

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Maladie à virus Zika

Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 04/05/2017

www.medecinetropicale.com

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 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.

Il 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, ont été observées 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. D'autres pays de la Région ont signalés des flambées en 2013-2014 : Iles Cook, Ile de Pâques (Chili), Nouvelle Calédonie et Vanuatu. 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*. Des flambées ont éclaté en 2015-2016 en Asie et dans le Pacifique : Fidji, îles Marshall, Indonésie, Malaisie, Maldives, Micronésie, Nouvelle-Calédonie, Palaos, Philippines, Samoa, Samoa américaines, Singapour, Thaïlande, Tonga et Viêt-Nam.

Au 01/01/2017, 70 pays avaient déclarés des cas pour la première fois et 11 pays où la transmission du virus avait été observée auparavant ont signalé des cas ou des flambées indiquant une possible endémicité.

Le virus *Zika* a « débarqué » en décembre 2015 dans les départements français d'Amérique : Guyane, Martinique, Guadeloupe. La fin de l'épidémie a été actée à l'automne 2016, mais la vigilance reste de mise. En moyenne, la moitié de la population a été infectée. La menace a plané sur les pays du Nord. Des cas importés ont été confirmés aux Etats-Unis et en Europe en 2015-2016. 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, des cas autochtones ont touchés quelques quartiers de Miami (Floride).

L'OMS a estimé le 01/02/2016 que nous étions face à une « urgence de santé publique de portée mondiale ». L'OMS estimait que 3 à 4 millions de personnes devaient être infectées par le virus Zika en 2017.

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. L'épidémie actuelle de maladie à virus Zika est le signe d'un risque accru d'épidémies à transmission vectorielle imputable à une plus grande densité des *Aedes* vecteurs, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, particulièrement en milieu urbain. L'urbanisation toujours plus grande et certains phénomènes climatiques (El Nino et le réchauffement climatique) sont à l'origine d'environnements plus chauds et plus humides, favorisant l'augmentation du nombre des moustiques.

L'OMS estime que de 3 à 4 millions de personnes devaient être infectées par le virus Zika d'ici 2017.

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

Le virus Zika est transmis par le moustique de genre *Aedes*, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Le virus Zika infecte très facilement les deux espèces. Mais ces dernières ne semblent pas performantes pour contaminer l'homme. La transmission n'est possible que 14 jours après un repas sanguin contenant la virus Zika. Une fois infecté, le moustique le reste toute sa vie, soit environ un mois. Les moustiques *Aedes* seraient donc des mauvais vecteurs du virus Zika. Mais, cette compétence médiocre est contrebalancée dans les Amériques par la présence d'une importante population humaine naïve sur le plan immunitaire vivant à proximité d'une forte densité de moustiques vecteurs. Cette période de 14 jours pourrait profiter à la lutte anti-vectorielle, seule méthode efficace actuellement pour circonscrire l'épidémie de Zika.

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 $\frac{3}{4}$ des cas. Début février 2016, les Centres de contrôle des maladies américains (CDC) ont rapporté un cas relativement bien documenté de transmission probable du virus Zika par voie sexuelle. Le Haut conseil français de la Santé publique préconise la protection des rapports sexuels pour toutes les femmes enceintes vivant dans les zones infectées, une contraception pour celles ayant un projet de grossesse pendant le temps de l'épidémie et la protection des rapports sexuels pour les femmes enceintes dans les zones non infestées lorsque le partenaire est susceptible d'avoir été contaminé par le virus Zika. Le premier cas français de transmission par voie sexuelle, concernant une femme dont l'époux rentrait d'un voyage au Brésil, renforce ses mesures de protection.

Le virus Zika peut être transmis par transfusion de sang, un délai de 120 jours est nécessaire pour écarter un sujet du don du sang. Une contamination de laboratoire a été rapportée. D'autres fluides biologiques ont été testés positifs pour le virus Zika, mais aucune transmission n'a été identifiée à ce jour (salive, lait maternel, urine).

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, sont apparues 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, la présentation clinique de début a été précisée : une éruption maculo-papuleuse apparaît 12 jours après une piqûre de moustique infesté et évolue de manière

descendante, accompagnée d'une fièvre, d'adénopathies, d'arthralgies ou de myalgies, d'une conjonctivite, d'une asthénie, de céphalées, de douleurs rétrosternales. La maladie est résolutive en 4 à 7 jours en l'absence de complications.

Au cours de l'évolution, des cas de Syndrome de Guillain-Barré ont été de nouveau signalés chez l'adulte. Le lien entre infection par le virus Zika et syndrome de Guillain-Barré (SGB) se confirme. La Colombie a fait état début février 2016 d'une progression de 66% des cas de SGB et signalé plusieurs décès en lien avec ce syndrome. En Polynésie française également, une augmentation des SGB avait été observée. 180 000 personnes sur 270 000 avaient été touchées, soit 2/3 de la population, quarante deux SGB ont été recensés (incidence x 17). L'augmentation statistique des cas pendant l'épidémie de Zika, les signes d'infection avant l'apparition des complications neurologiques et l'apparition récente d'anticorps chez 93% des malades constituent un faisceau d'arguments en faveur d'un lien solide entre Zika et SGB. Le risque reste cependant faible (2,4 cas/10 000). De plus, les formes cliniques du SGB sont inhabituelles dans l'infection à virus Zika et évoluent très rapidement. Sur les 42 cas de SGB, 16 ont été admis en soins intensifs et 12 ont eu besoin d'une assistance respiratoire. La récupération des malades a été très rapide, trois mois après la phase critique, près de 60% des malades étaient capables de marcher sans assistance.

