



HAL
open science

Conséquences de l'infection à virus Zika sur la grossesse : état des lieux en Guyane française au premier semestre 2016

Jérémie Pasquier

► **To cite this version:**

Jérémie Pasquier. Conséquences de l'infection à virus Zika sur la grossesse : état des lieux en Guyane française au premier semestre 2016. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01445890

HAL Id: dumas-01445890

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01445890>

Submitted on 25 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Conséquences de l'infection à virus Zika sur la
grossesse :
Etat des lieux en Guyane française au premier
semestre 2016**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe
BASTARAUD des Antilles et de la Guyane et examinée par les enseignants de la
dite Faculté

Le 4 octobre 2016

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Jérémie PASQUIER

Examineurs de la thèse : M. le Professeur NACHER Président de jury

Mme le Professeur DUEYMES Membre du jury
M. le Professeur COUPPIÉ Membre du jury
M. le Docteur DJOSSOU Membre du jury

Directrice de thèse : Mme le Docteur DOUINE

Liste des Professeurs des Université et Chefs de Clinique de la faculté de médecine Hyacinthe BASTARAUD

FACULTÉ DE MÉDECINE Hyacinthe BASTARAUD

LISTE DES ENSEIGNANTS

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2015/2016

Nom	Prénom	Grade	Spécialité	Service d'affectation	Centre hospitalier d'affectation
ARFI	Serge	PUPH	Médecine interne	Médecine interne	CHU de Fort de France
BLANCHET	Pascal	PUPH	Urologie	Chirurgie Urologique	CHU de Pointe à Pitre
CABIE	André	PUPH	Maladies infectieuses	Maladies infectieuses	CHU de Fort de France
CABRE	Philippe	PUPH	Neurologie	Neurologie	CHU de Fort de France
BREUREC	Sébastien	MCUPH	Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière	Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière	CHU de Pointe à Pitre
CESAIRE	Raymond	PUPH	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie	CHU de Fort de France
COUPPIE	Pierre	PUPH	Dermato-vénérologie	Dermato-vénérologie	CH de Cayenne
DABADIE	Philippe	PUPH	Anesthésiologie	Anesthésiologie	CHU de Pointe-à-Pitre
DELIGNY	Christophe	MCUPH	Médecine interne	Gériatrie et biologie du vieillissement	CHU de Martinique
DAVID	Thierry	PUPH	Ophtalmologie	Ophtalmologie	CHU de Pointe à Pitre
DEMAR-PIERRE	Magalie	PUPH	Parasitologie	Parasitologie	CH de Cayenne
DUFLO	Suzy	PUPH	ORL	ORL	CHU de Pointe à Pitre
DUEYMES-BODENES	Maryvonne	PUPH	Immunologie	Immunologie	CHU de Martinique
DUVAUFERRIER	Régis	PUPH	Radiologie et Imagerie	Radiologie et Imagerie	CHU de Fort de France
ELENGA	Narcisse	MCUPH	Pédiatrie	Pédiatrie	CH de Cayenne
FARID	Karim	PU associée	Médecine nucléaire	Médecine nucléaire	CHU de Fort de France
GANE-TROPLENT	Franciane	MCAMG	Médecine générale	Médecine générale	

Nom	Prénom	Grade	Spécialité	Service d'affectation	Centre hospitalier d'affectation
HELENE-PELAGE	Jeannie	PAMG	Médecine générale	Médecine générale	CHU de Pointe à Pitre
HOEN	Bruno	PUPH	Maladies infectieuses	Maladies infectieuses	CHU de Pointe-à-Pitre
INAMO	Jocelyn	MCUPH	Cardiologie	Cardiologie	CHU de Fort de France
JANKY	Eustase	PUPH	Gynécologie-Obstétrique	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe à Pitre
JEAN-BAPTISTE	Georges	PUPH	Rhumatologie	Rhumatologie	CHU de Fort de France
JEHEL	Louis	PUPH	Psychiatrie adultes	Psychiatrie adultes	CHU de Fort de France
KADHEL	Philippe	PUPH	Gynécologie-Obstétrique	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe-à-Pitre
LALANNE-MISTRICH	Marie-laure	MCUPH	Nutrition	Nutrition	CHU de Pointe-à-Pitre
LANNUZEL	Annie	PUPH	Neurologie	Neurologie	CHU de Pointe-à-Pitre
MOLINIE	Vincent	PUPH	Anatomie et Cytologie	Anatomie et Cytologie	CHU de Fort de France
NACHER	Mathieu	PUPH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	CHU de Pointe à Pitre
ROQUES	François	PUPH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	CHU de Fort de France
ROUDIE	Jean	PUPH	Chirurgie Digestive	Chirurgie Digestive	CHU de Fort de France
ROUVILLAIN	Jean-Louis	PUPH	Chirurgie orthopédique	Chirurgie orthopédique	CHU de Fort de France
THIERY	Guillaume	PUPH	Réanimation	Réanimation	CHU de Pointe à Pitre
UZEL	André-Pierre	PUPH	Chirurgie Orthopédique-Traumatologie	Chirurgie Orthopédique-Traumatologie	CHU de Pointe à Pitre
VELAYOUDOM-CEPHISE	Fritz-Line	MCUPH	Endocrinologie	Endocrinologie	CHU de Pointe-à-Pitre
WARTER	André	PUPH	Anatomie Pathologie	Anatomie Pathologique	CHU de Fort de France

NOTA BENE :

Les PU Associés ne peuvent siéger parmi les 3 professeurs obligatoires mais comme 4ème membre

LISTE DES CHEFS DE CLINIQUE
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2015/2016

Nom	Prénom	Spécialité	Centre hospitalier d'affectation
BLETTERY	Marie	Rhumatologie	CHU de Martinique
BORJA DE MOZOTA	Daphné	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe-à-Pitre
BRUNIER-AGOT	Lauren	Rhumatologie	CHU de Martinique
CARRERE	Philippe	Médecine générale	
CHARMILLON	Alexandre	Maladies infectieuses	CHU de Pointe-à-Pitre
DELAIGUE	Sophie	Dermatologie	CH de Cayenne
DE RIVOYRE	Benoit	Ophthalmologie	CHU de Pointe-à-Pitre
GALLI-DARCHE	Paola	Neurologie	CHU de Martinique
GHASSANI	Ali	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe-à-Pitre
GUILLE	Jérémy	ORL/Chirurgie maxillo faciale	CHU de Pointe-à-Pitre
JACQUES-ROUSSEAU	Natacha	Anesthésie-Réanimation	CHU de Pointe-à-Pitre
MARY	Julia	Rhumatologie	CHU de Martinique
MOINET	Florence	Rhumatologie-médecine interne	CHU de Martinique
POLOMAT	Katlyne	Médecine interne	CHU de Martinique
ROSE dite MODESTINE	Johan	Urologie	CHU de Pointe-à-Pitre
SAJIN	Ana Maria	Psychiatrie	CHU de Martinique
SCHOELL	Thibault	Chirurgie thoracique	CHU de Martinique
SEVERYNS	Mathieu	Chirurgie orthopédique	CHU de Martinique

REMERCIEMENTS

À M. le Pr. Nacher

Professeur d'épidémiologie

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, ainsi que de m'avoir offert l'opportunité de travailler au CIC Guyane durant ces 6 mois. J'ai été heureux de découvrir le monde de la recherche dans ce service où règne la bonne humeur, et où tout le monde maîtrise la Gorilla Dance aussi bien que la loi de Student. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir aidé à compléter ce travail de thèse dans un délai si court.

À Mme le Pr. DUEYMES

Professeur de biologie médicale

Veillez recevoir toute ma gratitude pour avoir accepté de juger mon travail. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec vous sur les projets ZIKA-DFA-FE et sur le lancement du CRB. Merci d'avoir été disponible pour répondre à mes questions techniques sur le RNA later ou les primers de PCR. Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner mon profond respect.

À M. le Pr COUPPIE

Professeur de dermatologie

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail et regrette votre indisponibilité. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

À M. le Dr DJOSSOU

Chef d'Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales de Cayenne, Infectiologue

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, je te remercie d'avoir accepté. J'ai apprécié de pouvoir travailler à tes côtés sur l'étude CARBO. Merci pour tes cours très intéressants sur le paludisme. Merci enfin de m'avoir initié à la course à pied en milieu tropical et de m'avoir fait découvrir la compétition en équipe.

À Mme le Dr Maylis DOUINE

Médecin épidémiologiste, chef du projet ZIKA-DFA-FE en Guyane

Merci à toi d'avoir accepté de diriger cette thèse aussi rapidement, et d'avoir accepté le challenge d'encadrer une thèse écrite en si peu de temps. Merci pour ta spontanéité, et pour tous tes enseignements. Merci de m'avoir permis de travailler au CIC, et de m'avoir fait découvrir la recherche clinique sous tous ces aspects. Rendez vous après la soutenance pour faire les comptes de tous les paris en cours !

À M. le Pr. HOEN

Chef du service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Pointe à Pitre

Coordinateur du DESC de pathologies infectieuses et tropicales aux Antilles-Guyane

Investigateur principal de l'étude ZIKA-DFA-FE

et M. le Dr Carles

Chef de service de gynécologie-obstétrique du centre hospitalier de l'ouest guyanais de

Saint Laurent du Maroni

Je vous suis très reconnaissant de m'avoir permis d'utiliser les données de l'étude ZIKA-DFA-FE pour mon travail de thèse. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma gratitude et mon profond respect.

A toute l'équipe du CIC : merci pour votre accueil et votre bonne humeur : les revues de presse de Paul, les discussions puériculture et infectiologie avec Rémi, les dépannages informatiques d'Arnaud, les SDSPS d'Antoine, les discussions vaccinations avec Thomas, le café de Barabara. Merci à Aniza, Hélène et Stéphanie pour m'avoir initié aux rudiments du métier d'ARC, j'ai beaucoup apprécié de travailler à vos côtés.

Aux Drs Mayence et Houcke : et à toute l'équipe paramédicale du service de réanimation du CHAR : Merci de m'avoir fait découvrir la réanimation, pour votre disponibilité et pour le partage de votre expérience durant ce semestre, qui m'aura coûté cher en petits déjeuners.

Au Pr. Pierre-Demar : merci pour ton accueil dans le service de parasitologie-mycologie, et pour tous tes enseignements, j'aurais aimé te compter dans mon jury.

Au Dr Blanchet, à Max, Romain, Anaïs, Nadia, Marilyne : merci de m'avoir accueilli en parasitologie, de m'avoir appris à lire une goutte épaisse, et à lire les crottes. Merci à Denis pour ton humour, et ta disponibilité pour m'apprendre à maîtriser Hexalis, Excel, et les pâtes au micro-ondes.

Au Dr Neuzillet et au Dr Dutin : merci de m'avoir redonné confiance en la médecine, et de m'avoir apporté tout votre soutien dans les moments difficiles. Vous m'avez donné la force de surmonter cette épreuve, et j'ai continué la médecine grâce à vous. Ce travail de thèse vous est dédié.

Aux Drs Numéric, Laudarin, Guittaud : merci pour votre accueil au 3D, votre bonne humeur, et pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés. J'ai hâte de revenir travailler avec vous.

Aux Drs Cormier Ouissa et Bazus : merci de m'avoir fait découvrir l'infectiologie, d'avoir rigolé à mes blagues, et de m'avoir appris tant de choses en premier semestre

Enfin, un remerciement tout particulier au **Dr Eric Macé** qui m'a par sa manière humaine et bienveillante de pratiquer le métier de médecin généraliste m'a transmis son amour de la médecine, et m'a encouragé dans cette voie.

À Camille : merci pour ton soutien durant ces mois d'écriture de thèse, pour les bons et moins bons moments traversés ensemble, et pour ton art de rester au près serré sans jamais abattre, quel que soit l'état de la mer. Merci pour la magnifique petite créature que tu nous as fabriquée, et que je suis heureux de voir grandir à tes côtés.

À Capucine : un grand bravo à toi d'avoir traversé sans encombre cette épidémie de Zika, toi qui a accompagné par tes gazouillis et tes sourires ces deux derniers mois d'écriture de thèse, merci pour tout le bonheur que tu nous apporte au quotidien.

À ma mère : merci de m'avoir fait découvrir le domaine de la santé et de m'avoir soutenu dans cette voie.

À mon père : merci de m'avoir transmis ta curiosité et ton goût de lé découverte.

À Milou : 12 ans après notre rencontre en P1, voilà, j'ai presque fini, quelques années après toi. Nous avons eu la chance d'évoluer ensemble, et même si on est loin, c'est toujours autant un plaisir de se retrouver quand je viens à Paris.

À Marine et Gus : voilà, moins de 4 ans après les débuts de la White, nous voici (presque) tous thésés ! Merci à vous pour ces mois de coloc géniale, pour les soirées à la Vague Rouge et au Zoo Rock.

À Anne laure : merci d'être une interne utile, et bon voyage autour du monde, j'espère que tu pourras passer nous voir en Martinique !

À Cédric et Clem : merci à vous de m'avoir initié au métier de père, et de m'avoir montré que c'est peut être pas si compliqué !

À Diane et Marc : merci pour toutes les sorties pêche à la langouste et les soirées du carnaval, et pour votre soutien dans les moments difficiles, je suis pressé de vous retrouver en Martinique !

GLOSSAIRE

ASS : Allocation de solidarité spécifique

BIP : Diamètre bipariétal

CHAR : Centre hospitalier Andrée Rosemond

CHOG : Centre hospitalier de l'ouest guyanais

CMV : Cytomégalovirus

CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire

CPDP : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

DEET : N,N-Diéthyl-3-méthylbenzamide

DFA : Départements français d'Amérique

DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

DS : Déviation standard

ELISA : Enzyme-linked immuno sorbent assay

FCS : Fausse couche spontanée

HTLV : Human T-lymphotropic virus

ICF: Indicateur conjoncturel de fécondité

IGN: Institut géographique national

IMC : Indice de masse corporelle

IMG : Interruption médicale de grossesse

IVG : Interruption volontaire de grossesse

IR3535 : Ethyl Butylacetylaminopropionate

INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques

KBR3023 : methylpropylester

MFIU : Mort fœtale in-utero

OMS : Organisation mondiale de la santé

PC : Périmètre crânien

PCR : Polymerase chain reaction

PMI : Protection maternelle et infantile

PMSI : Programme de médicalisation du système informatique

PNRT₉₀ : Plaque reduction neutralization test avec une limite à 90%

PSAGE : Programme de surveillance, d'alerte, de gestion des émergences

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RIGI : Registre d'Issue de Grossesse Informatisé de la région Guyane

RSA : Revenu de solidarité active

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

SA : Semaines d'aménorrhée

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

STATISS : Statistiques et indicateurs de la santé et du social

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

ZIKV : Virus Zika

À vaincre sans péril, on triomphe sans gloire.

