

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017

THESES 2017/TOU3/2007

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

VILLENEUVE MARINE

**LE VIRUS ZIKA :
ETAT DES LIEUX ET STRATEGIES DE LUTTE**

Date de soutenance
24-02-2017

Directeur de thèse : PASQUIER Christophe

JURY

Président : PASQUIER Christophe
1er assesseur : LACOMBE Thierry
2ème assesseur : CHAPUY-REGAUD Sabine

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUÏTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OUCHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTQUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N. (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Sommaire

Abréviations	7
Listes des figures	8
Liste des tableaux	10
Introduction	12
I. Le virus Zika et son cycle	13
I.1. Le virus Zika	13
I.1.1. Structure du virion	13
I.1.2. Le génome viral	14
I.1.3. Réservoir animal	14
I.1.4. Vecteurs du virus	14
I.2. Répartition géographique	16
I.2.1. Répartition géographique des <i>Aedes</i>	16
I.2.1.1. En Amérique du Nord.....	17
I.2.1.2. En Europe.....	17
I.2.1.3. En France métropolitaine.....	19
I.2.2. Répartition géographique du virus Zika	20
I.3. Modalités de transmission du ZIKV	22
I.3.1. Transmission vectorielle.....	22
I.3.2. Transmission non vectorielle.....	24
I.3.2.1. Transmission par voie sexuelle.....	24
I.3.2.2. Transmission sanguine.....	25
I.3.2.3. Transmission materno-fœtale.....	26
I.3.2.4. Autres voies de transmission	27
I.4. Détection du ZIKV	27
I.4.1. Détection dans le sang	27
I.4.2. Détection dans les urines	27
I.4.3. Détection dans le sperme	28
I.4.4. Détection dans la salive	30
I.4.5. Détection dans le tractus génital féminin et dans le lait maternel	31
I.5. Physiopathologie	32
II. Formes cliniques de l'infection à virus Zika	35
II.1. La fièvre Zika	35
II.1.1. Description clinique.....	35
II.1.2. Diagnostic différentiel	37
II.2. Complications	38
II.2.1. Complications neurologiques	38

II.2.1.1. Syndrome de Guillain-Barré.....	38
II.2.1.2. Relation entre l'infection à ZIKV et le SGB.....	39
II.2.1.3. Autres complications neurologiques ou auto-immunes.....	42
II.2.2. Malformation congénitales.....	44
II.2.2.1. La microcéphalie.....	44
II.2.2.2. Lien entre l'infection congénitale à ZIKV et la microcéphalie.....	46
II.2.2.3. Devenir neurologique des nouveau-nés infectés.....	51
II.2.2.4. L'arthrogrypose.....	51
II.2.2.5. Atteintes ophtalmiques.....	52
II.3. Le diagnostic biologique.....	53
II.3.1. Cinétique de l'infection à ZIKV.....	54
II.3.2. Stratégies de diagnostic.....	54
II.3.2.1. Le diagnostic biologique direct.....	55
II.3.2.2. Le diagnostic biologique indirect.....	55
II.4. Thérapeutique.....	56
III.Historique des épidémies et stratégies de lutte anti-vectorielle.....	57
III.1.Epidémiologie des épidémies.....	57
III.1.1. Le ZIKV dans le Pacifique.....	57
III.1.1.1. Epidémie de l'île de Yap.....	57
III.1.1.2. Epidémie de Polynésie française.....	58
III.1.1.3. Situation en Nouvelle-Calédonie.....	58
III.1.1.4. Situation en Asie du Sud-Est.....	59
III.1.2. Le ZIKV sur le continent américain.....	60
III.1.2.1. Epidémie au Brésil et en Amérique du Sud.....	60
III.1.2.2. Situation en Amérique du Nord.....	61
III.1.2.3. Situation aux Antilles Françaises.....	63
III.1.3. Situation en Europe.....	66
III.1.3.1. Situation en France métropolitaine.....	66
III.2.Les dispositifs de surveillance.....	68
III.2.1. La surveillance épidémiologique.....	68
III.2.2. La surveillance entomologique.....	70
III.3.Les moyens de lutte contre le virus Zika.....	70
III.3.1. La lutte anti-vectorielle.....	70
III.3.2. Mesures de prévention.....	72
III.3.2.1. Protection individuelle contre les piqûres de moustiques.....	72
III.3.2.2. Protection collective contre les piqûres de moustiques.....	73
III.3.3. Recommandations sanitaires.....	74
III.3.3.1. Recommandations aux femmes enceintes.....	74
III.3.3.2. Recommandation aux voyageurs (135) (136).....	76
III.3.3.3. Recommandations sanitaires liées à la transmission sexuelle du ZIKV.....	78
III.3.3.4. Sécurité transfusionnelle.....	78

III.3.3.5. Autres recommandations	79
IV. Perspectives	80
IV.1. Devenir de l'épidémie	80
IV.2. Amélioration des moyens de lutte	80
Conclusion	83
Bibliographie.....	84
Annexes.....	95

Abréviations

ADN ou DNA : Acide Désoxyribonucléique
AIDP : Polyradiculopathie aigüe inflammatoire démyélinisante
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens
AMAN : Neuropathie axonale motrice aigüe
ARN : Acide Ribonucléique
ARS : Agence Régionale de Santé
CDC : Centre de prévention et de contrôle des maladies
CHIKV : Virus du chikungunya
CMV : Cytomégalovirus
CNR-Arboviroses : Centre National de Référence des Arboviroses
DENV : Virus de la dengue
ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control
EID : Entente Interdépartementale de Démoustication
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA : Food and Drug Administration
HCSP : Haut Conseil de Santé Publique
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
IgIV : Immunoglobuline intraveineuse
InVS : Institut National de veille sanitaire
IRM : Imagerie par résonance magnétique
JO : Jeux Olympiques
LAV : Lutte anti-vectorielle
LCR : Liquide céphalo-rachidien
NIAID : Institut national américain de l'allergie et des maladies infectieuses
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAHO : Pan American Health Organization
PF : Polynésie Française
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SD : Standard deviation (Ecart-type)
SGB : Syndrome de Guillain-Barré
ZIKV : Virus Zika

Listes des figures

Figure 1 : Structure du virus Zika

Figure 2 : Organisation du génome du virus Zika

Figure 3 : Le moustique vecteur du ZIKV, l'*Aedes*

Figure 4 : Distribution mondiale des populations d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes albopictus* en 2016

Figure 5 : Estimation de la présence de la population d'*Aedes aegypti* (en bleu) et de la population d'*Aedes albopictus* aux Etats-Unis en 2016

Figure 6 : Distribution de la population d'*Aedes albopictus* en Europe en octobre 2016

Figure 7 : Distribution de la population d'*Aedes aegypti* en Europe en octobre 2016

Figure 8 : Répartition de la population d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine au 1^{er} janvier 2016

Figure 9 : Arbre phylogénétique du génome du ZIKV de la souche originaire du Suriname et des souches antérieures

Figure 10 : Distribution mondiale actuelle du ZIKV au 23 novembre 2016

Figure 11 : Cycle de transmission vectorielle du ZIKV

Figure 12 : Evolution du nombre des pays et/ou de territoires ayant rapporté des cas de transmission vectorielle du ZIKV de 2007 à octobre 2016

Figure 13 : Chronologie de l'exposition au virus Zika chez une femme infectée à ZIKV par transmission sexuelle

Figure 14 : Cinétique de détection du virus Zika dans le plasma, les urines, la salive et le sperme quantifié par RT-PCR (copies/mL)

Figure 15 : Cinétique d'infection par le ZIKV chez un homme et détection de l'antigène viral du ZIKV dans un spermatozoïde

Figure 16 : Pourcentage d'infection des cellules du système nerveux par le ZIKV *in vitro*

Figure 17 : Infection des cellules neurales progénitrices par le ZIKV

Figure 18 : Mécanismes moléculaires de la pathogénicité du ZIKV sur la neurogenèse

Figure 19 : Eruption cutanée et conjonctivite suite à une infection à ZIKV

Figure 20 : Evolution hebdomadaire des cas suspects d'infection à ZIKV et des cas de syndrome de Guillain-Barré durant l'épidémie de ZIKV en Polynésie française entre octobre 2013 et avril 2014

Figure 21 : Nombre des cas d'infection à ZIKV et des cas de syndrome de Guillain-Barré en Colombie de la semaine 41 en 2015 à la semaine 12 en 2016

Figure 22 : Nombre de cas de SGB et de cas d'autres complications diagnostiquées durant l'épidémie de ZIKV en Pf en 2013-2014

Figure 23 : Rang de sévérité de nouveau-nés atteints de microcéphalie

Figure 24 : Nourrisson atteint de microcéphalie

Figure 25 : Anomalies cérébrales observées à l'IRM chez des nouveau-nés atteints de microcéphalie

Figure 26 : Ratio du nombre de cas confirmés de microcéphalie pour 1000 naissances par région au Brésil en 2010-2014 (carte 1) et en semaine 52 en 2015 (carte 2)

Figure 27 : Nourrissons atteints d'arthrogrypose

Figure 28 : Dystrophie maculaire de la rétine d'un nouveau-né microcéphale

Figure 29 : Cinétique de l'infection à virus Zika (Etat actuel des connaissances Mars 2016)

Figure 30 : Historique de la circulation du ZIKV en Asie-Pacifique

Figure 31 : Pays et/ou territoires des Amériques ayant présenté des cas autochtones d'infection à ZIKV confirmés de 2015 au 1^{er} décembre 2016

Figure 32 : Cas confirmés d'infection à ZIKV aux Etats-Unis, par état ou territoire au 23 novembre 2016

Figure 33 : Nombre estimé de cas cliniquement évocateurs d'une infection à ZIKV en Martinique par semaine de décembre 2015 à septembre 2016

Figure 34 : Nombre de cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré par semaine en Martinique de décembre 2015 à septembre 2016

Figure 35 : Evolution du nombre de cas confirmés et probables d'infection à ZIKV chez la femme enceinte en Martinique de décembre 2015 à septembre 2016

Figure 36 : Evolution du nombre hebdomadaire de cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré en Guadeloupe de décembre 2015 à septembre 2016

Figure 37 : Nombre de cas d'infection à ZIKV et année d'implantation de l'*Aedes albopictus* par département en France métropolitaine

Figure 38 : Nombre de cas d'infection à ZIKV en France métropolitaine du 1^{er} janvier 2015 au 15 juillet 2016 (n= 625)

Figure 39 : Circuit de signalement des cas de dengue, chikungunya et zika en France métropolitaine du 1^{er} mai au 30 novembre

Figure 40 : Mesures de protection individuelle et collective à suivre contre le ZIKV en Guadeloupe

Figure 41 : Renforcement du suivi médical et de la prise en charge des femmes enceintes

Figure 42 : Recommandations sanitaires aux voyageurs

Liste des tableaux

- Tableau 1 :** Comment reconnaître l'*Aedes albopictus*?
- Tableau 2 :** Evolution du nombre de départements français colonisés par l'*Aedes albopictus*
- Tableau 3 :** Historique et localisation des épidémies de ZIKV
- Tableau 4 :** Pays ayant rapporté de cas de transmission non vectorielle du ZIKV de février à novembre 2016
- Tableau 5 :** Détection du ZIKV dans le sang, les 'urine et le tractus génital féminin par RT-PCR
- Tableau 6 :** Cinétique de détection du ZIKV dans le tractus génital féminin par RT-PCR
- Tableau 7 :** Principaux signes cliniques de l'infection à ZIKV observés durant l'épidémie de fièvre zika en Polynésie française
- Tableau 8 :** Comparatif des signes cliniques observés pour le chikungunya, la dengue ou le zika
- Tableau 9 :** Détection du ZIKV, des IgM anti-dengue et anti-zika, des IgG anti-zika et des anticorps neutralisants dans chaque groupe de patients
- Tableau 10 :** Pays et/ou territoires ayant recensés des cas de syndrome de Guillain-Barré liés à l'infection à ZIKV dans un contexte d'épidémie de ZIKV au 25 août 2016
- Tableau 11 :** Cas de microcéphalie et/ou de malformations du système nerveux central observées au Brésil par région de 2015 à la semaine 33 en 2016
- Tableau 12 :** Principaux pays ayant rapportés des cas de microcéphalie et/ou de malformations du système nerveux associées à une infection congénitale à ZIKV (au 15 septembre 2015)
- Tableau 13 :** Bilan des épidémies de ZIKV terminées aux Antilles-Guyane au 24 novembre 2016
- Tableau 14 :** Critères clinico-épidémiologiques pour la suspicion d'une infection à ZIKV
- Tableau 15 :** Répulsifs cutanés destinés à la femme enceinte

Remerciements

Au président du jury,

À Monsieur Christophe Pasquier,

Professeur et doyen de la faculté de pharmacie de Toulouse

Un grand merci pour avoir accepté de m'encadrer dans mon travail de thèse et d'en présider le jury. Merci également de m'avoir guidée tout au long de ce travail et de vous être rendu si disponible.

Aux membres du jury,

À Madame Sabine Chapuy-Regaud

Maître de Conférences à l'Université Paul Sabatier de Toulouse,

Un grand merci pour avoir accepté de juger mon travail de thèse en faisant parti du jury.

À Monsieur Thierry Lacombe,

Pharmacien Lieutenant-colonel,

Tous mes remerciements pour avoir accepté de présider le jury, ceci est un honneur pour moi, mais aussi pour m'avoir formé au métier de pharmacien.

À toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement et la réussite de ces six années d'études et à l'élaboration de cette thèse, un grand merci.

Introduction

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus du genre *Flavivirus*. L'infection à virus Zika est principalement transmise par les moustiques du genre *Aedes*, dont *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, qui sont également les vecteurs du virus de la dengue (DENV) ou encore du virus du chikungunya (CHIKV).

Jusqu'en 2007, l'infection à ZIKV n'a été décrite qu'occasionnellement. La première épidémie à ZIKV a été rapportée en Micronésie, dans le Pacifique, en 2007. Dès lors, plusieurs épidémies sont survenues à travers le monde, du Pacifique aux Amériques, avec un nombre exponentiellement croissant de cas.

Lors des premières détections du virus, l'infection à ZIKV n'était que très peu documentée et semblait être une arbovirose sans gravité. L'infection est asymptomatique dans la plupart des cas, mais elle peut aussi donner lieu à une symptomatologie peu spécifique (fièvre, syndrome grippal...), proche de celle d'autres arboviroses, telles que la dengue et le chikungunya.

Durant l'épidémie qui sévit en Polynésie française en 2013-2014, une recrudescence de complications neurologiques sévères est rapportée mais ces complications restaient toutefois peu nombreuses. C'est en 2015 seulement, qu'une augmentation inhabituelle du nombre de cas complications neurologiques (syndrome de Guillain-Barré) et d'anomalies du développement cérébral (microcéphalie) des nouveau-nés de mères infectées, susceptibles d'être associées à l'infection congénitale à ZIKV, est observée au Brésil.

Dans un contexte d'extension rapide de l'épidémie et avec la survenue de complications, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré, le 1^{er} février 2016, que l'épidémie due au virus Zika constituait désormais « une urgence de santé publique de portée internationale ». Sur la base des données scientifiques récentes et disponibles, les autorités sanitaires et la communauté scientifique se sont retrouvés face à une situation de risque de complications sévères, découverts tardivement.

Ce travail présente, une synthèse bibliographique sur la fièvre zika et le virus responsable, sur les différents moyens de prévention mis en place pour contrer l'épidémie et sur les possibles scénarios d'évolution de cette infection. Pour des raisons pratiques, l'étude bibliographique s'est arrêtée au 30 novembre 2016.

Une première partie est consacrée à la présentation du virus et des vecteurs du ZIKV, à la répartition géographique du vecteur et aux modes de transmission du virus. Dans une deuxième partie, seront abordés, les conséquences cliniques de l'infection à virus Zika et les moyens diagnostiques utilisés. Pour finir, l'épidémiologie des différentes épidémies sera brièvement résumée, puis le système de surveillance et les moyens de lutte anti-vectorielle, notamment en France métropolitaine, seront présentés.

I. Le virus Zika et son cycle

I.1. Le virus Zika

Le virus Zika est un arbovirus qui appartient au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*, comme le virus de la dengue, le virus du West Nile (Nil occidental) et le virus de la fièvre jaune.

Comme le virus du chikungunya et le virus de la dengue, le ZIKV est originaire d'Afrique. Il a été découvert et isolé pour la première fois en 1947 chez un singe rhésus dans la forêt Zika en Ouganda, dans le cadre d'un réseau de surveillance de la fièvre jaune.

En 1948, le second isolement du ZIKV est réalisé à partir de moustiques *Aedes africanus* capturés dans la forêt Zika (1). A l'époque, la transmission du ZIKV à l'homme suite à une piqûre du moustique *Aedes* fut observée et démontrée en laboratoire en 1956 (2).

L'existence du virus fut d'abord mise en évidence par l'apparition de cas isolés. En 1952, le ZIKV a été isolé chez l'homme. Il faut attendre 1954, pour la première publication de la description clinique d'une infection humaine à ZIKV (3) mais le tableau clinique associé ne sera quasiment pas connu, jusqu'à l'épidémie de 2007 de l'île de Yap, en Micronésie. En effet, entre 1947 et 2007, seulement quelques cas isolés d'infection à virus Zika sont rapportés (4), et ce malgré une large distribution géographique du virus dans plusieurs pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est.

I.1.1. Structure du virion

Le ZIKV est un virus enveloppé, de forme sphérique, d'environ 50 nm de diamètre. La structure du virus Zika est présentée en figure 1. Son génome est un ARN monocaténaire de polarité positive d'environ 11 KB (5). Il a été séquencé entièrement pour la première fois, en 2007 (6). La nucléocapside est composée par la protéine virale C qui entoure et protège le génome viral. Les protéines de surface de l'enveloppe du flavivirus sont les glycoprotéines M et E.

La protéine E couvre la majorité du virion ; elle est impliquée dans la liaison cellulaire du ZIKV à l'hôte et la fusion membranaire pour l'entrée du virus. De plus, la protéine E présente un épitope, intéressant pour la recherche d'anticorps anti-ZIKV (7).

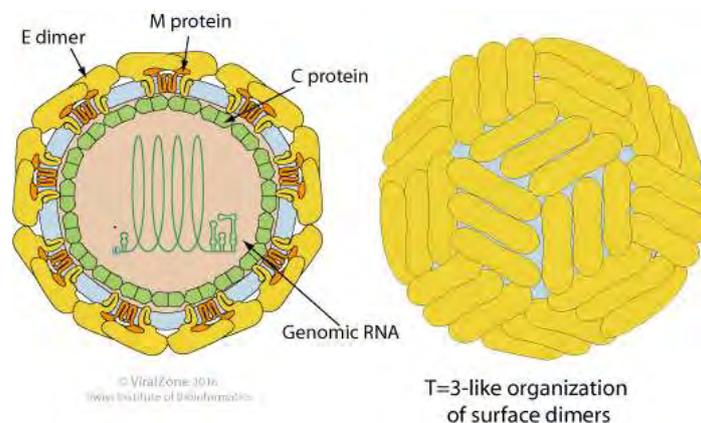


Figure 1 : Structure du virus Zika (5)

I.1.2. Le génome viral

Le génome du virus Zika est un ARN simple brin de 10 794 nucléotides (souche MR-766) de polarité positive.

Il code une seule polyprotéine de 3 419 acides aminés. Cette polyprotéine est clivée par une protéase virale en plusieurs domaines, qui donneront des protéines matures :

- 3 protéines structurales : la capside (C), la membrane (M) et l'enveloppe (E)
- 7 protéines non structurales appelés NSx : 1, 2A et 2B, 3, 4A et 4B et 5.

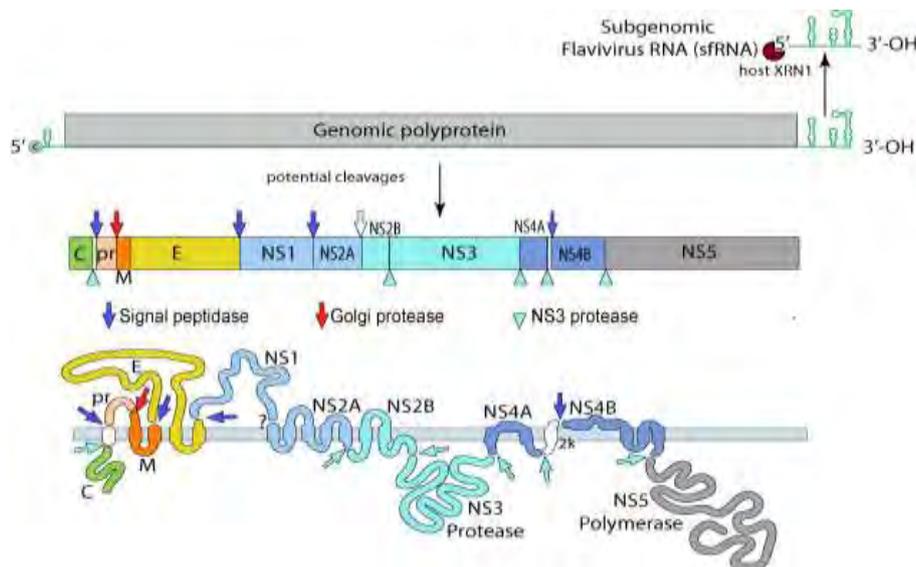


Figure 2 : Organisation du génome du virus Zika (5)

Les parties terminales du génome, région 5' (106 nucléotides) et région 3' (428 nucléotides) comportent des séquences non transcrites, ne codant pas pour des protéines virales.

Suite à des analyses phylogénétiques, le virus Zika a été classifié en deux lignées de génotypes, la lignée africaine et la lignée asiatique (8).

I.1.3. Réservoir animal

Le réservoir animal du ZIKV n'est pas complètement identifié mais un réservoir constitué de primates est supposé en Asie du Sud-Est.

Suite à la première isolation du virus chez un singe rhésus, le ZIKV a été détecté, à plusieurs reprises, chez des primates (des orang-outans de Bornéo en Malaisie, testés positif pour les anticorps anti-ZIKV (9), chez des singes d'Afrique de l'Ouest lors d'échantillons prélevés entre 1968 et 2002 et testés par RT-PCR...) (10).

La prévalence du ZIKV chez les singes et d'autres primates est actuellement inconnue. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour analyser le potentiel des primates à être un réservoir animal pour le ZIKV et pour mieux identifier le réservoir animal du virus (11).

Il n'y pas, à ce jour, de preuves de l'existence d'un réservoir non-primate (12).

I.1.4. Vecteurs du virus

Le vecteur compétent identifié dès 1956, pour la transmission du ZIKV est un arthropode piqueur, certains moustiques du genre *Aedes*. Le ZIKV a été isolé à partir de plusieurs espèces

d'*Aedes* comme l'*Aedes polynesiensis*, l'*Aedes africanus*, l'*Aedes hensilii*, l'*Aedes albopictus*, l'*Aedes apicoargenteus*... (12)



Figure 3 : Le moustique vecteur du ZIKV, l'*Aedes* (James Gathany AF/AP©)

Pour pouvoir transmettre le virus à l'homme, le moustique doit être un vecteur compétent. La compétence vectorielle détermine le fait que le moustique facilite la réplication d'un virus. Bien que l'*Aedes aegypti* et l'*Aedes albopictus* soient tous deux capables de s'infecter et de disséminer le virus en leur sein, ils sont en revanche peu compétents à transmettre le virus Zika à l'homme car l'incubation du virus chez le moustique est de longue durée. En effet, la période d'incubation extrinsèque (nécessaire pour que le moustique devienne contaminant pour l'homme) est de 14 jours pour le ZIKV, contre seulement quelques jours pour le CHIKV (13).

Par ailleurs, ces vecteurs sont également compétents pour le virus de la dengue et du chikungunya. L'*Aedes aegypti* est aussi un vecteur du virus de la fièvre jaune (8).

Concernant l'identification du moustique *Aedes albopictus*, il possède un aspect tigré reconnaissable grâce à ses rayures blanches et noires sur les pattes et le corps. L'*Aedes aegypti* lui ressemble fortement. Les *Aedes* sont des moustiques diurnes, parfaitement adaptés à l'environnement urbain et vivant proche de l'homme, en colonisant une multitude de récipients avec de l'eau stagnante où ils installent ses gîtes larvaires.

Tableau 1 : Comment reconnaître l'*Aedes albopictus* ? (selon l'EID Méditerranée)

Nom commun	Moustique tigre
Nom scientifique	<i>Aedes albopictus</i>
Taille	5-10 mm
Origine	Asie du Sud Est
Particularité	Rayé blanc et noir
Longévité	1 mois
Localisation	En France, depuis 2004 avec une progression constante sur le territoire

En lien avec la large répartition géographique du moustique, l'*Aedes aegypti* est le principal vecteur du ZIKV, dans les régions tropicales et subtropicales du monde.

L'*Aedes albopictus*, mieux connu sous le nom de moustique tigre, est le vecteur du ZIKV et d'autres arboviroses en Europe et en Amérique du Nord.

I.2. Répartition géographique

I.2.1. Répartition géographique des *Aedes*

Au départ cantonnés à l'Afrique, les moustiques *Aedes*, vecteurs du ZIKV, se sont répandus à travers les régions subtropicales et tropicales du monde et ont, aujourd'hui, une très large distribution (14). Ils sont implantés dans plus de 80 pays d'Asie, de l'océan Indien, du Pacifique, d'Afrique, du bassin méditerranéen et des Amériques.

Les moustiques ont été transportés du fait du transit des voyageurs ou du fret. Le changement climatique a aussi favorisé leur extension, en offrant des conditions propices pour leur développement sur une plus large étendue géographique. La répartition géographique des moustiques est essentielle à identifier car elle témoigne du risque de circulation du ZIKV, dans les régions où l'*Aedes* est implanté.

Les zones géographiques de distribution et les zones favorables à l'implantation des deux principales espèces vectrices du ZIKV, l'*Aedes aegypti* et de l'*Aedes albopictus*, en 2016, sont présentées en figure 4. Cette distribution géographique a été identifiée notamment sur des critères environnementaux et sur les données de présence des moustiques, à travers des modèles statistiques de distribution de chaque espèce d'*Aedes*. Plus les couleurs sont chaudes sur la figure 4, plus la probabilité de présence du moustique *Aedes* est importante.

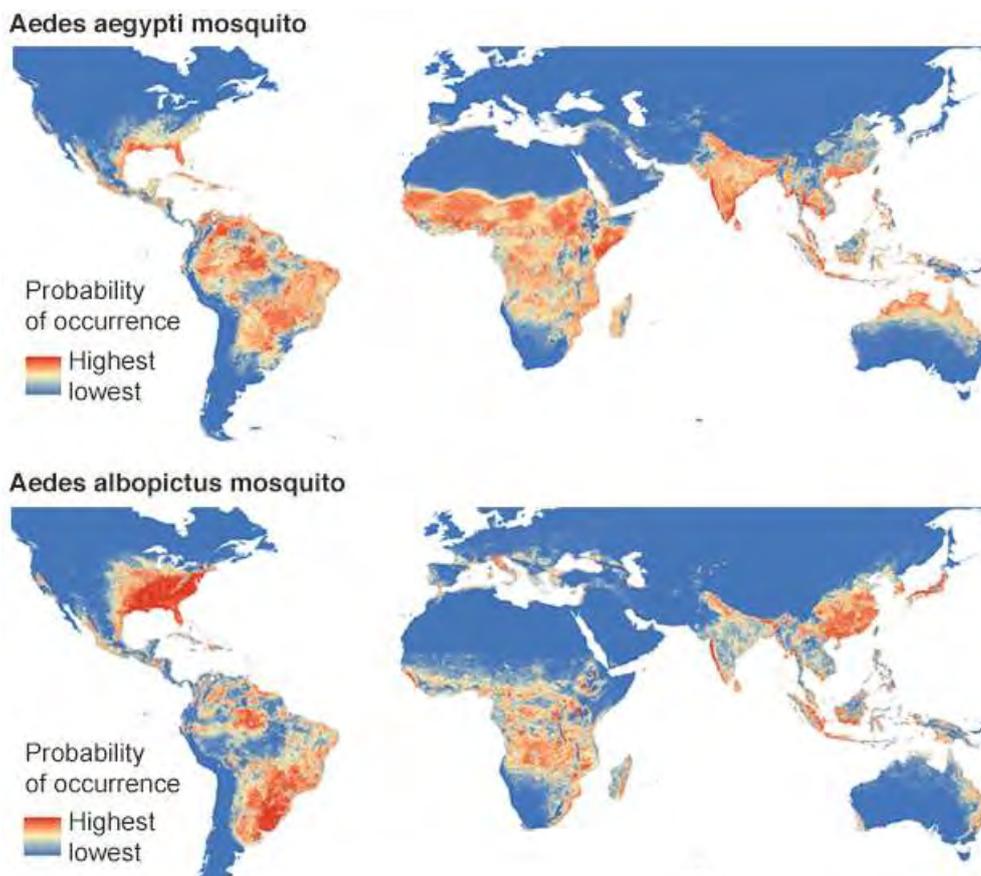


Figure 4 : Distribution mondiale des populations d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes albopictus* en 2016 (15)

Certes, les régions tropicales et subtropicales sont les plus concernées par l'implantation des moustiques *Aedes* du fait des conditions environnementales mais des zones plus tempérées sont aussi favorables à l'implantation des *Aedes* durant la saison estivale.

Concernant la distribution des *Aedes*, l'*Aedes aegypti* a une répartition géographique plus étendue que l'*Aedes albopictus*; il est présent principalement dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans le Pacifique, en Asie du Sud-est mais aussi en Amérique du Sud, avec une forte densité dans le Nord du Brésil. Les régions européennes sont moins menacées par l'implantation de l'*Aedes aegypti*.

D'un autre côté, l'*Aedes albopictus* est originaire et présent en Asie du Sud-Est. Son implantation a atteint les côtes nord-américaines mais aussi le Sud de l'Europe (Italie, Sud de la France, vallée du Rhin, ...), le Sud du Brésil et le Nord de la Chine.

I.2.1.1. En Amérique du Nord

L'*Aedes albopictus* et l'*Aedes aegypti* sont présents sur le continent américain. La population d'*Aedes albopictus* se cantonne aux zones tempérées tandis que la population d'*Aedes Aegypti* est plutôt implantée sur tout le Nord-est du territoire américain. Les cartes de la figure 5 illustrent de façon détaillée, l'estimation de la répartition des populations de moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* sur le territoire nord-américain, en 2016.



Figure 5 : Estimation de la présence de la population d'*Aedes aegypti* (en bleu) et de la population d'*Aedes albopictus* (en vert) aux Etats-Unis en 2016 (16)

I.2.1.2. En Europe

En Europe, la distribution des populations d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti* est présentée en figures 6 et 7. En Europe, les moustiques *Aedes albopictus* sont établis principalement dans les régions du Sud de l'Europe qui présentent des conditions climatiques favorables, et préférentiellement dans le bassin du pourtour méditerranéen. Ils sont présents depuis une dizaine d'années, en Espagne, dans le Sud de la France et en Italie.

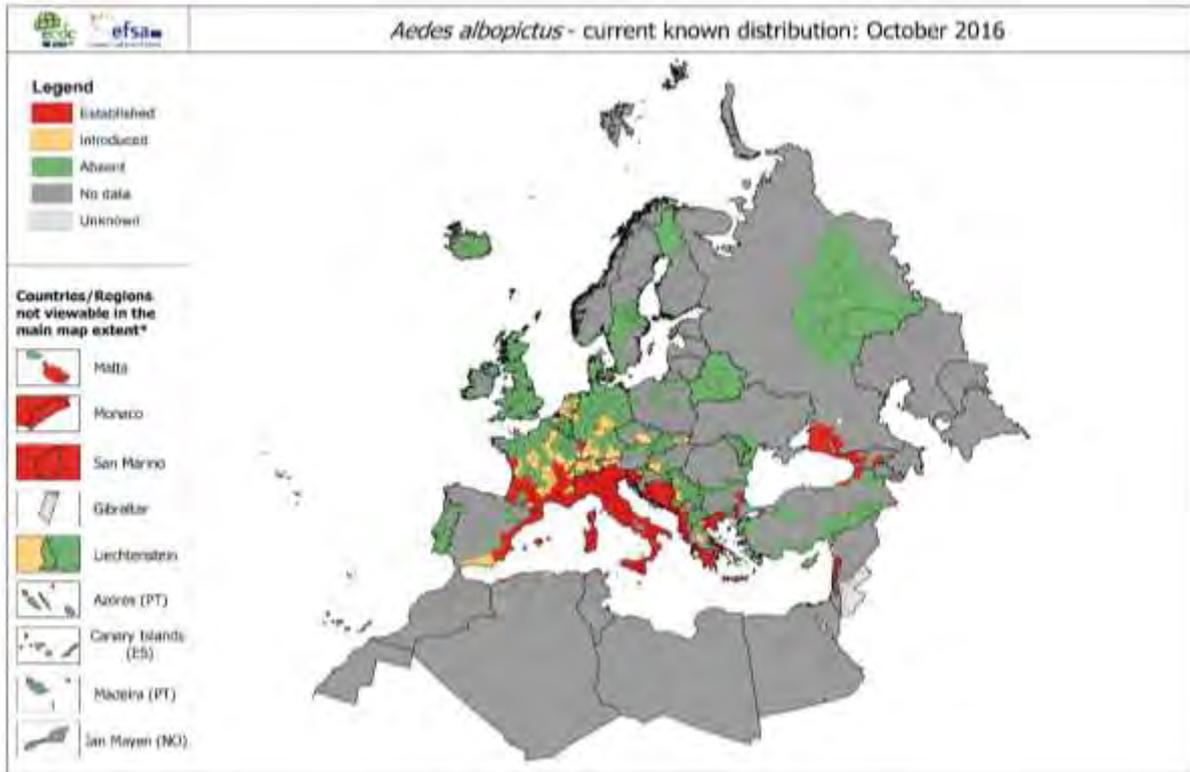


Figure 6 : Distribution de la population d'*Aedes albopictus* en Europe en octobre 2016 (17)

Quant aux moustiques *Aedes aegypti*, ils ne sont que très rarement observés en Europe, mais ils sont présents à Madère et autour de la mer Noire en Europe de l'Est.

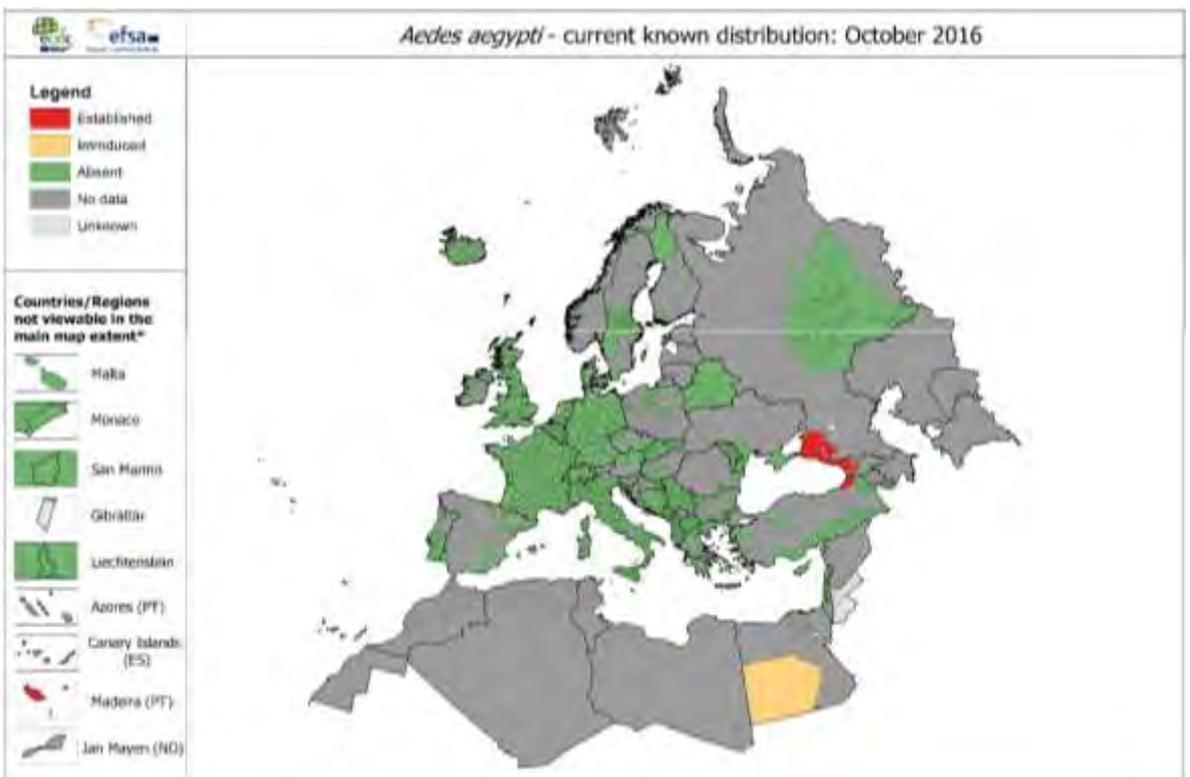


Figure 7 : Distribution de la population d'*Aedes aegypti* en Europe en octobre 2016 (17)

I.2.1.3. En France métropolitaine

En France, la première détection d'une population d'*Aedes albopictus* par l'EID Méditerranée (Entente Départementale de Démoustication) date de 2004, à Menton, dans le Sud de la France. Par la suite, la surveillance entomologique des populations de moustiques vecteurs d'arboviroses s'est mise en place. En France métropolitaine, depuis 2004, l'extension de la population d'*Aedes albopictus* sur le territoire est en constante progression ces dernières années, comme le montre le tableau 2, présentant l'évolution du nombre de départements français où l'*Aedes albopictus* est implanté.

Tableau 2 : Evolution du nombre de départements français colonisés par l'*Aedes albopictus* [17]

Années	Nombre de départements colonisés par l' <i>Aedes albopictus</i>
2006	2
2007	3
2008	4
2009	4
2010	6
2011	8
2012	10
2013	17
2014	20
2015	30
2016	30

En 2016, l'*Aedes albopictus* a colonisé 30 départements, notamment du Sud de la France, comme l'illustre la figure 8.

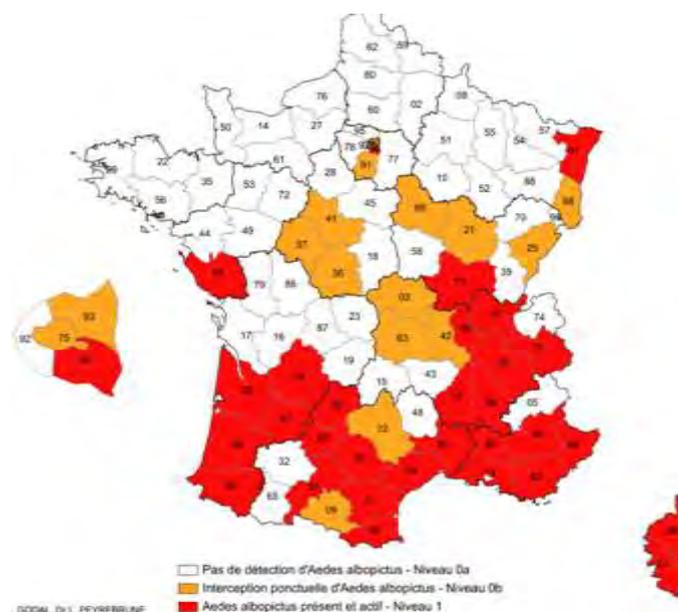


Figure 8 : Répartition de la population d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine au 1^{er} janvier 2016 (18)

Concernant les départements français ultramarins, l'*Aedes aegypti* est le seul vecteur présent du ZIKV dans les Antilles françaises (Guyane, Guadeloupe et Martinique) mais aussi dans les territoires d'Outre-Mer du Pacifique (Polynésie française et Nouvelle-Calédonie).

Bien que les conditions environnementales et climatiques ne soient pas propices, les moustiques *Aedes* se sont implantés en 2016, dans des zones non tropicales du continent américain ou du bassin méditerranéen qui n'étaient jusqu'alors, pas considérées comme des zones à risque de transmission autochtone du virus Zika.

I.2.2. Répartition géographique du virus Zika

Des cas sporadiques de fièvre Zika chez l'humain ont été signalés depuis les années 1960, sur le continent africain. Au total, moins de 40 cas ont été recensés dans la littérature entre 1947 et 2006, principalement en Afrique et en Asie. (14)

Des études sérologiques et de surveillance ont identifié le virus dans de nombreux pays du continent africain : Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, Kenya, Nigéria, Ouganda, République centrafricaine, Somalie, Sénégal, Sierra Leone, Tanzanie, ... (19)

Le génome du ZIKV de lignée africaine a été isolée. Cette lignée est subdivisée en deux classes : Afrique de l'Ouest et Afrique de l'Est (20).

D'autres cas d'infection isolés ont permis d'identifier la circulation du ZIKV en Asie, notamment au Cambodge (21), en Indonésie (22), en Malaisie, aux Philippines, à Singapour, en Thaïlande et au Viêtnam. La souche du ZIKV de lignée asiatique a été isolée (8).

Les 4 premières épidémies de ZIKV documentées sont présentées dans le tableau 3. Les différentes épidémies se sont déclarées dans des zones géographiques où le ZIKV n'avait jamais circulé auparavant.

Tableau 3 : Historique et localisation des épidémies de ZIKV

Année de l'épidémie	Pays touché par l'épidémie
2007	Micronésie (Ile de Yap)
2013-2014	Polynésie française
2014-2015	Iles du Pacifique (Nouvelle-Calédonie, Iles Cook...)
2015-2016	Brésil
2016	Caraïbes, Amérique du Sud...

Une chronologie de la distribution géographique et des épidémies à ZIKV de 1947 à 2016, plus détaillée est présentée dans le document annexe 1.

En 2007, la première épidémie de ZIKV a été rapportée en Micronésie sur l'île de Yap, dans le Pacifique Nord, causant 5 000 infections. C'est la première émergence du ZIKV documentée ailleurs qu'en Afrique ou en Asie. Les signes cliniques de l'infection étaient caractérisés par l'apparition d'une éruption cutanée, une conjonctivite et une arthralgie (23). Le génome du ZIKV, retrouvé en Océanie (Micronésie, Polynésie...), a été identifié comme étant de lignée asiatique (24).

La Polynésie française a été touchée par une épidémie de ZIKV, d'octobre 2013 à avril 2014. Environ 55 000 cas d'infection à virus Zika ont été signalés. Le virus a ensuite circulé dans d'autres îles du Pacifique et d'autres épidémies sont survenues notamment, en Nouvelle Calédonie en 2014 et 2015 et aux îles Cook en 2014, dans les îles Samoa et Salomon en 2015... En mai 2015, une épidémie de ZIKV s'est déclarée au Brésil. Fin 2015, la circulation active du ZIKV s'est étendue sur toute l'Amérique du Sud et dans les Caraïbes.

Grâce au séquençage du génome du ZIKV provenant d'un patient du Suriname, la souche circulante du ZIKV au Brésil est identifiée comme étant de lignée asiatique et similaire à plus de 99.9 % à la souche de ZIKV qui a circulé dans le Pacifique (25).

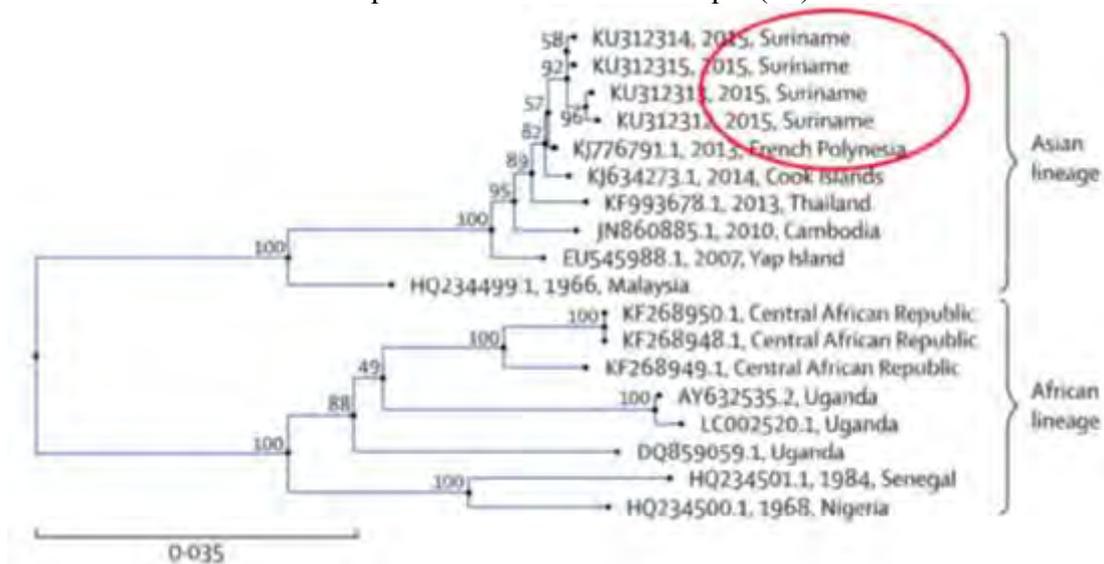


Figure 9 : Arbre phylogénétique du génome du ZIKV de la souche originaire du Suriname et des souches antérieures (25)

En 2016, la distribution du virus Zika, en figure 10, est désormais rapportée dans plusieurs zones géographiques du monde, du Pacifique à l'Amérique du Sud en passant par les régions tropicales d'Afrique et d'Asie.

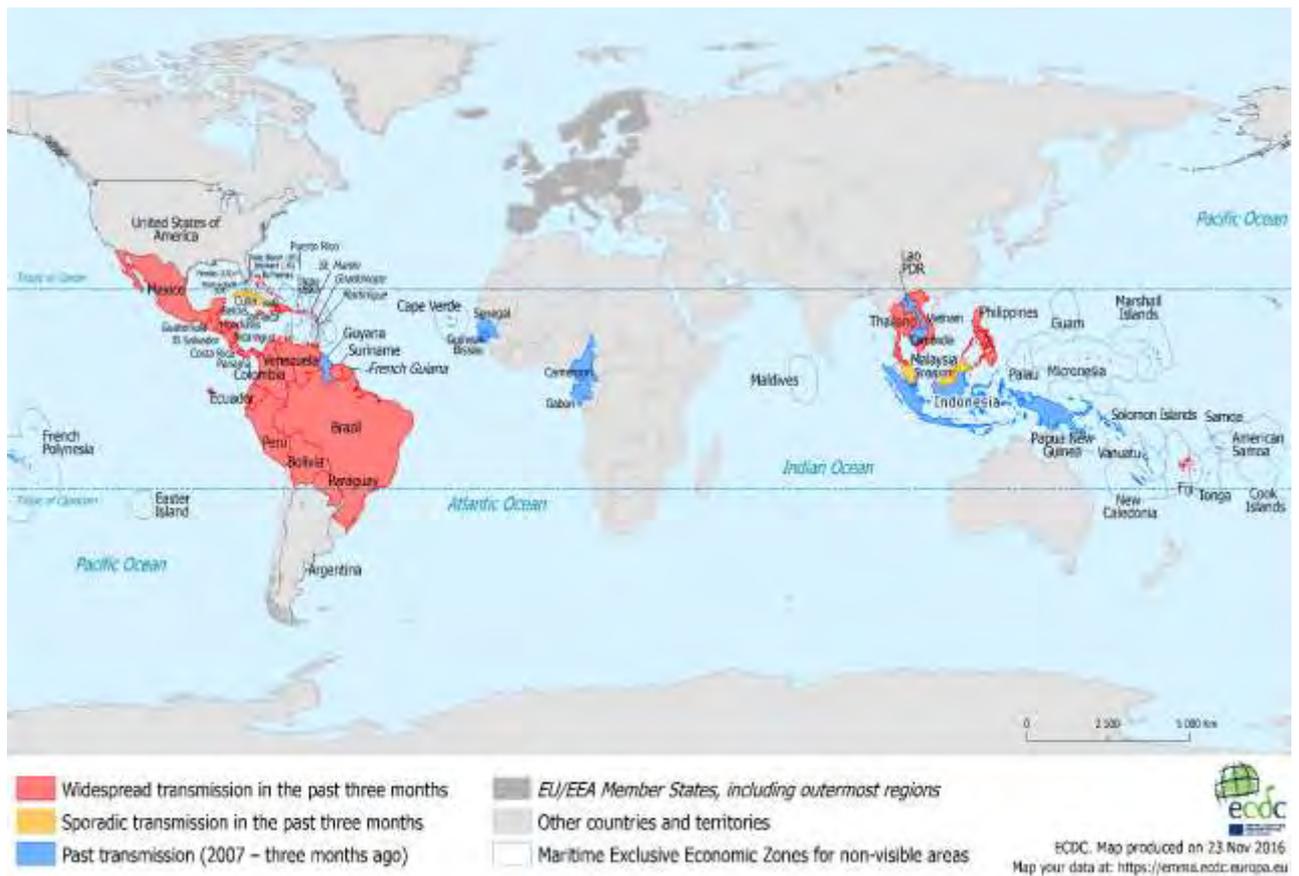


Figure 10 : Distribution mondiale actuelle du ZIKV au 23 novembre 2016 (26)

I.3. Modalités de transmission du ZIKV

I.3.1. Transmission vectorielle

La transmission du ZIKV à l'homme se fait principalement par l'intermédiaire de piqûres des moustiques *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* infectés par le ZIKV.

D'autres espèces d'*Aedes* (*Aedes polynesiensis*, *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*) ont aussi été décrites comme vecteurs secondaires (27).

Le cycle de transmission vectorielle du virus Zika est le suivant : un moustique sain se nourrit du sang d'une personne ou d'un animal infecté par le ZIKV. A partir de cet instant, 14 jours seront nécessaires pour que le moustique réplique le virus en son sein et devienne contaminant. Le moustique, devenu contaminant, transmettra le ZIKV lors de sa prochaine piqûre.

Chez l'homme, la transmission du ZIKV se fait lors d'une piqûre d'un *Aedes* contaminé. Le moustique injecte sa salive dans le sang humain et transmet alors le virus. Le virus circule ensuite dans le sang (phase de virémie), environ une dizaine de jours après la piqûre, puis pénètre les cellules humaines pour la répllication du génome viral. Les symptômes de l'infection apparaissent environ 3 à 12 jours après la piqûre du moustique contaminant.

Durant la période de virémie de la personne infectée, le ZIKV peut être transmis à nouveau lors de la piqûre d'un moustique. C'est pourquoi, les mesures de prévention rappellent qu'une personne infectée doit se protéger de toute piqûre de moustique, afin de limiter le cycle de transmission vectorielle du virus.

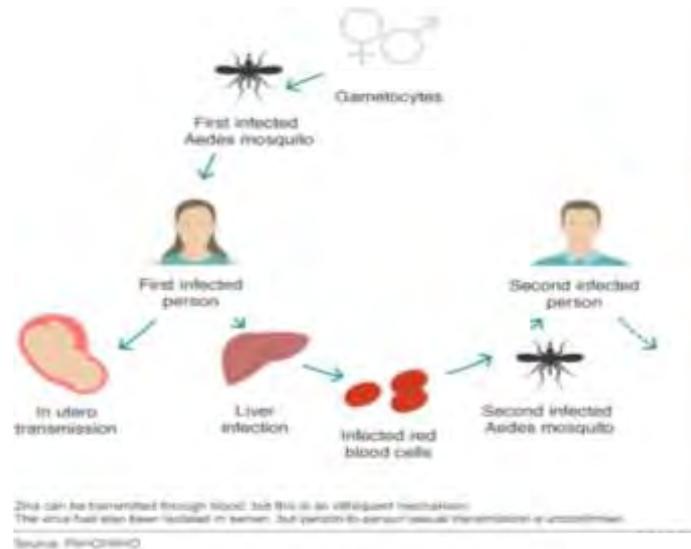


Figure 11 : Cycle de transmission vectorielle du ZIKV

Depuis 2007, 73 pays et/ou territoires ont rapporté des cas de transmission vectorielle du ZIKV, dont 71 depuis 2015. Sur ces pays, la transmission vectorielle du ZIKV a été non négligeable car plus de 56 pays sur 73 ont signalé une épidémie de virus Zika, dès 2015 (28). La figure 12 illustre l'évolution dans le temps du nombre de pays et/ou de territoires ayant rapporté des cas de transmission vectorielle du ZIKV.

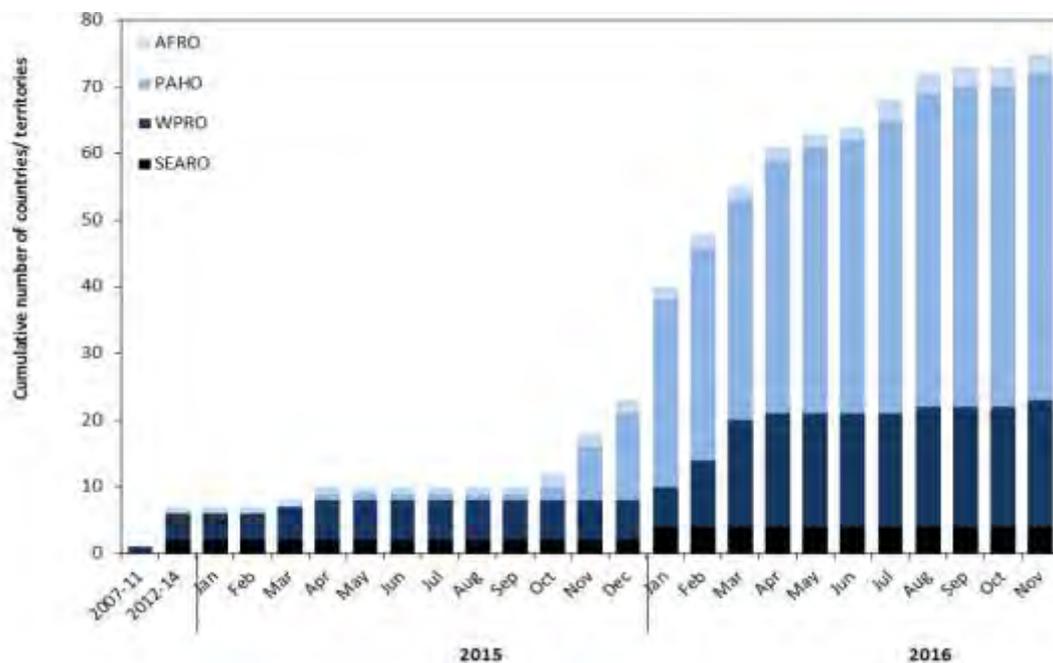


Figure 12 : Evolution du nombre des pays et/ou de territoires ayant rapporté des cas de transmission vectorielle du ZIKV de 2007 à octobre 2016 (28)

De 2007 à mi 2015, le nombre de pays ayant présenté des cas de transmission vectorielle du ZIKV est resté constant. Dès fin 2015, ce nombre a considérablement augmenté, avec une proportion importante de pays et/ou de territoires du continent américain. Ces chiffres montrent l'émergence du ZIKV à partir de fin 2015 et l'évolution brutale et importante du nombre de pays concernés par la transmission vectorielle du ZIKV en 2016. La liste des pays et/ou

territoires ayant rapporté une transmission vectorielle locale de ZIKV à ce jour est disponible dans le document annexe 2.

I.3.2. Transmission non vectorielle

Contrairement à ce qui était connu initialement, la transmission du virus Zika n'est pas exclusivement vectorielle.

La transmission du virus Zika peut aussi se faire par voie sexuelle, *in utero* ou encore par transfusion sanguine. Elle est généralement mise en évidence dans des pays ne présentant pas de transmission autochtone du virus, par des cas de transmission à partir d'un sujet infecté revenant de zones d'épidémie, comme illustré dans le tableau 4.

Tableau 4 : Pays ayant rapporté des cas de transmission non vectorielle du ZIKV de février à novembre 2016 (28)

Classification	Région	Pays et/ou territoires	Total
Pays avec l'évidence d'une transmission non vectorielle du virus Zika	Amériques	Argentine, Canada, Chili, Pérou, Etats-Unis d'Amériques	5
	Europe	Allemagne, Espagne, France, Italie, Portugal	6
	Pacifique Ouest	Nouvelle-Zélande	1

I.3.2.1. Transmission par voie sexuelle

L'hypothèse que le ZIKV est un pathogène sexuellement transmissible lors de rapports entre une femme et un homme récemment infecté à ZIKV, a été confirmée par l'observation de cas de transmission sexuelle.

Le premier cas de transmission par voie sexuelle est identifié en 2011, dans l'état du Colorado aux Etats-Unis, lors de relations intimes d'un couple dont l'homme a été infecté par le virus Zika lors d'un séjour au Sénégal. Sa femme, n'ayant pas voyagé, a contracté une infection à ZIKV, 9 jours après le retour de son mari ; l'infection a été confirmée par sérologie sanguine. La recherche des facteurs de transmission du ZIKV a permis d'identifier les relations sexuelles comme seule étiologie probable de transmission du virus. C'est la première observation d'un cas de transmission sexuelle du ZIKV. A cette époque, la présence du ZIKV dans le sperme n'a pas été investiguée (29).

Par ailleurs, un cas de transmission sexuelle a été documenté lors d'un rapport sexuel entre une femme, n'ayant pas voyagé dans une zone de transmission du ZIKV, et un homme ayant contracté le ZIKV lors d'un séjour au Brésil en février 2016 et présentant des symptômes évocateurs d'une infection à ZIKV à son retour de voyage (30).

La transmission sexuelle du virus a aussi été confirmée chez une femme dont le partenaire revenait du Venezuela. Chez le patient, le ZIKV n'a pas été retrouvé dans le sang et la salive, 10 jours après le début des symptômes mais le virus a été détecté dans les urines au 16^{ème} jour après le début des symptômes et dans le sperme, avec une charge virale de $2.9 \cdot 10^8$ copies/mL au 18^{ème} jour et de $3.5 \cdot 10^7$ copies/mL au 24^{ème} jour. L'excrétion prolongée du ZIKV a ainsi été détectée dans le sperme d'un homme infecté à ZIKV, avec une charge virale importante (31).

Après l'identification de cas sporadiques en 2016, l'hypothèse de transmission sexuelle du ZIKV est désormais admise (32).

Par la suite, il a été observé que la transmission sexuelle du virus peut être tardive, après l'apparition des signes cliniques. La chronologie, présentée en figure 13, supporte cette hypothèse. Une femme a présenté des signes d'infection à ZIKV 44 jours, après les symptômes de son partenaire. En effet, la période de transmission sexuelle du ZIKV possible est donc comprise entre le 34^{ème} et le 41^{ème} jour après le début des symptômes de l'homme infecté. L'excrétion prolongée du ZIKV dans le sperme explique ainsi une transmission sexuelle du virus possible, au moins 1 mois après les signes cliniques d'infection.

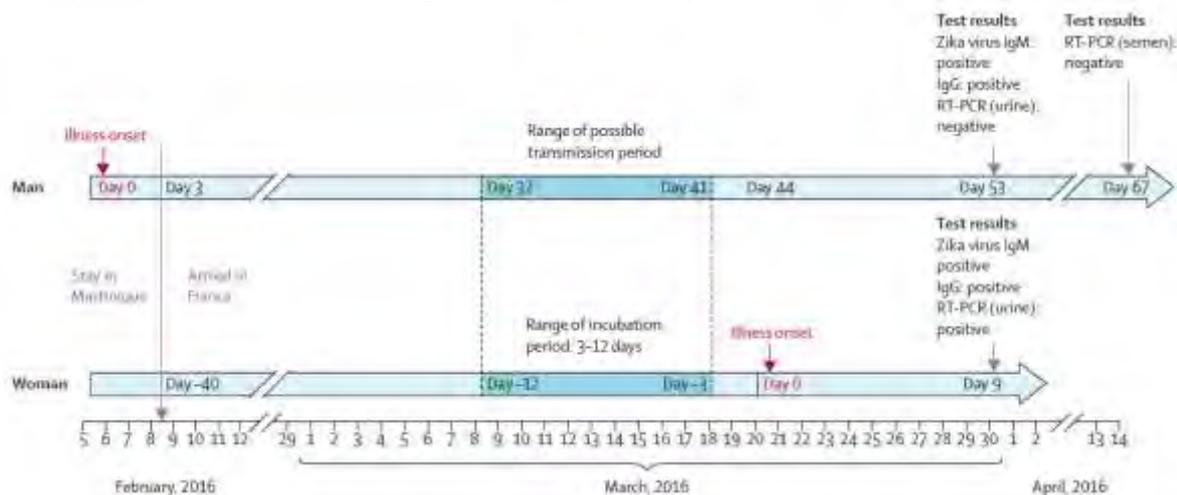


Figure 13 : Chronologie de l'exposition au virus Zika chez une femme infectée à ZIKV par transmission sexuelle (32)

Par ailleurs, un cas avéré de transmission sexuelle du ZIKV de la femme à l'homme a été signalé en juillet 2016, par le Centre de contrôle et de prévention des maladies des Etats-Unis (CDC-Center for Disease prevention and control) (33).

La détection du ZIKV dans le tractus génital féminin a ainsi conforté l'hypothèse de transmission sexuelle du virus de la femme à l'homme.

Concernant les données épidémiologiques de la transmission sexuelle du virus en France métropolitaine, 11 cas de transmission par voie sexuelle du virus Zika ont été rapportés entre le 1^{er} janvier et le 24 novembre 2016 (34).

I.3.2.2. Transmission sanguine

Le ZIKV peut présenter un risque pour la sécurité transfusionnelle. Cette transmission n'a jamais été mise en évidence mais le risque ne peut être écarté car le ZIKV a été détecté dans le sang des donneurs de régions où le virus circule.

Ce risque est probablement faible, du fait de la courte durée de la virémie du virus et, il est facilement évitable par la mise en place d'une mesure de précaution, qui est l'éviction momentanée des donneurs à risque de la chaîne de dons du sang.

Deux cas probables de transmission par transfusion sanguine ont été signalés en 2016, au Brésil. Un donneur infecté a présenté des symptômes d'une infection à ZIKV, 3 jours après avoir donné son sang. Suite à l'apparition des symptômes, une investigation clinique a été réalisée. Le ZIKV a été retrouvé dans les échantillons de sang du receveur et du donneur, avec des génomes viraux similaires à 99.8 %. Le sang du donneur a sûrement été transfusé durant la période de virémie, quand le ZIKV était présent dans le sang, le virus a lors infecté le receveur (35).

D'autre part, d'après les résultats d'une étude réalisée en Polynésie française, 2,8 % des dons de sang étaient positifs au ZIKV sur 1 505 dons analysés.

Cependant, un échantillon est considéré positif si les résultats de 2 tests RT-PCR sont positifs, selon la définition faite dans l'étude. Sur cette base, l'analyse des résultats a montré que la prévalence des dons de sang positifs au ZIKV était donc de 1,9 % en Pf (36).

La détection d'ARN viral dans le sang suggère que le virus détecté pourrait être infectieux ; en effet, du virus infectieux a été détecté dans 3 dons du sang des 34 testés. De plus, 74 % des personnes infectées en Polynésie française ont présenté une infection asymptomatique, résultat proche du chiffre de 81 % décrit pour l'épidémie de l'île de Yap. Néanmoins, aucune donnée de la charge virale du ZIKV dans les dons de sang n'a été recueillie, ce qui n'a pas permis d'évaluer la charge virale des personnes asymptomatiques.

Etant donné que la virémie du virus est connue comme étant de courte durée, ce qui rassure sur l'infectiosité du ZIKV via transmission sanguine (36). Le risque de transmission reste faible.

De la même façon, une étude sur les dons de sang à Porto Rico entre avril et juin 2016, a identifié 0.5 % de dons de sang positifs au ZIKV sur un total de 12 777 dons testés. Ces résultats ont confirmé la nécessité de la mise en place des mesures sanitaires pour garantir la sécurité transfusionnelle dans les régions où sévit le virus Zika (37).

Pour conclure, l'hypothèse de transmission du virus Zika par transfusion sanguine est possible mais est peu documentée.

I.3.2.3. Transmission materno-fœtale

La transmission materno-fœtale est connue pour d'autres arboviroses telles que la dengue, l'encéphalite japonaise et les infections à virus West Nile et à virus du chikungunya.

Le ZIKV peut également se transmettre à l'enfant, si la mère a été infectée par le virus durant sa grossesse. Le passage materno-fœtal du virus est décrit à tous les trimestres de la grossesse, avec un taux de transmission du ZIKV maximal au premier trimestre de la grossesse (38).

L'ARN du ZIKV a été détecté dans le liquide amniotique et le placenta de deux femmes enceintes (39) mais aussi au niveau du tissu cérébral de nouveau-nés microcéphales (40).

De plus, une infection à ZIKV près du terme pourrait potentiellement entraîner une transmission materno-fœtale à la fois pendant la grossesse et lors de l'accouchement, même si cela n'a pas été scientifiquement prouvé à ce jour. La description de deux cas de transmission materno-fœtale du ZIKV lors de l'épidémie de Polynésie française rend plausible cette hypothèse.

Le premier cas concernait une mère allaitante ayant présenté un rash cutané quelques jours avant et après l'accouchement. L'infection à ZIKV a été confirmée par RT-PCR sur les sérums du nourrisson et de la mère. Le virus a été détecté dans le lait maternel, en plus du sérum et de la salive de la mère et du nouveau-né.

Le deuxième cas de transmission décrit a été rapporté chez une femme diagnostiquée pour un retard de croissance intra-utérin. La femme allaitante a présenté des signes cliniques d'infection à ZIKV au 3^{ème} jour après le début de l'allaitement. Le ZIKV a été détecté dans le sang de la mère 1 jour après l'accouchement, 7 jours après dans le sang du nouveau-né mais aussi dans le lait maternel. L'évolution de l'infection a été favorable pour les deux nouveau-nés, sans survenue de complications (41). A priori, la transmission périnatale du ZIKV serait sans conséquence pour la santé du nouveau-né.

Les mécanismes de transmission materno-fœtale du virus en période périnatale restent à être précisés. Une étude *ex-vivo* à partir de tissus maternels issus d'interruptions volontaires de grossesse a permis d'étudier la transmission materno-fœtale. Deux voies de transmission du

virus ont été identifiées : la transmission par passage du sang maternel vers le placenta, ou bien la transmission par voie transplacentaire du ZIKV, des tissus maternels vers le placenta. Par ailleurs, il a été observé que le virus se répliquait dans de nombreuses cellules fœtales et maternelles, causant des lésions cellulaires, qui pourraient expliquer, en partie, l'apparition de complications telles que la microcéphalie (42).

I.3.2.4. Autres voies de transmission

Le virus dans le tractus génital féminin et dans la salive a été détectée, sans analyser si le virus était infectant.

A ce jour, la transmission par la salive reste considérée comme hypothétique. Un cas de transmission sexuelle du ZIKV par contact avec le tractus génital féminin a été rapporté (30). La transmission par le lait maternel n'a pas été démontrée.

I.4. Détection du ZIKV

Suite à la détection du ZIKV dans le sang total (sérum et plasma) et les urines, des tests diagnostiques ont été commercialisés et les hypothèses sur les modes de transmission validées. En dehors du sang et des urines, le ZIKV a aussi été détecté dans d'autres liquides biologiques comme le liquide céphalo-rachidien (LCR), le liquide amniotique, le tractus génital féminin, le sperme et la salive. Dans ces fluides corporels, la présence du virus est plus longue que dans le sang mais elle n'est pas encore précisément connue pour tous les liquides biologiques.

I.4.1. Détection dans le sang

Le virus Zika est détectable dans le sang, durant la période de virémie du virus, qui dure en moyenne, du 1^{er} au 5^{ème} jour après le début des symptômes, d'après le CNR et par extrapolation de ce qui est connu pour le DENV. La recherche du génome du ZIKV dans le sang est faite par RT-PCR.

Le virus Zika reste toutefois difficile à détecter dans le sang car la virémie, de l'ordre de quelques jours, est très courte. Cependant, la détection du ZIKV dans le sang peut être supérieure à 10 jours, notamment par la détection du virus sur sang total. Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la durée maximale de détectabilité du virus dans le sang.

I.4.2. Détection dans les urines

La présence du ZIKV dans les urines a été mise en évidence suite à l'épidémie de Nouvelle-Calédonie en 2014. Suite à des études de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, le ZIKV a été détecté dans les urines avec une charge virale plus importante que dans le sérum et avec une persistance du virus dans les urines d'au moins 10 jours après le début des symptômes (de 10 jours à plus de 20 jours) (43).

Le même phénomène avait été observé pour le DENV (44) et le West Nile virus (45). L'intérêt de la détection du ZIKV par RT-PCR dans les urines pour le diagnostic d'une infection à ZIKV asymptomatique a été démontré par ces observations. Cette méthode de détection du virus, non invasive, a donc été intégrée aux stratégies de diagnostic dans les bonnes pratiques, avec l'avantage que la détection peut se faire plus longtemps dans le temps, dans les urines que dans le sang.

La détection du ZIKV dans les urines peut parfois être supérieure à 10 jours ; le cas d'un patient, revenant d'un séjour au Venezuela, a permis d'observer l'ARN du ZIKV dans les urines, 13 jours après le début des symptômes (46).

En l'état actuel des connaissances, le ZIKV est détectable dans les urines, du 1^{er} jour à une quinzaine de jours après le début des symptômes.

I.4.3. Détection dans le sperme

A travers plusieurs cas documentés, l'excrétion du ZIKV dans le sperme d'hommes infectés, symptomatiques ou non, a été décrite dans le cadre d'études de cas de probables transmission sexuelle du virus.

Au départ, la durée d'excrétion du ZIKV dans le sperme était estimée entre 5 jours avant le début des signes cliniques éventuels (phase préclinique) à une vingtaine de jours après.

La durée maximale d'excrétion du virus n'est pas encore connue. À ce jour, la plus longue durée de détection du ZIKV dans le sperme est de 188 jours, soit 6 mois, après le début des symptômes (47), mais cette durée de détection serait peu fréquente. La variabilité des durées d'excrétion entre chaque patient ne trouve pas encore d'explication.

Pour la première fois en 2013, du ZIKV infectieux a été retrouvé dans le sperme, par isolement du virus sur culture cellulaire, chez un homme ayant présenté une hémospérmié environ 2 semaines après une infection à ZIKV. L'ARN du ZIKV a été détecté par RT-PCR dans le sperme (prélevé aux 1^{er} et 3^{ème} jours après l'apparition de l'hémospérmié), avec une charge virale d'environ 10^7 copies/ mL contre 10^3 copies/ mL dans les urines du patient (48).

La détection du ZIKV infectieux dans le sperme d'homme infecté était en faveur d'une transmission sexuelle possible du virus.

Par ailleurs, des études ont confirmé la présence du ZIKV dans le sperme des hommes infectés à des concentrations supérieures à celles trouvées dans d'autres liquides biologiques, plusieurs jours après le début des symptômes. Le ZIKV est présent plus longtemps et avec une charge virale beaucoup plus élevée, de l'ordre de 100 000 fois, dans le sperme que dans le sang, selon des observations faites chez un homme infecté. En effet, le ZIKV a été détecté à une charge virale de $8,6 \log_{10}$ copies/mL dans le sperme contre 2,8 copies/mL dans le plasma et 3,1 copies/mL dans les urines, 2 semaines après le début des signes cliniques (49). Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'origine de ce phénomène.

Plusieurs études ont confirmé la persistance plus longue du ZIKV dans les urines et le sperme que dans le sang total (43). Les durées de présence moyenne et maximale du ZIKV dans le sperme n'ont pas encore été déterminées avec précision. En 2016, la durée d'excrétion du ZIKV observée dans le sperme est passée de 62 jours (50) à 93 jours (51), puis s'est étendue à 6 mois, suite à la description de différents cas cliniques dans la littérature.

Le ZIKV a été détecté 93 jours après les premiers symptômes chez un homme de 27 ans, suivi pour une congélation de son sperme avant une chimiothérapie. C'est pourquoi le diagnostic du ZIKV a été investigué à partir de prélèvements de sang, d'urine et de sperme. Le patient a récemment voyagé en Asie du Sud (Thaïlande) d'octobre à novembre 2015, dans des zones non considérées comme épidémiques. Les prélèvements de sang et d'urines sont négatifs mais le ZIKV a été détecté à deux reprises dans le sperme du patient, avec une charge virale de 4800 copies/mL. L'infection à ZIKV a été diagnostiquée et l'analyse phylogénétique a confirmé que la souche du génome viral est de lignée asiatique.

Suite à une investigation médicale, des signes cliniques pouvant correspondre à une infection à ZIKV ont été déclarés chez le patient en décembre 2015. La seule étiologie possible de l'infection était les piqûres de moustique durant son voyage (51).

Par ailleurs, l'excrétion du ZIKV a été observée jusqu'à 188 jours, soit six mois, après l'apparition des symptômes d'une infection à ZIKV chez un homme. Suite aux signes cliniques présentés par le patient durant un séjour à Haïti, le ZIKV a été détecté dans les urines, la salive et le sperme, comme le montre la figure 14. Dans les urines, la charge virale du ZIKV est d'environ 50 000 copies la première semaine mais elle décroît rapidement jusqu'au 15^{ème} jour après le début des symptômes. Dans la salive, l'ARN du ZIKV persiste jusqu'au 47^{ème} jour, avec une charge virale de 400 copies/mL, et un pic à 58 700 copies durant la première semaine. Dans le sperme, la charge virale a atteint un pic à 50 000 copies au 14^{ème} jour, avant d'être comprise entre 1 000 et 10 000 copies, jusqu'à 3 mois après l'apparition des symptômes. Au 188^{ème} jour, le ZIKV était toujours détecté dans le sperme (47).

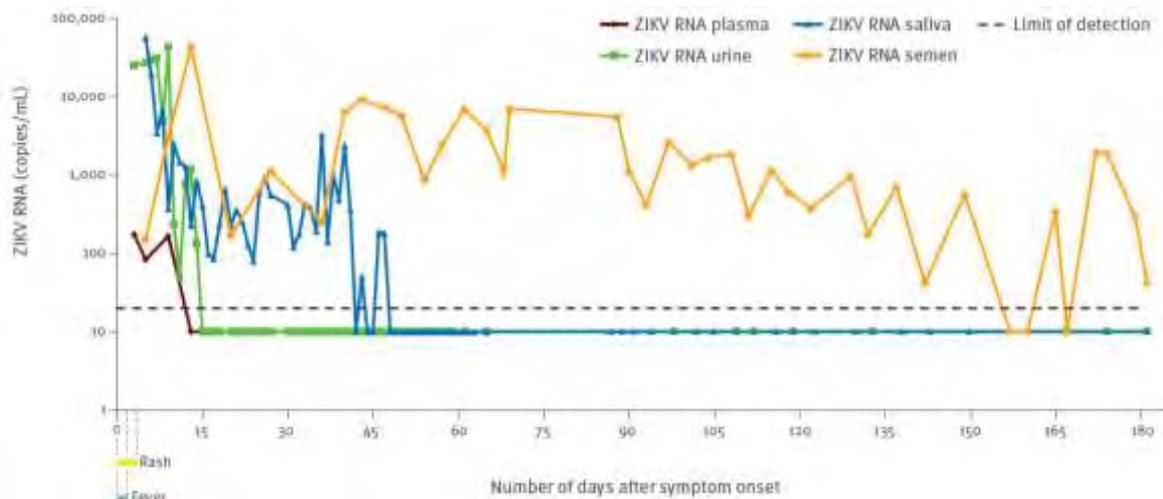


Figure 14 : Cinétique de détection du virus Zika dans le plasma, les urines, la salive et le sperme quantifié par RT-PCR (copies/mL) (47)

L'excrétion prolongée du ZIKV avec de fortes charges virales dans le sperme a été constatée, si l'on s'en réfère aux cas cliniques publiés. Toutefois, les données relatives à la durée de persistance du ZIKV sont peu disponibles, voire inexistantes dans l'état actuel des connaissances. Pour pouvoir ajuster au mieux les recommandations sur la transmission sexuelle du virus, la durée d'excrétion du ZIKV infectieux dans le sperme doit être précisé.

D'autres observations cliniques ont permis de mieux identifier la cinétique du ZIKV chez l'homme.

Chez un homme de 32 ans, revenant de Guyane française, le ZIKV a été détecté dans le plasma, les urines et le sperme jusqu'au 37^{ème} jour après le début des symptômes (52). Au-delà et jusqu'au 139^{ème} jour, le ZIKV est présent seulement dans le sperme.

Par ailleurs, pour la première fois, le ZIKV a été détecté à l'intérieur de 3,5% des spermatozoïdes grâce à un marquage immunohistochimique de l'antigène viral qui met en évidence le ZIKV au niveau de la tête du spermatozoïde, comme illustré en figure 15.

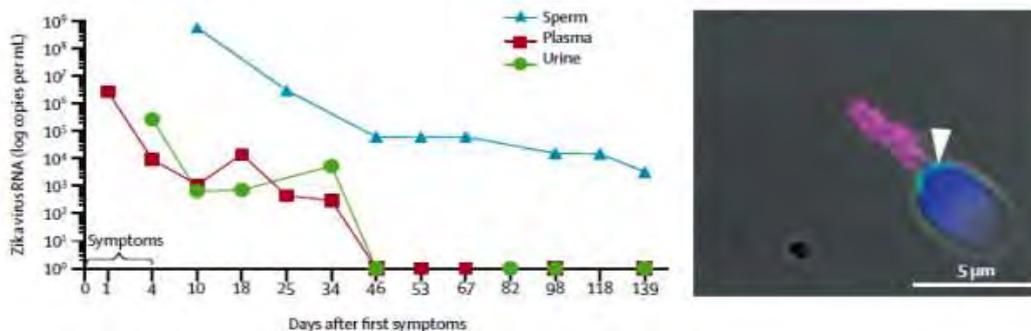


Figure 15 : Cinétique d'infection par le ZIKV chez un homme et détection de l'antigène viral du ZIKV dans un spermatozoïde (52)

Légende :

A droite : Cinétique du ZIKV dans le sperme, les urines et le plasma quantifié par RT-PCR

A gauche : Détection immunohistochimique du ZIKV (en vert) au niveau du spermatozoïde du patient

A travers cette étude et les autres travaux publiés, l'ajout de la recherche du ZIKV lors du contrôle des dons de spermatozoïdes dans les centres de fertilité est à prendre en considération.

Des investigations doivent être poursuivies concernant la capacité des spermatozoïdes à être infectés et à transmettre l'infection. De plus, le mécanisme de réplication du ZIKV dans le sperme n'est pas connu. Des études complémentaires sur le mode d'infection du spermatozoïde par le virus Zika sont nécessaires pour mieux comprendre la persistance du virus dans le sperme. Des études sur l'hypothèse du tropisme du virus envers les différentes cellules du tractus génital masculin doivent être poursuivies.

I.4.4. Détection dans la salive

La détection de l'ARN du ZIKV dans la salive a été rapporté dans la littérature (49).

Durant l'épidémie de Polynésie française, le ZIKV a été détecté plus fréquemment dans les échantillons de salive (57,1%) que dans les échantillons de sang (28,1%) durant la première semaine de l'infection, chez 182 personnes infectées (53).

A partir de ce constat, le diagnostic d'infection du ZIKV par RT-PCR sur la salive, durant la première semaine d'infection, a été investigué. Par manque de sensibilité de ce type de détection (certains échantillons sanguins sont positifs au ZIKV alors que le ZIKV n'est pas retrouvé dans la salive), il a été conclu que la salive ne peut suffire à elle seule pour confirmer le diagnostic d'infection. La détection du ZIKV dans la salive couplée à la détection sanguine, augmente le taux de diagnostic de la fièvre zika durant la première semaine d'infection sans toutefois, élargir la fenêtre de détection du virus.

De ce fait, cette méthode n'a pas présenté de valeur ajoutée pour la détection du ZIKV car le virus n'est pas présent plus longtemps dans la salive que dans le sang, selon le Centre National de Référence des Arboviroses (CNR-Arboviroses). Elle n'a donc pas été incluse dans les recommandations. Toutefois, la salive peut présenter un intérêt en phase aiguë d'infection quand le prélèvement sanguin est difficile à réaliser car le prélèvement de salive est une méthode non invasive (54).

De plus, le virus persiste au moins un mois dans la salive. En effet, le ZIKV a été détecté dans la salive jusqu'au 47^{ème} jour après le début des signes chez un homme infecté qui présentait, par ailleurs, une excrétion prolongée de 188 jours du ZIKV dans le sperme (47).

Du virus infectieux a été isolé à partir d'un patient en phase aiguë d'infection (55). L'hypothèse que la salive soit un réservoir du virus a été formulée (56).

I.4.5. Détection dans le tractus génital féminin et dans le lait maternel

La détection du génome du ZIKV dans le tractus génital féminin a été décrite dans la littérature pour la première fois à l'été 2016 (57).

A travers le cas d'une jeune femme infectée à ZIKV, la cinétique de détection du ZIKV dans le tractus génital féminin a été décrite. Les analyses réalisées sur écouvillon génital, endocervical et un échantillon de glaire cervicale ont détecté le génome du ZIKV au 3^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques, présenté dans le tableau 5. Le ZIKV a été détecté dans la glaire cervicale 11 jours après l'apparition des symptômes, bien que le virus ne soit plus détectable dans le sang et les urines.

Tableau 5 : Détection du ZIKV dans le sang, les urines et le tractus génital féminin par RT-PCR (57)

Légende : (+) = positif pour ZIKV (-) = négatif pour ZIKV (...) = test non réalisé

<i>Type d'échantillons</i>	Apparition des symptômes 9 Mai 2016	Test génital 12 Mai 2016	Suivi 20 Mai 2016
Sang	+	...	-
Urines	-	...	-
Glaire cervical	...	+	+
Ecouvillon endocervical	...	+	...
Ecouvillon génital	...	+	...

Ces résultats montrent la persistance du ZIKV dans le tractus génital féminin, alors que celui-ci n'est plus détectable dans le sang et les urines. La durée exacte de persistance du virus dans le tractus génital féminin reste encore inconnue. L'infectiosité du ZIKV présent dans le vagin n'a pas été étudiée.

Cette première détection du ZIKV dans le tractus génital féminin a suggéré de nombreuses questions. De façon concomitante, un cas de transmission sexuelle de la femme à l'homme a été décrit en juillet 2016, validant l'hypothèse de transmission sexuelle possible du virus de la femme à l'homme (33).

Un deuxième cas de détection du ZIKV dans le tractus génital féminin a été décrit dans la littérature (58).

Selon les résultats de détection de ces deux cas documentés, le ZIKV peut être présent dans le tractus génital féminin du 11^{ème} jour après le début des symptômes jusqu'au 17^{ème} jour maximum, comme le montre le tableau 6. Dans cette étude, la persistance du ZIKV est plus longue dans les urines que dans le tractus génital féminin.

Tableau 6 : Cinétique de détection du ZIKV dans le tractus génital féminin par RT-PCR (58)

Légende : (+) = positif pour ZIKV (-) = négatif pour ZIKV (...) = test non réalisé

Type d'échantillons	Jour 2 (après le début des symptômes)	Jour 11	Jour 17	Jour 37
Sang	+	...	-
Urine	+	+	+	-
Ecouvillon endocervical	+	-	-

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer la persistance du virus dans le tractus génital féminin suite à une infection à ZIKV chez la femme.

Par ailleurs, le ZIKV a aussi été détecté dans le lait maternel, d'une femme ayant présenté des signes cliniques d'infection à ZIKV, deux jours après son accouchement. Toutefois aucune charge répliquative du virus n'a été détectée. La transmission du virus par l'allaitement reste peu probable et hypothétique (59).

I.5. Physiopathologie

Des éléments du mécanisme d'action du ZIKV sur les cellules du système nerveux, ont été découverts grâce à des études réalisées *in vitro* sur des cellules souches neurales progénitrices humaines (hNPC), qui sont les cellules précurseurs des neurones ou des cellules gliales.

Les cellules souches neurales peuvent être infectés par le ZIKV *in vitro* car le virus présente un fort tropisme pour ces cellules. Une étude a mis en évidence l'infection des cellules souches neurales par le ZIKV suite à l'exposition *in vitro* de trois types cellulaires humains au virus :

- les cellules souches neurales progénitrices (hNPC)
- les cellules souches pluripotentes induites
- les neurones immatures

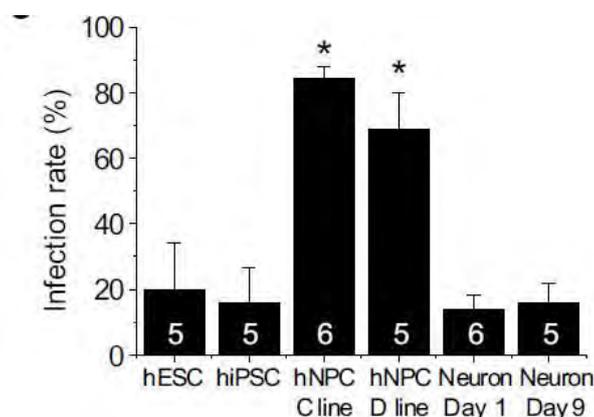


Figure 16 : Pourcentage d'infection des plusieurs cellules du système nerveux à ZIKV *in vitro* (60)

Les cellules souches neurales progénitrices humaines (hNPCs), essentielles au développement du cortex cérébral du fœtus et qui se différencient en neurones, sont la cible cellulaire

préférentielle du ZIKV. Après trois jours d'exposition au virus, 90% des cellules neurales ont été infectées par le ZIKV et près d'un tiers ont été détruites, comme l'illustre le pourcentage d'infection des cellules en figure 16. Les autres types cellulaires ont été très peu infectés par le virus. Les neurones matures sont les moins sensibles au ZIKV (60).

Le virus Zika est donc un virus fortement neurotrope qui cible particulièrement les hNPCs mais aussi, dans une moindre mesure, les neurones à tous les stades de maturité.

Par ailleurs, à partir d'un modèle de culture cellulaire, le ZIKV a été responsable de lésions des cellules souches neurales progénitrices, comme montré en figure 17.

En effet, le virus a infecté les hNPCs et a causé une dérégulation du cycle de division cellulaire et a empêchant ainsi la division normale des hNPCs en neurones. En conséquence, une diminution de la croissance et de la viabilité des cellules a été induite, ce qui a entraîné la mort cellulaire de la plupart des hNPCs. Quant aux cellules survivantes, elles ont subi une modification de l'expression des gènes contrôlant la division cellulaire, ce qui fait qu'elles ne sont plus capables de se diviser efficacement en nouvelles cellules car leur rôle a été détourné pour permettre la multiplication de particules de ZIKV (61).

L'action du virus pourrait être directe par l'infection des neurones ou des cellules gliales par le virus ou indirecte par l'apparition d'un phénomène inflammatoire causé par l'infection. Les mécanismes d'action du virus sont actuellement étudiés.

Ainsi, l'infection virale peut ainsi perturber l'embryogénèse cérébrale et provoquer une microcéphalie et d'autres anomalies neurologiques (60).

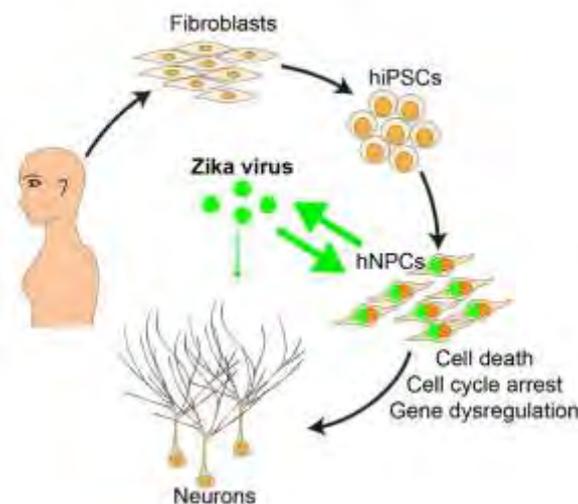


Figure 17 : Infection des cellules neurales progénitrices par le ZIKV (60)

De plus, d'autres recherches ont d'ailleurs démontré que le ZIKV impacte le cerveau adulte. L'exposition au ZIKV affecterait la neurogenèse adulte en infectant les cellules neurales adultes, selon une étude réalisée sur un modèle animal de souris adultes (62).

Les souris ont été inoculées par des anticorps anti-ZIKV et ont ensuite été infectées par le virus par voie sanguine, pour reproduire au mieux la transmission vectorielle. Le tropisme du virus pour les hNPCs a été mis en évidence grâce à un marquage des particules virales du ZIKV. Les résultats ont permis d'observer que le ZIKV infecte de façon préférentielle les deux zones du cerveau adulte impliquées dans la neurogenèse, le gyrus denté de l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire, qui contiennent les cellules souches neurales progénitrices.

Selon les observations, l'infection à ZIKV des cellules du système nerveux est associée à une apoptose cellulaire et à une réduction de la prolifération des hNPCs.

Toutefois, les effets sanitaires potentiels à long terme de l'infection à ZIKV sur les zones impliquées dans la neurogenèse du cerveau adulte restent inconnus. Ils doivent être évalués pour que les conséquences possibles d'une infection à ZIKV sur la neurocognition de l'homme soient identifiées (62).

D'autre part, les mécanismes moléculaires liés à l'infection à ZIKV ont été étudiés. L'étude s'est intéressée à la voie de signalisation Akt-mTOR, une des voies essentielles au développement du cerveau et agissant sur la régulation de l'autophagie. L'infection des cellules souches neurales fœtales humaines inhibe la voie de signalisation Akt-mTOR, comme le montre la figure 18. L'inactivation de cette voie cause une dérégulation cellulaire conduisant à une neurogenèse défectueuse et à une activation anormale de l'autophagie. La différenciation des cellules souches neurales en cellules matures du cerveau (neurones et cellules gliales), est donc fortement réduite (63). Ainsi, ce défaut de développement neuronal pourrait expliquer le sous-développement du cerveau des enfants atteints de microcéphalie.

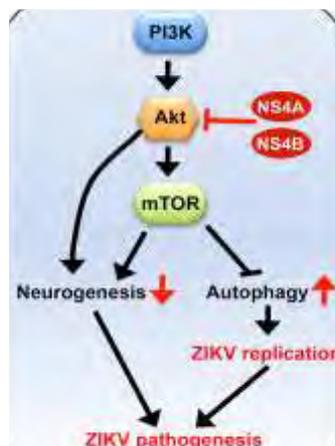


Figure 18 : Mécanismes moléculaires de la pathogénicité du ZIKV sur la neurogenèse (63)

Suite à l'étude *in vitro* des protéines du ZIKV sur des cellules souches humaines prélevées au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse, 2 protéines, NS4A et NS4B, seraient impliquées dans l'inactivation de la voie de signalisation Akt-mTOR. Cette inactivation empêche la formation normale des neurones.

Des modèles expérimentaux sont à l'étude pour poursuivre les investigations sur les mécanismes d'action du ZIKV et pour mieux définir l'implication de ces protéines.

Ces résultats mettent en évidence que le ZIKV infecte les cellules souches neurales progénitrices avec un rendement élevé et que cela provoque une diminution de la population cellulaire des hNPCs. Des recherches supplémentaires s'avèrent nécessaires pour apporter des réponses aux nombreuses questions qui persistent sur l'infection à ZIKV (comment le virus entre dans le cerveau humain...).

II. Formes cliniques de l'infection à virus Zika

De nombreuses données cliniques sur l'infection à ZIKV ont été rapportées ces dernières années à la suite des différentes épidémies. Jusqu'à l'épidémie de Pf, l'infection à ZIKV n'était pas connue pour être la cause de complications graves.

L'infection à ZIKV est caractérisée par une morbidité moins marquée que d'autres arboviroses mais des complications sévères liées à l'infection ont été observées. Des complications neurologiques sévères du type syndrome de Guillain-Barré (SGB), attribuables au ZIKV, ont été initialement rapportées durant l'épidémie de 2013-2014 en Polynésie Française.

Par la suite, des malformations congénitales du système nerveux, notamment des microcéphalies, ont également été observées chez des fœtus et des nouveau-nés, de façon concomitante avec des épidémies de ZIKV, au Brésil et en Pf.

Dans ce contexte, le ZIKV est considéré comme une urgence de santé publique internationale, selon la déclaration de l'OMS en février 2016.

L'apparition de ces complications concomitantes à des épidémies de fièvre zika, marque la nécessité de confirmer l'imputabilité au virus Zika. Des travaux de recherche sont engagés pour mieux décrire et comprendre la cause des complications. Après examen des données disponibles, la communauté scientifique a établi le lien entre l'infection à ZIKV et l'apparition de syndrome de Guillain-Barré. De plus, il est désormais scientifiquement établi qu'une infection à ZIKV durant la grossesse peut entraîner la naissance d'enfants présentant une microcéphalie et/ou des anomalies du développement cérébral.

II.1. La fièvre Zika

II.1.1. Description clinique

La durée d'incubation de l'infection est de 3 à 12 jours après la piqûre d'un moustique infecté (12). L'infection à ZIKV présente une grande variabilité de signes cliniques. Dans la majorité des cas, l'infection à ZIKV provoque des symptômes bénins qui passent souvent inaperçus. En effet, une forte proportion, environ 70 à 80 % des cas d'infection à ZIKV sont asymptomatiques (23).

La forme clinique classique symptomatique d'infection à virus Zika est caractérisée par des symptômes de type syndrome pseudo-grippal (syndrome fébrile, céphalées, myalgies, arthralgies...) et des éruptions cutanées ont été diffuses.

D'autres signes cliniques ont été ponctuellement rapportés : céphalées (douleur retro orbitaires), troubles digestifs, œdèmes des extrémités, mais aucun de ces signes ne sont spécifiques de la fièvre Zika (19) (23).

Le tableau clinique de l'infection à ZIKV est précisé suite à l'épidémie qui a touché la Polynésie française en 2013-2014, présenté dans le tableau 7. Les principaux signes cliniques observés étaient principalement une éruption maculo-papuleuse, une hyperthermie peu élevée (<38,5°) et transitoire, de l'arthralgie au niveau des mains, des pieds, des genoux ou des doigts et une hyperhémie conjonctivale.

Tableau 7 : Principaux signes cliniques de l'infection à ZIKV observés durant l'épidémie de fièvre zika en Polynésie française (64)

Principaux signes cliniques	Observation	Durée moyenne des signes (en jours)
Eruption maculo-papuleuse	93 %	5,2 j
Fièvre	72 %	2,9 j
Arthralgies	65 %	6,8 j
Hyperhémie conjonctivale	63 %	3,5 j

La figure 19 illustre les signes cliniques de l'infection à ZIKV, du type éruption cutanée et conjonctivite.



Figure 19 : Eruption cutanée et conjonctivite suite à une infection à ZIKV (65)

C'est ainsi que la définition d'un cas suspect cliniquement évocateur d'infection à ZIKV est donnée par l'OMS, comme une personne présentant depuis moins de 7 jours :

- un exanthème maculo-papuleux (éruption cutanée) avec ou sans fièvre ou une température mesurée ou rapportée modérée ($< 38,5^{\circ}\text{C}$)
- et au moins deux signes cliniques parmi les suivants : une hyperhémie conjonctivale (yeux rouges), des arthralgies et/ou myalgies en l'absence d'autres étiologies.

Sur le plan biologique, un cas probable d'infection est défini comme un cas suspect avec présence d'anticorps IgM dirigés contre le ZIKV et avec un lien épidémiologique.

Quant à la définition d'un cas confirmé, elle correspond à une personne ayant la confirmation d'une infection à virus Zika récente soit par la présence d'ARN du ZIKV ou d'antigènes dans le sérum ou d'autres liquides biologiques soit par la positivité des anticorps IgM anti-ZIKV (et titre PRNT90 pour le ZIKV ≥ 20 avec ratio des titres PRNT90 ≥ 4 comparé à d'autres Flavivirus), et l'exclusion d'autres Flavivirus.

Sur le plan biologique, les modifications dues à l'infection à ZIKV restent peu précisées, du manque d'investigation. Néanmoins, il apparaît que les variations du bilan biologiques sont relativement non spécifiques. Une neutropénie ou une thrombopénie, peuvent être observés sans toutefois être spécifiques de l'infection à ZIKV car ces variations biologiques peuvent être retrouvés dans d'autres arboviroses, comme présenté dans le tableau 6 (66).

Concernant l'évolution de la maladie, elle est le plus souvent rapidement favorable avec une guérison spontanée en 2 à 7 jours. Les douleurs articulaires peuvent persister plusieurs semaines (67). La gravité de l'infection à ZIKV est liée à la manifestation de complications telles que le syndrome de Guillain-Barré ou encore des malformations congénitales du système nerveux (68).

II.1.2. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de l'infection à ZIKV, basé sur l'examen clinique du patient, est difficile à confirmer car il peut être confondu avec la dengue ou le chikungunya, du fait de la similarité des signes cliniques observés, notamment dans des zones de co-circulation des arboviroses.

Cependant, des différences existent entre ces arboviroses. Contrairement à la dengue ou le chikungunya, le début de l'infection à ZIKV n'est pas brutal.

Le signe clinique prépondérant de l'infection à virus Zika est l'éruption maculo-papuleuse qui est très prononcée par rapport aux autres arboviroses (69). Les autres signes cliniques, quand ils se manifestent chez les personnes infectées, sont en général moins marqués que pour les autres arboviroses. Dans la majorité des cas, les symptômes sont modérés et ne nécessitent pas d'hospitalisation.

Le comparatif des signes cliniques observés entre le chikungunya, la dengue ou le zika est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8 : Comparatif des signes cliniques observés pour le chikungunya, la dengue ou le zika (12)

Symptômes	Zika	Dengue	Chikungunya
Fièvre	+++ <i>(moins élevé)</i>	+++	+++
Myalgie	++	+++	+++
Arthralgie	+++	++	+++
Œdème des extrémités	++	-	-
Rash maculo-papuleuse	+++	++	++
Douleur rétro orbitale	++	++	+
Conjonctivite	+++	-	+
Lymphadénopathie	+	++	++
Hépatomégalie	-	-	+++
Lymphopénie	-	++	++
Thrombopénie	-	+++	+
Hémorragie, saignement	-	+	-

Le diagnostic d'une infection à ZIKV doit être suspecté devant un tableau clinique évocateur :

- dans le cas d'un patient revenant d'une zone à risque (incluant le du Pacifique, les pays et/ou territoires d'Amériques et l'Asie du Sud-Est depuis septembre 2016) ;

- dans le cas de plusieurs patients regroupés dans le temps et dans l'espace.

En effet, les premiers cas importés pourraient passer inaperçus étant donné le caractère parfois pauci- voire asymptomatique de l'infection. Dans plusieurs pays, l'alerte a été donnée suite au signalement de cas groupés présentant une éruption cutanée et une fièvre modérée.

En période d'épidémie, le diagnostic est réalisé à partir de l'examen clinique peut être plus facilement évoqué, à condition que le virus à l'origine de l'épidémie ait été identifié.

En période inter-épidémique, étant donné l'absence de symptomatologie spécifique et le fait que les signes cliniques de l'infection à ZIKV rappellent ceux observés dans d'autres arboviroses, le diagnostic basé sur les seuls symptômes de la personne infectée, ne peut être que présomptif. Une confirmation biologique de l'infection est nécessaire pour éliminer les autres étiologies envisageables d'un point de vue clinique.

II.2. Complications

La survenue de deux types de complications chez des personnes infectées par le ZIKV a été décrite durant les épidémies de ZIKV du Brésil en 2015-2016 et de la Polynésie Française en 2013-2014, suite à une augmentation inhabituelle du nombre de cas.

Il s'agit principalement :

- de complications neurologiques, dont le syndrome de Guillain-Barré (SGB)
- et de malformations congénitales dont la microcéphalie

Au départ, le lien entre ces complications et l'infection à ZIKV est probable mais n'est pas encore prouvé dans la littérature.

II.2.1. Complications neurologiques

II.2.1.1. Syndrome de Guillain-Barré

La survenue de complications neurologiques, de type SGB, suite à une infection à ZIKV n'a jamais été décrite dans la littérature avant l'épidémie de ZIKV de 2013-2014, en Polynésie Française.

Le syndrome de Guillain-Barré est une pathologie auto-immune, dans laquelle le système immunitaire du patient attaque les nerfs périphériques (70).

Le SGB est actuellement la principale cause de paralysie aigüe généralisée non-traumatique d'origine périphérique dans les pays développés. Le SGB peut se révéler sous plusieurs formes cliniques:

- d'une polyradiculopathie aigüe inflammatoire démyélinisante (AIDP), forme principalement rencontrée et qui guérit le plus souvent sans séquelle.
- d'une neuropathie axonale motrice aigüe (AMAN), rencontrée dans 5 à 10 % des cas et qui peut laisser des séquelles sur le long terme.
- d'une neuropathie axonale motrice et sensitive aigüe (71).

Le taux d'incidence global du SGB se situe entre 1 à 4 cas pour 100 000 personnes années au niveau mondial. Le taux d'incidence augmente avec l'âge et est 4 fois plus élevé chez les plus de 75 ans par rapport aux moins de 30 ans (72).

Les manifestations cliniques du SGB évoluent en trois phases distinctes :

- la phase d'extension, où les premiers symptômes apparaissent, dure 1 à 3 semaines.

Les symptômes varient selon les nerfs atteints par le SGB. Dans la forme classique, l'atteinte des nerfs périphériques est caractérisée par une faiblesse musculaire et une paralysie symétrique des membres et progressive de façon ascendante, associée à une perte généralisée des réflexes ostéotendineux (73). Ce syndrome s'accompagne souvent de troubles sensitifs de type hypoesthésie ou paresthésie au niveau des extrémités des membres.

- la phase de plateau, où les symptômes se stabilisent, durent de quelques jours à quelques semaines.
- la phase de récupération, où les symptômes régressent, dure plusieurs mois. En fonction de la gravité du SGB, la récupération peut être totale ou partielle (74).

La physiopathologie reste encore mal connue. La survenue d'un épisode infectieux, une à trois semaines avant l'apparition des symptômes, est décrite dans 2/3 des cas (75). La plupart du temps, l'agent infectieux n'est pas identifié. Le spectre des infections décrites avant un SGB comprend essentiellement des infections respiratoires hautes, dont la grippe et des syndromes pseudo-grippaux (76) (77), des infections digestives notamment à *Campylobacter jejuni*, ainsi que des infections à cytomégalovirus (CMV) et à Epstein Barr virus pour lesquels il existe une association prouvée (78). Le SGB fait également partie des manifestations neurologiques décrites pour d'autres infections à *Flavivirus* tels que le DENV (79) ou le West Nile virus (80), bien que de façon peu fréquente.

De plus, certains profils génétiques humains prédisposent à l'apparition du SGB (81).

Le diagnostic du SGB repose sur les résultats de l'examen neurologique. Des examens complémentaires (prélèvement de LCR, électromyographie) peuvent être réalisés pour affiner le diagnostic.

L'évolution du SGB dépend de la sévérité du syndrome. Les personnes atteintes doivent faire l'objet d'un traitement qui repose notamment, sur l'immunothérapie pour limiter l'atteinte des nerfs et d'un suivi pour certains cas plus sévères. En effet, certains cas (20 %) (82) nécessitent une hospitalisation en soins intensifs due à des complications pouvant être létales (83) (insuffisance respiratoire ou d'arrêt cardiaque inexplicable (84)...) Quant aux formes moins sévères, le pronostic moteur est généralement bon avec une récupération motrice complète 6 à 12 mois après le début des symptômes dans 85 % des cas (74).

II.2.1.2. Relation entre l'infection à ZIKV et le SGB

Les caractéristiques cliniques du syndrome de Guillain-Barré liées à l'infection à ZIKV ont été décrites suite à l'augmentation des cas de SGB concomitante aux épidémies brésilienne et polynésienne de ZIKV.

C'est en 2013-2014, que de façon surprenante durant l'épidémie de fièvre zika en Polynésie française, l'incidence des cas de SGB a augmenté de 20 fois par rapport à l'incidence habituelle, rendant l'implication du ZIKV dans cette pathologie très probable (71).

73 patients ont présenté des manifestations neurologiques ou auto-immunes sévères, pour la majorité, un syndrome de Guillain-Barré (42 patients sur 73). Le synchronisme entre le pic d'incidence des SGB et l'épidémie de ZIKV, en figure 20, laissait suggérer un lien de causalité. Les hypothèses d'une infection à ZIKV, de co-infection ou d'infections séquentielles avec la dengue, comme facteur de risque de SGB ont été soulevées (85).

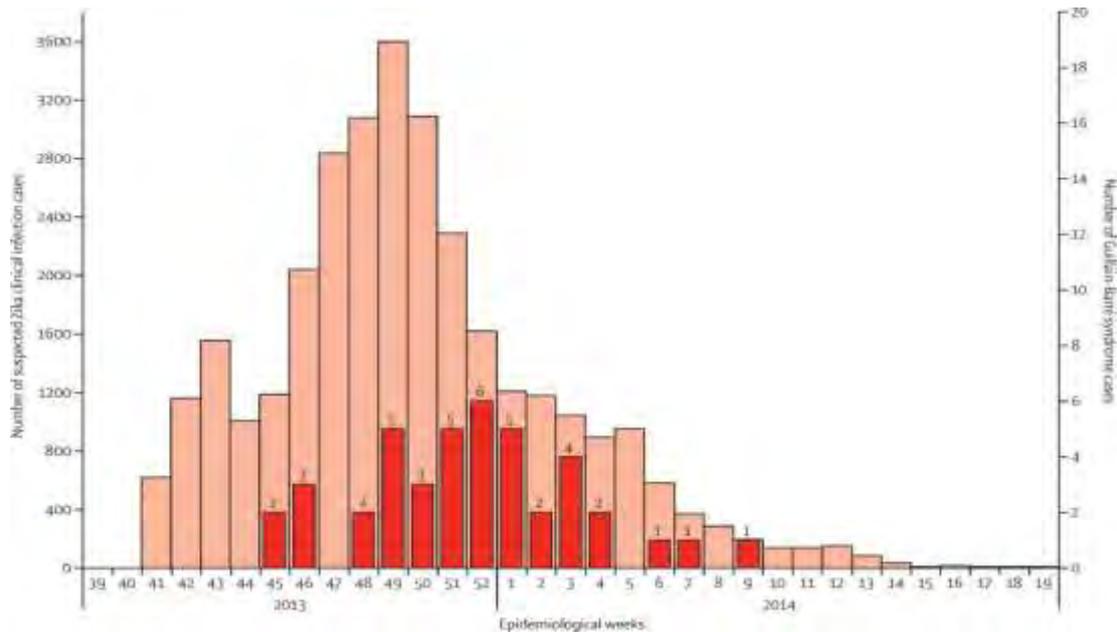


Figure 20 : Evolution hebdomadaire des cas suspects d'infection à ZIKV et des cas de syndrome de Guillain-Barré durant l'épidémie de ZIKV en Polynésie française entre octobre 2013 et avril 2014 (86)

En 2016, le lien entre l'infection à ZIKV et l'apparition du SGB a été confirmé et scientifiquement établi à travers deux études, présentées ci-dessous.

A travers une étude cas-témoin descriptive des patients ayant déclaré des manifestations neurologiques durant l'épidémie de ZIKV en Pf, 42 patients diagnostiqués pour un SGB ont été comparés à deux groupes contrôles (Le groupe contrôle 1 était constitué de 98 patients admis à l'hôpital sans fièvre, et le groupe contrôle 2, de 70 patients positifs au ZIKV), ce qui a permis de garantir la force de l'association entre le SGB et l'infection à ZIKV.

Ces patients étaient en majorité des hommes (74 %) d'âge moyen 42 ans (36-56 ans). Les atteintes neurologiques sont apparues en moyenne 6 jours (2 à 23 jours) après l'infection à ZIKV. Comme la moyenne d'admission hospitalière a été de 6 jours, le virus n'était plus en phase de virémie ; le diagnostic de l'infection a donc été réalisé par sérologie. La présence d'IgM anti-*Flavivirus*, chez 93 % des patients, et la manifestation d'un syndrome grippal chez 83 % des patients, ont suggéré une infection récente à ZIKV. Ce diagnostic d'infection récente a été appuyé par le fait que 98 % des patients atteints d'un SGB étaient positifs en IgM et IgG anti-ZIKV contre seulement 36 % dans le groupe contrôle 1, mais aussi par le fait qu'une réponse immunitaire contre le ZIKV a été observée chez 100 % des patients atteints d'un SGB contre 56 % dans le groupe contrôle 1, comme illustré dans le tableau 9.

Tableau 9 : Détection du ZIKV, des IgM anti-dengue et anti-zika, des IgG anti-zika et des anticorps neutralisants dans chaque groupe de patients (86)

	viral RNA	IgM	IgG	Zika IgM/IgG				Neutralising antibodies	IgM Zika/IgM dengue				
				+/+	+/-	-/+	-/-		+/+	+/-	-/+	-/-	
Guillain-Barré syndrome (N=42*)	0 (0)	39 (93%)	29 (69%)	27	12	2	1	41 (98%)	42 (100%)	8 (19%)	31 (74%)	0	3 (7%)
Control group 1 (N=98)	ND	17 (17%)	25 (26%)	7	10	18	63	35 (36%)	54 (56%)	6 (6%)	11 (11%)	8 (8%)	73 (75%)
Control group 2 (N=70)	70 (100%)	ND	5 (7%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 11 jours; cependant, 16 patients ont été hospitalisés plus longtemps dans des services de réanimation avec une durée médiane de 51 jours. En effet, ces patients ont présenté des complications sévères et 1/3 a eu recours à une assistance respiratoire. Toutefois, aucun patient n'est décédé suite au SGB.

Pour la plupart des cas, le SGB a été rapidement évolutif avec une phase d'installation de 6 jours en moyenne et une phase de plateau de 4 jours en moyenne. Les principaux symptômes neurologiques observés à l'admission hospitalière des patients à l'hôpital ont été une paresthésie dans 83 % des cas et une faiblesse musculaire majoritairement symétrique dans 74 % des cas. Une diminution des réflexes (62 %), une paralysie faciale des patients (64 %), une incapacité pour marcher (44 %) et une difficulté à la déglutition (24 %) ont aussi été observés. Le pronostic moteur a été favorable en majorité ; en effet, la plupart des patients (57 %) ont été capable de marcher seul, 3 mois après l'apparition du SGB.

Tous les SGB observés dans l'étude correspondaient à la forme clinique dite axonale motrice aigüe (AMAN) caractérisée par l'implication du nerf moteur distal et par une récupération motrice plus rapide.

L'incidence du SGB, durant l'épidémie de Pf, a été estimée à 0,24 pour 1 000 infections (86). Les résultats de l'étude ont conclu en faveur d'une association confirmée entre l'infection à virus Zika et le SGB, prouvée par les marqueurs sérologiques de l'infection.

Par ailleurs, l'impact d'une infection à DENV comme facteur de risque de survenue du SGB a été étudié car le sérotype 1 et 3 du DENV circulait de façon concomitante au ZIKV en Pf, à cette époque. L'étude a montré qu'une infection antérieure au DENV chez un patient infecté à ZIKV n'était pas un facteur de risque pour l'apparition du SGB. En effet, la présence d'anticorps anti-DENV n'était pas significativement différente entre les patients atteints du SGB et le groupe contrôle 1 (95 % contre 89 %).

De la même façon, en octobre 2016, le rôle de l'infection à ZIKV dans la survenue du SGB est confirmé, suite à une étude de 68 patients atteints de SGB durant l'épidémie de ZIKV en Colombie. 97% des patients ont présenté des signes compatibles à une infection à ZIKV, en moyenne 7 jours avant la survenue du SGB. Les symptômes du SGB, présentés par la plupart des patients, étaient classiques : faiblesse musculaire des membres (97 %), paralysie ascendante (82 %), paresthésie (76 %), paralysie faciale (32 %)... La recherche du ZIKV a été menée chez 42 patients. Le diagnostic d'infection a été défini comme confirmé dans 17 cas (RT-PCR sur échantillon d'urine positive au ZIKV) et comme probable dans 18 cas (présence de signes cliniques évocateurs et sérologie IgG et IgM anti-ZIKV positive). Le DENV n'a été détecté chez aucun patient de l'étude.

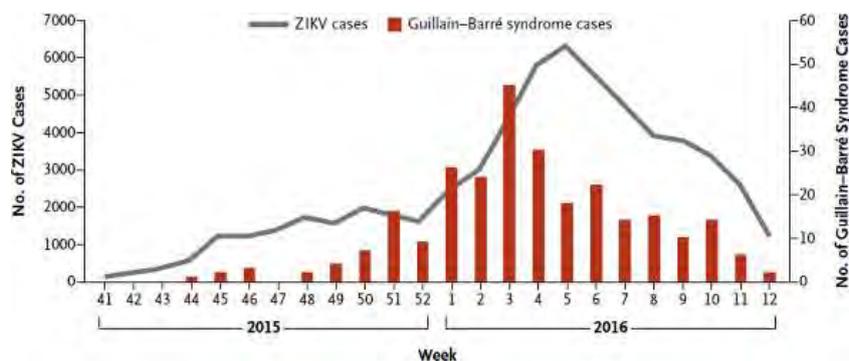


Figure 21 : Evolution du nombre de cas d'infection à ZIKV et de cas de syndrome de Guillain-Barré en Colombie de la semaine 41 en 2015 à la semaine 12 en 2016

Contrairement aux cas de SGB décrits durant l'épidémie de Pf, la majorité des SGB décrits en Colombie correspondent à la forme clinique AIDP. Sur les 46 patients ayant réalisé une électromyographie, 36 patients (78 %) ont déclaré un SGB de type AIDP tandis qu'un patient (2 %) a présenté un SGB de type AMAN. La forme clinique n'a pas été classifiée chez 4 patients (9 %).

De plus, ces études sur l'association entre le SGB et l'infection à ZIKV ont permis de mettre en évidence que le diagnostic de l'infection à ZIKV par RT-PCR sur échantillon d'urines serait un outil diagnostique valable pour l'identification d'une infection à ZIKV chez des patients atteints d'un SGB. En effet, comme vu précédemment, l'admission pour un SGB se fait environ 6 jours après le début de l'infection, le ZIKV n'est donc pas toujours détectable dans le sang mais uniquement dans les urines.

Le SGB a représenté la complication de l'infection à ZIKV la plus fréquemment décrite en Pf, comme par la suite dans d'autres pays. En effet, des cas de SGB ont été signalés dans plusieurs pays d'Amérique du Sud et des Caraïbes ayant rapporté une épidémie de ZIKV. En 2016, un peu moins d'une vingtaine de pays ont signalés une augmentation de l'incidence du SGB, présenté dans le tableau 10.

Tableau 10 : Pays et/ou territoires ayant recensés des cas de syndrome de Guillain-Barré liés à l'infection à ZIKV dans un contexte d'épidémie de ZIKV au 25 août 2016 (87)

Augmentation des cas de SGB avec confirmation d'infection à ZIKV dans au moins 1 cas	Confirmation d'infection à ZIKV dans au moins 1 cas de SGB	Augmentation des cas de SGB sans confirmation d'infection à ZIKV
Brésil	Costa Rica	Paraguay
Colombie	Grenade	Saint Vincent et les Grenadines
El Salvador	Guatemala	
Guadeloupe	Haïti	
Guyane française	Mexique	
Honduras	Panama	
Jamaïque	Porto Rico	
Martinique		
République Dominicaine		
Suriname		
Venezuela		

En septembre 2016, le Mexique s'est ajouté à la liste des pays ayant observés une augmentation des cas de SGB, avec la confirmation d'une infection à ZIKV chez 5 cas de SGB.

Une augmentation des décès liés au SGB (deux cas) a été rapportée à Porto Rico.

Concernant les territoires français, des cas de SGB ont été signalés en Martinique, en Guyane et en Guadeloupe, chez des personnes infectées par le ZIKV (88).

II.2.1.3. Autres complications neurologiques ou auto-immunes

Plusieurs formes sévères d'atteintes neurologiques ou auto-immunes ont été observées dans un contexte d'épidémie de ZIKV en Polynésie française, comme le montre la figure 22. Suite à ces

observations, le développement d'autres pathologies neurologiques ou auto-immunes, possiblement liées au ZIKV, a donc été suspecté.

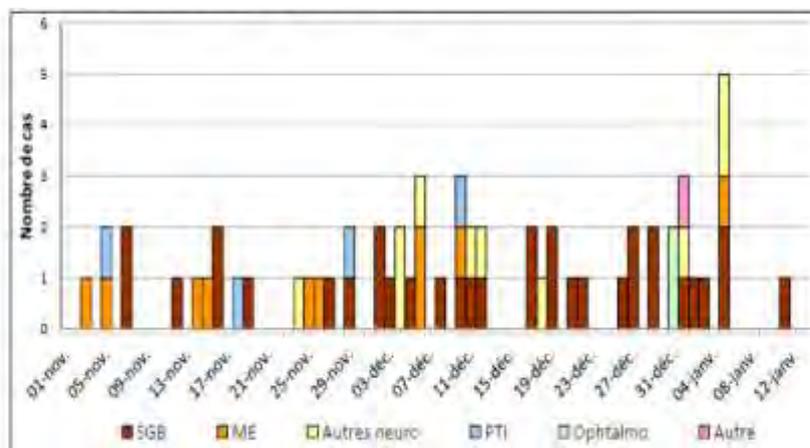


Figure 22 : Nombre de cas de SGB et de cas d'autres complications diagnostiquées durant l'épidémie de ZIKV en Pf en 2013-2014 (89)

- Atteintes neurologiques

Des atteintes neurologiques périphériques de type méningite ou méningoencéphalite ont été rapportées à la suite d'épisodes infectieux compatibles avec une infection à ZIKV, en Polynésie française. Une douzaine d'autres cas présentant des atteintes neurologiques de type myélite, paralysie faciale, paresthésie... ont également été hospitalisés dans ce contexte.

Notamment, un cas de méningoencéphalite a été décrit chez un homme de 81 ans, au retour d'une croisière dans le Pacifique. Le patient présentait un coma fébrile associé à une hémiparésie gauche et une paralysie droite. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale était en faveur d'une méningoencéphalite et l'électroencéphalographie était en faveur d'un état de mal épileptique. L'analyse sérologique du LCR a confirmé la présence du virus Zika. Ces résultats ont alors appuyé le diagnostic d'une méningoencéphalite associée à l'infection à ZIKV. Le patient s'est réveillé après 24 h de traitement antiépileptique. L'évolution des fonctions cognitives et neurologiques a été favorable par la suite (90).

- Atteintes auto-immunes

Des complications auto-immunes ont aussi été rapportées. 4 cas de purpura thrombopénique immunologique ont été diagnostiqués chez des patients ayant présenté des signes cliniques d'infection à virus Zika (64).

- Myélite

Pour la première fois, un cas de myélite aiguë (*maladie inflammatoire de la moelle épinière pouvant être causé par une infection virale*), en lien avec l'infection à ZIKV, a été observé en Guadeloupe. La patiente, âgée de 15 ans, a présenté des signes cliniques évocateurs d'une infection à ZIKV. A son admission à l'hôpital, elle souffrait d'une paresthésie et d'une paralysie unilatérale. L'électromyographie et l'examen biologique du LCR n'ont pas signalé d'anomalies particulières. Les autres causes infectieuses susceptibles de causer une myélite aiguë comme la varicelle, le zona, l'herpès, ... et les maladies inflammatoires ont été écartés. Le ZIKV a été détecté dans le sérum, les urines et le LCR, 9 jours après le début des symptômes. Un mois après son admission hospitalière et un traitement par méthylprednisolone à 1 gramme par jour

durant 5 jours, la patiente présentait encore une faiblesse des membres inférieurs mais elle était capable de marcher seule (91).

- Atteintes ophtalmiques

Des atteintes ophtalmiques (papillite, névrite optique, uvéite) ont aussi été décrites chez des personnes infectées à ZIKV.

II.2.2. Malformation congénitales

Suite à l'augmentation croissante des cas de microcéphalie dans des régions d'épidémie à ZIKV, le lien entre l'infection à ZIKV de la femme enceinte et la survenue de malformations congénitales (notamment la microcéphalie) est désormais suspecté. Plusieurs études ont été réalisées pour caractériser cette association.

II.2.2.1. La microcéphalie

La microcéphalie est une malformation fœtale ou néonatale rare et irréversible. Elle est la conséquence d'une croissance anormale et insuffisante du cerveau du nouveau-né, qui peut alors induire des troubles du développement causant un déficit intellectuel ou encore des troubles du comportement chez l'enfant.

La microcéphalie est une malformation rare. Les estimations de son incidence varient très largement en raison de différences dans la définition faite de la malformation et dans les populations cibles (92). Aux Etats-Unis, l'incidence a été estimée à 2 à 12 cas pour 10 000 nouveau-nés (93).

Du fait, de la rareté de cette malformation, la définition scientifique de la microcéphalie est donc imprécise. Le terme microcéphalie désigne un volume crânien de taille inférieure à celle attendue pour un nouveau-né du même âge et du même sexe. Les rangs de sévérité de la microcéphalie du nouveau-né sont présentés en figure 23.

Concernant les critères diagnostiques de la microcéphalie, les percentiles ou les SD sont utilisés. Pour diagnostiquer une microcéphalie, la taille du périmètre crânien doit être d'au moins 2 écarts-types (standard deviation - SD) sous la moyenne d'âge gestationnel ou inférieure au 5^{ème} percentile selon les normes de croissance définies par l'OMS.



Figure 23 : Rang de sévérité de nouveau-nés atteints de microcéphalie (94)

Les symptômes observés chez le nouveau-né sont variables selon la sévérité de la microcéphalie et peuvent persister tout au long de la vie de l'enfant. La microcéphalie engendre un sous-développement cérébral de l'enfant. Les enfants peuvent être atteints de troubles du

développement, de convulsions, de retards mentaux avec des troubles de l'apprentissage, de troubles de la motricité, d'handicaps intellectuels, des troubles de l'audition et de la vue, ...(92) Néanmoins, pour certains enfants, le développement sera entièrement normal.

Différentes étiologies de la microcéphalie sont suspectées telles que des infections durant le 1^{er} trimestre de grossesse (la rubéole, la toxoplasmose ou le cytomégalovirus...), des anomalies génétiques, un déficit nutritionnel sévère pendant la vie fœtale, une exposition maternelle à des agents toxiques (métaux lourds, drogues...) lors de la grossesse (92). La cause à l'origine de la microcéphalie reste, le plus souvent, inconnue.

Le diagnostic de la microcéphalie peut être réalisé durant la grossesse ou à la naissance. Durant la grossesse, un diagnostic précoce peut être réalisé grâce à l'échographie ultrasonore du fœtus au 3^{ème} trimestre de grossesse, pour éventuellement identifier une malformation. A la naissance, le diagnostic se fait par la mesure du périmètre crânien, 24 heures après la naissance du nouveau-né, selon les recommandations de l'OMS. Le résultat est ensuite comparé aux normes définies et interprété en fonction de l'âge gestationnel, du poids et de la taille de l'enfant. Durant la petite enfance, la croissance du crâne doit faire l'objet d'un suivi.



Figure 24 : Nourrisson atteint de microcéphalie (Xinhua News Agency©)

Suite à une recrudescence de cas, les caractéristiques cliniques de la microcéphalie ont été décrites, en 2016, à travers l'étude de 13 nouveau-nés atteints de microcéphalie, nés durant l'épidémie brésilienne de ZIKV.

Les nourrissons sont nés, après la 37^{ème} semaine de grossesse par césarienne. 12 des 13 mères ont présenté un épisode éruptif cutané au 1^{er} trimestre de grossesse. Les enfants ont été testés négatifs aux autres étiologies infectieuses probables : la syphilis, la toxoplasmose, la rubéole, le cytomégalovirus et l'herpès virus.

Selon les résultats de l'IRM, les malformations neurologiques les plus fréquemment observées, présentées en figure 25, ont été :

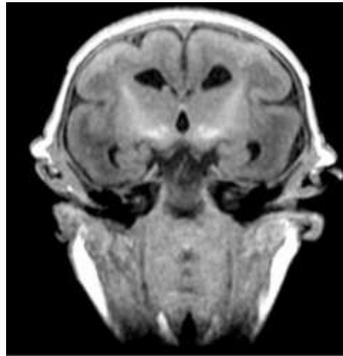
- la microcéphalie avec la diminution du volume du parenchyme cérébral associée à une lissencéphalie (*malformation du cortex cérébral se caractérisant par une anomalie de l'apparence des circonvolutions cérébrales, qui peuvent apparaître simplifiées ou complètement absentes, et une organisation anormale des couches du cortex en raison d'un défaut spécifique de migration neuronale lors de l'embryogenèse*),

- une ventriculomégalie (*dilatation modérée des ventricules cérébraux*) secondaire à l'absence de tissu cérébral,

- et des calcifications cortico-sous corticales (95).



Légende : Anomalie crâniofaciale avec agrandissement de l'espace sub-arachnoïdien (contenant le LCR) et hypoplasie des corps calleux. Aucune atteinte du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle épinière.



Légende : Lissencéphalie et hypoplasie des corps calleux avec présence de calcifications au niveau du ganglion basal.



Légende : Ventriculomégalie hypertensive avec présence d'importantes calcifications du parenchyme cérébral et du ganglion basal (en blanc).

Figure 25 : Anomalies cérébrales observées à l'IRM chez des nouveau-nés atteints de microcéphalie (95)

II.2.2.2. Lien entre l'infection congénitale à ZIKV et la microcéphalie

Si aucun lien direct n'avait été décrit entre l'infection à ZIKV et la survenue de malformations congénitales, une association est suspectée suite à l'augmentation des cas de microcéphalies, concomitante à l'épidémie de ZIKV.

En effet, la propagation de l'épidémie de ZIKV au Brésil s'est accompagnée d'une forte augmentation du nombre de cas de microcéphalies, de 20 fois la moyenne annuelle, en 2015 par rapport aux années précédentes, comme illustré en figure 26.

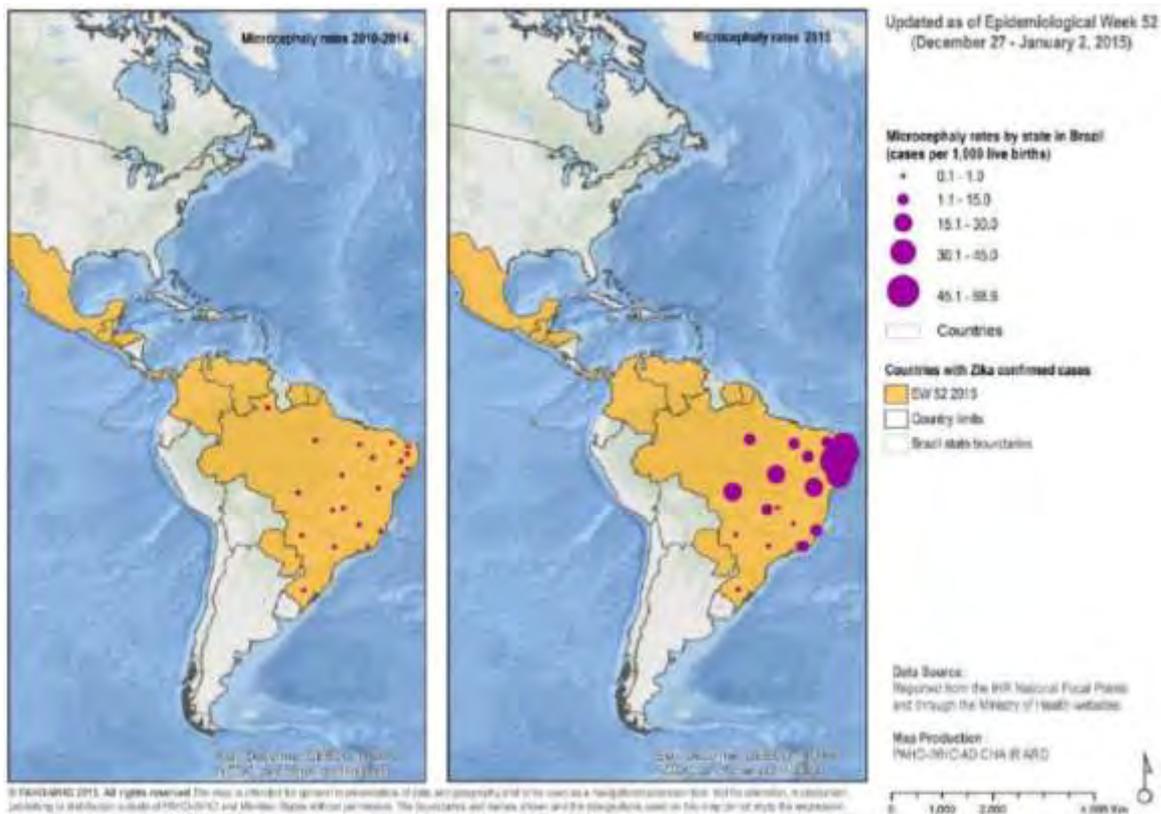


Figure 26 : Ratio du nombre de cas confirmés de microcéphalie pour 1 000 naissances par région au Brésil, en 2010-2014 (carte 1) et en semaine 52 en 2015 (carte 2) (96)

De plus, le virus Zika a été détecté par RT-PCR dans le liquide amniotique de deux femmes enceintes du Nord du Brésil, dont les fœtus présentaient une microcéphalie, ce qui a appuyé le lien de causalité (39). Cette association entre le ZIKV et la microcéphalie n'était pas encore scientifiquement prouvée, mais les preuves s'accumulaient.

Dans ce contexte, en novembre 2015, une alerte de santé publique est lancée au Brésil sur l'association probable entre l'infection à ZIKV et la microcéphalie, suite à un fort signalement de cas de microcéphalies. Un protocole de surveillance de la microcéphalie, avec un registre de déclaration pour la notification des cas et l'investigation des cas signalés a été mis en place par le ministère de la santé brésilien. Ce protocole de surveillance a pour but d'examiner les nouveau-nés atteints de microcéphalie et les nouveau-nés de mères suspectées d'avoir été infectées par le ZIKV au cours de leur grossesse. Les autorités brésiliennes ont, par ailleurs, établi une définition des cas de microcéphalie pour ce protocole. Un cas de microcéphalie doit correspondre à un des cas suivants :

- Femmes enceintes avec exanthème, et excluant toute autre cause possible (infectieuse et non infectieuse)
- Fœtus avec un périmètre crânien inférieur à 2 SD de la moyenne d'âge gestationnel, avec ou sans malformation neurologique à l'échographie
- Fœtus présentant des signes neurologiques évocateurs d'une infection congénitale à l'échographie
- Avortements spontanés chez les femmes enceintes présentant un exanthème sans cause identifiée lors de la grossesse
- Mort-nés à tout âge gestationnel chez les femmes enceintes présentant un exanthème sans cause identifiée lors de la grossesse

- Nouveau-nés prématurés (< 37 semaines de gestation) avec un périmètre crânien inférieur au 3^{ème} percentile
- Nouveau-nés à terme avec un périmètre crânien inférieur ou égal à 32 cm.

La mise en place du registre de déclaration s'est suivie d'une augmentation du nombre de déclarations. Néanmoins, ce protocole de surveillance présentait des limitations. Au départ, le périmètre crânien des nouveau-nés n'était pas systématiquement mesuré, des cas de microcéphalies non sévères ont pu être non identifiés donc non signalés. De plus, l'antécédent d'éruption cutané a été pris comme indicateur d'infection potentielle à ZIKV chez la femme enceinte mais cet indicateur est soumis à un biais de mémoire chez les mères ou les nourrissons où l'infection n'a pas été confirmée biologiquement ; de ce fait, la probabilité d'infection à ZIKV de la femme enceinte pourrait donc être mal évaluée.

Au total, plus de 9 000 cas suspects de microcéphalies et/ou de malformations du système nerveux central ont alors été rapportés aux autorités sanitaires brésiliennes, entre novembre 2015 et août 2016, dans le cadre du protocole de surveillance. Tous les cas suspects de microcéphalies n'ont pas encore été investigués, mais déjà plus de 1 845 cas de microcéphalies ont été confirmés entre octobre 2015 et septembre 2016, comme présenté dans le tableau 11. La majorité des microcéphalies a été signalée dans le Nord du pays.

Tableau 11 : Cas de microcéphalie et/ou de malformations du système nerveux central observées au Brésil par région de 2015 à la semaine 33 en 2016 (97)

Par région	Total des cas rapportés de 2015 à 2016 (semaine 33)		Cas rapportés de microcéphalie et/ou de malformations du système nerveux suggestifs d'une infection congénitale à ZIKV chez les fœtus, les mort-nés ou les nouveau-nés		
	Total	%	Cas non encore investigués	Cas investigués et confirmés	Cas investigués et écartés
BRESIL	9091	100	2968	1845	4278
Nord-est	6346	69.8	1 754	1538	3054
Sud-est	1631	17.9	816	157	658
Nord	398	4.4	190	54	154
Centre-Ouest	548	6.0	173	81	294
Sud	168	1.8	35	15	118

Compte tenu des associations temporelles et spatiales entre la présence du virus Zika en Pf ou au Brésil, et l'augmentation du nombre de cas de microcéphalies, des investigations complémentaires ont été menées sur l'association potentielle entre le ZIKV et la microcéphalie.

Au Brésil, une étude de cohorte a été menée sur 35 enfants, issus du registre de déclaration et nés durant l'épidémie de ZIKV.

25 enfants (71 %) montraient une microcéphalie sévère (circonférence de la tête < 3 SD).

A l'examen neurologique, 49 % des 35 enfants ont présenté une anomalie, de type hypertonie/spasticité pour 1/3 d'entre eux. Tous les nouveau-nés (27 au total) ayant réalisé un examen de neuro-imagerie, ont présenté au moins une anomalie neurologique : 74 % ont présentés des calcifications, 44% des ventriculomégalies et 33 % des troubles de la migration neuronale (lissencéphalie, pachygyrie).

De plus, 74 % des mères avaient signalé un épisode éruptif cutané durant le 1^{er} ou le 2nd trimestre de grossesse, pouvant évoquer une infection à ZIKV et donc, une infection congénitale à ZIKV. Les nourrissons ont été testés négatifs à la syphilis, la toxoplasmose, au CMV et au virus de l'herpès.

Le lien entre l'infection à ZIKV chez la femme enceinte et la survenue de microcéphalie était alors fortement suspecté (97).

En avril 2016, ce lien est désormais confirmé, pour la première fois, en raison d'une forte association dans une étude cas-témoin prospective, qui est la première à étudier ce lien.

Cette étude a inclus 32 nouveau-nés microcéphales et 62 nouveau-nés témoins. La taille du périmètre crânien était inférieure de 3 SD chez 1/3 des cas, et inférieure de 2 à 3 SD chez 2/3 des cas. De plus, une proportion significative de cas est née avec un poids à la naissance inférieur à l'âge gestationnel. Sur 27 cas, 11 nouveau-nés microcéphales ont présenté des anomalies à l'IRM, notamment des calcifications cérébrales chez 7 nouveau-nés, des ventriculomégalies chez 5 nouveau-nés...

Le ZIKV a été détecté chez 41 % des cas par RT-PCR ou sérologie sur des échantillons de LCR ou de sérum, tandis que tous les nouveau-nés du groupe témoin étaient négatifs au ZIKV.

Chez les femmes enceintes, 80 % étaient positives au ZIKV contre 64 % des femmes du groupe témoin. Ce résultat a permis de mettre en évidence la forte séroprévalence de l'infection à ZIKV chez la femme enceinte au Brésil. La force de l'association chez les cas a été mesurée en croisant les données des cas positifs au ZIKV et les résultats de l'IRM cérébrale.

L'étude a montré que l'infection congénitale à ZIKV peut être présente chez des nourrissons atteints de microcéphalie et ne présentant pas d'anomalie cérébrale apparente à l'IRM.

De plus, aucune méthode diagnostic n'est validée à ce jour pour confirmer l'infection congénitale à ZIKV. La sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques classiques dans l'infection congénitale ne sont pas connues, en particulier lorsque l'infection a lieu en début de grossesse. De plus, le délai de détection des IgM spécifiques anti-ZIKV n'est toujours pas connu en avril 2016. Ce fait explique, en partie pourquoi seulement 41 % des nouveau-nés atteints de microcéphalie étaient positifs au ZIKV. Par ailleurs, les autres étiologies infectieuses de la microcéphalie semblent peu probables chez les cas inclus dans l'étude car aucune mère des nouveau-nés ne présentait des IgM spécifiques à ces infections. Ces cas de microcéphalies sont donc sûrement liés de façon spatio-temporelle à l'épidémie brésilienne de ZIKV.

Suite à l'analyse des résultats, une forte association entre microcéphalie et l'infection à ZIKV a été prouvée. La demande d'ajout du virus Zika à la liste des infections congénitales responsables de microcéphalie, a été faite (98).

De la même façon qu'au Brésil, les autorités sanitaires de Pf ont notifié en novembre 2015, une augmentation inhabituelle du nombre de cas de malformations du système nerveux central chez des nouveau-nés, concomitante à l'épidémie de fièvre Zika.

Une étude rétrospective a mis en évidence 17 cas de malformations du système nerveux central chez des nouveau-nés, dont 8 microcéphalies, entre mars 2014 et mai 2015. L'hypothèse d'un lien entre la microcéphalie fœtale ou néonatale et l'infection à virus Zika lors de la grossesse a été considérée. 12 cas présentaient des malformations fœtales avec la présence de syndromes cérébraux poly-malformatifs et 5 cas présentaient des dysfonctionnements du tronc cérébral, dont des microcéphalies, et l'absence de déglutition.

Dans 15 cas, la grossesse s'est déroulée jusqu'au sixième mois pendant l'épidémie de ZIKV. Aucune des femmes n'a décrit de signes cliniques d'infection à ZIKV durant sa grossesse. Cependant, 4 femmes ont été testées positives aux anticorps IgG spécifiques aux *Flavivirus* et négatives au DENV, ce qui pourrait signer d'une infection asymptomatique à ZIKV.

Suite à des analyses, les autres causes de microcéphalie (anomalies génétiques, infection à CMV...) ont été écartées.

Parmi les 12 malformations fœtales diagnostiquées durant la grossesse, 3 mères ont refusé l'interruption médicale de grossesse, donnant naissance à des enfants microcéphales (99).

Par ailleurs, la période de la grossesse la plus associée au risque de microcéphalie a été déterminée à travers une étude rétrospective de 8 000 grossesses survenues durant l'épidémie de ZIKV en Polynésie française, entre octobre 2013 et juillet 2015.

Le risque de microcéphalie lié à une infection congénitale à ZIKV est de l'ordre de 1 à 13 % au cours du 1^{er} trimestre de grossesse tandis que ce risque est négligeable, de l'ordre de 0.02 %, lors d'une infection à ZIKV au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre de grossesse.

Ces résultats ont été obtenus suite à l'étude de plusieurs scénarios issus d'une modélisation mathématique établie en fonction des cas d'infection à ZIKV confirmés, des cas de microcéphalies enregistrés, et associant le nombre de grossesses à l'évolution de l'épidémie.

Le scénario le plus vraisemblable a ainsi démontré qu'une exposition au ZIKV durant le 1^{er} trimestre de grossesse est associée à un risque significatif plus important de microcéphalie pour le fœtus. En effet, la prévalence estimée de microcéphalie pour une exposition au 1^{er} trimestre de grossesse en Pf, est de 34 à 191 cas pour 10 000 grossesses, soit de l'ordre de 1% ; tandis que le taux de prévalence observé hors épidémie est 50 fois moindre (100).

Au niveau mondial, l'augmentation du nombre de cas de malformations du système nerveux et/ou de microcéphalie liés à une infection congénitale à ZIKV a été observée dans plusieurs pays ayant rapporté une épidémie de ZIKV.

Au 30 novembre 2016, le nombre de cas de microcéphalies confirmés, à travers le monde, est de 2 383 cas. Des cas signalés suspects sont toujours en cours d'investigation pour confirmer ou écarter le diagnostic de microcéphalie. Les principaux pays et les territoires français ayant rapporté des cas de microcéphalies sont détaillés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Principaux pays ayant rapportés des cas de microcéphalie et/ou de malformations du système nerveux associées à une infection congénitale à ZIKV au 30 novembre 2016 (101)

Pays ayant rapporté des cas de microcéphalie	Nombre de cas de microcéphalies et/ou de malformations du système nerveux central suggérant une infection à ZIKV
Brésil	2 189
Colombie	60
Etats-Unis	33
Guatemala	15
Territoires français ayant rapporté des cas de microcéphalie	
Martinique	14
Polynésie française	8
Guyane française	14

II.2.2.3. Devenir neurologique des nouveau-nés infectés

L'association confirmée entre l'infection à ZIKV de la femme enceinte et la microcéphalie fait désormais consensus à travers le monde.

Par ailleurs, il est apparu que des nouveau-nés de mères infectées à ZIKV, non diagnostiquées microcéphales à la naissance et d'apparence normale, ont développé une microcéphalie au cours de leur première année de vie.

13 nouveau-nés, nés au Brésil entre octobre 2015 et janvier 2016 de mères infectées à ZIKV durant la grossesse, ont été suivis (102). A la naissance, tous les enfants présentaient une circonférence crânienne normale. Toutefois, la présence de calcifications cérébrales et d'un volume cérébral réduit ont été observés au scanner. Ces caractéristiques cliniques ont été identifiées dans la littérature, comme étant des anomalies neurologiques témoignant d'un syndrome congénital lié au ZIKV, et détectables lors de d'examen d'imagerie cérébrale.

Au 5^{ème} mois de vie, la microcéphalie a été diagnostiquée chez 11 des nouveau-nés à un périmètre crânien de nés devenu anormal (102). La survenue de troubles ophtalmiques, de signes d'épilepsie, de troubles musculaires ainsi que de paralysies lors de la croissance des enfants ont aussi été observés durant le suivi des nouveau-nés.

Ainsi, chez tous les nourrissons suspectés d'avoir été exposés au ZIKV, la réalisation d'examens de neuro-imagerie, plusieurs mois après leur naissance, s'avère primordiale pour détecter la présence de calcifications cérébrales et/ou d'autres malformations apparentes pouvant témoigner d'un syndrome congénital lié à cette infection.

En France, un avis relatif à la prise en charge médicale et au suivi des nouveau-nés ayant présenté ou ayant pu présenter une infection à ZIKV *in utero*, ou présentant une infection congénitale à virus Zika a été émis par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

Le HCSP a estimé que les enfants nés de mères infectées ou susceptibles d'avoir été infectées durant la grossesse, doivent bénéficier d'un suivi pédiatrique spécifique à long terme. Ce suivi comprend la réalisation systématique d'une IRM cérébrale dans les 3 premiers mois de vie, mais aussi une évaluation clinique du développement neurologique, si possible jusqu'au cours préparatoire et une évaluation auditive durant au moins les 2 premières années de vie (103).

II.2.2.4. L'arthrogrypose

Une nouvelle malformation congénitale, empêchant les mouvements des articulations, susceptible d'être en lien avec l'infection congénitale à ZIKV a été observée, pour la première fois, au Brésil en 2016.

Cette malformation appelée arthrogrypose est un trouble neuromusculaire non-évolutif interdisant tout mouvement de rotation et de flexion des articulations. Elle se manifeste essentiellement par des déformations et des raideurs des articulations, qui peut toucher, de façon variable, les articulations des quatre membres ou seulement les pieds.

L'arthrogrypose possède des causes multiples ; elle est notamment liée à des dizaines de mutations génétiques différentes.

L'association entre l'infection congénitale à ZIKV et l'arthrogrypose n'avait jamais été décrite dans la littérature auparavant. L'hypothèse de l'implication de l'infection à ZIKV dans la survenue d'arthrogrypose a été étudiée dans une étude descriptive rétrospective brésilienne incluant 104 enfants et qui a décrit les paramètres cliniques et radiologiques chez 7 nouveau-nés atteints d'arthrogrypose (104).

Les déformations observées, en figure 27, concordent avec le diagnostic d'arthrogrypose : 7 enfants sont nés avec des problèmes articulaires au niveau des hanches, des genoux, des chevilles, des épaules, des poignets et/ou des doigts. L'arthrogrypose a été observé à la fois dans les bras et les jambes de 6 enfants (86 %) et dans les jambes d'un enfant (14 %).



Figure 27 : Nourrissons atteints d'arthrogrypose (104)

Les radiographies de la hanche ont montré une dislocation bilatérale chez 7 nouveau-nés (100 %) et une luxation incomplète du genou associée à un valgo chez 3 d'entre eux (43%). L'échographie était normale. Les autres étiologies possibles telles que la toxoplasmose, le cytomégalovirus, la rubéole, la syphilis et le virus du sida ont été exclus suite aux résultats des analyses biologiques. De plus, le ZIKV a été détecté dans le LCR de deux enfants par RT-PCR.

L'IRM cérébrale a indiqué la présence de malformations corticales, de calcifications cérébrales dans le cortex et la substance blanche sous-corticale chez tous les nourrissons, mais aussi d'une réduction du volume cérébral, d'une ventriculomégalie et d'une hypoplasie du tronc cérébral et du cervelet. Suite à l'étude, l'hypothèse que le virus Zika est responsable d'arthrogrypose, du fait d'une atteinte neurologique et non articulaire, reste à confirmer.

Le ZIKV serait responsable d'un dysfonctionnement des neurones moteurs centraux et périphériques (*cellules nerveuses contrôlant la contraction musculaire*) causant ainsi des déformations articulaires suite à un mauvais positionnement *in utero* du fœtus. Deux mécanismes d'actions du virus pouvant causé l'arthrogrypose ont été évoqués : soit le tropisme du virus pour ces cellules soit du fait de troubles de la vascularisation des neurones moteurs (104).

II.2.2.5. Atteintes ophtalmiques

Pour la première fois, en 2016, des signes d'atteintes oculaires comme une inflammation du nerf optique, des atteintes de la rétine... ont été observés chez des nouveau-nés infectés à ZIKV. Cependant, ces manifestations ne sont pas encore bien connues et décrites (105).

Ces atteintes oculaires ont été diagnostiquées chez 3 nourrissons atteints de microcéphalie et nés durant l'épidémie de ZIKV au Brésil en 2015. Un des nouveau-né présentait aussi une atteinte rétinienne sévère du type atrophie maculaire de la rétine, en figure 28.



Figure 28 : Atrophie maculaire de la rétine d'un nouveau-né microcéphale (106)

La détection du ZIKV n'a pas été réalisée chez les nouveau-nés mais les critères d'une transmission verticale du ZIKV de la mère à l'enfant ont été analysés. Il a été notifié qu'une des mères a présenté des signes cliniques (éruption cutanée et arthralgies), évocateurs d'une infection à ZIKV au 1^{er} trimestre de sa grossesse (106).

Suite à ces observations, l'hypothèse que l'infection à ZIKV soit associée à la survenue d'atteintes oculaires chez les nouveau-nés atteints de microcéphalie est formulée.

Par la suite, des investigations supplémentaires ont été menées à travers l'évaluation ophtalmologique de 31 nouveau-nés microcéphales et de leurs mères, dans une étude brésilienne en décembre 2015 (105). 23 des 29 mères (79,3 %) ont signalé des signes compatibles avec une infection à ZIKV pendant la grossesse, 18 au 1^{er} trimestre, 4 au 2^{ème} trimestre et 1 au 3^{ème} trimestre.

Sur les 29 nouveau-nés (58 yeux au total) examinés, des lésions oculaires ont été observées chez 10 enfants (34,5 %) soit 17 yeux (29,3 %) et ce, de façon bilatérale chez 7 nouveau-nés.

Des lésions pigmentaires focales rétiniennes ou de dystrophie de la rétine (qui débute dans l'enfance par une myopie et une cécité nocturne, suivies d'un rétrécissement concentrique du champ visuel et l'aspect très particulier de la rétinopathie au fond d'œil (107)) était l'anomalie la plus fréquemment observée dans 64,7 % des cas, soit chez 11 des 17 yeux atteints.

Des lésions du nerf optique chez 7 nouveau-nés (47,1%), un colobome iridien bilatéral (11,8%) et une subluxation du cristallin (5,9%) ont également été mis en évidence.

Les observations faites dans l'étude ne suffisent pas à elles seules pour prouver l'association entre l'infection congénitale à ZIKV et la survenue d'anomalies oculaires.

Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré que l'œil pourrait être une des cibles privilégiées du virus et des atteintes oculaires ont été décrites chez des personnes infectées par le ZIKV. Ainsi, à partir d'un modèle d'épithélium pigmentaire rétinien humain dérivé de cellules souches pluripotentes induites, il a été observé que le ZIKV se réplique de manière très efficace dans ce type cellulaire. De plus, l'infection a perturbé l'intégrité de l'épithélium rétinien, ce qui pourrait avoir des conséquences, au niveau de la fonction visuelle, ainsi qu'au niveau de la dissémination du virus chez les personnes infectées. Cette étude souligne l'intérêt de mieux caractériser les atteintes oculaires observées chez des personnes ayant été infectées à ZIKV. La réalisation d'un examen ophtalmique chez les nouveau-nés atteints de microcéphalie dans les zones d'épidémie du virus est recommandé pour mieux décrire et suivre ces atteintes oculaires (108).

II.3. Le diagnostic biologique

Les méthodes de diagnostic de l'infection à ZIKV, décrites dans la littérature, restent classiques. Le diagnostic direct est fait par la détection de l'ARN génomique viral par RT-PCR, tandis que le diagnostic indirect peut se faire par la détection d'anticorps (IgG, IgM) spécifiques.

II.3.1. Cinétique de l'infection à ZIKV

Dans l'état actuel des connaissances (début 2016), la cinétique de l'infection à ZIKV, illustrée en figure 29, était peu décrite dans la littérature avant 2015. Elle est basée principalement sur ce qui est connu pour l'infection par le virus de la dengue.

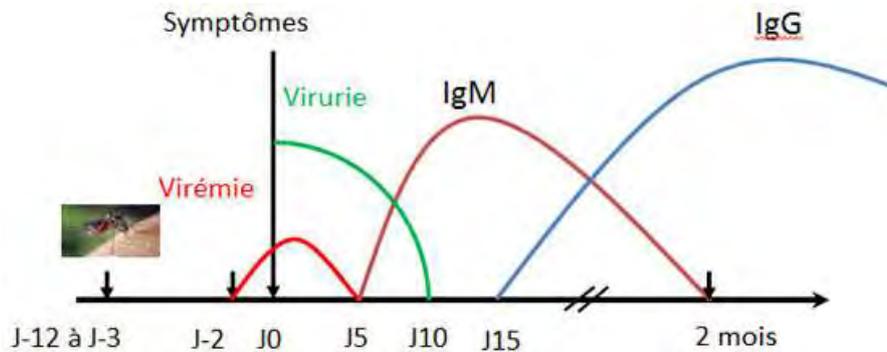


Figure 29 : Cinétique de l'infection à virus Zika (Etat actuel des connaissances - Mars 2016) (109)

Les connaissances sur la cinétique de l'infection ont évolué au fur et à mesure des observations faites lors des différentes épidémies à ZIKV, et le schéma ci-dessus doit être révisé.

En l'état actuel des connaissances, la virémie apparaît 2 à 3 jours avant le début des signes cliniques, et elle est de courte durée, environ 7 jours. Durant cette période, le ZIKV peut être détecté dans le sang. La virurie du ZIKV est d'une durée plus longue d'environ 10 jours, voire supérieure, selon des observations faites chez plusieurs patients.

Quant à la cinétique d'apparition des anticorps spécifiques au ZIKV, elle est très peu documentée dans la littérature, du fait de la disponibilité d'un test commercialisé en juin 2016 et d'un second en octobre 2016.

La réponse immune à l'infection à ZIKV a été décrite pour la première fois chez un patient lors de l'épidémie de l'île de Yap (23).

L'apparition et/ou l'augmentation des taux d'anticorps anti-ZIKV IgG et des anti-ZIKV IgM est le témoin d'une infection récente à ZIKV.

La réponse immunitaire due à l'infection à ZIKV commence vers le 5^{ème} jour avec l'apparition des IgM, lesquelles vont persister plusieurs semaines. Les IgG sont détectables, après l'apparition des IgM, vers le 15^{ème} jour après le début des symptômes. Les anticorps peuvent être détectés jusqu'à plusieurs mois après l'infection. Dans l'état actuel des connaissances, la durée de la réponse immunitaire n'a pas été précisément identifiée.

II.3.2. Stratégies de diagnostic

Les stratégies de diagnostic pour l'infection à ZIKV ont été établies à partir de l'état des connaissances sur la cinétique de l'infection et adaptées au fur et à mesure de l'évolution des connaissances. Par exemple la détection du génome du virus dans les urines lors de l'épidémie de Polynésie française, a permis de valider cette méthode de diagnostic de l'infection.

L'infection à ZIKV peut être suspectée sur la base des symptômes présentés par le patient et de la situation épidémiologique de la zone géographique. En zone à risque, un dépistage doit être effectué en cas de symptômes cliniques compatibles avec l'infection à ZIKV. Le choix du test diagnostic à réaliser dépend de la date de début des signes cliniques du patient. Les

renseignements cliniques et chronologiques (date de début des signes, date du prélèvement...) sont indispensables pour l'interprétation des résultats d'analyses.

La stratégie nationale de diagnostic des infections à DENV, CHIKV et ZIKV est détaillée ci-dessous.

II.3.2.1. Le diagnostic biologique direct

Le diagnostic biologique direct du ZIKV consiste à détecter le génome viral du ZIKV, en utilisant une technique de biologie moléculaire basée sur l'amplification génique, la RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction) en temps réel. Pour cela, des prélèvements sanguins et/ou d'urines doivent être réalisés chez les patients en phase aiguë d'infection.

Entre le 1^{er} jour et jusqu'à 7^{ème} jour après le début des signes cliniques, le diagnostic peut être réalisé dans le sang et/ou les urines par RT-PCR.

Entre le 7^{ème} jour et le 10^{ème} jour après le début des signes cliniques, le diagnostic est réalisé dans les urines par RT-PCR.

Ces tests sont extrêmement spécifiques, par contre ils sont recommandés par le CNR seulement dans les 5 à 7 jours suivants le début des symptômes. En effet, l'ARN du ZIKV ne serait détectable dans le sang que jusqu'à 5 jours après l'apparition des symptômes car la virémie du virus est de courte durée et faible en terme de charge virale.

Depuis fin janvier 2016, un premier kit commercial de diagnostic par RT-PCR disposant du marquage CE est disponible, le kit Real Star® Zika Virus RT-PCR (firme allemande Altona Diagnostic). D'autres kits de RT-PCR, moins performants ou moins bien évalués, sont aussi commercialisés (110).

II.3.2.2. Le diagnostic biologique indirect

La signature d'une infection récente à ZIKV est basée sur l'apparition et/ou l'augmentation des taux d'IgG anti-ZIKV.

En cas de doute et/ou en présence de signes cliniques évocateurs, après un résultat négatif de RT-PCR, un dosage sérologique peut confirmer ou non la présence d'anticorps spécifiques du virus Zika donc l'infection récente à ZIKV.

Le diagnostic biologique indirect consiste donc à rechercher des anticorps IgG et IgM anti-ZIKV, apparaissant après l'apparition des symptômes grâce à une sérologie réalisée sur un échantillon de sang total et de sérum du patient.

Les techniques utilisées dans les tests diagnostic indirect sont soit l'immunofluorescence soit la méthode ELISA.

La méthode ELISA est la plus utilisée ; elle détecte ou dose une protéine dans un liquide biologique. Pour le ZIKV, elle a été développée par le Centre national de référence des arbovirus (CNR Arbovirus) et elle permet de détecter les immunoglobulines de type IgG et IgM anti-ZIKV. Les tests de diagnostic indirect sont réalisés uniquement dans des laboratoires spécialisés (CNR Arbovirus, l'institut de recherche biomédicale des armées, ...).

En effet, la réalisation d'une sérologie est complexe (110). La possibilité de réactions croisées entre les différents anticorps des *Flavivirus*, développés lors d'infection récente ou de vaccination, rend le diagnostic sérologique peu prédictif et difficile d'interprétation ; il implique l'usage de techniques discriminantes de séroneutralisation pour déterminer la spécificité des anticorps détectés. Ces techniques sont lourdes et non réalisables pour un diagnostic de routine.

De plus, des réactions croisées, notamment entre IgG et IgM anti-ZIKV et anti-DENV, peuvent persister malgré l'usage de ces techniques. En conséquence, dans les zones où les flavivirus co-circulent, le diagnostic indirect, utilisé seul, ne permet pas de différencier dans 100 % des cas, le type de *Flavivirus* responsable de l'infection.

La stratégie de diagnostic indirect dépend donc des virus circulant dans la zone géographique :

- En cas de co-circulation du DENV et du ZIKV dans la même zone géographique, la détection du génome viral sur sérum est réalisée par RT-PCR, 5 jours après le début des signes.

- En cas de circulation du ZIKV et sans circulation du DENV dans la même zone géographique, la détection des IgM et IgG anti-ZIKV se fait par la réalisation d'une sérologie, à partir du 5^{ème} jour après le début des signes cliniques et la recherche du génome viral est réalisée par RT-PCR, 5 jours après le début des signes (27) (111).

Ainsi, une positivité aux IgM spécifiques au ZIKV, en l'absence d'IgM anti-DENV ou d'autres *Flavivirus*, suggère une infection récente au ZIKV.

Différents kits de diagnostic indirect du ZIKV sont disponibles et commercialisés : Euroimmun, Biocan Diagnostics Inc. et MyBioSource Inc.(110).

II.4. Thérapeutique

Aucun vaccin ni traitement spécifique de l'infection à ZIKV n'existe.

Le traitement est symptomatique avec notamment la prise d'antalgiques pour traiter la douleur ou des antipyrétiques pour traiter la fièvre. L'aspirine est contre-indiqué dans les zones de co-circulation du ZIKV et du DENV, tant que le diagnostic de la dengue n'a pas clairement été écarté, car dans ce cas l'action anticoagulante du médicament pourrait induire une hémorragie liée au DENV.

Des antihistaminiques peuvent être proposés en cas d'éruptions cutanées prurigineuses pour calmer les sensations de grattage. De plus, le repos et une bonne hydratation du patient sont nécessaires.

En cas d'aggravation des symptômes, la consultation d'un médecin s'avère nécessaire et peut conduire dans de rares cas à une hospitalisation en cas de complications.

III. Historique des épidémies et stratégies de lutte anti-vectorielle

III.1. Epidémiologie des épidémies

III.1.1. Le ZIKV dans le Pacifique

Entre les années 1970 et 2007, des cas sporadiques humains d'infection à ZIKV ont été recensés dans plusieurs pays d'Asie.

C'est seulement entre 2007 et 2014, que les deux premières épidémies de ZIKV ont été recensées dans des îles du Pacifique : sur l'île de Yap en 2007 et en Polynésie française en 2013-2014 (24).



Figure 30 : Historique de la circulation du ZIKV en Asie-Pacifique (112)

III.1.1.1. Epidémie de l'île de Yap

En 2007, survient la première épidémie de fièvre Zika dans le Pacifique à l'île de Yap, sur une des îles de la Micronésie qui présentait une population d'environ 7 391 habitants, selon le recensement de l'année 2000. Le signalement de syndromes éruptifs, ne correspondant pas au diagnostic de la dengue, a conduit à l'identification d'une épidémie de virus Zika. L'épidémie de l'île de Yap représente la plus grande série de cas cliniques d'infection à ZIKV décrits jusqu'alors (113). Elle marque une expansion géographique inattendue de la souche asiatique du ZIKV (8).

La recherche active de cas, à travers des enquêtes et une étude de séroprévalence, a identifié 185 cas cliniquement évocateurs d'infection à ZIKV et documentés biologiquement par RT-PCR ou sérologie. Parmi les 185 cas suspects, 61 % étaient des femmes malgré une séroprévalence plus élevée chez les hommes, 49 étaient confirmés, et des informations cliniques

étaient disponibles pour 31 cas; les taux d'incidence des cas confirmés ou suspects étaient plus élevés dans la tranche d'âge 55-59 ans. La séroprévalence du ZIKV en population générale a atteint 73 % en fin d'épidémie. Les symptômes les plus fréquemment décrits sur l'ensemble des études étaient de la fièvre modérée associée à des céphalées, des rashes maculo-papulaires, des arthro-myalgies, et des conjonctivites non purulentes. Le proportion de patients asymptomatiques durant l'épidémie a été estimée à 81 % (23).

III.1.1.2. Epidémie de Polynésie française

La Polynésie française est une collectivité française d'Outre-mer dans l'Océan Pacifique, qui compte 268 270 habitants selon le recensement Insee de 2012.

Pour la première fois, une épidémie de fièvre zika est identifiée suite aux signalements de plusieurs cas de syndromes éruptifs fébriles par des médecins, avec des différences avec les signes cliniques habituels d'une infection par le DENV.

D'octobre 2013 à mars 2014, la Polynésie française a rapporté la plus importante épidémie de ZIKV jamais décrite, dans un contexte d'épidémie de dengue avec la co-circulation des sérotypes 1 et 3 du DENV. Durant les 6 mois d'épidémie, 8 746 cas suspects cliniquement évocateurs ont été rapportés par le réseau de médecins sentinelles. Il a été estimé que 32 000 cas suspects avaient consulté soit une prévalence d'environ 11,5% de la population infectée par le ZIKV. La majorité des patients a présenté des signes cliniques mineures. Ces symptômes ont été décrits pour 297 cas d'infection confirmés biologiquement. Aucun décès en lien avec l'infection n'a été rapporté en Pf (64) (89).

A cette époque, l'imputabilité du ZIKV dans des complications graves n'était pas établie. Aucune manifestation neurologique n'avait été décrite jusqu'ici. Toutefois, lors de l'épidémie, 73 patients ont présenté des manifestations neurologiques ou auto-immunes sévères, pour la majorité des SGB, ce qui a amené la communauté scientifique à suspecter un lien de causalité entre l'infection à ZIKV et le SGB. Ce lien a été prouvé *a posteriori* pour 42 cas de SGB décrits à l'époque.

Par ailleurs, des malformations cérébrales des nouveau-nés, possiblement liées à l'infection à ZIKV, ont été identifiées entre 2014 et 2015 (64).

Les raisons de l'émergence du virus en Pf sont inconnues, mais des conditions favorables à la circulation du ZIKV étaient présentes comme l'absence d'immunité de la population avant l'introduction du virus et la présence d'espèces vectrices du virus, *Aedes aegypti* et *Aedes polynesiensis*.

Suite à l'épidémie de Pf, des cas d'infections à ZIKV ont été importés et depuis 2014, la transmission autochtone du ZIKV a été observée dans plusieurs points du Pacifique. (Nouvelle-Calédonie, Fidji, Îles Cook, ...) Les situations d'épidémie déclarées, notamment après l'épidémie de Pf, ont appelé à la plus haute vigilance, d'autant plus que cette infection restait encore peu étudiée et documentée sur l'existence des modes de transmission, du tableau clinique et des complications à cette époque.

III.1.1.3. Situation en Nouvelle-Calédonie

La Nouvelle-Calédonie est une collectivité française de l'Océan Pacifique. Les premiers cas d'infection à ZIKV ont été importés de Polynésie française fin 2013. Un contrôle sanitaire aux frontières a alors été mis en place pour détecter les cas importés, sensibiliser les voyageurs en provenance de Pf sur les précautions à prendre, réaliser un examen de dépistage par la prise de la température et distribuer des répulsifs. Ce contrôle a permis de détecter précocement plusieurs cas d'infection importés et a ainsi retardé l'apparition de l'épidémie sur l'île.

Les premiers cas de transmission autochtones ont été détectés fin janvier 2014 et l'épidémie a été déclarée par les autorités sanitaires de Nouvelle-Calédonie en février 2014. Près de 1 500

cas d'infection à ZIKV ont été confirmés biologiquement par RT-PCR entre janvier et mai 2014. Cette épidémie a été relativement contrôlée grâce aux moyens de lutte anti-vectorielle. En janvier 2015, la reprise de la circulation du ZIKV est observée. Un nouvel épisode épidémique de moindre ampleur est déclaré avec 111 cas autochtones d'infection confirmée entre janvier et mai 2015. De la même façon, en mars 2016, un cas autochtone d'infection à ZIKV a été rapporté par les autorités sanitaires (99).

III.1.1.4. Situation en Asie du Sud-Est

Sur le continent asiatique, la menace d'une propagation de l'épidémie de ZIKV en Asie-Pacifique plane depuis l'apparition de cas autochtones d'infection. En effet, en août 2016, une circulation active du virus est observée, avec une récente augmentation du nombre de cas d'infection signalés dans plusieurs pays d'Asie du Sud-est : l'Indonésie, les Philippines, la Thaïlande, le Vietnam...

A Singapour, le ZIKV avait déjà circulé dans les années 1950. Fin août 2016, les premiers cas d'infection à ZIKV ont été confirmés (114). Une épidémie de ZIKV, de faible ampleur, est déclarée en septembre 2016. Au 11 septembre, 329 cas d'infection ont été rapportés.

En Thaïlande, 392 cas de transmission autochtone du virus ont été identifiés et 3 cas de microcéphalie liées à l'infection à ZIKV ont été signalés en 2016. Le Vietnam est le deuxième pays d'Asie du Sud-Est à rapporter des cas de microcéphalie.

Les autorités sanitaires de plusieurs pays d'Asie du Sud-Est ont donc renforcé les mesures de lutte anti-vectorielle contre le ZIKV ainsi que l'information de la population, suite à la demande de l'OMS. En effet, selon la déclaration de l'OMS d'octobre 2016, le risque de propagation épidémique est hautement probable en Asie-Pacifique. L'Asie du Sud-Est est donc désormais considérée comme une zone à risque d'importation du ZIKV par les instances sanitaires internationales. Les voyageurs en provenance de ces pays et présentant des signes cliniques compatibles avec une infection à ZIKV feront donc l'objet d'une confirmation biologique.

III.1.2. Le ZIKV sur le continent américain

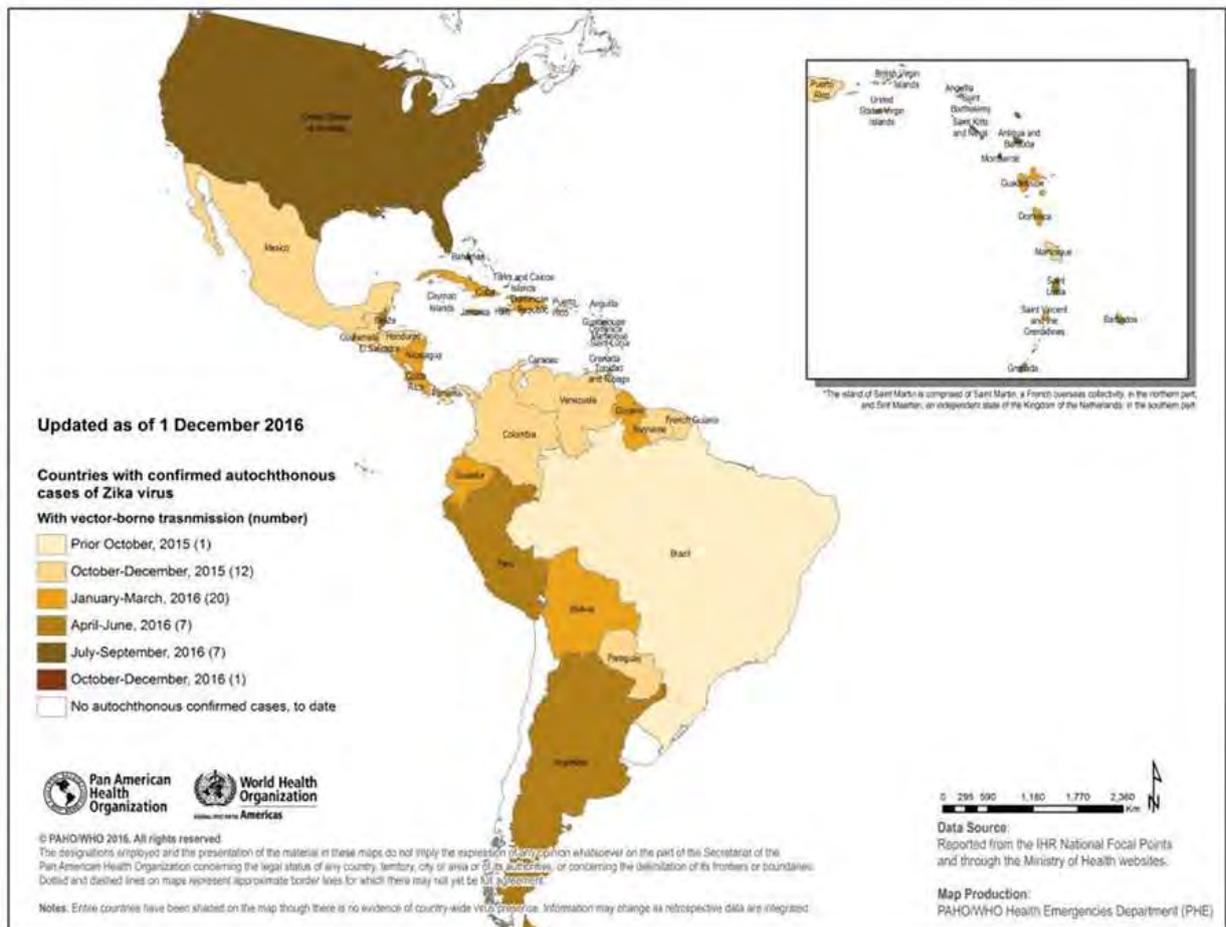


Figure 31 : Pays et/ou territoires des Amériques ayant présenté des cas autochtones d'infection à ZIKV confirmés de 2015 au 1^{er} décembre 2016 (115)

III.1.2.1. Epidémie au Brésil et en Amérique du Sud

En mai 2015, une épidémie de fièvre zika est déclarée par les autorités sanitaires brésiliennes, suite à de nombreux signalements de fièvre éruptive rapportés dans le Nord-est du Brésil depuis début 2015 et qui ont été confirmés comme des cas autochtones d'infection à ZIKV.

L'analyse phylogénétique confirme que la souche du ZIKV, responsable de l'épidémie en Amérique du Sud, est d'origine asiatique. Le virus aurait été introduit au Brésil lors d'une compétition sportive en 2014, où plusieurs pays du Pacifique en période épidémique à l'époque, participaient.

En 2015, l'épidémie n'a cessé de se propager, à travers plusieurs états du pays. Par la suite, en raison de l'ampleur de la flambée et de symptômes bénins dans la plupart des cas, les cas d'infection n'ont plus été comptabilisés. Début février 2016, le Ministère de la santé estimait entre 500 000 à 1 500 000, le nombre de cas d'infection à ZIKV survenus depuis le début de l'épidémie. Le Brésil est le pays le plus touché à ce jour par le ZIKV.

En juin 2016, l'épidémie est en décroissance. Durant l'été 2016, les Jeux Olympiques (JO) se sont déroulés au Brésil durant l'hiver brésilien, période durant laquelle l'activité des *Aedes* est réduite.

L'afflux de voyageurs du monde entier, durant le déroulement des JO, constituait une porte d'entrée potentielle du ZIKV dans les régions du monde non encore concernées par le virus.

De nombreuses craintes ont donc été communiquées sur le déroulement des JO dans le contexte d'épidémie de ZIKV. Un appel d'environ 200 scientifiques a été lancé à l'OMS pour annuler ou reporter les Jeux Olympiques 2016 par mesure de précaution, du fait du risque sanitaire lié à l'infection par le ZIKV. Cet appel a été rejeté par l'OMS estimant qu'aucune raison de santé publique ne justifiait cette demande (116). Selon les évaluations effectuées, l'annulation ou le report des JO n'affecterait pas de façon significative la propagation du ZIKV (117).

Par ailleurs, les recommandations sanitaires aux femmes enceintes et les mesures de protection des piqûres de moustiques pour les voyageurs ont été rappelés par l'OMS (118). Il a ainsi été recommandé aux athlètes et aux visiteurs des JO :

- de respecter les conseils aux voyageurs de l'OMS et des autorités sanitaires de leur pays, ainsi que de consulter un médecin avant de voyager
- de se protéger activement durant la journée des piqûres de moustique par l'utilisation de produits répulsifs et par le port de vêtements longs couvrants
- de respecter les conseils de protection anti-vectorielle pour l'habitat
- d'éviter de visiter les zones fréquentées dans les villes où il n'y a pas d'eau courante et où les installations d'assainissement sont médiocres, le risque de piqûre étant plus élevé.

Selon une étude sur le risque de propagation du ZIKV, publiée en août 2016, les personnes se rendant aux JO présentent un risque négligeable d'être infectés par le ZIKV (117).

Le risque a été évalué à partir d'un modèle mathématique, où selon le pire scénario étudié, 6 à 80 voyageurs vont être infectés pendant leur séjour, parmi les centaines de milliers attendus au Brésil, et seulement entre 3 et 37 personnes transporteront le ZIKV dans leur pays. Cette étude a permis de relativiser le risque potentiel d'infection à ZIKV des voyageurs durant la période des JO.

L'épidémie de ZIKV s'est ensuite propagée à travers le continent sud-américain. L'ensemble des pays ayant rapportés des cas d'infection à ZIKV est illustré en figure 31.

Début 2016, les pays d'Amérique du Sud confrontés à des épidémies de ZIKV étaient notamment le Brésil, Cabo Verde, la Colombie, El Salvador, la Martinique, le Panama et le Venezuela.

D'autres pays d'Amérique du Sud et Centrale ont aussi signalés des cas autochtones d'infection à ZIKV pour la première fois : la Barbade, la Bolivie, l'Equateur, le Honduras, le Guatemala, le Mexique, le Paraguay, Porto Rico, la République Dominicaine, le Suriname... mais aussi les départements français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin et Guyane).

En Colombie, le Ministère de la santé a notifié au total 20 297 cas d'infection à ZIKV au 23 janvier 2016, avec une estimation à 600 000 cas d'infection à la fin d'épidémie. D'autre part, le Cabo Verde comptait 7081 cas au 17 janvier 2016, le Ministère de la santé signalant toutefois un recul de l'épidémie (119).

Suite à l'expansion rapide et explosive de l'épidémie de zika en Amérique de Sud fin 2015, le PAHO (Pan American Health Organization) et l'OMS ont recommandé de renforcer le dispositif de surveillance du ZIKV pour mieux détecter le virus et les complications associées (120).

III.1.2.2. Situation en Amérique du Nord

En Amérique du Nord, en dehors des cas importés, le ZIKV n'était pas présent sur le territoire américain avant 2016. Le 1^{er} cas d'infection à ZIKV a été identifié en janvier 2016, sur les îles vierges américaines. Sur les territoires américains, plus de 32 601 cas d'infection confirmés ont

été enregistrés au 23 novembre 2016, dont une majorité de cas autochtones et 46 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été notifiés.

Aux Etats-Unis, 4 444 cas d'infection à ZIKV ont été recensés au 23 novembre 2016, dont 4 261 cas importés. 36 cas de transmission sexuelle du virus et 13 cas de SGB ont été décrits (121). Les états les plus concernés par l'infection à ZIKV sont la Californie, la Floride, le Maryland, le Massachussets, le New-Jersey, l'état de New-York, la Pennsylvanie et le Texas, comme présenté en figure 32 qui illustre le nombre de cas d'infection confirmé par état.

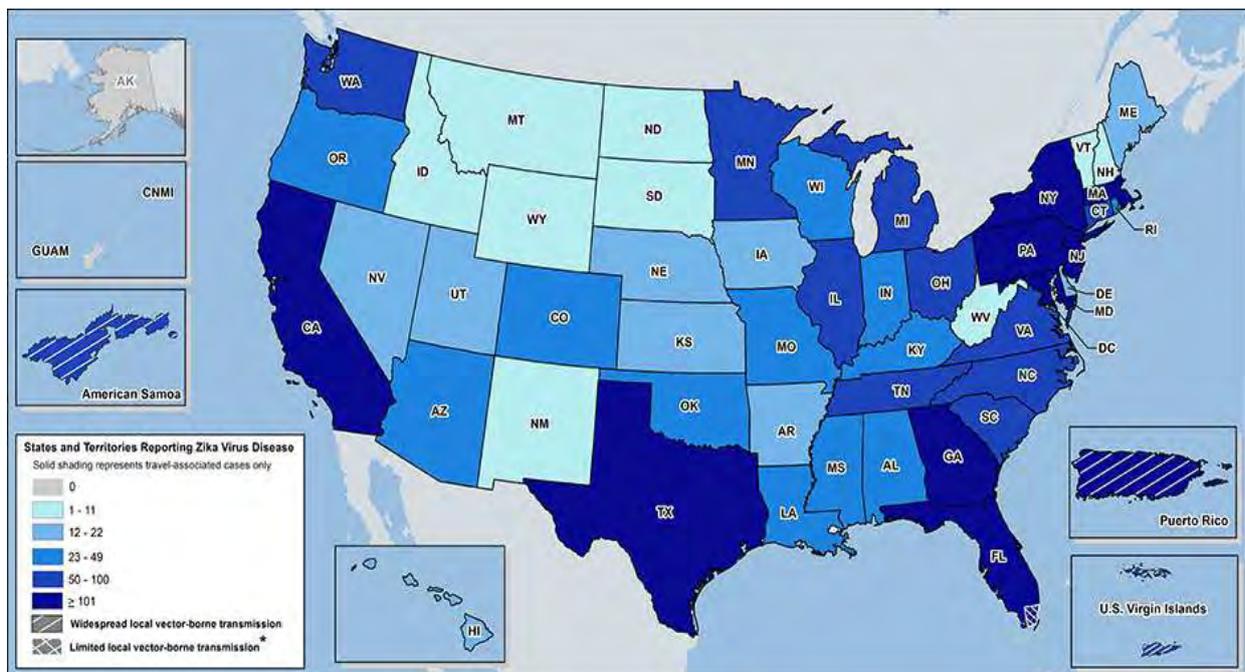


Figure 32 : Cas confirmés d'infection à ZIKV aux Etats-Unis, par état ou territoire au 23 novembre 2016 (121)

Jusqu'en juillet 2016, tous les cas d'infection à ZIKV (>1 600 cas) recensés aux États-Unis concernaient des personnes infectées par transmission sexuelle ou ayant voyagé dans des zones de circulation du virus. Les premiers cas de transmission autochtone du ZIKV sur le territoire américain ont été signalés en août 2016, en Floride. Au total, environ 184 cas confirmés d'infection à ZIKV ont été rapportés fin novembre 2016 en Floride.

Le 28 novembre 2016, un cas d'infection autochtone a été rapporté dans l'état du Texas (115).

Suite à l'épidémie d'ampleur en Amérique du Sud, le risque de propagation du ZIKV, les Etats-Unis ont jugé la situation préoccupante. En effet, les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, présents au Sud des Etats-Unis et en Floride notamment, disposent de toutes les conditions environnementales propices à leur développement dans certaines régions.

Contre l'implantation des moustiques, les Etats-Unis ont appliqué des méthodes de lutte anti-vectorielle dans les quartiers concernés par des cas d'infection à ZIKV (122). Des pulvérisations aériennes de produits phytosanitaires (notamment le Naled, produit phytosanitaire à action insecticide, de la famille des pesticides organophosphorés, et interdit dans l'Union européenne depuis 2012) sur plusieurs quartiers de la Floride, la mise à disposition dans les services sanitaires de kits de prévention et de répulsifs pour la protection des femmes enceintes.

Le Centre américain de contrôle et de prévention des maladies a émis des mesures de prévention envers les femmes enceintes et les touristes qui se rendent en Floride, en leur recommandant

d'éviter le quartier où le moustique sévit. Par ailleurs, la réalisation de tests diagnostic d'infection à ZIKV a été recommandée par le CDC pour les femmes enceintes s'étant rendues en Floride. (16)

Fin août 2016, l'autorité de santé américaine, la Food and Drug Administration (FDA), a décidé de tester les dons de sang de façon systématique dans tout le pays. Jusqu'à présent, seuls les dons de sang des zones les plus concernées par le virus étaient testés.

D'autres mesures anti-vectorielle ont été mises en place aux Etats-Unis, notamment avec l'essai d'un projet de libération de moustiques mâles génétiquement modifiés, sous l'approbation de la FDA, qui ont pour but de réduire les populations d'*Aedes*.

En Amérique du Nord et du Sud, la tendance de l'épidémie est globalement à la baisse fin 2016, même si le virus continue de circuler de manière active dans plusieurs pays du continent.

III.1.2.3. Situation aux Antilles Françaises

Suite à la circulation active du ZIKV au Brésil, les premiers cas autochtones d'infection à ZIKV ont été recensés en Martinique et en Guyane française en décembre 2015, suite à la mise en place de la surveillance renforcée du ZIKV par un réseau de médecins sentinelles.

Suite à un accroissement significatif du signalement des personnes infectées à ZIKV, la Martinique et la Guyane ont déclaré la phase épidémique en janvier 2016.

La Martinique, qui comptait 385 551 habitants selon le recensement Insee 2013, a été le département français des Antilles le plus touché par l'épidémie de ZIKV en 2016.

Plus de 35 190 cas d'infection cliniquement évocateurs d'infection à virus Zika ont été recensés durant l'épidémie.

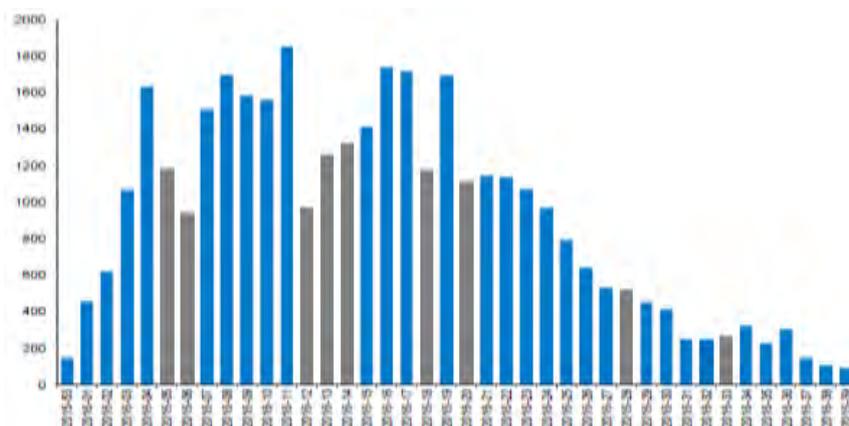


Figure 33 : Nombre estimé de cas cliniquement évocateurs d'une infection à ZIKV en Martinique par semaine de décembre 2015 à septembre 2016

L'épidémie a été déclarée en janvier 2016. Le nombre de cas cliniquement évocateurs d'une infection à ZIKV est présenté en figure 33. Dès le début de l'épidémie, le nombre de nouveaux cas par semaine a augmenté de façon exponentielle et a été très élevée entre février et mars 2016. Le pic épidémique a été atteint la semaine du 30 mai au 5 juin 2016 avec 1 140 cas d'infection recensés. Dès juin, l'épidémie a commencé à décroître, avec une diminution régulière du nombre de cas, et une stabilisation en août 2016.

Après l'observation d'une décroissance du nombre de cas cliniquement évocateurs sur plusieurs semaines consécutives (nombre de cas inférieur à 200 par semaine) sur l'ensemble du territoire, l'épidémie est déclarée terminée le 13 octobre 2016, après 10 mois d'épidémie.

Toutefois, la circulation virale reste active dans la majorité de l'île. Les mesures de prévention et de protection contre les moustiques restent d'actualité dans le territoire et doivent perdurer, comme l'a déclaré les autorités sanitaires locales (123).

Par ailleurs, la surveillance des complications associées à une infection à ZIKV reste maintenue. En effet, depuis l'émergence du virus en Martinique, des cas de complications neurologiques ont été rapportés par le système de surveillance des arboviroses. Le nombre de cas de SGB rapportés par semaine, durant l'épidémie, est présenté en figure 34. 30 cas de SGB ont été signalés dont 28 cas de SGB qui ont présenté une confirmation biologique positive au ZIKV et 2 en cours d'investigation biologique. 5 cas d'autres formes neurologiques sévères suite à une infection à ZIKV confirmée, ont été rapportés. Un cas de décès suite à un SGB imputable au ZIKV a été signalé.

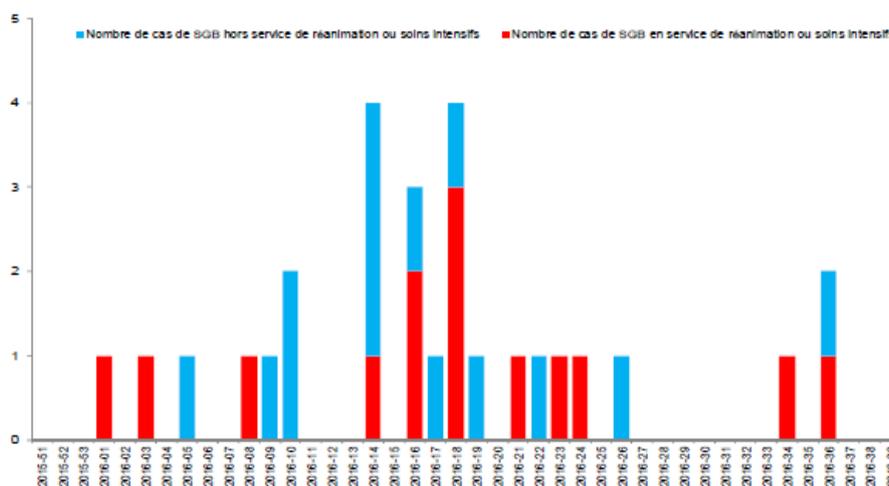


Figure 34 : Nombre de cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré par semaine en Martinique de décembre 2015 à septembre 2016

Concernant les femmes enceintes, l'infection à ZIKV a été confirmée biologiquement chez 537 femmes enceintes au 20 octobre 2016 en Martinique. L'évolution du nombre de cas d'infection chez la femme enceinte durant l'épidémie est présentée en figure 35. Une dizaine de cas de microcéphalie a été détecté sur le territoire durant l'épidémie.

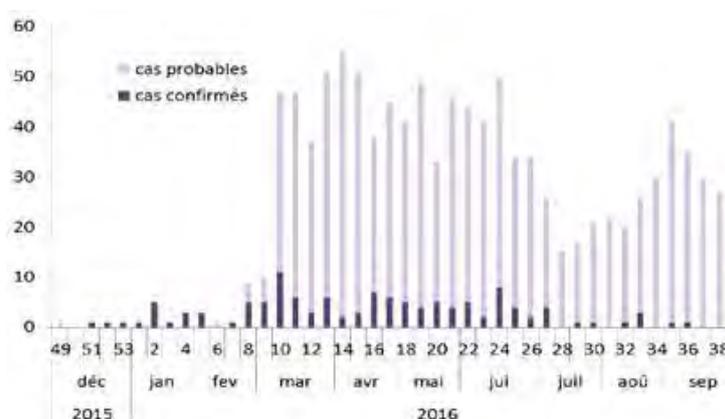


Figure 35 : Evolution du nombre de cas confirmés et probables d'infection à ZIKV chez la femme enceinte en Martinique de décembre 2015 à septembre 2016

En Guyane française, 790 cas cliniquement évocateurs d'infection à ZIKV ont été recensés. De nombreuses femmes enceintes ont, par ailleurs, été exposées au virus, avec plus de 1 100 ayant été confirmées biologiquement positives au ZIKV. En Guyane, l'épidémie de ZIKV s'est terminée en octobre 2016.

Concernant la Guadeloupe, les indicateurs de surveillance du ZIKV témoignent d'une circulation virale qui augmente progressivement depuis le signalement du 1^{er} cas autochtone d'infection à ZIKV, fin janvier 2016.

Suite à une forte augmentation des cas cliniquement évocateurs d'infection à ZIKV, l'épidémie de ZIKV a été déclarée en Guadeloupe courant avril 2016. 30 775 cas cumulés d'infection à ZIKV ont été recensés au 20 octobre 2016.

Depuis l'émergence du virus, 568 femmes enceintes ont été testées positives pour l'infection à ZIKV. Pour l'instant, aucune malformation congénitale en lien avec le virus n'a été déclarée.

Des complications neurologiques ont également été observées chez 44 patients ayant présentés un SGB. 37 cas d'infection à ZIKV ont été confirmés et 5 cas étaient en cours de confirmation biologique. L'évolution des cas rapportés de SGB de janvier 2016 à octobre 2016 est présentée en figure 36. D'autres formes neurologiques graves, autre que le SGB, ont été signalées chez 15 cas positifs au ZIKV. Un cas de myélite, en lien avec l'infection à ZIKV, a d'ailleurs été décrit (Voir partie II). Enfin, pour 12 syndromes neurologiques, dont le type n'a pas été recueilli (SGB ou autre), l'infection à ZIKV était probable ou confirmée.

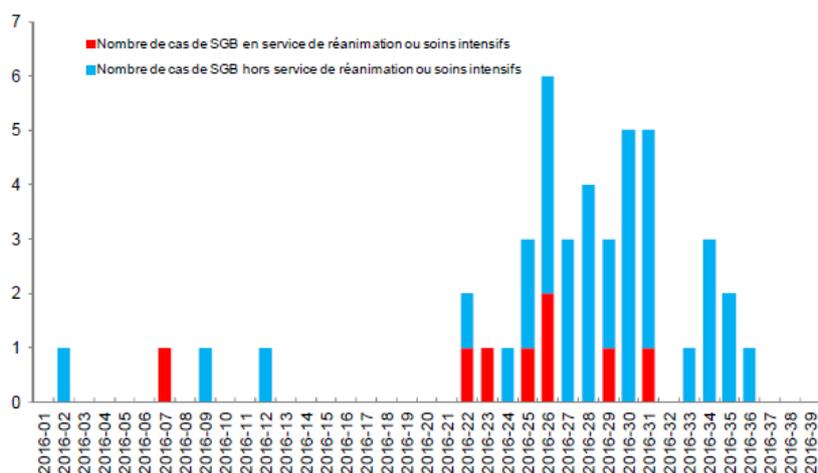


Figure 36 : Evolution du nombre hebdomadaire de cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré en Guadeloupe de janvier 2016 à octobre 2016

Suite à l'apparition de cas autochtones d'infection à ZIKV dans le département français d'Amérique, une épidémie de ZIKV a touché l'ensemble des Antilles françaises en 2016. La situation épidémiologique, au 20 octobre 2016, témoigne d'une diminution du nombre de cas cliniquement évocateurs enregistrés depuis août 2016. La décroissance de l'épidémie se poursuit. L'épidémie de ZIKV a été déclarée terminée début octobre en Guyane française et le 13 octobre en Martinique. Le tableau 13 présente le bilan des épidémies à virus Zika terminées aux Antilles-Guyane au 24 novembre 2016.

Dans ces territoires, la confirmation biologique de l'infection ne se fait plus en phase épidémique. C'est pourquoi, le nombre de cas d'infection à ZIKV correspond aux cas cumulés cliniquement évocateurs.

Tableau 13 : Bilan des épidémies terminées de ZIKV aux Antilles-Guyane au 24 novembre 2016

	Guadeloupe	Guyane	Martinique
Semaine de début d'épidémie	2016-17	2016-01	2016-03
Durée de l'épidémie	22	36	39
Semaine de fin d'épidémie	2016-38	2016-36	2016-41
Semaine du pic épidémique	2016-23	2016-17 et 19	2016-1
Nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs	28 345	9 700	35 190
Nombre cumulé de formes neurologiques sévères	67 (38)	8 (5)	37 (32)
Nombre cumulé de femmes enceintes positives au Zika virus	607	1 301	568
Nombre de décès	2	0	1

Dans ce contexte d'incertitude et face à l'épidémie de ZIKV, les autorités sanitaires ont rapidement mis en place des moyens de prévention et d'information pour lutter contre la propagation de l'épidémie et ce, notamment pour les femmes enceintes, compte tenu du risque de transmission périnatale du virus décrit.

Malgré la fin de la période épidémique dans plusieurs départements d'Outre-mer des Antilles, les autorités sanitaires ont recommandé à la population, de continuer à suivre les mesures de protection contre les piqûres de moustique.

III.1.3. Situation en Europe

En Europe, il existe un risque de propagation d'épidémie à ZIKV faible à modéré pour les pays où les moustiques *Aedes* sont implantés, notamment durant la période d'activité des moustiques (de mai à novembre en Europe), selon une évaluation des risques du bureau Europe de l'OMS. La majorité des cas d'infection à ZIKV signalés en Europe sont des cas importés, de personnes revenant de zones de circulation du virus. Depuis juin 2015 à novembre 2016, 2 007 cas de voyageurs infectés à ZIKV ont été rapportés, à travers le système de surveillance européen dans 20 pays européens (Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Irlande, Italie, Hongrie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, et Suède). Dans la même période, 99 cas d'infection à ZIKV chez la femme enceinte ont été signalés en Europe (26).

Fin août 2016, aucun cas autochtone n'a été signalé sur le continent européen. Cependant la vigilance est de rigueur car les moustiques *Aedes* sont présents sur le territoire ; l'été 2017 marquera-t-il l'apparition des premiers cas autochtones d'infection à ZIKV en Europe, comme cela a été le cas pour l'apparition de cas autochtones de chikungunya et de dengue.

III.1.3.1. Situation en France métropolitaine

En métropole, du fait de la présence de l'*Aedes albopictus*, le risque d'introduction du ZIKV est estimé réel. Néanmoins, la probabilité de l'apparition d'une épidémie en métropole est faible. L'apparition de cas isolés est plus à envisager.

Entre le 1^{er} janvier et le 24 novembre 2016, en France métropolitaine, 1 109 cas d'infection ont été confirmés biologiquement chez des personnes revenant de zones de circulation du virus Zika, dont 51 femmes enceintes et 5 cas avec des complications neurologiques. De plus, 10 cas d'infection à ZIKV par transmission sexuelle ont également été confirmés (124).

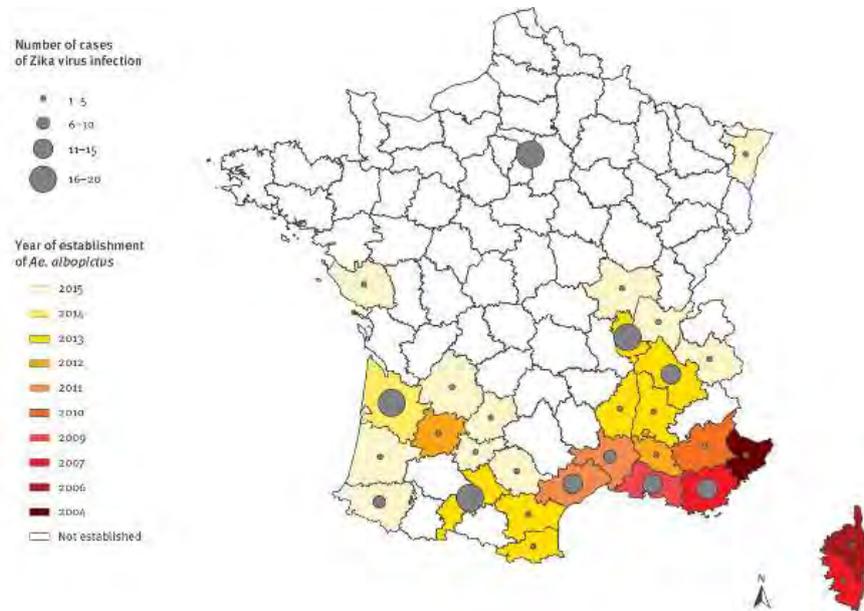


Figure 37 : Nombre de cas d'infection à ZIKV et année d'implantation de l'*Aedes albopictus* par département en France métropolitaine (124)

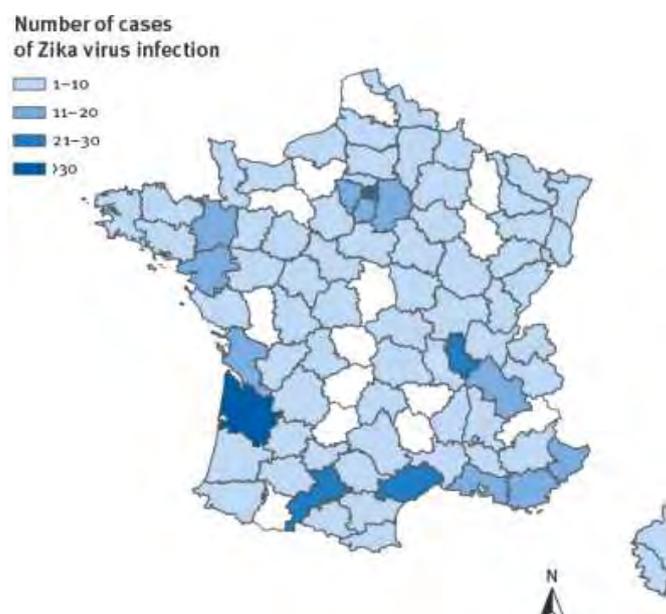


Figure 38 : Nombre de cas d'infection à ZIKV en France métropolitaine du 1^{er} janvier 2015 au 15 juillet 2016 (n= 625) (125)

La totalité des cas d'infection à ZIKV confirmés en métropole sont des cas importés, c'est-à-dire que les personnes ont été infectées dans des zones de circulation du ZIKV. Durant la période de surveillance renforcée (1^{er} mai au 30 novembre 2016), 449 cas importés d'infection à ZIKV ont été confirmés. Par ailleurs, l'InVS estime que le risque de transmission autochtone du ZIKV est relativement faible en métropole, bien que l'*Aedes albopictus* soit implanté sur le territoire.

III.2. Les dispositifs de surveillance

En France, un dispositif de surveillance des arboviroses transmises par l'*Aedes albopictus* est mis en place chaque année du 1^{er} mai au 30 novembre, conformément au plan d'anti-dissémination de la dengue et du chikungunya, pour éviter la propagation des virus par l'*Aedes albopictus* sur le territoire. Il constitue un moyen de gestion de la lutte contre le moustique. Ce dispositif est adapté à la situation entomologique et épidémiologique de la zone concernée.

En 2016, le ZIKV a été ajouté par les autorités sanitaires françaises à la liste des arboviroses du plan anti-dissémination de la dengue et du chikungunya.

Dans les départements métropolitains où le moustique *Aedes albopictus* est implanté et pendant la période d'activité du vecteur (du 1^{er} mai au 30 novembre) :

- En l'absence de transmission autochtone, le signalement et l'investigation de tout cas importé (suspect et confirmé) et autochtone confirmé de chikungunya, de dengue et de zika.
- En présence d'une transmission autochtone, le signalement de tout cas suspect autochtone doit être réalisé.

En France, les dispositifs de surveillance sont organisés différemment en métropole, dans les départements français où l'*Aedes albopictus* est implanté, et dans les DOM-TOM car le risque vectoriel est différent (34).

Il existe deux types de surveillance : la surveillance épidémiologique et la surveillance entomologique.

III.2.1. La surveillance épidémiologique

Le réseau de surveillance épidémiologique a pour objectif de détecter les cas importés d'infection à ZIKV et les éventuels foyers de transmission autochtone dans les départements où l'*Aedes albopictus* est implanté pour éviter l'apparition d'une transmission autochtone du ZIKV.

La déclaration de l'infection à ZIKV se fait de la même façon que les autres arboviroses en France métropolitaine. L'infection à virus Zika est inscrite dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France depuis le 2 février 2016, suite aux recommandations du HCSP. La fiche de déclaration obligatoire est disponible en document annexe 4.

L'objectif du dispositif de signalement accéléré est de prévenir et de limiter la circulation autochtone du virus mais aussi de guider les mesures de prévention et de lutte anti-vectorielle à suivre.

En France, le réseau de surveillance est mis en place du 1^{er} mai au 30 novembre et est basé sur un dispositif de surveillance renforcée et un dispositif de signalement accéléré, présenté en figure 39, des cas suspects importés et des cas confirmés à l'Agence régionale de santé (ARS) par un réseau de médecins généralistes sentinelles (126). Ce signalement est obligatoire, avant même la confirmation biologique, sur l'ensemble du territoire. En effet, les premiers cas importés pourraient passer inaperçus étant donné le caractère asymptomatique de l'infection.

CIRCUIT DE SIGNALEMENT DES CAS DE DENGUE ET CHIKUNGUNYA ET ZIKA du 1^{er} mai au 30 novembre Période d'activité en zone de vector (Aedes albopictus)

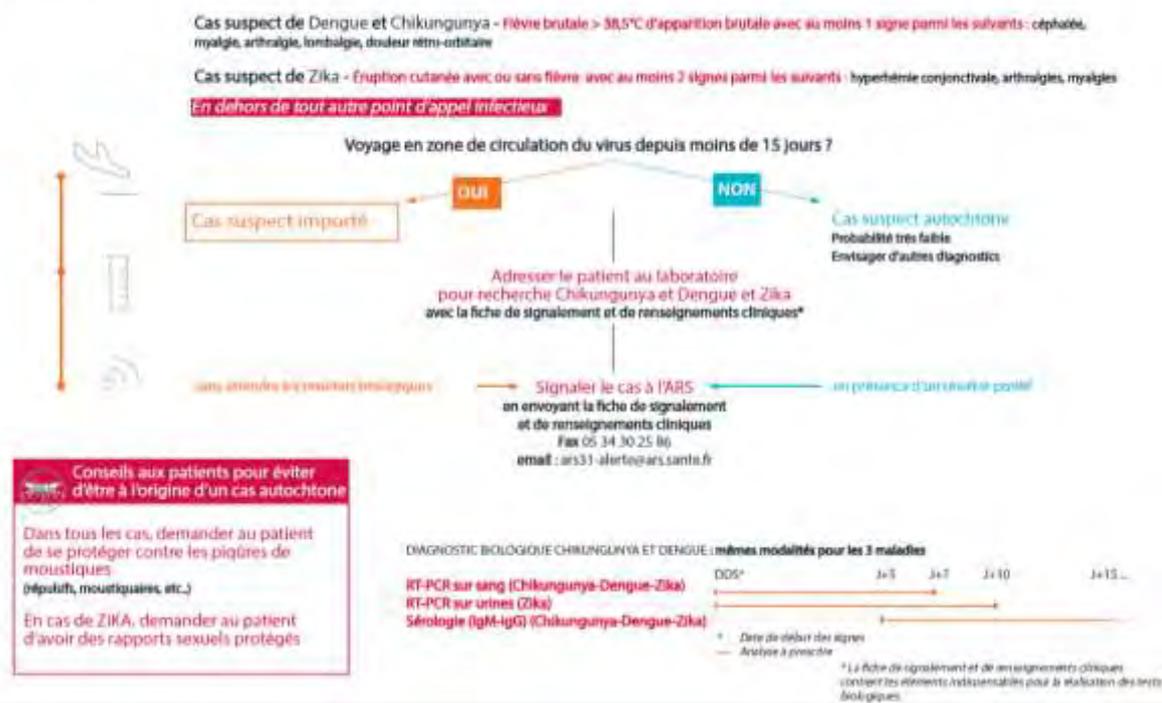


Figure 39 : Circuit de signalement des cas de dengue, chikungunya et zika en France métropolitaine du 1^{er} mai au 30 novembre (126)

Après le signalement d'un cas suspect, une investigation épidémiologique et entomologique autour du cas est menée par l'InVS / ARS. Tout cas suspect doit faire l'objet d'une confirmation biologique par RT-PCR sur prélèvement sanguin et/ou urinaire selon la date de début des signes. Suite à l'investigation, des mesures adéquates de lutte anti-vectorielle autour du cas sont effectuées, si cela s'avère nécessaire.

Afin de maîtriser l'épidémie actuelle de ZIKV, l'InVS a aussi mis en œuvre un dispositif de surveillance des cas d'infection à ZIKV importés et confirmés biologiquement. Ce dispositif permet de recenser le nombre de cas d'infection à ZIKV importés et il aide à définir les actions préventives à mettre en place en métropole. Une infection à ZIKV doit être suspectée devant les critères clinico-épidémiologiques présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Critères clinico-épidémiologiques pour la suspicion d'une infection à ZIKV

Tableau clinique	Critères épidémiologiques
Exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre	Voyage dans un pays où circule le ZIKV dans les 15 jours précédant les signes (Pacifique, Amériques sub-tropicale, Asie du Sud-Est)
ET	ET / OU
Au moins deux signes cliniques associées, en l'absence d'autres étiologies : -Hyperhémie -Arthralgies -Myalgies	Plusieurs cas répondant au même tableau cliniques regroupées de façon spatio-temporelle

Par ailleurs, un dispositif de surveillance spécifique des complications associées à une infection à ZIKV a été mis en place pour recenser et mieux connaître les complications éventuelles.

La surveillance des infections à ZIKV pendant la grossesse et leurs conséquences chez le nouveau-né a été mise en place en collaboration avec les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Les complications neurologiques graves telles que le syndrome de Guillain-Barré font aussi l'objet d'une surveillance spécifique.

III.2.2. La surveillance entomologique

La surveillance entomologique correspond au suivi des populations de moustiques vecteurs autochtones et elle vise à détecter l'activité du moustique afin d'agir le plus tôt pour ralentir la propagation de son implantation géographique.

Les objectifs de la surveillance sont multiples : suivre l'évolution spatio-temporelle des populations des *Aedes*, évaluer l'efficacité des actions de lutte anti-vectorielle...

La surveillance renforcée des vecteurs est mise en place chaque année, durant la période d'activité du moustique (du 1^{er} mai au 30 novembre), dans les départements métropolitains où le vecteur est implanté (34).

III.3. Les moyens de lutte contre le virus Zika

Dès fin 2015, une épidémie mondiale de virus Zika est rapportée. La réponse sanitaire s'est donc organisée dans de nombreux pays. Une stratégie de réponse internationale contre le virus Zika a été lancée par l'OMS et ses partenaires sous le nom de plan de riposte stratégique. Cette stratégie inclut les dernières informations sur le virus et les ressources nécessaires pour lutter contre le ZIKV ; le plan cible particulièrement les moyens de prévention et la prise en charge des complications.

Ce plan de riposte définit 4 objectifs principaux pour la prévention et la prise en charge des complications de l'infection :

- Détection
- Prévention
- Soins et soutien
- Recherche

À ce jour, un budget s'élevant à 122,1 millions de dollars est nécessaire pour mettre en œuvre efficacement ce plan de riposte contre le virus Zika, de juillet 2016 à décembre 2017 (127).

De façon générale, les moyens de lutte disponibles contre le ZIKV sont multiples. Ils doivent être adaptés au contexte épidémiologique du territoire. Ces moyens reposent sur la lutte anti-vectorielle contre les moustiques vecteurs ainsi que sur des mesures de prévention par la protection individuelle et collective.

III.3.1. La lutte anti-vectorielle

La lutte anti-vectorielle correspond à la lutte contre les moustiques vecteurs de maladie et a pour objectif de diminuer la prolifération des moustiques. Elle comprend des moyens d'actions contre les moustiques adultes et les gîtes larvaires.

Bien que la pulvérisation d'insecticides pour lutter contre le moustique adulte constitue la preuve la plus visible d'actions des pouvoirs publics, l'élimination des gîtes larvaires est l'intervention la plus efficace pour protéger les populations, selon l'OMS.

En France, la démoustication est encadrée par deux textes (loi de 1964 et décret de 1965), revus dans le cadre de la loi du 13 août 2004 et de son décret d'application du 30 décembre 2005. Le ministère de la santé est chargée de déterminer les zones de mise en place de la lutte anti-vectorielle, en fonction de la présence de maladies transmises par les moustiques et/ou de l'implantation des vecteurs. La lutte contre le moustique est donc mise en place notamment, « *dans les départements où est constatée (...) l'existence de conditions entraînant le développement de maladies humaines transmises par l'intermédiaire d'insectes et dont la liste est fixée par arrêté du ministre en charge de la santé, dans les départements où est constatée l'existence de conditions entraînant un risque de développement de maladies transmises par le moustique vecteur et constituant une menace pour la santé de la population* », comme défini dans le cadre réglementaire français (128).

La lutte anti-vectorielle vise à réduire les populations de moustiques par deux moyens :

- la suppression des gîtes larvaires par l'élimination mécanique et biologique

Les *Aedes* pondent leurs œufs dans l'eau, dans tout type de récipient constituée d'eau stagnante, essentiellement autour des habitations. Ces lieux, dans lesquelles les larves se développent, sont appelés gîtes larvaires.

La suppression de toute source potentielle de gîtes larvaires, au domicile et autour, est donc indispensable. Tout récipient susceptible de retenir les eaux de pluie et de contenir des eaux stagnantes (vases, soucoupes de pots de fleurs, gouttières, pneus, bâches plastiques, arrosoirs, jeu d'enfants, gouttières...) doit être vidé régulièrement ou protégé. La lutte antilarvaire doit être appliquée si besoin à travers la mobilisation de la communauté. De nombreux flyers ont informé la population pour permettre d'identifier les gîtes larvaires, et donc de les supprimer pour ralentir la propagation des moustiques.

Lorsque la suppression des gîtes n'est pas possible, la pulvérisation ciblée de traitements larvicides à effet rémanent sur les gîtes des moustiques *Aedes*, à l'intérieur des maisons et éventuellement, autour de celles-ci est à envisager.

Cette mesure constitue la principale intervention de lutte anti-vectorielle pour une riposte immédiate (129).

- la lutte contre les moustiques adultes

La lutte contre les moustiques adultes repose sur la pulvérisation de biocides. Cette méthode reste le moyen le plus efficace pour lutter contre le virus et elle a déjà fait ses preuves dans le contrôle d'autres arboviroses.

La pulvérisation d'insecticides, recommandée seulement dans les situations d'urgence, est surtout efficace si elle est effectuée à l'aube et au crépuscule, moments où l'activité des moustiques est la plus élevée, et si les moustiques ne présentent pas de résistance au traitement utilisé. En effet, cette stratégie reste limitée par les problèmes de résistance des vecteurs et de l'urbanisation des zones densément peuplées, qui contraint de limiter l'utilisation de produits biocides.

En France métropolitaine, le traitement adulticide est effectué de façon ponctuel, au cas par cas, en respectant un cadre strict et contraignant. Le plan antidissémination des arboviroses prévoit le recours à des mesures de démoustication ciblées autour du domicile de la personne infectée, si cela s'avère nécessaire pour limiter la transmission vectorielle du virus. De plus, l'information de la population est faite pour le renforcement de la protection individuelle autour des cas. (Entourage, quartier...)

Pour les cas suspects importés ou autochtones, des actions de LAV sont réalisées sans attendre la confirmation biologique. Si le cas est confirmé, des actions renforcées peuvent être réalisées, si celles-ci sont justifiées.

D'autres moyens prometteurs de lutte anti-vectorielle ont été étudiés dans le cadre de la riposte à l'épidémie de ZIKV de l'OMS, pour élargir les moyens de lutte contre les moustiques *Aedes*. Ces nouveaux moyens alternatifs ont la capacité de réduire les populations de vecteurs et/ou la multiplication du virus à des niveaux minimums, et donc de prévenir la transmission.

La réduction des populations de moustiques par manipulation génétique a été testée. La modification génétique engendre une progéniture non viable donc une réduction de la population de moustiques. Des essais, menés aux îles Caïmans, ont montré une baisse importante de la population de moustiques *Aedes aegypti*. Le Groupe consultatif de l'OMS a recommandé la réalisation d'autres essais sur le terrain et des évaluations des risques sanitaires pour estimer l'impact de ce dispositif sur la transmission de l'infection à ZIKV (130). Cette méthode doit faire ses preuves à plus grande échelle.

D'autres méthodes biologiques de lutte ont été effectuées dans certains pays touchés par le ZIKV. Au Salvador, des poissons mangeurs de larves ont été introduits dans des récipients où l'eau stagnante est stockée, dans l'objectif d'éliminer les gîtes larvaires (130). Une autre technique mise au point consiste à effectuer un lâcher de moustiques porteurs de bactéries du genre *Wolbachia*, qui réduit la capacité des moustiques à transmettre les virus. Cette stratégie consiste à établir la bactérie dans les populations locales d'*Aedes*, pour bloquer la transmission du virus de manière persistante (129). Des lâchers ont été effectués à plusieurs endroits, notamment en Australie, au Brésil, en Indonésie et au Vietnam, dans le cadre de stratégies de lutte contre la dengue (131).

III.3.2. Mesures de prévention

La prévention contre les piqûres de moustiques passe par l'adoption de mesures de protection individuelle et des actions de prévention collective qui appellent une mobilisation de l'ensemble de la population, des professionnels de santé et des pouvoirs publics. Ces mesures de protection et de prévention doivent être massivement promues.

III.3.2.1. Protection individuelle contre les piqûres de moustiques

La protection individuelle consiste à se protéger des piqûres des moustiques vecteurs du ZIKV, notamment pour les personnes se rendant, habitant ou revenant d'une zone où circule le ZIKV. Ces mesures sont essentielles pour réduire le risque d'exposition au ZIKV mais aussi la contamination d'autres moustiques.

Les moyens de protection individuelle contre les piqûres de moustiques associent plusieurs types de mesures applicables, détaillées ci-dessous :

- le port des vêtements longs et couvrants,

Le port de vêtements longs couvrants notamment en début et en fin de journée où le vecteur est plus actif doit être privilégié pour maximiser la protection contre les piqûres. De plus, les vêtements peuvent être imprégnés de répulsifs.

- l'utilisation de répulsifs cutanés,

Sur les parties découvertes du corps, des répulsifs cutanés peuvent être appliqués en respectant les conditions d'utilisation. Seulement certains répulsifs sont recommandés chez la femme enceinte, présenté dans le tableau 13, et chez l'enfant. Pour la France, la liste des produits répulsifs est disponible dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire recommandations aux voyageurs 2016 et sur le site du ministère chargé de la Santé.

Par ailleurs, il est recommandé que les personnes infectées à ZIKV ainsi que leurs proches et le voisinage se protègent efficacement des piqûres de moustiques, pendant les 7 jours après le début des symptômes, pour limiter le cycle de transmission vectorielle et pour éviter toute piqûre de moustique contaminé.

- l'utilisation de moustiquaires imprégnées de répulsifs,
L'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïdes constitue un autre moyen de protection autour de l'habitat, tout comme, l'utilisation de diffuseurs électriques ou autre système imprégné d'insecticides.

- l'utilisation de mesures d'appoints,
Dans l'habitat, des insecticides ou des répulsifs en diffuseurs électriques ou en bombes peuvent être employés. A l'extérieur, des tortillons fumigènes peuvent être utilisés autour des ouvertures.

Ces mesures de protection contre les piqûres de moustiques sont particulièrement importantes à respecter pendant la grossesse.

III.3.2.2. Protection collective contre les piqûres de moustiques

Outre les moyens de protection individuelle, des mesures de protection collective ont pour objectif l'élimination des gîtes larvaires par l'adoption de gestes par la population
La protection collective passe par la mobilisation de la population, facteur indispensable pour lutter efficacement contre les moustiques en milieu urbanisé, notamment en période épidémique. Des campagnes de communication et de sensibilisation doivent être régulièrement réalisées, afin de faire comprendre à la population l'importance des gestes à suivre contre les moustiques. Un flyer de sensibilisation aux gestes à suivre par la population des autorités sanitaires guadeloupéenne est présenté en figure 39.



Figure 40 : Mesures de protection individuelle et collective à suivre contre le ZIKV en Guadeloupe (132)

III.3.3. Recommandations sanitaires

Pour informer la population, des recommandations sanitaires sont émises par les autorités de santé via la diffusion de messages par les médias et via les professionnels de santé, sur la base des données scientifiques disponibles. Ces recommandations renseignent et sensibilisent sur les risques potentiels du ZIKV envers les populations à risque (femmes enceintes, voyageurs...), sur les gestes à suivre pour se protéger des moustiques dans les zones à circulation active du virus...

En France, début 2016, le HCSP a émis des recommandations visant à une meilleure connaissance du virus Zika et de ses complications, la mise en place de mesures de prévention par la protection individuelle et collective contre les piqûres des moustiques vecteurs (27).

III.3.3.1. Recommandations aux femmes enceintes

Chez les femmes enceintes, l'infection à ZIKV est particulièrement à risque du fait d l'infection congénitale à ZIKV. Suite à l'augmentation de cas de malformations du nouveau-né, il a été conseillé aux femmes enceintes vivant ou en voyage, dans des zones de circulation du virus, de se protéger des piqûres de moustiques par tous les moyens disponibles et ce, particulièrement au cours des deux premiers trimestres de leur grossesse. Il est nécessaire que chaque femme enceinte respecte les mesures de protection contre les piqûres, consulte son médecin en cas de symptômes évocateurs d'infection et que le suivi de la grossesse soit régulier, en cas de circulation du ZIKV sur le territoire.

En France, le HCSP, dans un avis du 20 janvier 2016, a renforcé en particulier les mesures d'information et de prévention à destination des femmes enceintes (103).

La femme enceinte doit être informée des bonnes pratiques relatives à l'utilisation des répulsifs. Les répulsifs cutanés, dont l'efficacité et la sécurité des substances actives sont prouvées par les autorités françaises, et pouvant être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante sont listés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Répulsifs cutanés destinés à la femme enceinte (133)

Substances actives	Dénomination	Concentration
DEET	N ₁ ,N-diéthyl-m-toluamide	20% à 30%
IR3535	N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle	20%
Icardine	Carboxylate de Sec-butyly 2-(2hydroxyéthyl) pipéridine-1	20 %

(Cette liste est indicative et n'est pas exhaustive.)

En raison du risque de malformations du fœtus, le report ou l'annulation du voyage dans les territoires où circule le ZIKV, a aussi été conseillé aux femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, par les autorités sanitaires internationales. Une consultation préalable avant leur départ, avec un médecin ou une sage-femme est recommandée pour s'informer des risques encourus en cas d'infection à ZIKV et des moyens de protection individuelle.

En cas de non report du voyage, il a été conseillé aux femmes enceintes :

- de se protéger par les moyens de protection individuelle disponibles
- de consulter un médecin en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection à ZIKV, pendant leur voyage ou au retour.

Il a aussi été recommandé aux femmes enceintes ou ayant des projets de grossesse, de suivre les mesures de prévention de la transmission sexuelle du virus, en évitant tout rapport sexuel non protégé et/ou en se protégeant lors de rapports avec un partenaire susceptible d'avoir été infecté ou exposé au virus.

De plus, le HCSP a formulé des recommandations sur les modalités de suivi pour la prise en charge médicale des nouveau-nés et des nourrissons nés de mères ayant présenté ou ayant pu présenté une infection à ZIKV durant la grossesse (134). Un renforcement du suivi médical des femmes enceintes à risque a été recommandé.

En cas de suspicion d'infection à ZIKV chez une femme enceinte, la recherche du ZIKV doit être réalisée, en plus du bilan infectieux habituel (éliminant les principaux diagnostics différentiels).

-une RT-PCR pour la recherche du ZIKV dans le sang et dans les urines ou sérologie et séroneutralisation, en fonction de la date de début des signes.

- de retour et/ou en zone d'endémie de la dengue ou du chikungunya : une RT-PCR et une sérologie du DENV ou du CHIKV est réalisée;

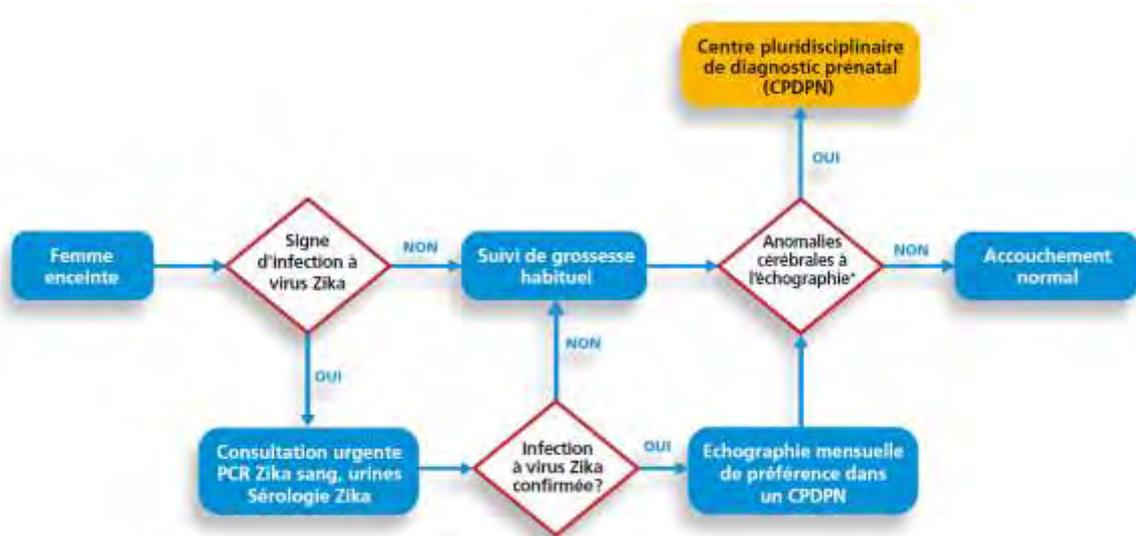


Figure 41 : Renforcement du suivi médical et de la prise en charge des femmes enceintes (27)

Si le diagnostic d'infection à ZIKV est confirmé chez la femme enceinte, un suivi spécifique de la grossesse doit être mis en place comportant, entre autres, une échographie mensuelle pour la recherche d'anomalies fœtales.

III.3.3.2. Recommandation aux voyageurs (135) (136)

En zone d'endémie du ZIKV, les autorités sanitaires recommandent aux voyageurs de suivre les mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques. L'information sur les mesures de protection à suivre est donc essentielle pour les voyageurs se rendant dans ces régions. Les recommandations sur les moyens de protection ont donc été diffusées dans les avions en direction et au retour de zones endémiques, dans des spots télévisés, à travers des affiches et flyers et sur internet (site des autorités sanitaires, gouvernementaux...). Un flyer de Santé Publique France est présenté en figure 42. Il rappelle aux voyageurs les bons gestes à suivre contre les arboviroses et notamment l'infection à virus Zika.



Figure 42 : Recommandations sanitaires aux voyageurs (137)

Concernant les zones où les moustiques vecteurs sont implantés et donc à risque de circulation du ZIKV, comme la France, pour éviter l'introduction et la propagation du virus, les recommandations émises pour les voyageurs, de retour d'une zone d'épidémie, sont les suivantes :

- il est nécessaire de se protéger des piqûres de moustiques pendant au moins une semaine à 10 jours après la date de retour.

En cas de survenue d'une éruption cutanée éventuellement associée à une fièvre, à des douleurs musculaires ou à de la fatigue, il est nécessaire :

- de consulter rapidement un médecin, en particulier en cas de grossesse, en lui indiquant les pays préalablement visités,
- de continuer à se protéger efficacement des piqûres de moustiques, en cas d'infection à ZIKV confirmée, pour éviter de contaminer les moustiques et son entourage.

III.3.3.3. Recommandations sanitaires liées à la transmission sexuelle du ZIKV

Au vu des observations scientifiques montrant le risque de transmission sexuelle du virus Zika, des recommandations sont apparues au cours de l'année 2016, par principe de précaution. Ces recommandations ont été mises à jour régulièrement pour prendre en compte l'évolution des connaissances sur la détection du ZIKV dans le sperme.

Dès février 2016, l'abstinence et/ou le port du préservatif, en cas de rapports sexuels avec un homme revenant d'une zone d'endémie du ZIKV, pendant au moins 4 semaines, après la date de retour, a été recommandé par les autorités sanitaires internationales ainsi que le HCSP en France (138).

Suite à la confirmation de l'hypothèse de transmission sexuelle du ZIKV, le délai de recommandation de port du préservatif et/ou d'abstinence sexuelle est passé de 4 semaines à 8 semaines : « Les personnes revenant de zones où le ZIKV sévit doivent s'abstenir de relations sexuelles ou doivent se protéger pendant au moins huit semaines », selon l'OMS.

Avec l'apport de données plus précises sur l'excrétion prolongée du ZIKV dans le sperme à l'été 2016, les recommandations ont été révisées. Le délai de protection et/ou d'abstinence sexuelle, s'est étendu à 6 mois chez l'homme infecté à virus Zika.

Par ailleurs, l'OMS a recommandé aussi par précaution, 6 mois de protection et/ou d'abstinence sexuelle pour les voyageurs revenant de zones d'endémie du virus, même pour les personnes ne présentant pas de signes d'infection à ZIKV. Selon l'OMS, il faut faire preuve de vigilance concernant la transmission sexuelle du ZIKV car celle-ci est plus répandue que prévue.

Les partenaires des femmes enceintes vivant et/ou revenant de régions où la transmission locale du virus Zika est avérée, doivent adopter des pratiques sexuelles à moindre risque ou s'abstenir pendant toute la durée de la grossesse. De la même façon, les partenaires des femmes qui envisagent une grossesse, vivant et/ou revenant de région à transmission active de ZIKV, doivent se protéger et/ou s'abstenir de toute pratique sexuelle pendant au moins huit semaines après leur retour. Si de plus, le partenaire masculin présente des signes cliniques d'infection à ZIKV, une durée de protection d'au moins 6 mois est conseillée (138,139).

III.3.3.4. Sécurité transfusionnelle

Dans l'état actuel des connaissances sur les modes de transmission du ZIKV, le virus peut présenter un risque pour la sécurité transfusionnelle.

Suite à la suspicion de transmission par transfusion sanguine du ZIKV au Brésil, des recommandations de prudence ont été émises, en février 2016, par les autorités sanitaires notamment l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) et la FDA, pour garantir la sécurité transfusionnelle.

Des mesures de sécurisation des produits sanguins et de restriction des donneurs de sang ont été prises par l'OMS, par principe de précaution, pour réduire le risque de transmission sanguine du virus.

Dans les régions à transmission active de ZIKV, un dépistage moléculaire du virus chez tous les donneurs a été mis en place depuis février 2016 (140).

De plus, les donneurs de sang présentant des antécédents de signes cliniques d'infection à ZIKV ou étant positifs biologiquement au ZIKV et les personnes ayant eu un rapport sexuel avec un homme infecté à ZIKV font l'objet d'une contre-indication temporaire de 28 jours de la chaîne de dons du sang.

Dans les autres régions, les donneurs correspondant aux critères définis et revenant de zones où sévit le ZIKV font l'objet d'une contre-indication au don temporaire d'une période de 28 jours à compter de leur date de départ de la zone d'endémie.

III.3.3.5. Autres recommandations

En France, des mesures de prévention de report du don de sang et au don de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononuclées vis-à-vis du risque d'infection à ZIKV s'est appliquée ; elle a été mise en place par l'agence de la biomédecine.

Des mesures similaires concernant le don d'organes et de tissus ont aussi été prises.

Des mesures concernant la sélection des donneurs ont été mises en place :

- Pour les zones à circulation active du virus (départements français d'Amérique) :

Si l'état de santé du receveur le permet, le don sera repoussé à 28 jours après la fin de la période épidémique.

Si l'état de santé du receveur ne permet pas de reporter le don selon l'avis du médecin, la balance bénéfice-risque, prenant en compte le risque lié à l'immunosuppression, sera évaluée et la détection du virus Zika par RT-PCR est effectuée sur le plasma et les urines prélevés le jour du don (140).

- Pour la métropole :

Les donneurs ayant voyagé récemment dans une région où circule le ZIKV (retour inférieur à 28 jours) ou les donneurs n'ayant pas voyagé mais ayant eu des rapports sexuels avec une personne infectée à ZIKV ou qui ont voyagé dans une zone de circulation du virus, l'antécédent de séjour est recherché.

Le don fait l'objet d'un report de 28 jours si un risque potentiel d'infection est identifié et, si l'état de santé du receveur permet ce report.

Ces mesures de prévention ont évolué en fonction de l'avancée des connaissances sur le virus et de la liste des pays concernés par la circulation active du ZIKV.

Pour les personnes concernées par l'Aide Médicale à la Procréation (AMP) par insémination artificielle, par fécondation *in vitro* ou par transfert d'embryons congelés, ainsi que pour celles qui sont concernées par la préservation de la fertilité et par le don de gamètes, des recommandations sanitaires ont été émises par l'agence de biomédecine :

- Pour les départements français d'Amérique :

Le report systématique de la tentative d'AMP est recommandé, dans l'attente de nouvelles données scientifiques. De la même façon, l'activité de dons de gamètes a été interrompue en l'attente de nouvelles connaissances. Pour la préservation de la fertilité, la cryoconservation des gamètes ou des tissus germinaux celle-ci reste envisageable après avis de l'équipe médical et la réalisation de tests biologiques.

- Pour la métropole :

Pour les personnes revenant d'une zone d'épidémie et souhaitant réaliser une AMP ou être pris en charge pour une préservation de la fertilité, un report de la prise en charge au-delà de 28 jours après le retour de la zone d'épidémie. Les personnes revenant de zones d'épidémie sont exclues provisoirement de la chaîne de don de gamètes par mesure de précaution, et ce dans l'attente de nouvelles connaissances.

IV. Perspectives

IV.1. Devenir de l'épidémie

Concernant le devenir de l'épidémie de ZIKV, une étude a analysé la dynamique de l'épidémie de ZIKV en Amérique du Sud, afin d'évaluer les risques à long-terme (140). Selon cette dernière, la pandémie de fièvre zika pourrait évoluer selon trois scénarios:

- **Extinction de l'épidémie** : L'épidémie de ZIKV en Amérique du Sud, pourrait s'éteindre d'elle-même dans les deux à trois années à venir avec l'accroissement de l'immunisation post-infectieuse et protectrice de la population. La prochaine épidémie de ZIKV n'apparaîtrait alors que dans une dizaine d'années lorsqu'une part importante de la population ne serait pas ou insuffisamment immunisée. Entre temps des cas sporadiques d'infection à ZIKV pourraient continuer à être rapportés, sans toutefois l'apparition de nouvelle vague épidémique. Cette évolution serait similaire à celle des autres épidémies à Flavivirus (140).

- **Extension de l'épidémie**. Cette hypothèse serait très probable du fait des possibilités d'expansion géographique du virus. Le virus a déjà très largement étendu sa distribution géographique ces dernières années. Depuis l'été 2016, les risques d'extension de la circulation du ZIKV aux Etats-Unis ou dans plusieurs régions européennes sont importants. En effet, ces zones géographiques correspondent à de potentiels lieux d'émergence de certaines arboviroses, en particulier pour les zones où l'*Aedes albopictus* est implanté. Les nombreux signalements de cas importés d'infection à ZIKV en Europe et aux Etats-Unis qui pourraient contaminer les moustiques et ainsi, potentiellement transmettre le virus à l'homme, inquiètent donc. La transmission vectorielle active du virus a été observée aux Etats-Unis, avec l'apparition des premiers cas autochtones d'infection à ZIKV à l'été 2016. Plus récemment, la circulation du ZIKV s'est entendue à l'Asie du Sud-Est, avec un risque de propagation épidémique en Asie-Pacifique hautement probable, selon l'OMS.

- **l'endémisation** du virus dans les pays concernés par des épidémies de ZIKV et possédant des conditions propices au vecteur est aussi une possibilité. Plusieurs cas d'infection isolées ont été rapportés dans des pays concernés préalablement par une épidémie à ZIKV. Tout comme la dengue ou encore le chikungunya, la persistance de cas isolés pendant plusieurs années sur des territoires où le vecteur est implanté, est probable.

Pour conclure, l'épidémiologie récente du ZIKV pourrait suivre une évolution semblable à celle des autres arboviroses, la dengue et le chikungunya, selon l'OMS. En effet, ces deux arbovirus ont également émergé, dans un premier temps, en Afrique avant de se propager sur le continent asiatique, puis de façon soudaine et rapide à d'autres régions du monde, entraînant des épidémies d'ampleur. L'introduction récente du ZIKV dans différentes zones géographiques où le virus n'avait jamais circulé auparavant témoigne du fait que le virus pourrait continuer de se propager dans les régions où les vecteurs sont présents, risquant d'entraîner des flambées épidémiques au sein de populations immunologiquement naïves.

IV.2. Amélioration des moyens de lutte

En réponse à l'urgence de santé mondiale décrétée par l'OMS concernant l'épidémie de ZIKV, la recherche pour le développement d'un vaccin contre le ZIKV a été initiée.

Dès avril 2016, l'OMS a indiqué que plus d'une vingtaine de laboratoires et d'agences de recherche travaillaient sur le développement d'un vaccin, avec pour objectif la disponibilité d'un vaccin d'ici 2018, ce qui reste théorique. En juillet 2016, un profil de cible de vaccins contre le ZIKV, publié par l'OMS, a permis de définir les caractéristiques idéales, tels que la sécurité, la durée de la protection et le nombre de doses nécessaires pour orienter les recherches dans l'obtention d'un vaccin efficace contre le ZIKV (112). Les personnes ciblées par un vaccin seraient notamment les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer, pour prévenir les malformations fœtales dues au virus (141).

Des essais précliniques ont déjà permis d'étudier plusieurs vaccins candidats contre le ZIKV. Différentes approches vaccinales sont actuellement testées (liste ci-dessous non exhaustive) :

- un vaccin purifié à base de virus Zika inactivé (ZPIV) :

Les particules virales sont inactivées et le virus ne peut se répliquer.

Ce vaccin candidat est basé sur une approche similaire de vaccins expérimentaux contre l'encéphalite japonaise ou le virus de la dengue. Des essais collaboratifs de l'Institut national américain de l'allergie et des maladies infectieuses (NIAID) et du l'Institut Walter Reed Army of Research sont en cours (142).

-un vaccin à base de virus recombinant vivant atténué :

Le développement de ce vaccin repose sur une stratégie similaire de vaccination étudiée pour le virus de la dengue (Dengyaxia®). Cette approche a été probante pour le virus de la dengue, avec un vaccin qui a permis d'induire une réponse immunitaire avec sécurité. Ce type de vaccin expérimental pour le DENV est en cours d'essai clinique de phase 3 en 2016.

- un vaccin « ADN » candidat obtenu par manipulation génétique :

Ce vaccin contre le ZIKV a été développé à partir d'une stratégie développée expérimentalement pour un vaccin contre le West Nile Virus. Ce vaccin contient un plasmide qui contient des gènes codant pour les protéines du ZIKV. Il est développé par l'Institut Walter Reed Army of Research en collaboration avec le laboratoire Sanofi Pasteur et du NIAID. Le vaccin a été testé durant des essais précliniques sur le singe rhésus et sans l'apparition d'effet clinique adverse. La phase I de l'essai clinique du vaccin a débuté en juillet 2016, sur 80 volontaires sains âgés de 18 à 35 ans (142). La phase II devrait être lancée début 2017 si l'innocuité du vaccin et sa capacité à produire une réaction immunitaire durant la phase I, sont favorables (111).

- un vaccin basé sur un vecteur adénovirus recombinant exprimant la protéine d'enveloppe du virus Zika (protéine E) :

Ce vaccin utilise la reconnaissance de l'antigène E (protéine de l'enveloppe du virus) comme antigène pour neutraliser le virus en induisant des anticorps neutralisants (142).

Pour le vaccin contre le virus Zika, des recherches sont encore nécessaires mais la recherche pour le développement d'un vaccin a rapidement mobilisé la communauté scientifique depuis 2015. Néanmoins, à l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin commercialisé contre le virus Zika. Plusieurs vaccins candidats ont déjà été testés chez la souris. Un essai clinique chez l'homme a été mis en place dès juillet 2016, suite à un accord de la FDA. D'autres essais cliniques chez l'homme sont prévus en 2017.

Le développement des vaccins contre le virus du chikungunya et de la dengue peuvent être pris en exemple :

Un vaccin contre le virus de la dengue a été autorisé dans certains pays, le Dengvaxia® mis au point par le laboratoire Sanofi Pasteur. Au moins 5 autres vaccins candidats contre cette infection sont en cours de développement clinique, dont 2 vaccins entrés dans les essais de phase III, au début de l'année 2016. Le Dengvaxia® est le premier vaccin à être autorisé pour la prévention de la dengue. Ce vaccin est un vaccin vivant recombinant, formulé à partir du virus de la fièvre jaune et des sérotypes du virus de la dengue. Il est dirigé contre les 4 sérotypes de dengue (143).

Ce vaccin est déjà enregistré dans plusieurs pays (Brésil, Mexique, Salvador...) mais il ne dispose pas encore de l'autorisation de mise sur le marché européen, du fait d'un niveau de protection insuffisant pour le voyageur. En effet dans les essais cliniques, l'efficacité vaccinale n'a pas été montrée chez les personnes naïves. De plus, en avril 2016, l'OMS recommande de n'envisager l'introduction du vaccin que dans les zones géographiques de forte endémicité pour le virus de la dengue, et avec un taux de séroprévalence de la population supérieur à au moins 70 %. La tolérance semble satisfaisante, mais le suivi a été étendu à 5 ans pour vérifier la sécurité d'emploi à long terme.

Début octobre 2016, le HCSP s'est prononcé comme défavorable à l'utilisation anticipée du vaccin contre la dengue dans les départements français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe...). De plus, l'utilisation du vaccin n'est pas recommandé dans les territoires français de l'océan Indien où la séroprévalence de l'infection à DENV est faible (143).

Au moins 5 autres vaccins candidats contre cette infection sont en cours de développement clinique, dont 2 sont entrés dans les essais de phase III au début de l'année 2016.

Concernant l'infection à chikungunya, aucun vaccin n'est actuellement disponible contre l'infection. Néanmoins, un programme de tests du National Institute of Health a été mis en place à l'été 2016 dans les Caraïbes dans l'essai clinique de phase II d'un vaccin contre le chikungunya, pour étudier l'efficacité d'un vaccin chez des personnes n'ayant pas encore contracté l'infection à CHIKV.

Pour le vaccin contre le virus Zika, des recherches sont encore nécessaires. Plusieurs vaccins candidats ont été testés chez la souris. Un essai clinique de phase I et II sont en cours de réalisation chez l'homme, suite à un accord de l'autorité américaine, la FDA. A l'heure actuelle, il n'existe donc pas de vaccin commercialisé contre le virus Zika.

