Fax : 02 62 90 53 38

Email : marie-christine.jaffarbandjee@chr-reunion.fr

Annexe 2 - Tableaux 4 à 7

(Source : *Recommandations sanitaires pour les voyageurs. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=505>*) (consulté le 21/12/2015).

Règles générales de protection personnelle antivectorielle

- se protéger contre les piqûres d'insectes, notamment avec des répulsifs sur les parties non couvertes (voir encadré ci-après sur les répulsifs cutanés) ;
- dormir la nuit sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide si possible (correctement installée et en s'assurant de l'intégrité du maillage) ;
- porter des vêtements légers et couvrants (manches longues, pantalons et chaussures fermées) ;
- utiliser des vêtements imprégnés d'insecticides en cas de risques importants.
- dans les habitations :
 - la climatisation diminue les risques de piqûres ;
 - des insecticides en bombes ou en diffuseurs électriques ainsi que les raquettes électriques pourront être utilisés en mesure d'appoint ;
- à l'extérieur et dans les vérandas, les serpentins fumigènes peuvent constituer des répulsifs efficaces.

Les répulsifs cutanés

Dans la stratégie de protection contre les vecteurs, les répulsifs sont nécessaires en fonction des risques (Tableau 4), de la même façon que l'utilisation de la moustiquaire. La surveillance et l'entretien intra- et péri-domiciliaire contre les gîtes sont également indispensables quand cela est possible. La tenue vestimentaire peut être un complément pour une meilleure protection.

Les répulsifs cutanés sont composés d'une substance active qui éloigne les insectes sans les tuer et sont à appliquer sur toutes les parties du corps non couvertes. Il faut privilégier l'application le matin et le soir, périodes d'activité maximum des insectes vecteurs.

La durée de la protection varie de 4 à 8 heures selon la nature et la concentration de la substance active ainsi que des conditions d'utilisation (sudation, température et humidité ambiantes...).

L'application doit être renouvelée après une baignade.

En cas d'utilisation de crème solaire, l'application de répulsif doit avoir lieu après un délai d'au moins 20 minutes. La crème solaire doit toujours être appliquée avant le répulsif.

Ces produits sont à employer avec précaution, ils ne doivent pas être ingérés, ni appliqués sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Chez l'enfant et la **femme enceinte leur utilisation doit respecter un mode d'emploi précis** (Tableau 5).

Chez l'enfant, l'application ne doit pas être faite sur les mains.

Chez la femme allaitante, leur utilisation est possible en respectant les mêmes précautions que chez les autres adultes et en veillant à la non-application au niveau du sein ainsi qu'au lavage des mains avant la mise au sein.

Tableau 4

Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques

Genres de moustiques vecteurs potentiels	Anophèles et Culex <i>Piquent souvent la nuit</i>	Aedes <i>Piquent souvent le jour</i>
Maladies potentiellement transmises	Paludisme	Arboviroses (dengue, chikungunya, Zika)
Moyens	Filarioses	Filarioses
Arboviroses		
Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette... pour un enfant avant l'âge de la marche	++++	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++	+++
Répulsifs cutanés	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Raquettes électriques	+	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)	+	+
Climatisation	+	+
Ventilation	+	+
Serpentin fumigène (extérieur)	+	+

Tableau 5

Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) : composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation

Tableau établi à partir des données de déclaration des produits biocides du ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie – accessible via la base de donnée en ligne SIMMBAD <https://simmbad.fr/public/servlet/accueilGrandPublic.html?>, et des recommandations de bonne pratique clinique sur la « protection personnelle antivectorielle » établies par la Société de médecine des voyages et la Société française de parasitologie, label HAS¹. Pendant la période transitoire actuelle, les produits mentionnés ne peuvent encore être évalués selon les exigences de la directive européenne Biocides et sont commercialisés sous la responsabilité des fabricants. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit et de ses modalités d'utilisation avant son acquisition sur <http://simmbad.fr/public/servlet/produitList.html?>

Substance active et concentration		Nom commercial et présentation (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif et ne constituant <u>pas une recommandation officielle des produits</u>)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).				
			A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET ^{2,3,4} (N₁,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	King® gel insectifuge	1	2	2	3	3
	25%	Insect Ecran® famille (spray)	1	2	2	3	3
	30%	Moustidose® lotion répulsive zones infestées (lotion), Moustifluid® zones à hauts risques (spray), Prébutix® lotion répulsive zone tropicale (lotion)	1	2	2	3	3
	34%	Ultrathon® répulsif insectes (crème ou spray) Bushman® répulsif (roll-on-gel, dry-gel ou atomiseur)				3	
	50%	Insect Ecran® zones infestées adultes (spray) Biovectrol® Tropic 2				3	

IR3535 ⁵ (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	Moustifluid® lotion zone tempérée, Moustifluid® jeunes enfants, Moustifluid® lingettes, Moustikologne® haute tolérance (lotion), Picso® anti-moustiques, Vapo les botaniques insectes® (spray), Vendome® adultes (spray) Apaisyl® répulsif moustique Aptonia® spray anti-moustique Marie Rose® spray anti-moustique 2en1 Marie Rose® spray répulsif anti-moustique 8h Kapo® répulsif corporel (spray) Tropic lotion répulsive insectes piqueurs SagaCaraïbes® Flash frais anti-moustique Quies® Prebutix® lait corporel répulsif Moustirol ® anti-moustiques Moustikill ® spray anti-moustique Cinq sur Cinq ® famille Medicels® Spray répulsif anti-moustiques Labell ® Spray répulsif anti-moustiques PicSun Anti-moustiques Pyrel ® lotion anti-moustiques Parazeet® Zones Tropicales Peaux Sensibles Vulcano® spray anti-moustiques,	1	2	2	3	3
	25%	Cinq sur Cinq® zones tempérées (lotion) Cinq sur Cinq Tropic enfants (lotion)			2	3	