Le Cid, Pierre Corneille, acte II, scène 2

SOMMAIRE

LISTE DES PROFESSEURS DES UNIVERSITE ET CHEFS DE CLINIQUE DE LA FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD	2
REMERCIEMENTS	5
GLOSSAIRE	12
SOMMAIRE	15
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	18
I. INTRODUCTION	19
A. HISTORIQUE DE DECOUVERTE DU VIRUS ZIKA	19
B. EMERGENCE DU ZIKA EN AMERIQUE DU SUD	21
1. Emergence au Brésil	21
2. Dissémination au continent américain	22
C. TRANSMISSION	23
1. Transmission vectorielle	23
2. Transmission inter-humaine	23
D. MISE EN EVIDENCE DES COMPLICATIONS MATERNO-FŒTALES LIEES AU VIRUS ZIKA	24
1. Découverte des complications materno-fœtales liées au ZIKV	24
2. Lien de causalité entre microcéphalie et ZIKV	25
3. Facteurs de risques d'infection fœtale	27
E. SITUATION EN GUYANE FRANCAISE	28
1. La Guyane : « la plus grande maternité de France »	28
2. Epidémiologie du Zika en Guyane	30
3. Recommandations et prise en charge	31
4. Prise en charge	32
5. Intérêt de l'étude	33
II. MATERIEL ET METHODE	35
A. ETUDE ZIKA-DFA-FE	35
1. Promoteur	35
2. Type d'étude	35
3. Objectifs	35
4. Population	36
5. Modules	36
6. Critères d'inclusion	37
7. Outils biologiques	38
8. Ethique	38
9. Collection de données	38
B. TRAVAIL DE THESE	39

1.	Etude ZIKA-DFA-FE en Guyane française	39
2.	Objectifs de ce travail de thèse	39
3.	Population de ce travail	39
4.	Données recueillies pour ce travail	40
5.	Données de comparaison	41
6.	Analyse statistique	42
III. RESULTATS		43
A.	DESCRIPTION DE LA POPULATION	45
1.	Caractéristiques socio-démographiques	45
2.	Habitat	46
3.	Antécédents obstétricaux	46
4.	Statut sérologique	47
5.	Complications durant la grossesse	47
B.	LUTTE ANTI-VECTORIELLE	48
C.	INFECTION A ZIKA	49
1.	Signes cliniques	49
2.	Mode de diagnostic	50
D.	ISSUES DE GROSSESSES	51
E.	PERTES DE GROSSESSE (module 5)	52
F.	ANOMALIES ECHOGRAPHIQUES (module 2)	54
G.	ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ATTRIBUABLES AU ZIKA	56
1.	Patiente du CHAR	56
2.	Patiente du CHOG	57
IV. DISCUSSION		59
A.	PRINCIPAUX RESULTATS	59
B.	DISCUSSION DES RESULTATS	59
1.	Pertes de grossesse	59
2.	Microcéphalie	61
3.	Anomalies échographiques	63
C.	CONTEXTE GUYANAIS	64
1.	Données socio-démographiques des femmes enceintes	64
2.	Suivi de grossesse	66
3.	Naissances	68
4.	Accueil des handicapés en Guyane	69
D.	BIAIS	71
E.	PERSPECTIVES	73
1.	Poursuite de l'étude ZIKA-DFA-FE	73
2.	Pertes de grossesse	73
3.	Recherche au CHAR	74
4.	Suivi des enfants et étude ZIKA-DFA-BB	74

V. CONCLUSION	75
A. CONCLUSION GENERALE	75
B. CONCLUSION PERSONNELLE	75
BIBLIOGRAPHIE	77
SERMENT D'HIPPOCRATE	84
IMPRIMATUR	85

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Distribution mondiale du ZIKV 1947-2016. OMS, 2016	20
Figure 2: Analyse phylogénétique d'une souche de virus Zika. Brésil, juin 2015 (9)	21
Figure 3: Dissémination du ZIKV depuis 2013, OMS 2016 (17)	22
Figure 4 Guyane Française. Source: IGN 2012	28
Figure 5: Pyramide des âges en Guyane française. Source: INSEE 2012	29
Figure 6: Organisation des modules de l'étude ZIKA-DFA-FE, protocole de l'étude, 2016	37
Figure 7: Flow Chart de l'étude, Guyane, 2016	43
Figure 8: Contact avec le ZIKV en fonction du module, Guyane, 2016	44
Tableau 1: Caractéristiques socio-démographiques. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	45
Tableau 2: Habitat. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	46
Tableau 3: Antécédents obstétricaux. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	46
Tableau 4: Statuts sérologiques. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	47
Tableau 5: Complications durant la grossesse. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	47
Tableau 6: Lutte anti-vectorielle. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	48
Tableau 7: Signes cliniques d'infection à ZIKV. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	49
Tableau 8: Mode de diagnostic d'infection à ZIKV, Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	50
Tableau 9: Issues de grossesse suite à une infection par ZIKV. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	51
Tableau 10: Comparaison des femmes ayant subi des pertes de grossesse à celles ayant eu des naissances normales. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	53
Tableau 11: Effectifs des anomalies échographiques, et trimestre de diagnostic. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016	55
Tableau 12: Comparaison des données socio-démographiques des femmes accouchant en Guyane française et en France métropolitaine. Guyane, 2016	65
Tableau 13: Comparaison des suivis de grossesses en Guyane française et en France métropolitaine. RIGI, Guyane, 2016	67
Tableau 14: Comparaison des âges gestationnels à la naissance, taux d'allaitement et mortalité infantile. Guyane, 2016	68
Tableau 15: Comparaison des places d'accueil pour enfants handicapés, et du nombre de professionnels de santé interagissant avec le handicap, entre la Guyane et la France métropolitaine. Guyane, 2016	70

I. INTRODUCTION

A. HISTORIQUE DE DECOUVERTE DU VIRUS ZIKA

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus (arthropod-borne virus) appartenant à la famille des *Flaviviridae*, du genre *flavivirus*, tout comme les virus du West Nile, de la dengue, de l'encéphalite japonaise ou de la fièvre jaune.

Il a été identifié pour la première fois en Ouganda en 1947 (le 20 Avril), dans la forêt Zika, près d'Entebbe, chez des singes rhésus sentinelles (Rhesus 766), par le biais d'un réseau de surveillance de la fièvre jaune selvatique, dans la forêt de Zika, près des rives du lac Victoria en Ouganda(1).

On l'a ensuite identifié chez l'homme en 1952 en Ouganda et en Tanzanie (1,2) ; et en 1954 au Nigeria (3).

Le génome du virus a été séquencé en 2006(4).

Avant 2007 seuls des cas sporadiques ont été décrits en Afrique et en Asie. En 2007, une épidémie a touché l'île de Yap, en Micronésie, avec 5000 cas estimés. Le taux d'attaque a été estimé à 73% , $IC_{95}[68-77]$, avec une technique de sérologie enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) associée à une technique de séroneutralisation $PNRT_{90}$ (5). Le nombre de cas confirmés biologiquement, mais asymptomatiques (78%) était comparable à celui obtenu dans les épidémies de virus West Nile(6).

En 2013-2014, une nouvelle épidémie de ZIKV a touché la Polynésie française, au cours de laquelle ont été décrites des formes neurologiques sévères, dont 72 syndromes de Guillain-Barré (SGB) (7)(8). Il s'agissait de la première épidémie pour laquelle des anomalies graves liées au Zika ont été mises en évidence. Par la suite, une étude rétrospective de 2016 a relevé durant cette épidémie 19 cas de malformation cérébrale

B. EMERGENCE DU ZIKA EN AMERIQUE DU SUD

1. Emergence au Brésil

En mars 2015, les premiers cas autochtones d'infection par le virus Zika ont été décrits au Brésil, à Natal dans l'état Rio Grande do Norte, et à Camaçari dans l'état de Bahia, chez des patients présentant un syndrome « dengue-like » et pour lesquels une recherche de dengue, chikungunya, West Nile, Mayaro et Zika avait été effectuée par reverse transcription polymérase chain reaction (RT-PCR). Le virus Zika mis en évidence présentait une origine phylogénétique proche de la souche asiatique, avec 99% de similitude avec la souche isolée en Polynésie française(9)(10).

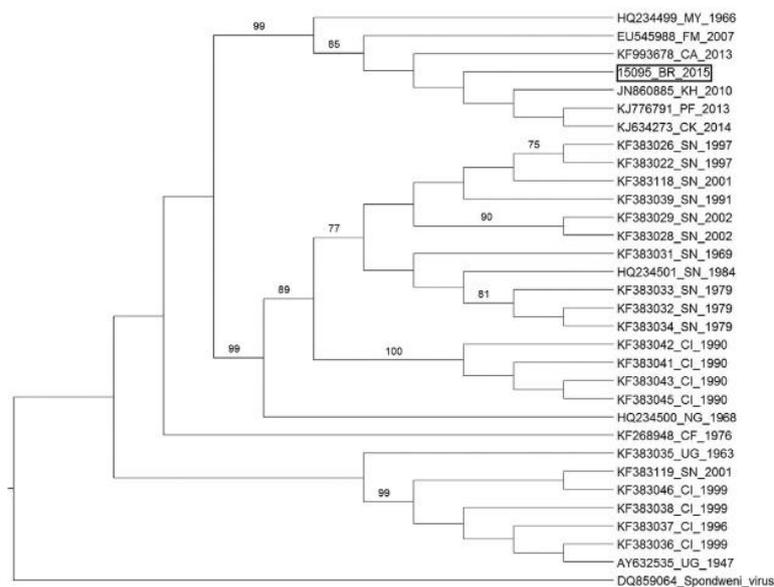


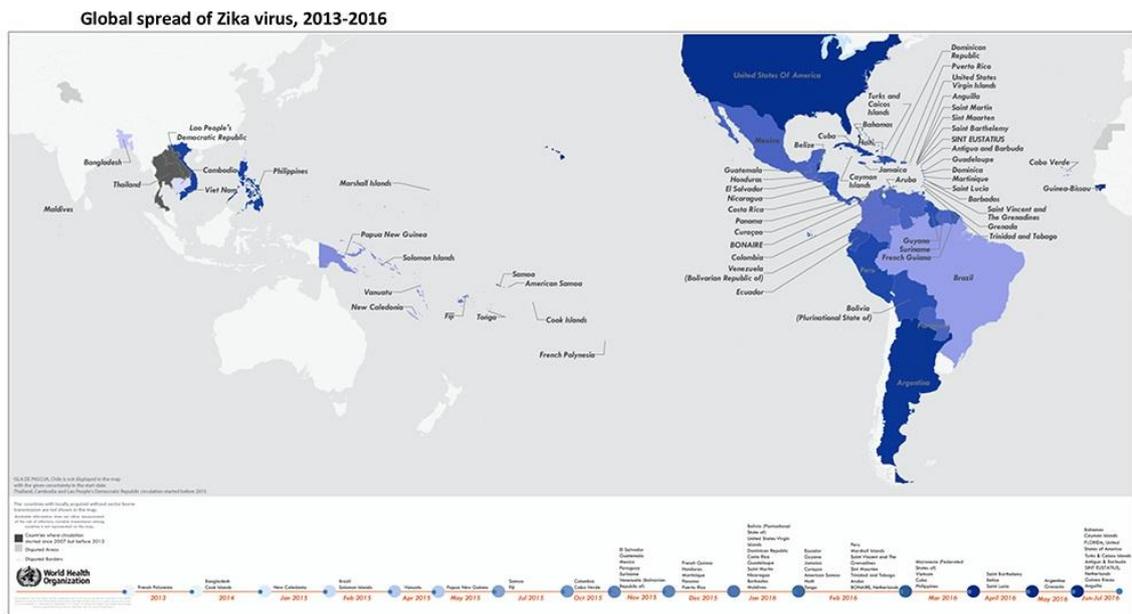
Figure 2: Analyse phylogénétique d'une souche de virus Zika. Brésil, juin 2015(9)

La première hypothèse avancée, concernant l'arrivée du virus au Brésil était la transmission par des touristes lors de la coupe du monde de football de 2014 mais aucun pays où le Zika était endémique n'a participé à la compétition. L'hypothèse la plus probable est celle d'une

transmission lors du championnat du monde de Va'a (pirogue polynésienne) organisée à Rio de Janeiro en Août 2014, lors duquel 4 pays dans lesquels le ZIKV a circulé en 2014 participaient : Polynésie française, Nouvelle Calédonie, Iles de Cook, Ile de Pâques (11–13).

2. Dissémination au continent américain

A partir du Brésil, le ZIKV s'est disséminé à l'ensemble du continent sud et central américain. Depuis 2015, 53 pays auparavant indemnes de ZIKV ont subi une transmission du Zika sur leur territoire. Au 15 septembre 2016, la transmission du ZIKV a été documentée dans 72 pays dans le monde (14-16).



ISLA DE PASCUA – Chile is not displayed in the map given uncertainty about the date of onset of the outbreak there. Circulation of Zika virus in Thailand, Cambodia and Lao People's Democratic Republic started before 2013. Countries where sexual transmission occurred are not represented in this map. Available information does not permit measurement of the risk of infection in any country; the variation in transmission intensity among countries is therefore NOT represented on this map. Zika virus is not necessarily present throughout the countries/territories shaded in this map.

Figure 3: Dissémination du ZIKV depuis 2013, OMS 2016 (17)

C. TRANSMISSION

1. Transmission vectorielle

Historiquement, le premier mode de transmission décrit est la transmission vectorielle, principalement par les moustiques de genre *Aedes*(18) : *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, et *Aedes polynesiensis*. Cependant, l'existence d'autres vecteurs comme les moustiques du genre *Culex*, pourrait modifier les schémas de dissémination et la progression de épidémies. Une première étude avait émis cette hypothèse (19), qui a par la suite été infirmée, lorsqu'après avoir inoculé expérimentalement le ZIKV à deux colonies de *Culex*, ces dernières se sont révélées incapables de le transmettre (20).

2. Transmission inter-humaine

L'épidémie de 2015-2016 en Amérique du Sud a mis en évidence de nouveaux modes de transmission. Il est d'abord apparu que le ZIKV pouvait se retrouver dans l'urine et la salive , et qu'il était beaucoup plus stable que les autres flavivirus (21). Il est ensuite apparu que le virus pouvait se transmettre par voie sexuelle, préférentiellement par transmission masculine (22)(23)(24). La transmission par voie sexuelle est une voie non négligeable de contamination, notamment en raison du fort taux de patients asymptomatiques, qui rend possible une transmission du virus par des patients qui ne sont pas conscients de leur infection en cours (25). L'ARN de ZIKV a été retrouvé dans du lait maternel, de l'urine, du sperme, et des expectorations de sujets infectés (26), mais a été détecté dans le sperme a des taux jusqu'à 100 000 fois supérieurs à ceux retrouvés dans le plasma (27). Les raisons de cette réplification accrue sont encore à explorer, cependant, il apparaît que la transmission inter-humaine est non négligeable dans la dissémination du ZIKV.

D. MISE EN EVIDENCE DES COMPLICATIONS MATERNO-FŒTALES LIEES AU VIRUS ZIKA

1. Découverte des complications materno-fœtales liées au ZIKV

L'épidémie brésilienne de 2015 a été la première à intéresser un nombre de cas aussi important. Jusque là les épidémies étaient géographiquement contenues sur des îles du Pacifique. L'ampleur de cette épidémie a mis en évidence des complications materno-fœtales lors d'une infection à ZIKV durant la grossesse. Dans un premier temps, une augmentation importante du nombre de microcéphalies recensées au Brésil a attiré l'attention(28). Le lien avec le virus ZIKA a rapidement été suspecté, amenant l'OMS à déclarer la situation comme une « urgence de santé publique d'intérêt international » le 01 février 2016 (29).

Rétrospectivement, Le nombre de microcéphalies associées au ZIKV a été estimé en Polynésie à 95IC₉₅ [34-191] pour 10 000 femmes infectées au premier trimestre(30). Ce chiffre est très alarmant, sachant que le nombre de microcéphalies est habituellement estimé à moins de 10 pour 10 000 grossesses(31).

Il est primordial de s'accorder sur la définition des microcéphalies, car les critères varient. Un périmètre crânien (PC) inférieur à -2 déviations standard (DS) pour l'âge gestationnel définit une microcéphalie modérée, et -3 DS une microcéphalie sévère. Au Brésil une microcéphalie n'est déclarée que pour une PC inférieur à - 2 DS, mais cette définition n'est pas toujours rigoureusement appliquée, ce qui a pu amener à une sur-déclaration des microcéphalies. Pour standardiser ce diagnostic, la « Society for Maternal Fetal Medicine » américaine a publié des directives en juin 2016(32) , définissant une microcéphalie par un PC inférieur à - 3 DS, avec un diagnostic certain si le PC était inférieur à -5DS. Pour les

fœtus présentant un PC entre -2 et -3 DS il est préconisé une évaluation attentive de l'anatomie intracérébrale et une surveillance échographique mensuelle.

2. Lien de causalité entre microcéphalie et ZIKV

Depuis 2015, on a vu se renforcer les preuves de lien entre infection maternelle à ZIKV et microcéphalie chez le fœtus.

Ce lien est doré et déjà appuyé par les critères de tératogénicité de Shepard (33,34) et les critères de causalité de Bradford-Hill (35).

Les critères de Shepard regroupent :

- exposition prouvée d'un agent durant le développement prénatal:la temporalité entre infection maternelle et développement d'anomalies est respectée(36,37) ;
- preuves appuyées par au moins 2 études épidémiologiquesde haute qualité: plusieurs études à grande échelle sont actuellement en cours ;
- définition précise des cas : on a défini lesyndrome de Zika congénital, incluant la microcéphalie, autres anomalies cérébrales sévères, arthrogrypose, anomalies oculaires (38) ;
- rare survenue habituelle de l'anomalie : la microcéphalie congénitale concerne habituellement 6 cas pour 10 000 naissances, et est donc assez rare (39) ;
- tératogénicité sur l'expérience animale (non essentielle) ;
- plausibilité biologique de l'association entre exposition et pathologie : similarité avec d'autres virus tératogènes (40) et modèles animaux d'un neurotropisme du Zika (41,42) ;
- et un dernier critère ne s'appliquant pas aux agents infectieux : la preuve par l'expérimentation que l'agent agissant ne subit pas de modification.

Les critères de causalité de Bradford-Hill (35) regroupent :

- force de l'association : des études longitudinales sont en cours mais ne livreront pas leurs résultats avant plusieurs mois ;
- cohérence : l'expérience animale a montré le neurotropisme du virus (41,42) ;
- temporalité : le schéma de temporalité avec une augmentation de cas de microcéphalie suivant des pics épidémiques de Zika s'est répété en Polynésie et au Brésil ;
- relation dose-effet : il existe un fort lien suspecté entre l'intensité de la virémie, la sévérité des symptômes et la probabilité de microcéphalie chez l'enfant (36) ;
- plausibilité biologique : de l'ARN viral a été retrouvé dans le cerveau d'enfants atteints de microcéphalie (43) ou d'enfants mort-nés (44). Après infection de la mère, le ZIKV effectue un passage transplacentaire puis diffuse au fœtus durant l'embryogénèse (45). Une étude in vitro a montré que le ZIKV infecte spécifiquement des cellules souches du cortex cérébral, et entraîne une augmentation de l'apoptose, ainsi qu'une dérégulation du cycle cellulaire, aboutissant à une diminution du tissu cérébral (46).
- preuve expérimentale (en cours) ;
- analogie : d'autres flavivirus sont connus pour être tératogènes(47,48), et certains virus tératogènes comme la rubéole sont connus pour avoir un neurotropisme.

3. Facteurs de risques d'infection fœtale

Une étude brésilienne s'intéressant au suivi échographique de 42 femmes enceintes ayant présenté des signes cliniques de Zika associés à une confirmation biologique d'infection à ZIKV, portant sur 42 patientes, a montré 12 anomalies fœtales (29%), 5 anomalies de croissance (12%), et 4 microcéphalies (10%) (36). Cependant, l'étude française portant sur l'épidémie de 2013-2014 en Polynésie estimait le risque de développement de microcéphalie chez des fœtus de mère infectées par le ZIKV à 1% (30). Les différences entre les deux études peuvent s'expliquer par un biais de détection car dans l'étude brésilienne seules les femmes symptomatiques étaient incluses (49,50). Un lien pourrait donc exister entre l'existence d'une infection symptomatique et un taux accru d'anomalies fœtales (microcéphalies, anomalies de gyration...), en faisant l'hypothèse qu'une infection symptomatique est liée à une virémie plus importante. Cette dernière hypothèse est appuyée par une analogie avec le syndrome de Guillain Barré, autre atteinte connue du ZIKV. Dans une étude rétrospective effectuée en Polynésie française, parmi des patients ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré lié au ZIKV, 37 sur 42 (88%) avaient été symptomatiques (51), alors que la proportion de patients symptomatiques lors d'une infection à ZIKV était jusque là estimée à 20% (5). La persistance d'une virémie prolongée au-delà de 7 jours pourrait en outre être associée à une atteinte fœtale plus sévère, liée à l'augmentation de transmission du ZIKV dans les tissus fœtaux (37,52), ce qui a entraîné en juillet 2016 une actualisation des recommandations du CDC concernant la prise en charge des femmes enceintes ayant une infection à ZIKV, et préconise de répéter les PCR dans le sang chez les femmes ayant eu une PCR positive à ZIKV (53).

E. SITUATION EN GUYANE FRANÇAISE

1. La Guyane : « la plus grande maternité de France »

La Guyane française est un département français d'outremer de 83 534 km², grand comme le Portugal, situé au nord de l'Amérique du Sud, bordé par le Brésil à l'est et au sud, et par le Suriname à l'ouest.



Figure 4 : Guyane Française. Source: IGN, 2012

Les infrastructures médicales sont constituées de 3 hôpitaux, 2 cliniques, et 18 Centres Délocalisés de Prévention et de Soins (CDPS) dans les villages sur le long des fleuves Maroni à l'ouest et Oyapock à l'Est.

La population était en 2013 de 244 118 habitants dont 44% de moins de 20 ans, 52% entre 20 et 64 ans et 4% de plus de 65 ans(54).L'âge médian est de 23 ans, contre 39,4 ans en France métropolitaine.

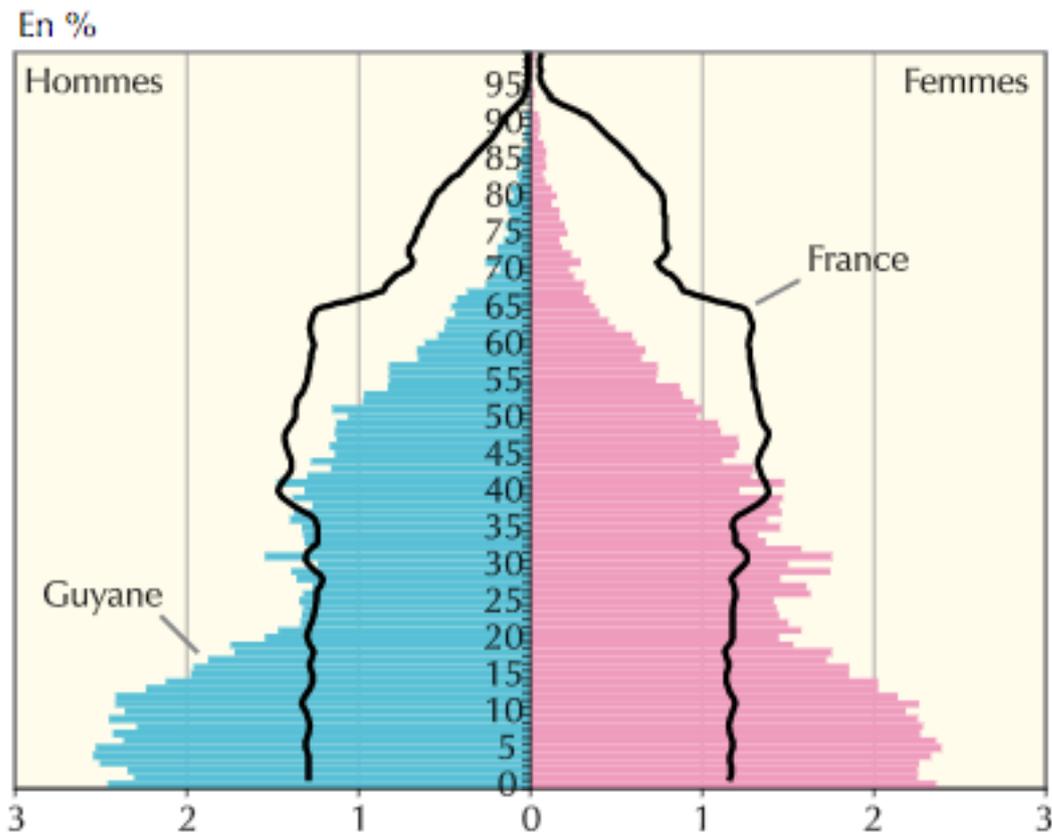


Figure 5: Pyramide des âges en Guyane française. Source: INSEE 2012

La population est multiculturelle, avec la cohabitation de nombreuses communautés parmi lesquelles les créoles guyanais, les descendants de noirs marrons (bushinengués), les amérindiens, les français originaires de France métropolitaine, et les autres populations d'une quarantaine de nationalités, parmi lesquelles surinamais, brésiliens, haïtiens, guyaniens, chinois, hmongs, libanais(55).

L'indicateur conjoncturel de fécondité (ICF) est de 3,4 enfants par femme, ce qui fait de la Guyane la région française la plus dynamique sur le plan de la fécondité. Le taux de mortalité infantile s'établit à 10,1 décès d'enfants de moins de 1 an pour 1000 naissances vivantes, alors que le taux national est de 3,4 pour 1000 (56).

Le nombre de naissances était de 6701 en 2014: 2915 au Centre Hospitalier Andrée Rosemond (CHAR) de Cayenne, 2482 au Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) de Saint Laurent du Maroni, 756 au Centre Médico-Chirurgical de Kourou (CMCK), 413 à la Clinique Véronique à Cayenne, et 34 dans les CDPS.

2. Epidémiologie du Zika en Guyane

Le premier cas décrit en Guyane française a été signalé à l'ARS le 14 décembre 2015(57). Il s'agissait d'un cas importé du Suriname.

Le passage au niveau 3 du Psage (programme de surveillance, d'alerte, de gestion des émergences), correspondant à une déclaration d'épidémie, a été effectué le 22 janvier 2016(58).

Au 18 août 2016, le nombre cumulé de cas suspectés de Zika en Guyane était de 9460, il y avait 858 femme enceintes ayant eu un résultat biologique positif pour le ZIKV, parmi lesquelles 161 ont présenté des signes cliniques compatibles avec une infection par le ZIKV (59).

3. Recommandations et prise en charge

La progression de l'épidémie, associée aux premières publications brésiliennes concernant un potentiel lien entre infection maternelle à ZIKV et microcéphalie, a amené le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) à publier des recommandations le 20 janvier 2016, préconisant l'organisation de campagnes d'information envers les femmes enceintes et toutes les femmes en âge de procréer, ainsi que la mise en place d'une surveillance épidémiologique et clinique(60). Ces recommandations sont venues renforcer les recommandations émises en 2015 par le même HCSP, qui définissaient la stratégie de diagnostic : prélèvement de sérum pour détection du génome viral par RT-PCR de J1 à J5 de l'infection, détection des IgM et IgG à partir de J5, et prélèvement d'urines jusqu'à J10 pour RT-PCR (61).

La communication du gouvernement a été initialement maladroite, ainsi, lors d'une interview le 28 Janvier 2016, la ministre de la santé Marisol Touraine a conseillé aux femmes enceintes de différer leur voyage dans les départements d'outre-mer (DOM) où le Zika était endémique, mais sans paraître s'inquiéter du sort des femmes enceintes résidant dans ces départements (62). Cette allocution a été mal accueillie par les populations et les médecins qui résident dans ces zones d'endémie. La ministre s'est peu après excusée de cette erreur de communication, notamment suite à l'intervention de la ministre des Outre-mer. Elle a par la suite annoncé les mesures prises pour renforcer le suivi des femmes enceintes dans les zones d'endémies, ou revenant d'un séjour dans ces zones. Pour toutes ces femmes, des échographies de contrôle sont ajoutées à 18 SA, 26 SA, et 36 SA, complétant les échographies habituelles à 12 SA, 22 SA et 32 SA. Des sérologies Zika sont également effectuées à chaque trimestre, et à l'accouchement.

Le réseau Périnat Guyane, regroupant différents acteurs de la périnatalité en Guyane française, a publié le 24 février 2016 des recommandations concernant la prise en charge des grossesses durant l'épidémie de Zika(63). Ainsi il est recommandé que toute patiente enceinte fébrile soit adressée en consultation d'urgence obstétricale, où il sera effectué une recherche d'arbovirus par PCR. En cas d'infection à ZIKV confirmée par PCR, il est recommandé que la patiente ait une surveillance échographique mensuelle, de préférence dans un centre de diagnostic anténatal. En cas de découverte d'anomalies à l'échographie, il est prévu qu'un bilan étiologique adapté à l'anomalie soit effectué, qu'une IRM cérébrale soit effectuée à 30-34SA, et qu'une amniocentèse soit proposée après avis d'un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDP). En cas d'avortement ou de MFIU, il est proposé d'effectuer une sérologie chez la mère, et des RT-PCR ZIKV sang et urines chez la mère, ainsi que sur le placenta, associée à une histologie placentaire, et à une autopsie si possible.

4. Prise en charge

Aucun traitement curatif ou préventif n'étant actuellement disponible, seules les mesures préventives sont efficace. Elles comprennent essentiellement la lutte antivectorielle. Concernant les répulsifs individuels, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) a publié des recommandations le 10 mars 2016, concernant les répulsifs utilisables durant la grossesse(64). Ils contiennent du N,N-Diéthyl-3-méthylbenzamide (DEET), de l'ethyl butylacetylaminopropionate(IR3535) ou du methylpropylester (KBR3023). Cependant, leur utilisation n'est pas habituelle, dans les zones où les populations sont habituées à cohabiter avec les moustiques, pour des raisons diverses : coût considéré comme élevé, mauvaise connaissance des produits utilisables, mauvaise connaissance des maladies à transmission vectorielle.