Chez le fœtus, l'infection à virus Zika pendant la grossesse a révélé le risque de microcéphalie et d'autres malformations cérébrales graves. Une augmentation inhabituelle du nombre d'enfants atteints de microcéphalies congénitales a été rapportée au Brésil en 2015, les nouveaux-nés de mères infectées pendant la grossesse naissant avec une boîte crânienne de taille inférieure à la normale.

Des cas de microcéphalies ont été confirmés au Brésil où 745 nourrissons ont été atteints d'une microcéphalie et 157 sont décédés depuis le mois d'octobre 2015. Des arguments forts en faveur d'un lien de causalité entre l'épidémie de Zika et une flambée des cas de microcéphalie sont la mise en évidence du virus dans le cerveau d'un fœtus atteint et dans le liquide amniotique de femmes porteuses d'un enfant microcéphale, la démonstration du pouvoir pathogène du virus sur les cellules neuronales progénitrices. Dans une étude prospective au Brésil, 29% d'anomalies fœtales ont été mises en évidence : microcéphalies, retard de croissance intra-utérin avec ou sans microcéphalie, calcifications cérébrales, malformations des plexus choroïdiens, des citernes ou du cervelet, des flux sanguins anormaux dans l'artère cérébrale moyenne ou l'artère ombilicale, oligo-hydramnios ou anhydramnios, malformations extra-neurologiques associées. Alors que le danger existe à tous les stades de la grossesse, le risque de microcéphalie serait multiplié par 50 au cours du premier trimestre de la grossesse d'après les données de l'épidémie polynésienne.

Récemment, une étude réalisée aux Etats-Unis a conclu que chez les femmes enceintes infectées par le virus Zika et ayant mené une grossesse complète, on relève 6% de fœtus ou de nouveau-nés présentant des anomalies congénitales en rapport avec l'infection virale, essentiellement des microcéphalies.

Un premier cas de méningo-encéphalite associé à l'infection à virus Zika a été rapporté en France chez un voyageur au retour de Nouvelle-Calédonie, île touchée par l'épidémie de Zika en 2014, Il faut donc penser au Zika en cas de méningo-encéphalite chez les patients qui se sont rendus dans des régions infestées par ce virus.

5. Diagnostic

L'infection à virus Zika doit être différenciée des autres arboviroses, en particulier de la dengue et du Chikungunya.

Le diagnostic positif repose sur la RT-PCR. Le diagnostic est toujours difficile. La virémie semble brève, d'environ 3 jours après le début de la symptomatologie clinique. Le virus peut alors être détecté par PCR réalisable à partir du sérum ou du plasma, de la salive, du sperme, du liquide amniotique. Le diagnostic sérologique repose sur le dosage des IgM et des IgG spécifiques en phase aiguë, puis en phase de convalescence. Leur positivité peut être retardée jusqu'au 20^{ème} jour.

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 protection contre les piqûres de moustiques est une mesure essentielle pour la prévention : destruction des gîtes, utilisation d'insecticides, prévention des piqûres par des répulsifs, conseils vestimentaires, moustiquaires.

La transmission par voie sexuelle est également possible, Pour 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.

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 »

Des traces d'ARN viral sont retrouvées chez 5% des patients 4 mois après l'infection (Etude réalisée à Porto-Rico sur une population de 150 individus, 66 femmes et 84 hommes infectés par le virus Zika). Pour que les traces d'ARN viral aient disparu chez 50% et 95% des échantillons analysés, il faut respectivement 14 et 54 jours pour le sérum, 8 et 39 jours pour les urines, 34 et 81 jours pour le sperme. La présence de l'ARN viral est exceptionnelle dans la salive ou les sécrétions vaginales. Il faut donc attendre 6 mois pour ne plus trouver de traces d'ARN viral dans l'ensemble des échantillons de sperme, ce qui justifie les recommandations des CDC : afin de réduire le risque et les complications potentielles 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 international.

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 Polynesia, 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; 347 : 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, Leparç-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, Leparç-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med* 2016 ; 37 : 2195-2198..
- de Laval F, Leparç-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>
- Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K et coll. Persistence of Zika virus in body fluids. *N Engl J Med* 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1613108.
- OMS. Virus Zika : le point de la situation épidémiologique. *REH* 2017 ; 92 : 188-192.
- Honein MA, Dawson AL, Peterson EE et coll.: Birth Defects among Fetuses and Infants of US Women Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA* 2017; 317: 59-68.
- Besnard M. Le syndrome de Zika congénital : la foetopathie du XXI^e siècle. *JIM.fr*, 30/05/2017.
- OMS. Infection à virus Zika – Inde. Trois cas dans l'Etat du Gujarat. 7 juin 2017.