		Prébutix® gel roll'on répulsif extrême zones tropicales , Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on) Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales et à risques Manouka® lotion (ou roll-on) zone tropicale Akipik® lotion anti insectes Anti-moustiques Steripan ®			
	30%	Bouclier Insect' ® spray Moustifluid® zone tropicale et à risque lotion haute protection, Moustifluid® kit de protection extrême Medicels ® Spray répulsif anti-moustiques tropique Stopiq® bouclier extrême	2	3	
	35%	Cinq sur Cinq®Tropic (lotion)	2	3	
KBR3023 ⁵ (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 icaridine) /	20%	Centaura® (spray) Insect écran® répulsif peau enfant ou famille Moskito guard® (spray) Répuls' Total® (émulsion) Apaisyl ® répulsif moustiques haute protection Autan® Protection Plus lotion Autan® active spray Doctan® classique Skin2P Body® Insect Free®	2	3	3
	25%	Insect Ecran® spécial tropiques (spray) Moustidose® lait répulsif famille (lait) Moustikologne® protection extrême (lotion) Prebutix®, lotion répulsive spécial voyageurs	2	3	

		Doctan® ultra Mousticologne® special zones infestées (lotion)				
PMDRBO ⁵ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol)	19 à 20%	Mousticare® spray peau, spray famille, lingettes répulsives, Biovectrol® naturel (spray) Orphea® antimoustique (lotion et spray) Anti-pique Puresentiel® (spray) Phytosun aroms® répulsif moustiques (spray),	1	2	2	3
	25%	Mousticare® zones infestées (spray), Mosi-guard® naturel (spray et stick) Spray peau Penn'ty® Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3

¹ Disponible sur <http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>

² En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

³ Le DEET a fait l'objet d'une expertise au niveau européen dans le cadre de la Directive biocides 98/8/CE, une restriction d'usage est émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

⁴ Les produits contenant du DEET vont bientôt faire l'objet d'une AMM. Les recommandations sur le nombre d'applications seront précisées sur l'AMM.

⁵ L'IR3535, le picaridine et le PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Tableau 6

Liste de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires

Substance active	Nom commercial	Présentation	Indications
Perméthrine	Biovectrol®, tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Cinq sur Cinq Tropic®, spray Vêtements	vaporisateur	vêtements
	Insect Ecran®, Vêtements spray	vaporisateur	vêtements
	Insect Ecran® concentré insecticide, Trempage tissus	solution à diluer	vêtements, tissus, moustiquaires
	Lotion anti-moustiques, vêtements/tissus Manouka®	vaporisateur	vêtements, tissus
	Lotion insecticide anti-insectes, vêtements-tissus, Steripan®	vaporisateur	vêtements, tissus
	Moskito Guard® textiles	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousti 6 semaines, Tracy®	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousticologne® spray tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid®, lotion tissus & vêtements Zones Tropicales et à Risques	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Parazeet® Spécial tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Repel Insect, vaporisateur vêtements	vaporisateur	vêtements
	Repel Insect®, Spécial trempage vêtements et voilages	solution à diluer	vêtements, tissus, moustiquaires
	Skitostop® spray anti-insectes pour tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
W2000® Barrage aux insectes	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires	

NB 1 : la bifenthrine a été retirée de ce tableau : les produits contenant de la bifenthrine sont interdits de commercialisation depuis le 01/05/2013 et d'utilisation depuis le 01/11/2013. Cette substance active ayant fait l'objet d'une décision de non-inscription.

NB 2 : le produit « Cinq sur Cinq Tropic®, Kit d'imprégnation pour moustiquaire », contenant de la deltaméthrine, a été retiré de ce tableau car il est interdit de mise sur le marché depuis le 01/04/2014.

Cette liste de produits est extraite de l'inventaire de déclaration des produits biocides du ministère en charge de l'écologie. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition.

Les données fournies dans ce tableau pourront faire l'objet d'une mise à jour en fonction de l'évolution des connaissances sur la toxicité des insecticides.

Tableau 7**Liste de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide**

Substance active	Nom commercial
<i>Perméthrine</i>	Moskitul ®
	Moustiquaire Hamaca®
	Moustiquaire Bangla® imprégnée

NB : La deltaméthrine fait l'objet d'une interdiction de mise sur le marché depuis le 01/04/2014. En conséquence les moustiquaires imprégnées avec ce composant ne sont plus mentionnées dans la liste des moustiquaires imprégnées d'insecticides.

Cette liste de produits est extraite de l'inventaire de déclaration des produits biocides du ministère en charge de l'écologie. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition.

Les données fournies dans ce tableau pourront faire l'objet d'une mise à jour en fonction de l'évolution des connaissances sur la toxicité des insecticides.

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr