

Maladie à virus Zika Actualités 2016

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 09/01/2017

1. Généralités

Le virus *Zika* est un flavivirus africain à ARN simple brin, isolé en 1947 en Ouganda chez un singe rhésus. Il était connu comme étant présent chez un moustique, *Aedes africanus*, et transmis par le moustique d'un homme malade à un homme sain dans les régions tropicales d'Asie du sud-est, d'Afrique et du Pacifique. L'infection à virus *Zika* est une arbovirose qui a gagné en 2013 la Polynésie, puis en 2015 l'Amérique du Sud, où elle sévit dans une vingtaine de pays. L'OMS a estimé que de 3 à 4 millions de personnes pourraient être infectées par le virus *Zika* d'ici 2017. Cette estimation a été revue à la baisse en novembre 2016.

2. Epidémiologie

Le virus *Zika* est de la même famille que les virus de la fièvre jaune, de la dengue et du Chikungunya. Les séquences virales mettent en évidence deux lignées africaines et une lignée asiatique, laquelle est responsable de l'épidémie actuelle en Amérique.

Le virus *Zika* a été identifié pour la première fois en 1947 chez un singe sentinelle dans la forêt *Zika* en Ouganda par le biais du réseau de surveillance de la fièvre jaune selvatique. Durant les années 1950 à 1980, il a été observé des infections humaines à virus *Zika* en Afrique et en Asie. Six cas ont été rapportés en Afrique, en Ouganda et au Nigeria. Un cas a été rapporté au Portugal chez un laborantin après vaccination contre la fièvre jaune en 1973. Sept cas ont été observés à Java (Indonésie) en 1977-1978.

La première grande épidémie est survenue dans le Pacifique sur l'île de Yap (Micronésie) en 2007 avec 153 cas rapportés dont 99 confirmés. 73% des sujets de plus de 3 ans présentaient une infection récente à virus *Zika*, suggérant un risque épidémique important dans une population naïve. Aucune complication ni décès n'avaient été rapportés.

La deuxième épidémie a touché la Polynésie en 2013. Le 30/10/2013, les autorités sanitaires de Polynésie française ont rapporté une épidémie de syndromes éruptifs fébriles dus au virus *Zika* évoluant depuis la mi-octobre. L'épidémie a duré environ 7 mois. Plus de 8 000 cas ont été rapportés. La Nouvelle-Calédonie, les îles Cook ont été atteintes fin 2013 et en mars 2014. Les vecteurs étaient *A. aegypti* et *A. polynesiensis*.

Une troisième épidémie a atteint l'Amérique latine, d'abord le Brésil où le virus aurait été introduit lors de la coupe du monde de football en mai 2015, puis d'autres pays d'Amérique latine (Colombie, Honduras, Paraguay, Mexique, Guatemala, El Salvador, Suriname).

Il a été détecté en octobre 2015 en Afrique au Cap Vert. Le vecteur est le moustique tigre, *Aedes albopictus*.

Le virus *Zika* a « débarqué » en décembre 2015 dans les départements français d'Amérique : Guyane, Martinique, Guadeloupe. 102 cas ont été confirmés en Martinique et 45 en Guyane ; la Guadeloupe et Saint Martin ont également signalé 2 cas (données au 30/01/2016). La menace plane sur les Etats-Unis et l'Europe : un premier cas de virus *Zika* a été dépisté au Texas après un voyage au Salvador ; cinq cas importés ont été confirmés à la fin janvier 2016 en France métropolitaine chez des touristes de retour en métropole. Au mois d'août 2016, quelques quartiers de Miami (Floride, Etats-Unis) sont touchés)

L'OMS a estimé le 01/02/2016 que nous étions face à une « urgence de santé publique de portée mondiale ».

Cette flambée épidémique s'explique par les conditions climatiques et socio-démographiques favorables à la pullulation des moustiques vecteurs et au développement des voyages internationaux.

3.- Transmission

La transmission du virus *Zika* se fait principalement par la piqûre du moustique femelle du genre *Aedes*. *Aedes albopictus* ne serait pas impliqué dans la transmission sur le terrain pour le lignage Asie, alors que son rôle vecteur du lignage Afrique est bien documenté. La protection contre les piqûres de moustiques est une mesure essentielle pour la prévention.

La transmission materno-foetale a été formellement mise en évidence et est responsable des complications décrites chez le fœtus et le nouveau-né.

Il existe une transmission interhumaine par voie sexuelle. Le virus *Zika* perdurerait dans le sperme pendant plusieurs mois après la disparition de tout symptôme. C'est ainsi que chez un Italien, le virus a été retrouvé 91 jours après les premiers symptômes, dans l'urine, la salive et le sperme. Au jour 134, seul le sperme était encore positif et au jour 188, soit six mois après les premiers symptômes, le virus était toujours présent dans le sperme. Il est donc conseillé aux hommes qui se sont rendus dans une zone endémique d'avoir des rapports protégés afin de ne pas risquer de contaminer leur partenaire, d'autant que l'infection à virus *Zika* serait asymptomatique dans ¾ des cas.