Une autre possibilité est l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide. Les *Aedes* ont beau être des moustiques à activité majoritairement diurne, les femmes enceintes sont parfois alitées durant la journée. Cependant, les moustiquaires utilisées en Guyane française sont imprégnées de deltaméthrine, dont l'utilisation est interdite dans l'Union Européenne depuis le 1^{er} avril 2014, rendant de ce fait inutilisables des milliers de moustiquaires qui étaient disponibles en Guyane. Une dérogation a été accordée pour une utilisation par les femmes enceintes, mais uniquement pour les moustiquaires distribuées dans les CDPS.

Une autre solution consiste à imprégner les moustiquaires de manière individuelle, à l'aide d'un produit autorisé, comme la perméthrine (65) mais le coût de ces produits a limité leur utilisation.

Concernant la lutte contre les gîtes larvaires, l'Agence régionale de Santé (ARS) de Guyane a diffusé plusieurs spots télévisés, et plusieurs plaquettes d'information sur les mesures à adopter, afin de détruire les gîtes larvaires. Des épandages de deltaméthrine ont été effectués par le service de démoustication du Conseil Général dans les communes les plus touchées : Cayenne, Kourou, Saint Laurent du Maroni, mais cette méthode est bien moins efficace qu'une lutte active contre les gîtes larvaires au domicile.

5. Intérêt de l'étude

Afin d'améliorer la compréhension des conséquences d'une infection maternelle à Zika durant la grossesse, une étude épidémiologique a été mise en place sur les 3 Départements Français d'Amérique (DFA) à partir d'avril 2016 : ZIKA DFA FE.

Ce travail a pour but d'utiliser les données de l'étude ZIKA DFA FE, entre le 4 avril et le 30 juin 2016, sur les sites de Guyane française, au Centre Hospitalier Andrée Rosemond (CHAR) de Cayenne et au Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) de Saint Laurent du Maroni, afin d'observer la survenue de complications fœtales suite à une infection maternelle à ZIKV durant la grossesse, et d'étudier les facteurs environnementaux associés.

Ces données préliminaires permettront aux professionnels de santé prenant en charge les femmes enceintes de mieux connaître le retentissement en Guyane de l'épidémie de Zika, et donc d'adapter au mieux la prise en charge des patientes.

II. MATERIEL ET METHODE

A. ETUDE ZIKA-DFA-FE

1. Promoteur

L'étude ZIKA DFA FE a été mise en place à partir de mars 2016 dans les départements français d'Amérique (DFA) : Martinique, Guadeloupe, Saint Martin, Saint Barthélemy, Guyane française, avec l'appui de REACTing (Research and action targeting emerging infectious diseases)(66), sous la direction du Pr. Hoen du CHU de Pointe à Pitre – Abymes (CHUPPA).

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive multicentrique non interventionnelle.

3. Objectifs

L'objectif général de cette étude était de collecter des informations cliniques, paracliniques et biologiques, permettant de décrire de façon précise les conséquences de l'infection à ZIKV lorsqu'elle survient au cours de la grossesse.

Les objectifs spécifiques étaient de :

- mesurer l'incidence des infections à ZIKV au cours de la grossesse ;
- décrire les manifestations cliniques de la maladie au cours de la grossesse ;
- mesurer l'incidence des microcéphalies ;

- décrire les autres complications embryonnaires et fœtales qui pourraient survenir au cours de l'épidémie de Zika ;
- évaluer les liens entre l'exposition au ZIKV pendant la grossesse et la survenue d'embryofoetopathies ;
- améliorer la compréhension de la physiopathologie des complications fœtales de l'infection à ZIKV au cours de la grossesse ;
- décrire les complications observées chez les enfants nés de mères ayant développé une infection à ZIKV au cours de la grossesse.

4. Population

La population concernée était celle de toutes les femmes enceintes durant la durée de l'épidémie de Zika dans les 3 DFA.

5. Modules

L'étude était composée de 5 modules, une patiente pouvait être incluse dans plusieurs modules :

- Le module 1 concernait les femmes qui avaient une suspicion clinique d'infection à ZIKV.
- Le module 2 concernait les femmes qui avaient une anomalie fœtale de détectée à l'échographie.
- Le module 3 concernait toutes les femmes suivies au cours de leur grossesse.
- Le module 4 concernait toutes les femmes qui accouchent dans un centre participant à l'étude.

- Le module 5 concernait toutes les patientes ayant subi une perte de grossesse : mort fœtale in utero (MFIU), fausse couche spontanée (FCS), interruption médicale de grossesse (IMG).

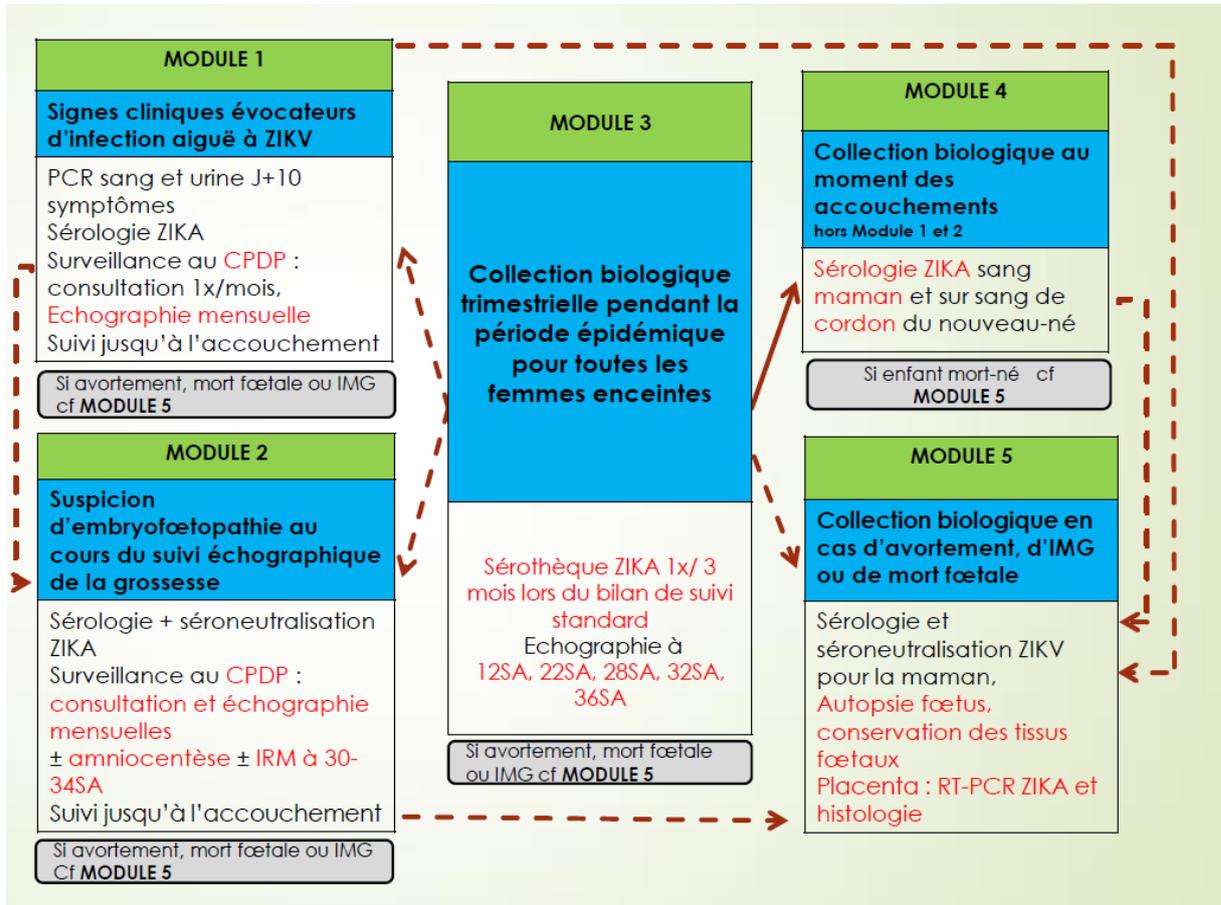


Figure 6: Organisation des modules de l'étude ZIKA-DFA-FE, protocole de l'étude, 2016

6. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour les femmes ayant présenté une infection à Zika durant la grossesse (module 1) étaient : survenue de signes cliniques évocateurs de Zika, avec deux critères cliniques parmi : éruption cutanée maculopapuleuse, arthralgies, myalgies, hyperhémie conjonctivale ; ou sérologie Zika positive.

Les critères d'inclusion pour les femmes ayant une embryofœtopathie détectée échographiquement durant la grossesse (module 2) étaient la découverte d'au moins une anomalie parmi : périmètre crânien < 5^{ème} percentile, autre anomalie morphologique cérébrale, hydramnios, retard de croissance intra-utérin.

Les critères d'inclusion pour les femmes dont la grossesse, ayant cours durant l'épidémie de Zika, s'est terminée par un avortement spontané, une interruption médicale de grossesse ou une mort fœtale in utero (module 5) étaient la survenue de l'un de ces événements.

Les critères d'exclusion pour les 3 modules étaient : l'absence de consentement recueilli, et l'âge inférieur à 18 ans (majorité légale en France).

7. Outils biologiques

Les RT-PCR ont été réalisées dans les laboratoires du CHOG, du CHAR et de l'Institut Pasteur de Guyane (IPG).

Les sérologies ont été intégralement réalisées à l'IPG. La technique est une sérologie mise au point uniquement à l'IPG, par l'équipe dirigée par le Dr Rousset, utilisant une technique immuno-enzymatique ELISA.

8. Ethique

L'étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) N°916122, et a reçu un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP), dossier N0 CEBH 2016/03.

9. Collection de données

Les données ont été collectées et assemblées à l'aide du logiciel Clinsight.

B. TRAVAIL DE THESE

1. Etude ZIKA-DFA-FE en Guyane française

L'étude a été ouverte dans 2 centres, pratiquant la majorité des accouchements du territoire guyanais: le CHAR à Cayenne et le CHOG à Saint Laurent du Maroni.

Le module 3 (suivi au cours de grossesse) n'a pas été ouvert en Guyane car l'Institut Pasteur de Guyane (IPG) réalisait en routine les sérologies pratiquées au cours de la grossesse.

Le module 4 (toutes les femmes à l'accouchement) n'a pas été ouvert au CHOG pour des raisons de manque de ressources humaines.

Le module 1 (suspicion clinique de Zika) a été ouvert le 4 avril 2016, le module 2 (anomalie échographique fœtale) a été ouvert le 14 avril 2016, le module 4 a été ouvert le 17 mai 2016 uniquement à Cayenne, et le module 5 (perte de grossesse) a été ouvert le 19 avril 2016.

2. Objectifs de ce travail de thèse

L'objectif de ce travail était d'effectuer une analyse préliminaire des données de l'étude ZIKA-DFA-FE en Guyane, afin d'améliorer les connaissances sur les conséquences sur le fœtus d'une infection à ZIKV durant la grossesse, et d'avoir un aperçu en temps réeldurant l'épidémie des différentes pathologies rencontrées, afin d'améliorer leur prise en charge.

3. Population de ce travail

La population concernée par ce travail était celle des femmes enceintes incluses dans les modules 1, 2 et 5 de l'étude ZIKA DFA FE entre le 4 avril 2016 et le 30 juin 2016 dans

les centres du CHAR et du CHOG. Il s'agit donc de patientes ayant présenté une suspicion clinique de Zika (module 1), la détection d'une anomalie fœtale échographique (module 2), ou une perte de grossesse (module 5). Les patientes ayant présenté un accouchement sans anomalie (module 4)n'ont pas été incluses, car les données collectées étaient beaucoup plus restreintes.

4. Données recueillies pour ce travail

Les données démographiques recueillies étaient : âge, commune de résidence, langue maternelle, catégorie socio-professionnelle.

Les données écologiques recueillies étaient : type et localisation de l'habitat, les mesures de protection prises contre les moustiques : port d'habits longs, utilisation de répulsifs cutanés ou d'huiles essentielles, lutte contre les gîtes larvaires.

Les antécédents médicaux, chirurgicaux, et obstétricaux avec le déroulement des éventuelles grossesses antérieures étaient également collectés.

Concernant la grossesse en cours, les données recueillies étaient : la date de début de grossesse et la date d'accouchement estimé ; prise de toxiques : alcool, tabac, drogues, avant et pendant la grossesse ; statut sérologique pour syphilis, VHB, VHC, VIH, toxoplasmose, rubéole, HTLV1, CMV ; les complications infectieuses durant la grossesse ; les complications obstétricales durant la grossesse : menace de fausse couche ou d'accouchement prématuré, hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, diabète gestationnel, hémorragie du 2^e ou du 3^e trimestre ; et les échographies réalisées, avec leurs résultats.

Concernant le Zika, les données recueillies étaient : biologiquement les RT-PCR dans le sang, l'urine ou le liquide amniotique, les sérologies de chaque trimestre et à l'accouchement, les éventuelles sérologies ou PCR dengue et chikungunya ; et

cliniquement les éventuels signes cliniques de Zika : fièvre, éruption, oedèmes, hyperhémie conjonctivale, myalgies, arthralgies, céphalées, douleurs rétro-orbitaires, pétéchies.

Concernant les issues de grossesse, les données collectées étaient : la date et heure d'accouchement ; le terme ; le type d'issue de grossesse : naissance vivante, mort fœtale in utero (MFIU), fausse couche spontanée (FCS), interruption médicale de grossesse (IMG) ; la présentation ; les complications éventuelles lors de l'accouchement.

Concernant les enfants à la naissance, les données collectées étaient : le sexe ; les taille, poids et périmètre crânien de naissance ; les scores d'APGAR à 1, 5 et 10 min ; l'existence d'un trouble neurologique ou d'une malformation.

Pour ce travail, les données ont été collectées de manière prospective jusqu'au 30 juin 2016, mais pour les patientes ayant une anomalie échographique grave, le suivi s'est poursuivi jusqu'à leur accouchement.

5. Données de comparaison

Les données de référence, pour la Guyane en 2014, ont été collectées à l'aide du Registre d'Issue de Grossesse Informatisé de la région Guyane (RIGI), et des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) (54). Les données de référence pour la France métropolitaine sont issues des certificats de santé de l'enfant au 8^e jour (CS8) de 2010, fournis par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) (67) ; et du site internet des statistiques et indicateurs de la santé et du social STATISS (68) .

6. Analyse statistique

Les données ont été collectées et assemblées à l'aide du logiciel Clinsight, puis extraites vers le logiciel Excel 2011, et analysées à l'aide du logiciel STATA 13. Les analyses effectuées sont descriptives, avec des comparaisons de données par tests de Chi², ou de Fisher quand les effectifs étaient inférieurs à 5 et des tests t de Student. Le seuil de significativité retenu était de 0.05.

III. RESULTATS

Entre le 4 avril et le 30 juin 2016, 176 patientes ont été incluses dans les modules 1, 2 et 5 de l'étude ZIKA DFA FE: 128 au CHOG et 48 au CHAR.

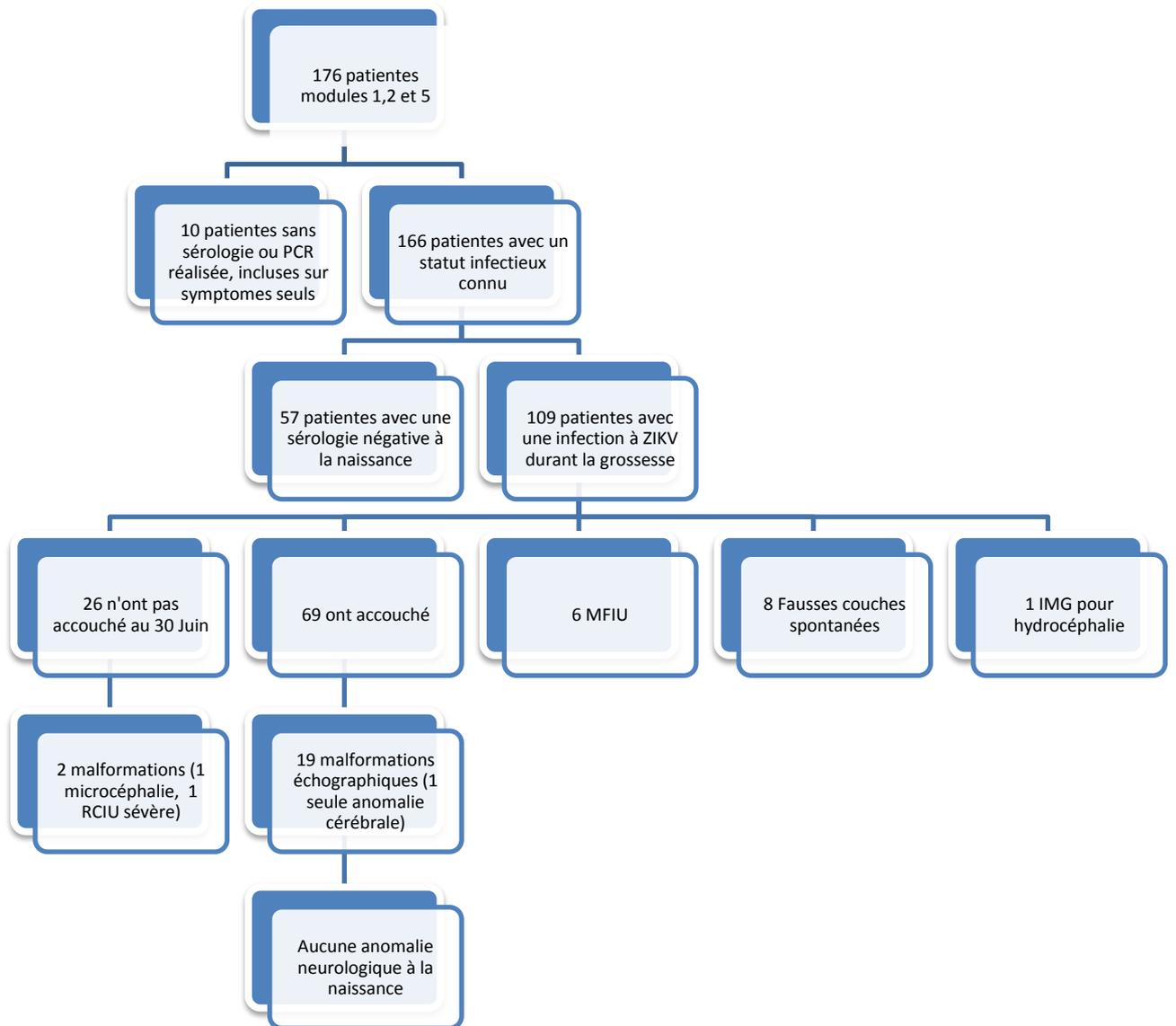


Figure 7: Flow Chart de l'étude. ZIKA-DFA-FE, 2016

Parmi ces patientes, 109 ont été incluses dans le module 1, 37 dans le module 2 et 39 dans le module 5. Quatre patientes ont été incluses dans les modules 1 et 2 ; une patiente a été incluse dans les modules 2 et 5 ; une patiente a été incluse dans les modules 1 et 5.

La recherche biologique du ZIKV au cours de la grossesse a été effectuée chez 166 patientes. Cinquante sept patientes qui étaient incluses dans l'un des modules ont eu une sérologie Zika négative à la naissance. On ne connaît actuellement pas la durée de persistance des IgG anti-ZIKV. Cependant, on peut estimer que ces 57 patientes n'ont eu aucun contact avec le ZIKV durant leur grossesse, car cette étude se déroule sur les 6 premiers mois de l'épidémie. 109 patientes ont eu une PCR sang ou urine positive, ou au moins une sérologie IgM et/ou IgG positive pour le ZIKV.

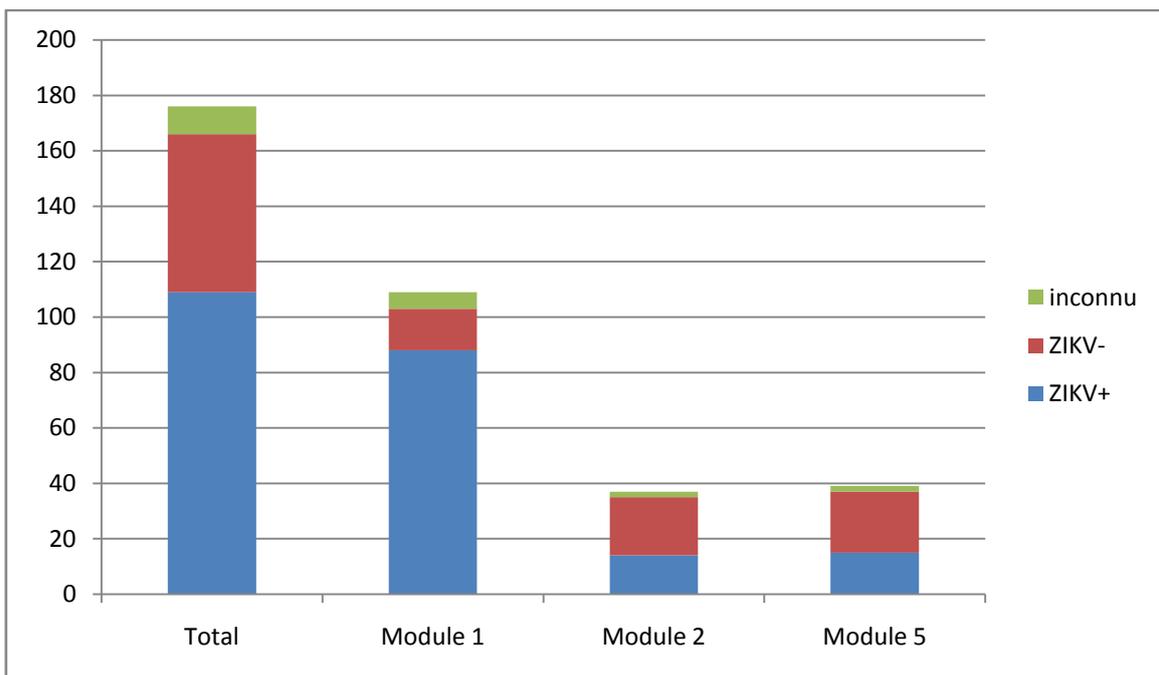


Figure 8: Contact avec le ZIKV en fonction du module, Guyane, 2016

Pour la suite des résultats, nous ne nous intéresserons spécifiquement qu'aux 109 patientes ayant eu une infection documentée à ZIKV.

A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

1. Caractéristiques socio-démographiques

L'âge moyen était 28.5 ans (18-45). Trente femmes (27.5%) avaient pour langue maternelle le français.

Concernant leur activité professionnelle, la grande majorité des patientes était sans profession (79,8%).

Tableau 1: Caractéristiques socio-démographiques. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Caractéristiques socio-démographiques	n (%)
Age (ans)	
Age <20	10 (9,2)
Age 20-29	50 (45,9)
Age 30-39	40 (36,7)
Age >40	9 (8,3)
Langue maternelle	
Français	31 (28,4)
Langues du fleuve (Bushi-Nengue)	50 (45,9)
Créole	4 (3,7)
Brésilien	5 (4,6)
Autres : anglais, hollandais, chinois	3 (2,7)
Inconnu	16 (14,7)
Profession	
Aucune	87 (79,8)
Employée	9 (8,3)
Cadre	3 (2,8)
Etudiante	2 (1,8)
Agricultrice	1 (0,9)

2. Habitat

La majorité des patientes vivait en ville (57,8%), et habitaient une maison (71,6%).

Tableau 2: Habitat. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Habitat	n (%)
Lieu d'habitat	
Ville	63 (57,8)
Campagne	33 (30,3)
Inconnu	13 (11,9)
Type d'habitat	
Maison	78 (71,6)
Appartement	17 (15,6)
Autre	13 (11,9)

3. Antécédents obstétricaux

Concernant leurs antécédents obstétricaux, la gestité moyenne était 4.6 (1-19), la parité moyenne était 2.8 (0-13). Dix sept femmes (15.6%) étaient primipares.

Tableau 3: Antécédents obstétricaux. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Antécédents obstétricaux	n (%)
Gestité	
Gestité =1	10 (9,2)
Gestité 2-4	54 (49,5)
Gestité >=5	45 (41,3)
Parité	
Parité=0	17 (15,6)
Parité 1-3	58 (53,2)
Parité >3	34 (31,2)

4. Statut sérologique

Concernant leurs statuts sérologiques, une patiente avait une sérologie syphilis latente (TPHA positif), 2 avaient une hépatite B chronique (Ag HBs positif), une était atteinte de VIH (suivi antérieur à la grossesse), et 5 étaient porteuses de HTLV 1 ou 2.

La majorité des femmes était immunisée contre la rubéole (80,7%), mais seules 53,2% et 36,7% étaient immunisées contre le cytomégalo virus (CMV) et la toxoplasmose, respectivement.

Tableau 4: Statuts sérologiques. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Statuts sérologiques	n (%)
Syphilis (TPHA+)	1 (0,9)
VHB : AgHBs +	2 (1,8)
VHC	0 (0)
VIH	1 (0,9)
HTLV1-2	5 (4,6)
IgG rubéole +	88 (80,7)
IgG CMV +	58 (53,2)
IgG toxoplasmose +	40 (36,7)

5. Complications durant la grossesse

La complication la plus fréquemment retrouvée était la menace d'accouchement prématuré (MAP) :9,2%, puis le petit poids pour l'âge (PAG) : 7,3%. Aucune patiente n'a été atteinte de pré éclampsie.

Tableau 5: Complications durant la grossesse. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Complications durant la grossesse	n (%)
MAP	10 (9,2)
Petit poids pour âge	8 (7,3)
HTA gravidique	6 (5,5)
Diabète gestationnel	6 (5,5)
Menace de FC	2 (1,8)
Hémorragies du T2 T3	1 (0,9)
Pré éclampsie	0 (0)

B. LUTTE ANTI-VECTORIELLE

Quatre-vingt sept patientes (79,8%) effectuaient au moins une action de lutte anti-vectorielle. Les modes de protection étaient majoritairement l'utilisation de moustiquaires (57,8%), puis la lutte contre les gîtes larvaires au domicile (49,5%), l'utilisation de sprays répulsifs (39,5%), le port d'habits longs (33%) et l'utilisation d'huiles essentielles (9,2%).

Tableau 6: Lutte anti-vectorielle. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Lutte anti-vectorielle	n (%)
Prise de mesures de protection	87 (79,8)
Utilisation de moustiquaire	63 (57,8)
Lutte contre les gîtes larvaires	54 (49,5)
Spray répulsifs	43 (39,5)
Port d'habits longs	36 (33,0)
Utilisation d'huiles essentielles	10 (9,2)

C. INFECTION A ZIKA

1. Signes cliniques

Parmi les patientes avec une infection à ZIKV confirmée, 42 (38.5%) ont présenté des symptômes cliniques, parmi lesquelles une patiente n'était pas incluse dans le module 1 (signes cliniques de Zika), et a été incluse dans l'étude car son fœtus présentait un retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Les signes cliniques présentés sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7: Signes cliniques d'infection à ZIKV. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Signes cliniques d'infection à ZIKV	n (%)
Patientes symptomatiques	42 (38,5)
Céphalées	24 (57,1)
Arthralgies	22 (52,4)
Prurit	22 (52,4)
Eruption cutanée	18 (42,9)
Fièvre	16 (38,1)
Myalgies	14 (33,3)
Douleurs rétro-orbitaires	9 (21,4)
Hyperhémie conjonctivale	5 (11,9)
Œdèmes des extrémités	2 (4,8)

2. Mode de diagnostic

La majorité des patientes (67,9%) a eu un diagnostic d'infection à ZIKV lors des examens faits en routine, dans le cadre du suivi des recommandations. Trente cinq patientes (32,1%) ont eu un diagnostic de Zika suite à leur inclusion dans l'étude.

Concernant la technique de diagnostic, 17 patientes (15,6%) ont eu un diagnostic par RT-PCR et 92 patientes (84,4%) ont eu un diagnostic par sérologie.

Parmi les 42 patientes qui ont été symptomatiques (42 patientes), 14 (33,4%) ont eu un diagnostic par RT-PCR et 28 (66,7%) ont eu un diagnostic par sérologie. Il n'y a eu aucune RT-PCR de pratiquée pour 20 patientes (47,6%), bien qu'elles aient été symptomatiques, et les RT-PCR se sont révélées négatives chez 8 patientes (19,0 %).

Tableau 8: Mode de diagnostic d'infection à ZIKV, Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Mode de diagnostic	n (%)
Type de diagnostic	
Routine	74 (67,9)
Suite à l'inclusion	35 (32,1)
Technique de diagnostic	
RT-PCR sur sang	15 (13,8)
RT-PCR sur urines	2 (1,8)
Sérologie IgM positive	79 (72,5)
Sérologie IgG positive	13 (11,9)
Technique de diagnostic chez les patientes symptomatiques (42 patientes)	
RT-PCR sur sang	12 (28,6)
RT-PCR sur urines	2 (4,8)
Sérologie IgM positive	22 (52,4)
Sérologie IgG positive	6 (14,3)
Pas de RT-PCR pratiquée	20 (47,6)
RT-PCR pratiquée mais négative	8 (19,0)

D. ISSUES DE GROSSESSES

Au 30 juin, parmi les patientes ZIKV+, 69 (62.7%) avaient accouché d'un enfant sans anomalie neurologique à la naissance, 26 (23.6%) avaient une grossesse en cours, 8 (7.3%) avaient subi une fausse couche spontanée (FCS), 6 (5.5%) avaient subi une mort fœtale in utero (MFIU) et une patiente a subi une interruption médicale de grossesse (IMG) à 29 SA pour un fœtus atteint d'hydrocéphalie, dans le cadre d'une grossesse gémellaire où l'autre fœtus avait subi une MFIU à 24 SA.

Le tableau ci-dessous détaille les issues de grossesse en fonction de modules d'inclusion :

Tableau 9: Issues de grossesse suite à une infection par ZIKV. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Issues des grossesses au 30 juin 2016	Ensemble des patientes ZIKV + n (%)	Patientes module 1 n (%)	Patientes module 2 n (%)	Patientes module 5 n (%)
Effectif total (N)	110*	88	14	16
Naissance normale	69 (62,7)	64 (72,7)	11 (78,6)	0 (0)
Grossesse en cours	26 (23,6)	22 (25,0)	3 (21,4)	1 (6,3)
FCS	8 (7,3)	1 (1,1)	0 (0)	8 (50)
MFIU	6 (5,5)	1 (1,1)	0 (0)	6 (37,5)
IMG	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)

*109 patientes mais une grossesse gémellaire donc 110 foetus

E. PERTES DE GROSSESSE (module 5)

Quatorze patientes ont subi des pertes de grossesse : fausses couches précoces, tardives, ou morts fœtales in utero. Parmi ces patientes, 8 ont été infectées au premier trimestre, 5 ont été infectées au second, et la date n'a pas été précisée pour une patiente.

