

ANNÉE 2017

N° 025

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Cécilia PERRICHET

Présentée et soutenue publiquement le 18 Mai 2017

Le virus Zika : état des connaissances en 2016

Président : Mme Virginie FERRE, PU-PH de Virologie

Membres du jury : Mme Berthe-Marie IMBERT, PU-PH de Virologie
Mme Isabelle LEJEUNE, Pharmacien
Mme Florence RENAUDINEAU, Pharmacien

Le virus Zika :
Etat des connaissances en 2016

par

Cécilia PERRICHET

REMERCIEMENTS

La lutte anti-vectorielle est un des thèmes auxquels j'ai pu être sensibilisée depuis ma plus jeune enfance aussi bien dans mon cursus scolaire qu'à la maison. Toutefois, malgré toutes les campagnes de prévention mises en place, différentes arboviroses ne cessent de se succéder aux Antilles et en Guyane. En effet, ces dernières années, les épidémies de Dengue, Chikungunya et de Zika se sont enchaînées.

Ainsi, face au contexte actuel, il me tenait à cœur d'étudier avec précision l'une de ces arboviroses afin d'être bien informée et d'être compétente dans mon conseil à l'officine. Evoquer le Zika pour finaliser mes études et soutenir ma thèse de Docteur en Pharmacie fut donc une partie de plaisir.

Je voudrais remercier en tout premier lieu ma directrice de thèse Madame Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir orientée sur le thème du Zika. Mais aussi de m'avoir permis de réaliser l'un de mes stages hospitaliers dans le service de virologie du CHU de NANTES où j'ai pu commencer mes recherches. Je la remercie également pour sa disponibilité et le temps qu'elle m'a accordé pour la correction de ce sujet.

Je remercie aussi Madame Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférence Universitaire de Parasitologie, d'avoir contribué à la correction de ma thèse afin d'être la plus précise sur les aspects de parasitologie et de virologie.

J'adresse également mes remerciements à Madame Virginie FERRE, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier mais aussi Doyen de la Faculté de Pharmacie durant mon cursus universitaire d'avoir accepté de présider ma soutenance.

Je remercie Madame Isabelle LEJEUNE, Pharmacien ainsi que Madame Florence RENAUDINEAU, Pharmacien d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Mais aussi Madame Cécile LEPAVEC, Pharmacien d'avoir pris de son temps pour effectuer une relecture de mon travail. A ces trois Pharmaciens, me revient le mérite d'avoir acquis des connaissances et un professionnalisme que l'on acquiert sur le terrain. Ainsi je les remercie pour leur patience et leurs conseils, mais aussi pour la confiance qu'elles ont eue à mon égard.

Je remercie aussi l'association epharma-DOM et Madame Danièle BINET, Pharmacien, sans qui je n'aurais pas connu cette association, de m'avoir donné goût au métier de Pharmacien officinal. Cette association m'a permis de rencontrer et d'échanger avec des étudiants en Pharmacie et des professionnels de différentes filières pharmaceutiques. Elle m'a aussi permis de connaître et de participer à des événements tel que le Pharmagora ou encore les Universités d'été aux Antilles. Durant deux ans, j'ai pu faire partie du Bureau de cette association en tant que secrétaire. La responsabilité de ce poste m'a forgé dans le travail en équipe et l'organisation. Cette expérience fut non seulement enrichissante mais aussi encourageante dans mon cursus donc inoubliable.

Je viens par ailleurs remercier tous mes professeurs qui m'ont apporté les connaissances nécessaires à l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie. Ainsi que tous mes maîtres de stage et les Pharmaciens qui m'ont donné l'opportunité de faire partie de leur équipe en dehors des stages obligatoires.

Enfin je remercie ma famille et mes amis qui ont eu confiance en moi et ont accepté à la fois la distance et mon rythme de travail.

Tout le mérite de cette thèse revient néanmoins à mes parents et à ma sœur sans qui je n'aurais pas pu réaliser ces études. Ils ont toujours cru en moi et m'ont poussée à donner le meilleur de moi-même. A ma sœur notamment qui a su me supporter dans mes moments de doutes et m'encourager durant ces 6 ans d'études et bien plus encore. Sans eux, je n'aurais pas été ce que je suis aujourd'hui, je ne leur serai jamais assez reconnaissante.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
PARTIE A : Les arboviroses tropicales	12
1. Généralités	12
1.1 Définition	12
1.2 Modes de transmissions des arbovirus	12
1.3 Facteurs d'émergence des arboviroses	14
2. Classification et répartition géographique des arboviroses	16
2.1 Classification des arbovirus	16
2.2 Répartition géographique des principales arboviroses	19
3. Aspects cliniques des arboviroses humaines	20
3.1 Les syndromes « dengue-like »	21
3.2 Les syndromes encéphalitiques	22
3.3 Les syndromes hémorragiques	22
PARTIE B: Le Zika	24
Chapitre I - L'émergence du virus Zika (ZIKV)	24
1. Premières descriptions	24
1.1 De la découverte aux premiers isollements chez l'animal	24
1.2 De l'isolement chez l'homme à la recherche du tableau clinique	26
1.3 L'isolement de nouvelles souches virales	27
2. Historique des épidémies	28
2.1 De la découverte du virus à 2007	28
2.2 Emergence du ZIKV dans le Pacifique entre 2007 et 2015	28
2.2.1 Yap, états fédérés de Micronésie, 2007	29
2.2.2 Polynésie Française, 2013-2014	29
2.2.3 Nouvelle-Calédonie, 2014 puis 2015	29
2.2.4 Autres îles du Pacifique Sud et cas d'importation, 2014	30
2.3 Ré-émergence du ZIKV en Afrique en 2015	30
2.4 Emergence du ZIKV dans les Amériques, 2015	30
2.4.1 Brésil, 2015	30

2.4.2 Amérique du Sud et Amérique Latine, 2015	31
2.5 Emergence du ZIKV dans les Départements Français d'Amérique, 2016.	32
2.5.1 Situation épidémiologique en Martinique	33
2.5.2 Situation épidémiologique en Guyane	35
2.5.3 Situation épidémiologique en Guadeloupe et dans les Collectivités d'outre-mer (COM)	37
3. Répartition géographique du Zika en 2016	40
Chapitre II - Les acteurs mis en jeu dans la transmission du virus Zika	43
1. Les différents types d'hôtes	43
1.1 Les hôtes réservoirs	43
1.2 Les hôtes vecteurs	43
1.2.1 <i>Aedes albopictus</i> « le moustique tigre ».....	44
1.2.2 <i>Aedes aegypti</i>	45
2. Cycle évolutif du vecteur	47
2.1 De la ponte au stade « adulte »	47
2.1.1 La ponte des œufs	47
2.1.2 Le stade larvaire	48
2.1.3 Le stade nymphal	48
2.1.4 Le stade adulte	49
2.2 De l'accouplement à la maturation des œufs	49
2.2.1 L'accouplement	49
2.2.2 La maturation des œufs	50
2.3 La contamination du vecteur	51
3. Facteurs impliqués dans l'expansion du vecteur	51
3.1 Une adaptation biologique	51
3.2 Les modifications climatiques	52
3.3 Le commerce international	52
Chapitre III - L'infection par le virus Zika (ZIKV)	54
1. Le virus Zika	54
1.1 Classification du virus	54
1.2 Structure du virus	55
1.3 Le génome du ZIKV	56
1.4 La réplication virale	58
2. Les modes de transmission du virus à l'Homme	59
2.1 La transmission vectorielle	59
2.2 La transmission inter-humaine	59
2.3 La transmission sexuelle	60

2.4 La transmission materno-fœtale	60
2.5 Les liquides biologiques	63
3. Symptomatologie, cinétique et diagnostic	65
3.1 Manifestations cliniques	65
3.1.1 La symptomatologie	65
3.1.2 Les complications	67
3.1.3 Définition de « cas » pour la maladie à virus Zika	72
3.2 Cinétique de l'infection	73
3.3 Diagnostic biologique	75
3.3.1 Le diagnostic direct	75
3.3.2 Le diagnostic indirect	77
4. Prise en charge et stratégies de prévention	78
4.1 Le traitement	78
4.2 La prophylaxie anti-Zika	79
4.2.1 Protection individuelle	79
4.2.1.1 La lutte mécanique	79
4.2.1.2 La lutte chimique	82
4.2.1.3 La vaccination	88
4.2.2 Protection collective	89
4.2.2.1 La lutte physique « environnementale »	89
4.2.2.2 La lutte biocide « chimique »	91
4.2.2.3 La lutte biologique	97
4.2.2.4 La lutte génétique	98
4.3 Sensibilisation et recommandations particulières	99
4.3.1 Sensibilisation des populations autochtones	99
4.3.2 Recommandations particulières	99
4.3.2.1 Les voyageurs	100
4.3.2.2 Femmes enceintes, ayant un projet de grossesse, en âge de procréer..	101
4.3.2.3 Populations ayant des rapports sexuels	106
4.4 Les systèmes de surveillance	107
4.4.1 A l'international	108
4.4.2 Au niveau national et régional	110
4.5 Prévention des cas autochtones en France métropolitaine	113
CONCLUSION	116
BIBLIOGRAPHIE	117
ANNEXES	125
SERMENT DE GALIEN	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Hôtes intervenant dans le cycle de transmission des arbovirus	13
Figure 2 : Cycle de transmission selvatique et urbain des arbovirus	14
Figure 3 : Répartition mondiale des principaux arbovirus	19
Figure 4 : Panneau indiquant l'entrée de la forêt Zika (février 2016)	24
Figure 5 : Emergence du virus Zika dans le Pacifique	28
Figure 6 : Circulation de cas autochtones du virus Zika en Amérique Latine et du Sud ainsi que dans la Caraïbe (9 Janvier 2016)	32
Figure 7 : Nombre hebdomadaire cumulé de cas cliniquement évocateurs de Zika dans les DFA en 2016	33
Figure 8 : Pays et territoires ayant présenté des cas autochtones d'infection par le virus Zika de 2007 jusqu'au cours des 3 mois précédant le 19 Août 2016	41
Figure 9 : La propagation du virus Zika entre 1947 et 2016	42
Figure 10 : Carte détaillée du « moustique tigre » en Europe, Janvier 2016	45
Figure 11 : Morphologie d' <i>Aedes albopictus</i> « moustique tigre »	45
Figure 12 : Carte de distribution détaillée d' <i>Aedes aegypti</i> en Europe, Janvier 2016	46
Figure 13 : Morphologie d' <i>Aedes aegypti</i> versus <i>Aedes albopictus</i>	46
Figure 14 : Cycle de reproduction et de développement des moustiques	47
Figure 15 : Propagation du virus chez l'hôte vecteur	51
Figure 16 : Le réchauffement climatique, facteur d'expansion du virus Zika	53
Figure 17 : Positionnement des différentes lignées du ZIKV par rapport à d'autres arbovirus (flavivirus et alphavirus)	54
Figure 18 : Positionnement des différentes lignées de ZIKV	55
Figure 19 : Structure du virus Zika	56
Figure 20 : Génome du ZIKV	57
Figure 21 : Cycle de multiplication	58
Figure 22 : Physiopathologie de l'infection à virus Zika	65

Figure 23 : Eruption cutanée dans une infection à ZIKV	67
Figure 24 : Diagnostic clinique de la microcéphalie	71
Figure 25 : Cinétique du virus et des anticorps au cours de l'infection par le virus Zika (état des connaissances au 28 Décembre 2015)	73
Figure 26 : Arbre décisionnel du diagnostic	75
Figure 27 : Arbre décisionnel de la stratégie répulsive chez l'enfant	86
Figure 28 : Molécule de Citronellal	87
Figure 29 : Affiche de sensibilisation et de recommandation des bonnes pratiques de lutte physique réalisées par l'ARS	90
Figure 30 : Traitement anti-moustique à Ultra-bas Volume (UBV) : nébulisateur à froid monté sur un véhicule de type pick-up 4x4 à gauche et thermonébulisateur portable à droite	92
Figure 31 : Précautions à prendre lors de nébulisation d'insecticides à Ultra-bas volume ...	96
Figure 32 : Prise en charge de femmes enceintes vivant dans les zones où la transmission de virus Zika se poursuit	104
Figure 33 : Prise en charge de femmes enceintes qui se sont rendues dans les zones de transmissions actives du virus Zika	105
Figure 34 : Le RIIP mobilisé dans l'épidémie à virus Zika.....	109
Figure 35 : Présence du moustique tigre en France métropolitaine en 2016	114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des arbovirus	18
Tableau 2 : Principaux arbovirus selon la géographie	20
Tableau 3 : Nombre cumulé de femmes enceintes positives au virus Zika et d'anomalies cérébrales dont microcéphalies et malformations fœtales signalées dans les DFA en 2016	62
Tableau 4 : Principaux symptômes des arboviroses : Dengue, Chikungunya, Zika	66
Tableau 5 : Répartition des signes cliniques des personnes confirmées selon le sexe dans les DFA de Décembre 2015 à Juin 2016	66
Tableau 6 : Bilan des complications observées dans les DFA au cours des épidémies en 2016	69
Tableau 7 : Liste des produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus et moustiquaires	80
Tableau 8 : Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticides	81
Tableau 9 : Liste des répulsifs cutanés	83
Tableau 10 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour le traitement des gîtes larvaires	93

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS : Agence Régionale de Santé

CEMIE : Comité d'expert des maladies infectieuses émergentes

CHIV : Virus du Chikungunya

CIRE : Cellule de l'InVS en Région

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminées

CNR : Centre National de Référence

COM : Collectivités d'Outre-Mer

DENV : Virus de la Dengue

DFA : Départements Français d'Amérique

FHV : Fièvre Hémorragique Virale

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

LAV : Lutte Anti-Vectorielle

NFS : Numération Formule Sanguine

PSAGE : Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies

RE : Réticulum endoplasmique

RT-PCR : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SNC : Système Nerveux Central

TGN : Trans Golgi Network

ZIKV : Virus Zika

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, les moustiques sont à l'origine de la transmission de diverses maladies. Si certaines sont endémiques, d'autres se manifestent sous forme d'épidémies.

Le Zika est une de ces arboviroses identifiées il y a près de 70 ans. Toutefois, ce virus fait réellement polémique depuis 2015, soit depuis la vaste épidémie déclarée au Brésil.

La mise en évidence de complications suite à une infection à virus Zika a permis une prise de conscience de la gravité de cet arbovirus et donc de l'importance de s'y intéresser. De plus, si le moustique demeure le vecteur principal de la transmission du virus Zika, d'autres modes de transmission du virus à l'Homme furent également identifiés.

Depuis la découverte du virus, diverses épidémies se sont déclarées et le virus Zika ne cesse de se répandre sur de nouveaux territoires. En effet, les Départements Français d'Amérique furent touchés pour la première fois en 2016. Cette année marque ainsi le tournant pour cette arbovirose, peu connue du grand public mais ayant déjà fait support de diverses publications. La capacité de ce virus à se propager et impacter des populations naïves génère ainsi une urgence de santé publique.

A travers cette thèse bibliographique, sera abordé dans un premier temps des généralités sur les arboviroses tropicales puis plus précisément le Zika. Pour commencer, l'émergence du virus Zika dans le monde sera présentée ainsi que les différents acteurs mis en jeu dans la transmission de ce virus. Enfin, sera détaillée dans le dernier chapitre, l'infection par le virus Zika en rappelant les connaissances actuelles sur le virus, les modes de transmission, la symptomatologie, la cinétique et les modes de diagnostic. La prise en charge de cette arbovirose et les stratégies de prévention et de surveillance clôtureront ce chapitre avant de conclure.

PARTIE A : Les arboviroses tropicales

1. Généralités sur les arboviroses

1.1 Définition

Les arboviroses sont des affections virales transmises de vertébré à vertébré dans des conditions naturelles par des arthropodes hématophages.

On parle « d'arbovirus » pour désigner les virus habituellement transmis de façon biologique, par des arthropodes hématophages qui en constituent le vecteur. Le terme « arbovirus » dérive de la dénomination anglaise « arthropod-borne virus » signifiant « qui est porté/véhiculé par les arthropodes ». Il a été consacré lors du congrès de microbiologie de Montréal en 1966.

1.2 Modes de transmissions des arbovirus

Les arbovirus ont un cycle qui fait intervenir un vecteur invertébré (arthropode) et un hôte vertébré, qui constitue le réservoir ou l'amplificateur du virus [Figure 1].

Le réservoir de virus est composé d'hôtes vertébrés réceptifs. En général les primates, les oiseaux, les petits mammifères ou les rongeurs. Cet hôte infecté présente une virémie temporaire durant laquelle il peut infecter le vecteur lors d'un repas sanguin. Il assure ainsi un rôle transitoire dans le maintien du virus.

La transmission vectorielle représente quant à elle, le mode habituel de propagation des arbovirus. Elle assure une transmission active d'un agent infectieux d'un vertébré vers un autre vertébré. Les arbovirus affectent donc alternativement un vertébré et un arthropode et parmi les arthropodes hématophages, seuls quelques-uns peuvent être des vecteurs. Ce sont principalement des insectes et des acariens hématophages. Plus précisément des moustiques du genre *Culex* ou *Aedes*, des phlébotomes (moucheron), des poux, des punaises et des tiques. Contrairement à l'hôte réservoir, le vecteur infecté le reste pendant toute son existence (une saison pour les moustiques et plusieurs années pour les tiques). Il transmet le virus à d'autres hôtes vertébrés qui à leur tour amplifieront la réplication virale. Chez certains arthropodes, on peut également observer une transmission « verticale » du virus, c'est-à-dire d'une génération à la suivante. En effet, le virus persiste dans les oeufs du vecteur et infecte la descendance (transmission trans-ovarienne). Cela assure une persistance virale, surtout pendant les périodes où le vecteur est saisonnièrement absent (en hiver par exemple, dans les zones tempérées).

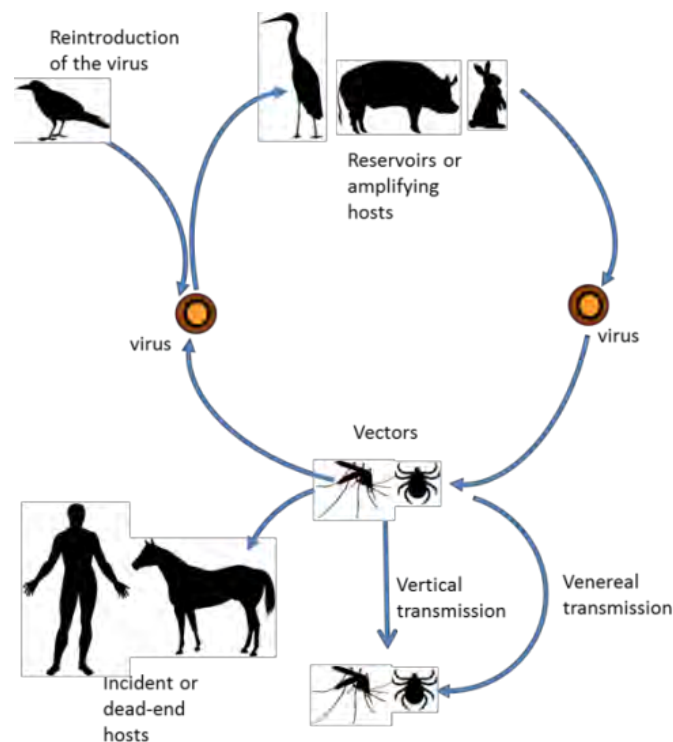


Figure 1 : Hôtes intervenant dans le cycle de transmission des arbovirus d'après PERNG G.C et CHEN W.J [1]

Les arboviroses se transmettent selon des modes épidémiologiques. C'est-à-dire avec un développement et une propagation très rapides dans une région donnée et pendant une période donnée. Le rôle des animaux dans les cycles épidémiologiques varie en fonction de l'espèce animale et de la pathologie. En effet, il existe des formes d'arboviroses « purement animales » (fièvre porcine Africaine, fièvre équine...); des formes « mixtes » (anthropozoonoses) primitivement animales et transmises « accidentellement » à l'homme (fièvre jaune...) et des « formes purement humaines » (zoonoses) transmissibles des animaux vertébrés à l'homme ou vice versa (dengue, paludisme, etc...). Cependant, certains aspects du schéma épidémiologique restent méconnus ou mal connus pour un grand nombre d'arboviroses. Tels que, les espèces impliquées, la fréquence et l'importance des passages entre cycle animal et humain ou encore l'existence de cycle enzootique [2].

Les souches ayant un cycle selvatique, font intervenir uniquement des moustiques forestiers et des primates [Figure 2a]. Dans ce cas, l'Homme est souvent un hôte accidentel, encore appelé « cul-de-sac épidémiologique » [2]. Il peut exprimer la pathologie mais ne peut pas retransmettre le virus car il ne développe pas une virémie suffisante pour infecter les vecteurs. Il se contamine soit par pénétration dans le cycle animal-arthropode (chasseurs, forestiers, pique-nique...) ou par déplacement du vecteur ou du réservoir vers les habitations (circulation du virus West-Nile principalement chez les oiseaux migrateurs par des culicidés par exemple).

Dans certaines circonstances rares, une contamination par aérosol lors de manipulations en laboratoire ou encore par transfusion de sang infecté peuvent avoir lieu.

Pour d'autres arboviroses, telles que la Dengue, le Chikungunya ou encore le Zika par exemple, il existe en milieu urbain un cycle inter-humain « Homme-vecteur-Homme ». Le vecteur s'infecte sur des humains contaminés et transmet le virus à d'autres humains sensibles, sans faire intervenir un réservoir sauvage. Il s'agit en général d'un vecteur

« domestique » c'est-à-dire, un vecteur qui vit près des habitations [Figure 2b]. La plupart du temps, ces vecteurs sont spécifiques des agents infectieux transmis. Par exemple, le paludisme est seulement transmis par certaines espèces du genre *Anophèles*, la dengue par des moustiques du genre *Aedes* et la borréliose de Lyme par des tiques du complexe *Ixodes*. Toutefois, il existe des vecteurs « ponts » dont les préférences trophiques ne sont pas spécifiques. Cela permet la transmission virale entre un cycle enzootique, chez une espèce souvent résistante à l'infection et une autre espèce sensible. C'est le cas par exemple du virus de la fièvre jaune (FJ) qui peut se transmettre selon les deux modes épidémiologiques. Il circule principalement de façon enzootique au sein d'un réservoir selvatique où l'hôte principal est le singe et le vecteur, des espèces de moustiques forestières. Cependant, ces moustiques deviennent anthropophiles dans certains cas et donc sources d'épidémies sporadiques dans les milieux habités [2,3].

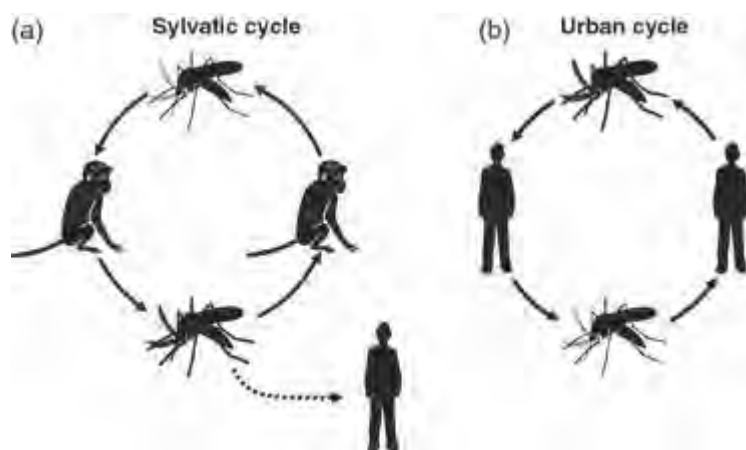


Figure 2 : Cycle de transmission selvatique (a) et urbain (b) des arbovirus d'après PETERSEN L.R, BUSCH M.P [3]

1.3 Facteurs d'émergence des arboviroses

Depuis plusieurs décennies, l'apparition de nouvelles maladies et de pandémies ainsi que l'identification de nouveaux agents pathogènes pour l'homme ont entraîné une prise de conscience des risques d'émergence de ces nouvelles infections. Cela a permis aux scientifiques non seulement de décrire ces nouveaux agents pathogènes mais aussi, d'étudier les mécanismes d'émergence, de multiplication et de diffusion, afin d'anticiper leur apparition et de les combattre plus efficacement.

Autrefois, les vecteurs se déplaçaient peu et l'épidémiologie des arboviroses était stable et régulière dans le temps et dans l'espace. Cependant, à l'heure actuelle, les épidémies surviennent par bouffées épidémiques entrecoupées par des intervalles de temps plus ou moins longs. Elles sont en perpétuelle évolution, ne se limitant plus aux zones tropicales mais émergent selon différents facteurs. On observe des modifications à la fois au niveau des vecteurs, des agents pathogènes, des hôtes réceptifs mais aussi de l'environnement.

En effet, de nombreux paramètres propres au vecteur influent sur l'émergence des arbovirus, à savoir :

- leur répartition : qui permet d'évaluer si elle est limitée à des zones géographiques ou si elle suit des axes de migration selon le réservoir de virus (oiseaux).

- leur compétence : c'est-à-dire l'aptitude intrinsèque du vecteur à être réceptif au virus (présence de récepteurs cellulaires permettant l'attachement et la pénétration du virus). Donc l'aptitude du vecteur à s'infecter sur un hôte vertébré mais aussi à développer une virémie suffisamment longue et à un taux suffisamment élevé pour transmettre cet agent à un autre hôte. La « compétence vectorielle » est donc fonction du taux de contact vecteur-hôte lié à la fois à la densité de vecteur, à sa longévité et à sa préférence trophique.

- leur capacité : soit la somme de leur « compétence » en prenant en compte les conditions du milieu et du temps.

Ainsi, l'augmentation des aires de répartitions vectorielles et de leur « capacité », associée à la possibilité de co-infection (compétence d'*Aedes albopictus* à transmettre la Dengue, le Chikungunya et le Zika par exemple) et à l'augmentation de leur longévité et la réduction de la durée d'incubation des maladies favorisent l'émergence des arboviroses.

La modification de la tolérance des hôtes sera à prendre en compte. Tout comme l'infectiosité des agents pathogènes selon la zone géographique (comportements différents d'un même virus selon le lieu), leur spécificité d'hôte et leur résistance aux anti-infectieux.

De plus, il ne faudra pas négliger les activités humaines, celles de l'environnement et les conditions climatiques.

En effet, il faudra prendre en compte, tout changement climatique, tel que le réchauffement de la planète et le phénomène « El Niño » [4]. Les modifications écologiques (déforestation, construction de barrage, modification des pratiques agricoles...) associées à la pollution de l'air, de l'eau, des sols sont susceptibles d'entraîner d'importantes répercussions sur le fonctionnement d'un foyer d'arbovirose.

L'expansion des arboviroses est également favorisée par des modifications démographiques (intensification de l'urbanisation) mais aussi par des modifications économiques avec la mondialisation et l'intensification des échanges de biens. En effet, on observe une augmentation des transports en termes de nombre et de volume. Environ 6 milliards de tonnes de marchandises empruntent la mer par l'intermédiaire de 20 millions de conteneurs maritimes et 450 000 tonnes de légumes, fruits ou fleurs sont transportés par avion [5].

A cela s'associe des facteurs de temps, de distance et de confort qui limitent la mort des vecteurs et favorisent leur expansion. Il est désormais possible de parcourir de longues distances, en quelques heures et dans des conditions favorables à la survie des vecteurs.

Le déplacement des hôtes infectés joue également un rôle majeur dans cette expansion. Le risque de contaminer des vecteurs potentiellement réceptifs à certains arbovirus favorise l'émergence d'épidémies dans de nouvelles zones.

2. Classification et répartition géographique des arboviroses

2.1 Classification des arbovirus

Un virus ne peut être classé parmi les arbovirus que si la transmission biologique par un arthropode hématophage est démontrée comme le mode de transmission habituel. Or, de nombreux virus proches, non transmis par des vecteurs sont tout de même considérés comme arbovirus « probables » ou « possibles », ce qui ne facilite pas leur classification [6]. On considère que la première démonstration d'une transmission d'un virus par un arthropode fut réalisée en 1881 par Carlos Finlay à Cuba pour le virus de la Fièvre jaune transmis par le moustique *Aedes Aegypti*.

Dans les années 1950, seule une trentaine d'arbovirus étaient connus. Ils étaient historiquement isolés par inoculation intracérébrale au souriceau. Le développement des techniques virologiques et immunologiques, mais aussi l'observation de parentés antigéniques entre certains virus ont permis à J. Casals de classer les arbovirus en groupes sérologiques. Des réactions croisées entre les virus ont permis de les rassembler dans trois sérogroupes désignées par les lettres A, B, C. Cette classification fut par la suite abandonnée et remplacée par le nom du premier virus isolé.

A l'heure actuelle, plus de 500 arbovirus sont connus et environ 110 se sont avérés pathogènes pour l'homme alors qu'une quarantaine est à l'origine de maladies animales [7]. Il existe certainement d'autres arbovirus qui n'ont pas été répertoriés, n'ayant pas encore été isolés ou étant insuffisamment étudiés. De même, certains, encore mal connus, appartiennent à des familles alors qu'ils n'ont pas pu être classés dans un genre donné et sont donc considérés comme « non classés ».

Les virus officiellement enregistrés comme étant « réellement » ou « potentiellement » associés à des arthropodes appartiennent à 5 familles. Celles-ci sont constituées de genre au sein desquels, les virologistes ont pu rassembler des virus proches dans des « groupes » se fondant sur les parentés antigéniques. Néanmoins, cette classification regroupe des virus très différents, traduisant ainsi la grande hétérogénéité des arbovirus [Tableau 1]. Ces arbovirus présentent toutefois quelques propriétés communes au niveau structural. En effet, ce sont des virus enveloppés (à l'exception des *Réoviridae*), de petite taille pour la plupart (entre 25 et 100nm) et avec un acide ribonucléique (ARN) comme génome. En tant que virus à ARN, ils ont donc un taux de mutations supérieur aux virus à ADN, ce qui leur confère potentiellement une grande diversité génétique et une capacité d'adaptation élevée [2].

* Les *Togaviridae* :

Ancien « groupe A » de la classification de Casals ; cette famille comprend 3 genres dont seul le genre *Alphavirus* est composé de 28 arbovirus. Il s'agit de virions sphériques à capsid de symétrie cubique icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 50 à 70nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive.

* Les *Flaviviridae* :

Ancien « groupe B » de la classification de Casals, seul le genre *Flavivirus* comporte 68 virus transmis par des arthropodes. Il s'agit de virions sphériques, à capsid icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 40 à 50nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive.

* Les *Bunyaviridae* :

Cette grande famille d'arbovirus comprend 3 genres : les *Bunyavirus* (138 virus), les *Phlébovirus* (43 virus) et les *Nairovirus* (24 virus) associés à 41 autres virus « non classés ». Ce sont des virions sphériques, enveloppés, d'un diamètre de 90 à 120nm, à génome à ARN monocaténaire, tri-segmenté permettant des réassortiments génétiques et de polarité négative.

* Les *Réoviridae* :

Cette famille est constituée de 2 genres d'arbovirus : les *Orbivirus* au nombre de 69 et les *Coltivirus* au nombre de 2. Six virus « non classés » appartiennent également à cette famille. Il s'agit de virions sphériques, à capsidie icosaédrique, non enveloppés, d'un diamètre de 60 à 80nm, à génome à ARN bicaténaire, linéaire et formé de 10 ou 12 segments.

* Les *Rhabdoviridae* :

Cette famille comprend 2 genres d'arbovirus dont les *Vésiculovirus* au nombre de 18 et les *Lyssavirus* au nombre de 16. 36 virus n'ont pas encore été classés mais appartiennent tout de même à cette famille. Il s'agit de virions en forme de « balle de fusils », enveloppés, mesurant environ 70 sur 180 nm, à nucléocapsidie à symétrie hélicoïdale, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité négative.

Tableau 1 : Classification des arbovirus [6]

Famille (génom)	Genre	Arbovirus
<i>Togaviridae</i> (ARN)	<i>Alphavirus</i> (x28)	Virus Chikungunya (CHIK) Virus des encéphalites équine américaines (VEE*, EEE**, WEE***) Virus O'Nyong Nyong (ONN) Virus Mayaro Virus Una Virus Ross River (RR) Virus de la forêt Barmah Virus Sindbis ...
<i>Flaviviridae</i> (ARN)	<i>Flavivirus</i> (x68)	Virus de la Fièvre jaune (FJ) Virus de la Dengue (DEN) Virus Zika (ZIK) Virus West-Nile (WN) Virus de l'encéphalite japonaise (JEV) Virus de la fièvre de la Vallée de Murray (MVE) Virus de l'encéphalite à tiques (TBE) Virus de l'encéphalite de St-Louis (SLE) Virus de la maladie de la forêt de Kyasanur Virus Rocio (ROC) Virus Ilheus Virus Kunjin (KUN) Virus Usutu Virus Wesselsbron ...
<i>Bunyaviridae</i> (ARN)	<i>Bunyavirus</i> (x138) <i>Phlébovirus</i> (x43) <i>Nairovirus</i> (x24) +41 virus non classés	Virus Bunyamwera Virus Ilesha Virus Bwamba Virus Tataguine Virus Oropouche ... Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (RVF) Virus Toscana ... Virus de la Fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) ...
<i>Réoviridae</i> (ARN)	<i>Orbivirus</i> (x69) <i>Coltivirus</i> (x2) + 6 virus non classés	Virus Orungo ... Virus de la fièvre à tique du Colorado (CTF)
<i>Rhabdoviridae</i> (ARN)	<i>Vésiculovirus</i> (x18) <i>Lyssavirus</i> (x16) +36 virus non classés	Virus de la Stomatite vésiculeuse ...

*VEE : Encéphalite équine Vénézuélienne

**EEE : Encéphalite équine de l'Est

***WEE : Encéphalite équine de l'Ouest

2.2 Répartition géographique des principales arboviroses

Les arbovirus sont actuellement retrouvés dans toutes les régions du monde [Figure 3]. On observe une répartition géographique plus ou moins étendue, selon la disponibilité du vecteur et du réservoir naturel. La majorité des arbovirus pathogènes pour l'homme était autrefois rencontrée en zone intertropicale, mais d'autres virus sévissent aujourd'hui en zone tempérée.

Cette répartition géographique est sujette à des variations dans le temps, en particulier en fonction des conditions climatiques mais aussi dans l'espace, du fait du transport possible des arbovirus. Il est donc classique de distinguer les arboviroses d'importations, des arboviroses autochtones.



Figure 3 : Répartition mondiale des principaux arbovirus d'après TOLU.H [8]

Tableau 2 : Principaux arbovirus selon la géographie [6, 7]

Famille <i>Genre</i>	Principaux arbovirus Africains	Principaux arbovirus d'Asie du Sud, du Pacifique, de l'Australie	Principaux arbovirus Américains	Principaux arbovirus Européens, bassin méditerranéen, Eurasie
Togaviridae <i>Alphavirus</i>	Chikungunya (CHIK) O'NyongNyong (ONN) Sindbis	Chikungunya (CHIK) Ross River (RR) Sindbis	Mayaro (MAY) Encéphalite équine américaine (VEE, EEE, WEE)	Sindbis
Flaviviridae <i>Flavivirus</i>	Dengue (DEN) West Nile (WN) Fièvre jaune (FJ) Zika (ZIK) Wesselbron (WSL)	Dengue (DEN) West Nile (WN) Encéphalite japonaise (JEV) Encéphalite de Murray Valley (MVE) Kunjin (KUN) Zika (ZIK) Virus de la forêt de Kyasanur	Dengue (DEN) West Nile (WN) Fièvre jaune (FJ) Encéphalite de Saint-Louis (SLE) Rocio (ROC) Ilheus Zika (ZIK) Powassan (POW)	Dengue (DEN) West-Nile (WN) Encéphalite à tiques (TBE)
Bunyaviridae <i>Bunyavirus</i>	Bunyamwera Ilesha Bwamba Tataguine		Oropouche Encéphalite de La Crosse (LAC) Encéphalite de Californie (CE)	
<i>Phlébovirus</i>	Vallée du Rift (RVF)			Fièvre de Sicile (SF) Toscana (TOS)
<i>Nairovirus</i>	Crimée Congo (CCHF)			Crimée Congo (CCHF)
Réoviridae <i>Orbivirus</i>	Orungo			
<i>Coltivirus</i>			Fièvre à tique du Colorado (CTF)	

3. Aspects cliniques des arboviroses humaines

Les arboviroses pathogènes pour l'homme sont nombreuses et représentent une part importante de la pathologie virale de l'homme. Leur fréquence est réelle et la différenciation ne tient pas uniquement compte des épidémiologies mais est fonction des tableaux cliniques. Ces derniers sont extrêmement variables en fonction des arboviroses.

La symptomatologie et les gravités diffèrent et il existe des infections asymptomatiques avec quasiment tous les arbovirus, même ceux réputés comme les plus dangereux.

Bien qu'asymptomatiques, certaines arboviroses peuvent provoquer une virémie suffisante pour infecter des vecteurs. Elles assurent ainsi la dissémination du virus en question, d'où l'importance de détecter la présence de ces infections cliniquement inapparentes.

Lorsque des signes cliniques apparaissent, l'infection arbovirale se fait en général en 2 phases. La phase d'invasion survient après une incubation silencieuse et courte, soit une dizaine de jours environ sans dépasser 15 jours. Elle est en général peu caractéristique, il s'agit d'une affection aiguë fébrile à début brutal qui dure 2 à 3 jours. On peut observer l'apparition d'une fièvre élevée (39-40°C) associée à des frissons, des céphalées, une anorexie, des nausées, un malaise général, des myalgies et arthralgies et souvent une conjonctivite mais aussi une leucopénie voire une thrombopénie. Cette phase est suivie d'une période de courte rémission avec une quasi-disparition de tous les signes cliniques. Dans certains cas, le sujet guérit de façon spontanée après une phase de convalescence asthénique avec une hyperleucocytose compensatoire. Toutefois, dans la plupart des cas, 12 à 36 heures après le début de cette phase de rémission, il apparaît une phase d'état avec une réapparition de la fièvre désormais en plateau à environ 40°C associée à des céphalées vives, une anorexie, des myalgies et un malaise général.

Le tropisme du virus se manifeste avec des aspects cliniques variables en fonction de l'arbovirose. Par exemple, on observe l'apparition d'un ictère avec le virus de la Fièvre Jaune, des céphalées rétro-orbitaires dans la Dengue, des douleurs articulaires dans le Chikungunya. Ainsi, trois grands tableaux cliniques peuvent être distingués [6].

3.1 Les syndromes « dengue-like »

La présence de syndromes aigus, fébriles, algiques, parfois éruptifs, indifférenciés ou pseudo-grippaux est mise en évidence suite à la phase de rémission par l'apparition :

- d'une fièvre brutale en plateau (39-40°C)
- d'un malaise général et une asthénie constante
- d'algies intenses (céphalées frontales ou rétro-orbitaires, myalgies, arthralgies, lombalgies) à l'origine d'insomnie, de photophobie ou encore de bradycardie
- d'éruptions maculo-papuleuses parfois purpuriques ou prurigineuses (tronc et base des membres essentiellement)
- de signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
- d'adénopathies superficielles et profondes
- de leucopénie avec une lymphocytose relative, de thrombopénie
- des signes de cytolyse hépatique (rare)

Cette association de signes est assez banale au cours d'une virose. En l'absence d'un contexte particulier suffisant, l'arbovirose est souvent étiquetée comme une "grippe d'été". Les arboviroses en question guérissent pour la plupart de façon spontanée, en 8 à 10 jours, sans séquelles, hormis la persistance de l'asthénie et des douleurs pendant la phase de convalescence. Ce type de syndrome laisse toutefois persister une immunité spécifique et durable. Le diagnostic différentiel se fait donc par rapport aux autres viroses bénignes.

Les virus responsables de cette symptomatologie sont :

- les *alphavirus* : Chikungunya, O'Nyong Nyong, Ross River, Sindbis, Mayaro
- les *flavivirus* : Dengues (4 sérotypes), West Nile, Wesselbron, Banzi, Zika
- les *bunyavirus* : Bunyamwera, Ilesha, Bwamba, Tataguine, Oropouche
- les *phlébovirus* : Virus de la Vallée du Rift, Toscana
- les *orbivirus* : Orungo
- les *coltivirus* : Virus de la fièvre à tique du Colorado

3.2 Les syndromes encéphalitiques

L'atteinte du système nerveux central (SNC) prédomine sous l'effet du neurotropisme de certains virus entraînant une méningite, une encéphalite et une myélite. La gravité de ces arboviroses est très variable.

Elles débutent par une atteinte méningée (céphalées intenses, raideur de nuque, photophobie, vomissement en jet...) durant une courte période (2-3 jours) dans un contexte fébrile. Par la suite, il apparaît des signes encéphaliques avec l'apparition de troubles neurologiques périphériques, des troubles de la conscience (confusion, excitation, délire...), des troubles psychiques (anxiété, agressivité, pleurs et rires faciles...), des troubles végétatifs (perturbation des rythmes respiratoires et cardiaques, de la déglutition...), des troubles moteurs (paralysies, tremblements, convulsions, nystagmus, ataxie...). Et cela, jusqu'à donner un tableau neurologique complet, soit une méningo-encéphalo-myélite de pronostic plus sévère. L'évolution peut se faire vers une guérison spontanée, totale, au bout de 8 à 10 jours. Dans ce cas, une immunité spécifique durable persiste. Dans le cas contraire, l'arbovirose évolue vers des séquelles neurologiques, conduisant à un coma dont l'issue est fatale la plupart du temps. La gravité dépend du virus : de 0 % de décès pour le West Nile à 70 % pour la méningo-encéphalite Australienne.

Le diagnostic différentiel se fait par rapport aux autres viroses responsables d'atteinte cérébrale (Herpès virus, Epstein Barr virus, Varicelle, Zona, Rage, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Entérovirus, Cytomégalovirus, Adénovirus) et aux autres étiologies des méningo-encéphalites (bactérienne : rickettsie, BK ... ou parasitaire : paludisme, amibiase...).

Les virus en cause sont :

- les *alphavirus* : le virus des encéphalites équine américaine (VEE, EEE, WEE)
- les *flavivirus* : le virus de l'encéphalite japonaise, de l'encéphalite de Murray Valley et de Kunjin, West Nile, de l'encéphalite de Saint-Louis, de l'encéphalite à tiques, Rocio...

3.3 Les syndromes hémorragiques

Les syndromes hémorragiques orientent vers des arboviroses graves. Ils font partie des fièvres hémorragiques virales (FHV). En effet, on constate une mortalité dans 70 à 80 % des cas.

Le tableau clinique initial est identique au « Syndrome dengue-like ». Néanmoins, il apparaît rapidement des signes de gravité variable, compliquant ainsi le syndrome fébrile algique par des fièvres hémorragiques. En effet, la symptomatologie varie des simples hémorragies bénignes (épistaxis, gingivorragies, pétéchies, hémorragies conjonctivales sans gravité) aux hémorragies multiples, massives (hémoptysies, hématoméses, méléna, métrorragie, purpura, ecchymose spontanée...) associées à un choc hypovolémique. On observe également une leucopénie, une thrombocytopénie, une hémococoncentration, des signes de cytolysé hépatique et souvent des signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Comme précédemment, l'évolution peut aboutir à la mort suite à un état de choc profond ou à une guérison totale assez rapide avec une immunité spécifique et durable.

Le diagnostic différentiel est difficile. Il faudra distinguer les arboviroses responsables de syndromes hémorragiques des FHV causées par les *Arenavirus* (fièvre de Lassa), les *Hantavirus* (fièvre hémorragique avec syndrome rénal), les *Filovirus* (fièvres hémorragiques de Marburg, Ebola) et des autres étiologies (CIVD...).

Les virus en cause de ce grave tableau clinique sont :

- *les flavivirus* : virus des dengues (4 sérotypes), de la Fièvre Jaune, de la forêt de Kyasanur
- *les phlébovirus* : virus de la Vallée du Rift
- *les nairovirus* : virus de Crimée-Congo

PARTIE B : Le Zika

Chapitre I - L'émergence du virus Zika (ZIKV)

1. Premières descriptions

1.1 De la découverte aux premiers isollements chez l'animal *d'après GOZLAN.M [9]*

En 1947, une équipe de l'Institut de recherche du comté de Bwanba en Ouganda, dirigée par Alexander Hadow, s'est intéressé à l'épidémiologie de la fièvre jaune. Les virologues et entomologistes ont montré que cette arbovirose est endémique chez les singes. Ainsi, ils ont décidé de mener un programme de « singes sentinelles » afin d'isoler le virus et de détecter l'insecte vecteur responsable de la transmission du virus amaril chez les singes.

Afin de mieux étudier le cycle selvatique du virus de la fièvre jaune, cycle au cours duquel un moustique s'infecte en piquant un singe porteur du virus avant de le réinjecter à un autre singe sain [Figure 2a], ils ont choisi de travailler dans une forêt marécageuse où les singes sont nombreux et où le moustique *Aedes africanus* est abondant.

En général, les singes passent leur journée au sol et montent dans les arbres pour dormir. Afin de les étudier, ils ont enfermé des primates « singe Rhésus » dans des cages sur des plates-formes dans les arbres d'une forêt située dans une zone portant le nom de Zika signifiant « envahi » en Luganda, la langue parlée en Ouganda [Figure 4].

Toutefois, les chercheurs se sont aperçu que le moustique *Aedes Africanus* qui pique à la tombée de la nuit, n'entrait pas dans les cages où étaient les singes sentinelles. Ainsi, ils ont décidé de libérer les singes des cages, tout en les retenant par des câbles sur les plateformes situées dans les arbres.



Figure 4 : Panneau indiquant l'entrée de la forêt de Zika (Février 2016) *d'après GOZLAN. M [9]*

En avril 1947, six singes sentinelles ont été installés sur les plateformes dans la forêt de Zika. Ils étaient minutieusement observés et un prélèvement de température était réalisé quotidiennement.

Le 18 avril, le singe « Rhésus 766 » a soudainement présenté une fièvre à 39,7 °C puis à 40°C le lendemain. Il a alors été expédié au laboratoire à Entebbe et a été gardé en observation pendant 30 jours. A part de légères augmentations de température avec deux pointes à 39°C et 39,5 °C, le singe « Rhésus 766 » n'a pas montré d'autres signes cliniques.

Le 20 avril, soit au troisième jour de la période fébrile, un échantillon de sang a été prélevé et le sérum de ce singe a été injecté à deux groupes de souris. Dans le cerveau pour un groupe et dans l'abdomen pour l'autre groupe. Les souris inoculées par voie intra-péritonéales n'ont développé aucune anomalie pendant un mois, alors que celles qui ont reçu du sérum par voie intra-cérébrale sont tombées malades 10 jours après l'inoculation.

De même, un autre singe « Rhésus 771 » a été inoculé avec le sérum de « Rhésus 766 ». Néanmoins, il ne s'est rien passé, ni élévation de température, ni autre signe durant une période d'observation de 23 jours.

Ainsi, à partir des cerveaux des rongeurs, les chercheurs George Dick, Stuart Kitchen et Alexander Haddow ont réussi à isoler un virus. La souche virale « 766 » isolée a alors été baptisée virus Zika (ZIKV) comme la forêt où elle a été identifiée [9].

L'infection virale expérimentale chez la souris montre que le virus Zika présente une affinité pour le cerveau, ce que les spécialistes appellent un « neurotropisme ». En effet, ils constatent que le virus provoque chez certains rongeurs des anomalies cérébrales (dégénérescence neuronale, infiltration cellulaire, ramollissement de certaines zones). De plus, le fort neurotropisme du virus Zika chez la souris n'ayant pas été observé chez d'autres espèces animales (singe, rat, cobaye, lapin), les chercheurs en concluent que « *les données disponibles montrent que le virus Zika n'est identique à aucun virus connu (...) et suggèrent une similitude avec le virus de la dengue* ».

Un mois après l'épisode fébrile, le singe « Rhésus 766 » a développé durant sa convalescence des anticorps. Par la suite, les scientifiques ont montré que ces anticorps étaient capables de neutraliser le virus. Le singe « Rhésus 771 » qui était quant à lui asymptomatique, a également fabriqué ces anticorps neutralisant le virus dans les expériences in vitro. Ainsi on en déduit que l'agent infectieux isolé dans le cerveau des souris provient bien du sérum du singe sentinelle « Rhésus 766 ».

Puis, entre le 12 et le 13 janvier 1948, les chercheurs entomologistes ont capturé différentes espèces de moustiques dans la forêt de Zika, dont 86 du genre *Aedes africanus*. Ces moustiques furent capturés sur une plateforme proche de celle où se trouvait « Rhésus 766 », le singe à partir duquel le virus Zika a été isolé pour la première fois. Ils constituent ainsi le lot E/1/48 avec ces moustiques. A travers leurs expériences, les entomologistes mettent alors en évidence la présence d'un virus dans les suspensions réalisées à partir de ce lot et s'aperçoivent qu'il s'agit du virus Zika.

D'autres préparations ont été obtenues à partir du matériel restant des autres lots collectés en janvier 1948 et ont été inoculées à un autre singe « Rhésus 758 » par voie sous-cutanée. Une souche virale Zika fut isolée du sérum de ce singe aux 8^e et 9^e jours après l'inoculation, sans que celui-ci ne présente des symptômes.

Dick, Kitchen et Haddow publient alors deux articles présentant leurs résultats en 1952, dans la revue britannique *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Ils y

détaillent le premier isolement du virus Zika en 1947 chez un singe sentinelle fiévreux, maintenu en cage dans la canopée de la forêt de Zika et le second isolement à partir d'un lot de moustiques *Aedes africanus* capturé en janvier 1948. Leurs expériences montrent que ce nouveau virus est différent de celui de la fièvre jaune, à l'origine le thème de leur recherche initiale.

1.2 De l'isolement chez l'homme à la recherche du tableau clinique

Isolé chez l'homme pour la première fois en 1952 en Ouganda et en République Unie de Tanzanie, c'est en 1954 que la première description clinique d'une infection humaine par cet agent infectieux fut décrite dans l'Est du Nigéria [10].

En effet, c'est chez une fillette de 10 ans se plaignant de fièvre et de maux de tête que la première description clinique a été effectuée. Il a été rapporté que l'inoculation de son sérum dans le cerveau de six souris a entraîné l'apparition d'une maladie chez ces souris avec une mortalité à 100 %. Il a aussi été rapporté que l'inoculation d'anticorps provenant de singes immunisés vis-à-vis du virus Zika a été capable de neutraliser les virus isolés à partir du tissu cérébral des souris infectées.

De plus, quelques jours après, alors que la patiente commençait à aller mieux, des anticorps spécifiques contre le virus Zika ont été détectés dans son sang. Tout comme cette fillette, deux autres patients, eux aussi fébriles, ont été identifiés par la présence dans leur sang de taux élevés d'anticorps dirigés contre le virus Zika. L'identification de ces trois individus tient au fait qu'ils se sont présentés à un dispensaire rural au moment où se déroulait une enquête médicale sur une épidémie de jaunisse possiblement liée à la fièvre jaune [11].

Par la suite, afin de déterminer la proportion de personnes porteuses d'anticorps dirigés contre le virus Zika au sein de la population locale et ainsi, identifier ceux qui auraient déjà rencontré cet agent infectieux, une étude pilote séro-épidémiologique a été mise en place. La présence d'anticorps anti-virus Zika a été observée chez 6,1 % des 99 sujets testés.

A cette époque, le tableau clinique chez l'être humain restant inconnu et le singe macaque « Rhésus 766 » n'ayant présenté qu'une réaction clinique minimale à l'infection, W.G.C. Bearcroft, un chercheur du *West African Council for Medical Research Laboratories* de Lagos, au Nigeria, décide d'inoculer le virus à un volontaire. L'infection humaine expérimentale est rapportée dans les *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* en 1956 [9].

Cette expérience avait pour objectif d'évaluer les conséquences cliniques d'une inoculation délibérée par voie sous-cutanée, d'une suspension provenant du cerveau de souris infectée par le virus Zika. Le volontaire était un Européen de 34 ans, résidant au Nigeria depuis 4 mois et demi et n'ayant contracté aucune infection durant cette période. Trois mois avant son arrivée dans le pays, il fut vacciné contre la fièvre jaune. Il a ainsi reçu un extrait contenant du virus répliqué six fois de suite sur des cellules de cerveau de souris, conservé à moins 50°C dans des ampoules scellées depuis 2 ans.

A l'époque, on se doute que la transmission du virus Zika à l'homme se fait par un moustique. Ainsi, afin de le démontrer, ce volontaire a été exposé à un lot de moustiques femelles du genre *Aedes Aegypti*, 5 jours après l'inoculation de la suspension contenant le virus. 95 insectes ont eu un abdomen gorgé de sang et le surlendemain, le « patient » a été une nouvelle fois exposé à un lot plus restreint de moustiques, soit 13 moustiques. Ces insectes hématophages, possiblement infectés ont servi à une autre série d'expériences

consistant à savoir s'ils peuvent à leur tour transmettre la maladie à des souriceaux nouveau-nés.

En conclusion, les moustiques *Aedes aegypti* gorgés de sang n'ont pas transmis l'infection aux jeunes souris. Néanmoins, la maladie s'est déclarée chez ce volontaire et les symptômes sont apparus après une incubation de 3 jours, par une fièvre avec des nausées et des vertiges mais sans atteinte organique. Le virus Zika a alors été isolé du sang du volontaire au cours de la période fébrile. Une amélioration de l'état général est apparue au bout du 7ème jour, sa température étant revenue à la normale comme chez la fillette de 10 ans diagnostiquée deux ans auparavant.

1.3 L'isolement de nouvelles souches virales

En 1956, la transmission vectorielle par un moustique du genre *Aedes* fut démontrée en laboratoire [12]. Puis, en 1958, deux autres souches du virus Zika ont été isolées chez des moustiques *Aedes africanus* dans la forêt de Lunyo, une autre zone forestière en Ouganda où la canopée est cependant moins haute que dans la forêt de Zika.

En 1962-1963, des chercheurs découvrent de nouvelles souches virales chez des moustiques *Aedes africanus* récoltés dans la forêt de Zika. Trois des cinq souches ont été isolées chez des insectes capturés au-dessus de la cime des arbres dans les trois heures suivant le coucher du soleil, se produisant vers 18h. Ces observations indiquent que les moustiques infectés peuvent à ce moment-là, se répandre largement au-delà de la forêt grâce aux courants aériens de convection qui se forment au-dessus de la cime des arbres, pour éventuellement piquer l'homme situé à proximité.

C'est d'ailleurs lors d'une de ces collectes qu'un jeune biologiste de 28 ans, David I.H. Simpson, chercheur du *East African Virus Research Institute* d'Entebbe se plaint dès le soir d'un léger mal de tête puis développe le lendemain matin une éruption cutanée sur le visage, le cou, le tronc et le haut des bras. Il ressent également des douleurs dans le dos et dans les cuisses. Le rash cutané s'étend progressivement dans la journée aux quatre membres et gagne les paumes de la main et les plantes des pieds. La température corporelle monte également à 39 °C mais l'éruption cutanée généralisée finit par disparaître au bout de trois jours. L'origine de cette infection ne pourra cependant, pas être établie avec certitude car le chercheur qui relate son propre cas clinique en 1964, avait séjourné dans la forêt de Zika trois semaines avant de tomber malade. Il manipulait aussi des échantillons contaminés au laboratoire ainsi, il se peut qu'il ait été piqué par des moustiques lors de l'isolation des souches virales des moustiques infectés. D'autres cas de maladie humaine à virus Zika sont rapportés en 1973 et 1975, il s'agit d'infections acquises en laboratoire.

Durant les vingt ans qui suivent, le virus Zika (ZIKV) fut isolé chez de nombreuses espèces de moustiques du genre *Aedes* en Afrique (*Ae.africanus*) et en Malaisie (*Ae.aegypti*).

De même, plusieurs isolats viraux furent identifiés lors d'études de surveillance virologiques et d'études entomologiques et sérologiques dans plusieurs pays d'Afrique de l'Est et de l'Ouest (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Egypte, Ethiopie, Gabon, Kenya, Mozambique, Nigeria, Ouganda, République centrafricaine, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Tanzanie). Mais aussi en Asie (Malaisie, Indonésie, Pakistan, Thaïlande, Vietnam, Philippines, Cambodge). Entre 1968 et 2002, environ 606 souches virales, dont 10 isolées chez l'homme furent découvertes dans des pays d'Afrique centrale et de l'Ouest et rapportées par le centre collaborateur de l'OMS pour la recherche sur les arbovirus de l'Institut Pasteur de Dakar.

2. Historique des épidémies

2.1 De la découverte du virus à 2007

Entre la découverte du virus Zika en 1947 et 2007, seules 14 infections humaines par le virus Zika furent rapportées et ce malgré la très large distribution géographique du virus en Afrique et en Asie. Durant cette période, les infections à virus Zika (ZIKV) n'ont été mises en évidence que sous forme de cas sporadiques puis lors de petites épidémies ou dans le cadre d'enquêtes de séroprévalence. Par exemple, en 1977, une infection à virus Zika fut confirmée chez 7 personnes à Java, en Indonésie.

2.2 Emergence du ZIKV dans le Pacifique entre 2007 et 2015

C'est à partir de 2007, année durant laquelle le séquençage entier du génome Zika a été publié, que l'émergence du virus dans le Pacifique fut observé [Figure 5].

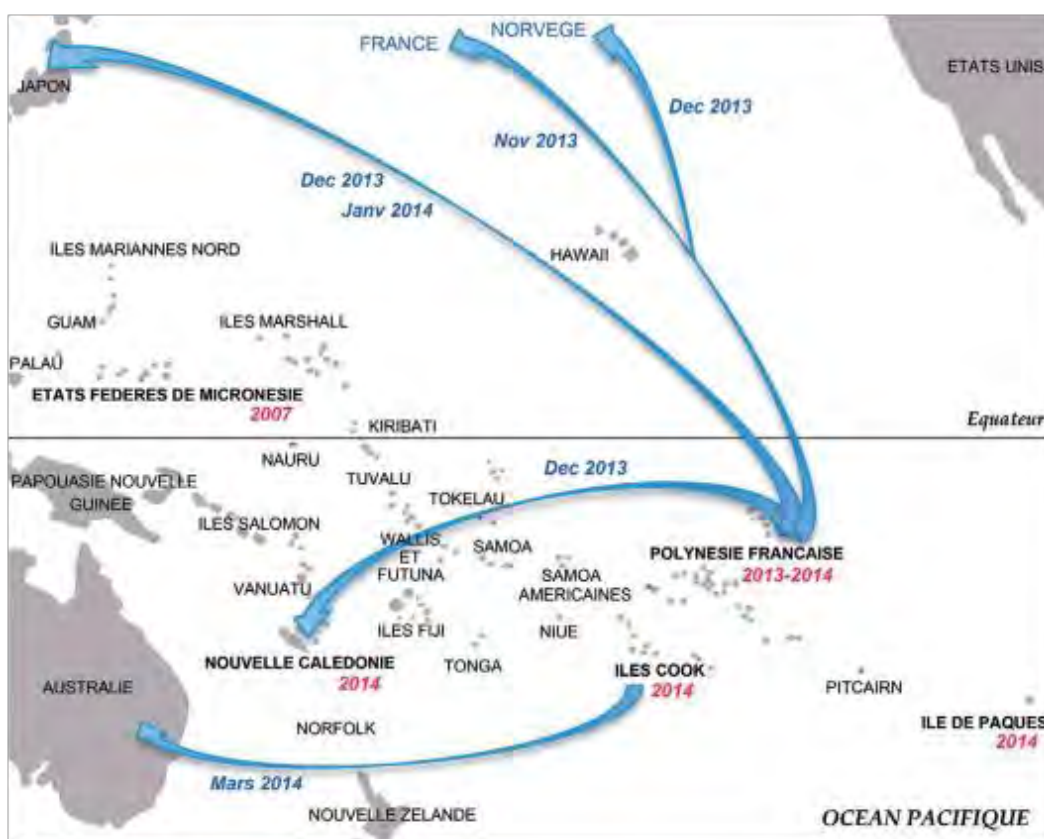


Figure 5 : Emergence du virus Zika (ZIKV) dans le Pacifique d'après NHAN. T.X, CAO-LORMEAU. V.M, MUSSO. D [12]

2.2.1 Yap, états fédérés de Micronésie, 2007

La première épidémie de grande ampleur en dehors de l'Afrique et de l'Asie, est survenue pour la première fois en avril 2007 dans le Pacifique, sur l'île de Yap, un des Etats Fédérés de Micronésie.

Seuls quarante-neuf cas d'infection furent confirmés biologiquement. Cependant, une enquête de séroprévalence montre que 73 % de la population d'environ 7 500 habitants, de plus de 3 ans aurait présenté une infection par le virus Zika. Une majorité des cas fut

toutefois asymptomatique (environ 81% des patients). Ils ne présentaient aucun signe de complications neurologiques, hémorragiques ou de décès, donc ne nécessitaient aucune hospitalisation. Le vecteur identifié était *Aedes hensilli* [10].

2.2.2 Polynésie française, 2013-2014

En Octobre 2013, une nouvelle épidémie due au ZIKV a émergé en Polynésie Française. Il s'agit d'une collectivité d'Outre-mer de la République Française située dans le Pacifique Sud. Elle se compose de 118 îles dont 67 îles habitées, réparties sur cinq archipels. La dengue y est endémique et des épidémies dues aux 4 sérotypes se succèdent régulièrement.

Or à la mi-Octobre 2013, des cas de syndromes éruptifs fébriles caractérisés par une fièvre modérée, un rash cutané et une conjonctivite non purulente furent rapportés chez des patients pour lesquels la recherche du DENV était négative alors qu'il y avait une co-circulation des sérotypes DENV-1 et DENV-3 à cette période. Le virus Zika est ainsi identifié comme la cause de l'épidémie le 29 Octobre 2013 par les autorités sanitaires de la Polynésie française, soit l'institut Louis Malardé à Tahiti.

L'épidémie s'est étendue rapidement, touchant l'ensemble des cinq archipels qui comptent environ 270 000 habitants. Entre octobre 2013 et mars 2014, le réseau sentinelle estimait le nombre de cas cliniquement évocateurs et ayant consulté à 28 000, soit à 11 % de la population. Néanmoins ce chiffre est probablement sous-estimé car certaines infections sont peu ou pas symptomatiques. Contrairement à l'épidémie survenue sur l'île de Yap six ans plus tôt, celle qui a atteint la Polynésie Française est marquée par la survenue de formes sévères de la maladie jamais décrites auparavant. En effet, des complications neurologiques avec des syndromes groupés de Guillain-Barré (SGB) sont observées chez 73 patients et le premier cas de SGB en lien avec le ZIKV fut rapporté en Décembre 2013.

Les vecteurs potentiels du ZIKV en Polynésie française sont *Aedes aegypti* (principal vecteur de la dengue) et *Aedes polynesiensis* (principal vecteur de la filariose lymphatique).

2.2.3 Nouvelle-Calédonie, 2014 puis 2015

En 2014, une troisième épidémie a été rapportée en Nouvelle-Calédonie, un autre territoire français du Pacifique sud. Cette épidémie fut provoquée par l'importation en Nouvelle-Calédonie de cas infectés et virémiques en provenance de Polynésie Française à la fin de l'année 2013. Les premiers cas autochtones sont apparus en Janvier 2014, autrement dit des personnes ayant contracté la maladie sur le territoire sans avoir voyagé dans une zone où circule le virus. 1 400 cas ont été rapportés jusqu'en juillet 2014.

Lors de cette épidémie, deux co-infections à DENV-ZIKV ont été rapportées et sans conséquences sévères. Les vecteurs identifiés sont *Aedes aegypti* et *Aedes polynesiensis*.

En janvier 2015, une reprise de la circulation du virus a été mise en évidence déclarant ainsi une nouvelle épidémie en Nouvelle-Calédonie en mai 2015. De Janvier 2015 au 12 juin 2015, 111 cas autochtones ont été confirmés biologiquement et depuis juin 2015, des cas sporadiques sont régulièrement rapportés [13].

2.2.4 Autres îles du Pacifique Sud et cas d'importation, 2014

Le virus Zika a ensuite continué sa progression dans le Pacifique sud [Figure 5]. En effet, en 2014, le ZIKV a atteint les îles Cook, où 905 cas ont été rapportés et 49 cas ont été confirmés [10, 12].

A l'île de Pâques (Chili), le premier cas fut confirmé en Janvier 2014 et 40 cas suspects ont été détectés.

Le ZIKV a également atteint Vanuatu, les îles Fidji et Salomon où 310 cas ont été signalés entre Février et le début de Mai 2015. En octobre 2015, une épidémie liée au Zika fut déclarée aux Samoa et en janvier 2016 aux Samoa américaines.

Cependant, si depuis 2007, l'émergence du virus Zika n'a lieu que dans le Pacifique ; à partir de 2014, on observe des cas d'importation en provenance de la Polynésie Française au Japon, en France et en Norvège [Figure 5]. Un cas en provenance des îles Cook est décrit également en Australie et le cas d'un patient australien ayant voyagé en Indonésie est aussi rapporté. Le cas d'une femme au Canada et d'un voyageur rentrant en Allemagne suite à un voyage en Thaïlande ont aussi été décrits.

Tous ces cas mettent ainsi en évidence la capacité du virus Zika à diffuser dans des zones géographiques où il ne sévit pas à l'état endémique mais dans lesquelles un moustique vecteur est présent ce qui représente un risque d'infection par ce virus.

2.3 Ré-émergence du ZIKV en Afrique en 2015

De plus, si depuis les années 50, la présence du virus Zika avait été identifiée en Afrique, des cas autochtones furent signalés au Cap-Vert, au large de l'Afrique de l'Ouest, pas très loin du foyer ancestral du virus Zika, en Septembre 2015.

En effet, le 2 novembre 2015, le ministère de la Santé du Cap-Vert a confirmé des cas humains de fièvres éruptives liés au virus Zika. Les cas ont été rapportés de l'île de Santiago (la plus grande des îles du Cap-Vert) à Praia (la capitale), Santa Cruz (nord-est de l'île) et San Domingos (centre de l'île). Les tests effectués sur les prélèvements sanguins et envoyés à l'Institut Pasteur de Dakar se sont révélés positifs pour le virus Zika. Ce fut les premiers cas autochtones décrits au Cap-Vert. Au début du mois de décembre 2015, le ministère de la santé du Cap-Vert a rapporté plus de 4 100 cas et a ainsi mis en place des mesures pour suivre plus spécifiquement les femmes enceintes [13].

2.4. Emergence du ZIKV dans les Amériques, 2015

2.4.1 Brésil, 2015- 2016

Au début de l'année 2015, un syndrome ressemblant à la dengue mais dont les examens biologiques révèlent une négativité pour DENV et CHIKV est apparu au Brésil. L'apparition de ce syndrome a ainsi attiré l'attention des services de santé publique de la ville de Natal, la capitale de l'État du Rio Grande do Norte, au nord-est du Brésil. En février 2015, l'infection affecte plus de 6 000 personnes dans sept états du Nord-Est du Brésil (Bahia, Maranhão, Piauí, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Sergipe et Paraíba).

En mars 2015, le laboratoire de virologie moléculaire de l'Institut Carlos Chagas de la Fondation Oswaldo Cruz (Curitiba, Etat de Paraná, dans la région sud du pays) a reçu 21 échantillons de sérum de patients. Le ZIKV a été détecté par la technique RT-PCR chez 8 cas

en provenance de Bahia et 8 cas en provenance du Rio Grande Norte. Le résultat a été par la suite confirmé par séquençage du génome viral, devenant ainsi la première description d'infection autochtone par le virus Zika sur le continent américain.

Au 29 avril 2015, un total de 6 807 cas suspects avait été rapporté. Ainsi, le 7 mai 2015, l'Organisation panaméricaine de la Santé a émis une alerte à propos de la circulation potentielle du ZIKV au Brésil et le 15 mai, le ministère de la Santé du Brésil a confirmé à la communauté internationale la circulation du ZIKV dans le pays suite à la confirmation biologique de 16 cas autochtones de ce virus dans les Etats de Bahia et Rio Grande do Norte.

Le 1^{er} décembre 2015, l'extension géographique de l'épidémie liée au virus Zika est confirmée dans 18 Etats et au 15 janvier 2016 dans 20 Etats répartis sur l'ensemble du pays, hormis l'ouest et le nord-ouest. Y sont concernés : Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Roraima, Amazonas, Pará, Rondônia, Mato Grosso, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná [13].

En décembre 2015, entre 500 000 à 1 500 000 cas suspects de Zika sont estimés pour l'ensemble du Brésil et cela correspond à la plus grande épidémie jamais décrite. Au moins 34 cas ont été confirmés par le laboratoire de référence Evandro Chagas.

L'origine de l'introduction du ZIKV au Brésil est inconnue. Cependant, l'analyse du degré de parenté des divers isolats viraux montre que la souche virale la plus proche de celle qui a émergé au Brésil correspond à celle isolée en Polynésie Française et qui a diffusé dans les îles du Pacifique sud. Ces deux souches appartiennent à la lignée asiatique du virus Zika. Certains chercheurs de l'Institut Oswaldo Cruz de São Luis (capitale de l'État du Maranhão) avancent que l'introduction du virus Zika au Brésil serait liée à la Coupe du monde de football en 2014, alors qu'aucune des nations du Pacifique ne participait à la compétition. Didier Musso, chercheur à l'institut Louis Malardé, à Papeete (Tahiti, Polynésie Française) avance quant à lui une autre hypothèse en disant que le virus aurait été importé au Brésil lors des Championnats du monde de canoë (Va'a) à Rio en août 2014. En effet, quatre pays du Pacifique dans lesquels le virus Zika circule depuis 2014 (Polynésie Française, Nouvelle Calédonie, îles Cook et île de Pâques) comptent des équipes engagées dans cette compétition et ce dans plusieurs catégories.

2.4.2 Amérique du Sud et Amérique Latine, 2015

Après l'émergence du virus Zika au Brésil en mai 2015, le virus s'est répandu en Amérique du Sud et en Amérique Latine à partir d'octobre 2015 [Figure 6]. 15 Pays et territoires d'Amérique centrale et du sud ont ainsi enregistré des cas autochtones de Zika entre les semaines 2015-17 et 2016-1. A savoir, la Colombie où plus de 11 000 cas confirmés ont été répertoriés, au Salvador, au Guatemala, au Mexique, au Panama, au Paraguay, au Venezuela et à Honduras [13].

En Novembre 2015, il a été détecté au Suriname, dans les îles de Pâques (Chili) et enfin dans la Caraïbe à Porto-Rico et à Haïti [13].

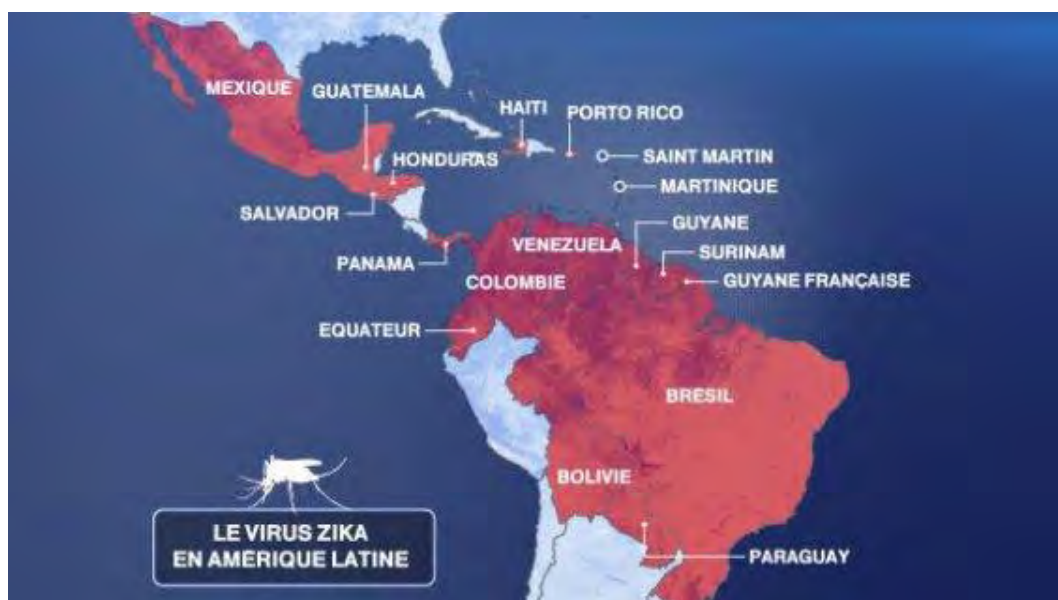


Figure 6 : Circulation de cas autochtones du virus Zika en Amérique Latine et du Sud ainsi que dans la Caraïbe (9 Janvier 2016) d'après BAQUEY. C [14]

2.5 Emergence du ZIKV dans les Départements Français d'Amérique, 2016

L'émergence du virus Zika aux Antilles et en Guyane a eu lieu dans un contexte d'hyper-endémicité de la dengue et fait suite à l'épidémie de Chikungunya en 2014.

Le 4 Décembre 2015, un regroupement de cas évocateurs de Zika est signalé en Martinique et le premier cas de Zika est confirmé biologiquement. Puis, le 14 Décembre 2015, le premier cas importé de Zika est confirmé en Guyane. Ainsi, le 19 Décembre 2015, à la demande de Marisol TOURAINE, ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, une surveillance renforcée est mise en place dans les DFA.

Les Agences régionales de santé (ARS) de Guyane, Martinique et Guadeloupe se sont ainsi mobilisées. Les médecins généralistes furent également sensibilisés au risque d'émergence du Zika et furent invités à signaler à l'ARS les cas pouvant être considérés comme suspects. Les équipes de lutte anti-vectorielle (LAV) furent aussi préparées à intervenir autour du cas, à éliminer les gîtes et à sensibiliser les familles des patients à la prévention [15].

Les départements et les collectivités d'Outre-mer disposent d'un dispositif de surveillance des arboviroses spécifique à leur contexte épidémiologique. Dans les DFA, le dispositif de surveillance du Zika repose sur l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) de Juillet 2015 [16]. Le protocole mis en place selon les recommandations du HCSP prévoyait l'investigation des « cas suspects importés » de zone où sévit le Zika et de regroupement de « cas suspects autochtones ».

Le dispositif de surveillance est aussi basé sur l'utilisation d'indicateurs adaptés aux différentes phases du PSAGE « Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies ». Initialement mis en œuvre par les ARS et la Cire Antilles-Guyane (Cellule de l'InVS en région) pour faire face à la circulation de la dengue, le PSAGE propose une mise en œuvre graduée des stratégies de surveillance et de contrôle selon le risque épidémique. Les stratégies et les activités sont donc structurées selon différentes phases opérationnelles, et les niveaux épidémiologiques qui y correspondent sont :

- Niveau 1 : « absence de cas autochtone, pas de circulation virale détectée »
 - a : pas d'épidémie dans une zone d'échanges importants de biens et de voyageurs
 - b : épidémie dans un pays avec des échanges importants de biens et de voyageurs
 - c : épidémie ou circulation dans un territoire des Antilles-Guyane ou en métropole
- Niveau 2 : « transmission autochtone débutante »
- Niveau 3 : « épidémie »
 - a : phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles
 - b : phase épidémique appelant des mesures particulières ou exceptionnelles du fait du nombre de cas ou de la présence de signes de gravité (phase éventuelle).
 - c : décrue de l'épidémie
- Niveau 4 : « fin d'épidémie et bilans »

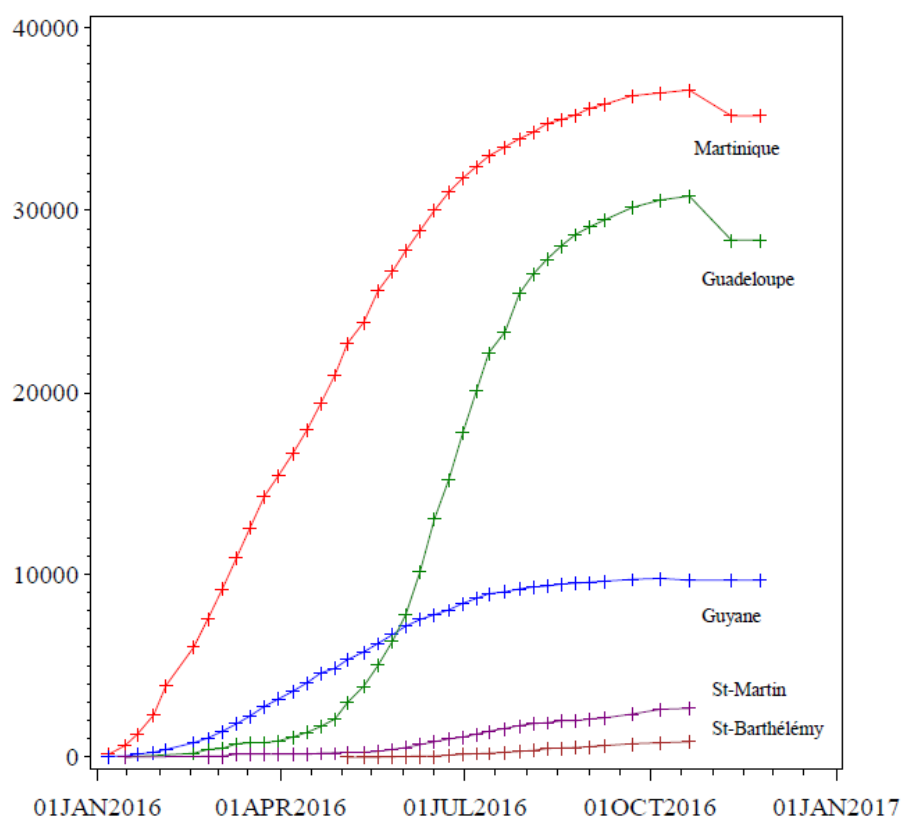


Figure 7 : Nombre hebdomadaire cumulé de cas cliniquement évocateurs de Zika dans les DFA en 2016 d'après MARTIN. S [17]

2.5.1 Situation épidémiologique en Martinique

En Martinique, la surveillance renforcée mise en place depuis l'épidémie du Brésil a donné lieu à une centaine de signalements. En effet, l'investigation de regroupement de « cas suspect » sur la commune du Robert, signalé dès le 4 Décembre 2015 à l'ARS a permis la mise en évidence d'un cas autochtone. Par la suite, la confirmation des premiers cas a donné lieu à une nouvelle sensibilisation des médecins et des laboratoires à la déclaration de tout cas suspect. La surveillance du Zika par le réseau de médecins sentinelles a ainsi débuté le 28 Décembre 2015 et a permis d'estimer environ 150 cas suspects dans la semaine du 28 Décembre au 3 Janvier. Les zones principalement impactées étaient le centre de la

Martinique (agglomération foyale et façade atlantique correspondante), le Nord Caraïbe et certaines communes du Sud [18].

Au 7 Janvier 2016, 12 cas ont pu être confirmés biologiquement en Martinique. La date de début des signes la plus ancienne remonte au 24 Novembre 2015 et 5 cas ont débuté leurs signes au cours de la troisième semaine de Décembre, 4 la quatrième et 2 la cinquième. La surveillance des cas biologiquement confirmés est menée en collaboration avec les laboratoires de biologie médicale, le Centre National de Référence (CNR) des Arbovirus (Institut de Recherche Biomédicale des Armées) et le laboratoire de virologie du CHU de la Martinique. Dès le début du mois de Janvier 2016, la situation épidémiologique du Zika évaluée par le Comité d'expert pour les maladies infectieuses émergentes place la Martinique au niveau 2 du Psage arbovirose « transmission autochtone débutante » [18].

A partir du 20 Janvier, on observe une nette augmentation de la circulation virale [Figure 7] sur l'ensemble de l'île. Ainsi, très rapidement, sur les recommandations du comité d'experts des maladies infectieuses émergentes, le Préfet de la Martinique annonce le passage en niveau 3a « phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles ». Le passage en situation « épidémique » implique l'évolution de la stratégie diagnostique. En effet, à partir du 24 Janvier, le diagnostic biologique pour l'ensemble des cas suspects de Zika n'est plus nécessaire. La confirmation biologique d'une infection à Zika est désormais réservée aux femmes enceintes et aux patients avec des formes graves ou des complications [19].

Dès la deuxième semaine de Janvier, les passages aux urgences pédiatriques (Maison de la Femme, de la Mère et de l'Enfant - MFME) et adultes pour suspicion de Zika sont surveillés. Le nombre de passages aux urgences augmentent régulièrement au cours du mois de Janvier et à partir de Février, une nette augmentation des passages aux urgences est constatée avec en moyenne 11 passages hebdomadaires à la MFME et 15 aux urgences adultes.

De plus, depuis l'émergence du virus en Martinique, le nombre de cas confirmés chez les femmes enceintes n'a pas cessé d'augmenter. Au 15 Janvier, deux femmes enceintes à leur 3^{ème} trimestre de grossesse étaient détectées puis rapidement 8 femmes enceintes au 29 Janvier et 31 femmes enceintes au 25 Février [20, 21, 22]. De même, parmi les complications associées à l'infection par le virus Zika, le premier cas de syndrome de Guillain- Barré (SGB) en Martinique est détecté le 15 Janvier 2016 [20]. Un deuxième cas est détecté à la fin du mois de Janvier et deux autres cas sont signalés en Février [21, 22]. Six patients atteints de SGB sont finalement confirmés biologiquement positifs au virus Zika à la fin du mois de Mars et trois autres formes neurologiques sévères sont confirmées en lien avec le virus Zika [23]. De l'émergence du virus au 31 Mars, l'infection est confirmée biologiquement chez 106 femmes enceintes et toute complication survenant chez le fœtus d'une mère contaminée par le virus est recensée par le dispositif de surveillance. A cette date, deux microcéphalies fœtales et une autre malformation fœtale sont ainsi détectées à l'occasion d'une échographie mais la responsabilité de l'infection dans la survenue de ces malformations n'est pas encore formellement établie [23]. Au cours du mois d'Avril, le nombre de femmes enceintes infectées et biologiquement confirmées ne cesse d'augmenter tout comme les cas de SGB. Cependant, depuis l'émergence du virus en Martinique, aucun décès portant la mention « Zika » n'est rapporté. Néanmoins, d'après le bulletin épidémiologique du 19 Mai 2016, le premier décès d'un patient atteint d'un SGB a été évalué comme directement imputable au Zika [24]. Au cours du mois de Mai, l'épidémie de Zika se poursuit en Martinique et en moyenne 21 femmes enceintes sont confirmées biologiquement chaque semaine.

Toutefois, dès le mois de Juin, on observe une tendance à la baisse du nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateur vus en médecine de ville. Au mois de Juillet, la décroissance de l'épidémie se poursuit tout comme la baisse du nombre de confirmations biologiques chez les femmes enceintes. Cela fait ainsi supposer un ralentissement de la transmission virale ; néanmoins, celle-ci reste active dans la majorité des communes de l'île. Par la suite et durant cinq semaines consécutives, le nombre de nouveaux cas cliniquement évocateurs est resté inférieur à 200. De plus, les indicateurs de la surveillance épidémiologique ont témoigné d'une faible circulation virale dans l'ensemble des communes de la Martinique. Ainsi, les membres du Comité d'experts des maladies infectieuses émergentes (Cemie) réunis le 10 octobre 2016 ont proposé le passage en phase 4 du Psage « Fin d'épidémie avec poursuite de la circulation virale ». Cette proposition a donc été actée lors de la Cellule de gestion le 13 octobre 2016. L'épidémie de Zika étant terminée, tous les cas cliniquement évocateurs à partir de cette date doivent faire l'objet d'une confirmation biologique systématique [25].

La surveillance des complications associées à une infection par le virus Zika reste maintenue en Martinique. Trois microcéphalies et huit autres malformations cérébrales fœtales sont ainsi détectées à l'échographie chez des femmes enceintes confirmées biologiquement positives au virus Zika. Une anomalie est également détectée après la naissance, chez le bébé d'une mère confirmée biologiquement pendant sa grossesse. Toutefois, la responsabilité de l'infection dans la survenue de ces complications n'est pas encore formellement établie.

2.5.2 Situation épidémiologique en Guyane

En Guyane, le premier cas biologiquement confirmé de Zika était un cas importé du Surinam. Le signalement a été fait à la Cellule de Veille d'Alerte et de Gestion Sanitaire (CVAGS) de l'ARS de Guyane le 14 Décembre 2015. Par la suite, 10 autres cas biologiquement confirmés, tous importés du Surinam, ont été identifiés. Les médecins sentinelles de Guyane ont ainsi débuté la surveillance du Zika à partir du 4 Janvier 2016. Le nombre de consultations pour « cas évocateurs » de Zika fut estimé à 46 et au 7 Janvier, 7 cas biologiquement confirmés autochtones furent enregistrés [18].

En Guyane, la surveillance des cas biologiquement confirmés est basée sur la recherche de la Dengue, du Chikungunya et du Zika pour toute personne répondant à la définition de « cas suspect ». Si les résultats de Dengue et de Chikungunya sont négatifs, alors une recherche du Zika est effectuée par le CNR des arbovirus de l'Institut Pasteur de Guyane.

Au début du mois de Janvier 2016, la situation épidémiologique du Zika en Guyane correspondait au niveau 2 du Psage arbovirose « transmission autochtone débutante du virus ». Les zones impactées étaient l'île de Cayenne et l'Ouest Guyanais. Cependant, entre la première et la deuxième semaine de Janvier, le nombre hebdomadaire de cas biologiquement confirmés augmenta considérablement [Figure 7]. Ainsi, compte tenu de la situation épidémiologique, les secteurs du littoral de la Guyane sont passés au niveau 3a du Psage arbovirose émergente « phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles » [19]. La confirmation biologique fut dès lors réservée aux patients résidant dans les secteurs non épidémiques, aux femmes enceintes symptomatiques, aux patients présentant des formes graves ou des complications et aux nouveau-nés de mères suspectées

positives au virus ZIKV au cours de leur grossesse ou si une malformation congénitale était suspectée.

Sur les 59 cas confirmés de Zika à la 3^{ème} semaine de Janvier, 7 femmes enceintes furent diagnostiqués positives par l'Institut Pasteur de la Guyane [21]. Entre Décembre 2015 et la première semaine de Février 2016, 88 cas confirmés de Zika furent recensés par le CNR des Arbovirus de l'Institut Pasteur de la Guyane et l'ensemble de ces cas confirmés était localisé sur les secteurs du littoral actuellement en phase épidémique. Au cours des deux premières semaines de Février, le nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de Zika est resté stable selon les données du réseau des médecins sentinelles et des centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS) [Figure 7]. Quant au nombre hebdomadaire de cas biologiquement confirmés, il est en diminution depuis la fin du mois de Janvier.

Une surveillance des passages aux urgences pour Zika a été mise en place au Centre hospitalier Andrée Rosemon (CHAR) et au Centre médico-chirurgical de Kourou (CMCK). De même, avec l'émergence du virus sur le territoire, des consultations pour Zika à la Garde médicale de Cayenne (GMC) ont été mises en place.

Entre l'émergence du virus Zika en Guyane et le début du mois de Mars, l'infection par le virus fut confirmée chez 30 femmes enceintes [26]. Au cours des semaines suivantes, le nombre de femmes enceintes infectées par le virus Zika augmentait considérablement et à la mi-Juin, le nombre de femmes enceintes confirmé biologiquement s'élevait à 595 [27].

La mise en place d'une surveillance des complications associées au virus Zika a aussi permis d'identifier au cours du mois de Janvier 3 suspicions de SGB dont deux cas ont été confirmés positifs par sérologie et un autre cas, infirmé suite aux résultats biologiques négatifs (RT-PCR et sérologie). Sur cette même période, aucun certificat de décès portant la mention « Zika » n'a été répertorié en Guyane.

Suite à la propagation du virus sur le territoire guyanais, le Comité de gestion a acté le passage au niveau 2 « transmission autochtone débutante » du Psage sur le secteur du Maroni le 4 Mars et sur le secteur de l'Intérieur-Est le 1^{er} Avril. Il a aussi acté le 1^{er} Avril, le passage du secteur Oyapock au niveau 3 « épidémie » du Psage [23, 28].

Au début du mois de Juillet, une nouvelle diminution du nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de Zika fut observée. Alors que l'épidémie se poursuivait sur les secteurs du littoral guyanais (de St Laurent du Maroni à l'Île de Cayenne), elle s'est terminée sur le secteur de l'Oyapock (St-Georges) au début du mois de Juin. Le Comité de gestion qui s'est réuni le 8 juillet 2016, a ainsi acté son retour en phase 2 « transmission autochtone ». Toutefois, la situation épidémiologique sur le Maroni et le secteur de l'Intérieur-Est était inchangée avec une transmission autochtone identifiée.

Le nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de Zika étant stable et faible au cours de l'été, et cette tendance se poursuivant en Septembre, le Comité de gestion a donc acté le 9 Septembre le retour au niveau 4 « fin d'épidémie » sur les secteurs de l'Ouest et de Kourou. Seule l'Île de Cayenne était encore au niveau 3 « épidémie » du Psage [29].

De plus, les indicateurs épidémiologiques ont montré que l'activité liée au Zika restait faible et stable sur l'ensemble du territoire guyanais au cours de la première quinzaine d'octobre, alors que le virus circulait encore. Ainsi, suite à l'avis du Comité d'experts du 7 octobre 2016, la préfecture a acté le 18 octobre 2016 le passage en phase 4 « Fin d'épidémie » sur le secteur de l'Île de Cayenne. L'épidémie de Zika fut ainsi considérée comme terminée sur l'ensemble du territoire Guyanais [25].

Par ailleurs, deux foyers épidémiques furent à nouveau enregistrés sur le secteur de l'île de Cayenne, un sur la commune de Rémire-Montjoly et un autre sur la commune de Cayenne. Le Comité d'experts a donc proposé le 10 Novembre au comité de gestion le passage en phase 2 « foyers épidémiques » du secteur de l'île de Cayenne et le passage en phase 1 « cas sporadiques » du reste du territoire. Les nombres de cas cliniquement évocateurs et confirmés de Zika restant faibles sur l'ensemble du territoire de la Guyane au cours des dernières semaines de l'année 2016, la situation épidémiologique correspondait à une circulation « sporadique » du virus, excepté sur l'île de Cayenne où des foyers épidémiques étaient encore observés.

Au cours de l'année 2016, 1 301 femmes enceintes ont eu un résultat biologique positif pour le virus Zika en Guyane. Parmi celles-ci, 183 ont présenté des signes cliniques compatibles avec une infection par le virus Zika. Les malformations cérébrales confirmées chez les fœtus de mères contaminées par le virus pendant leur grossesse ont été recensées par le dispositif de surveillance. Il a ainsi été signalé 10 malformations, dont deux correspondaient à une microcéphalie. La responsabilité de l'infection dans la survenue des complications décrites n'est toutefois pas formellement établie. A noter, qu'aucun décès au virus Zika n'a été enregistré en Guyane durant cette épidémie [30].

2.5.3 Situation épidémiologique en Guadeloupe et dans les Collectivités d'outre-mer (COM)

Alors qu'une forte circulation virale avait débuté en Martinique et en Guyane au début de l'année 2016, la situation épidémiologique du Zika en Guadeloupe et dans les collectivités de Saint-Martin et de Saint-Barthélemy correspondait au niveau 1c du Psage arbovirose. Soit, « pas de circulation virale autochtone avérée » dans ce DOM et dans ces COM [Figure 7].

En effet, au 7 Janvier 2016, aucun cas de Zika ne fut biologiquement confirmé sur l'archipel Guadeloupéen et dans les COM, néanmoins, quelques cas cliniquement évocateurs d'une infection par le virus du Zika commençaient à être identifiés. Le 15 janvier, le premier cas autochtone fut biologiquement confirmé sur la collectivité de Saint-Martin. Trois autres cas furent suspectés, dont un importé de Martinique. A cette date, six cas étaient suspectés en Guadeloupe dont deux importés respectivement de Martinique et d'Haïti [20]. Le premier cas autochtone de Zika fut ainsi biologiquement confirmé le 21 Janvier 2016 en Guadeloupe. Puis rapidement, en une semaine, 9 autres cas furent confirmés biologiquement. Les Comités de gestion de Guadeloupe et de Saint-Martin, réunis respectivement les 25 et 27 janvier 2016, ont acté le passage au niveau 2 du Psage « circulation virale autochtone débutante » sur ces territoires [21].

* Guadeloupe, 2016

Alors que le nombre de cas de Zika biologiquement confirmés ne cesse d'augmenter, il est signalé en Guadeloupe, au début du mois de Février des cas d'infection à virus Zika chez deux femmes enceintes. A la fin du mois de Mars, on en dénombre 5 puis 16 à la fin du mois d'Avril. Depuis l'émergence du virus, aucune complication survenant chez le fœtus d'une mère contaminée par le virus n'est recensée par le dispositif de surveillance.

Concernant les complications neurologiques, une seule a été signalée, il s'agit d'une myélite chez une personne dont l'infection par le virus a été biologiquement confirmée [31].

Suite à l'augmentation de la circulation virale en Guadeloupe, la surveillance des cas cliniquement évocateurs vus en consultation par les médecins du réseau sentinelle a été activée. Le nombre de cas cumulé de passage aux urgences avec une suspicion de Zika ne cesse également d'augmenter (CHU de Pointe à Pitre et CH de Basse-Terre). Ces cas se répartissent sur l'ensemble de la Guadeloupe.

Ainsi, au regard de l'évolution des indicateurs épidémiologiques, le Comité d'expert des maladies infectieuses et émergentes (Cemie) s'est réuni le 28 avril 2016 et a proposé un passage en « phase d'épidémie » (phase 3 du Psage). Or, le nombre de cas cliniquement évocateurs ne cessant d'augmenter, la Guadeloupe est rapidement placée en phase 3a du Psage « phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles » [32, 33].

Au début du mois de Juin, le nombre estimé de cas cliniquement évocateurs de Zika vus en médecine de ville était compris entre 2 250 et 2 750 cas hebdomadaires. Durant les semaines qui ont suivi, une flambée de nouveaux cas cliniquement évocateurs a été signalée. La Guadeloupe comptabilise à cette période près de trois fois plus de cas suspects que ceux comptabilisés en Guyane. L'évolution observée en Guadeloupe reste cependant inférieure à celle observée en Martinique, même si les deux courbes tendent à se rejoindre [Figure 7]. Même si la Guadeloupe se préparait à subir une épidémie, la particularité dans ce DOM fut l'ampleur de l'évolution aussi bien dans le nombre de cas que dans le temps.

Par la suite, la dynamique épidémique évoluait vers une stabilisation comme en Martinique et en Guyane. Une décroissance de l'épidémie fut observée au cours de Juillet-Août avec une diminution du nombre hebdomadaire de cas évocateurs ayant consulté. La décroissance de l'épidémie s'est poursuivie les semaines suivantes, mais la Guadeloupe est restée placée en phase 3a du Psage « phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles ».

Les critères de fin d'épidémie définie par le Cemie ont finalement été atteints. En effet, les indicateurs épidémiologiques (cas cliniquement évocateurs, taux de positivité) ont atteint des niveaux bas depuis la fin du mois de septembre (moins de 150 cas hebdomadaires), témoignant ainsi d'une circulation ralentie du virus du Zika. Le comité d'expert a ainsi conclu le passage en phase 4 du Psage « fin d'épidémie » le 28 Octobre et le changement de phase a été entériné le 10 Novembre par le Comité de gestion [34]. Depuis la fin de l'épidémie, le nombre de cas confirmés et de cas cliniquement évocateurs de Zika se sont maintenus à des niveaux faibles. Le virus Zika a circulé à bas bruit au cours des dernières semaines de 2016 et aucun foyer n'a été identifié.

Concernant les complications neurologiques, quatre patients atteints de syndromes de Guillain-Barré (SGB) ont été détectés par le système de surveillance le 19 Mai [24]. Deux mois après, sept patients atteints de SGB ont été biologiquement confirmés et 10 autres cas étaient en cours d'investigation biologique. En à peine un mois, le nombre de SGB a triplé, 22 furent comptabilisés à la fin du mois d'Août et à la fin de l'épidémie, on totalisait 37 cas de SGB biologiquement confirmés. De plus, huit patients ont été admis en service de réanimation et l'infection a été confirmée pour 16 cas ayant présenté une forme neurologique grave autre que le SGB [30].

Au cours de l'épidémie de Zika en Guadeloupe, 607 femmes enceintes ont eu une confirmation biologique au virus Zika et une microcéphalie a été observée au cours du mois d'Octobre chez un fœtus de femme enceinte ayant contracté le virus au début de sa grossesse.

Le 16 Juin, un patient biologiquement confirmé à l'infection Zika est quant à lui décédé sans que la responsabilité de l'infection dans la survenue du décès ne soit formellement établie. Puis, un deuxième décès est survenu à la fin du mois d'Août. Il s'agissait d'un patient atteint d'un SGB et ayant eu une confirmation biologique au Zika. Le décès a été classé comme directement lié au virus et le certificat de décès portait la mention « Zika » [27, 30].

* Saint-Martin

Le premier cas biologiquement confirmé à Saint-Martin fut détecté le 15 Janvier 2016 et 6 autres cas furent détectés un mois après. Parmi eux, une femme enceinte fut recensée et prise en charge selon les recommandations. Au vu de la circulation virale débutante, la surveillance des cas cliniquement évocateurs vus en consultation par les médecins du réseau sentinelle a été activée. Par la suite, l'augmentation du nombre de cas cliniquement évocateurs et du nombre de confirmations biologiques a permis le passage en phase 2 du Psage « circulation autochtone active » [19, 20].

Au 17 Avril, 52 cas cumulés de Zika biologiquement confirmés furent enregistrés dont deux femmes enceintes. Deux complications neurologiques furent signalées durant l'épidémie de 2016. Le premier cas détecté en Avril a développé des troubles neurologiques transitoires ayant conduit à une hospitalisation et le deuxième cas est quant à lui survenu en Novembre 2016. Ces complications sont survenues chez des personnes dont l'infection par le virus fut biologiquement confirmée quelques semaines auparavant sans que la responsabilité de l'infection ne soit formellement établie [30].

Au début du mois de Mai, les indicateurs épidémiologiques montrèrent la stabilisation du nombre de cas cliniquement évocateurs. Cependant au 26 Mai, une augmentation du nombre de confirmations biologiques et du taux de positivité ainsi que le nombre de cas cliniquement évocateurs vus en médecine de ville était observé. Saint-Martin restait placé en phase 2 du Psage « circulation virale autochtone active ». Néanmoins, au 16 Juin, le nombre de cas cliniquement évocateurs et le taux de positivité restant toujours très élevés, le comité d'expert a considéré que la situation épidémiologique correspondait à la phase 3a du Psage « phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles » [27].

A partir de la mi-Juillet et jusqu'à la fin de l'année 2016, une décroissance de l'épidémie fut observée sur la partie française de l'île de Saint-Martin avec une diminution du nombre de cas évocateurs. Toutefois, une augmentation du nombre de passages aux urgences et une fluctuation du nombre estimé de cas cliniquement évocateurs fut constatée. Ainsi, la situation épidémiologique de l'île perdurait toujours à la phase 3a du Psage en Décembre 2016 [35].

* Saint-Barthélemy

Alors que l'épidémie se propageait en Martinique, Guyane, Guadeloupe et Saint-Martin, aucun cas d'infection par le virus du Zika ne fut biologiquement confirmé à Saint-Barthélemy de Janvier à Avril 2016. Sur ce territoire, l'épidémie de Dengue (sérotypage DENV1) fut déclarée la première semaine de Janvier 2016 rendant difficile le repérage clinique de cas éventuels de Zika [18].

Puisque peu de tableaux cliniquement évocateurs de Zika étaient rapportés par les médecins sentinelles et les patients, le Comité de gestion de Saint-Barthélemy réuni le 27 Janvier 2016 a acté le niveau 1c « absence de cas autochtone, pas de circulation virale détectée » [21].

Le premier cas autochtone fut identifié à la fin du mois d'Avril et la situation épidémiologique correspondait dès lors au niveau 2 du Psage « cas sporadiques ». Au 26 Mai, de nouveaux cas confirmés furent enregistrés mais la situation épidémiologique restait au niveau 2 « circulation débutante » [36]. Durant les semaines qui suivirent, les cas se dispersèrent sur l'ensemble de l'île. La diffusion spatiale homogène ainsi que l'ensemble des indicateurs de surveillance furent en faveur d'une circulation active du virus sur le territoire. Le Cemie s'est ainsi réuni le 19 Juillet 2016 et a recommandé le passage en phase 3 du Psage « phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles » [37].

Au cours des dernières semaines de l'année 2016, le nombre de cas évocateurs s'est stabilisé sans pour autant avoir atteint les critères de fin d'épidémie recommandés par les experts du Cemie (nombre de cas cliniquement évocateurs inférieur ou égal à 10 pendant quatre semaines consécutives). Des passages aux urgences étaient toujours enregistrés. La situation épidémiologique de l'île correspondait à la phase 3a du Psage en Décembre 2016 [35].

En conclusion, l'épidémie de Zika s'est présentée différemment dans chacun des DOM et COM. Elle a débuté dès la première semaine de 2016 en Guyane et a duré 36 semaines avec un pic épidémique constaté au cours des semaines 17 et 19. En Martinique, l'épidémie fut déclarée dès la 3^{ème} semaine et a duré 39 semaines avec un pic épidémique dès la 11^{ème} semaine. Commencée plus tardivement en Guadeloupe (semaine 17), l'épidémie fut plus courte (22 semaines) avec un pic épidémique atteint très rapidement soit à la 23^{ème} semaine.

De plus, c'est en Martinique que le plus de cas cliniquement évocateurs fut déclaré (35 190 cas) puis respectivement en Guadeloupe (28 345 cas) et en Guyane (9 700 cas).

Les DOM sont sortis de la phase aigüe de l'épidémie avant la fin de l'année 2016, mais les indicateurs recueillis par le dispositif de la surveillance épidémiologique ont néanmoins témoigné d'une faible circulation virale sur l'ensemble des départements (à l'exception de l'île de Cayenne où des foyers épidémiques étaient encore observés). Ainsi la situation épidémiologique dans les DOM à la fin de l'année 2016 correspondait à la phase 4 du Psage « Fin d'épidémie avec poursuite de la circulation virale ». A ce stade, la confirmation biologique de tout cas suspect est indispensable afin de s'assurer de la fin de la circulation du virus. La surveillance des complications neurologiques, type SGB associées à une infection par le virus Zika n'est toutefois plus maintenue. En revanche, les complications fœtales et néonatales associées à une infection du virus continuent à être suivies avec attention.

Dans les COM, les épidémies commencées plus tardivement que dans les DOM persistaient à la fin de l'année 2016. La situation épidémiologique de Saint-Martin et Saint-Barthélemy en Décembre 2016 correspondait à la phase 3a du Psage « phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles ».

3. Répartition géographique du Zika en 2016

Depuis le premier isolement du virus Zika en 1947, près de 70 ans se sont écoulés. Le ZIKV était autrefois confiné dans une vague zone équatoriale en Afrique et en Asie. Néanmoins, le virus est actuellement présent partout où circulent les moustiques vecteurs.

En effet, comme toutes les arboviroses (Chikungunya, Dengue, fièvre jaune...), la diffusion du virus nécessite la présence de moustiques vecteurs en abondance et d'une population « naïve », c'est-à-dire non immunisée par une infection antérieure par le virus. De telles conditions de diffusion existent sur le continent américain avec la présence du vecteur *Aedes aegypti* du sud des Etats-Unis à l'Amérique latine, à l'exception du Chili. De nombreuses zones tempérées, comme l'Europe, sont « relativement » protégées soit par l'absence de moustique vecteur ou par son inactivité pendant la période hivernale. A noter toutefois, la présence du vecteur *Aedes albopictus* en France métropolitaine d'où la possibilité d'une émergence éventuelle.

A partir de 2007, le virus Zika s'est propagé, générant différentes épidémies dans diverses zones de la planète. Des cas autochtones se sont avérés dans différents pays et territoires [Figure 8]. Le virus Zika est donc désormais considéré comme une pandémie, c'est-à-dire une épidémie de grande ampleur présente sur une large zone géographique [Figure 9].

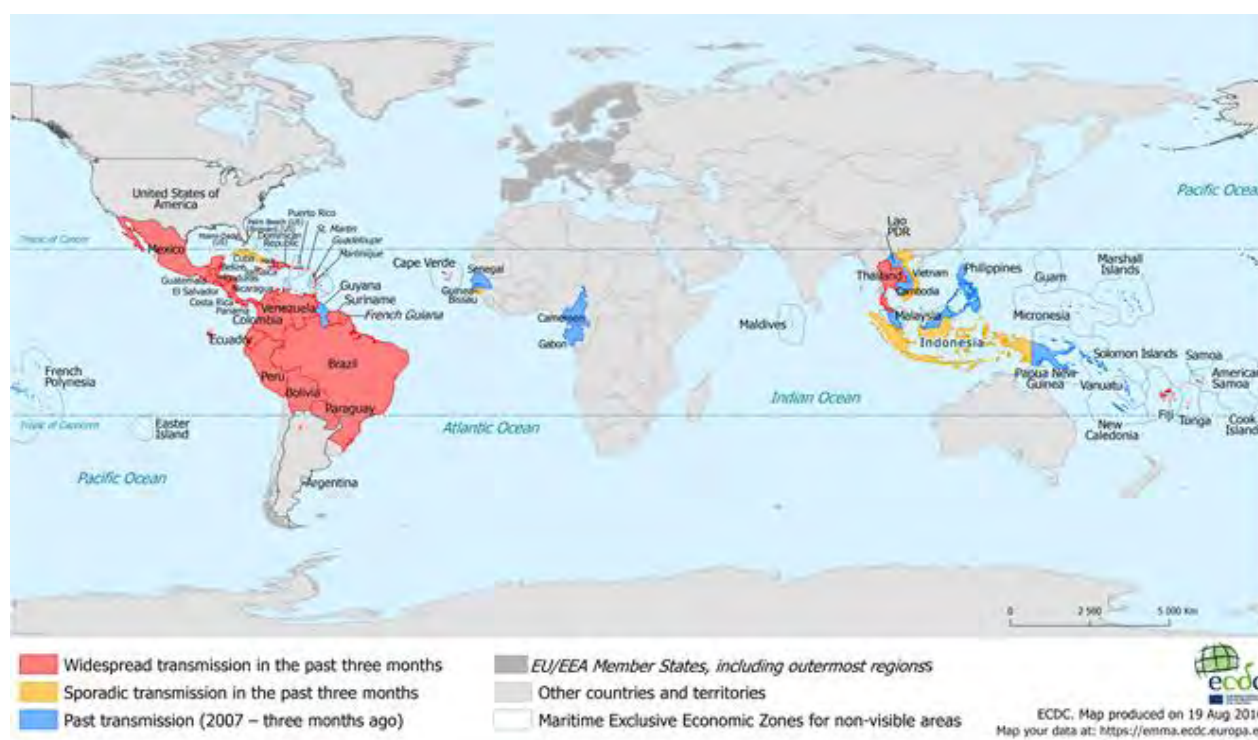


Figure 8 : Pays et territoires ayant présenté des cas autochtones d'infection par le virus Zika de 2007 jusqu'au cours des trois derniers mois précédant le 19 Août 2016 d'après ECDC [38]

Transmission croissante ou généralisée :

- signalement de plus de 10 cas autochtones de virus Zika dans une seule zone, ou
- transmission locale du virus Zika dans au moins deux zones distinctes, ou
- transmission du virus Zika en cours dans une zone depuis plus de 3 mois

Transmission sporadique : signalement de moins de 10 cas autochtones dans une zone unique à l'intérieur de cette période.

Transmission ancienne : transmission locale du virus Zika rapportée depuis 2007 mais pas au cours des trois derniers mois.

Chapitre II - Les acteurs mis en jeu dans la transmission du virus Zika

1. Les différents types d'hôtes

1.1 Les hôtes réservoirs

Les réservoirs du virus Zika (ZIKV) ne sont pas clairement identifiés. La présence d'anticorps anti-Zika chez des primates non humain en Afrique et en Asie suggère l'existence d'un cycle selvatique pour ce virus. C'est-à-dire l'entretien du virus par la transmission de l'agent infectieux à des singes par des moustiques [10, 40].

Outre ces primates non-humains, des études sérologiques semblent indiquer que d'autres animaux pourraient être des réservoirs du virus. Le virus aurait été détecté chez des animaux domestiques, tels que les moutons, chèvres, chevaux, vaches, canards, rongeurs, chauves-souris, orangs-outans et carabaos mais aussi chez les buffles, les éléphants, les hippopotames, les impalas, les kongonis, les lions, les gnous et les zèbres [10, 41].

L'homme infecté demeure également un réservoir puisque il est capable d'infecter un vecteur « naïf » réceptif.

1.2 Les hôtes vecteurs

Les hôtes vecteurs du virus Zika sont essentiellement des arthropodes appartenant à la classe Insectes, l'ordre Diptera, la famille Culicidae et à la sous-famille Culicinae. Il existe environ 3 500 espèces différentes dans le monde et cette famille d'insectes compte parmi les arthropodes piqueurs les plus redoutables. Présents toute l'année sous les tropiques, on les retrouve également dans les régions plus froides et tempérées de la planète lorsque la saison combine à la fois humidité et chaleur suffisante. Ils sont tous dotés de trois paires de pattes, d'une paire d'ailes et d'un appareil piqueur.

Considérés comme les principaux animaux meurtriers au monde avant les serpents et les scorpions, ils sont redoutables car, vecteurs de nombreuses maladies. Les principaux vecteurs de maladies appartiennent à l'ordre des Diptères et à la famille des *Culicidae* comprenant 263 espèces, regroupées en 21 sous-genres. Les principaux genres sont les *Aedes.sp* (vecteurs de la Fièvre jaune, Chikungunya, Dengue, Fièvre de la vallée du Rift...), les *Culex.sp* (Virus du Nil occidental, Filarioses lymphatiques, Encéphalite japonaise) et *Anopheles.sp* (Paludisme, Fièvre due à *Rickettsia felis*...). Ils transmettent aussi bien des maladies virales (Dengue, Chikungunya, Fièvre jaune...), bactériennes (*Rickettsia felis*...) [42] ou parasitaires (Paludisme ou malaria, filariose lymphatique...) et causent aussi des problèmes de nuisances considérables.

Si l'anophèle et les culex piquent la nuit, les Aedes ont une activité diurne et piquent essentiellement au lever du jour et au crépuscule. Toutefois, ces espèces sont caractérisées comme « inhabituellement agressives ». Les moustiques mâles sont inoffensifs et seules les femelles sont hématophages afin d'obtenir une source en protéines suffisante nécessaire à l'ovogénèse. Les *Culex.sp* sont petits et foncés, les *Anopheles.sp* sont grosses et grises et les *Aedes.sp* sont de petite taille et noires. La piqûre des Aedes est indolore et de petite taille, contrairement aux Anophèles et Culex qui génèrent une pique douloureuse. La piqûre des Culex est de plus très urticante [43].

La transmission du virus Zika est quant à elle principalement réalisée par des moustiques appartenant à la famille des *Culicidae* et au genre *Aedes.sp.*

Les espèces vectorielles prédominantes dans la transmission du virus sont *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (appelé « moustique tigre »). Le virus Zika a également été isolé chez de nombreuses autres espèces de moustiques du genre *Aedes*, ainsi que chez *Anopheles coustani*, *Mansonia uniformis* et *Culex perfuscus*, mais aucune acquisition ni transmission du virus n'a pu être reproduite en laboratoire [44].

Les moustiques du genre *Aedes* sont catalogués comme étant « domestiques ». Ils se développent majoritairement en zone urbaine et se déplacent peu au cours de leur vie. Ils ont un rayon de vol de 30 à 50 mètres, mais peuvent être entraînés beaucoup plus loin par le vent ou différents moyens de transport. Fortement affiliés à l'homme, ils vivent au plus près des habitations car ils y trouvent de la nourriture, des lieux de ponte et de repos. Les femelles ont une préférence pour se reposer à l'extérieur ou l'intérieur (exo ou endophiles) ou pour se nourrir (exo ou endophages). *Aedes aegypti* se nourrit presque exclusivement de sang humain (anthropophile) et se repose typiquement à l'intérieur des habitations. En revanche *Aedes albopictus* est exophagique et mord principalement les animaux sauvages et domestiques (zoophile), mais aussi les humains de manière opportuniste. Toutefois, il a été montré dans des contextes spécifiques que *Aedes albopictus* présentait un comportement fortement anthropophile similaire à *Aedes aegypti* [43, 44, 45].

1.2.1 *Aedes albopictus* « le moustique tigre »

Le « moustique tigre » est le vecteur principal du Chikungunya mais aussi de la Dengue et du virus Zika. Il pique les hommes, les oiseaux et d'autres animaux tels que les chats et les chiens. Ainsi, on sait qu'il peut entretenir un cycle anthropolozoonotique (transmettre les maladies des animaux vers les hommes et vice versa).

Aedes albopictus (*Stegomyia albopicta*) est originaire d'Asie du Sud-Est et de l'Océan Indien. Il se propage dans le monde entier depuis une bonne trentaine d'années. Il s'est implanté sur le pourtour méditerranéen, Malte puis l'Italie, Monténégro et l'Albanie. Il est arrivé en France, en Allemagne, en Belgique seulement dans les années 2 000 et en Suisse et aux Pays-Bas depuis seulement 2007 [Figure 10]. Il s'est aussi adapté à des zones climatiques plus froides, puisqu'on le retrouve aujourd'hui jusque dans la région des Grands Lacs en Amérique du Nord. Il est aussi retrouvé dans les départements français de l'Océan Indien, en Europe, en Asie, en Australie, en Amérique Centrale, du Nord et du Sud mais aussi dans le bassin caribéen et en Afrique. Son expansion géographique est notamment due à la globalisation des transports de plantes et de pneus usagés dans lesquels les larves et les pupes de moustiques voyagent clandestinement.

Aussi bien retrouvé en milieu rural qu'urbain, ce vecteur est très casanier et ne se déplace au maximum que de 150 mètres. La femelle *Aedes albopictus* ne s'alimente qu'une seule fois par cycle de production d'œufs.

Aedes albopictus est appelé « moustique tigre » à cause de sa silhouette noire et des rayures blanches présentes sur son abdomen et ses pattes. Mais aussi, par la présence d'une ligne blanche argentée continue au milieu de sa tête et de son thorax. La tête du mâle est munie de longues antennes pourvues de soies abondantes, alors que la femelle comporte des antennes glabres. *Aedes albopictus* mesure en moyenne 5 mm de long et sa couleur varie de beige à gris [Figure 11]. Au repos, l'*Aedes* a une position parallèle au support où il se trouve [46]. Sa longévité en tant qu'insecte piqueur est d'environ 3 semaines.

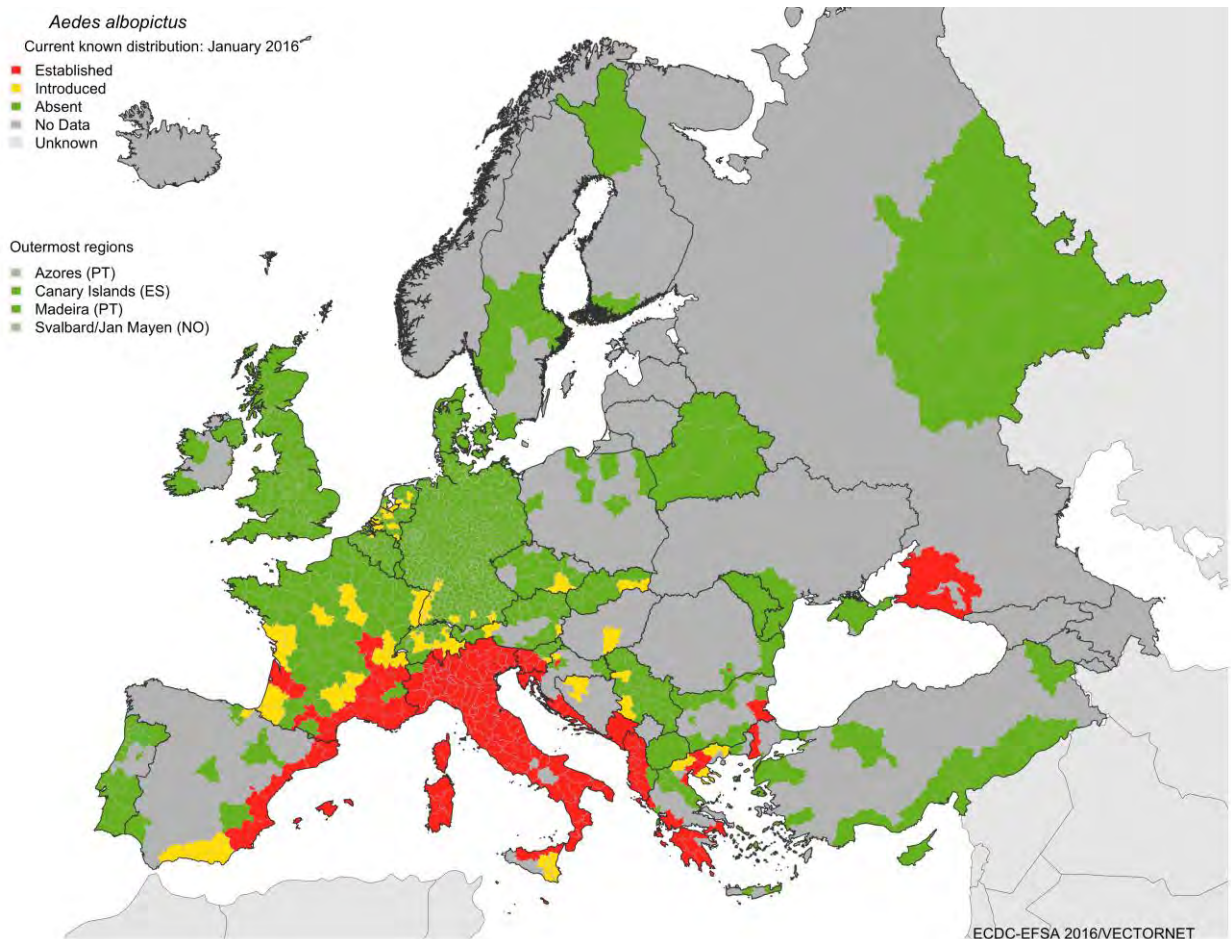


Figure 10 : Carte détaillée du moustique tigre en Europe, Janvier 2016 d'après ECDC [47]

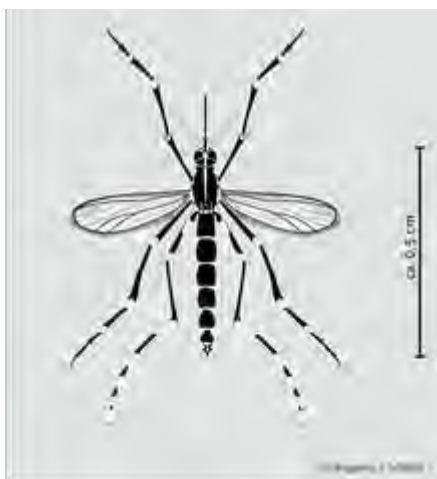


Figure 11 : Morphologie d'*Aedes albopictus* « moustique tigre » [48]

1.2.2 *Aedes aegypti*

Aedes aegypti (*Stegomyia aegypti*) est essentiellement présent dans les régions tropicales et sub-tropicales. Il était autrefois très souvent retrouvé dans le sud de l'Europe mais il y disparut dans les années 50 et n'y est désormais observé que très rarement [Figure 12]. Cela s'explique par le développement des systèmes d'irrigations et donc de la

diminution de la présence de gîtes potentiels mais aussi du fait de l'utilisation massive de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), un insecticide et acaricide utilisé majoritairement contre les moustiques vecteurs de paludisme.

Cependant, *Aedes aegypti* est le principal vecteur retrouvé lors des flambées épidémiques de Zika, de la Dengue, du Chikungunya et de la Fièvre jaune. Comme le « moustique tigre », il est diurne. *Aedes aegypti* est surtout adapté aux zones tropicales et subtropicales, mais très agressif, il s'est très bien adapté à l'environnement urbain dans ces régions de la planète. Il tend à piquer à l'intérieur des habitations et s'alimente plusieurs fois par cycle de production d'œufs [43, 44].

Ce moustique ressemble beaucoup à *Aedes albopictus*, il est sombre (marron-foncé, presque noir) et possède des rayures noires et blanches sur les pattes. Néanmoins, il se distingue d'*Aedes albopictus* par la présence de lignes blanches en forme de lyre sur le thorax. Il est aussi plus petit, il mesure environ 3 à 4mm [Figure 13].



Figure 12 : Carte de distribution détaillée d'*Aedes aegypti* en Europe, Janvier 2016 d'après ECDC [47]

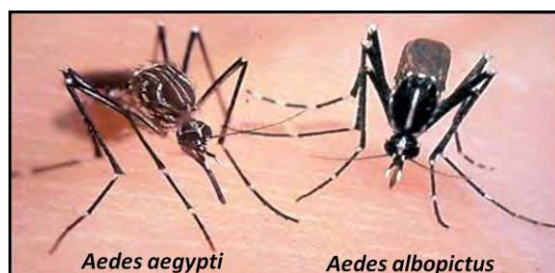


Figure 13 : Morphologie d'*Aedes aegypti* versus *Aedes albopictus* [49]

2. Cycle évolutif du vecteur

Toutes les espèces de moustiques connaissent un cycle de vie semblable. Seules leurs conditions de ponte et d'éclosion diffèrent. Le comportement varie selon les espèces mais aussi à l'intérieur d'une même espèce, selon les modifications de l'environnement.

2.1 De la ponte au stade « adulte »

Comme tous les diptères, les moustiques sont des insectes à métamorphose complète. Ils sont « holométaboles », c'est-à-dire que le stade larve et l'adulte ont une morphologie et un mode de vie très différents. Ils possèdent la particularité de vivre en milieu aquatique aux stades immatures et en milieu aérien au stade adulte. Les cycles de vie d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti* se ressemblent fortement. Les moustiques se développent en quatre étapes : oeuf, larve, nymphe et adulte [Figure 14].

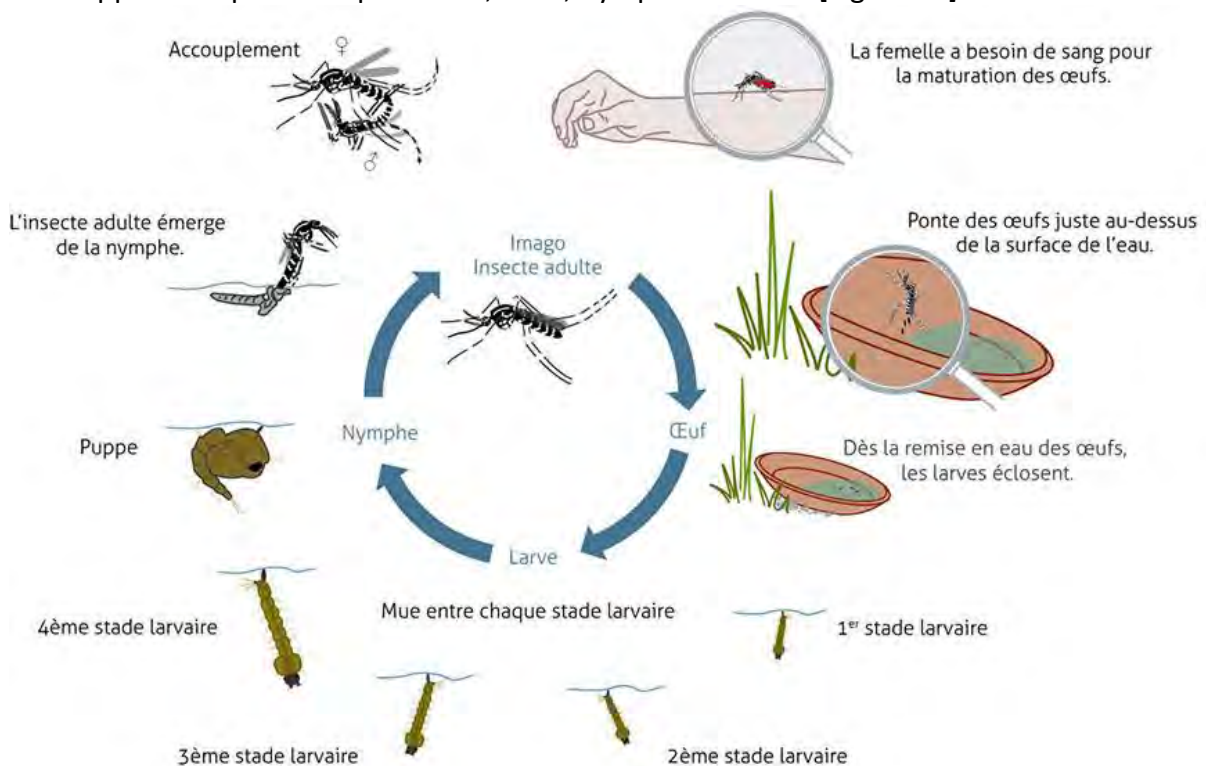


Figure 14 : Cycle de reproduction et de développement des moustiques [50]

2.1.1 La ponte des œufs

Comme vu précédemment, seule la femelle est hématophage. Les moustiques mâles s'alimentent du nectar des fleurs principalement, ils ne peuvent pas piquer. Ainsi, après un repas de sang et la maturation des œufs effectuée, la femelle recherche un milieu adapté pour pondre ses œufs. Selon les espèces, 70 œufs peuvent être pondus tous les 3 jours. Contrairement aux œufs des *Culex*, les œufs des *Aedes* sont pondus isolément à la surface de l'eau contenue sur différents supports tels que les trous des arbres, les noix de coco et les feuilles des bananiers [51, 52]. La ponte peut également se faire sur la partie sèche qui jouxte une surface d'eau ou d'une terre humide soumise à submersion car les

œufs sont résistants à la dessiccation. Toutefois, la présence d'eau stagnante est indispensable au stade larvaire du moustique.

Ainsi, l'eau stagnante dans toutes sortes de réceptacles : vases, fûts d'eau de pluie, pneus usagés, gouttières mal vidées, déchets divers mais aussi les creux d'arbres, certaines plantes susceptibles de former une rétention d'eau (bambous...) ou encore une simple flaque d'eau peuvent servir de gîte de ponte. En général, les gîtes de nature anthropique, c'est-à-dire créés par l'Homme sont les principaux lieux de ponte de ces moustiques de part l'absence de prédateurs. Les œufs résistent très bien à la sécheresse et dès qu'ils se retrouvent immergés, les larves éclosent au bout de 1 à 2 jours.

2.1.2 Le stade larvaire

Les larves sont fusiformes et mesurent dans un premier temps 1-2 mm de long environ. Elles sont blanchâtres au moment de la ponte puis s'assombrissent dans les heures qui suivent [52]. L'évolution de la larve s'accomplit en quatre stades, séparés chacun par une mue lui permettant d'atteindre une taille maximale entre 8-12mm. Le stade larvaire est le seul durant lequel le moustique grandit en taille [Figure 14].

De plus, le développement des larves est assuré par un mode de vie exclusivement aquatique. Les larves d'*Aedes* respirent à la surface de l'eau grâce à un siphon situé à l'extrémité, donnant ainsi l'impression d'être suspendu à la surface de l'eau. Elles se déplacent par saccade et se nourrissent d'organismes aquatiques microscopiques et d'autres particules flottantes par filtration à la surface de l'eau. Ainsi, le cycle aquatique dure 8 à 20 jours (8 jours si conditions optimales à température de 30°C et jusqu'à 20 jours si températures plus basses autour de 20°).

2.1.3 Le stade nymphal

Après le 4^{ème} stade larvaire, des transformations permettent au moustique de passer du milieu aquatique au milieu terrestre.

Le stade nymphal commence par la mue d'une larve en nymphe et se termine par la mue de la nymphe en « imago », soit le stade final « adulte ». Ce stade est de courte durée, soit de 24 à 48 heures. La nymphe formée est capable de nager activement et elle ne se nourrit pas, elle puise dans les réserves stockées au stade larvaire. Elle respire par l'intermédiaire de deux trompettes situées sur le céphalo-thorax et non au bout de l'abdomen contrairement à la larve. Elle reste en général à la surface de l'eau mais plonge dès qu'elle est dérangée ou se sent menacée, en déployant et reployant brusquement son abdomen terminé par deux palettes natatoires [51, 53].

Au terme de cette période, la nymphe commence sa mutation en s'immobilisant à la surface de l'eau. Une déchirure longitudinale ouvre sa face dorsale et une sorte de cire empêche l'eau de pénétrer. Il en émerge alors un moustique « adulte » qui s'élève lentement. Dans un premier temps, on voit apparaître le thorax, puis la tête et l'abdomen. Les pattes, les antennes et la trompe se déroulent et les ailes qui sont minuscules au début, se gonflent quand l'air pénètre dans les veines par les trachées. L'exuviation dure entre 3 et 4 minutes et est le moment le plus délicat dans la vie de l'insecte. La mortalité durant cette phase est souvent élevée.

A la fin de cette métamorphose, le jeune moustique patiente quelques minutes à la surface de l'eau, ses pattes en suspension en attendant que sa cuticule durcisse au contact de l'air. Puis, l'insecte s'envole, laissant derrière lui la peau morte de la nymphe « exuvie ».

2.1.4 Le stade « adulte »

Pendant les premiers jours de leur existence, les adultes mâles et femelles sont au repos dans des lieux abrités. Les capacités de vol varient énormément d'une espèce à l'autre et en fonction des conditions météorologiques. Certaines espèces ne se déplacent pratiquement pas quand les conditions leur sont favorables. *Aedes aegypti* et le « moustique tigre » par exemple, sont très bien adaptés à un environnement urbain et restent dans un rayon de 200 mètres par rapport à leur lieu de naissance. D'autres espèces sont néanmoins capables de parcourir de longues distances surtout quand elles sont "portées" par des vents chauds et humides.

La distance parcourue dépend de leur réserve en énergie. Donc, afin de couvrir leur besoin et faire des réserves, leur premier repas, pris le plus souvent au crépuscule est composé de nectar de fleurs. Ainsi, le glycogène synthétisé à partir du nectar est stocké dans le corps gras et dans les muscles du moustique. Cela lui permet d'effectuer une distance maximale d'environ 3 km. Ces distances ne sont pas forcément parcourues en une seule fois, ni dans une seule direction. Des vols de dispersion se produisent à différentes périodes de la vie du moustique (quête d'un hôte, propagation de l'espèce...) et concernent principalement les femelles.

Chaque moustique possède un rythme endogène d'activité (repas, ponte...) et de repos. Ce rythme circadien varie d'une espèce à l'autre, bien qu'il soit toujours d'environ 24 heures et se maintient même si l'activité ne peut avoir lieu (vent fort, très basse température, absence d'hôte pour le repas de sang, etc...). Les moustiques ont une durée de vie d'environ 3 semaines, cependant, la longévité peut augmenter si les conditions environnementales ne permettent pas la ponte ou l'éclosion des œufs (sécheresse, température trop basse) [53]. Dans ce cas, le moustique peut entrer en phase de diapause ce qui correspond à une hibernation à un stade fixe (« œuf » chez les *Ochlerotatus*, « larve » chez *Anopheles plumbeus* et *Coquillettidia richiardii*, « adulte » chez les *Anopheles* et *Culex*) ou à plusieurs stades. Même si certaines femelles effectuent un repas de sang, tant que la saison n'est pas propice au développement des œufs, elle n'en produit pas et se réfugie dans des lieux abrités « gîtes de repos ». Cependant, il ne suffit pas uniquement d'une élévation de température ; la durée du jour joue aussi un rôle important pour que l'activité reprenne.

2.2 De l'accouplement à la maturation des œufs

2.2.1 L'accouplement

Souvent à la tombée du jour, les moustiques mâles forment des essaims proches des gîtes larvaires dans l'attente des femelles. Les mâles sont dotés d'antennes plumeuses conçues de telle sorte qu'elles vibrent fortement lorsqu'elles détectent le bourdonnement des femelles en vol. C'est ainsi que les mâles reconnaissent leur partenaire sexuelle et saisissent une femelle lorsqu'elle rentre dans l'essaim. L'extrémité de leur abdomen a la forme d'une pince, elle sert à étreindre la femelle durant l'accouplement qui peut avoir lieu entièrement en vol ou se terminer sur un support. L'accouplement se produit environ 48h

après l'émergence des femelles et n'a lieu en général qu'une seule fois au début de la vie de l'adulte. La fécondation des œufs ne se fait pas au moment de l'accouplement, le sperme est stocké dans les spermathèques de la femelle et est conservé tout au long de sa vie. La fécondation a lieu au moment de la ponte.

Puisant sa nourriture dans les nectars de fleurs, le mâle ne vit en général que quelques jours. Ainsi, son seul rôle est d'assurer la descendance car il meurt quelques peu après l'accouplement [43, 51, 52].

2.2.2 La maturation des œufs

Les femelles comme les mâles se nourrissent de nectars de fleurs, cependant elles ont besoin d'un apport supplémentaire en protéines pour la maturation des œufs.

La femelle est attirée vers son hôte par le mélange de gaz carbonique (CO₂) et d'odeurs corporelles que dégage tout vertébré. Elle part ainsi à la recherche de la plus forte concentration et quand elle est suffisamment proche, la perception des formes, des couleurs et de la chaleur est utilisée pour atteindre la peau de l'hôte et la piquer. La femelle a presque toujours une attirance pour un ordre donné, certaines espèces peuvent choisir des hôtes très variés, d'autres ne piquent que tel ou tel animal.

Une fois gorgée de sang, elle se réfugie dans un abri « gîte de repos » où elle mature ses œufs (gonotrophie) durant 2 à 4 jours. Puis, elle recherche un lieu de ponte aquatique « gîte larvaire » variant en fonction de l'espèce de moustique (collection d'eau petite ou grande, naturelle ou artificielle, ombragée ou au soleil, avec ou sans végétation, plus ou moins salée, etc...) [51, 52, 53].

En général un seul repas sanguin est suffisant pour permettre une ponte. Cependant, les *Aedes.sp* sont dits « siroteurs » car au lieu de prélever en une fois une quantité suffisante de sang, ils prélèvent des petites quantités de sang en piquant plusieurs fois. Ces espèces dont la maturation des œufs nécessite un repas sanguin sont qualifiées d'anautogènes. Certaines espèces peuvent néanmoins produire une première ponte sans prendre de repas sanguin (*Coquilleltidia richiardii*, *Culex pipiens*, *Uranotaenia unguiculata*...); elles sont dites autogènes et utilisent les réserves énergétiques accumulées au stade larvaire [52, 53].

Après avoir pondu, la femelle appartenant à l'espèce anautogène va donc repartir à la recherche d'un nouveau repas de sang et 3 à 4 jours plus tard, si les conditions sont favorables, elle sera capable de pondre à nouveau et ainsi de suite durant toute sa vie. Le cycle de vie de la femelle adulte alterne donc entre repas sanguin et ponte d'œufs. C'est donc ce besoin de sang après la fécondation qui rend les femelles très agressives et dangereuses si elles sont infectées, puisque le nombre de personnes piquées par un seul moustique est majoré.

La maturation des œufs laisse des traces dans les ovaires de certaines espèces permettant ainsi de déterminer "l'âge physiologique" des femelles. En général, on pense que les moustiques adultes ne vivent que quelques jours, au maximum une ou deux semaines. Par contre, certaines espèces ont une durée de vie qui n'excède pas deux à trois semaines (*Culex pipiens* en période estivale par exemple) et d'autres espèces vivent plusieurs mois, en particulier celles qui hibernent au stade adulte. Toutefois, les moustiques sont la proie de nombreux prédateurs et la cible de l'Homme, donc autant de facteurs qui contribuent à diminuer leur "espérance de vie".

2.3 La contamination du vecteur

Au cours d'un repas sanguin sur un hôte porteur de l'agent infectieux, le moustique ingère le virus de façon mécanique lors de la piqûre [Figure 15-1]. Suite à ce repas infectant, l'agent infectieux se réplique dans l'estomac de l'hôte vecteur puis se dissémine vers les autres organes par le système sanguin du moustique [Figure 15-2]. Le virus va ainsi rejoindre les glandes salivaires du moustique où des concentrations très élevées de virus sont retrouvées [Figure 15-3]. En quelques jours, le moustique infecté devient contaminant et demeure constamment infestant. En effet, sans l'affecter, l'agent pathogène va rester présent dans les glandes salivaires du moustique toute sa vie.

Ce cycle dit « extrinsèque » nécessite un délai de 5 à 15 jours et à l'issue de cette incubation le moustique peut transmettre l'agent infectieux lors de son repas suivant. Il est transmis par la salive lorsque la trompe transperce la peau à la recherche des vaisseaux sanguins [Figure 15-4]. Le moustique constitue ainsi le vecteur biologique pour l'agent pathogène.

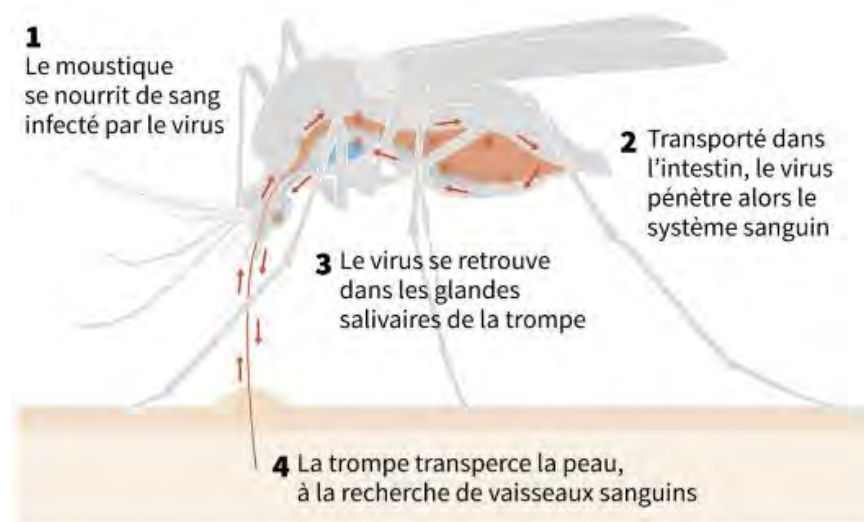


Figure 15 : Propagation du virus chez l'hôte vecteur d'après LEUNG. A, SAEKI. J [54]

3. Facteurs impliqués dans l'expansion du vecteur

L'expansion mondiale des arbovirus est précédée de la propagation mondiale des vecteurs. Différents phénomènes sont à l'origine de l'expansion mondiale du vecteur du virus Zika. A noter, la biologie de l'espèce, des modifications climatiques et le commerce international.

3.1 Une adaptation biologique

Aedes albopictus et *Aedes aegypti* présentent une grande capacité d'adaptation. Habituellement retrouvés en zones tropicales, ils survivent actuellement en milieu tempéré, on parle de plasticité écologique. Cette facilité à s'adapter à des conditions diverses de milieu leur permettent ainsi de coloniser de nouveaux territoires. *Aedes albopictus* tend à remplacer *Aedes aegypti*, étant ainsi retrouvé en zones tropicales mais aussi tempérées.

En effet, l'acclimatation durable de l'espèce à de nouveaux milieux est possible grâce à une phase de diapause qui permet de stopper temporairement le développement des œufs et leur permettent de survivre en conditions défavorables. Les œufs sont résistants au froid et à l'assèchement, et l'éclosion n'intervient qu'au printemps suivant. La lumière solaire (photopériode) et la température ambiante sont les paramètres déterminants d'entrée et de sortie de la phase de diapause. Cela permet ainsi de déterminer la période "active" des moustiques du genre *Aedes*, soit la présence effective de populations adultes compatibles avec un risque vectoriel. En France par exemple, elle s'étend du 1er mai au 30 novembre de chaque année dans les zones où le moustique s'est implanté [55].

3.2 Les modifications climatiques

Le réchauffement climatique [Figure 16] joue un rôle important dans l'expansion du vecteur. En effet, l'humidité et la chaleur sont deux facteurs impliqués dans l'expansion des vecteurs. L'humidité permet aux stades aquatiques de se développer et de se nourrir. La chaleur va quant à elle permettre de finaliser le développement jusqu'au stade adulte. Sous l'effet de la chaleur, le moustique devient contagieux plus rapidement. De plus, le virus prospère mieux aux hautes températures et la dynamique de reproduction est augmentée. Il a été observé que si la température de l'air passe de 25 à 28°C, la durée d'incubation diminue, elle passe de deux semaines à dix jours. Ainsi, les moustiques se reproduisent en plus grand nombre car le réchauffement accélère l'incubation des œufs et l'agressivité des femelles majore le risque de transmission d'arboviroses.

3.3 Le commerce international

Originaire d'Afrique, le vecteur *Aedes aegypti* aurait été introduit dans les régions tropicales et subtropicales du monde lors du commerce triangulaire (traite négrière) entre le XVIème et XVIIIème siècle.

Par la suite, le transport d'œufs de moustiques du genre *Aedes.sp* dans des pneus usagés de poids lourds, de véhicules de chantier et d'avions stockés à ciel ouvert a constitué le mode de dispersion principal du vecteur. Le commerce des pneumatiques usagés est très actif entre l'Asie, les États-Unis et l'Europe. Or, au cours des dernières années, plusieurs centres de stockage se sont révélés infestés par le « moustique tigre ». Ainsi, le commerce international joue un rôle dans la dissémination du vecteur donc du virus.

A cela s'ajoute les transports individuels (transports autoroutiers) et collectifs (train, avion...). L'intensification des voyageurs et des moyens de transport, notamment ceux en provenance des zones d'endémies majore l'expansion du virus. En effet, la contamination de vecteurs « naïfs » mais réceptifs au virus, par des voyageurs infectés joue un rôle important dans l'expansion vectorielle et donc virale.

Les échanges humains et commerciaux sont donc autant responsables de l'expansion du virus Zika que le dérèglement du climat et les capacités d'adaptation des vecteurs.

Les moustiques vecteurs du Zika se répandent

Aedes aegypti et *aedes albopictus*
se développent notamment à cause du réchauffement climatique

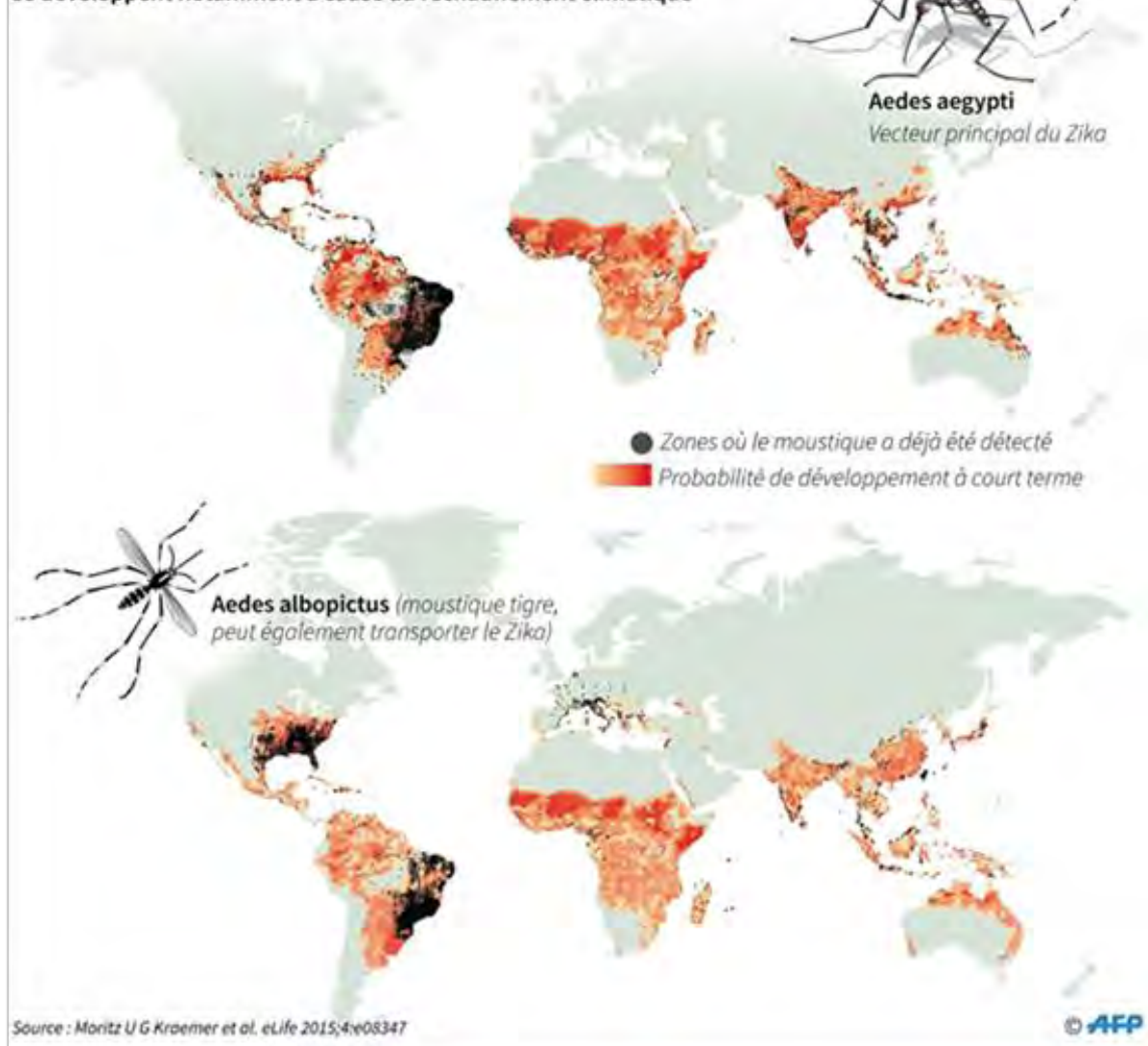


Figure 16 : Le réchauffement climatique, facteur d'expansion du virus Zika d'après KRAEMER M.U.G, Sinka M.E, Duda K.A. et al. [45]

Chapitre III - L'infection par le virus Zika (ZIKV)

1. Le virus Zika

1.1 Classification du virus

Le virus Zika est un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae* du genre *Flavivirus* comme celui de la dengue, la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite de Saint-Louis et le virus West Nile.

Selon la classification phylogénétique, ZIKV est très proche du virus Spondweni avec qui il forme un clade au niveau du genre *Flavivirus* [Figure 17].

Les analyses phylogénétiques, portant sur l'évolution moléculaire de certaines régions du génome viral (ARN), font remonter l'apparition du virus Zika en Ouganda aux alentours des années 1920, probablement entre 1892 et 1943 ce qui est cohérent avec le premier isolement du virus en 1947.

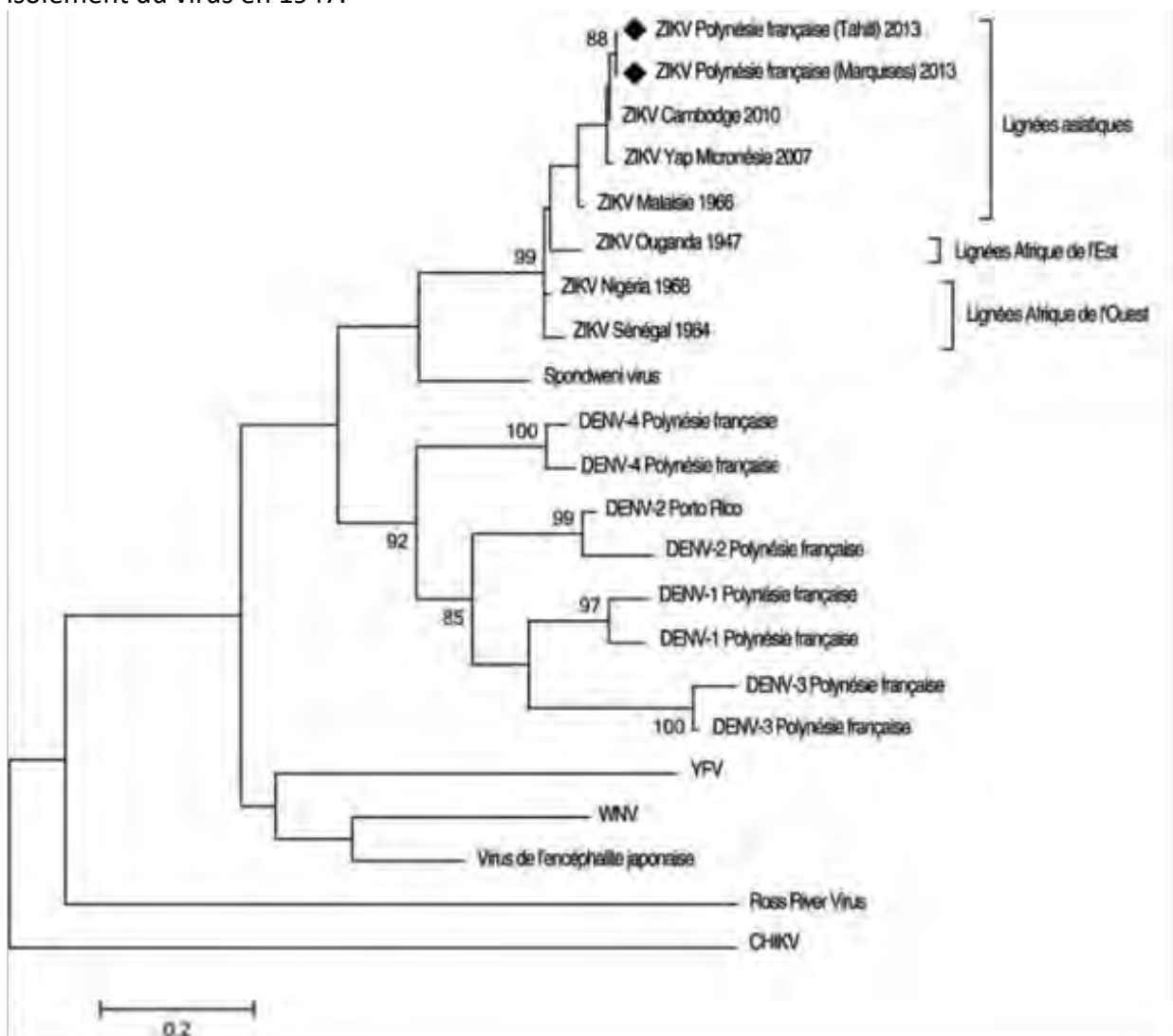


Figure 17 : Positionnement des différentes lignées du ZIKV par rapport à d'autres arbovirus (flavivirus et alphavirus) d'après NHAN. T.X, CAO-LORMEAU V.M, MUSSO. D [12]

En 2006, les études phylogénétiques ont révélé deux principales lignées [Figure 18].

Un lignage Africain qui se subdivise en deux sous-lignages (Afrique de l'Est et Afrique de l'Ouest) et qui a diffusé au Sénégal, Ouganda, Nigeria, Côte d'Ivoire, Gabon, Tanzanie, Egypte, République centrafricaine, Sierra Leone, Cameroun, Ethiopie, Kenya, Somalie, Burkina Faso....

Il existe aussi, un lignage Asiatique, issue d'une migration du virus en provenance d'Afrique de l'Est et qui s'est propagé en Asie (Inde, Indonésie, Malaisie, Pakistan, Philippines, Singapour, Thaïlande et Vietnam) et en Océanie. En Asie, on distingue une souche cambodgienne et une souche malaisienne qui dérivent d'un ancêtre commun qui aurait pu circuler en Asie du Sud-Est depuis au moins le milieu des années 1900.

Le virus Zika, bien que découvert depuis longtemps et circulant en Asie et en Afrique a émergé ces dernières années provoquant de grandes épidémies. Les souches virales qui ont circulé pendant ces épidémies appartiennent au lignage Asiatique et ont eu lieu dans des zones géographiques où le virus n'avait jamais circulé donc au sein de populations immunologiquement naïves [56, 57].

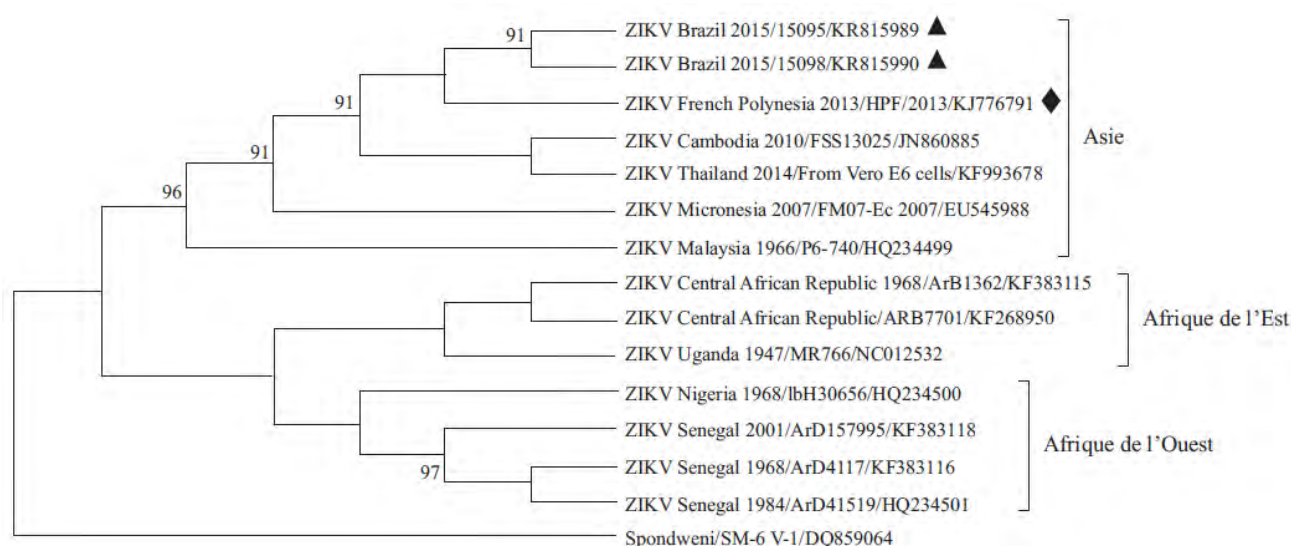


Figure 18 : Positionnement des différentes lignées du ZIKV d'après NHAN T.X, MUSSO D [10]

▲ : Souches isolées au Brésil en 2015

◆ : Souche isolée lors de l'épidémie de Polynésie française en 2013

Les chiffres indiqués à gauche des nœuds représentent les valeurs de soutien de branches (bootstrap) supérieurs à 90 % (1000 répétitions).

1.2 Structure du virus

La structure du ZIKV possède de fortes similitudes avec d'autres *Flavivirus*. En effet, les virus appartenant à ce genre ont quasiment les mêmes caractéristiques structurales et le même cycle de réplication.

Des reconstructions par microscopie cryogénique de particules de *Flavivirus* ont montré que le ZIKV est une particule sphérique enveloppée [58]. Le virion a un diamètre d'environ 40 nm avec des projections de surface qui mesurent environ 5 à 10 nm [Figure 19].

Il est composé en interne d'une nucléocapside d'environ 25 à 30nm de diamètre, contenant des copies multiples de la protéine de capsid ou de noyau (C) protégeant le génome viral. De plus, la nucléocapside est enfermée dans une bicouche lipidique constituée de 180 copies de glycoprotéines d'enveloppe (E) d'environ 500 acides aminés et de protéines de membrane (M) d'environ 75 acides aminés ou de protéines précurseurs membranaires (pRM) d'environ 165 acides aminés. Ces protéines de surface sont disposées dans une symétrie icosaédrique analogue et conformément la coquille extérieure lisse du virion.

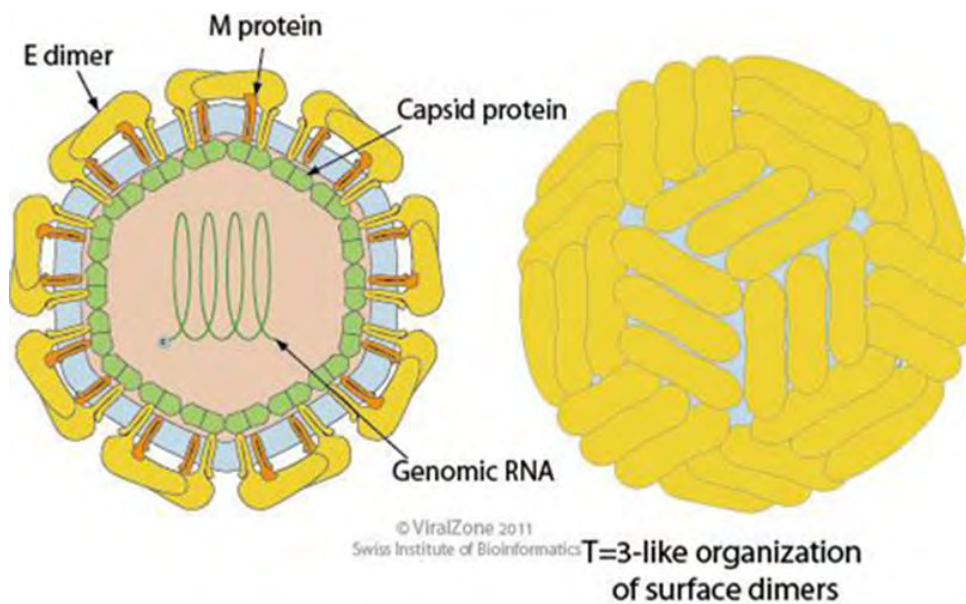


Figure 19 : Structure du virus Zika d'après SAGAR. A [59]

Il n'existe aucune donnée concernant les caractéristiques physico-chimiques et la sensibilité aux désinfectants du virus Zika. Cependant, une analogie peut être réalisée avec les données établies pour les virus appartenant au même genre. Les virus de la dengue par exemple, sont inactivés par le phénol-guanidine isothiocyanate (TRIzol® LS) et les sels chaotropiques (AVL Buffer), réactifs utilisés pour l'extraction de l'ARN. Ils sont également sensibles aux agents suivants : hypochlorite de sodium 1 % (eau de Javel), glutaraldéhyde 2 %, acide peracétique 2 %, éthanol 70 % et peroxyde d'hydrogène 3-6 %. Ces virus sont sensibles à la chaleur humide (121°C au moins 15 minutes), à la chaleur sèche (160-170°C pendant 1 heure). Ils sont inactivés à pH 3 mais sont stables à pH 7-8 [60].

1.3 Le génome du ZIKV

Le génome du ZIKV a été entièrement séquencé en 2007 à partir de la souche prototype de ZIKV MR-766, un virus passager dérivé du ZIKV initial isolé par inoculation intracérébrale du sérum du singe fébrile (Rhésus 766) chez des souris en 1947 [61].

Il s'agit d'un génome à ARN, monocaténaire (simple brin), de polarité positive (sens positif) et non segmenté [12, 60]. L'ARN possède 10 794 bases et les 2 parties terminales du génome contiennent des séquences qui ne codent pas pour des protéines virales. Les régions 3' et 5' ne sont pas transcrites.

Le génome code pour une polyprotéine d'environ 3 400 acides aminés scindée par une protéase virale en :

- 3 protéines de structures : la capside (C), la membrane précurseur (prM) et la membrane (M), et l'enveloppe (E).
- 7 protéines non structurales : NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 impliquées dans la réplication, l'assemblage et qui antagonisent la réponse innée à l'infection de l'hôte.

Le génome contient un unique cadre de lecture ouvert et se lit comme suit: 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' [Figure 20]. NS1, NS3 et NS5 sont de grandes protéines, très conservées tandis que les protéines NS2A, NS2B, NS4A et NS4B sont des protéines plus petites, hydrophobes. La NS5 est constituée de 2 domaines distincts : une méthyltransférase N-terminal et une ARN dépendante C-terminal qui sont nécessaires pour la synthèse de l'ARN viral.

Les 428 nucléotides situés dans le 3' NCR peuvent jouer un rôle dans la traduction, l'emballage de l'ARN, la cyclisation, la stabilisation du génome et la reconnaissance. Le 3'NCR forme une structure en boucle et l'extrémité 5' NCR permet la traduction par l'intermédiaire d'une coiffe méthylée nucléotidique ou une protéine du génome lié.

La cyclisation du génome entre les régions terminales 5' et 3', est importante pour la fonctionnalité du génome. Elle est médiée par l'interaction de séquences complémentaires situées avec des régions du génome appelées séquences conservées (CSs). Ces CS (CS1 à CS3) sont également présents dans le génome ZIKV, ce qui suggère le potentiel de cyclisation. Néanmoins, il faut remarquer que l'organisation de la CS dans le 3' de ZIKV est différente de celle des autres *Flavivirus* transmis par les moustiques. En effet, contrairement aux ARNm cellulaires, le génome de ZIKV manque d'une région 3' poly (A) et se termine avec CU-OH.

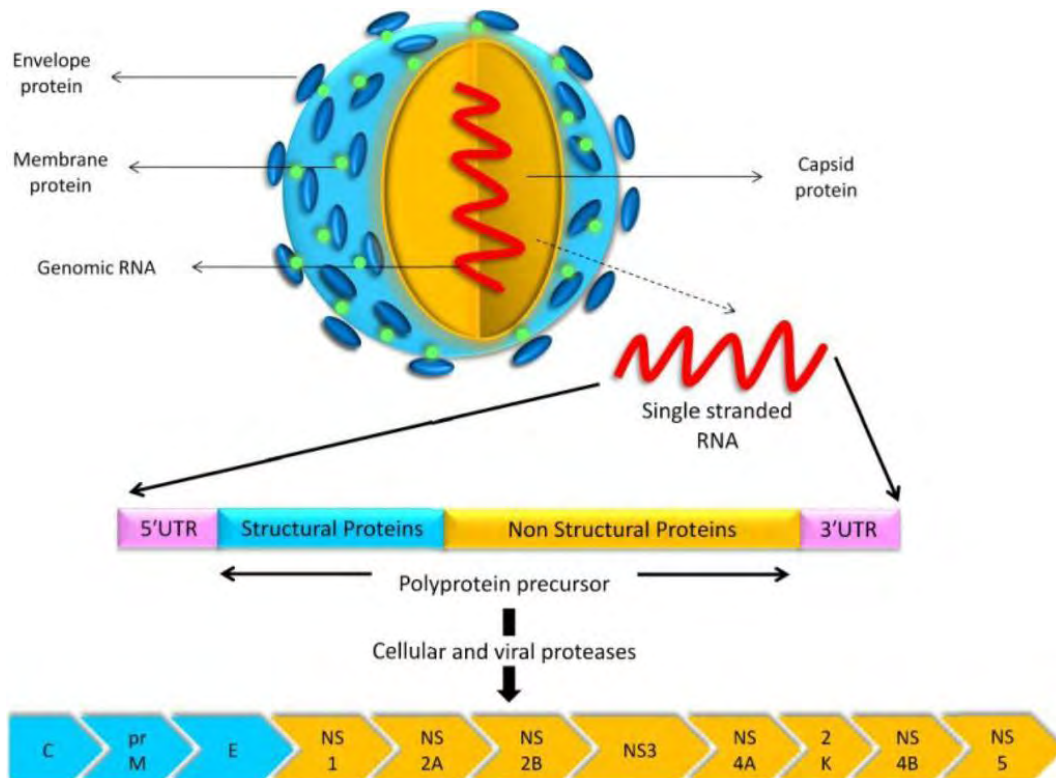


Figure 20 : Génome du ZIKV d'après REKHA M.M, KUMAR A.B, MUBEENA T et al. [62]

1.4 La réplication virale

Lorsque le moustique va réaliser son repas sanguin, il va déposer des particules virales dans l'épiderme et le derme de sa victime.

L'entrée dans la cellule cible se fait grâce à la glycoprotéine E de l'enveloppe du virus qui va se lier aux récepteurs cellulaires et entraîner une endocytose [60]. L'acidification de la vésicule endosomale déclenche des changements conformationnels dans le virion, la fusion des membranes virales et cellulaires et le désassemblage des particules. Une fois que le génome est libéré dans le cytoplasme, l'ARN à sens positif est traduit en une polyprotéine unique qui va donner plusieurs protéines virales [Figure 21].

Les virus qui se répliquent via un intermédiaire en ARN doivent obligatoirement se servir d'une ARN polymérase dépendante de l'ARN. Cependant, une telle activité enzymatique n'existe pas chez la cellule hôte. Ainsi, tous les virus à ARN codent pour une ARN polymérase dépendante de l'ARN qui va alors copier le génome pour créer un brin « matrice ». Ce dernier assure la réplication de tous les ARN viraux car aucune protéine virale ne peut être traduite tant qu'un ARNm viral n'est pas disponible. De ce fait, la stratégie de réplication des virus à ARN dépend de la nature de l'ARN contenu dans la particule virale. En effet, l'ARN génomique des virus à ARN brin (+) peut servir directement d'ARNm, ce qui n'est pas le cas de l'ARN génomique des virus à ARN brin (-) et des virus à ARN double brin.

La réplication du génome se produit sur les membranes intracellulaires. L'assemblage du virus se produit à la surface du réticulum endoplasmique (RE) lorsque les protéines structurales et l'ARN nouvellement synthétisé bourgeonnent dans la lumière du RE. Les particules virales et subvirales immatures non infectieuses résultantes sont transportées par le réseau trans-Golgi (TGN). Les particules de virion immatures sont clivées par la protéase hôte furine, ce qui donne des particules infectieuses matures. Les particules subvirales sont également clivées par la furine. Les virions matures et les particules subvirales sont ensuite transportés par des vésicules et libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose.

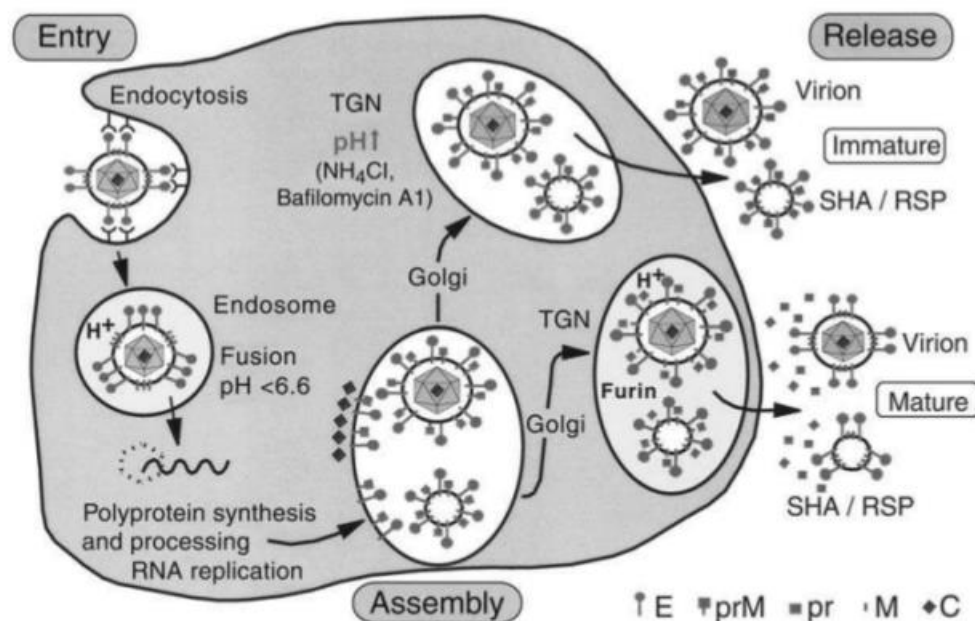


Figure 21 : Cycle de multiplication [63]

2. Les modes de transmission du virus à l'Homme

Différents modes de transmission ont été mis en évidence dans l'infection par le virus Zika. Si le mode de transmission vectoriel demeure le plus connu et le plus en cause, d'autres modes de transmission non-vectoriel (congénitale, sexuel, via les liquides biologiques...) se sont avérés dans des zones de circulation active du virus. De plus, il faut tenir compte que l'Homme peut aussi être la cause d'infection d'un vecteur naïf pendant sa phase virémique.

2.1 La transmission vectorielle

La transmission du virus Zika chez l'homme est principalement due à un mode de transmission vectoriel. C'est-à-dire que le virus Zika est transmis à l'être humain à la suite d'une piqûre de moustique appartenant essentiellement à la famille des *Culicidae* et au genre *Aedes* dont *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. D'autres espèces ont également été décrites comme vecteurs secondaires et/ou selvatiques telles que *Aedes polynesiensis*, *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*. Le vecteur *Aedes hensilli* de l'île de Yap, a aussi été retrouvé compétent pour le virus Zika en laboratoire [64].

Lors d'un repas sanguin, le virus Zika est inoculé dans la peau du sujet par la salive du moustique [Figure 15]. Le virus peut ainsi infecter et se répliquer dans les cellules de l'hôte telles que les fibroblastes dermiques, les kératinocytes et les cellules dendritiques immatures (cellules de Langerhans). Il va ensuite gagner les ganglions lymphatiques régionaux, puis disséminer dans l'organisme par voie lymphatique et sanguine et atteindre de nombreux organes et systèmes comme le SNC, l'oeil, les organes génitaux, les reins, les muscles, le myocarde et le placenta chez la femme enceinte. Les événements qui conduisent à la dissémination du virus par voie sanguine ne sont toutefois pas bien connus [65, 66].

Le virus Zika est aussi capable de se répliquer dans les progéniteurs neuronaux corticaux et dans les neurones immatures, générant le dysfonctionnement et l'apoptose de ces cellules [65, 67].

2.2 La transmission inter-humaine

Les personnes atteintes du Zika ne sont pas contagieuses par contact respiratoire ou encore cutané, donc ne risquent pas de transmettre le virus à d'autres sujets contrairement à d'autres infections virales (grippe, herpes...).

Toutefois, il faut tenir compte du fait que le sujet contaminé est potentiellement « contaminant » pour les moustiques sains pendant la phase virémique [Figure 25]. En effet, si la personne malade se fait piquer par un autre moustique, le virus va se répliquer et se disséminer dans l'organisme du moustique « sain », devenant ainsi vecteur de l'arbovirose. Le virus peut alors se transmettre de façon endémique et régulée ou au contraire sous forme épidémique, notamment dans des populations non immunisées. C'est pour cela qu'il est essentiel de prévenir les piqûres de moustiques chez les personnes infectées afin d'éviter la transmission du virus à d'autres moustiques sains et ainsi éviter de favoriser l'entretien du cycle de transmission viral.

2.3 La transmission sexuelle

De plus en plus de données indiquent que le virus Zika peut se transmettre par voie sexuelle. En effet, la survenue de cas d'infections à virus Zika chez des personnes vivant dans des zones géographiques où les vecteurs sont absents, mais dont un partenaire sexuel a voyagé dans une zone de transmission active du virus Zika, a permis la mise en évidence de la transmission sexuelle du virus. Au 19 Mai 2016, 12 études ou rapports sur la transmission sexuelle du virus et trois études sur la présence du virus dans le sperme ont été publiées [68]. Ce mode de transmission est plus fréquent que ce que l'on pouvait supposer et devient désormais préoccupant.

Evoquée dans une étude de Foy et al, la transmission par voie sexuelle du virus Zika fut publiée pour la première fois en 2011. Il s'agit d'un cas de transmission suite à des rapports sexuels entre un homme de retour d'une zone épidémique et présentant des signes évocateurs de Zika et sa compagne qui n'avait pas voyagé. En effet, le mari aurait contracté l'infection lors de son voyage au Sud-Est du Sénégal en 2008 et son épouse aurait déclaré la maladie neuf jours après le retour de celui-ci aux Etats-Unis alors que le virus Zika n'y était pas présent à cette période. Le seul facteur de transmission retrouvé est l'existence de relations sexuelles avec son époux dans les jours suivant son retour. Le virus Zika n'a cependant pas été recherché dans le sperme mais un diagnostic sérologique chez les deux patients a été effectué [69].

Depuis cette étude, d'autres cas de transmission sexuelle par voie vaginale ont été signalés dans d'autres pays (France, Italie, Argentine, Chili, Pérou, Portugal, Nouvelle-Zélande, Canada, Allemagne). Le premier cas de transmission sexuelle par voie anale est quant à lui attesté le 2 Février 2016 par les « Centers for Diseases Control and Prevention » des Etats-Unis d'Amérique.

La voie bucco-génitale est quant à elle soupçonnée dans la transmission du virus Zika. Un rapport de cas publié en avril 2016 indique qu'une personne identifiée comme infectée en février 2016 aurait eu des contacts sexuels (rapports sexuels par voie vaginale sans préservatif et sans éjaculation et par voie bucco-génitale avec éjaculation) avec un partenaire présentant des symptômes évocateurs du virus Zika.

Les cas publiés de transmission sexuelle sont des cas dans lesquels un sujet « symptomatique » infecte son partenaire, que les rapports aient eu lieu avant, pendant ou après l'apparition des symptômes. Toutefois, il reste à savoir si une transmission sexuelle par un sujet « asymptomatique » est possible [68].

2.4 La transmission materno-fœtale

Au cours des épidémies, de nombreuses femmes enceintes ont été confirmées positives au virus Zika. Durant leur grossesse, les femmes peuvent en effet, être infectées par le virus Zika et la transmission du virus de la mère à l'enfant peut avoir lieu quel que soit le stade de la grossesse. Cette transmission peut aussi bien être la conséquence d'une piqûre de moustique infectée ou encore de rapports sexuels non protégés avec un partenaire infecté.

L'infection peut se manifester sous forme de maladie bénigne et/ou asymptomatique et donc sans conséquence pour la santé des nouveau-nés. Par exemple, lors de l'épidémie en Polynésie-Française, deux cas de transmission périnatale ont été décrits. Les mamans et les enfants ont présentés des signes cliniques classiques d'infection par le virus Zika et la

maladie a évolué favorablement. Le génome viral a été détecté dans le sang, les urines de la mère et du nouveau-né et aussi dans le lait maternel. Toutefois, les investigations réalisées n'ont pas permis de mettre en évidence du virus infectieux dans le lait. L'allaitement n'est donc pas encore décrit comme un mode de transmission, même si il a été rapporté avec deux autres virus de la même famille (virus de la dengue et virus West-Nile) [65, 70, 71].

Cependant, au cours des dernières épidémies, un nombre impressionnant de complications fut observé chez les fœtus ou nouveau-nés de mères infectées durant leur grossesse. La surveillance des femmes enceintes biologiquement confirmées positives au virus Zika a permis de mettre en évidence la transmission materno-fœtale.

Dans les DFA par exemple, la part de femmes enceintes infectées durant l'année 2016 était très élevée. Un nombre impressionnant de femmes enceintes confirmées positives au Zika fut signalé en Guyane, soit 1 519 et un peu moins de la moitié en Guadeloupe et en Martinique. De nombreuses anomalies cérébrales furent également signalées. Des microcéphalies et des malformations fœtales ont été mises en évidence assurant ainsi une prise de conscience envers cette voie de transmission [Tableau 3].

Il a été décrit que le virus Zika a un tropisme placentaire et peut se répliquer dans les fibroblastes et macrophages maternels et dans les trophoblastes et autres cellules des villosités placentaires fœtales. De plus, le virus Zika peut se répliquer dans les cellules du cordon ombilical au premier trimestre de la grossesse [73]. Ainsi, la transmission materno-fœtale a été mise en évidence suite à la détection de l'ARN du virus Zika dans les produits de la conception (liquide amniotique de fœtus présentant des anomalies cérébrales à l'échographie, placenta, tissus de cerveau de bébés atteints de microcéphalie et décédés peu après par des fausses couches...) [74, 75]. La responsabilité de l'infection dans la survenue de ces anomalies n'est pas formellement établie pour toutes, des recherches plus approfondies sont en cours d'investigation.

Tableau 3 : Nombre cumulé de femmes enceintes positives au virus Zika et d'anomalies cérébrales signalées dans les DFA en 2016 [72]

Date de publication du bulletin épidémiologique	Nombre cumulé de femmes enceintes positives Zika (Nombre cumulé d'anomalies cérébrales dont microcéphalies et malformations fœtales)				
	Martinique	Guyane	Guadeloupe	St-Martin	St-Barthélemy
15/01/16	2				
21/01/16	6				
29/01/16	8	7			
04/02/16	13		2		
25/02/16	63				
03/03/16		30			
10/03/16		54			
17/03/16	75				
24/03/16	86 (1)	74			
31/03/16	106 (3)	124			
07/04/16	119 (3)		5		
14/04/16	142 (3)	185	7		
21/04/16	153 (3)	228	13	2	
28/04/16	184 (3)	291	16		
04/05/16	205 (3)	340	18		
12/05/16	225 (3)	341	29		
19/05/16	255 (3)	410	40	3	
26/05/16	281 (3)	437	50	4	
02/06/16	302 (3)	494	52		
09/06/16	321 (3)	554	86	6	
16/06/16	342 (3)	595	106		
23/06/16	363 (3)	642	128	9	
30/06/16	369 (3)	686	181	10	
07/07/16	384 (3)	744	225	12	1
13/07/16	404 (3)	744	263	16	
21/07/16	410 (8)	791 (2)	299	17	
28/07/16	447 (8)	810 (2)	343		2
04/08/16	469 (8)	837 (2)	362		
11/08/16	479 (8)	849 (2)	371	18	
18/08/16	490 (8)	858 (2)	393		
25/08/16	499 (8)	906 (2)	408	19	
01/09/16	510 (8)	916 (2)	470	20	
08/09/16	514 (8)	991 (2)	493	22	
22/09/16	519 (8)	1 054 (10)	526	23	
06/10/16	533 (11)	1 105 (10)	549 (1)	29 (1)	5
20/10/16	537 (11)	1 169 (10)	568 (3)	36 (2)	7
10/11/16	551 (11)	1 253 (10)	589 (4)	38 (3)	8
24/11/16	568 (11)	1 301 (10)	607 (5)	40 (4)	9
22/12/16	624 (17)	1 519 (16)	626 (6)	40 (4)	10

2.5 Les liquides biologiques

Le virus Zika a été isolé dans de nombreux liquides biologiques : sang, urines, liquide cébrospinal, larmes, salive, sécrétions pharyngées, sperme, sécrétions génitales féminines, liquide amniotique.

* Le sperme

La présence du virus Zika dans le sperme a été mise en évidence pour la première fois à Tahiti en décembre 2013. Il s'agissait d'un homme consultant pour une hématospermie, donc témoignant d'une atteinte génitale apparue deux semaines après un épisode clinique évocateur d'infection à virus Zika. Le virus fut isolé sur culture cellulaire à partir d'un prélèvement de sperme.

En 2016, deux autres études ont signalé la présence de virus Zika dans des échantillons de sperme. Il fut détecté une charge virale élevée ainsi que la présence de particules de réplifications du virus plus de deux semaines après l'apparition des symptômes. Le virus était toutefois, indétectable par transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) dans des échantillons de sang prélevés au même moment. La durée de persistance dans le sperme est encore très variable, elle est donc difficile à estimer [68].

* Le sang

La transmission par le sang est actuellement considérée comme possible et le virus Zika peut induire un risque pour la sécurité transfusionnelle [76].

Pendant la flambée de virus Zika en Polynésie française entre novembre 2013 et février 2014, 1 505 donneurs de sang sains ont été testés (Musso *et al.*). Au cours de tests par amplification génomique, l'ARN du virus Zika a été retrouvé chez 42 d'entre eux (soit 2,8 %). Cependant, l'analyse des résultats montre que seuls 28 dons étaient positifs avec les deux tests de RT-PCR en temps réel décrits par Lanciotti *et al.* Or, les auteurs recommandent de ne définir un échantillon positif que si les résultats des deux tests sont positifs. Ce point est également précisé dans une publication de Besnard *et al.* Sur cette base, les données sur les dons de sang en Polynésie française montrent une prévalence de dons positifs de 1,9 %.

Les donneurs de sang chez qui l'ARN du virus Zika avait été détecté ont été contactés rétrospectivement pour faire des recherches sur l'occurrence d'un « syndrome ressemblant à la fièvre Zika » après leur don de sang. Sur ces 42 donneurs, 11 ont déclaré avoir présenté un syndrome similaire à la fièvre Zika de 3 à 10 jours après leur don. Cette étude sur les dons de sang révèle également que 74 % des patients infectés étaient asymptomatiques. Ce résultat est proche de celui de 81 % décrit pour l'épidémie du virus Zika sur l'île de Yap [76, 77].

La détection d'ARN viral dans le sang suggère que le virus détecté pourrait être infectieux, puisque du virus infectieux a été détecté dans trois dons sur 34 échantillons testés. Aucune donnée de charge virale dans les dons de sang n'a cependant été publiée. Ainsi, la charge virale chez les sujets asymptomatiques et pendant la période d'incubation n'ont pas encore pu être évaluée ; la virémie étant faible et furtive au moment de l'apparition des symptômes. Néanmoins, deux cas probables de transmission du virus Zika par transfusion sanguine ont été signalés à Campinas au Brésil en 2016 et une transmission de *Flavivirus*

apparentés (virus de la Dengue et virus West Nile) par transfusion sanguine a été relevée, ainsi le risque ne peut pas être écarté [76].

Des mesures de sécurisation des produits sanguins et de restriction des donneurs de sang ont donc été prises « *Les personnes ayant donné leur sang sont invitées à se présenter aux services de transfusion si elles ont des symptômes de l'infection à virus Zika ou si on leur diagnostique une infection récente par ce virus dans les 14 jours suivant le don de sang* » [78].

De plus, l'infection à virus Zika chez la femme enceinte, pouvant être potentiellement associée à des complications graves pour la grossesse et le fœtus, le principe de précaution et les stratégies de réduction des risques s'appliquent. De même pour les autres groupes pour lesquels il pourrait exister un risque accru de complications graves après une infection à virus Zika. Ainsi, depuis le 4 janvier 2016, les femmes enceintes résidant aux Antilles et en Guyane ayant besoin d'une transfusion de concentrés de globules rouges reçoivent des produits en provenance de la métropole.

En France, une contre-indication temporaire de 28 jours à compter de la date de départ des zones à risque (soit deux fois la période maximale d'incubation présumée) est aussi mise en place pour les personnes qui souhaitent donner leur sang en métropole et dans les territoires ultra-marins non touchés par le Zika lorsqu'ils reviennent d'une région où sévit le virus Zika [78, 79]. Les services de transfusion sanguine de tous les pays devraient surveiller les informations épidémiologiques et renforcer l'hémovigilance afin de détecter toute transmission potentielle du virus Zika par la transfusion. Il est recommandé que les pays où une transmission future du virus Zika est probable (pays où est présent le moustique *Aedes*) élaborent un plan de préparation afin de garantir un approvisionnement en sang sûr et suffisant pendant une période de transmission du virus Zika.

3. Symptomatologie, cinétique et diagnostic

3.1 Manifestations cliniques

Le virus Zika est une arbovirose transmissible à l'homme. Si la majorité des sujets infectés semble asymptomatique (entre 70 à 80 % des cas infectés), il existe des formes de la maladie avec des symptômes apparents.

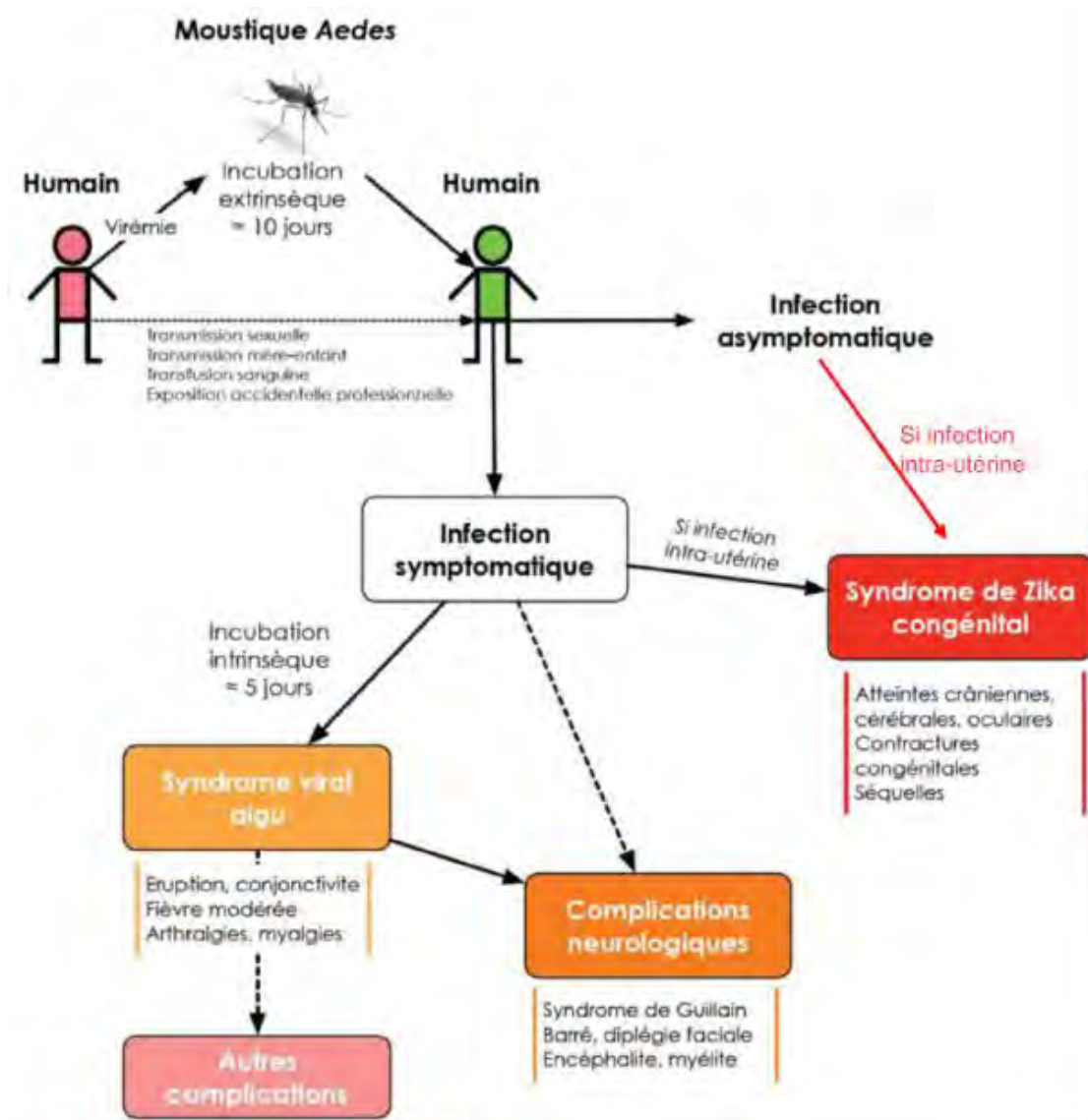


Figure 22 : Physiopathologie de l'infection à virus Zika d'après CABIE A, ABEL S [65]

3.1.1 La symptomatologie

L'infection à virus Zika peut être symptomatique ou non [Figure 22]. Quand les symptômes sont présents, il n'est pas toujours évident de faire un diagnostic sur les signes cliniques, car il coexiste la plupart du temps dans la même zone, d'autres arboviroses telles que la Dengue ou le Chikungunya avec un tableau clinique similaire. En effet, la présentation clinique du Zika est à type de « syndrome dengue-like ».

Le tropisme du virus se manifeste toutefois, avec des aspects cliniques variables en fonction de l'arbovirose [Tableau 4]. Par exemple, l'hémorragie est caractéristique de la Dengue, les myalgies et arthralgies persistantes sont spécifiques du Chikungunya, même si elles sont aussi retrouvées dans le tableau clinique de la Dengue et du Zika. La fièvre jaune génère quant à elle un ictère et le Zika n'entraîne aucune anomalie du bilan biologique (NFS normale).

Tableau 4 : Principaux symptômes des arboviroses : Dengue, Chikungunya, Zika d'après BOUREE P, ZAMBON P, ENSAF A [46]

Symptômes	Dengue	Chikun.	Zika
Fièvre	++++	+++	+++
Myalgies/arthralgies	+++	++++	++
Eruption maculopapulaire	++	++	+++
Douleurs rétro-orbitaires	++	+	++
Conjonctivites	0	+	+++
Lymphadénopathies	++	++	+
Hépatomégalie	0	+++	0
Leucopénie/thrombopénie	+++	+++	0
Hémorragies	+	0	0

L'infection à virus Zika se caractérise principalement par l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal, une éruption cutanée (exanthème maculo-papuleux voire prurigineux) [Figure 23], une conjonctivite et des céphalées [43, 46]. L'apparition de douleurs articulaires et musculaires sont également décrites mais de façon moins importante que dans le Chikungunya. La fièvre est quant à elle inconstante et modérée. Les autres signes décrits au cours de cette infection sont : une asthénie, des maux de tête, des douleurs rétro-orbitaires, des démangeaisons, des oedèmes, des adénopathies, des douleurs gastriques... [Tableau 5].

Tableau 5 : Répartition des signes cliniques des personnes confirmées selon le sexe dans les DFA de Décembre 2015 à Juin 2016 d'après PIOCHE C, CASSADOU S, BARRAU M [87].

Signes cliniques	Total N = 901	Femmes N = 641	Hommes N = 260
Exanthème maculo-papuleux	739 (82%)	537 (84%)	202 (78%)
Arthralgies	600 (67%)	436 (68%)	164 (63%)
Myalgies	526 (58%)	378 (59%)	148 (57%)
Fièvre	505 (56%)	335 (52%)	170 (65%)
Hyperhémie conjonctivale	445 (49%)	320 (50%)	125 (48%)
Autres signes*	155 (17%)	107 (17%)	48 (18%)

*Autres signes (céphalées, démangeaisons, oedèmes, asthénie, nausées, douleurs rétro-orbitaires,...)

Ces symptômes restent en général bénins et sont le plus souvent de courte durée, soit de 2 à 7 jours. Le pronostic est bon et dans la majorité des cas, la maladie est spontanément résolutive et sans séquelle. La fièvre disparaît en moyenne en trois jours et il n'y a pas de formes hémorragiques comme dans la dengue. Dans certains cas, l'éruption cutanée peut persister pendant 14 jours.



Figure 23 : Eruption cutanée dans une infection à ZIKV d'après NHAN T.X, CAO-LORMEAU V.M, MUSSO D [12]

En cas d'infection intra-utérine, un syndrome de Zika congénital peut être observé, que la mère présente des symptômes ou non [Figure 22]. Cette infection peut être à l'origine de fausses couches, d'accouchements prématurés ou encore à l'origine de complications chez le fœtus ou le nouveau-né.

3.1.2 Les complications

Les complications générées par l'infection à virus Zika ne sont pas systématiques mais dans le cas d'une importante épidémie, elles ne doivent pas être négligées. Deux types de complications sont principalement décrits avec le virus Zika. A savoir, des complications neurologiques à type de syndrome de Guillain-Barré (SGB) et des anomalies cérébrales chez les fœtus et nouveau-nés de mères infectées durant leur grossesse [Figure 22].

* Les complications neurologiques

A travers l'épidémie de grande ampleur constatée en Polynésie française entre octobre 2013 et avril 2014, il a été possible d'observer des complications rares de l'infection à virus Zika [88]. Lors d'une enquête sérologique, il a été estimé que 50% à 66% de la population avait été infectée, soit environ 130 à 180 000 personnes. 69 cas de complications neurologiques ou auto-immunes susceptibles d'être liées au ZIKV ont été identifiés. Parmi ces complications neurologiques, les SGB ont tenu une place tout à fait prépondérante. En effet, 42 cas ont été diagnostiqués par les services du Centre hospitalier de Polynésie Française.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une affection rare dans laquelle le système immunitaire du patient attaque une partie du système nerveux périphérique. Le syndrome peut ainsi atteindre les nerfs qui commandent les mouvements musculaires, ainsi que ceux qui transmettent les sensations douloureuses, thermiques et tactiles. Il peut donc entraîner une faiblesse musculaire et la perte de sensation dans les jambes et/ou dans les bras.

Les symptômes durent généralement quelques semaines et la majorité des patients se rétablissent sans présenter de complications neurologiques graves à long terme. Les

premiers symptômes se manifestent comme une faiblesse ou des picotements dans les jambes et peuvent se propager dans les bras et le visage.

Chez certains, les symptômes peuvent évoluer jusqu'à une paralysie des membres ou des muscles du visage. Chez 20% à 30% des patients, une atteinte des muscles thoraciques peut être observée, rendant la respiration difficile. Dans les cas les plus graves, les capacités à parler et à déglutir peuvent être touchées. Ces cas sont considérés comme exposés à un risque vital et doivent donc être traités dans des services de soins intensifs.

En effet, le SGB est potentiellement mortel. Les patients atteints doivent être hospitalisés afin d'être étroitement suivis. Les soins de soutien consistent notamment à surveiller la respiration, le rythme cardiaque et la tension artérielle. En cas d'atteinte respiratoire, une ventilation assistée est nécessaire. De plus, les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour détecter les complications éventuelles, notamment une fréquence cardiaque anormale, une infection, une thrombose, une hypertension ou une hypotension.

Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible, cependant en raison de la nature auto-immune de la maladie, des thérapies sont disponibles afin de soulager les symptômes et réduire la durée de la maladie. La phase aiguë est généralement traitée par immunothérapie, par une plasmaphérèse visant à éliminer les anticorps du sang ou par l'injection d'immunoglobulines intraveineuses. Cette approche est plus souvent bénéfique lorsqu'elle est initiée 7 à 14 jours après l'apparition des symptômes.

Après la phase aiguë de la maladie, des faiblesses musculaires peuvent persister, ainsi des séances de rééducation peuvent aider les patients à retrouver leur force musculaire et leur capacité de mouvement. La plupart des malades se rétablissent pleinement, même dans les cas les plus graves. Toutefois, même dans les meilleurs contextes sanitaires, 3% à 5% des patients atteints du SGB décèdent de complications de la maladie (paralysie des muscles de la respiration, septicémie, embolie pulmonaire ou arrêt cardiaque).

L'incidence des SGB est estimée entre 0,8 et 1,9 cas pour 100 000 personnes-années et leur survenue fait souvent suite à un épisode infectieux viral ou bactérien dans les semaines qui précèdent ou plus rarement à une vaccination ou une intervention chirurgicale. Les infections typiquement associées aux SGB sont respiratoires (virus influenza d'où l'importance de la vaccination anti-grippale), digestives (*Campylobacter jejuni*) ou dues au cytomégalovirus (CMV) ou au virus d'Epstein-Barr (EBV). Des SGB ont également été documentés au décours d'autres arboviroses, comme la fièvre du Nil occidental, l'encéphalite japonaise, le chikungunya ou la dengue, mais de façon plus anecdotique [88].

Dans les pays touchés par l'infection à virus Zika, une augmentation inattendue du nombre de cas de SGB fut constatée. L'explication la plus probable au vu des données disponibles sur les épidémies d'infection à virus Zika et sur le SGB est que l'infection à virus Zika est un déclencheur de ce syndrome.

Le diagnostic repose sur les symptômes et les résultats de l'examen neurologique, notamment la diminution ou la perte des réflexes tendineux profonds. Une ponction lombaire peut être réalisée afin de confirmer le diagnostic mais à condition de ne pas retarder la prise en charge. Les autres tests visant à identifier la cause sous-jacente, comme les analyses sanguines, ne sont quant à eux pas nécessaires pour poser le diagnostic.

Bien qu'il puisse toucher les personnes de tout âge, ce syndrome est plus fréquemment observé à l'âge adulte et chez les sujets de sexe masculin. En effet, les complications à type de SGB observées en Polynésie-Française ont montré dans une publication de *The Lancet* que l'âge médian des patients était de 42 ans et près de trois-quarts d'entre eux étaient des hommes. La présentation clinique était typique, avec une faiblesse musculaire bilatérale (64% à l'admission et 79% au pic de la maladie) et une incapacité à marcher (44% et 62%). Plus inhabituellement, il a été observé une proportion élevée de paralysies faciales (64% et 79%) et une rapidité d'aggravation des symptômes. La durée médiane entre le début des symptômes neurologiques et l'admission n'était que de 4,5 (2-8) jours et entre l'admission et le pic de la maladie de 1 (0-2) jour. 38% des patients ont été admis en réanimation pour troubles respiratoires (29%) et/ou de la déglutition (29%). L'évolution était rapide, avec une phase de plateau de 4 (3-10) jours. La récupération était jugée satisfaisante pour la majorité des patients puisque 57% d'entre eux pouvaient marcher sans assistance 3 mois après la sortie de l'hôpital. Pour tous les patients confondus, la durée de séjour était de 11 (7-20) jours. Cependant, pour les patients admis en soins intensifs, la durée d'hospitalisation a été de 51 (16-70) jours. Tous les patients ont reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse et un patient a été traité en plus par plasmaphérèse [88].

21 autres cas de complications neurologiques ont été évoqués, au cours de cette épidémie, dont 9 encéphalites et méningo-encéphalites, 4 myélites ainsi que d'autres atteintes neurologiques (paresthésies, paralysies faciales, vestibulite). De plus, 4 cas de purpura thrombopénique immunologique, 1 cas de névrite optique et 1 cas de papillite ont été rapportés.

De même, lors de l'épidémie déclarée dans les DFA au cours de l'année 2016, de nombreuses complications neurologiques à types de SGB et autres formes neurologiques sévères dont des myélites ont été révélées [Tableau 6]. En Martinique par exemple, 32 patients atteints SGB ont été détectés par le système de surveillance dont 28 avec une confirmation biologique. Cinq autres formes neurologiques sévères ont aussi été biologiquement confirmées pour le virus Zika. En Guadeloupe également, 39 patients atteints d'un SGB ont été biologiquement confirmés pour le virus du Zika et 8 patients parmi eux ont été admis en service de réanimation. L'infection a aussi été confirmée pour 16 cas qui ont présenté une forme neurologique grave autre que le SGB.

Tableau 6 : Bilan des complications observées dans les DFA au cours des épidémies en 2016 [30]

	Martinique	Guyane	Guadeloupe
Nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs	35 190	9 700	28 345
Nombre cumulé de formes neurologiques sévères (dont SGB)	37 (32)	8 (5)	67 (38)
Nombre cumulé de femmes enceintes positives au virus Zika	568	1 301	607
Nombre cumulé d'anomalies cérébrales dont microcéphalies et malformations fœtales	11	10	0
Nombre de décès	1	0	2

* Malformations fœtales

Jusqu'à la fin du mois d'octobre 2015, le virus Zika n'avait pas été décrit comme responsable de microcéphalies ou d'autres anomalies congénitales du nouveau-né suite à une infection de la mère au cours de sa grossesse.

Or, le 24 novembre 2015, les autorités sanitaires de Polynésie Française rapportent une augmentation inhabituelle d'au moins 17 cas de malformations du système nerveux central (SNC) chez des fœtus et nourrissons suite à l'épidémie de 2013-2014. Ces anomalies consistaient en 12 malformations fœtales cérébrales ou syndromes poly-malformatifs et 5 dysfonctions du tronc cérébral ainsi que des absences de déglutition chez des nourrissons. Aucune des femmes n'avaient présenté de signes cliniques d'infection au virus Zika au cours de la grossesse, mais 4 d'entre elles avaient une sérologie positive (IgG) pour les *Flavivirus*. Cela témoigne ainsi d'une possible infection asymptomatique au virus Zika.

De plus, selon le ministère brésilien de la santé, en date du 2 février 2016, 4 783 cas suspects de microcéphalie ont été comptabilisés depuis la 43ème semaine de 2015. 1 132 cas ont été étudiés et classifiés et parmi eux, 404 cas (soit 36 %) ont eu une microcéphalie confirmée et/ou des malformations du SNC. 17 cas sur ces 404 (4 %) ont eu une infection au virus Zika documentée. Sur 76 morts suspectes par microcéphalie et malformations du SNC, 15 ont été étudiées et confirmées en rapport avec de telles anomalies neurologiques. Le virus Zika a été détecté dans les tissus provenant de 5 cas et l'ARN a aussi été retrouvé dans le liquide amniotique de deux femmes ayant présenté des symptômes évocateurs d'une infection à virus Zika au cours de leur grossesse et dont les fœtus présentaient une microcéphalie à l'échographie prénatale.

Ainsi, le lien entre l'infection à ZIKV au cours de la grossesse et les anomalies du développement embryonnaire du SNC a été considéré comme indiscutable. Le ministère de la santé du Brésil affirme qu'il n'a pas été rapporté d'autres causes infectieuses ou toxiques connues pouvant expliquer la recrudescence des cas de microcéphalie néonatales durant l'épidémie de Zika. Le rapprochement spatio-temporel est en faveur de l'hypothèse d'une relation entre l'augmentation des cas de microcéphalie et l'épidémie à ZIKV.

Une analyse de causalité basée sur les critères de Hill a de plus montré que les critères majeurs de causalité sont réunis, soit la force de l'association, la cohérence et la temporalité. Plusieurs études cliniques ont également montré de façon indiscutable les conséquences d'une infection à ZIKV au cours de la grossesse sur le développement du cerveau embryonnaire et fœtal. L'effet cytopathogène du ZIKV sur des progéniteurs de cellules neurales a également été démontré in vitro.

La microcéphalie est une malformation néonatale définie par un périmètre crânien inférieur à la normale ainsi que des malformations neurologiques fœtales. La taille de la tête est beaucoup plus petite que celle des autres nouveau-nés du même âge et du même sexe [Figure 24] et on observe également une croissance insuffisante du cerveau.

Les nouveau-nés peuvent présenter des handicaps physiques avec des troubles irréversibles du développement d'intensité variable. De plus, en grandissant, ils peuvent présenter des troubles de l'apprentissage avec un retard mental plus ou moins profond. Ils peuvent aussi souffrir d'épilepsie, d'une perte d'audition et de problèmes visuels ou encore décéder en fonction de la gravité de l'atteinte. Toutefois certains enfants nés avec une microcéphalie

peuvent avoir un développement entièrement normal alors que d'autres qui ne présentaient aucun symptôme à la naissance, peuvent développer ces complications en grandissant.

La microcéphalie est une affection rare, soit un nouveau-né sur plusieurs milliers. De nombreuses causes peuvent être à son origine mais la cause réelle reste souvent inconnue. Couramment, on constate des microcéphalies suite à des infections de l'utérus (toxoplasmose, rubéole, herpès, syphilis, CMV ou VIH), suite à une exposition maternelle à des produits chimiques toxiques (métaux lourds « arsenic, mercure », l'alcool, les rayonnements ou encore le tabac), à des anomalies génétiques (Syndrome de Down) ou encore suite à une malnutrition sévère pendant la vie fœtale.

Le diagnostic précoce de la microcéphalie peut être fait lors de l'échographie ultrasonore du fœtus à la fin du deuxième trimestre, à environ 28 semaines ou au cours du troisième trimestre de grossesse. Le périmètre crânien des nouveau-nés est systématiquement mesuré au minimum 24 heures après la naissance et est comparé avec les normes de croissance de l'OMS [Figure 24]. Le résultat est interprété en relation avec l'âge gestationnel de l'enfant ainsi qu'avec le poids et la taille.



Figure 24 : Diagnostic clinique de la microcéphalie d'après le CDC [89]

Le lien entre l'infection à virus Zika et le développement de malformations neurologiques est encore à déterminer. Des suivis épidémiologiques et physiopathologiques sont donc indispensables pour quantifier le risque de survenue d'anomalies du développement cérébral, préciser les éléments constitutifs du risque (date de survenue de l'infection au cours de la grossesse, impact des manifestations cliniques observées, impact de l'amplitude de la virémie au moment de l'infection...). La description précise des anomalies du développement cérébral est à déterminer ainsi que l'identification des éventuels cofacteurs liés à l'hôte et/ou à l'environnement.

L'augmentation des malformations fœtales durant les dernières épidémies a conduit à une surveillance renforcée des complications. En Martinique par exemple, au cours de l'année 2016, huit microcéphalies et dix malformations cérébrales fœtales ont été détectées à l'échographie. Une anomalie fut également détectée après la naissance, chez un nourrisson né de mère confirmée biologiquement positive au Zika durant sa grossesse. Cependant, la responsabilité de l'infection dans la survenue de ces complications n'est pas encore formellement établie pour toutes. Deux projets complémentaires de recherche ont ainsi été

mis en place durant les épidémies de 2016 dans les DFA. Une étude concerne les femmes enceintes (ZIKA-DFA-FE) et l'autre les enfants de mères exposées au virus Zika pendant la période épidémique (ZIKA-DFA-BB) [90]. Ces deux projets ont été conduits par le CIC Antilles-Guyane et ont comme promoteur l'INSERM.

L'étude ZIKA-DFA-FE a été mise en place en Martinique, Guadeloupe et en Guyane au cours du mois d'avril 2016. A travers 5 modules, cette étude consiste à :

- identifier et suivre les femmes enceintes développant des signes cliniques d'infection aiguë due au ZIKV quel que soit le terme de la grossesse (module 1).
- suivre des femmes enceintes chez lesquelles une embryo-foetopathie est suspectée dans le cadre du suivi échographique de la grossesse (module 2).
- construire une collection biologique de sérum une fois par trimestre, à l'occasion d'un bilan de suivi standard chez toutes les femmes enceintes pendant la période de l'épidémie de Zika (module 3).
- construire une collection biologique de sang maternel et de sang de cordon prélevés le jour de la naissance chez toutes les parturientes et leur bébé dans les 3 DFA jusqu'à la fin de l'épidémie (module 4).
- construire une collection biologique de sang maternel et de tissus fœtaux chez les femmes enceintes dont la grossesse débutée au cours de l'épidémie de Zika se termine par un avortement spontané, une IMG ou une mort fœtale in utero (module 5).

Au 21 Juin 2016, de nombreux cas étaient recensés dans chacun de ces modules ainsi le fonctionnement de cette étude a été jugée comme satisfaisant.

Au travers de 3 cohortes d'enfants, l'étude ZIKA-DFA-BB consiste à :

- décrire les anomalies cliniques éventuelles et assurer le suivi clinique des enfants nés de mères ayant eu une infection à ZIKV confirmée biologiquement pendant la grossesse (Cohorte 1).
- assurer le suivi clinique des enfants nés de mères exposées au ZIKV pendant la grossesse et présentant des anomalies congénitales à la naissance, de sorte à préciser les conséquences des anomalies, notamment en termes de développement psychomoteur (Cohorte 2).
- quantifier le lien entre l'infection à ZIKV et les anomalies congénitales du système nerveux central, en fonction de l'âge gestationnel et de cofacteurs éventuels au travers d'une cohorte d'enfants nés de mères asymptomatiques (cohorte 3).

Le risque de malformations neurologiques a été estimé à 1% des grossesses de femmes infectées par le virus Zika. Il a toutefois été considéré très rapidement comme suffisamment important pour que les autorités françaises recommandent aux femmes enceintes le report de tout voyage en zone d'épidémie et aux femmes vivant en zone d'épidémie et aux voyageuses en âge de procréer qui s'y rendent, de différer tout projet de grossesse tant que l'épidémie est active [91].

3.1.3 Définition de cas pour la maladie à virus Zika

Le 28 Juillet 2015, dans un avis relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis les définitions de « cas » à visée de surveillance épidémiologique [16, 92].

Un cas « **suspect / cliniquement évocateur** » est défini comme un cas ayant présenté depuis moins de 7 jours une éruption cutanée à type d'exanthème maculo-papuleux avec ou sans

fièvre même modérée et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies en l'absence d'autres étiologies.

Un cas « **confirmé** » est défini par une RT-PCR Zika positive sur prélèvement sanguin ou urinaire.

Un cas « **importé** » est une personne dont les symptômes ont débuté moins de 15 jours après le retour d'un séjour en zone d'épidémie à virus Zika.

On parle de « **cas groupés** » suite à la survenue d'au moins deux cas suspects regroupés dans le temps et dans l'espace.

Le 12 Février 2016, l'OMS a émis des définitions dans un but de standardisation mondiale de la classification et de la notification des cas de maladie à virus Zika [93].

Cas « **suspect** » : personne présentant une éruption cutanée et/ou de la fièvre et au moins l'un des signes ou symptômes suivants : arthralgie, arthrite, conjonctivite (non purulente/hyperémie).

Cas « **probable** » : cas suspect avec présence d'anticorps IgM dirigés contre le virus Zika (en l'absence de preuve d'infection par d'autres *Flavivirus*) et un lien épidémiologique (contact avec un cas confirmé ou antécédents « avoir habité ou voyagé » au cours des 2 semaines précédant l'apparition des symptômes, dans une région où il y a une transmission locale du virus Zika).

Cas « **confirmé** » : personne chez laquelle une infection récente à virus Zika est confirmée au laboratoire :

- présence d'ARN ou d'antigène de virus Zika dans le sérum ou d'autres prélèvements (salive, tissus, urine, sang total)
- anticorps de type IgM dirigés contre le virus Zika positifs et un test PRNT90 pour le virus Zika avec un titre ≥ 20 et un ratio du titre PRNT90 pour le virus Zika par rapport à d'autres flavivirus ≥ 4 et exclusion des autres *Flavivirus*.

3.2 Cinétique de l'infection

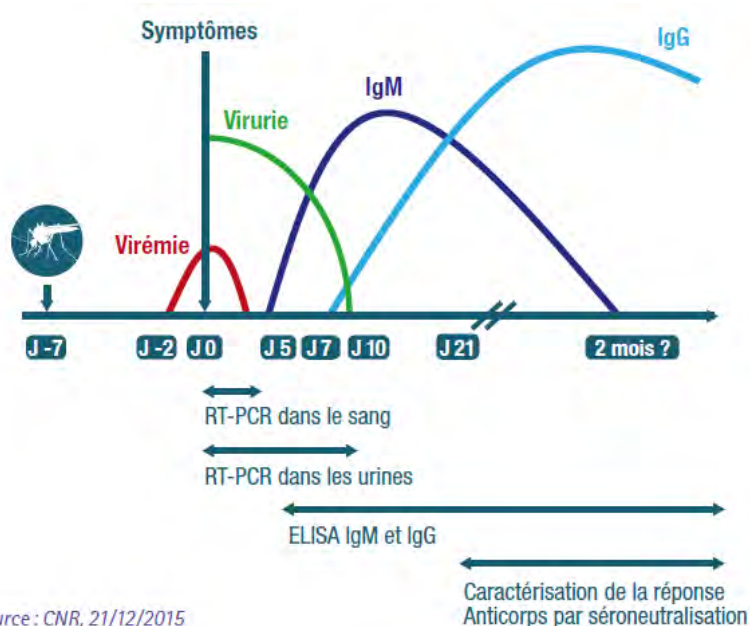


Figure 25 : Cinétique du virus et des anticorps au cours de l'infection par le virus Zika (état des connaissances au 28 Décembre 2015) d'après le CNR des arbovirus [80].

La phase « d'incubation » du virus Zika après une piqûre infectante est de 3 à 12 jours. Ainsi, ce délai est nécessaire pour que les symptômes de l'infection apparaissent chez la personne contaminée par le moustique et pour que le virus soit présent dans son sang [Figure 25].

La phase « virémique » au cours de l'infection à Zika est plus courte que celle au cours de la Dengue ou du Chikungunya. Elle débute avant l'apparition des signes cliniques et durerait 2 à 5 jours voire jusqu'à 13 jours [80]. Sur sang total, la virémie mesurée pourrait être plus prolongée. Elle aurait été détectée par RT-PCR jusqu'à 58 jours après le début des symptômes.

Le génome viral a aussi été détecté dans la salive avec la même cinétique que celle du virus dans le sang et dans les urines. Soit deux à trois semaines après le début des signes cliniques, alors que le virus n'était plus détectable dans le sang [81, 82].

Une réplication virale prolongée peut s'observer dans certains compartiments. Ainsi, le virus peut persister dans le système génito-urinaire et provoquer une excrétion prolongée du virus dans les urines, le sperme et les sécrétions génitales féminines.

Dans le sperme, la concentration du virus Zika diminue avec le temps. Le virus a été détecté par RT-PCR chez 5 personnes plus de 30 jours après le début des symptômes et jusqu'à 188 jours chez une autre personne. En culture il a été détecté jusqu'à 69 jours.

De même, l'infection foetoplacentaire peut occasionner une virémie prolongée chez la femme enceinte (jusqu'à 10 semaines après le début des symptômes) et chez le nouveau-né atteint de syndrome de Zika congénital (virémie prolongée de 67 jours) [83, 84].

L'infection par le virus Zika induit une réponse immunitaire innée puis adaptative permettant le contrôle de l'infection. L'immunité adaptative repose sur la production d'anticorps neutralisants. L'étude des capacités neutralisantes de sérum ou de plasma prélevés quelques semaines après une infection par le virus Zika a montré la présence d'anticorps neutralisants à un titre élevé et réagissant aussi bien avec des virus d'origine africaine qu'asiatique. Contrairement à la dengue, il n'y a qu'un seul sérotype de virus Zika. A ce jour, cette immunité adaptative est considérée comme durable.

Les anticorps neutralisants sont dirigés contre la protéine d'enveloppe (protéine E) du virus Zika, très proche de la protéine E des sérotypes du virus de la dengue. Après une infection par l'un des virus de la dengue, les anticorps produits ne peuvent neutraliser que le sérotype infectant. Ils reconnaissent les autres virus de la dengue mais ne sont pas capables de les neutraliser. Au contraire, ils pourraient faciliter la réplication virale lors d'une infection ultérieure par l'un des trois autres sérotypes et provoquer une forme clinique plus grave : c'est le phénomène de facilitation immunologique (protection d'un Ag par un Ac).

Au laboratoire, plusieurs équipes ont montré que des anticorps neutralisants spécifiques d'un des virus de la dengue pouvaient faciliter la réplication du virus Zika. Les implications cliniques de ce phénomène ne sont pas encore connues, mais des antécédents de dengue pourraient modifier l'expression clinique de l'infection à virus Zika et réciproquement. Cela pourrait avoir aussi des implications pour la vaccination des populations où la dengue est endémo-épidémique [85].

3.3 Diagnostic biologique

La stratégie diagnostique des infections à virus Zika dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes [Figure 26].

De façon précoce, on peut réaliser un diagnostic direct par RT-PCR afin de mettre en évidence le génome du virus ou plus tardivement par diagnostic indirect par détection d'anticorps spécifique à la maladie Zika via des tests sérologiques.

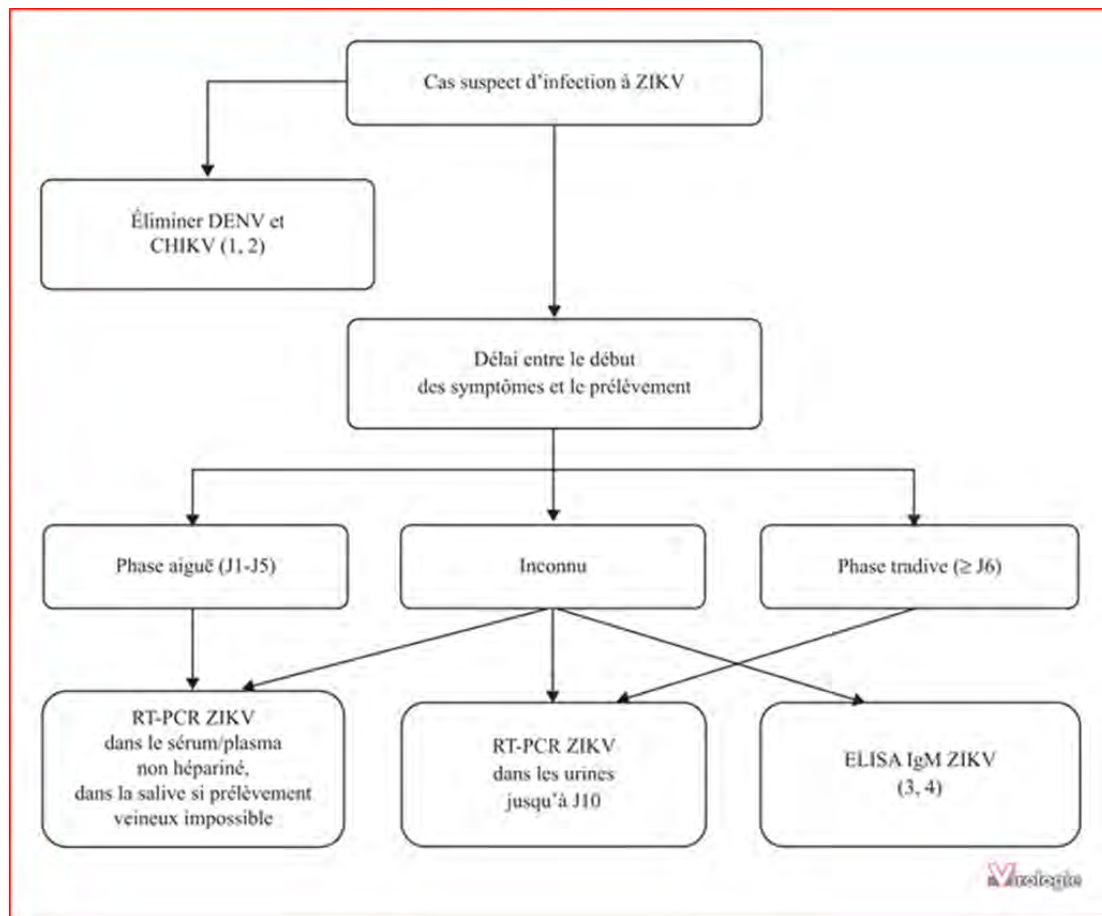


Figure 26 : Arbre décisionnel du diagnostic d'après NHAN T.X, MUSSO D [10]

3.3.1 Le diagnostic direct

Le virus du Zika peut être détecté directement dans différents types d'échantillons biologiques par technique de RT-PCR « *Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction* » (transcription inverse et amplification génique par polymérisation en chaîne). La PCR est une technique d'amplification des fragments d'ADN. Cependant, le virus Zika est un virus à ARN. Ainsi, pour détecter l'ARN viral par PCR, il faut passer par une étape intermédiaire, la « transcription inverse », qui transforme l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc). Le brin d'ADNc est ensuite amplifié au cours de la PCR. L'ensemble des deux réactions est appelé RT-PCR. Actuellement, la phase de PCR est toujours une PCR en temps réel, où amplification et détection sont réalisées conjointement.

La durée de la détectabilité du virus Zika dans le sang est vraisemblablement courte. Ainsi, il est recommandé de réaliser sans délai, la recherche du génome viral dans le sang, dans les deux à trois jours et jusqu'à sept jours après le début des signes évocateurs de l'infection. Il a été montré lors de l'épidémie de Polynésie française que le virus peut être présent dans la salive et ainsi être détecté par RT-PCR. Cependant, il n'est pas présent plus longtemps que dans le sang et la charge virale n'est pas connue. Les données les plus intéressantes pour le diagnostic direct, sont celles obtenues lors de l'épidémie de Nouvelle-Calédonie montrant que le génome viral peut être détecté dans les urines, avec une charge virale plus élevée que dans le sang et une présence au moins jusqu'à 10 jours après le début des symptômes. La virurie semble être en effet plus prolongée que la virémie [Figure 25].

L'objectif de la RT-PCR dans ces prélèvements est donc le diagnostic précoce de l'infection, dans les dix jours environ qui suivent l'apparition des symptômes. La HAS souligne néanmoins que les « délais limites » de sept et dix jours reposent sur de faibles niveaux de preuve et que ces délais pourraient être révisés sur la base de nouvelles données disponibles. De plus, du fait de la brièveté probable de la virémie et de la virurie et de la difficulté à parfois dater le premier jour des symptômes, un résultat négatif des RT-PCR doit être interprété avec précaution avant d'infirmier définitivement le diagnostic d'infection par le virus Zika.

Dans la plupart des Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) disponibles actuellement, il est indiqué « *qu'un prélèvement de liquide amniotique est à envisager pour rechercher une infection Zika lorsque les résultats de RT-PCR sur sang et/ou urines sont positifs (ou indéterminés) chez une femme enceinte ou si une microcéphalie foetale ou anomalie cérébrale (calcifications intracrâniennes notamment) est diagnostiquée par échographie, en zone d'endémie ou retour de zone d'endémie à virus Zika* ». Ce prélèvement s'avère être une possibilité, plus qu'une réelle préconisation car les performances de la recherche du Zika par RT-PCR dans le liquide amniotique ne sont pas connues. De même, que le risque de microcéphalie ou autre anomalie congénitale si le virus est détecté dans le liquide amniotique. De plus, l'amniocentèse est associée à un risque de fausse couche et d'accouchement prématuré. Une prise en charge par des professionnels de médecine fœtale pour une évaluation du bénéfice/risque est avant tout recommandée.

La recherche du génome dans les prélèvements de sang de cordon, placenta ou encore urines du nouveau-né sont préconisés dans certaines RBP en cas d'infection maternelle par le virus Zika confirmée pendant la grossesse et/ou d'anomalies échographiques évocatrices d'une infection par le virus Zika observée en cours de grossesse.

Selon un argumentaire rédigé par la HAS publié en Mars 2016 [86], « *compte tenu du sur-risque potentiel de malformations congénitales et de maladies neurologiques associé à l'infection par le virus Zika, mais aussi de la situation épidémiologique de l'infection dans les DFA et du risque potentiel en métropole lié à l'arrivée de l'été dans les régions où le vecteur Aedes est présent, la HAS a été saisie par la Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme pour l'obtention en urgence d'un avis concernant le test de détection directe du virus par recherche de son ARN (RT-PCR) dans le sang et les urines* ».

Pour des raisons de santé publique, cet avis a permis l'inscription du test de détection directe à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Ainsi, ce test est pris en charge lorsqu'il est réalisé par un laboratoire de biologie médicale privé de ville. Et cela si « *suspicion d'une infection par le virus Zika chez un patient symptomatique en l'absence*

d'une autre étiologie et se trouvant en zone de transmission du virus Zika ou de retour de zone de transmission dans une limite de deux semaines suivant ce retour ».

Jusqu'à fin janvier 2016, la RT-PCR pour la détection du virus Zika était réalisée uniquement par des techniques publiées par Lanciotti *et al.* et Faye *et al.* Ces techniques nécessitaient de réaliser deux investigations différentes devant être toutes deux positives pour confirmer la détection de génome du virus Zika. Néanmoins, depuis fin janvier 2016, un premier kit commercial disposant d'un marquage CE est disponible. Le kit RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit 1.0 est commercialisé par la firme Altona Diagnostics (Hambourg, Allemagne). Selon les informations fournies par l'ANSM le 23 février 2016, trois autres kits commerciaux sont en cours de marquage CE [Annexe 1].

3.3.2 Le diagnostic indirect

Comme vu précédemment, du fait de la brièveté de la virémie du virus Zika, un résultat négatif de la RT-PCR chez une personne ayant présenté des signes cliniques évocateurs de la maladie n'infirmes pas le diagnostic de Zika. Le diagnostic peut être confirmé par le CNR des arboviroses, seul laboratoire en capacité de réaliser par sérologie la détection des anticorps spécifiques de la maladie Zika. Ces anticorps qui apparaissent secondairement assurent un diagnostic d'infection plus tardif. En effet, environ 5 à 7 jours après la survenue des symptômes, les anticorps spécifiques du virus Zika (IgM puis IgG) peuvent être détectés par titrage immuno-enzymatique (ELISA) ou par immunofluorescence dans le sérum des patients infectés.

La technique ELISA développée par le Centre national de référence des arbovirus et utilisant pour antigène du virus précipité et inactivé, permet de détecter des IgM et IgG anti-Zika. Toutefois, le problème majeur de l'utilisation de cette recherche sérologique est son manque de fiabilité du fait de l'existence de réactions croisées entre les anticorps anti-Zika et ceux résultant des infections par d'autres *Flavivirus*. En partant du principe qu'une part importante de la population vivant dans les zones de transmission active du virus Zika a déjà été en contact avec un autre *Flavivirus* ; les anticorps anti-Zika peuvent présenter des réactions croisées avec d'autres anticorps de virus de la même famille qui co-circulent, tels que le virus de la dengue, la fièvre jaune ou encore le vaccin anti-amaril. Ce problème de réaction croisée ne se pose pas avec les infections par le virus chikungunya qui appartient à une autre famille : *Togaviridae* (genre *Alphavirus*).

Depuis la fin du mois de Janvier 2016, deux tests commerciaux marqués CE, un test ELISA et test d'immunofluorescence indirecte sont disponibles auprès du laboratoire Euroimmun (Luebeck, Allemagne) pour la recherche des IgM et IgG anti-Zika [86]. Le fabricant revendique une spécificité élevée de ces tests pour la recherche des anticorps anti-Zika, donc une absence de réactions croisées avec les autres *Flavivirus*. Cependant, à ce jour, aucune donnée de validation de performances diagnostiques n'est disponible.

Un résultat positif pour la recherche d'IgM anti-Zika ne prouve pas non plus spécifiquement une infection par le virus Zika. Ainsi, un titrage des anticorps neutralisants par séroneutralisation doit compléter la recherche sérologique (à partir de J5) pour porter un diagnostic. Cependant, ce test est lui-même parfois difficile d'interprétation, en particulier

chez les sujets antérieurement infectés par un autre *Flavivirus* ou vaccinés (vaccin anti-amaril). En outre, cette technique assez lourde et complexe, non réalisable en diagnostic de routine, nécessite un laboratoire sécurisé et spécialisé tel que le CNR des arbovirus.

En conséquence, en cas d'émergence du virus Zika dans une zone où le virus de la dengue est endémique, la sérologie ne pourra pas permettre de différencier une infection par le virus de la dengue d'une infection par le virus Zika. Ainsi, compte tenu de la circulation de la dengue et du chikungunya dans les zones affectées par le virus Zika, la stratégie de diagnostic impose une recherche simultanée d'infection à ces 3 virus chez tous les cas suspects.

La stratégie diagnostique de l'infection par le virus Zika doit tenir compte :

- de la technique utilisée : elle doit être capable de détecter les deux types de lignées du virus Zika « asiatique » et « africaine ».
- dans les zones où peuvent circuler les virus de la dengue et/ou du chikungunya, la détection moléculaire du virus Zika doit associer la recherche de ces deux autres virus et donc être réservée aux laboratoires en capacité de rechercher également en pratique courante les virus dengue et chikungunya selon le schéma suivant :

ZIKA*	DENGUE	CHIKUNGUNYA
• De J1 à J5 après la date de début des signes: RT-PCR Zika sur sang et urine ; • De J6 à J10 : RT-PCR Zika sur urines ;	• De J1 à J7 : NS1, RT-PCR dengue sur sang ; • A partir de J5, sérologies dengue: détection des IgM et des IgG	• De J1 à J7 : RT-PCR chikungunya sur sang ; • A partir de J5, sérologies chikungunya: détection des IgM et des IgG

- l'indication du test doit être respectée par les prescripteurs et rappelée dans leur demande (présence de symptômes et leur date de survenue).
- concernant les prélèvements sanguins, sérum sur tube sec ou plasma sur tube EDTA peuvent être indifféremment utilisés ; la conservation se fait à + 4°C (sang et urines).

De plus, il faut souligner que des réserves importantes existent concernant les durées de détectabilité de la virémie et de la virurie, dont dépendent les délais maximaux de prélèvements sanguins et urinaires suite à la survenue des symptômes, ainsi que l'absence de calibration standardisée qui ne permet pas à l'heure actuelle de définir un seuil de détection homogène entre les laboratoires ; le résultat est donc uniquement qualitatif.

4. Prise en charge et stratégies de prévention

4.1 Le traitement

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique contre le Zika. La prise en charge est avant tout symptomatique et nécessite du repos.

La fièvre et les céphalées devront être combattues par des mesures physiques visant à refroidir le corps (bains ou douches, tissus humides, vêtements légers) et par l'administration de Paracétamol. Cet antalgique/antipyrétique est à privilégier aux médicaments de type salicylés (aspirine) ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

(AINS) du fait de la coexistence de la dengue dans les zones où circule le virus Zika et du risque hémorragique. De même pour la prise en charge des arthralgies et myalgies. Les éruptions cutanées prurigineuses seront quant à elles prises en charge par des anti-histaminiques H1 par voie orale (Cétirizine, Desloratadine, Loratadine, Lévocétirizine...). Il est donc important en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs de consulter un médecin sans délai pour préciser le diagnostic et bénéficier d'une prescription de médicaments adaptés à la prise en charge de l'infection. Une consultation médicale est particulièrement recommandée à toutes les femmes enceintes en cas de suspicion d'infection compte-tenu des complications chez l'enfant à naître.

4.2 La prophylaxie anti-Zika

La prophylaxie anti-Zika repose sur des mesures de protection individuelle afin de se protéger des piqûres de moustiques mais également sur des mesures de lutte anti-vectorielle (LAV) à des fins de protection collective.

4.2.1 Protection individuelle

Contrairement à d'autres arboviroses pour lesquelles il existe des mesures de prévention comme la vaccination (vaccin anti-amarile) ou encore une chimio-prophylaxie (contre le Paludisme) ; la stratégie de protection personnelle contre le virus Zika repose sur des techniques de protection contre les piqûres de moustique en utilisant différents moyens mécaniques et chimiques.

4.2.1.1 La lutte mécanique

La lutte mécanique consiste à capturer des vecteurs afin de réduire l'abondance des populations dans un espace donné, mais aussi d'empêcher les piqûres de moustiques ou du moins de réduire le contact hôte/vecteur.

Il est possible de capturer et d'éliminer un grand nombre d'insectes en recourant à différentes techniques de « pièges » attractifs basés sur l'utilisation du dioxyde de carbone, des attractants olfactifs et/ou de la lumière. Toutefois, la méthode mécanique par excellence consiste à protéger l'hôte des piqûres de moustique.

Il est recommandé à toute personne de se protéger personnellement, soit :

- de limiter les périodes d'exposition aux vecteurs (enfants, femmes enceintes et personnes âgées notamment).
- de porter dans la journée mais aussi en début et en fin de journée des vêtements amples et long couvrant les bras et les jambes jusqu'aux chevilles. De privilégier le port de couleurs claires car les moustiques seraient attirés par les couleurs sombres selon les études entomologiques. D'utiliser de préférence des vêtements imprégnés par pulvérisation ou trempage avec un insecticide spécifique pour tissu (perméthrine, bifenthrine) dans les zones de prolifération intense des moustiques ou en cas de contre-indication aux répulsifs (nouveau-nés, nourrisson jusqu'à trois mois) [Tableau 7]. La pulvérisation d'insecticides ne se fait que sur la partie extérieure des vêtements. Des vêtements imprégnés qui assurent une protection de plus de deux ans sont commercialisés et résistent à plusieurs lavages.

- d'utiliser systématiquement des moustiquaires de lit, berceau, poussette (imprégnées ou non d'insecticides) et d'appliquer des systèmes de moustiquaires aux portes et aux fenêtres des habitations, en s'assurant de la bonne installation et de l'intégrité du maillage.

L'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes a fait preuve d'efficacité dans la prévention des arboviroses grâce à un effet à la fois insectifuge (qui écarte les insectes) et insecticide (qui tue les insectes) [Tableau 8]. La perméthrine est une molécule synthétique dérivée du chrysanthème (*Tanacetum cinerariifolium*). Cet insecticide de type pyréthrinoïde est notamment utilisé pour l'imprégnation des vêtements et des moustiquaires et est dans ce cas, généralement dosée à 4 %. La rémanence du produit étant de trois mois environ, il faut refaire l'imprégnation régulièrement.

Il existe également des produits d'imprégnation pour moustiquaire ou pour vêtement autorisés qui ne contiennent pas d'insecticide mais une substance uniquement répulsive. Par exemple, le Manouka® Spray moustiquaire Baby est un vaporisateur pour moustiquaire à base de PMDRBO et Univers® Lotion tissus vêtement est à base d'IR-3535. Aucun fabricant n'ayant déposé de demande d'AMM concernant des moustiquaires imprégnées de deltaméthrine, ces moustiquaires ne sont plus disponibles, ni utilisables depuis le 01/04/2014.

Tableau 7 : Liste de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires [94].

Substance active	Nom commercial	Présentation	Indications
Perméthrine	Biovectrol® Tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Cinq sur Cinq Tropic®, spray Vêtements	vaporisateur	vêtements
	Insect Ecran®, Vêtements spray	vaporisateur	vêtements
	Insect Ecran® concentré insecticide, Trempage tissus	solution à diluer	vêtements, tissus, moustiquaires
	King® Barrière insectifuge : 100cc	vaporisateur	vêtements, tissus
	Manouka® : spray, vêtements/tissus, spray Défense Extrême	vaporisateur	vêtements, tissus
	Moskito Guard® textiles	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousti 6 semaines, Tracy®	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousticologne® spray tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid®, lotion tissus & vêtements Zones Tropicales et à Risques	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Nep Anti-Insectes vêtements	vaporisateur	vêtements, tissus
	Parazeet® Spécial Tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Prebutix® lotion vêtements tissus voilages	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Repel Insect, vaporisateur vêtements	vaporisateur	vêtements
	Repel Insect®, Spécial trempage vêtements et voilages	solution à diluer	vêtements, tissus, moustiquaires
	Skito stop® spray, Anti-insectes pour tissus	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
	Steripan® Lotion insecticide anti-insectes, vêtements-tissus	vaporisateur	vêtements, tissus
	W2000® Barrage aux insectes	vaporisateur	vêtements, tissus, moustiquaires
Deltaméthrine + trans-tétraméthrine	Insecticide pour imprégnation de moustiquaires (King®) SICO		vêtements, tissus, moustiquaires

Tableau 8 : Liste de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticides [94]

Substance active	Nom commercial
Perméthrine	Moskitul ®
	Hamaca®Moustiquaire
	Moustiquaire Imprégnée
	Moustifluid ® moustiquaire
	Cabin ® Moustiquaire
	Treck ® Moustiquaire
	Travel ® moustiquaire
	Totem ® moustiquaire
	Christiansen ® moustiquaire imprégnée
Cyperméthrine	Interceptor ®

Des pulvérisations intra-domiciliaires avec des bombes insecticides ou des diffuseurs électriques contenant des pyréthrinoïdes (avec tablette ou flacon de liquide) approuvés par les autorités sanitaires locales peuvent être appliqués autour des ouvertures de portes et de fenêtres.

Le pyrèthre extrait des fleurs de la plante *Chrysanthemum cinerariaefolium* était beaucoup utilisé autrefois. Cette pyrèthrine est un mélange de six esters mono-terpéniques insecticides et présente une efficacité relative. Ainsi à partir du pyrèthre naturel ont été synthétisés les principes actifs principalement employés aujourd'hui, soit les pyréthrinoïdes de synthèse. Les pulvérisations spatiales n'ont qu'un très court effet rémanent, une fois que l'aérosol s'est déposé, les insectes peuvent revenir impunément sur les lieux. De plus, les principes actifs (+)-alléthrine ou (+)-trans-alléthrine sont rapidement décomposés par la lumière. Toutefois, ces insecticides à brève durée de vie ont l'avantage de ne laisser aucun résidu toxique sur les lits, le mobilier ou les autres surfaces. Pour un maximum d'efficacité de l'aérosol, il est préférable que les ouvertures de la pièce traitée soient grillagées. Le traitement peut être répété tous les jours ou même plusieurs fois par jour.

Ventiler, voire climatiser certaines pièces de la maison peut également réduire le risque de piqûres de moustique. En effet, les moustiques étant attirés par la chaleur, ils seraient moins virulents à des températures basses. Des "bandeaux collants" imprégnés d'insecticides et fixés au plafond des pièces de l'habitat et/ou des raquettes électriques peuvent aussi être utilisés en mesure d'appoint.

A l'extérieur et dans les pièces aérées, des serpentins fumigènes peuvent constituer des répulsifs efficaces. Ils sont parmi les vaporisateurs d'insecticides les plus connus et les plus largement utilisés du fait de leur commodité d'emploi, de leur efficacité, de leur conservation et de leur bas prix. Une fois allumés, ils se consomment à vitesse régulière pendant 6 à 8 heures, libérant continuellement l'insecticide dans l'atmosphère. A l'origine, ils étaient constitués d'un mélange de poudre de pyrèthre, d'un matériau de remplissage combustible (sciure de bois) et d'un liant comme l'amidon. Actuellement, on utilise communément certains pyréthrinoïdes de synthèse (les alléthrines), plus efficaces et plus faciles à obtenir. L'odeur de la fumée est rendue plus agréable, par l'ajout de parfums.

4.2.1.2 La lutte chimique

La lutte chimique personnelle consiste quant à elle à utiliser des répulsifs, encore appelés répellents ou insectifuges ou anti-moustiques. Qu'ils soient de synthèses ou naturels, ces répulsifs sont composés d'une substance active qui éloigne les insectes en brouillant leurs antennes sans les tuer. Ils peuvent être appliqués localement (crèmes, spray, lotion [Tableau 9] sur toutes les parties du corps découvertes et exposées aux moustiques, ainsi que sur les zones pouvant se découvrir lors des mouvements. Selon les produits et la température extérieure, la durée d'action est limitée à quelques heures. Ainsi, les répulsifs cutanés doivent être réappliqués pendant la journée pour une protection optimale. Certains répulsifs pourront également être diffusés ou pulvérisés dans les pièces de l'habitat.

❖ Les répulsifs de synthèses

Le DEET (N1, N-diéthyl-m-toluamide) est efficace contre la plupart des insectes arthropodes hématophages (*Aedes*, *Culex*...) mais peu envers les *Anopheles*. Commercialisé dans les années 1950, des résistances furent acquises par les moustiques au cours du temps et une toxicité potentiellement élevée envers l'homme fut observée. Ce répulsif a ainsi fait l'objet d'une évaluation (innocuité et efficacité) au niveau européen. Les études effectuées chez les enfants et les femmes enceintes n'ont pas confirmé la suspicion de toxicité sur le système nerveux central, ni montré de risques de malformation du fœtus [7]. Il a donc été autorisé le 1er août 2012 avec une restriction d'usage chez l'enfant de moins de 2 ans et est déconseillé en cas d'antécédents de convulsions ou d'épilepsie. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une courte période en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant [Tableau 9]. A une concentration optimale de 30 à 50%, le DEET a une durée d'action de 4 à 6 heures.

La substance IR-3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle) fut synthétisée à la fin des années 1960. Efficace à partir de 20%, la durée de protection serait variable en fonction de l'espèce de culicidé (plus de 6 heures pour *Ae.aegypti*, 5 heures pour *Culex pipiens* et 2 heures pour *Anopheles gambiae*) [51]. Cette molécule a été autorisée au plan européen le 1er novembre 2015 et les produits qui en contiennent doivent désormais demander une AMM. A noter que ce répulsif est exclusivement adapté à l'application cutanée au risque d'altérer les vêtements (nylon, polymères...).

La Picaridine (KBR-3023) encore appelée Bayrepel est assez récente. Découverte en 1990, cette molécule présente un large spectre d'action et une durée d'action de 6 heures à une concentration optimale de 20%. Il présente une meilleure rémanence que le DEET et l'IR-3535 et fait preuve d'une très bonne tolérance cutanée.

Tableau 9 : Liste des répulsifs cutanés [94]

Substance active et concentration		Nom commercial et présentation du produit (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif et ne constituant pas une recommandation officielle des produits)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)				
			A partir de 6 mois et jusqu'à la marche	Dès que la marche et jusqu'à 24 mois	> 24mois à 12 ans	> 12ans	Femme enceinte
DEET N1, N diéthyl-m-toluamide	20%	Derm'Alpes King ® gel insectifuge	1	2	2	3	3
	30 à 50%	Biovectrol®Tropic, 50% (en instruction) Bushman® répulsif (roll-on-gel, dry-gel ou atomiseur), 34% (en instruction) Care Plus® anti-insect DEET, spray 50% (en instruction) Care Plus® anti-insect DEET Spray 40% (en instruction) Derm'Alpes King ® Lotion ou Spray insectifuge 34% (en instruction) Insect Ecran® zones infestées adultes (spray 50%) AMM Moustifluid® zones à hauts risques (spray), 30% (en instruction) Répulsif Anti-moustiques corporel Spring®, 30% dispose d'une AMM Ultrathon ® répulsif insectes 34% (crème ou spray) (en instruction) Verotex® Antimoustique, 30% dispose d'une AMM			Utilisable que si risque de maladie vectorielle <i>Posologie en fonction des préconisations du fabricant</i>	Utilisable que si risque de maladie vectorielle <i>Posologie en fonction des préconisations du fabricant</i>	Utilisable que si risque de maladie vectorielle <i>Posologie en fonction des préconisations du fabricant</i>
IR- 3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	Apaisyl® répulsif moustique Aptonia® spray antimoustique Biovectrol ® Famille Cinq sur Cinq ® famille Flash frais anti moustique Quies® Kapo® répulsif corporel (spray) Labell ® Spray Marie Rose® spray Anti-moustique 2 en 1 Marie Rose® spray répulsif antimoustique 8h Medicels® Spray répulsif anti-moustiques Moustifluid ® lotion zone tempérée Moustifluid® jeunes enfants Moustifluid® lingettes Moustikill ® spray antimoustique Moustikologne ® haute tolérance (lotion) Moustirol ® antimoustiques Parazeet® Zones Tropicales Peaux	1	2	2	3	3

IR- 3535 (N-acétyl- N-butyl-β- alaninate d'éthyle)	20%	Sensibles Picsol® anti-moustiques, PicSun Antimoustiques Prebutix® lait corporel répulsif Pyrel® lotion anti-moustiques SagaCaraïbes® Tropic lotion repulsive insectes piqueurs Vapo Les Botaniques® insectes Vendome® adultes (spray) Vulcano® spray anti moustiques					
	25%	Akipik® lotion anti insectes Cinq sur Cinq® zones tempérées ou enfant (lotion) Manouka®lotion (ou roll-on) zone tropicale Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales et à risques Prébutix® gel roll'on répulsif extrême zones tropicales Prébutix®lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on) Steripan® Anti-moustiques			2	3	
	30%	Bouclier Insect'® spray Medicels® Spray répulsif anti- moustiques tropique Moustifluid® zone tropicale et à risque lotion haute protection Moustifluid® kit de protection extrême Stopiq® bouclier extrême			2	3	
	35%	Cinq sur Cinq® Tropic (lotion)			2	3	
KBR- 3023 Carboxylate de Secbutyl 2- (2hydroxy- éthyl) pipéridine- 1/Icaridine	20%	Apaisyl® répulsif moustiques haute protection Autan® Protection Plus lotion Autan® active spray Centaura® (spray) Doctan® classique Insect écran® familles, Insect Free® Moskito guard® (spray) Répuls' Total® (émulsion) Skin2P Body®			2	3	3
	25%	Doctan® ultra Insect Ecran® spécial tropiques Mousticologne® special zones infestées (lotion) Moustidose® lait répulsif famille Moustikologne®protection extrême (lotion) Prebutix®lotion répulsive spécial voyageurs			2	3	
PMDRBO = Citriodiol	19%	Anti-pique Pur essentiel® (spray) Biovectrol® naturel (spray) Mousticare®spray peau, spray famille, lingettes répulsives	1	2	2	3	

(mélange de cis et trans- p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy- α , α , 4-triméthyl cyclohexan méthanol	à 20%	Orphea® antimoustique (lotion et spray) Phytosun aroms® répulsif moustiques spray					
	25%	Mosi-guard® naturel (spray et stick) Mousticare® zones infestées (spray), Spray peau Penn'ty® Bio (50 %)	1	2	2	3	

Le pharmacien d'officine joue donc un rôle essentiel d'information vis-à-vis de la protection contre les moustiques. Le choix du répulsif cutané est déterminé en fonction de la zone concernée mais aussi des caractéristiques propres au sujet à savoir, l'âge, l'état physiologique (grossesse, allaitement), la nature de la substance active, la forme galénique ou encore la durée de protection.

Chez les enfants de moins de 30 mois, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande d'éviter l'utilisation des répulsifs. En effet, le caractère lipophile des substances répulsives et leur capacité à passer à travers la barrière hémato-encéphalique restreignent leur usage chez les jeunes enfants, d'autant plus que le volume de distribution varie fréquemment au cours de la croissance et du développement. Toutefois, le DEET et l'IR-3535 peuvent être utilisés dès l'âge de six mois à des concentrations maximales de substances actives à 20%, notamment dans les zones à risque de maladie vectorielle grave [Tableau 9]. En dehors des situations où le risque de maladie vectorielle est important, l'ANSM recommande l'usage de l'IR-3535 en première intention. Afin de choisir la meilleure stratégie répulsive chez l'enfant, il est possible de se référer à un arbre décisionnel [Figure 27].

Chez la femme enceinte, l'emploi de répulsifs corporels n'est pas indiqué en première intention. Il est conseillé de privilégier l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée la nuit et le port de vêtements couvrants (imprégnés ou non) la journée. Toutefois, si le risque de maladie grave à transmission vectorielle est élevé, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) recommande l'utilisation de DEET et d'IR-3535 à des concentrations maximales respectives de 30 % et 20 % [Tableau 9]. En cas d'allaitement, l'utilisation de répulsifs est possible, voire recommandée si le risque de maladie vectorielle grave est élevé.

De plus, d'autres précautions devront être respectées. En effet, puisque le nombre d'applications quotidiennes varie avec l'âge, il est important de rappeler de respecter les posologies. Chez l'enfant pas plus d'une application par jour avant 1 an, deux entre 1 an et 12 ans, et trois après 12 ans. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, trois applications par jour de répulsifs pourront être proposées.

La durée de la protection varie de 4 à 8 heures selon la nature et la concentration de la substance active ainsi que des conditions d'utilisation (sudation, température et humidité ambiantes...). L'application doit être renouvelée après une baignade. En cas d'utilisation de crème solaire, celle-ci doit toujours être appliquée avant le répulsif et un délai d'au moins 20 minutes est recommandé entre les deux applications.

Il est nécessaire de rappeler de bien se laver les mains après chaque application de répulsif au risque de se frotter les yeux, car ces produits sont irritants. De même, l'application ne doit pas être faite sur les mains des enfants et sur les seins des femmes allaitantes. Ces

produits sont à employer avec précaution, ils ne doivent pas être ingérés, ni appliqués en cas d'antécédents d'allergie cutanée. Il ne faut pas les appliquer sur les muqueuses, sur des blessures ou abrasions de la peau, sur le pourtour des yeux et des lèvres. Enfin, les pyréthréinoïdes contenus dans les kits d'imprégnation sont formellement proscrits chez les personnes souffrant de pathologies pulmonaires (asthme en particulier) auxquelles il doit être proposé l'utilisation de textiles ou de moustiquaires pré-imprégnés [Tableau 8].

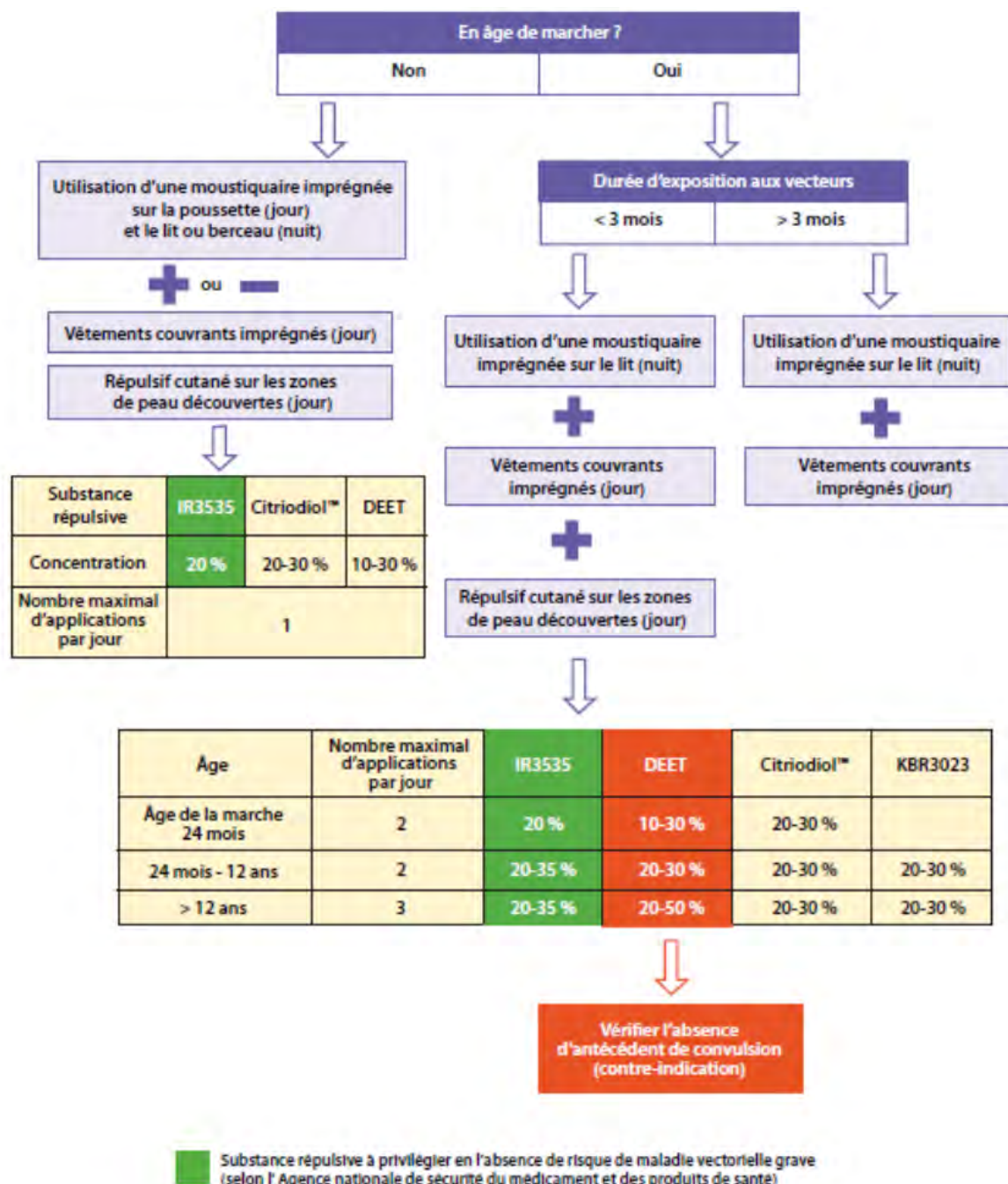


Figure 27 : Arbre décisionnel pour le choix d'une stratégie répulsive chez l'enfant d'après CLERE N [95]

❖ Les répulsifs naturels

Des molécules synthétiques d'origine naturelle trouvent également leur place dans l'arsenal des répulsifs anti-moustiques. Cependant, la plupart de ces répulsifs dits « naturels » ont une durée d'action inférieure à celle des répulsifs « synthétiques ».

Le PMD (p-menthane-3,8-diol) ou PMDRBO (mélange de cis et trans- p-menthane-3,8 diol ou 2-Hydroxy- α , α , 4- trimethyl cyclohexane méthanol) est un dérivé semi-synthétique provenant de l'Huile Essentielle (HE) d'Eucalyptus citronné (*Corymbia citriodora*). Cette HE est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des feuilles fraîches [Tableau 9]. Elle a pour spécificité biochimique (s.b) le Citronellal : un aldéhyde monoterpénique insaturé [Figure 28]. Ce composant est assez efficace comme répulsif à insecte, mais n'est pas dénué d'effets secondaires (irritations cutanées, risques allergiques, photosensibilisation, etc...) comme la plupart des HE à phénols, aldéhydes et cétones. Ainsi, l'HE d'Eucalyptus citronnée pourra être appliquée sur la peau à condition d'être diluée au préalable dans une huile végétale (Macadamia, Jojoba etc...). On la retrouve dans différentes spécialités avec un bon rapport bénéfice/risque (Aries® anti-moustiques, Biovectrol®, Citrodol®).

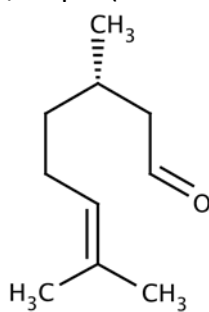


Figure 28 : Molécule de Citronellal

Le géranium odorant dit aussi géranium rosat (*Pelargonium x asperum cv. Egypte*) est un sous-arbrisseau de la famille des Géraniacées. Cette HE est couramment utilisée en tant que répulsif pour les moustiques et les poux (s.b citronellol, formiate de citronellyle, guaïadiène-6,9, isomenthone) par voie cutanée ou en diffusion, pure ou en association avec d'autres huiles essentielles aux propriétés répulsives et insecticides telle que l'HE de Citronnelle de Ceylan (*Cymbopogon nardus*, s.b géranol, méthylisoeugénol, camphène, bornéol).

Exclusivement formulée à base d'extraits purifiés issus de l'Eucalyptus Citriodora (PMDRBO) et du Cymbopogon (Géranol), les actifs innovants de MoustiCare® sont référencés sur la liste européenne des biocides [Tableau 9]. Ce sont les seuls répulsifs d'origine végétale référencés et recommandés par la Société de Médecine des Voyages, la Société Française de Parasitologie et l'Institut National de Veille Sanitaire. De nombreuses études scientifiques valident leur efficacité sur un large spectre de moustiques vecteurs de maladies tropicales (Chikungunya, Dengue, Paludisme, Fièvre Jaune, West Nile...) et d'autres insectes piqueurs (taons, aoutats, puces, tiques...).

En prévention, pourra être appliqué localement 2 à 5 gouttes 3 fois par jour chez l'adulte et 2 gouttes 3 fois par jour chez l'enfant de plus de 7 ans sur les parties de peau non couvertes par les vêtements. L'utilisation des HE par voie cutanée nécessite une dilution dans une huile végétale au préalable.

Il sera également possible d'effectuer des diffusions d'HE pure ou en association pendant 10 à 15 minutes par heure dans chaque pièce de la maison. Toutefois, des précautions seront à prendre avec l'utilisation des huiles essentielles. Une contre-indication formelle est à appliquer notamment chez la femme enceinte ou allaitante et chez les personnes allergiques à l'un de ses composants (citronellol, géraniol, linalol). De même, chez les enfants de moins de six ans (cétones, phénols), chez le sujet épileptique (cétones) et asthmatique lors d'une première utilisation, sans l'avis d'un allergologue.

Les répulsifs listés précédemment [Tableau 9], sont extraits de l'inventaire de déclaration du Ministère en charge de l'écologie et répondent à la définition de produits biocides. La réglementation prévoit notamment des dispositions relatives aux substances actives et à l'étiquetage (Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides). Ainsi, compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition. En effet, suite à la mise en évidence de plusieurs anomalies relatives à des produits revendiquant une action répulsive à l'égard des moustiques, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) appelle à la vigilance avant leur achat et leur utilisation. La présence de substances actives non autorisées dans certaines spécialités (l'huile essentielle de citronnelle par exemple), mais aussi d'informations partielles ou erronées (date de péremption des produits masquée, concentration des substances actives non indiquée), la présence d'allégations susceptibles d'induire le consommateur en erreur sur les dangers que peut présenter le produit (« naturel », « non toxique », « ne nuit pas à la santé », « respectueux de l'environnement ») ont été constatés. Ainsi la DGCCRF rappelle aux consommateurs qu'ils doivent prêter attention à la nature des substances actives contenues dans les produits, à la présence d'un numéro d'autorisation du produit et aux mentions d'avertissement, de danger et aux pictogrammes éventuellement présents sur l'étiquette des produits afin de s'informer sur les précautions d'usage.

Les mesures de protection individuelle devront être appliquées aussi bien chez les personnes saines que chez les personnes infectées par le virus Zika ou tout autre arbovirose. En effet, afin de réduire la probabilité de transmission du virus à des moustiques sains et éviter d'entretenir le cycle de transmission vectoriel, il est recommandé aux personnes infectées, en particulier au cours de la première semaine de la maladie (phase virémique) de se protéger des moustiques. Ainsi, se protéger pendant cette période, c'est éviter de transmettre l'infection à son entourage.

4.2.1.3 La vaccination

Actuellement aucun vaccin n'existe contre la maladie Zika. Cependant, depuis Février 2016, une véritable compétition pour le développement d'un vaccin contre le virus Zika a débuté. En effet, depuis que l'OMS a déclaré que les cas groupés de microcéphalies et d'autres troubles neurologiques constituait une « *urgence de santé publique de portée internationale* », une action internationale devait être mise en place. Cela pour améliorer la surveillance, la détection des infections, des malformations congénitales et des troubles neurologiques. Mais aussi, pour intensifier la lutte contre les populations de moustiques et

pour accélérer la mise au point de tests diagnostiques et de vaccins afin de protéger les populations à risque, notamment pendant la grossesse.

Les travaux menés précédemment sur d'autres vaccins contre des *Flavivirus* (fièvre jaune, encéphalite japonaise, infection à virus West Nile, dengue) ont permis de mettre en œuvre très rapidement la fabrication de candidats vaccins contre le virus Zika. Les technologies utilisées sont nombreuses : vaccins ADN codant pour des protéines de surface du virus, virus inactivés, virus vivant atténués, notamment en créant des virus chimériques avec les virus de la dengue ou de la fièvre jaune ou encore des vecteurs viraux exprimant des antigènes du virus Zika.

Contrairement au virus de la dengue, le virus Zika ne présente qu'un seul sérotype donc le vaccin devra être dirigé contre un seul virus et il devra être capable d'induire la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine d'enveloppe E du virus. L'OMS a établi un profil type pour le développement de ce vaccin.

L'objectif principal est de prévenir la transmission materno-foetale du virus et ses conséquences. Il doit ainsi pouvoir être administré en priorité aux femmes en âge de procréer et éventuellement enceintes et devra, en réduisant la virémie, éviter les formes symptomatiques d'infection à virus Zika et leurs complications. Compte-tenu des résultats obtenus avec les autres vaccins anti-flavivirus, l'OMS considère que l'objectif d'éviter complètement l'infection a peu de chance d'être atteint. Ce vaccin devra être sûr et avoir une réactogénicité acceptable et devra être efficace après une ou deux injections.

A la fin du mois de juillet 2016, près de 30 candidats vaccin avaient été enregistré par l'OMS, dont deux étaient en phase 1 de développement : il s'agit de deux vaccins ADN, le VRC ZIKV DNA développé par les National Institutes of Health (NIH) à Washington et le GLS-8700 développé par GeneOne Life Science et Inovio Pharmaceuticals. Comme pour la vaccination contre le chikungunya, le centre d'investigation clinique Antilles-Guyane, INSERM CIC1424, s'est positionné pour participer à ces essais vaccinaux [96].

4.2.2 Protection collective

Outre les mesures de protection individuelles, la lutte contre la maladie passe par la prévention de la prolifération des moustiques, c'est à dire par la lutte anti-vectorielle (LAV). Les différentes méthodes de lutte anti-vectorielle comprennent la lutte physique ou « environnementale » à laquelle, sont associées la lutte biocide ou « chimique », la lutte biologique et génétique.

4.2.2.1 La lutte physique « environnementale »

Le moustique a besoin d'eau pour se développer. Ainsi, la principale mesure pour se prémunir des moustiques domestiques, soit « ceux vivant à proximité immédiate de l'homme », est la suppression de toutes les sources potentielles de gîtes larvaires.

Il est essentiel de « couper l'eau aux moustiques » [Figure 29]. En effet, les gîtes larvaires sont constitués par les eaux stagnantes et par tout récipient susceptible de retenir les eaux de pluie (pots de fleurs, pneus usagés, gouttières de toit mal entretenues, etc...).



Figure 29 : Affiche de sensibilisation et de recommandation des bonnes pratiques de lutte physique réalisé par l'ARS.

Pour réduire la présence de moustiques à l'intérieur et autour de son habitation, il faut donc détruire les lieux de ponte du moustique. La « démoustication » consiste à éliminer les déchets dans et autour des habitations et mettre tous les récipients susceptibles de retenir l'eau à l'abri de la pluie. De plus, après chaque pluie, il est recommandé d'effectuer une visite autour de son habitation et de vider tous les récipients, objets divers, déchets, végétation qui contiennent de l'eau, car c'est dans ces rétentions d'eau que le moustique *Aedes* va pondre.

Les récipients de stockage d'eau de pluie (fûts et citernes) doivent être fermés hermétiquement ou recouverts d'une moustiquaire et les gouttières doivent être nettoyées régulièrement. Les soucoupes sous les pots de fleurs doivent être supprimées et l'eau des vases doit être renouvelée au moins deux fois par semaine.

4.2.2.2 La lutte biocide « chimique »

Lorsque la suppression des gîtes larvaires n'est pas réalisable, il est possible d'appliquer un traitement chimique.

La lutte biocide fait intervenir des produits insecticides ou répulsifs d'origine synthétique ou végétale afin de diminuer l'abondance des vecteurs en ciblant un ou plusieurs stades de développement de l'insecte. Les insecticides regroupent actuellement différentes molécules appartenant à quelques familles (organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes, bio-insecticides, naturalytes, régulateurs de croissance) aux propriétés et modes d'action variés.

Depuis 1995, le WHOPES (World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme) collecte les données d'utilisation des insecticides pour la lutte anti-vectorielle auprès des états-membres de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour lesquels les maladies vectorielles constituent un enjeu sanitaire majeur. La plus récente édition de ces statistiques a été publiée en 2009 et porte sur la période 2006-2007. Les données françaises n'y contribuent pas puisque ce pays n'est pas considéré comme à risque. De même d'autres pays communiquent sur leurs pratiques de LAV à l'occasion de colloques. Ainsi, parmi les substances non citées par le WHOPES, l'AMCA (American Mosquito Control Association) a rapporté l'utilisation de Spinosad, de Bs et de Naled et en Inde l'utilisation du Pyréthrum.

Dans la lutte contre les moustiques, il existe un grand nombre de formulations qui sont répertoriées selon un code international. Le choix de la formulation dépend de nombreux paramètres comme le type de milieu ou de substrat à traiter, la rémanence, le matériel, la présence éventuelle de solvant. Dans un produit commercial, les substances actives sont toujours associées à des co-formulants afin d'optimiser l'efficacité et l'utilisation de la substance active. Qu'il s'agisse des traitements « larvicides » ou « adulticides », les formulations utilisées ne sont pas les mêmes [97].

Pour les « larvicides », les formulations les plus couramment rencontrées sont :

- suspension concentrée (SC) : suspension de la substance active dans un liquide pour emploi après dilution dans de l'eau.
- granulés (GR) : granulés de dimension comprise entre 0,1 et 6 mm, prêts à l'emploi et solubles dans l'eau.
- granulés dispersibles (WG) : granulés applicables après délitage et dispersion dans l'eau.
- tablette dispersible (DT) : tablette ou comprimé solide conçu pour une libération progressive de la substance active dans l'eau afin d'augmenter la rémanence des larvicides.

Pour les « adulticides », les formulations les plus utilisées sont les suivantes :

- suspension de capsules (CS) : suspension à diluer dans l'eau avant emploi. Les particules solides sont des capsules contenant la substance active. Le relargage progressif de l'insecticide à travers les microcapsules poreuses assure des rémanences longues.
- émulsion de type aqueux (EW) : émulsion dans une phase aqueuse constituée de gouttelettes de solution organique contenant la substance active.
- concentré émulsionnable (EC) : concentré liquide constitué d'un solvant organique dans lequel est diluée la substance active. Ce type de formulation n'est plus utilisé en santé publique.
- poudre soluble dans l'eau (SP) : poudre applicable après dissolution dans l'eau. Cette formulation était utilisée, il y a une quinzaine d'années dans les traitements intra-domiciliaires.

- liquide pour application à ultra-bas volume (UBV) : formulation liquide homogène, utilisable directement dans un appareil de traitement à ultra-bas volume (UBV) [Figure 30]. Les insectes entrent en contact avec les microgouttelettes d'insecticide en suspension dans l'air. Des conditions météorologiques défavorables (pluie et/ou vent excessifs) peuvent cependant compromettre l'efficacité de cette formulation. L'utilisation de cette formulation et de l'appareillage d'épandage adéquat est fortement recommandée lors de crises épidémiques.

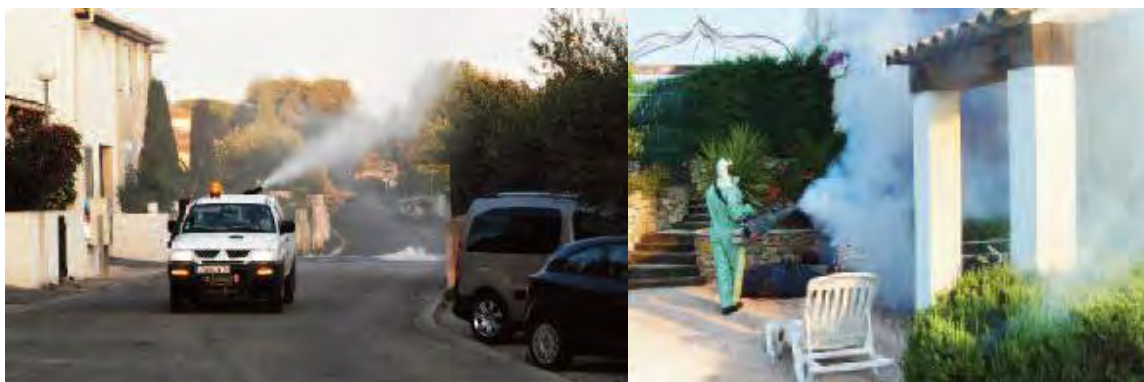


Figure 30 : Traitement anti-moustique à ultra-bas volume (UBV) : nébulisateur à froid monté sur un véhicule de type pick-up 4x4 à gauche et thermonébulisateur portable à droite d'après l'EID Méditerranée [98].

La formulation doit induire un risque minimal de pollution de l'environnement lors de son utilisation dans les milieux naturels et ne doit pas se détériorer lors de son stockage, ni entraîner d'effet corrosif sur le matériel de pulvérisation. De plus, les constituants qui entrent dans la fabrication d'une formulation doivent présenter la plus faible toxicité possible pour l'homme et les animaux domestiques. Le prix de vente est aussi un atout majeur pour l'utilisation à grande échelle.

L'OMS a émis une classification concernant la toxicité des insecticides sur les mammifères (WHO, 2005) dont les définitions sont les suivantes :

- Classe I A : insecticides extrêmement dangereux pour l'homme
- Classe I B : insecticides très dangereux pour l'homme
- Classe II : insecticides modérément dangereux pour l'homme dans les conditions normales d'utilisation
- Classe III: insecticides peu dangereux pour l'homme dans les conditions normales d'utilisation
- Classe U : insecticides peu susceptibles de présenter un danger pour l'homme dans les conditions normales d'utilisation.

La lutte anti-vectorielle (LAV) peut aussi bien s'exercer sur les larves et les nymphes que sur les moustiques adultes. Ainsi, les « larvicides » et « adulticides » font appel à des insecticides différents, tant au niveau de leur mode d'action que de la façon dont ils sont appliqués sur les surfaces à traiter.

Contrairement à l'état de nymphe, les larves se nourrissent sans discontinuer. Ainsi en ajoutant à l'eau une substance nocive « larvicide », on peut détruire et limiter les populations de moustiques au stade larvaire. En effet, à ce stade, elles sont concentrées sur une zone, ce qui facilite la LAV contrairement au stade adulte où les moustiques sont dispersés.

En France et dans les Départements Français d'Outre-Mer, les traitements « larvicides » utilisés par les services de LAV concernent essentiellement les bio-pesticides tels que le *Bacillus thuringiensis* var israelensis (Bti) et le spinosad, ainsi que les organophosphorés et les régulateurs de croissance [Tableau 10].

Tableau 10 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour les traitements des gîtes larvaires des moustiques vecteurs (2006) d'après l'ANSES [97].

Substance active	Famille	Dose d'emploi		Formulation	Classification de toxicité de l'OMS
		(g s.a./ha)	(mg s.a./L)		
Bti	Biopesticides	125-750	1-5	WG	–
Spinosad	Biopesticides	20-50	0,1-0,5	DT, GR, SC	U
Diflubenzuron	Régulateurs de croissance	25–100	0,02-0,25	DT, GR, WP	U
Méthoprène	Régulateurs de croissance	20–40	1	EC	U
Novaluron	Régulateurs de croissance	10–100	0,01-0,05	EC	NA
Pyriproxyfène	Régulateurs de croissance	5–10	0,01	GR	U
Chlorpyrifos	Organophosphorés	11–25	–	EC	II
Fenthion	Organophosphorés	22–112	–	EC	II
Pirimiphos-méthyle	Organophosphorés	50–500	1	EC	III
Téméphos	Organophosphorés	56–112	1	EC, GR	U

❖ Les biopesticides

Découvert en 1976, à partir de larves mortes de *Culex pipiens*, le *Bacillus thuringiensis* var israelensis (Bti) a constitué une révolution dans la LAV car il est très sélectif vis-à-vis des larves de diptères (mouches et moustiques).

Ce micro-organisme est une bactérie naturelle du sol qui après ingestion par la larve de moustique, endommage son tube digestif et la tue. En effet, les spores de Bti renferment des protoxines sous forme de cristaux qui sont ingérées par les larves de moustiques. Une fois dans l'intestin du moustique, où règne un pH alcalin favorable à la solubilisation des cristaux, l'action d'enzymes protéolytiques permet l'hydrolyse de ces protoxines en toxines actives. L'activation des toxines de Bti entraîne une lyse complète des cellules de la muqueuse de l'intestin moyen de la larve. Les lésions intestinales qui en découlent empêchent l'insecte de s'alimenter et aboutissent à sa mort. Le Bti semble posséder quatre toxines pouvant agir sur quatre cibles différentes, lui permettant ainsi de rester efficace.

Les données scientifiques disponibles à ce jour concluent à une absence de toxicité vis-à-vis de la flore et de la faune non-cible. De plus, le Bti est très peu rémanent, ce qui en fait un

produit de lutte privilégié en matière de protection de l'environnement. Ce bio-insecticide est ainsi préconisé par l'OMS et l'ANSES en remplacement des insecticides chimiques.

Le Bti est aussi labellisé compatible avec l'agriculture biologique par ECOCERT (organisme de contrôle et de certification au service de l'homme et de l'environnement).

Pour les interventions anti-larvaires, l'EID Atlantique (Etablissement Interdépartemental pour la démoustication du Littoral Atlantique) utilise exclusivement ce biocide d'origine biologique reconnu pour sa sélectivité et son innocuité sur les organismes non cible. Le Bti est par exemple homologué pour son usage dans la lutte biologique contre les moustiques dans les marais salants pour la production de sel labellisé « Nature et Progrès® ».

Cependant, le Bti a pour inconvénient une sédimentation rapide des principes actifs au fond des gîtes, ce qui réduit sa rémanence et oblige à retraiter régulièrement. De plus, le temps d'activité diffère selon la nature des gîtes (ouverts ou fermés, à l'ombre ou ensoleillés), la nature des eaux traitées (eaux claires ou polluées) et la formulation utilisée. La forme tablette dispersible (DT) est utilisée dans les lieux de stockage des eaux de boisson avec une activité résiduelle de l'ordre de 3 à 8 semaines. Le Bti est aussi commercialisé sous la forme de suspension concentrée (SC) mais la formulation granulé auto-dispersible dans l'eau (WG) est proposée avec le principal avantage d'une durée de stockage minimale de trois ans. Ainsi, le Bti constitue le produit de référence dans la lutte contre les *Aedes*.

Le *Bacillus sphaericus* (Bsph ou Bs) est une bactérie qui possède également des toxines particulièrement efficaces et spécifiques contre les larves du genre *Culex*. Toutefois, des résistances à cet insecticide biologique sont apparues rapidement, notamment à la Martinique, donc l'utilisation de cet insecticide n'est plus privilégiée.

Le Spinosad est quant à lui un autre larvicide qui semble démontrer de bons résultats pour la démoustication. D'origine biologique (famille chimique des naturalites) et composé d'un mélange de deux métabolites (spinosynes A et D), le Spinosad est synthétisé par la bactérie *Saccharopolyspora spinosa*, du groupe des actinomycètes. Il possède un mode d'action unique car il agit à la fois sur les récepteurs GABA et nicotiniques.

Les formulations disponibles sur le marché se présentent sous la forme de suspension concentrée (SC) et de concentré émulsifiable (EC). Le statut de « bio-insecticide » est un atout aussi important que précieux pour son utilisation dans des situations écologiques fragiles. Son efficacité à de faibles concentrations sur les larves de moustiques en fait également une alternative de choix pour la lutte anti-vectorielle. Toutefois, aucune donnée permettant de prévoir le spectre de résistance croisée avec d'autres familles d'insecticide n'est disponible pour le moment.

❖ Les régulateurs de croissance

Parmi les insecticides biocides, on retrouve les régulateurs de croissance (Diflubenzuron, Méthoprène, Novaluron, Pyriproxyfène...).

Le Pyriproxyfène par exemple, est un analogue d'hormone juvénile qui se caractérise par une action quasi sélective sur les nymphes (type juvénile). Son action provoque un déséquilibre profond du système hormonal de l'insecte se traduisant par une inhibition du développement, des troubles de comportement et des baisses importantes de la fertilité des adultes.

L'utilisation de ce régulateur de croissance au Brésil par auto-dissémination a été publiée dans *PLoS Medicine* et les résultats de cet essai semblent encourageants. En effet, l'utilisation de 1 000 stations d'auto-dissémination a permis de réduire de 80 à 90% la présence de larves au sein de gîtes larvaires sentinelles. De plus, la mortalité larvaire est passée de 2-7 % avant l'intervention à 80-90 % suite à la mise en place de ces stations et l'émergence de moustiques adultes a diminué de 96 à 98 %.

Cet inhibiteur de croissance a montré une efficacité à des concentrations très faibles sur *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Une diminution des populations de *Culex spp.* et de *Limatus spp.* a aussi été mise en évidence. Aucune résistance croisée avec les autres familles d'insecticides n'a été révélée pour le moment. Les formulations de pyriproxyfen disponibles sur le marché se présentent sous la forme de granules (GR) à 0,5 % ainsi que sous la forme de briquettes qui libèrent progressivement le produit actif dans les milieux traités.

De même, le méthoprène est un inhibiteur de la croissance des insectes qui appartient à la famille chimique des mimétiques d'hormone juvénile (type juvénoïde). Ce composé se caractérise par une action qui provoque un déséquilibre profond du système hormonal de l'insecte et donc une inhibition du développement des nymphes.

Aux doses de 0,05 et de 0,1 mg/L, le méthoprène sous sa forme micro-capsules (CS) et suspension concentrée (SC) entraîne durant 3 à 5 semaines, des réductions d'émergences d'*Aedes aegypti* de 98 à 100 %. A la même dose mais commercialisé sous forme concentré émulsifiable (EC), le méthoprène entraîne sur cette même espèce des réductions d'émergence de 85 à 91 % pendant 1 mois. A la dose de 0,1 mg/L, les formulations en briquettes et en granules sont efficaces sur *Aedes albopictus*. A la dose de traitement la plus élevée (10 mg/L), ces deux dernières formulations entraînent 100 % d'inhibition des émergences pendant cinq semaines. Aux doses recommandées, ce larvicide agit efficacement sur les larves de moustiques tout en n'étant pas toxique pour les hommes et les autres vertébrés. Les formulations en briquettes et en micro-capsules libèrent lentement le produit actif, ce qui confère une activité résiduelle plus grande du larvicide, notamment dans les milieux riches en matière organique et dans les marais salants. Toutefois, le méthoprène n'ayant pas été notifié dans le cadre de la Directive Européenne Biocides 98/8, il ne peut donc plus être utilisé depuis le 01/09/2006.

En général, il n'est plus trop fait recours aux régulateurs de croissance. Cela s'explique d'une part, du fait qu'il soit difficile de vérifier dans un délai rapide l'efficacité de ces produits. Les effets n'étant visibles qu'au passage d'un stade larvaire à l'autre ou au moment de l'émergence, donc lorsqu'un rattrapage anti-larvaire n'est plus possible. D'autre part, l'impact sur les arthropodes aquatiques non cibles holo ou hétérométaboles est jugé par les opérateurs comme inacceptables.

❖ Les « adulticides »

La lutte anti-vectorielle fait aussi appel aux traitements imagocides « traitement contre le moustique au stade adulte ».

Ces traitements consistent à éliminer le vecteur sur un territoire restreint et s'appliquent dans des espaces très limités. Les opérations consistent en une pulvérisation spatiale d'insecticide ; au domicile via des bombes aérosols et sur la voie publique, par l'utilisation de

nébulisateurs montés sur des véhicules ou si nécessaire, par des nébulisations ciblées à l'aide d'appareils portables [Figure 30].

Les traitements sur la voie publique s'appliquent dans un espace très limité, sur environ 150 mètres de rayon à partir du lieu où a séjourné le cas « suspect ». Les produits utilisés sont à base d'un pyréthrianoïde ou de pyréthrines naturelles, dûment homologués pour cette application. Maîtrisées, ces interventions ne revêtent pas de danger particulier. Toutefois, quelques précautions sont à prendre afin d'éviter toute exposition pouvant entraîner une éventuelle gêne ou irritation transitoire, cutanée ou respiratoire, en particulier chez les personnes sensibles ou allergiques [Figure 31].



Figure 31 : Précautions à prendre lors de nébulisation d'insecticides à ultra-bas volume d'après l'EID Méditerranée [98].

Les modes d'action de certaines familles d'insecticides « adulticides » ne sont pas parfaitement connus. Néanmoins, ceux de quatre familles de produits chimiques (organophosphorés, carbamates, pyréthrianoïdes de synthèse, organochlorés) sont connus et représentent 90 % des insecticides employés dans la LAV.

Ce sont des substances puissamment toxiques pour le système nerveux central et/ou périphérique des insectes. Leurs cibles principales sont les récepteurs et les canaux ioniques membranaires du système nerveux central afin d'obtenir des effets toxiques rapides (paralyse, mort de l'insecte, etc...). On observe une inhibition des cholinestérases (enzyme intervenant dans la régulation de l'influx nerveux) pour les organophosphorés et les carbamates, avec pour conséquence une accumulation d'acétylcholine dans la synapse, empêchant ainsi la transmission de l'influx nerveux.

Leur toxicité est élevée et ils possèdent une faible rémanence. Toutefois, l'utilisation de la plupart des organophosphorés est interdite. Le Téméphos a été retiré du marché fin 2007 tout en bénéficiant d'une dérogation pour un usage en LAV dans les DOM jusqu'au 14 mai 2010. La décision 2011/48/UE de la commission européenne avait permis à la France d'autoriser la mise sur le marché des produits biocides contenant du Téméphos, mais aucun arrêté n'ayant été publié par la France en application de cette décision, cet insecticide n'est de fait actuellement plus autorisé. De même pour le Malathion qui n'est plus utilisé depuis le 14 Septembre 2006 mais autorisé en Guyane jusqu'en 2008 et le Fénitrothion en Méditerranée jusqu'en 2010 et en Guyane en 2009 et 2010.

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont quant à eux des insecticides dits de « troisième génération ». Synthétisés à partir des pyréthrines naturelles extraites de végétaux du genre *Chrysanthemum*, les pyréthrinoïdes comme les organochlorés sont des insecticides de « contact ». Ils provoquent une perturbation de la cinétique d'inactivation du canal sodique indispensable à la transmission de l'influx nerveux générant ainsi une paralysie puis la mort de l'insecte. Parmi les pyréthrinoïdes, la Deltaméthrine est la principale substance active « adulticide » retenue pour les opérations de LAV. Appliquée à la dose de 1 à 2 g/ha, on la retrouve dans différentes spécialités en association la plupart du temps. Telles que : Cérathrine® ULV 161/DA (15 g deltaméthrine + 10 g D-alléthrine/l), Aqua K-Othrine® (20 g deltaméthrine/l) et Aqua Py® (30 g pyréthrines + 135 g pipéronyl butoxyde/l) [98]. L'aspersion intra-domiciliaire systématique de deltaméthrine (EC) était pratiquée jusqu'en 2010 mais fut rapidement remplacée par l'utilisation de moustiquaires imprégnées de Permethrine.

Comme les pyréthrinoïdes, les organochlorés possèdent un large spectre et une toxicité envers l'homme relativement faible à dose usuelle. Cependant, leur stabilité et leur capacité de bioaccumulation pose problème pour les organismes et les écosystèmes environnant. Ainsi, le DDT, DDD, Lindane ne sont plus utilisés.

Alors que l'émergence des épidémies arbovirales semble inévitable, la disponibilité des insecticides est de plus en plus limitée. En effet, depuis quelques années, les problèmes de résistance constatés avec ces insecticides dans les populations locales d'*Aedes aegypti* aux Antilles, confrontent les opérateurs à l'urgence de trouver des alternatives pour la LAV. Aux phénomènes de résistances, viennent aussi s'ajouter des contraintes liées à l'utilisation / homologation des biocides. Les molécules n'ayant pas été notifiées par les industriels dans le cadre de la Directive Européenne Biocides 98/8 ou pour lesquelles aucun dossier d'homologation n'a été déposé, ne peuvent plus être utilisées par les services de démoustication.

Ainsi, pour faire face à ces phénomènes, il est nécessaire d'anticiper et de garder en permanence un éventail d'insecticides performants, qui reste l'outil de lutte le plus efficace. Pour cela, l'ADEGE (Agence Nationale pour la Démoustication et la Gestion des Espaces Naturels Démoustiqué) en collaboration avec l'OMS et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD-UR016), milite en faveur de la disponibilité d'un panel plus large de produits « larvicides » et « adulticides » pour la démoustication. Les alternatives d'origines biologiques sont fortement sollicitées tant de la part des opérateurs de démoustication que des industriels. Les progrès attendus concernent surtout la formulation des produits, permettant de garantir une rémanence suffisamment longue puisqu'une rémanence d'action courte oblige des traitements plus fréquents, ce qui est extrêmement difficile et coûteux vu la multiplicité des gîtes larvaires.

4.2.2.3 La lutte biologique

Certains pays touchés par le virus Zika utilisent des méthodes biologiques. Une de ces méthodes s'appuie sur la relation proie-prédateur. Par exemple, la République du Salvador, avec un fort soutien des communautés de pêcheurs, introduit des poissons mangeurs de larves dans les récipients où l'eau est stockée.

Une autre méthode prometteuse consiste à utiliser des moustiques mâles porteurs de bactéries du genre *Wolbachia*. Naturellement présentes chez 60% des insectes courants,

dont les papillons et les mouches des fruits, ces bactéries n'infectent ni l'être humain ni les autres mammifères. L'infection par les bactéries du genre *Wolbachia*, utilise les incompatibilités cytoplasmiques et conduit à la stérilité. En effet, lorsque les femelles s'accouplent avec des mâles porteurs de ces bactéries, les œufs n'éclosent pas, ce qui entraîne l'extinction des populations de moustiques. Dans le cadre de stratégies de lutte contre la dengue, les moustiques porteurs de bactéries du genre *Wolbachia* ont été lâchés à plusieurs endroits (Australie, Brésil, Indonésie, Viet Nam) et sont en cours d'étude. L'introduction de cette bactérie dans une population de moustiques *Aedes* réduit la capacité des moustiques à transmettre la dengue. Ces moustiques ne sont pas génétiquement modifiés car cette technique n'implique aucune manipulation ou modification des gènes. Si les résultats s'avèrent encourageants avec la dengue, cette méthode pourrait être employée dans la lutte anti-Zika.

4.2.2.4 La lutte génétique

La lutte génétique consiste à recourir à « toutes les conditions et méthodes de traitement susceptibles de réduire le potentiel reproducteur des formes nuisibles, par une altération ou un remplacement du matériel héréditaire ».

Il existe deux stratégies d'utilisation de ces vecteurs génétiquement modifiés (GM). L'une consiste à remplacer une population compétente pour la transmission d'une maladie, par une population de vecteurs GM incapables de la transmettre. Un fragment d'ADN étranger est inséré dans le moustique, le rendant ainsi non compétent pour la transmission de maladie. Cependant, la conception de tels moustiques reste techniquement difficile. Une fois le nouveau moustique GM développé, il doit être produit en masse pour être lâché en grandes quantités à intervalles réguliers. Ces lâchers massifs ont pour but de supplanter la population de moustiques locale. Cependant, l'acceptabilité de cette stratégie par la population humaine est délicate puisque la nuisance persiste et en plus, les personnes sont piquées par des organismes génétiquement modifiés.

L'autre stratégie vise à réduire ou éradiquer la population de moustiques pour limiter le taux de transmission. L'intérêt est de réduire le nombre de femelles adultes et donc la sensation de nuisance. Cette stratégie repose sur l'utilisation de mâles stériles ou de mâles GM. La technique de l'insecte stérile (TIS) consiste à irradier au moyen de rayons gamma des moustiques à l'état larvaire, pour provoquer des mutations rendant les spécimens stériles. Cette exposition provoque une forte mortalité, mais les survivants sont stériles. Les mâles stériles sont ensuite lâchés en masse dans une zone cible et ils vont s'accoupler avec les femelles locales qui, ainsi fécondées, ne pourront jamais obtenir de descendance. Cette technique semble spécifique, non polluante et sans danger mais extrêmement onéreuse et d'application limitée.

Ainsi, quelle que soit la stratégie choisie, la technique doit être développée et adaptée à chacune des espèces cibles. Dans les deux cas, il est important de noter que cette stratégie est réalisable uniquement dans un contexte d'insularité ou d'isolement suffisant de la population de vecteurs. Le groupe consultatif de l'OMS pour la LAV a évalué un prototype de moustique génétiquement modifié et a recommandé de mener de nouveaux essais sur le terrain et de nouvelles évaluations des risques pour estimer l'impact de ce nouvel outil sur la transmission de la maladie. Les essais menés aux Îles Caïmans ont tout de même montré une baisse importante de la population de moustiques *Aedes aegypti*.

4.3 Sensibilisation et recommandations particulières

La lutte anti-vectorielle est indissociable de l'éducation sanitaire des populations. Elle concerne aussi bien les populations autochtones et les voyageurs. Suite à l'apparition de nombreuses complications dues à l'infection à virus Zika, des recommandations ont été émises pour chaque type de population.

4.3.1 Sensibilisation des populations autochtones

En Martinique par exemple, la rapide expansion de l'épidémie du ZIKA, a amené l'Agence Régionale de Santé (ARS) Martinique, la Collectivité Territoriale de Martinique (CTM), la Préfecture et l'ensemble des collectivités à organiser, du 20 au 27 février 2016, une campagne de lutte contre le ZIKA. Cette campagne de sensibilisation a combiné à la fois des opérations de destructions de gîtes larvaires, des activités pédagogiques en milieu scolaire, des campagnes d'information dans les centres commerciaux et centres médico-sociaux. La population a ainsi été associée à cette démarche afin d'être sensibilisée au fait que la propagation du Zika peut être évitée si les gestes de prévention sont bien appliqués par tous. Il a été rappelé que ces gestes de lutte anti-vectorielle doivent être un réflexe quotidien. Une « Journée contre le moustique » a par la suite été organisée le jeudi 9 juin 2016. Plusieurs opérations ont été programmées dans les communes du département et des émissions autour de l'épidémie ont été diffusées. Cette journée axée sur la sensibilisation, l'information, les bons gestes à avoir, le traitement des gîtes était adressée aux acteurs de terrains et à toute la population.

Puisque la situation épidémique persistait, du 31 juillet au 7 août 2016, à travers la 32ème édition du « Tour des Yoles Rondes » de la Martinique, la Préfecture, la CTM, l'ARS et l'Association des Maires se sont associées pour renforcer la sensibilisation de la population contre l'épidémie du Zika. A travers un grand jeu intitulé « Pa Kité ZIKA ziké-nou » organisé par l'association Karisko, plusieurs actions ont été menées pour mieux informer les populations sur les risques encourus et la nécessité d'appliquer les bons réflexes pour éviter la prolifération des moustiques.

Durant toute l'épidémie de 2016, la campagne de lutte contre le Zika s'est accompagnée de supports tels qu'un site internet « stopauxmoustiques.fr » rappelant ce qu'est une maladie vectorielle, les modes de transmission et les gestes à avoir. Des campagnes publicitaires ont également été diffusées sur les chaînes locales et des posters pour la lutte anti-Zika ont été affichés dans tous les espaces publics.

4.3.2 Recommandations particulières

Dans le contexte d'extension de la maladie due au virus Zika en 2016 en Amérique puis dans les Départements français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe, Guyane) ; le HCSP a actualisé ses recommandations du 28 juillet 2015 à travers un avis du 5 Janvier 2016, revu le 20 Janvier 2016 [16]. Il recommande ainsi :

- l'organisation d'une campagne d'information et de formation des professionnels de santé dans les territoires touchés ou pouvant être touchés par le Zika.
- la mise en place d'une surveillance épidémiologique et clinique permettant l'identification rapide des premiers cas de Zika dans les territoires français d'Outre-mer et en France métropolitaine.

- la mise en œuvre et le contrôle du respect par les autorités compétentes, des mesures collectives de contrôle anti-vectoriel.
- la mise en œuvre d'investigations permettant d'améliorer la connaissance du Zika : épidémiologie, physiopathologie, immunité post-infectieuse, clinique, diagnostic biologique et ses complications.
- la mise en place d'études rétrospectives dans les territoires qui ont déjà connu des épisodes de Zika et d'études prospectives dans les territoires qui pourraient être touchés afin de rechercher une éventuelle relation entre microcéphalie/embryopathies congénitales et le Zika.
- l'organisation par les autorités sanitaires, en fonction des conditions locales, d'une information destinée à toutes les femmes ayant un projet de grossesse ou en âge de procréer, dans les zones d'épidémie du virus Zika ainsi qu'un suivi et une prise en charge renforcés de toutes les femmes enceintes, que ces femmes soient ou non suspectes d'infection par le virus Zika.
- la mise en place d'un système de surveillance et d'alerte spécifique à la détection d'anomalies congénitales neurologiques ou non, basé sur :
 - l'incitation des femmes enceintes à respecter les examens cliniques et biologiques prévus au cours de la grossesse.
 - la surveillance médicale et le signalement des cas suspects d'infection Zika chez les femmes enceintes.
 - la réalisation des tests de confirmation biologiques y compris, selon les circonstances, sur le liquide amniotique et le placenta, lors d'un cas suspect de Zika chez une femme enceinte ou lors du constat d'une malformation neurologique chez le fœtus et le nouveau-né, en cas de mort-né ou lors d'un avortement spontané, dans les zones d'épidémie au virus Zika. A ce titre, le suivi de la grossesse prévoit des analyses sur un prélèvement sanguin au début de toute grossesse qui pourrait servir ultérieurement de référence en cas de suspicion d'infection par le virus Zika.
 - le signalement des malformations et des troubles neurologiques chez les fœtus et nouveau-nés (ou mort-nés ou lors d'avortement spontané) et les nourrissons avec enquête clinique et biologique sur les causes possibles, autour des cas rapportés.

Pour certaines populations, telles que les voyageurs, les nourrissons, les femmes enceintes et/ou les femmes ayant un projet de grossesse et les jeunes femmes en âge de procréer, des recommandations particulières ont été émises compte tenu du risque qu'elles encourent dans certaines conditions. Cela concerne aussi bien les populations désirant se rendre dans une zone où sévit l'arbovirose que celles en provenance de ces zones d'endémies.

4.3.2.1 Les voyageurs

En prévision d'un séjour en zone à risque de maladies vectorielles graves, il est conseillé à tous les voyageurs de consulter un médecin un à deux mois avant le départ afin de discuter des connaissances actuelles sur le virus Zika, d'analyser les risques et les moyens de prévention. Tous les voyageurs qui se rendent dans des régions à risque doivent respecter strictement les recommandations en matière d'utilisation de mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques à toute heure du jour et de la nuit ainsi que les recommandations collectives. Des brochures peuvent être délivrées au patient

afin qu'il s'informe des conditions du voyage [Annexe 2]. Certains voyageurs peuvent décider de reporter un voyage dans une région à risque.

De plus, l'apparition des symptômes peut intervenir jusqu'à 12 jours suivant le départ d'une zone où circule le Zika et nécessite une consultation médicale en précisant la destination et les dates du séjour. Des affiches sont ainsi présentes aussi bien dans les halls de départs que d'arrivées des aéroports rappelant les mesures de précautions et les conduites à tenir en cas d'infection [Annexe 3].

Le test de dépistage devra être envisagé chez tout voyageur malade présentant des antécédents cliniques et épidémiologiques compatibles avec une infection par le virus Zika. Aussi bien, si les symptômes sont apparus au cours des 3 jours suivant leur arrivée dans la région à risque, ou au cours des 14 jours suivant leur départ d'une telle région. RT-PCR et test sérologique doivent être prescrits aux patients malades en phase aiguë dont les symptômes sont apparus depuis moins de 10 jours afin de maximiser la sensibilité. Pour les patients convalescents chez qui les symptômes sont apparus il y a plus de 10 jours, seul le test sérologique devrait être prescrit.

Les moyens de protection contre les piqûres de moustiques étant limités chez les nourrissons (impossibilité d'utiliser des répulsifs corporels avant l'âge de 6 mois), le voyage dans une zone épidémique est fortement déconseillé. Seule la moustiquaire imprégnée de répulsif et le port de vêtements amples couvrant les membres peuvent les protéger. Les berceaux et les poussettes doivent aussi être protégés par des moustiquaires imprégnées. Il appartient donc aux familles en lien avec le médecin de déterminer l'intérêt d'un séjour touristique avec un jeune nourrisson.

4.3.2.2 Femmes enceintes, ayant un projet de grossesse ou en âge de procréer

Que ces femmes vivent dans les zones touchées par l'épidémie Zika ou qu'elles désirent voyager dans ces zones, des recommandations sont émises compte tenu du risque de complications provoquées au cours et après la grossesse.

En effet, il leur est recommandé :

- d'être informées sur les modes de transmissions avérés ou potentiels du virus Zika ainsi que sur les embryopathe et autres complications pouvant survenir lors d'une infection par le virus Zika.
- d'être sensible au respect des mesures de lutte anti-vectorielle, de prévention personnelle incluant le respect des bonnes pratiques relatives à l'utilisation des produits insecticides et répulsifs.
- une incitation à consulter un médecin afin de définir les mesures de prévention et/ou de prise en charge les plus adaptées à leur situation en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection Zika [Figure 32 et 33].

Concernant les femmes enceintes vivant dans des zones de circulation active du virus Zika, elles devront éviter pendant la durée de la grossesse, même après la fin de circulation active du virus, tout rapport sexuel non protégé.

Quant aux femmes ayant un projet de grossesse ou en âge de procréer et vivant dans les zones de circulation active du virus Zika, il leur est recommandé de différer la mise en route d'une grossesse en utilisant une méthode de contraception. Par ailleurs, il leur est aussi recommandé, après la fin de la circulation active du Zika dans la zone où elles vivent, de s'assurer que leur partenaire sexuel ne présente pas de risque de les infecter sachant qu'aucun test biologique n'est fiable à 100 %. Dans l'attente de cette confirmation, elles devront continuer d'utiliser une méthode contraceptive et éviter tout rapport sexuel non protégé avec un homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika.

Quant aux femmes enceintes, vivant dans des zones indemnes de virus Zika et qui partent dans des zones où sévit le Zika, il leur est recommandé :

- de consulter un médecin avant le départ
- d'envisager un report de leur voyage et de leur rappeler, si elles ne peuvent ou ne veulent différer leur voyage, l'importance de :
 - respecter les mesures de protection anti-vectorielles et les bonnes pratiques relatives à l'utilisation des produits insecticides et répulsifs
 - d'éviter tout rapport sexuel non protégé pendant le voyage, à leur retour et pendant la durée de la grossesse
 - consulter un praticien en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection Zika, pendant le voyage ou au retour.

Pour les femmes ayant un projet de grossesse ou en âge de procréer qui envisagent un voyage dans une zone de circulation active de Zika, il leur est recommandé de reporter leur projet de grossesse à leur retour de voyage ou de reporter leur voyage.

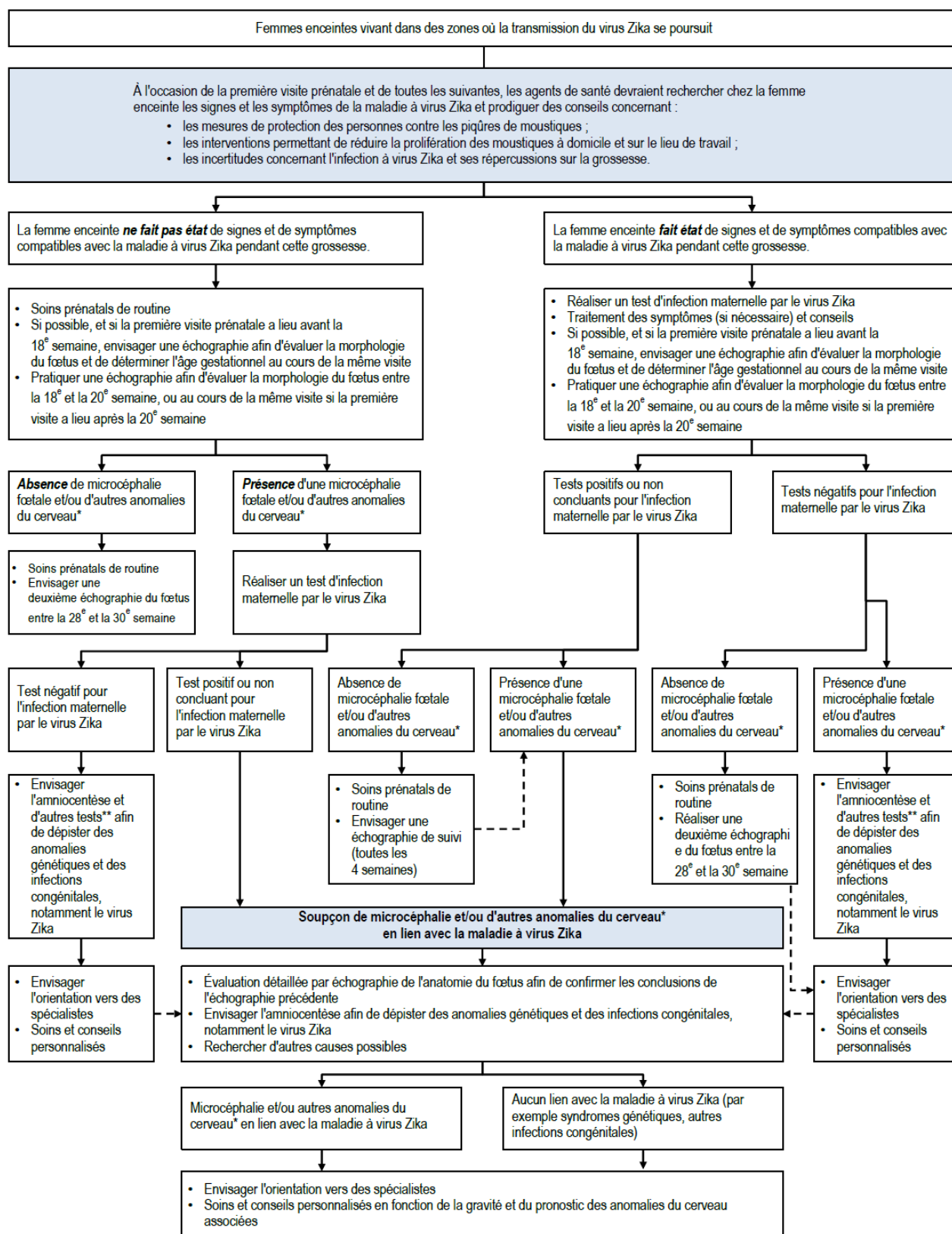
Dans le cas contraire :

- de mettre en place, une contraception pendant la durée de leur voyage ou, à défaut d'appliquer les mesures de lutte anti-vectorielle et de protection personnelle anti-vectorielle dans le respect des bonnes pratiques relatives à l'utilisation des produits insecticides et répulsifs
- d'éviter tout rapport sexuel non protégé pendant le voyage et à leur retour avec un homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika
- de reporter leur projet de grossesse d'au moins 28 jours à leur retour de voyage
- de s'assurer que leur partenaire ne risque pas de les contaminer sachant qu'aucun test biologique n'est fiable à 100%.
- de consulter un praticien en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection Zika, pendant le voyage ou au retour.

Pour les femmes enceintes ayant pu être infectées par le virus Zika au cours d'un voyage en zone de circulation active de Zika (par piqûre de moustique infecté ou lors de rapports sexuels non protégés) et même sans signes cliniques d'appel, il est recommandé :

- de réaliser un bilan clinique général et obstétrical.
- d'effectuer un bilan biologique à la recherche d'une infection par le virus Zika dans les conditions définies dans le rapport du 28 juillet 2015 et l'avis du 22 janvier 2016. RT-PCR et test sérologique doivent être prescrits aux patientes malades en phase aiguë si les symptômes sont apparus depuis moins de 10 jours afin de maximiser la sensibilité. Pour les patientes convalescentes chez qui les symptômes sont apparus il y a plus de 10 jours, seul le test sérologique doit être prescrit.