D'autres fluides biologiques ont été testés positifs pour le virus *Zika*, mais aucune transmission n'a été identifiée à ce jour (sang, salive, lait maternel, urine).

Cependant, la transmission par les transfusions de sang est discutée, ce qui a conduit à la pratique de tests de dépistage dans le sang début 2016 aux Antilles et à Porto-Rico.

4. Clinique

Lors de la première épidémie de Micronésie, la présentation clinique a été à type de syndrome *dengue-like* : fièvre, éruption maculo-papuleuse, myalgies et arthralgies surtout distales. L'évolution a été spontanément résolutive au bout d'une semaine au maximum, sans séquelle.

Lors de l'épidémie de Polynésie en 2013, Il est apparu des formes sévères jamais décrites auparavant dans la littérature, notamment des complications neurologiques avec des Syndromes de Guillain-Barré, avec risque multiplié par 20. Lors de l'épidémie des Amériques, des cas de Syndrome de Guillain-Barré ont été de nouveau signalés.

Zika a frappé plus de 100 000 personnes au Brésil en 2015-2016 dont près de 8 000 femmes enceintes. Entre 15 % et 20 % de ces femmes enceintes ont eu des bébés atteints de microcéphalie. Selon l'OMS, 1 806 nouveaux-nés sont nés avec une microcéphalie liée au *Zika* au Brésil, 22 aux Etats-Unis. Le risque de base de la microcéphalie qui est de 0,02 % est multiplié par 50 et passe à 1 % lorsque la mère est infectée par le virus *Zika* au cours du premier trimestre de sa grossesse.

Zika parvient à infecter 3 portions du placenta dont l'une d'entre elles, appelée « cellules de Hofbauer », qui agirait comme réservoir du virus et transmettrait le virus du sang maternel vers le fœtus.

Un consensus scientifique s'est établi pour dire que le virus *Zika* est à l'origine de cas de microcéphalie en raison de son tropisme neurologique qui cible certains progéniteurs des neurones corticaux. Des arguments épidémiologiques et cliniques convergents sont constatés : microcéphalie (ou autres anomalies fœtales) chez les nouveau-nés de mères ayant développé une maladie avérée pendant la grossesse, surtout mise en évidence par PCR du virus dans le liquide amniotique de femmes portant des fœtus microcéphales au Brésil, et mise en évidence par la microscopie électronique de particules d'allure virale compatibles avec un flavivirus dans le tissu cérébral d'un fœtus autopsié avec un aspect évoquant une réplication virale active et copies d'ARN du virus *Zika* à la RT-PCR dans le tissu cérébral. Avec la poursuite de l'épidémie, d'autres complications ont été rapportées, en particulier des anomalies ophtalmologiques souvent bilatérales.

De plus, le suivi de 13 nouveaux-nés brésiliens dont les mères avaient contracté le *Zika* lorsqu'elles étaient enceintes a montré que 11 d'entre eux ont développé plus tard une microcéphalie avec complications neurologiques et que 7 étaient devenus épileptiques, prouvant que les symptômes peuvent se développer après la naissance.

En dehors de la microcéphalie congénitale, d'autres manifestations ont été rapportées chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines lorsqu'ils ont été exposés *in utero* au virus *Zika* : mouvements involontaires, convulsions, irritabilité, troubles de déglutition, troubles de la vision et de l'audition, anomalies cérébrales ... L'infection à virus *Zika* pourrait aussi entraîner des avortements spontanés et des mortinés. On parle alors de « syndrome associé à l'infection congénitale à virus *Zika* ».

5. Diagnostic

Le virus peut être présent à des niveaux détectables dans le sang d'un patient pendant une semaine après l'apparition des symptômes (RT-PCR). L'ARN viral peut être présent dans l'urine jusqu'à 10 jours ou plus après l'apparition des symptômes.

En cas de doute après un résultat négatif par RT-PCR, un dosage sérologique peut confirmer ou non la présence d'anticorps spécifiques du virus Zika.

Un test de détection fiable est essentiel notamment pour les femmes enceintes. Les tests dont on dispose actuellement peuvent conduire à des « faux positifs » en cas d'infection par la dengue ou le Chikungunya dans les pays où les trois virus peuvent circuler.

6. Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique.

7. Prévention

Il n'existe actuellement pas de vaccin disponible. Un consortium réunissant des chercheurs de l'armée américaine, de Harvard et de l'université de Sao Paulo a présenté les étapes précliniques, chez le singe, du développement de trois vaccins contre le virus Zika, après avoir été testés chez la souris : un vaccin contenant la souche virale inactivée (PIV, *purified inactivated virus*), un vaccin plasmidique et un vaccin vectorisé au sein d'un adénovirus permettant l'expression d'immunogènes de la pré-membrane et de l'enveloppe (prM-Env) du virus Zika. Les essais chez l'homme ont débuté et leurs résultats sont attendus pour la fin de l'année. Il semble que le vaccin inactivé (PIV) et adjuvanté ait actuellement la préférence des autorités de santé.