5 patientes ont perdu leur fœtus au premier trimestre et 9 au second.

En comparant les patientes ayant subi des pertes de grossesse aux autres patientes de l'étude ayant eu une naissance normale, aucun facteur de risque habituel ne ressort en analyse univariée. Seuls sont significatifs une immunisation contre la rubéole et le CMV moins importante chez les femmes ayant subi des pertes de grossesse. On voit aussi une tendance à plus d'antécédents d'IVG, FCS ou MFIU chez ces femmes ($p=0.07$) (Cf Tableau 10)

Parmi les facteurs de risque identifiés, il y a le niveau socio-économique bas, dont on a ici une approximation par le taux de femmes sans emploi. Il manque cependant d'autres facteurs de risque connus comme l'indice de masse corporelle (IMC) qui n'a pu être calculé, faute de données. Par ailleurs, aucune séroconversion toxoplasmose, rubéole ou CMV n'a été notée durant le suivi.

Tableau 10: Comparaison des femmes ayant subi des pertes de grossesse à celles ayant eu des naissances normales. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Comparaison pertes de grossesses – naissances normales			
	Pertes de grossesses n (%)	Naissances normales n (%)	p
Effectif total	N=14	N=69	
Données sociologiques			
Age <20 ans	0 (0)	4 (5,8)	1*
Age > 20 ans	14 (100)	65 (94,2)	
Age >35 ans	5 (35,7)	14 (20,3)	0,2
Age < 35 ans	9 (64,3)	55 (79,7)	
Age Moyen	31,6 ans	29,3 ans	0,11
Sans emploi	10 (71,4)	57 (82,6)	0,45*
Emploi ou en études	4 (28,6)	12 (17,4)	
Langue maternelle français	3 (21,4)	18 (26,1)	1*
Langue maternelle autre	11 (78,6)	51 (73,9)	
Antécédents obstétricaux			
Gestité moyenne	4,7	5	0,36
Parité moyenne	2,35	3,33	0,12
Antécédent FCS ou MFIU	5 (35,7)	15 (21,7)	0,26
Pas d'antécédent FCS ou MFIU	9 (64,3)	54 (78,3)	
Antécédent IVG	5 (35,7)	18 (26,1)	0,46
Pas d'antécédent d'IVG	9 (64,3)	51 (73,9)	
Antécédent IVG, FCS ou MFIU	9 (64,3)	29 (42,0)	0,07
Aucun antécédent d'IVG, FCS, ou MFIU	5 (35,7)	40 (58,0)	
Toxiques			
Alcool pendant la	0 (0)	4 (5,8)	0,37*

grossesse Pas d'alcool pendant la grossesse	14 (100)	65 (94,2)	
Drogue pendant la grossesse	0 (0)	2 (2,9)	1*
Pas de drogue pendant la grossesse	14 (100)	67 (97,1)	
Tabac pendant la grossesse	0 (0)	3 (4,4)	1*
Pas de tabac pendant la grossesse	14 (100)	66 (95,6)	
Immunisation			
Toxoplasmose IgG+	6 (42,9)	28 (40,6)	0,87
Toxoplasmose IgG-	8 (57,1)	41 (59,4)	
Rubéole IgG+	10 (71,4)	64 (92,8)	0,04*
Rubéole IgG-	4 (28,6)	5 (7,2)	
CMV IgG+	5 (35,7)	46 (66,7)	0,03
CMV IgG-	9 (64,3)	23 (33,3)	

* : test exact de Fisher

F. ANOMALIES ECHOGRAPHIQUES (module 2)

Parmi les 14 patientes ayant eu une anomalie échographique de détectée au cours de la grossesse, au 30 juin 2016, 11 avaient accouché, et aucune anomalie neurologique n'a été détectée chez ces enfants à la naissance.

Parmi les 3 femmes n'ayant pas encore accouché, l'une a été incluse pour un périmètre crânien mesuré inférieur au 3^e percentile, lors de l'échographie de 26 SA, mais qui s'est normalisé par la suite. Les 2 autres patientes sont présentées au prochain chapitre.

Tableau 11: Effectifs des anomalies échographiques, et trimestre de diagnostic. Etude ZIKA-DFA-FE, 2016

Anomalie échographique	Survenue 1r trimestre	Survenue 2e trimestre	Survenue 3e trimestre
	n	n	n
Microcéphalie		1	
Ventriculomégalie		1	
RCIU sévère		1	1
RCIU modéré			1
PAG		1	3
Macrosomie			1
Hydramnios			1
Dolichocéphalie			1
Oligoamnios			1

G. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ATTRIBUABLES AU ZIKA

Au cours de l'étude, 2 patientes ont présenté des anomalies morphologiques fœtales attribuables au ZIKV, l'une au CHAR, l'autre au CHOG. Ce sont les 2 seules patientes pour lesquelles le suivi s'est effectué au delà du 30 juin 2016, jusqu'à l'accouchement, du fait de l'importance des pathologies présentées.

1. Patiente du CHAR

Il s'agissait d'une patiente haïtienne de 36 ans, sans emploi, G3P2, arrivée en Guyane en 2012. Ses 2 grossesses antérieures en 2009 à Haïti et en 2014 en Guyane française avaient été compliquées de diabète gestationnel. Elle ne consommait pas d'alcool, de tabac ou de drogue.

Cette grossesse était de découverte tardive, avec une première consultation à 21SA. La date de début de grossesse était le 16 novembre 2016, avec un terme prévu le 16 août 2016. La sérologie Zika faite le 18 avril 2016 est revenue positive en IgM et IgG. Les sérologies Syphilis, HIV, VHB, VHC HTLV1 étaient négatives, les sérologies toxoplasmose et rubéole montraient une infection ancienne.

Le diagnostic de microcéphalie a été posé le 18 avril 2016 à 24SA, avec un PC à 181mm et un BIP à 49.7mm, inférieurs au 3^e percentile (3p), associés à une ventriculomégalie à 12.2mm. Une amniocentèse a été pratiquée le 23 mai 2016, et a retrouvé un caryotype 46XY, les analyses du liquide amniotique ont montré: PCR ZIKA positive, PCR CMV et Parvovirus B19 négatives.

Le dossier a été présenté une première fois au Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDP) de Martinique le 7 juin 2016, qui a proposé l'IMG, que la patiente a refusé.

La patiente a accouché à domicile à 38SA +6, par voie basse, le liquide amniotique était clair.

L'enfant de sexe masculin avait un poids de naissance à 2650g (10p), une taille de 45cm (<3p) un PC à 31cm (<3p). Il a été hospitalisé en médecine néonatale pour ictère, avec une bilirubine totale maximale à 267 μ M, traité par 2 jours de photothérapie intensive. La PCR ZIKA sur urines est revenue positive, la PCR ZIKA dans le LCR est négative. La sérologie Zika est positive en IgG et IgM (c'est le seul nouveau né de Guyane française ayant présenté des IgM positives à Zika).

Sur le plan neurologique, l'enfant présentait une hypertonie axiale et périphérique, avec un tremblement intermittent. Les réflexes archaïques étaient présents, il n'y avait pas de troubles de déglutition, le suivi oculaire était présent. Le dépistage auditif par PEA réalisé le 4 août était normal. Le fond d'œil réalisé le 8 août était normal, sans rétinopathie. Une échographie trans-fontanelle a été réalisée le 10 août 2016, qui retrouvait des structures médianes en place, et une ventriculomégalie (non mesurée). L'enfant est sorti au domicile le 10 août 2016.

2. Patiente du CHOG

Il s'agissait d'une patiente de 19 ans, originaire du fleuve Maroni, sans emploi, primipare G1P0, sans antécédents médicaux. Elle ne consommait pas d'alcool ni de tabac ni de drogue. Les sérologies VIH VHB VHC HTLV1 toxoplasmose étaient négatives, les sérologies CMV, rubéole, montraient une immunité ancienne. Le début de grossesse était daté au 07 décembre 2015, pour un terme prévu au 7 septembre 2016. La sérologie Zika

faite en routine le 5 avril 2016 était positive en IgM et IgG, celle du 5 août était positive à IgG uniquement. La grossesse n'était jusque là pas compliquée.

L'échographie à 31 SA a montré un RCIU sévère avec une estimation du poids fœtal à 1268g (3^e percentile) ; un PC à 278.6mm (50^e percentile) et un BIP à 75 mm (20^e percentile).

L'enfant de sexe féminin est née par voie basse déclenchée non instrumentale le 19 août 2016 au terme du 38SA. Elle pesait 2330g (3^e percentile), taille 46 cm (3^e percentile) PC 31.5 cm (5^e percentile). L'examen neurologique à la naissance était normal.

IV. DISCUSSION

A. PRINCIPAUX RESULTATS

Nous avons donc inclus 109 patientes ayant eu une infection à ZIKV durant leur grossesse :42 patientes (38,5%), ont été symptomatiques, les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient les céphalées, les arthralgies et le prurit. La majorité était sans emploi, et seules 28% avaient pour langue maternelle le français.

Soixante neuf patientes (63,3%) ont accouché d'enfant neurologiquement normal à la naissance, 26 (23,9%) avaient une grossesse en cours, 14 (12,8%) ont subi des pertes de grossesses, et une a subi une IMG.

Parmi les patientes ayant présenté une anomalie échographique au cours de la grossesse, l'une avait un fœtus atteint de RCIU sévère et a accouché ultérieurement à 38 SA. L'enfant avait une taille et un poids au 3^e percentile, mais avec un examen neurologique normal. L'autre avait un fœtus atteint de microcéphalie, et a accouché ultérieurement à 38SA d'un enfant qui présentait une hypertonie axiale et périphérique associée à un tremblement intermittent.

B. DISCUSSION DES RESULTATS

1. Pertes de grossesse

Les professionnels de santé ont fait part d'un sentiment d'augmentation des pertes de grossesse depuis le début de l'épidémie en Guyane française. Une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) du CHAR, concernant

les pertes de grossesses du premier semestre 2016, comparées à celles de 2015 et 2014 a été effectuée. Cette analyse n'a pas montré une augmentation du nombre de FCS ou de MFIU au premier semestre 2016 par rapport aux premiers semestres 2015 et 2014, respectivement 75, 79 et 97. Cependant ces chiffres sont dépendants de la déclaration et du codage correct par les médecins.

Les chiffres de l'étude actuelle ne permettent pas de calculer une incidence, car il existe un biais de sélection, les patientes ayant subi une perte de grossesse ayant été incluses spécifiquement dans le module 5.

Cependant, 5 fausses couches précoces (avant 14 SA) ont été répertoriées ici, or ce chiffre pourrait être beaucoup plus important. Les fausses couches très précoces peuvent parfois être interprétées par les patientes comme un simple retard de règles, et même lorsqu'elles se présentent aux urgences obstétricales, si aucun geste thérapeutique n'est à effectuer, le médecin code uniquement l'acte d'échographie pour attester de la vacuité de la cavité utérine, mais ne code pas le diagnostic. Une analyse du PMSI ne permet donc pas d'avoir une approximation du nombre de fausses couches précoces. Néanmoins, pour toutes les FCS nécessitant une aspiration ou un curetage, l'acte est coté et on peut donc comptabiliser les événements.

On ne peut donc conclure sur une éventuelle augmentation des pertes précoces de grossesses. Concernant les MFIU, il n'apparaît pas de forte augmentation, ni dans l'étude, ni dans les données du PMSI, or il existe pour les MFIU moins de biais de recrutement que pour les FCS car les MFIU nécessitent presque systématiquement un acte thérapeutique et sont donc retrouvées lors de l'analyse des cotations. Dans la littérature, les analyses de fœtus issus de pertes fœtales après infection maternelle à ZIKV durant la grossesse retrouvent la présence de ZIKV au niveau cérébral. La première publication était un cas slovène, publié en mars 2016, qui retrouvait des RT-PCR positives au ZIKV sur du tissu

cérébral(43). D'autres cas ont montré la présence de ZIKV dans le liquide amniotique et le cerveau d'un fœtus ayant subi une IMG à 34 SA pour hydrops fetalis (69), dans les tissus fœtaux et placentaires d'un fœtus issu d'une fausse couche spontanée à 11 SA (52) ou dans les tissus de fœtus issus de fausses couches spontanée à 11 SA et 13 SA (70). En Guyane française, nous ne disposons pas d'équipes formées pour effectuer des autopsies de fœtus et réaliser des prélèvements. Aucun fœtus issu de perte fœtale de notre étude n'a été autopsié. Cependant des RT-PCR et des sérologies ont parfois été faites sur les sangs de cordon.

2. Microcéphalie

Le risque de microcéphalie, en cas d'infection à ZIKV au premier trimestre de grossesse est estimé à 1%, ce qui peut paraître faible comparé à d'autres infections virales(7). Durant la grossesse, 13% des primo-infections au CMV, 38 à 100% des rubéoles et 10% des infections à parvovirus B19 conduisent à des anomalies congénitales. Mais, bien que faible, étant donné l'incidence élevée de l'infection à ZIKV en Polynésie française (66%), et sur l'île de Yap (73%), le nombre d'enfants concernés est potentiellement très important.

Notre cohorte de 109 femmes ayant eu une infection à ZIKV durant la grossesse n'est pas représentative de la population générale des femmes enceintes de Guyane. Cependant, on a observé un cas de microcéphalie. On ne peut risquer l'approximation d'un taux de 0,9% de microcéphalies, car il existe de nombreux biais, notamment un biais de recrutement : toutes les femmes ayant eu une infection par ZIKV durant la grossesse n'ont pas été incluses dans l'étude, en revanche, il est peu probable que d'autres cas de microcéphalies soient passés inaperçus, étant donné la sévérité des lésions.

Néanmoins, ce chiffre de 0,9% est comparable aux données de la littérature: une étude rétrospective de l'épidémie en Polynésie française avait estimé le risque de microcéphalie lors d'une infection à ZIKV durant la grossesse à 0.95% [0.34-1.91] , et une étude sur l'état de Bahia au Brésil entre 0.88 et 13.2% en fonction d'estimations de sur ou sous déclarations(71).

Quoi qu'il en soit, on peut s'attendre à ce que le pic du nombre de microcéphalies soit encore à venir si on se réfère à une étude brésilienne qui a étudié une série de 602 nouveaux nés avec des cas définis ou probables de microcéphalie, sur une période de 3 mois. Le pic de naissances d'enfants atteints de microcéphalie a eu lieu mi-novembre 2015 alors que le pic épidémique s'était établi début Mars 2015(38).

Etant donné qu'en Guyane française le pic épidémique a été atteint fin Avril 2016,on peut s'attendre à une augmentation du nombre de microcéphalies pour les patientes ayant un terme prévu mi Janvier 2017(72).