Conclusion

En quelques années, le virus Zika a émergé et a été à l'origine d'épidémies d'importance croissante entre 2013 et 2016. Son aire de répartition s'est élargie à une soixantaine de pays à travers le monde.

La symptomatologie de l'infection a été caractérisée au fil des épidémies, avec une infection asymptomatique la plupart du temps, mais aussi avec la survenue de complications avérées et parfois sévères, nécessitant la mise en place d'une prévention de la transmission materno-fœtale par les autorités de santé au niveau local et mondial.

Du plus, fait inhabituel pour un arbovirus, le ZIKV se distingue par des types de transmission non classiques. Le ZIKV s'est révélé être transmis par voie sanguine, sexuelle et par transmission materno-fœtale, ce qui complique l'épidémiologie et la prévention. La transmission mère-enfant est un enjeu majeur de santé publique du fait de la fréquence élevée des microcéphalies fœtales.

Dans un contexte d'extension de l'épidémie et face à un risque de complications (microcéphalie et syndrome de Guillain-Barré), l'Organisation Mondiale de la Santé a déclaré, que le virus Zika constitue désormais « une urgence de santé publique de portée internationale », le 1^{er} février 2016. De ce fait, le ZIKV est devenu une infection de première importance, ce qui a permis une prise de conscience sur la sévérité potentielle de l'infection à ZIKV et a ainsi justifié la recherche pour le développement d'un vaccin.

Le rôle de l'infection à ZIKV dans les complications est aujourd'hui avéré dans la littérature. Bien que de nombreuses découvertes sur le ZIKV aient été faites en 2016, les connaissances sur le virus et la physiopathologie restent parcellaires et doivent être précisées. Cette arbovirose, comme la dengue et le chikungunya, risque à terme de s'implanter en France métropolitaine.

Le ZIKV reste une problématique de santé majeure, mais il n'est désormais plus une "urgence de santé publique de portée mondiale" telle que défini dans le Règlement sanitaire international, selon l'OMS, le 21 novembre 2016.

La réponse sanitaire pour lutter contre le ZIKV s'est organisée et a été d'ampleur dans de nombreux pays, avec la mise en place de mesures de lutte anti-vectorielle mais aussi des mesures de protection individuelles et collectives contre les piqûres de moustiques et des mesures de prévention par la diffusion de recommandations sanitaires.

Fin 2016, l'épidémie mondiale de ZIKV était en décroissance mais elle n'était pas encore achevée à la date de rédaction de cette thèse car le virus continuait son expansion géographique sur le continent asiatique.

Pour l'heure, il n'existe ni traitement antiviral ni vaccin spécifique efficaces contre le virus Zika. La communauté scientifique travaille pour le développement d'un vaccin chez l'homme. Des vaccins sont en cours de développement, avec l'espoir d'un vaccin protecteur chez l'homme dans les années qui viennent. Néanmoins, devant l'absence de vaccin commercialisé actuellement pour le chikungunya suite à l'épidémie de 2005, le devenir de l'épidémie à virus Zika conditionnera très probablement la rapidité du développement vaccinal.

Bibliographie

1. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509-20.
2. Boorman JP, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50(3):238-42.
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.* 1954;48(2):139-45.
4. Viroses émergentes en Asie Du Sud-Est Et Dans Le Pacifique. *Med Mal Infect.* 2008;38(10):513-23.
5. ViralZone: Zika virus (strain Mr 766) [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6756.html
6. Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 2007;152(4):687-96.
7. Dai L, Song J, Lu X, Deng Y-Q, Musyoki AM, Cheng H, et al. Structures of the Zika Virus Envelope Protein and Its Complex with a Flavivirus Broadly Protective Antibody. *Cell Host Microbe.* 11 mai 2016;19(5):696-704.
8. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(2):e1477.
9. Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, et al. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(5-6):310-6.
10. Vorou R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *Int J Infect Dis.* juill 2016;48:85-90.
11. Zika Virus-Zika and animals [Internet]. CDC. 2014 [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/zika/transmission/qa-animals.html>
12. Ioos S, Mallet H-P, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44(7):302-7.
13. 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.* 2016;10(3):e0004543.
14. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1347-50.

15. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife*. 2016;4.
16. Surveillance and Control of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the United States | Chikungunya virus | CDC [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/chikungunya/resources/vector-control.html>
17. Mosquito maps [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx
18. Cartes de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine - Espèces nuisibles et parasites - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. 2016 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine>
19. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2681.
20. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DIH, Goma LKH. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes* (*Stegomyia*) *africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ*. 1964;31(1):57-69.
21. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, et al. Zika Virus Infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):349-51.
22. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman null, Triwibowo null. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981;75(3):389-93.
23. 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*. 2009;360(24):2536-43.
24. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1232-9.
25. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *The Lancet*. 2016;387(10015):227-8.
26. Epidemiological situation [Internet]. [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/epidemiological-situation.aspx
27. Haut Conseil de la Santé Publique. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. 2015.
28. WHO | Zika situation report [Internet]. WHO. [cité 29 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/29-september-2016/en/>

29. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):880-2.
30. D'Ortenzio E, Matheron S, de Lamballerie X, Hubert B, Piorowski G, Maquart M, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2195-8.
31. 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.* 2016;21(23):30254.
32. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Le Guillou-Guillemette H, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10037):2501.
33. Davidson A. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(28):716–717.
34. Institut National de Veille Sanitaire I. Le système de surveillance / Zika / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2016 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika/Le-systeme-de-surveillance>
35. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, Suzuki A, Nogueira JS, Rocco IM, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion.* 2016;56(7):1684-8.
36. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(14):20761.
37. Kuehnert MJ. Screening of Blood Donations for Zika Virus Infection — Puerto Rico, April 3–June 11, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65.
38. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;375(1):1-4.
39. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, Filippis I de, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):653-60.
40. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374(10):951-8.
41. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(13):20751.

42. Costa HE, Gouilly J, Mansuy J-M, Chen Q, Levy C, Cartron G, et al. ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy. *Sci Rep*. 2016;6:35296.
43. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84-6.
44. Hirayama T, Mizuno Y, Takeshita N, Kotaki A, Tajima S, Omatsu T, et al. Detection of dengue virus genome in urine by real-time reverse transcriptase PCR: a laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2047-52.
45. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Cattai M, et al. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *J Infect Dis*. 2013;208(7):1086-92.
46. Zhang F-C, Li X-F, Deng Y-Q, Tong Y-G, Qin C-F. Excretion of infectious Zika virus in urine. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):641-2.
47. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Lavezzo E, Trevisan M, Sgarabotto D, et al. Infection dynamics in a traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016;21(32):30316.
48. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):359-61.
49. 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*. 2016;16(4):405.
50. Reusken C, Pas S, GeurtsvanKessel C, Mögling R, van Kampen J, Langerak T, et al. Longitudinal follow-up of Zika virus RNA in semen of a traveller returning from Barbados to the Netherlands with Zika virus disease, March 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016;21(23).
51. Mansuy JM, Pasquier C, Daudin M, Chapuy-Regaud S, Moinard N, Chevreau C, et al. Zika virus in semen of a patient returning from a non-epidemic area. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):894-5.
52. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, Mengelle C, Bujan L, Marchou B, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1106-7.
53. Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2015;68:53-5.
54. Haute Autorité de Santé HC de S publique. Argumentaire-Détection par RT-PCR du virus Zika dans le sang et les urines [Internet]. 2016 [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/argumentaire_zika.pdf

55. Barzon L, Pacenti M, Berto A, & al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(10).
56. Osuna CE, Lim S-Y, Deleage C, Griffin BD, Stein D, Schroeder LT, et al. Zika viral dynamics and shedding in rhesus and cynomolgus macaques. *Nat Med.* 2016;22:1448–1455.
57. Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot P-H, Pavili L, Lurel S, et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1000-1.
58. Visseaux B, Mortier E, Houhou-Fidouh N, Brichtler S, Collin G, Larrouy L, et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(11):1220.
59. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *The Lancet.* 2016;387(10023):1051.
60. 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.* 2016;18(5):587-90.
61. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science.* 2016;352(6287):816-8.
62. Li H, Saucedo-Cuevas L, Regla-Nava JA, Chai G, Sheets N, Tang W, et al. Zika Virus Infects Neural Progenitors in the Adult Mouse Brain and Alters Proliferation. *Cell Stem Cell.* 2016;19(5):593-8.
63. Liang Q, Luo Z, Zeng J, Chen W, Foo S-S, Lee S-A, et al. Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Deregulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. *Cell Stem Cell.* 2016;19(5):663-71.
64. Mallet HP, A Vial AL, Musso D. Bilan de l'épidémie à virus Zika survenue en Polynésie Française entre Octobre 2013 et Mars 2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;20-21:368-73.
65. Zhang Y, Chen W, Wong G, Bi Y, Yan J, Sun Y, et al. Highly diversified Zika viruses imported to China, 2016. *Protein Cell.* 2016;7(6):461-4.
66. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(4).
67. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885-6.
68. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. *Eur Cent Dis Prev Control [Internet].* 2015 [cité 17 déc 2016]; Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1497

69. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparac-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(9).
70. OMS | Syndrome de Guillain-Barré [Internet]. WHO. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/fr/>
71. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2005;366(9497):1653-66.
72. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2009;32(2):150-63.
73. van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013;42(6 Pt 2):193-201.
74. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Le syndrome de Guillain Barré [Internet]. 2007 [cité 12 juin 2016]. Disponible sur: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/GuillainBarre-FRfrPub834v01.pdf
75. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-50.
76. Grimaldi-Bensouda L, Alpérovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset J-M, Papeix C, et al. Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):326-35.
77. Lehmann HC, Hartung H-P, Kieseier BC, Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):643-51.
78. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PloS One.* 2007;2(4):344.
79. Koshy JM, Joseph DM, John M, Mani A, Malhotra N, Abraham GM, et al. Spectrum of neurological manifestations in dengue virus infection in Northwest India. *Trop Doct.* 2012;42(4):191-4.
80. Leis AA, Stokic DS. Neuromuscular Manifestations of West Nile Virus Infection. *Front Neurol.* 2012;3:37.
81. Wu L-Y, Zhou Y, Qin C, Hu B-L. The effect of TNF-alpha, FcγR and CD1 polymorphisms on Guillain-Barré syndrome risk: evidences from a meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2012;243(1-2):18-24.
82. van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):589-94.

83. Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(5):605-13.
84. Dhar R, Stitt L, Hahn AF. The morbidity and outcome of patients with Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):121-8.
85. Roth A, Mercier A, Lepers C, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014 [Internet]. 2014 [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20929>
86. 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*. 2016;387(10027):1531-9.
87. PAHO WHO. PAHO-Regional Zika Epidemiological Update (Americas) August, 2016 [Internet]. 2016 août. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&id=11599&Itemid=41691
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250244/1/zikasitrep29Sep16-eng.pdf?ua=1>
88. Rozé B, Najjioullah F, Fergé J-L, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Eurosurveillance*. 2016;21(9):30154.
89. Virus Zika en Polynésie, 2013-2014 et île de Yap, Micronésie, 2007 - Janvier 2014 / International / Tous les numéros / Points épidémiologiques / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/International/Virus-Zika-en-Polynesie-2013-2014-et-ile-de-Yap-Micronesie-2007-Janvier-2014>
90. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1595-6.
91. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10026):1481.
92. WHO. Microcephaly. [cité 12 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/fr/>
93. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*. 2013;97:S1-172.
94. Center for Disease and Control. Range of microcephaly severity. 2015 [cité 12 juill 2016]; Disponible sur: http://www.nbdpn.org/docs/DataDirectory2013_NBDPN_AR.pdf
95. Cavalheiro S, Lopez A, Serra S, Cunha AD, Costa MDS da, Moron A, et al. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(6):1057-60.

96. 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*. 2016;388(10047):891-7.
97. Schuler-Faccini L. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):59-62.
98. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1356–1363.
99. Centre Hospitalier de Polynésie française et Bulletin de veille sanitaire. Note sur les investigations autour des malformations cérébrales congénitales ayant suivi l'épidémie de zika de 2013-2014. 2013;
100. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10033):2125-32.
101. PAHO WHO. Zika cumulative cases [Internet]. 2016 [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37143&lang=en
102. Linden V van der. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 [cité 4 janv 2017];65. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6547e2.htm>
103. 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 4 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>
104. Linden V van der, Filho ELR, Lins OG, Linden A van der, Aragão M de FVV, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;354:i3899.
105. Freitas B de P, Dias JR de O, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):529-35.
106. Ventura CV, Maia M, Dias N, Ventura LO, Belfort R. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *The Lancet*. 2016;387(10037):2502.
107. Orphanet: Atrophie gyrée chorioretinienne [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=414.0
108. Jampol LM, Goldstein DA. Zika Virus Infection and the Eye. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):535-6.

109. Points sur les connaissances / Zika / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika/Points-sur-les-connaissances>
110. WHO | Background review for diagnostic test development for Zika virus infection [Internet]. WHO. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/8/16-171207/en/>
111. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA, Moseley ET, Boyd M, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science*. 2016;353(6304):1129-32.
112. WHO | The history of Zika virus [Internet]. WHO. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline/en/>
113. Chastel C. When some Flaviviruses are throwing our certainties. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 2012;105(4):251-5.
114. Zika | Ministry of Health [Internet]. 2016 [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: https://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/diseases_and_conditions/z/zika.html
115. Sanchez JD. PAHO WHO | Regional Zika Epidemiological Update (Americas) December 1, 2016 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [cité 8 déc 2016]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en
116. Codeço C, Villela D, Gomes MF, Bastos L, Cruz O, Struchiner C, et al. Zika is not a reason for missing the Olympic Games in Rio de Janeiro: response to the open letter of Dr Attaran and colleagues to Dr Margaret Chan, Director - General, WHO, on the Zika threat to the Olympic and Paralympic Games. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(6):414-5.
117. Lewnard JA, Gonsalves G, Ko AI. Low Risk of International Zika Virus Spread due to the 2016 Olympics in Brazil. *Ann Intern Med*. 2016;165(4):286-7.
118. OMS | Jeux olympiques et paralympiques de Rio 2016: recommandations concernant le virus Zika [Internet]. WHO. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-olympics/fr/>
119. Weekly epidemiological record. WHO. 2016;91(7):73-88.
120. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Update-Neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection 17 January 2016 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en
121. Zika Case Counts in U.S. [Internet]. CDC. 2014 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/zika/geo/united-states.html>

122. Zika Virus | Florida Department of Health [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.floridahealth.gov/diseases-and-conditions/zika-virus/>
123. Fin de l'épidémie de zika ...mais la surveillance continue [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ars.martinique.sante.fr/Fin-de-l-epidemie-de-zika-m.193584.0.html>
124. InVS. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2016 / France métropolitaine / Données épidémiologiques / Zika / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2016 [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-dengue-et-zika-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-France-metropolitaine-en-2016>
125. Septfons A, Leparc-Goffart I, Couturier E, Franke F, Deniau J, Balestier A, et al. Travel-associated and autochthonous Zika virus infection in mainland France, 1 January to 15 July 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(32):30315.
126. ARS - Agences Régionales de Santé: Moustique tigre : information aux PROFESSIONNELS DE SANTÉ [Internet]. 2016 [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ars.occitanie.sante.fr/Moustique-tigre-information.191480.0.html>
127. WHO | Zika virus outbreak global response [Internet]. WHO. [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/response/en/>
128. EID. Lutte contre le « moustique tigre » *Aedes albopictus*- Stratégie opérationnelle et de communication. 2015 [cité 12 août 2016]; Disponible sur: http://www.eid-med.org/sites/default/files/plaquette_strategie_operationnelle.pdf
129. OMS | Action d'urgence pour lutter contre les moustiques et préparation face au virus Zika [Internet]. WHO. [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito_vector_control_response/fr/
130. OMS | La lutte contre les moustiques peut-elle enrayer la transmission du virus Zika? [Internet]. WHO. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control/fr/>
131. Caragata EP, Dutra HL, O'Neill SL, Moreira LA. Zika control through the bacterium *Wolbachia pipientis*. *Future Microbiol.* 2016;11(12):1499-502.
132. Agence Régionale de Guadeloupe. Le virus Zika [Internet]. 2016 [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ars.guadeloupe.sante.fr/Le-virus-Zika.188470.0.html>
133. Le Crat. Répulsifs - Grossesse et Allaitement [Internet]. 2016 [cité 3 janv 2017]. Disponible sur: http://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16
134. Haut Conseil de la Santé Publique. Infection par le virus Zika. Prise en charge des nouveau nés et nourrissons [Internet]. 2016 [cité 17 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>

135. Zika Travel Information | Travelers' Health | CDC [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information>
136. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(21-22):363-421.
137. Maladie à virus Zika - Maladies infectieuses - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/virus-zika>
138. Haut Conseil de la Santé Publique. Infection par le virus Zika : risque de transmission par voie sexuelle. 2016.
139. Haut Conseil de Santé publique. Présentation de l'avis du HCSP- La transmission sexuelle du ZIKV [Internet]. HCSP-Repères pour votre pratique. 2016 [cité 27 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=540>
140. Recommandations professionnelles dans le cadre de l'épidémie de virus Zika - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandations-ZIKA>
141. Cohen J. INFECTIOUS DISEASE. Zika vaccine has a good shot. Science. 2016;353(6299):529-30.
142. Zika Virus Vaccines | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/zika-vaccines>
143. Aubry P, Gaüzère BA. Arboviroses tropicales-Actualités 2016 [Internet]. 2016 [cité 27 déc 2016]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/arboviroses.pdf>

Document annexe 2 : Pays ayant rapporté une transmission vectorielle du ZIKV selon 3 catégories

Classification	WHO Regional Office	Country / territory	Total
Category 1: Countries with a reported outbreak from 2015 onwards*	AFRO	Cabo Verde; Guinée-Bissau	2
	AMRO/PAHO	Anguilla; Antigua and Barbuda; Argentina; Aruba; Bahamas; Barbados; Belize; Bolivia (Plurinational State of); Bonaire, Sint Eustatius and Saba – Netherlands; Brazil; British Virgin Islands; Cayman Islands; Colombia; Costa Rica; Cuba; Curaçao; Dominica; Dominican Republic; Ecuador; El Salvador; French Guiana; Grenada; Guadeloupe; Guatemala; Guyana; Haiti; Honduras; Jamaica; Martinique; Mexico; Nicaragua; Panama; Paraguay; Peru; Puerto Rico; Saint Barthélemy; Saint Kitts and Nevis; Saint Lucia; Saint Martin; Saint Vincent and the Grenadines; Sint Maarten; Suriname; Trinidad and Tobago; Turks and Caicos; United States of America; United States Virgin Islands; Venezuela (Bolivarian Republic of)	47
	WPRO	American Samoa; Fiji; Marshall Islands; Micronesia (Federated States of); Samoa; Singapore; Tonga	7
Subtotal			56
Category 2: Countries with possible endemic transmission or evidence of local mosquito-borne Zika infections in 2016	SEARO	Indonesia; Maldives; Thailand	3
	WPRO	Malaysia*; Philippines; Viet Nam	3
Subtotal			6
Category 3: Countries with evidence of local mosquito-borne Zika infections in or before 2015, but without documentation of cases in 2016, or outbreak terminated	AFRO	Gabon	1
	PAHO/AMRO	ISLA DE PASCUA – Chile**	1
	SEARO	Bangladesh	1
	WPRO	Cambodia; Cook Islands**; French Polynesia**; Lao People's Democratic Republic; New Caledonia; Papua New Guinea; Solomon Islands; Vanuatu	8
Subtotal			11
Total			73

*The wording has been revised in recognition of the fact that a country that has had a first outbreak since 2015 and in which that outbreak has since terminated, may again report a new outbreak or cases which would qualify the country to be re-included in category 1.

*Malaysia moved from category 3 to category 2 because locally-acquired Zika virus infections without evidence of an outbreak were reported in September 2016.

**These countries and territories have not reported Zika virus cases in 2015 or 2016.

Category 1: Countries with a reported outbreak from 2015 onwards*

- A laboratory confirmed, autochthonous, mosquito-borne case of Zika virus infection in an area where there is no evidence of circulation of the virus in the past (prior 2015), whether it is detected and reported by the country itself or by another state party diagnosing returning travellers OR
- A laboratory confirmed, autochthonous, mosquito-borne case of Zika virus infection in an area where transmission has been previously interrupted. The assumption is that the size of the susceptible population has built up to a sufficient level to allow transmission again; the size of the outbreak will be a function of the size of the susceptible population OR
- An increase of the incidence of laboratory confirmed, autochthonous, mosquito-borne Zika virus infection in areas where there is an on-going transmission, above two standard deviations of the baseline rate, or doubling the number of cases over a 4-week period. Clusters of febrile illnesses, in particular when epidemiologically-linked to a confirmed case, should be microbiologically investigated.

Category 2: Countries with possible endemic transmission or evidence of local mosquito-borne Zika infections in 2016 with the reporting period beginning in 2007

- Countries or territories that have reported an outbreak with consistent presence of laboratory confirmed, autochthonous, mosquito-borne cases of Zika virus infection 12 months after the outbreak OR
- Countries or territories where Zika virus has been circulating for several years with consistent presence of laboratory confirmed, autochthonous, mosquito-borne cases of Zika virus infection or evidence of local mosquito-borne Zika infections in 2016. Reports can be from the country or territory where infection occurred, or from a third party where the case is first recorded according to the International Health Regulations (IHR 2005). Countries with evidence of infection prior to 2007 are listed in <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-171082.pdf>

Category 3: Countries with evidence of local mosquito-borne Zika infections in or before 2015, but without documentation of cases in 2016, or outbreak terminated with the reporting period beginning in 2007

- Absence of confirmed cases over a 3-month period in a specific geographical area with climatic conditions suitable for year-round arbovirus transmission, or over a 12-month period in an area with seasonal vector activity.

Légende :

Catégorie 1 : pays avec épidémie en 2015

Catégorie 2 : pays avec une transmission locale de ZIKV en 2016

Catégorie 3 : pays avec une transmission locale en 2015 ou avant, mais sans documentation de cas en 2016 ou avec une épidémie terminée

Document annexe 3 : Liste des pays et territoires des Amériques ayant recensés des cas de malformations congénitales au 30 novembre 2016

Country/Territory	Autochthonous cases ^a		Imported cases	Incidence Rate ^b	Deaths among Zika cases ^c	Confirmed congenital syndrome associated with Zika virus infection ^d	Population X 1000 ^e
	Suspected	Confirmed					
North America							
Bermuda ^f	0	0	5	0.00	0	0	71
Canada ^g	0	0	374	0.00	0	0	36,286
United States of America ^h	0	183	4,261	0.06	0	33	324,119
Subtotal	0	183	4,640	0.05	0	33	360,476
Latin America and the Caribbean							
Latin America							
Mexico ⁱ	0	6,764	15	5.26	0	0	120,632
Central American Subtotal							
Belize	537	49	0	159.67	0	0	367
Costa Rica	2,618	1,453	32	83.82	0	2	4,857
El Salvador ^j	11,363	51	0	185.71	0	4	6,146
Guatemala ^k	2,785	466	0	19.50	0	15	16,673
Honduras	31,863	298	0	392.69	0	2	8,190
Nicaragua	0	2,045	3	33.25	0	0	6,150
Panama ^l	2,160	544	42	67.57	0	5	3,990
Subtotal	52,334	4,306	77	122.28	0	28	46,373
Latin Caribbean							
Cuba	0	3	30	0.03	0	0	11,293
Dominican Republic ^m	4,898	327	0	49.07	0	23	10,649
French Guiana ⁿ	9,700	483	10	368.49	0	14	276
Guadeloupe ^o	30,845	379	0	6629.30	0	1	471
Haiti	2,955	5	0	27.29	0	1	10,648
Martinique ^p	36,690	12	0	4065.66	0	14	396
Puerto Rico	0	34,562	1	938.93	5	5	3,681
Saint Barthélemy ^q	930	61	0	11011.11	0	0	9
Saint Martin ^r	2,950	200	0	6750.00	0	0	36
Subtotal	86,358	36,032	41	331.82	5	57	37,759
Andean Area							
Bolivia (Plurinational State of)	713	148	4	7.88	0	9	10,888
Colombia	96,692	8,826	0	216.87	0	60	48,654
Ecuador ^s	2,688	838	15	21.37	0	0	16,385
Peru	0	171	18	0.55	0	0	31,374
Venezuela (Bolivarian Republic of) ^t	59,147	2,380	0	195.21	0	0	31,519
Subtotal	158,225	12,356	37	123.60	0	69	138,820
Brazil ^u	200,465	109,596	0	147.95	6	2,189	209,568
Southern Cone							
Argentina	1,821	26	27	4.21	0	1	43,847
Chile	0	0	29	0.00	0	0	18,152
Paraguay	583	12	0	8.85	0	2	6,725
Uruguay	0	0	1	0.00	0	0	344
Subtotal	2,404	38	57	3.54	0	3	69,048
Non-Latin Caribbean							
Anguilla	53	0	1	358.82	0	0	17
Antigua and Barbuda	465	14	2	509.57	0	0	94
Aruba	614	20	7	563.18	0	0	114
Bahamas	0	21	3	5.94	0	0	283
Barbados	653	37	0	297.11	0	0	291
Bonaire, St Eustatius and Saba ^{vv}	0	85	0	340.00	0	0	25
Cayman Islands	201	29	10	403.51	0	0	37
Curacao	0	820	0	550.34	0	0	149
Dominica	1,150	79	0	1660.51	0	0	74
Grenada ^{ww}	314	109	0	381.08	0	1	111
Guyana	0	6	0	0.78	0	0	771
Jamaica	7,052	186	0	258.22	0	0	2,803
Montserrat	0	2	0	40.00	0	0	5
Saint Kitts and Nevis	532	26	0	1073.08	0	0	52
Saint Lucia	822	50	0	531.71	0	0	164
Saint Vincent and the Grenadines	156	38	0	190.20	0	0	102
Sint Maarten (Dutch part) ^{xx}	188	82	0	580.98	0	0	41
Suriname	2,755	723	0	654.67	4	2	548
Trinidad and Tobago	0	643	1	47.11	0	1	1,385
Turks and Caicos Islands	115	12	3	249.02	0	0	51
Virgin Islands (UK)	51	38	0	261.78	0	0	34
Virgin Islands (US)	803	462	0	1228.16	0	0	103
Subtotal	15,304	3,478	27	263.20	4	4	7,364
TOTAL	518,250	173,347	4,894	63.38	15	2,383	938,040

SOURCE: Cases reported by the IHR National Focal Points to the WHO IHR Regional Contact Point for the Americas and through the Ministry of Health websites, 2016

Document annexe 4 : Fiche de déclaration obligatoire de l'infection à virus Zika

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire Zika N° 15550*01 Important: cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Tout cas de Zika doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.
---	--	--

Initiale du nom : [] Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____
 Code d'anonymat : _____ N° établi par l'ARS Date de la notification : _____
 Code d'anonymat : _____ N° établi par l'ARS Date de la notification : _____
 Sexe : M F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Confirmation biologique		Datés	Positif	Négatif	Séro-conversion	Multiplication par 4	Non faite	ZIKA
Nature du ou des prélèvement(s)								
RT-PCR	Sang	___/___/___	<input type="checkbox"/>	Critères de notification RT-PCR Zika positive sur sang, urine ou autre prélèvement (liquide céphalo-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement, ...) OU sérologie positive IgM anti-Zika, OU séroconversion OU multiplication par 4, du titre des IgG spécifiques				
	Urines	___/___/___	<input type="checkbox"/>					
	Autres	___/___/___	<input type="checkbox"/>					
IgM	Sang	___/___/___	<input type="checkbox"/>					
	Autres	___/___/___	<input type="checkbox"/>					
IgG	Sang	___/___/___	<input type="checkbox"/>					
	Autres	___/___/___	<input type="checkbox"/>					

Clinique

Présence de signes cliniques oui non ne sait pas

Si oui, date de début des signes : ___/___/___

Eruption cutanée <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Fièvre >38,5 <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Hyperhémie conjonctivale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Céphalées <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Arthralgies <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Myalgies <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Douleurs rétro-orbitaires <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Œdèmes des extrémités <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Autre(s) précisez : _____	FORMES COMPLIQUÉES Syndrome de Guillain-Barré <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Paralysie flasque aiguë <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Méningite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Encéphalite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Autre(s) précisez : _____
---	---

Pour les femmes enceintes, au moment des signes cliniques, terme en semaine d'aménorrhée (SA) : _____

Evolution

Hospitalisation oui non ne sait pas Si oui, du ___/___/___ au ___/___/___

Décès Date de décès : ___/___/___

Femme en âge de procréer, le diagnostic d'infection à virus Zika a-t-il été porté :

- Pendant la grossesse oui non ne sait pas
 si oui, au moment du diagnostic, terme de la grossesse en semaine d'aménorrhée (SA) : _____
 si oui, des anomalies congénitales ont-elles été identifiées ? oui non ne sait pas
- Lors d'une issue de grossesse

<input type="checkbox"/> Avortement spontané (< 22 SA)	<input type="checkbox"/> Nouveau-né sans vie (> 22 SA)
<input type="checkbox"/> Interruption volontaire de grossesse (= 14 SA)	<input type="checkbox"/> Nouveau-né vivant avec anomalies ou malformations, terme (en SA) : _____
<input type="checkbox"/> Interruption médicale de grossesse, terme (en SA) : _____	<input type="checkbox"/> Nouveau-né vivant sans anomalies ou malformations, terme (en SA) : _____

Exposition

Dans les **15 jours avant** la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :

Sejour à l'étranger : oui non ne sait pas
 Si oui, précisez le(s) pays : _____ Date de retour : ___/___/___

Sejour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, précisez le(s) département(s) : _____ Date de retour au domicile : ___/___/___

Déplacement(s) dans les **7 jours après** la date de début des signes (période viremiq) :

Sejour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, précisez le(s) département(s) : _____

Autre(s) exposition(s) : sexuelle transfusionnelle autre(s) précisez : _____

Autre(s) cas dans l'entourage : oui non ne sait pas Si oui, combien de cas : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (M.D.O.) N° 15550, N° 15551, N° 15552, N° 15553, N° 15554 au Code de la santé publique - Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification prévu à l'article 47 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 - Constitution des données (ind. N° 15550, 15551, 15552, 15553, 15554) par l'ARS (Centre National de Référence)

TITLE :

Zika Virus – History of a new threat and state of knowledge at 30 November 2016

Abstract

The Zika virus, as the dengue virus, is an emerging arbovirus of the *Flavivirus* genus and is transmitted by *Aedes* mosquitoes (*Aedes Albopictus* and *Aedes Aegypti*). Before 2007, only few sporadic cases of ZIKV infection have been described in Africa and Asia. The first outbreak occurred in 2007, on Yap Island (Micronesia) in the Pacific Ocean. Several outbreaks were described in Oceania, especially in French Polynesia in 2013-2014. Finally, the ZIKV outbreak spreads in Brazil, in South America and in French Antilles in 2015. In 2016, the virus circulation has been reported in more than sixty countries around the world. In most of cases, the ZIKV infection are usually mild and self-limiting. Mild fever associated with a cutaneous rash, conjunctivitis and/or arthralgia have also been reported. While initially the infection seemed benign, neurological complications such as the Guillain-Barré syndrome and to birth defects such as microcephaly have been described. Moreover, the ZIKV is not only transmitted by mosquito bites, but also through blood transmission, sexual transmission and mother to child transmission, which is unusual for an arbovirus. With potential complications of ZIKV infection, the WHO declared that the ZIKV has become a « public health emergency of international concern », in february 2016. Regarding the ZIKV global spread in South America and the potential severity of complications, the media picked it up. On the other side, the international scientific community had responded in order to implement basic and clinical research to understand the pathophysiology of this infection.

There is no specific treatment for ZIKV and while awaiting the vaccine development, classic vector control measures, preventive strategies of the virus transmission and protection measures against mosquito bites have been taken in several countries to limit the outbreak and to protect the population, especially pregnant women.

RESUME

Le virus Zika, comme le virus de la dengue, est un arbovirus du genre *Flavivirus* transmis par des moustiques du genre *Aedes* (*Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*). Avant 2007, seuls des cas sporadiques d'infection par le virus Zika avaient été décrits en Afrique et Asie. La première épidémie est survenue en 2007 dans le Pacifique sur l'île de Yap (Micronésie). Les épidémies se sont ensuite succédées en Océanie, notamment en Polynésie Française en 2013-2014. Enfin, une épidémie d'ampleur est survenue au Brésil, en Amérique du Sud et aux Antilles, en 2015. Actuellement, le virus Zika est présent dans plus de soixante de pays à travers le monde. Dans la majorité des cas, l'infection à virus Zika est peu ou pas symptomatique. Il peut être responsable d'une fièvre souvent modérée et associée à une éruption cutanée, une conjonctivite et/ou des arthralgies. Alors, qu'initialement l'infection paraissait bénigne, des complications neurologiques (syndrome de Guillain-Barré) et des malformations congénitales (microcéphalie) ont été rapportées et l'implication du virus prouvée. De plus, le virus Zika s'est révélé ne pas être transmis uniquement par les piqûres de moustiques mais aussi par voie sanguine, transplacentaire et surtout sexuelle, ce qui est inhabituel pour une arbovirose. Devant cette infection émergente, les modes de transmissions multiples du virus et un risque de complications sévères, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré en février 2016 que l'infection à virus Zika était une « urgence de santé publique de portée internationale ». Devant l'expansion rapide de l'épidémie et les risques sanitaires, les médias se sont emparés du sujet. De son côté, la communauté scientifique a également réagi en amorçant de nombreuses recherches cliniques et fondamentales pour comprendre la physiopathologie de cette infection. En l'absence de traitement spécifique disponible contre le virus Zika et dans l'attente du développement d'un vaccin, des mesures classiques de lutte anti-vectorielle et des mesures de prévention de la transmission sexuelle et de protection de l'exposition aux piqûres de moustiques ont aussi été mises en place dans de nombreux pays pour essayer de limiter l'épidémie et protéger les personnes à risque, notamment les femmes enceintes.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Zika - Arbovirose - Epidémie - Aedes - Syndrome de Guillain-Barré - Microcéphalie - Lutte anti-vectorielle

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de sciences pharmaceutiques de Toulouse
35 chemin des Maraichers
31400 Toulouse

Directeur de thèse : PASQUIER Christophe