Au mois d'août 2016, deux essais vaccinaux étaient en cours :

- l'un aux Etats-Unis sur 80 volontaires âgés de 18 à 35 ans répartis dans trois sites de recherches, après des résultats encourageants d'une expérimentation animale (NIAID).
- l'autre à Québec, à Miami et Philadelphie aux États-Unis. (*Inovio Pharmaceuticals* et la biotech sud-coréenne *GenOne Life Sciences*).

La prévention repose sur la lutte contre les moustiques : destruction des gîtes, utilisation d'insecticides, prévention des piqûres par des répulsifs, conseils vestimentaires, moustiquaires.

La liste des pays recommandant de différer des projets de grossesse ne cesse de s'allonger : le Brésil, la Colombie, le Salvador, l'Equateur, la Jamaïque, Porto-Rico (territoire associé aux Etats-Unis).

Le 29 juin 2016, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a d'actualisé ses recommandations en raison de la confirmation d'éléments concernant la transmission sexuelle du virus Zika. Il convient pour les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, de vérifier que l'homme ne risque pas de transmettre le virus par le sperme. Ainsi, « Après une situation de contact possible avec le virus (fin de circulation active ou retour d'une zone de circulation active), il est recommandé de réaliser un examen sérologique chez l'homme et si cette sérologie est positive d'effectuer une recherche de virus dans le sperme. Une grossesse pourra être envisagée si cette recherche est négative à deux reprises »

Afin de réduire le risque et les complications potentielles dues au virus *Zika* chez la femme enceinte, les partenaires sexuels des femmes enceintes doivent avoir des pratiques sexuelles à moindre risque ou envisager l'abstinence pendant au moins 6 mois. Les couples prévoyant une grossesse doivent attendre au moins 8 semaines avant d'essayer de concevoir en l'absence de symptômes ou 6 mois si l'un ou les deux membres du couple ont des symptômes. Les demandes d'avortements ont doublé au Brésil depuis le début de l'épidémie de maladie à virus *Zika*.

En matière d'allaitement, bien que la présence de génome viral dans le lait de femmes infectées a été documentée dans deux cas, aucune répllication virale n'a pu être obtenue en culture cellulaire. D'une manière générale, l'ensemble des travaux conduits sur le sujet ne permet pas de confirmer l'hypothèse d'une transmission par l'allaitement.

Le HCSP vient en effet de juger non nécessaire de préconiser une interruption de l'allaitement aux mères infectées par le Zika et encore moins à celles vivant dans une région concernée par le virus.

Le 18 novembre 2016, l'OMS a estimé que le virus Zika et les conséquences qui s'y associent demeurent un problème durable et important pour la santé publique nécessitant une action énergique, mais qu'il ne représente plus une urgence de santé publique et portée internationale telle que définie dans le Règlement sanitaire internationale.

Références

- Dick GWA., Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg 1952 ; 46: 509-520.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock T et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med 2009 ; 360 : 2536-2543.
- Cao-Lormeau V.M., Roche C., Teissier A, et coll. Zika virus, French Polynésia, South Pacific, 2013. Emerg Infect Dis 2014 ; 20 : 1085-1086.
- OMS. Flambées de virus Zika dans les Amériques. REH 2015 ; 90 : 609-610.
- Fauci AS, Morrens DM. Zika virus in the Americas. Yet another arbovirus threat. N Engl J Med 2016; 374 : 601-604.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M: et coll. Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med 2016 ; 374 : 951-958.
- Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. N Engl J Med 2016; 374 :984-985.
- Abbink P, Larocca RA, De La Barriera RA et coll. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. Science, 2016 ; 353 : 1129-1132.
- Mansuy JM, Pasquier C, Daudin M, Chapuy-Regaud S, Moinard N, Chevreau C, Izopet J, Mengelle C, Bujan L. Zika virus in semen of a patient returning from a non-epidemic area. Lancet Infect Dis. 2016 ; 16 : 894-895.
- Matheron S, D'Ortenzio E, Leparc-Goffart I, Hubert B, de Lamballerie X, Yazdanpanah Y. Long Lasting Persistence of Zika Virus in Semen. Clin Infect Dis. 2016 ; 63 : 1264.
- Harrower J, Kiedrzyński T, Baker S, Upton A, Rahnama F, Sherwood J, Huang QS, Todd A, Pulford D. Sexual Transmission of Zika Virus and Persistence in Semen, New Zealand, 2016. Emerg Infect Dis. 2016 ; 22 : 1855-1857.
- D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Damond F, Leparc-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. N Engl J Med 2016 ; 37 : 2195-2198..
- de Laval F, Lepars-Goffart L, Meynard J-B et coll. Infections à virus Zika. Med Santé Trop 2016 ; 26 : 145-150. (90 références)
- OMS. Maladie à virus Zika. Aide-mémoire, 6 septembre 2016.
- <http://www.cdc.gov/zika/geo/>
- <http://hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=578>