3. Anomalies échographiques

Des anomalies échographiques ont été détectées chez 14 patientes: microcéphalie, ventriculomégalie, RCIU modéré ou sévère, PAG, macrosomie, hydramnios, dolichocéphalie, oligoamnios. Cependant, le recrutement de ces patientes a été difficile, les échographistes de ville n'adressant pas toujours les patientes ayant des anomalies échographiques dans les centres de référence. Mais même lorsque les échographies étaient pratiquées au CHOG ou au CHAR, les échographistes n'avaient pas toujours le réflexe d'inclure ces patientes dans l'étude.

En dehors de microcéphalies, qui ont été très médiatisées, les atteintes fœtales du système nerveux central peuvent être diverses: calcifications cérébelleuses, ventriculomégalie, anomalies de la gyration, ou encore atrophie corticale (37), mais également arthrogrypose, et retard de croissance intra-utérin (73)(74).

Sur ces 14 patientes de notre étude, seule une a donné naissance à un enfant présentant des anomalies neurologiques, cependant il faudra suivre les enfants pour évaluer la survenue d'anomalies au cours de leur développement, pour attester de l'absence complète de lésions.

C. CONTEXTE GUYANAIS

La Guyane française a beau être un département français d'outremer, le contexte socio-économique est plus proche des pays voisins que de la métropole. Les données suivantes sont issues du RIGI de 2014 et des certificats médicaux du 8^e jour (données de 2010) (75,76).

1. Données socio-démographiques des femmes enceintes

Dans notre étude, on voit que seules 20.2% des femmes ont une activité professionnelle.

Lorsque l'on compare la population de femmes enceintes guyanaises à celles de France métropolitaine, il apparaît qu'en Guyane les femmes sont plus jeunes, ont une couverture sociale beaucoup plus précaire, un niveau d'études plus bas, et ont moins d'activité professionnelle. On voit par ailleurs que seules 48% des femmes accouchant en Guyane sont de nationalité française (nées en Guyane, dans les autres DOM ou en France métropolitaine). Ne disposant pas de l'ensemble des données, aucune analyse statistique n'a pu être effectuée.

Tableau 12: Comparaison des données socio-démographiques des femmes accouchant en Guyane française et en France métropolitaine. Guyane, 2016

	Guyane française % de femmes enceintes	France métropolitaine % de femmes enceintes
Age		
Moins de 20 ans	14,1	1,8
20 à 29 ans	47,5	42,8
30 à 39 ans	34	50,5
40 ans et plus	4,4	5
Lieu de naissance des mères		
Guyane française	40	
Suriname	23	
Haïti	14	
Brésil	8	
Métropole	7	
Guyana	2	
République dominicaine	2	
Antilles françaises	1	
Autre	2	
Couverture sociale		
SS	54,7	94,2
CMU	23,8	12
AME	4,4	0,7
Sans	5,4	0
Non renseigné	11,7	3,9
Profession de la mère		
Sans	80	30,7
En formation	7	1,5
Active	13	67,9
Niveau d'études de la mère		
Primaire	6,3	2,4
Secondaire	43	18,5
Bac	29,2	24,6
Supérieur	21,6	54,5

Il apparaît donc que la population de femmes enceintes est plus précaire en Guyane qu'en métropole, or, lors de l'épidémie de Chikungunya en Guyane en 2014, une étude avait montré que les populations précaires des quartiers défavorisés étaient principalement

touchées, du fait de la prolifération du vecteur *Aedes*(77). Le ZIKV utilisant le même vecteur, ces populations défavorisées sont touchées en premier lieu par l'épidémie de Zika, et nécessitent donc une attention toute particulière.

2. Suivi de grossesse

Concernant le suivi de la grossesse en Guyane, la majorité des femmes sont suivies par une sage-femme ou un gynécologue (54,7%), mais 12.2% des femmes n'ont aucun suivi durant la grossesse. Quatre vingt quatre pour cent des femmes en Guyane ont au moins 4 consultations de suivi de grossesse.

Soixante seize pour cent des femmes réalisent au moins 3 échographies de suivi durant leur grossesse mais 23% ne réalisent pas les 3 échographies de suivi préconisées (2,9% en métropole).

Tableau 13: Comparaison des suivis de grossesses en Guyane française et en France métropolitaine. RIGI, Guyane, 2016

	Guyane française % de femmes enceintes	France métropolitaine % de femmes enceintes
Suivi de grossesse		
Sage-femme libérale ou hospitalière	28,4	
Gynécologue libéral ou hospitalier	26,3	
PMI	19,3	
CDPS	7	
Médecin généraliste	3,3	
Tradipraticien	0,1	
Suivi à l'étranger	0,6	
Autre	1	
Aucun	12,2	
Nombre de consultations de suivi de grossesse		
1 à 3	9	
4 à 6	41	
7 ou plus	43	
Aucune	2	
NR	5	
Nombre d'échographies de suivi de grossesse		
1 à 2	22	2,5
3	49	69,4
Plus de 3	27	27,8
Aucune	1	0,4
Non renseigné	1	0

3. Naissances

Concernant les naissances, il y a 9,9 % de naissances prématurées en Guyane, contre 6,3% en métropole. Cette différence est multifactorielle, mais parmi les facteurs de risques de prématurité connus, on retrouve les conditions socio-économiques défavorables.

La mortalité infantile (mortalité avant 1 an) est de 8,6 ‰ en Guyane contre 3,4 ‰ en métropole. Il faut remonter au début des années 80 pour retrouver des taux de mortalité infantile supérieurs à 8 pour 1000 en Métropole(78). Cependant, elle est bien moins élevée que dans les pays limitrophes : 15 ‰ au Brésil et 19 ‰ au Suriname(79).

Enfin, le taux d'allaitement en Guyane est bien supérieur à celui de métropole, respectivement 90,7% et 64,1%

Tableau 14: Comparaison des âges gestationnels à la naissance, taux d'allaitement et mortalité infantile. Guyane, 2016

	Guyane française	France métropolitaine	Brésil	Suriname
Age gestationnel à la naissance (%)				
<33 SA	2,3	1,4		
33 à 34 SA	1,2	0,8		
35 à 36 SA	6,4	4,1		
37 SA et plus	90,1	93,7		
Mortalité infantile (‰)	8,6	3,4	15	19
Taux d'allaitement (%)	90,7	64,1		

4. Accueil des handicapés en Guyane

La Guyane française a une structure démographique particulière : 42,5 % de la population ayant moins de 20 ans (cf Figure 5: Pyramide des âges en Guyane française. Source: INSEE 2012). D'après les données des statistiques et indicateurs de la santé et du social (STATISS), le nombre de place d'accueil d'enfants handicapés, pour 1000 enfants de moins de 20 ans est de 2 en Guyane alors qu'il est de 6,6 en métropole(68). La Guyane a donc un déficit cruel de places d'accueil d'enfants handicapés.

Un déficit est également marquant en ce qui concerne les professionnels de santé interagissant avec le handicap. Ainsi, le nombre de professionnels pour 10 000 habitants est inférieur en Guyane en ce qui concerne les médecins généralistes, les kinésithérapeutes, les orthophonistes, les orthoptistes, les podologues, les ergothérapeutes, les psychomotriciennes, et les audioprothésistes.

Tableau 15: Comparaison des places d'accueil pour enfants handicapés, et du nombre de professionnels de santé interagissant avec le handicap, entre la Guyane et la France métropolitaine. Guyane, 2016

	Guyane française	France métropolitaine
Caractéristiques démographiques		
Population totale	250 377	63 920 247
Population de moins de 20 ans (%)	42,5	24,4
Places d'accueil des enfants et adolescents handicapés		
Nombre total de places	215	102834
Nombre de places d'accueil pour 1000 enfants de moins de 20 ans	2,0	6,6
Professionnels de santé interagissant avec le handicap		
<i>Chiffres exprimés pour 10 000 habitants</i>		
Médecins généralistes	13,3	15,6
Masseurs kinésithérapeutes	5,4	12,6
Orthophonistes	1,2	3,6
Orthoptistes	0,2	0,6
Pédicures-podologues	0,4	2,0
Ergothérapeutes	1,3	1,5
Psychomotriciennes	1,2	1,6
Audioprothésiste	0,2	0,5

D. BIAIS

Ce travail comporte plusieurs biais.

Tout d'abord un biais de recrutement, et ce à plusieurs niveaux. Pour tous les modules, les patientes mineures sont exclues, or en Guyane, cela représente une part non négligeable des femmes enceintes.

Concernant le module 1 (patientes présentant des signes cliniques de Zika), les patientes ne peuvent être incluses que si elles consultent aux urgences obstétricales lorsqu'elles présentent des signes cliniques de Zika, il faut donc que la patiente ait bien compris l'enjeu pour elle et l'importance de consulter, et ne consulte pas une sage-femme libérale, dans ce cas. On ne peut donc pas faire de calcul d'incidence car toutes les femmes présentant des signes cliniques de Zika ne consultent pas dans les centres de référence. Si la patiente consulte aux urgences obstétricales du CHAR ou du CHOG, il faut également que la sage femme qui accueille la patiente ait été sensibilisée à l'étude, qu'elle ait le temps de proposer à la patiente une participation à l'étude, et que la patiente ait un niveau de compréhension du français suffisant pour qu'on puisse lui donner une information éclairée.

Concernant le module 2 (détection d'une anomalie échographique), pour que la patiente puisse être incluse il faut qu'elle effectue son suivi échographique au CHOG ou au CHAR, ou qu'elle soit adressée par ces structures de référence si un échographiste détecte une anomalie en ville. Il faut ensuite que l'échographiste de l'hôpital propose à la patiente de participer à l'étude.

Concernant le module 5 (perte de grossesse), il y a moins de biais de recrutement car toutes les pertes de grossesse nécessitant une prise en charge thérapeutique sont adressées au CHAR ou au CHOG, mais dans le cadre des fausses couches très précoces, les patientes sont rarement hospitalisées. Dans le cas du CHAR, en cas de FCS précoce (avant 14 SA) ou tardive (avant 22SA), les patientes sont hospitalisées dans le secteur de gynécologie, or

les professionnels de santé, bien que sensibilisés à l'étude, n'ont pas forcément le temps ou le réflexe d'inclure des patientes dans l'étude. Il n'y a donc eu aucune inclusion dans l'étude de patiente hospitalisée dans ce service. Pour les patientes hospitalisées dans le service des grossesses, nous avons été confrontés au problème de signature de consentement. En effet, les FCS tardives et les MFIU sont des événements très difficiles pour les patientes, et il est parfois délicat d'aller proposer aux patientes la participation à une étude dans un tel contexte. Ainsi, au CHAR, sur la période du 4 avril au 30 Juin 2016, d'après les données du PMSI, 32 patientes ont été hospitalisées pour FCS, et 9 pour MFIU, or seules 8 inclusions ont été effectuées dans le module 5.

L'application sur le terrain des recommandations du réseau Perinat est difficile, car les femmes ne comprennent pas toujours l'intérêt d'une consultation en cas de signes cliniques d'arbovirus, de part une mauvaise compréhension du français, ou un niveau socio-éducatif bas. Cette mauvaise compliance au suivi médical est exacerbée par une habitude de la population à la circulation d'arboviroses, surtout pour un virus entraînant en majorité des formes pauci-symptomatiques. Et même si une patiente est décidée à venir consulter, il subsiste de nombreux obstacles : absence de sécurité sociale, éloignement, pénurie de professionnels de santé.

Enfin, pour ce qui concerne l'étude ZIKA-DFA-FE le CHAR et le CHOG sont des centres hospitaliers non universitaires. De nombreux professionnels de santé sont intéressés pour participer à des études ou à des protocoles, mais le manque de personnel, de matériels, gêne à leur réalisation.

E. PERSPECTIVES

1. Poursuite de l'étude ZIKA-DFA-FE

Cette étude sera poursuivie jusqu'à 9 mois après la déclaration de la fin de l'épidémie dans chaque DFA, afin de suivre toutes les femmes ayant déclaré une grossesse durant l'épidémie de Zika. Un problème majeur qui va se poser est l'interprétation de sérologies. Au début de l'épidémie, toutes les femmes étaient indemnes de contact avec le ZIKV. Une femme présentant une sérologie positive en cours de grossesse avait vraisemblablement fait une infection à ZIKV durant sa grossesse. Mais l'épidémie se poursuivant, une femme peut avoir eu un contact avec le ZIKV, symptomatique ou non, puis tomber enceinte. Dans ce cas, lors de la première sérologie Zika effectuée pendant le suivi de grossesse, on ne pourra attester si l'infection a eu lieu avant ou pendant la grossesse. De plus, on ne connaît pas encore la cinétique exacte des anticorps anti-ZIKA. On ne peut donc pas dater une infection, ni attester de manière certaine qu'une femme qui a une sérologie ZIKV négative à l'accouchement n'ait réellement eu aucune infection à ZIKV durant sa grossesse.

2. Pertes de grossesse

Il serait très utile de pouvoir obtenir des données objectives concernant la survenue des FCS précoces, mal répertoriées, afin d'objectiver ou non une augmentation de survenue durant l'épidémie de Zika. Des discussions seront à mener afin de trouver le moyen le plus approprié de les répertorier. Par ailleurs, il serait également intéressant d'obtenir des données biologiques sur les fœtus atteints de MFIU, et de pouvoir pratiquer des RT-PCR sur leurs tissus. Là aussi, des discussions sont en cours au CHAR afin de mettre en place une filière d'analyse de ces fœtus.

3. Recherche au CHAR

L'hôpital de Cayenne est un Centre hospitalier non universitaire, mais plusieurs Professeurs des Universités y exercent dans des disciplines clés : épidémiologie, dermatologie, parasitologie, biologie ; ainsi qu'un Maître de Conférence universitaire en pédiatrie. La situation de l'hôpital, en milieu tropical d'Amérique du Sud, associée au statut de Département d'Outre-mer de la Guyane, qui offre la possibilité de recevoir des financements importants pour monter des études, ouvre de multiples champs de possibilités pour la recherche. Le CHAR est amené à se développer dans ce sens, et, à terme, pourra probablement devenir un CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

4. Suivi des enfants et étude ZIKA-DFA-BB

Un suivi des enfants dont la mère a subi une infection à Zika durant la grossesse sera indispensable, afin de détecter et de prendre en charge d'éventuelles anomalies neurologiques. Ce suivi pourra entrer dans le cadre d'une nouvelle étude prospective descriptive : ZIKA-DFA-BB. Cette étude, qui sera également effectuée dans les 3 DFA, aura pour but de collecter des informations cliniques et paracliniques afin d'évaluer les conséquences sur l'enfant d'une infection maternelle à ZIKV durant la grossesse.

Il est cependant fort probable que suite à l'épidémie de Zika, on assiste à une augmentation du nombre d'enfants souffrant de handicap en Guyane, or les ressources disponibles en terme de places d'accueil ou de personnel de santé sont largement insuffisantes. Il serait donc nécessaire dès maintenant de d'anticiper la prise en charge de ces enfants, d'ouvrir des structures d'accueil et de recruter des personnels médicaux et paramédicaux.

V. CONCLUSION

A. CONCLUSION GENERALE

Une grande partie des femmes enceintes en Guyane française sont donc en situation de précarité socio-économique et sont de ce fait particulièrement vulnérables à l'infection par ZIKV durant la grossesse, en ce qui concerne les risques de transmission vectorielle, ainsi que pour la prise en charge en cas d'infection. Hors période épidémique, de nombreuses difficultés gênent déjà le suivi correct des grossesses. L'application de recommandations en période épidémique vient donc se surajouter à une routine déjà difficile à mettre en place. Les complications fœtales sont rares mais extrêmement sévères, jusqu'à la mort fœtale in utero. Même si le taux de complications est rare, le taux d'attaque élevé du ZIKV a présenté au cours des dernières épidémies documentées peut potentiellement donner lieu à une forte augmentation des anomalies fœtales quelques mois après le pic épidémique.

Ce travail s'intéressait aux données de l'étude ZIKA-DFA-FE jusqu'au 30 Juin 2016. Il sera intéressant de comparer ces données à celles obtenues à la fin de l'étude.

B. CONCLUSION PERSONNELLE

J'ai eu la chance de travailler comme faisant fonction d'interne (FFI) au Centre d'investigations cliniques (CIC Guyane) de mai à octobre 2016. A ce titre j'étais en charge de la coordination des études ZIKA-DFA-FE et CARBO (cohorte arboviroses) sur le CHAR. Cette expérience a été très enrichissante, et m'a fait découvrir le monde de la recherche. J'étais au cœur d'une épidémie d'une maladie infectieuse émergente, et je devais coordonner une étude dont les objectifs étaient d'étudier les atteintes de ce virus : une aubaine quand on s'intéresse à l'infectiologie. J'ai suivi avec attention les publications et

les nouvelles découvertes faites sur le Zika au cours de ces 6 mois, et j'ai essayé d'en informer les gynécologues afin de faire évoluer les pratiques.

Cette expérience m'a également montré que dans les études médicales, à aucun moment il n'est prévu d'enseignement de management ou de communication, or nous sommes, à terme, confrontés à des responsabilités de gestion d'équipe, et cela ne peut s'improviser.

Je n'avais aucune formation en coordination ou en recherche, mais les ARC, l'ingénieure d'étude, la chef de projet et le chef de service m'ont apporté toute leur expérience afin de me faire découvrir des nouveaux mots comme CRF, tracker ou clé USB sécurisée.

J'ai également pu suivre une formation au logiciel STATA avec le Pr Nacher, ce qui m'a permis d'être autonome pour effectuer les statistiques de mon travail de thèse.

Je suis très satisfait d'avoir pu valoriser mon expérience et mon investissement dans l'étude ZIKA-DFA-FE à travers ce travail de thèse, dont le sujet me tenait à cœur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 sept 1952;46(5):509- 20.
2. Dick GW. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janv 1953;47(1):13- 48.
3. MacNamara FN. Zika virus : A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 mars 1954;48(2):139- 45.
4. Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 3 janv 2007;152(4):687- 96.
5. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 11 juin 2009;360(24):2536- 43.
6. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *The Lancet.* 28 juill 2001;358(9278):261- 4.
7. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika Virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* juin 2014;20(6):1085.
8. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Eurosurveillance* [Internet]. 31 mars 2016 [cité 18 mai 2016];21(13). Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21429>
9. Zanoluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* juin 2015;110(4):569- 72.
10. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* oct 2015;21(10):1885- 6.
11. Gautret P, Simon F. Dengue, chikungunya and Zika and mass gatherings: What happened in Brazil, 2014. *Travel Med Infect Dis.* janv 2016;14(1):7- 8.
12. Salvador FS, Fujita DM. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. *Travel Med Infect Dis.* janv 2016;14(1):49- 51.
13. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.* oct 2015;21(10):1887.

14. All Countries & Territories with Active Zika Virus Transmission [Internet]. CDC. 2014 [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <https://www-cdc-gov.gate2.inist.fr/zika/geo/active-countries.html>
15. WHO | Zika situation report [Internet]. WHO. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/14-july-2016/en/>
16. WHO | Zika situation report [Internet]. WHO. [cité 17 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/15-september-2016/en/>
17. WHO | Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus [Internet]. WHO. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171082/en/
18. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, et al. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. *PLOS Negl Trop Dis*. 3 mars 2016;10(3):e0004543.
19. Culex deve modificar combate ao zika | Cotidiano - Folha-PE [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.folhape.com.br/cotidiano/2016/6/culex-deve-modificar-combate-ao-zika-0442.html>
20. Amraoui F, Atyame-Nten C, Vega-Rúa A, Lourenço-de-Oliveira R, Vazeille M, Failloux AB. *Culex* mosquitoes are experimentally unable to transmit Zika virus. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 1 sept 2016;21(35).
21. Bonaldo MC, Ribeiro IP, Lima NS, Santos AAC dos, Menezes LSR, Cruz SOD da, et al. Isolation of Infective Zika Virus from Urine and Saliva of Patients in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. juin 2016 [cité 14 sept 2016];10(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov-s.frodon.univ-paris5.fr/pmc/articles/PMC4920388/>
22. Petersen EE. 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* [Internet]. 2016 [cité 14 sept 2016];65. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6512e2.htm>
23. Deckard DT. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 [cité 14 sept 2016];65. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6514a3.htm>
24. D'Ortenzio E, Matheron S, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus [Internet]. 2016 [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.frodon.univ-paris5.fr/doi/full/10.1056/NEJMc1604449>
25. Fréour T, Mirallié S, Hubert B, Splingart C, Barrière P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 9 juin 2016;21(23).

26. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet Lond Engl*. 12 mars 2016;387(10023):1051.
27. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis*. avr 2016;16(4):405.
28. 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*. 1 janv 2016;47(1):6- 7.
29. WHO | WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. 2016 [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>
30. 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. *The Lancet* [Internet]. [cité 18 mai 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616006516>
31. DataDirectory2013_NBDPN_AR.pdf [Internet]. [cité 28 août 2016]. Disponible sur: http://www.nbdpn.org/docs/DataDirectory2013_NBDPN_AR.pdf
32. Committee S for M-FM (SMFM) P. Ultrasound screening for fetal microcephaly following Zika virus exposure. *Am J Obstet Gynecol*. juin 2016;214(6):B2- 4.
33. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 19 mai 2016;374(20):1981- 7.
34. Shepard TH. « Proof » of human teratogenicity. *Teratology*. août 1994;50(2):97- 8.
35. Frank C, Faber M, Stark K. Causal or not: applying the Bradford Hill aspects of evidence to the association between Zika virus and microcephaly. *EMBO Mol Med*. avr 2016;8(4):305.
36. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 4 mars 2016;0(0):null.
37. Driggers RW, Ho C-Y, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2 juin 2016;374(22):2142- 51.
38. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet* [Internet]. [cité 5 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616309023>

39. DataDirectory2013_NBDPN_AR.pdf [Internet]. [cité 28 août 2016]. Disponible sur: http://www.nbdpn.org/docs/DataDirectory2013_NBDPN_AR.pdf
40. Bale JF. Fetal infections and brain development. *Clin Perinatol.* sept 2009;36(3):639- 53.
41. Dick GWA. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 sept 1952;46(5):521- 34.
42. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Für Gesamte Virusforsch.* 1971;35(2):183- 93.
43. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 10 mars 2016;374(10):951- 8.
44. 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.* 19 févr 2016;65(6):159- 60.
45. Adibi JJ, Marques Jr ETA, Cartus A, Beigi RH. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *The Lancet.* 15 avr 2016;387(10027):1587- 90.
46. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell.* 5 mai 2016;18(5):587- 90.
47. Alpert SG, Ferguson J, Noël LP. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol.* oct 2003;136(4):733- 5.
48. Tsai TF. Congenital arboviral infections: something new, something old. *Pediatrics.* mars 2006;117(3):936- 9.
49. Cauchemez S, Besnard M, Garel C, Fontanet A, Mallet H-P. Could clinical symptoms be a predictor of complications in Zika virus infection? – Authors’ reply. *The Lancet.* 23 juill 2016;388(10042):338- 9.
50. Freitas ARR, Napimoga MH, Donalisio MR. Could clinical symptoms be a predictor of complications in Zika virus infection? *The Lancet.* 23 juill 2016;388(10042):338.
51. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet.* 9 avr 2016;387(10027):1531- 9.
52. van der Eijk AA, van Genderen PJ, Verdijk RM, Reusken CB, Mögling R, van Kampen JJA, et al. Miscarriage Associated with Zika Virus Infection. *N Engl J Med.* 27 juill 2016;0(0):null.

53. Oduyebo T, Igbinsosa I, Petersen EE, Polen KND, Pillai SK, Ailes EC, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure — United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 25 juill 2016;65(29):739- 44.
54. Insee - Chiffres clés : Département de La Guyane (973) [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/themes/comparateur.asp?codgeo=DEP-973>
55. Approche anthropologique du multiculturalisme guyanais : marrons et créoles dans l'Ouest - 010042083.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2016]. Disponible sur: http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/ed-06-08/010042083.pdf
56. aes76gy_16.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/insee_regions/guyane/themes/ae_bilan/aes76gy/aes76gy_16.pdf
57. Situation épidémiologique du virus Zika aux Antilles Guyane. Point au 7 janvier 2016. / 2016 / Antilles-Guyane / Tous les numéros / Points épidémiologiques / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 4 août 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/2016/Situation-epidemiologique-du-virus-Zika-aux-Antilles-Guyane.-Point-au-7-janvier-2016>
58. Situation épidémiologique du virus Zika aux Antilles Guyane. Point au 29 janvier 2016. / 2016 / Antilles-Guyane / Tous les numéros / Points épidémiologiques / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 4 août 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/2016/Situation-epidemiologique-du-virus-Zika-aux-Antilles-Guyane.-Point-au-29-janvier-2016>
59. Situation épidémiologique du virus Zika aux Antilles Guyane. Point au 18 août 2016. / 2016 / Antilles-Guyane / Tous les numéros / Points épidémiologiques / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/2016/Situation-epidemiologique-du-virus-Zika-aux-Antilles-Guyane.-Point-au-18-aout-2016>
60. HCSP. Personnes atteintes par le virus Zika. Actualisation des modalités de prise en charge [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 janv [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>
61. HCSP. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 juill [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=517>
62. Virus Zika : Touraine recommande aux femmes enceintes de différer leur voyage aux Antilles et en Guyane [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: http://www.francetvinfo.fr/replay-radio/l-interview-politique/virus-zika-touraine-recommande-aux-femmes-enceintes-de-differer-leur-voyage-aux-antilles-et-en-guyane_1774975.html

63. Périnat R. 25 - Protocole « Infection par le virus Zika et grossesse » [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: <http://www.mdr-973.fr/reseau-perinat/espace-professionnels/protocoles/protocoles-obstetricaux/item/750-25-protocole-infection-par-le-virus-zika-et-grossesse>
64. L'infection à virus Zika chez la femme enceinte - 10 mars 2016 (remplace le document du 8 février 2016) - repères pour votre pratique - 1709.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1709.pdf>
65. Tableau des recommandations repulsifs anti moustiques 311215 - tableau_des_recommandations_repulsifs_anti_moustiques_311215.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_des_recommandations_repulsifs_anti_moustiques_311215.pdf
66. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* sept 1952;46(5):509- 20.
67. Les certificats de santé de l'enfant au 8ème jour (CS8) - Série Sources et méthodes - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-sources-et-methodes/article/les-certificats-de-sante-de-l-enfant-au-8eme-jour-cs8>
68. STATiSS: statistiques et indicateurs de la santé et du social [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/apps/statiss/frames/fr.asp-prov=DX-depar=EA.htm>
69. 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* [Internet]. 25 févr 2016 [cité 18 juill 2016];10(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767410/>
70. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HPF, Iglesias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *The Lancet* [Internet]. [cité 5 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616308832>
71. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med.* 25 mai 2016;0(0):null.
72. Situation épidémiologique du virus Zika aux Antilles Guyane. Point au 11 août 2016. / 2016 / Antilles-Guyane / Tous les numéros / Points épidémiologiques / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 15 août 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/2016/Situation-epidemiologique-du-virus-Zika-aux-Antilles-Guyane.-Point-au-11-aout-2016>

73. Carvalho FHC, Cordeiro KM, Peixoto AB, Tonni G, Moron AF, Feitosa FEL, et al. Associated ultrasonographic findings in fetuses with microcephaly due to suspected Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy. *Prenat Diagn*. 5 août 2016;
74. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 3 août 2016]; Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.4880/abstract>
75. Data.Drees - Data.Drees - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/data-drees/>
76. Les certificats de santé de l'enfant au 8ème jour (CS8) - Validité 2010 - Série Sources et méthodes - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-sources-et-methodes/article/les-certificats-de-sante-de-l-enfant-au-8eme-jour-cs8-validite-2010>
77. 4_L+EPELBOIN_JIRVS+chik+socio.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./content/download/122710/434521/version/1/file/4_L+EPELBOIN_JIRVS+chik+socio.pdf
78. Insee - Population - Mortalité en 2014 : comparaisons régionales et départementales [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=TCRD_048#col_1=7
79. Taux de mortalité infantile (pour 1 000 naissances vivantes) | Data [Internet]. [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: <http://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.DYN.IMRT.IN>

SERMENT D'HIPPOCRATE

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

IMPRIMATUR

NOM et PRENOM : PASQUIER Jérémie

SUJET DE LA THESE : Conséquences de l'infection à virus Zika sur la grossesse :
Etat des lieux en Guyane française au premier semestre 2016

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine Générale
Université des Antilles et de la Guyane
ANNEE : 2016

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2016ANTI0057

MOTS CLEFS : infection maternofoetale ; virus Zika ; microcéphalie ; fausses couches spontanées ; mort foetale in utero ; agent tératogène

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : Une épidémie de virus Zika (ZIKV) est en cours en Amérique du Sud depuis 2015. Des complications fœtales à tropisme essentiellement neurologique peuvent apparaître en cas d'infection maternelle à ZIKV durant la grossesse. Depuis janvier 2016, l'épidémie sévit en Guyane française.

MATERIEL ET METHODES : Une étude prospective, descriptive, multicentrique : ZIKA-DFA-FE, a été mise en place pour étudier les conséquences d'une infection maternelle à ZIKV durant la grossesse. Ce travail présente une analyse partielle des données, entre le 4 avril et le 30 juin 2016, en Guyane française.

RESULTATS : 109 patientes ayant eu une infection à Zika ont été incluses. 42 patientes (38,5%) ont été symptomatiques. 69 patientes (63,3%) ont accouché d'un enfant neurologiquement normal à la naissance, 14 (12,8%) ont subi des pertes de grossesses. 14 patientes (12,8%) ont présenté des anomalies échographiques, 2 se sont avérées être des anomalies sévères du développement, dont une microcéphalie.

DISCUSSION :

Cette analyse préliminaire montre une tendance à des pertes fœtales et à des anomalies du développement fœtal en cas d'infection maternelle à ZIKV. Il conviendra d'attendre la fin de l'étude ZIKA-DFA-FE pour obtenir des effectifs plus importants.

JURY : Président : Pr. NACHER

Juges : Pr COUPPIE
Pr DUEYMES
Dr DJOSSOU

Directrice de thèse : Dr DOUINE