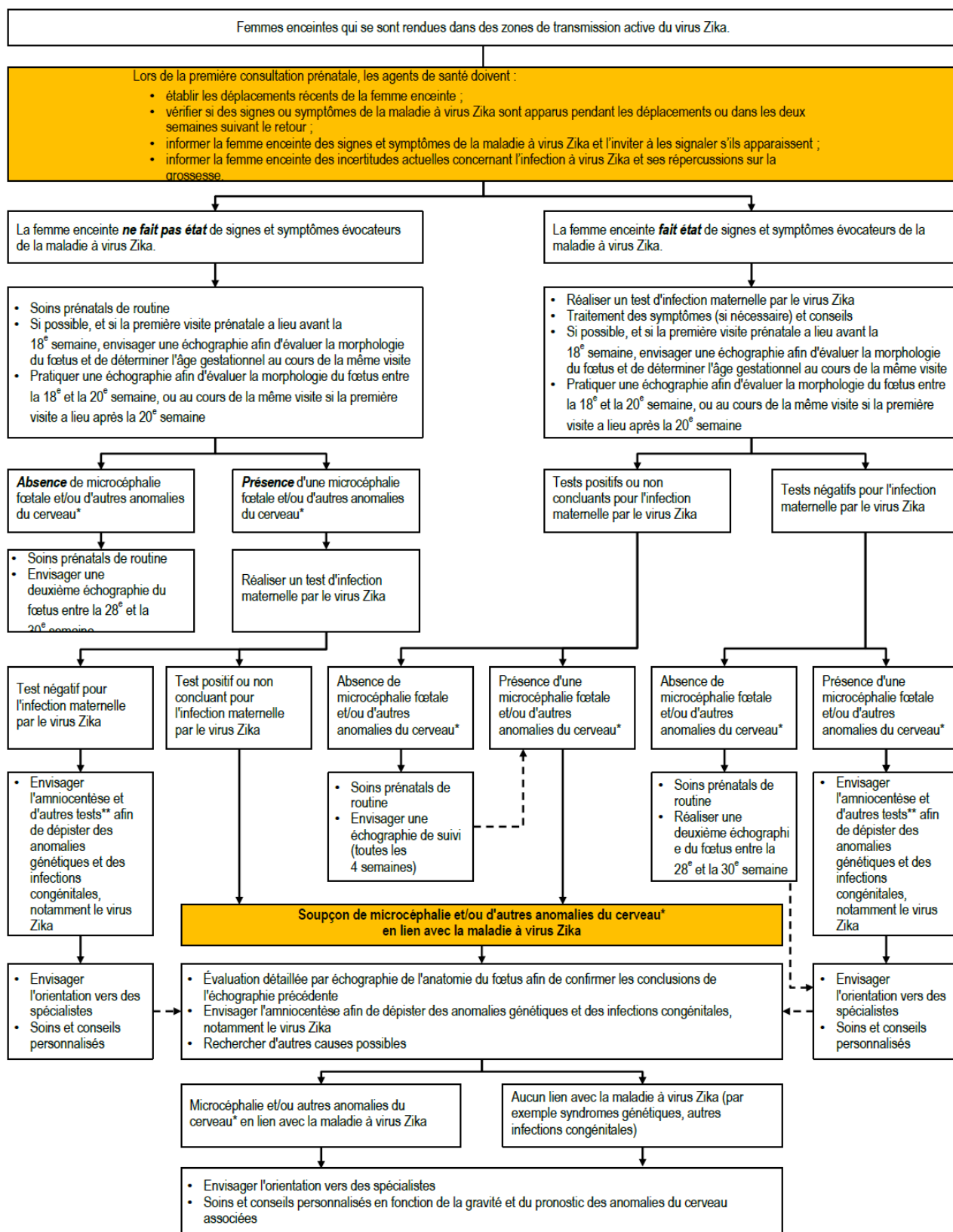
Les femmes enceintes atteintes d'une infection par le virus Zika confirmée ou présumée durant la grossesse doivent subir une série d'échographies (toutes les 3-4 semaines) sauf si séronégativité. Un dispositif spécifique concernant les infections à virus Zika pendant la grossesse et leurs conséquences pour les fœtus et les nouveau-nés a été mis en place en collaboration avec les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal.



* Notamment la ventriculomégalie, les calcifications, la sulcation et la gyrfication anormales, l'atrophie cérébrale, la dysgénésie du corps calleux, l'incapacité de visualiser différentes parties du cerveau, les anomalies cérébelleuses, la microphthalmie, les calcifications oculaires ou l'arthrogrypose.

** Syphilis, toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus et infection par *Herpes simplex*.

Figure 32 : Prise en charge de femmes enceintes vivant dans les zones où la transmission de virus Zika se poursuit d'après l'OMS [74].



* Notamment la ventriculomégalie, les calcifications, la sulcation et la gyrrification anormales, l'atrophie cérébrale, la dysgénésie du corps calleux, l'incapacité de visualiser différentes parties du cerveau, les anomalies cérébelleuses, la microphthalmie, les calcifications oculaires ou l'arthrogrypose.

** Syphilis, toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus et infection par Herpes simplex.

Figure 33 : Prise en charge de femmes enceintes qui se sont rendues dans les zones de transmissions actives du virus Zika d'après l'OMS [74].

4.3.2.3 Populations ayant des rapports sexuels

Compte tenu du risque de transmission sexuelle du virus Zika, l'OMS a émis le 7 Juin 2016 des recommandations, actualisées le 6 Septembre 2016 [68, 99].

« 1. Il incombe aux programmes sanitaires nationaux de veiller aux éléments suivants :

a. Toutes les personnes infectées par le virus Zika (hommes et femmes), ainsi que leurs partenaires sexuels (en particulier les femmes enceintes), devraient recevoir des informations sur les risques de transmission sexuelle du virus Zika, les mesures contraceptives et les pratiques sexuelles à moindre risque (report des premiers rapports sexuels, rapports sans pénétration, utilisation correcte et systématique de préservatifs masculins et ou féminins, et la réduction du nombre de partenaires sexuels) et se voir remettre des préservatifs.

b. Les femmes ayant eu des relations sexuelles non protégées et qui ne souhaitent pas être enceintes en raison des inquiétudes liées à l'infection par le virus Zika doivent disposer d'un accès aisé à des services de contraception d'urgence et de conseil.

c. Pour prévenir les issues fœtales défavorables de la grossesse, il convient que les hommes et les femmes en âge de procréer vivant dans des régions où la transmission locale du virus Zika est avérée soient correctement informés et conseillés afin d'envisager un report de la grossesse, et respectent les recommandations relatives à la prévention de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'autres infections sexuellement transmissibles et des grossesses non désirées (notamment l'usage systématique du préservatif).

2. Les partenaires sexuels des femmes enceintes vivant dans des régions où la transmission locale du virus Zika est avérée ou revenant de ces régions devraient adopter des pratiques sexuelles à moindre risque ou s'abstenir de toute activité sexuelle pendant toute la durée de la grossesse.

3. Il est fortement conseillé aux couples ou aux femmes qui envisagent une grossesse et qui reviennent de régions où la transmission du virus Zika est avérée d'attendre au moins huit semaines avant d'essayer de concevoir un enfant pour s'assurer que toute infection éventuelle par le virus Zika a disparu, ce délai devant être de six mois si le partenaire masculin a présenté des symptômes.

4. Les hommes et les femmes revenant de régions où la transmission locale du virus Zika est avérée devraient adopter des pratiques sexuelles à moindre risque ou envisager l'abstinence pendant au moins huit semaines après leur retour. La durée d'incubation exacte du virus Zika n'étant pas encore connue, cette recommandation se fonde sur la limite supérieure de la période d'incubation des *Flavivirus* apparentés, estimée à 14 jours. À cette période, on a ajouté une période correspondant à trois fois la durée maximale publiée de virémie après l'apparition des symptômes (11 jours), ainsi qu'une période supplémentaire pour tenir compte de la variabilité entre les systèmes immunitaires individuels. C'est également l'approche qui a été adoptée par les *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis d'Amérique.

a. En cas d'apparition de symptômes d'infection par le virus Zika avant ou pendant cette période, il est conseillé aux hommes d'adopter des pratiques sexuelles à moindre risque ou d'envisager l'abstinence pendant au moins six mois. La recommandation relative à l'usage du préservatif est une mesure de prudence fondée sur les informations actuellement disponibles. Au vu des données limitées sur la persistance du virus Zika dans le sperme, la période la plus longue de persistance de particules d'ARN du virus Zika détectables dans le sperme documentée à ce jour (62 jours après l'apparition des symptômes) a été multipliée par trois. Cette approche est conforme aux recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis d'Amérique. Il convient d'informer correctement les femmes de cette recommandation.

b. L'OMS ne recommande pas de procéder à des analyses systématiques du sperme pour détecter le virus Zika. Toutefois, on pourra proposer une analyse du sperme aux hommes symptomatiques à l'issue de la période de huit semaines après leur retour, selon la politique du pays.

5. En dehors des considérations concernant le virus Zika, l'OMS recommande de toujours respecter les pratiques sexuelles à moindre risque, en utilisant notamment les préservatifs de façon correcte et systématique pour prévenir le VIH, d'autres infections sexuellement transmissibles et les grossesses non désirées ».

4.4 Les systèmes de surveillance

Suite à l'apparition d'épidémies de grande ampleur et de complications embryofœtales et neurologiques sévères, l'OMS a déclaré le 1^{er} Février 2016 que le Zika constitue « une urgence de santé publique de portée internationale ».

Dans son avis du 2 février 2016, le Haut Conseil de la Santé Publique a recommandé la mise à déclaration obligatoire de l'infection biologiquement confirmée par le virus Zika. Ainsi, depuis Juin 2016, l'infection à virus Zika fait désormais partie des 33 maladies à déclaration obligatoire, de même que la Dengue, le Chikungunya, la Fièvre jaune... [100]. Cela, en raison des analogies en termes de vecteur (moustique *Aedes*) et surtout en raison de la nécessité d'une intervention urgente autour des cas en période virémique dans les zones d'implantation du vecteur pendant sa période d'activité.

La surveillance de l'infection à virus Zika a pour objectif de prévenir et limiter une circulation autochtone, guider les mesures de prévention et de contrôle et de continuer à acquérir des connaissances sur cette infection.

Pour cela, il est nécessaire de détecter l'introduction du virus Zika (cas importé) dans les zones où le vecteur est présent et actif et de détecter les cas autochtones. De plus, il est important de mener des actions de lutte anti-vectorielle autour des cas détectés afin de limiter la transmission autochtone et de mettre en œuvre les mesures de santé publique (information, prévention, prise en charge) notamment vis-à-vis des personnes à risque.

A cela vient s'ajouter la nécessité de détecter, recenser, décrire les infections à virus Zika chez les femmes enceintes et les infections néonatales à virus Zika ainsi que les formes graves mais aussi d'estimer le nombre de cas (importés, autochtones).

4.4.1 A l'international

Au plan international, de nombreuses institutions collaborent à la surveillance et procurent des données épidémiologiques. Ce sont notamment l'OMS (Organisation mondiale de la santé), la PAHO (Pan American Health Organisation : structure de l'OMS pour la région Amérique) et pour l'Europe l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control). Ils assurent :

- une surveillance sanitaire renforcée pour repérer tout cas suspect
- les interventions autour des cas pour éviter l'apparition de foyer épidémique
- la poursuite de l'information des professionnels de santé
- la mise en place des mesures dans les transports aériens (information des passagers, désinsectisation)
- la communication en direction du grand public et en particulier des femmes enceintes : rappel des mesures de prévention et de protection individuelle et collective

* Rôle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Le 1er février 2016, l'OMS qualifiait l'épidémie du virus Zika « d'urgence de santé publique de portée mondiale ». L'OMS aide les pays à endiguer la maladie à virus Zika en appliquant les mesures décrites dans le cadre stratégique de riposte. Elle collabore avec les pays pour :

- définir les recherches nécessaires sur la maladie à virus Zika et établir un ordre de priorité les concernant en réunissant les experts et les partenaires.
- renforcer la surveillance du virus Zika et des complications potentielles.
- renforcer les capacités de communication concernant les risques afin d'engager les communautés pour qu'elles comprennent mieux les risques associés au virus Zika et pour les aider à tenir leurs engagements en vertu du règlement sanitaire international.
- assurer une formation sur la prise en charge clinique, le diagnostic et la lutte antivectorielle, notamment par l'intermédiaire d'un certain nombre de centres collaborateurs de l'OMS.
- renforcer la capacité des laboratoires à détecter le virus.
- aider les autorités sanitaires à élaborer des stratégies de LAV visant à réduire les populations d'*Aedes*.
- préparer des recommandations concernant les soins cliniques et le suivi des personnes présentant des complications liées au virus Zika, en collaboration avec les experts et les autres organisations travaillant dans le domaine de la santé.

* Rôle du Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC)

Afin de renforcer la capacité de la Communauté et de ses États membres à protéger la santé humaine, l'ECDC a pour mission de déceler, évaluer et communiquer les menaces actuelles et émergentes provoquées par les maladies transmissibles.

Dans le cadre de sa mission, le Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies :

- recherche, recueille, rassemble, évalue et diffuse les données scientifiques et techniques pertinentes.
- donne des avis scientifiques et fournit une aide scientifique et technique, y compris en matière de formation.

- fournit en temps utile des informations à la Commission, aux États membres, aux agences communautaires et aux organisations internationales ayant des activités dans le domaine de la santé publique.
- procède à la coordination des réseaux européens opérant dans les domaines qui relèvent de la mission du Centre y compris les réseaux établis dans le prolongement d'activités exercées dans le domaine de la santé publique et soutenues par la Commission et gère les réseaux de surveillance spécialisés. Le Centre, la Commission et les États membres coopèrent afin de favoriser la cohérence effective entre leurs activités respectives.
- assure l'échange d'informations, de compétences et de meilleures pratiques et facilite la définition et l'exécution d'actions communes.

* Le Réseau International des Instituts Pasteurs (RIIP)

Présent dans 26 pays sur tous les continents, le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) réunit 33 établissements. Unis par des missions et des valeurs communes au bénéfice des populations, c'est un modèle unique de coopération en santé. Il rassemble au-delà de ses structures, une communauté humaine et scientifique mobilisée sur des priorités de santé tant locales qu'internationales. Implanté en particulier au cœur de nombreuses zones d'endémie, le RIIP a démontré à de multiples reprises son rôle majeur de sentinelle face aux émergences infectieuses. Il a pour mission de contribuer à l'amélioration de la santé humaine, en particulier face aux agents infectieux, par la recherche biomédicale, les activités de santé publique, la formation, l'innovation et le transfert technologique.

L'Institut Pasteur participe ainsi activement à la surveillance des maladies infectieuses. Il abrite 14 centres nationaux de référence (CNR), à Paris et à Lyon, appuyés par quatre CNR - laboratoires associés à l'Institut Pasteur de Guyane et neuf Centres Collaborateurs de l'Organisation Mondiale de la Santé (CCOMS) à Paris. Véritables observatoires des maladies transmissibles et laboratoires experts en microbiologie, ces centres regroupent les informations épidémiologiques concernant de nombreuses maladies infectieuses, surveillent l'état de santé des populations, conseillent les autorités sanitaires et alertent en cas de survenue d'un risque infectieux.



Figure 34 : Le RIIP mobilisé dans l'épidémie à virus Zika d'après l'institut pasteur [101]

4.4.2 Au niveau national et régional

Au niveau national, les acteurs de la surveillance sont le Centre National de Référence des arbovirus (CNR), les médecins cliniciens et les laboratoires hospitaliers et libéraux. Sur le terrain, la surveillance est conduite par les Agences Régionales de la Santé (ARS) et les Cellules interrégionales d'épidémiologies (Cires).

Les médecins cliniciens et les laboratoires se doivent de déclarer immédiatement tout cas d'infection à l'ARS par téléphone ou fax et de le notifier à l'aide de la fiche de notification [Annexe 4]. Cette fiche permet de documenter la clinique y compris la présence de formes graves, l'évolution, les expositions dans les 15 jours qui précèdent le début des signes, les déplacements dans les 7 jours après la date de début des signes et pour les femmes en âge de procréer, la notion de diagnostic d'infection à virus Zika pendant la grossesse ou lors d'une issue de grossesse.

La déclaration de chaque cas est anonyme et chaque personne dont la maladie est déclarée doit en être informée individuellement par son médecin. L'ARS met en place les mesures de prévention et transmet les déclarations obligatoires à Santé publique France. Puis les épidémiologistes, au niveau régional et national, centralisent les données, les analysent et les transmettent au pouvoir public avec des recommandations sur les mesures ou actions à mettre en place. Ils apportent aussi une expertise scientifique aux ARS pour les investigations épidémiologiques.

Le HCSP demande d'appliquer, dans le respect des indications, la déclaration obligatoire des infections à virus Zika aux seuls cas confirmés biologiquement, importés ou autochtones, hors période épidémique définie par PCR Zika positive sur sang, urine ou autre prélèvement (liquide cérébro-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement), sérologie positive IgM anti-Zika ou séroconversion ou augmentation de 4 fois le titre des IgG spécifiques.

Ainsi la détection d'un cas biologiquement confirmé se traduit par l'alerte immédiate de l'ARS. L'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) et la Direction Générale de la Santé (DGS) sont informés sans délai et une investigation épidémiologique approfondie est réalisée. L'ajout du Zika à la liste des maladies à déclaration obligatoire s'accompagne d'une communication aux professionnels de santé, au public, aux voyageurs et aux collectivités territoriales concernées. Des mesures de contrôle et de prévention complémentaires sont alors effectuées par les entomologistes.

Compte tenu de la situation épidémiologique de l'infection par le virus Zika dans les départements français d'Amérique (DFA) en 2016, le HCSP a recommandé d'élargir au Zika, dans chaque territoire, les mesures de surveillance pour les arboviroses émergentes comme celles existantes pour la dengue et le chikungunya.

Le dispositif de surveillance des arboviroses est adapté à la situation entomologique et épidémiologique des différents territoires nationaux. En effet le risque lié aux arboviroses dans les Antilles et en Guyane est totalement différent de celui de la métropole, de La Réunion et Mayotte.

Soit :

- pour les DFA : absence de déclaration obligatoire (DO) mais intégration aux Programmes de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies (PSAGE)
- pour les départements de l'Océan indien : procédure de DO et intégration dans le plan Orsec arboviroses (Organisation de la réponse de sécurité civile)
- pour la France métropolitaine : procédure de DO et intégration dans le dispositif de surveillance renforcée dans le cadre du Plan anti-dissémination de la dengue et du chikungunya.

* Dans les Départements Français d'Amérique

En niveau 1 (pour les Antilles) et 2 (pour les Antilles et Guyane), la surveillance repose sur le signalement sans délai à l'ARS par les professionnels de santé, tout « cas cliniquement évocateur de Zika ». En Guyane, la surveillance en niveau 1 repose sur le signalement à l'ARS par les professionnels de santé de tous les « cas groupés cliniquement évocateurs de Zika ». A partir du niveau 2, la surveillance des « cas cliniquement évocateurs de Zika » repose également sur le réseau de médecins sentinelles et les visites réalisées par SOS Médecins. A partir du niveau 3, le virus circulant sur un mode épidémique, il n'est plus utile d'identifier individuellement chaque « cas suspect ». La surveillance s'appuie uniquement sur le réseau de médecins sentinelles mis en place dans chaque territoire. En Martinique, cette surveillance est complétée par les données de SOS Médecins et en Guyane, par les données du réseau des Centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS).

La surveillance des « cas biologiquement confirmés de Zika » s'appuie sur le réseau constitué par les laboratoires du CNR des arbovirus (Marseille et Cayenne), des laboratoires hospitaliers, des laboratoires d'analyses et de biologie médicale qui sont préleveurs en ambulatoire (uniquement en niveau 1 et 2).

A partir de la phase 3, les passages aux urgences pour Zika et les éventuelles hospitalisations qui en découlent sont également surveillés par le réseau "OSCOUR" (Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences). Ces indicateurs complémentaires permettent une appréciation globale de l'ampleur de l'épidémie et sont utiles au suivi de l'activité par établissement.

Compte tenu des complications avérées, un système de surveillance des complications chez la femme enceinte a été mis en place. Une surveillance des cas de détection d'anomalies cérébrales incluant les microcéphalies a été mise en place en association avec les CPDPN (Centre Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal) et les responsables du registre de malformations congénitales.

La surveillance des syndromes de Guillain-Barré repose sur la survenue de ce syndrome à l'hôpital, puisque ces complications neurologiques conduisent a priori à l'hospitalisation en raison du déficit moteur ou sensitivo-moteur des membres voire de l'atteinte motrice des muscles respiratoires.

En niveau 3, une surveillance des certificats de décès portant la mention "Zika" est également mise en place.

* Dans les départements Français de l'Océan Indien

A la Réunion et à Mayotte, le dispositif de surveillance du Zika repose sur les principes de stratégie développés par l'avis du HCSP de juillet 2015 et sur le plan ORSEC (Organisation de la Réponse de Sécurité Civile) utilisé pour la surveillance et la lutte contre les arboviroses.

Les stratégies de surveillance épidémiologique et de contrôle sont structurées selon des phases opérationnelles correspondant à différentes situations épidémiologiques :

- Niveaux 1A et 1B (veille) : absence de cas autochtone, pas de circulation virale détectée
- Niveaux 2A et 2B (alerte) : transmission autochtone débutante
- Niveaux 3, 4 et 5 (épidémie)
- Maintien de la vigilance
- Fin d'épidémie

En niveaux de veille et d'alerte, la surveillance repose sur le signalement sans délai à l'ARS par les professionnels de santé de tous cas cliniquement évocateurs de Zika répondant à la définition de cas. Aux niveaux de veille, viennent s'ajouter des critères épidémiologiques pour la suspicion d'un cas de Zika : voyage dans un pays où le virus circule, dans les 15 jours précédant les premiers signes et/ou regroupement de plusieurs cas dans le temps et dans l'espace.

A partir du niveau 2B, la surveillance des cas cliniquement évocateurs de Zika repose également sur le réseau de médecins sentinelles.

A partir du niveau 3, le virus circulant sur un mode épidémique, il n'est plus utile d'identifier individuellement chaque cas suspect ni pour la surveillance ni pour la réponse. Pour des raisons d'efficience, la lutte anti-vectorielle se focalise essentiellement sur les zones de forte incidence et s'appuie uniquement sur le réseau de médecins sentinelles mis en place à la Réunion et à Mayotte.

La surveillance des cas biologiquement confirmés de Zika s'appuie sur le CNR associé des arbovirus (CHU de la Réunion – site Nord) et le laboratoire du Centre hospitalier de Mayotte qui réalisent le diagnostic biologique de l'infection à Zika, ainsi que sur l'ensemble des laboratoires hospitaliers et de ville qui réalisent des prélèvements.

A partir de la phase 2B, les passages aux urgences pour Zika et les éventuelles hospitalisations qui en découlent sont également surveillés via le réseau "OSCOUR". Ces indicateurs complémentaires permettent une appréciation globale de l'ampleur de l'épidémie, et sont utiles au suivi de l'activité par établissement.

La mise en place d'un système de surveillance spécifique à la détection d'anomalies cérébrales incluant les microcéphalies est en cours d'élaboration avec les médecins hospitaliers concernés par le suivi des grossesses à risque et les responsables du registre des malformations congénitales. De même, la mise en place d'un système de surveillance spécifique à la détection de SGB est en cours d'élaboration avec les médecins hospitaliers susceptibles de prendre en charge des patients atteints de ce syndrome.

En période épidémique, une surveillance des certificats de décès portant la mention "Zika" sera mise en place. Par ailleurs, le suivi de la mortalité totale réalisé en routine peut permettre de détecter une éventuelle augmentation inhabituelle.

* En France métropolitaine

Le moustique *Aedes albopictus* est implanté dans les départements métropolitains. Ainsi, il existe un risque de transmission locale de virus s'il est importé par des voyageurs infectés en phase virémique pendant la période d'activité attendue du moustique (du 1^{er} mai au 30 novembre). La DO doit être complétée par un dispositif de signalement accéléré des cas suspects mais aussi par l'investigation de tout cas importé (suspects et confirmés). L'objectif prioritaire est la détection précoce de tout cas suspect cliniquement. La surveillance de ces cas repose sur les médecins et les laboratoires des départements touchés par le vecteur. Ceux-ci effectuent un signalement immédiat des cas suspects importés de chikungunya, dengue et zika à l'ARS. Sans attendre la confirmation biologique, l'ARS effectue une investigation des cas suspects importés. Ce dispositif de détection précoce permet l'intervention rapide des services de lutte anti vectorielle (LAV) autour des cas potentiellement virémiques en zone de présence du moustique pour anticiper sur la transmission éventuelle des virus. Ces interventions périfocales sont complétées par la mise en œuvre d'une surveillance entomologique renforcée et d'actions de LAV de fond.

4.5 Prévention des cas autochtones en France métropolitaine

En métropole, le vecteur potentiel du virus Zika est le moustique *Aedes albopictus* aussi appelé « moustique tigre ». Le risque de transmission est lié à sa présence et à sa densité sur le territoire mais aussi, à la capacité du moustique à transmettre le virus.

Le risque de transmission du virus Zika, même en présence de vecteurs compétents, est extrêmement faible entre novembre et mai. Les moustiques adultes, les seuls en capacité de transmettre le virus, ne survivent pas à l'hiver du fait de leur durée de vie normale et du froid. Néanmoins, ce moustique persiste dans nos régions grâce à la capacité des œufs à entrer en diapause vers le mois de septembre.

Dans le sud de la France, les premières éclosions sont observées vers la mi-mars et il faut plusieurs semaines aux larves pour atteindre le stade adulte. Cette éclosion dépend en priorité de l'allongement de la durée du jour et dans une moindre mesure de l'augmentation de la température. Les premiers moustiques adultes, capables de transmettre le virus sont donc observés fin avril - début mai, en nombre très limité. Leur densité commence à représenter un risque pour la santé publique dans le courant du mois de mai, ce qui justifie de débiter la surveillance renforcée au début de ce mois.

En effet, chaque année depuis 2006, du 1^{er} mai au 30 novembre, Santé publique France coordonne la surveillance renforcée saisonnière du chikungunya et de la dengue dans les départements métropolitains colonisés par le moustique vecteur, en lien avec les ARS concernées. Depuis le 1^{er} Mai 2016, la direction générale de la santé a lancé le « plan anti-dissémination d'arboviroses en Métropole » qui inclut désormais la surveillance renforcée du virus Zika et prévoit différents niveaux de surveillance et d'alerte.

- Vert (stade 0-a) : état normal d'une situation où rien de particulier n'est à déclarer. Le dispositif de « veille sanitaire » permanent est en place, organisé autour des ARS et permet de détecter tout cas significatif, le plus rapidement possible.

- Jaune : un dispositif supplémentaire de veille est mis en place dans certains départements, en général motivé par la crainte d'une menace particulière. Il s'agit d'un dispositif de surveillance entomologique qui prévoit l'identification de zones sur une carte territoriale, sur lesquelles des observations sont effectuées sur le terrain tout au long de la saison et qui permettent de voir évoluer la présence de gîtes larvaires. Des gîtes naturels sont observés dans ces zones et des pièges pondoires y sont installés.
- Orange (stade 0-b) : le moustique « tigre » a été intercepté et authentifié de manière ponctuelle. Cependant, on ne peut pas dire s'il est implanté durablement ou s'il va pouvoir disparaître.
- Rouge (stade 1) : le moustique « tigre » est implanté et actif.
- Pourpre (stade 2) : réservée aux départements où un ou plusieurs cas de maladies « autochtones » (dengue ou chikungunya) sont recensés, avec plusieurs stades, propres aux phénomènes épidémiques :
 - Stade 2 : cas « isolé »
 - Stade 3 : cas de « foyer épidémique »
(à partir de 2 cas déclarés, groupés dans le temps et dans l'espace)
 - Stade 4 : cas de « plusieurs foyers humains distincts et autochtones »
 - Stade 5 : cas de « répartition diffuse de cas humains autochtones au-delà des foyers déjà individualisés ».

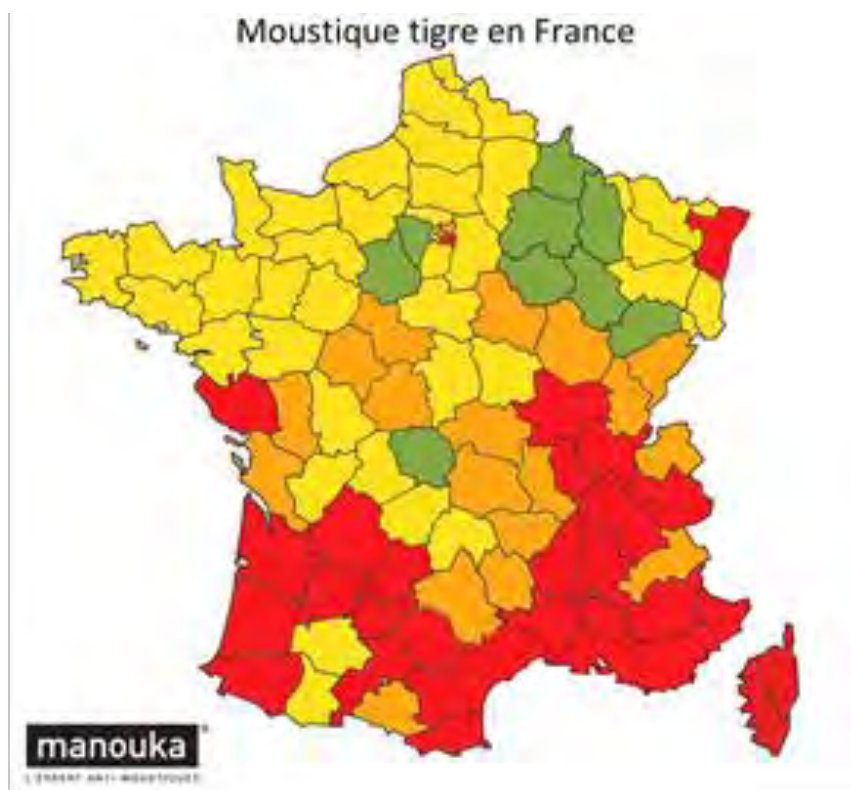


Figure 35 : Présence du moustique tigre en France métropolitaine en 2016, d'après Vigilance Moustique [55]

Ce plan a aussi pour objectif de détecter les cas importés de Zika, si des patients virémiques arrivent dans les zones infestées par *Aedes albopictus*. Entre le 1^{er} janvier et le 9 juin 2016, une infection à virus Zika a été confirmée biologiquement en métropole chez 460 personnes revenant de zone d'endémie, dont 10 femmes enceintes, mais aussi 2 cas de complications neurologiques ainsi que 5 cas d'infections par transmission sexuelle [100].

Ce plan permet de détecter d'éventuels foyers de transmission autochtone dans les départements où ce vecteur est implanté. En 2016, une accélération significative de la progression du moustique tigre a pu être observée en métropole. *Aedes albopictus* est présent dans 51 départements sur les 93 départements concernés par la saison des moustiques communs en France métropolitaine [Figure 35]. Ainsi, on en déduit qu'il existe un risque de transmission autochtone du virus Zika en métropole [55, 102].

30 départements ont en effet été placés en vigilance « rouges », le moustique tigre a donc été déclaré comme « implanté et actif ». 21 autres départements, où le moustique tigre avait déjà été intercepté ponctuellement dans les années précédentes, ont quant à eux été placés en vigilance « orange ». Or, les départements en vigilance « orange » passent le plus souvent au « rouge ». Ainsi, une attention particulière a été réservée aux zones sensibles.

Le plan anti-dissémination a donc étendu son dispositif de veille entomologique à 36 départements supplémentaires, portant à 87 départements la couverture du plan anti-dissémination d'arboviroses. Cette veille a été confiée à différentes EID (Ententes Départementales de Démoustication) : EID Méditerranée, EID Atlantique, EID Rhône Alpes, l'Agence Régionale de Santé en Corse et 2 associations d'entomologistes en Alsace (SLM 67 et les Brigades vertes du Haut-Rhin).

A chaque niveau de surveillance correspond un dispositif de réponse proportionnelle qui prévoit dans les territoires concernés :

- des procédures accélérées de détection de cas suspect
- des procédures de déclaration accélérée des cas avérés
- des actions d'information et d'alerte vers les professionnels de santé
- des dispositifs éventuels de désinsectisation coordonnés par les préfetures dans les périmètres concernés
- des actions de communication auprès du grand public, graduelles selon la proximité avec les cas déclarés.

C'est grâce à la performance de ce type de dispositif que les autorités sanitaires et les organismes en charge de la surveillance ont pu préserver jusqu'à maintenant la Métropole de ces menaces d'épidémie.

CONCLUSION

Comme la plupart des arbovirus, le virus Zika génère des cas asymptomatiques de la maladie. Toutefois, parmi ceux qui présentent des signes cliniques, une part non négligeable de complications graves fut détectée aussi bien chez des sujets infectés mais aussi chez des fœtus et nouveau-nés de mères infectées durant leur grossesse. En effet, la capacité du virus Zika à entraîner des Syndromes de Guillain-Barré ainsi que des malformations cérébrales chez le nouveau-né ont conduit l'OMS à déclarer le Zika comme « une urgence de santé publique internationale » en Février 2016. De plus, depuis Juin 2016, le virus Zika fait aussi partie des 33 maladies à déclaration obligatoire.

Une prise en charge des cas symptomatiques et des stratégies de prévention furent mises en place. La lutte contre le virus Zika repose sur une protection individuelle mais notamment sur une prophylaxie collective. La sensibilisation de tous est essentielle.

Des recommandations concernant les populations autochtones et les voyageurs ont donc été émises. De plus, la présence d'un des vecteurs en France métropolitaine est un facteur de risque d'émergence de la maladie. Des systèmes de surveillance mais aussi de lutte sont donc présent aussi bien au niveau régional, national et international.

Si depuis Novembre 2016, le Zika ne constitue plus une urgence de portée internationale, il reste un problème durable et important pour la santé publique. Ainsi, des recherches sont encore en cours afin d'approfondir nos connaissances sur la physiopathologie de ce virus.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PERNG G.C et CHEN W.J, Arboviral Encephalitis, Encéphalitis 2013, 6 : 75
- [2] VOUREC'H G, HALOS L, DESVARS A, Des animaux, des arbovirus et des hommes, Virologie 2009, 13 (2) : 67-72
- [3] PETRESEN L.R, BUSCH M.P, Transfusion-transmitted arboviruses, Vox Sanguinis 2010, 98 : 495-503
- [4] SHLOMIT P, SEMENZA J.C, El Niño and climate change-contributing factors in the dispersal of Zika virus in the Americas?, The Lancet 2016, 387 : 745
- [5] BIARDEAU B, Actualités sur les arboviroses, CAMIP.Info 2012, 1-13
- [6] RODHAIN F, Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses *In* Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Maladies infectieuses 2001, 8-062-A-10, 1-19
- [7] AUBRY P, GAUZERE B.A, Arboviroses tropicales, Médecine tropicale, Actualités 2015, 1-16
- [8] TOLU H, Arbovirus : Classification et répartition mondiale, CEMI 17 - Actualités sur les arboviroses, Institut Pasteurs 15 Mars 2012
- [9] Gozlan M. Zika : Histoire d'un virus émergent, Sciences et Avenir 2016
- [10] NHAN T.X, MUSSO D, Emergence du virus Zika, Virologie 2015, 19 (5) : 255-235
- [11] MACNAMARA F.N, Zika virus : a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1954, 48 (2) : 139-145
- [12] NHAN T.X, CAO-LORMEAU V.M, MUSSO. D, Les infections à virus Zika, Revue Francophone des Laboratoires 2014, 467 : 45-52
- [13] InVS, Dossiers thématiques : Maladies-infectieuses - Maladies à transmission vectorielle - Zika - données épidémiologiques, <http://invs.santepubliquefrance.fr/>
- [14] BAQUEY C, Le zika, la pandémie qui traverse l'Amérique latine expliquée en trois cartes », 21 janvier 2016, <http://la1ere.francetvinfo.fr/>
- [15] Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des droits des femmes, Point d'information sur la maladie à virus Zika dans les départements français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe) et à Saint-Martin, Communiqué de presse du 28 Janvier 2016

[16] HCSP, Avis du 5 Janvier 2016, revu le 20 Janvier 2016, relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 Juillet 2015, relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika 2016.

[17] MARTIN S, Etudiante en Santé Publique, spécialité modélisation en pharmacologie clinique et épidémiologie à Rennes. Graphique réalisé à partir des données publiées par Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE : Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, du N°01 du 7 Janvier 2016 au N°42 du 22 Décembre 2016

[18] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE, N°01 - 7 Janvier 2016

[19] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°03 - 21 Janvier 2016

[20] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°02 – 15 Janvier 2016

[21] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°04 – 29 Janvier 2016

[22] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°07 – 25 Février 2016

[23] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°12 – 31 Mars 2016

[24] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°19 – 19 Mai 2016

[25] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°39 – 20 Octobre 2016

[26] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°9 – 10 Mars 2016

[27] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°23 – 16 Juin 2016

[28] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°13 – 7 Avril 2016

[29] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°38 – 6 Octobre 2016

[30] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°41 – 24 Novembre 2016

- [31] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°05 – 4 Février 2016
- [32] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°16 – 28 Avril 2016
- [33] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°17 – 4 Mai 2016
- [34] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°40 – 10 Novembre 2016
- [35] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°42 – 22 Décembre 2016
- [36] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°20 – 26 Mai 2016
- [37] LEDRANS M, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio/CIRE ANTILLES GUYANE », N°28 – 21 Juillet 2016
- [38] ECDC, Current Zika transmission worldwide
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zikaoutbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx
- [39] OMS, La propagation du virus Zika entre 1947 et 2016
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/fr/>
- [40] WOLFE N.D, KILBOURN A.M, KARESH W.B et *al.* Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2001, 64 (5) : 310 - 316
- [41] VOROU R, Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide : what we know and what we should investigate urgently, International Journal of Infectious Diseases 2016, 48 : 85 - 9086
- [42] DIEME C, BECHAH Y, SOCOLOVSKI C et *al.* Transmission potential of Rickettsia felis infection by Anopheles gambiae mosquitoes, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) 2015, 112 (26) : 8088-8093
- [43] REVEST M, Zika, Dengue, Chikungunya, Paludisme : prévention et conseils à l'officine, Formation CHEM PharmagoraPlus le Dimanche 12 Mars 2017
- [44] OMS – Bureau régional de l'Europe, Les vecteurs du virus Zika et le risque de propagation dans la Région européenne de l'OMS

- [45] KRAEMER M.U.G, SINKA M.E, DUDA K.A *et al.* The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, *Elife*, 30 Juin 2015
<https://elifesciences.org/content/4/e08347v2/article-info>
- [46] BOUREE P, ZAMBON P, ENSAF A, *Aedes albopictus* : un moustique multifonction, *Formation - Mise au point - Option bio*, 519 : 13-16
- [47] ECDC - Mosquito maps "Current know distribution"
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx
- [48] <http://www.biogents.com>
- [49] Orange County Mosquito Control Office, Zika prevention in orange country
<http://www.orangecountyfl.net/FamiliesHealthSocialSvcs/MosquitoSafety/ZikaPreventioninOrangeCounty.aspx>
- [50] <http://www.zones-humides.eaufrance.fr/moustiques-zones-humides>
- [51] TERRIEN V, Les Culicidés : transmission vectorielle des infections et parasitoses à l'homme, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de NANTES, Faculté de Pharmacie, 29 Septembre 2008, 40 : 15-19
- [52] EID Méditerranée, Les moustiques en général
<http://www.moustiquetigre.org/>
- [53] IFMT-MS, Moustiques vecteurs généralités, Paludisme – Entomologie 2007
- [54] LEUNG A, SAEKI J, Le dérèglement du climat, facteur d'expansion de Zika et autres virus, 19 Avril 2016
<http://www.centrepressaveyron.fr/archives/le-dereglement-du-climat-facteur-d-expansion-de-zika-et-autres-virus-DTCP997015>
- [55]<http://vigilance-moustiques.com/moustiques-en-france/moustiques-communs-en-france/la-saison-des-moustiques/>
- [56] HADDOW A.D, SCHUH A.J, YASUDA C.Y *et al.* Genetic characterization of zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage, *PLoS Neglected Tropical Disease* 2012, 6 (2) : 1-7
- [57] FAYE O, FREIRE C.C.M aye O,IAMARINO A *et al.* Molecular evolution of zika virus during its emergence in the 20(th) century, *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014, 8 (1) : 1-10
- [58] SIROHI D, CHEN Z, SUN L *et al.* The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus, *American Association for the Advancement of Science* 2016

- [59] SAGAR A, Zika Virus, Structure, Genome, Symptoms, Transmission, Pathogenesis, Diagnosis, Microbiology Info 2015
<http://www.microbiologyinfo.com/zika-virus-structure-genome-symptoms-transmission-pathogenesis-diagnosis/>
- [60] GABELLA F, Le Zika : arrivée d'une nouvelle arbovirose en Polynésie Française, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de BORDEAUX, U.F.R Des Sciences Pharmaceutiques, 11 Mars 2016, 35 : 18-19
- [61] MUSSO D, GUBLER D.J, Zika virus, Clinical Microbiology Reviews 2016, 29 (3) : 498
- [62] REKHA M.M, KUMAR A.B, MUBEENA T et al. A short review on Zika Virus past, present strategies and future prospectives, PharmaTutor 2016, 4 (7) : 21-24
- [64] LEDERMANN JP, GUILLAUMOT L, YUG L *et al.* Aedes hensilli as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses, PLOS Neglected Tropical Diseases 2014, 8 (10) : 1-9
- [65] CABIE A, ABEL S, Histoire naturelle de l'infection à virus Zika, Bulletin de veille sanitaire CIRE ANTILLES – CIRE GUYANE, Décembre 2016, 4 : 3-7
- [66] HAMEL R, DEJARNAC O, WICHIT S *et al.* Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells, Journal of Virology 2015, 89 : 8880-8896
- [67] TANG H, HAMMACK C, OGDEN S.C *et al.* Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth, Cell Stem Cell 2016, 18 (5) : 587-590
- [68] OMS, Prévention de la transmission sexuelle du virus Zika, Lignes directrices provisoires actualisées, 7 Juin 2016, WHO/ZIKV/MOC/16.1 Rev.2
- [69] FOY B.D, KOBYLINSKI K.C, FOY J.L *et al.* Probable Non Vector borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA, Emerging Infectious Diseases 2011, 17 (5) : 880-882
- [70] BARTHEL A, GOURINAT A.C, CAZORLA C *et al.* Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus ? Clinical Infectious Diseases 2013, 57 (3) : 415-417
- [71] Center for Disease Control and prevention, Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding-Michigan, Morb Mortal Wkly Rep 2002, 51 (39) : 877-878
- [72] CIRE ANTILLES – GUYANE, Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, Situation épidémiologique, Le point épidémio, N°01 du 7 Janvier 2016 au N°42 du 22 Décembre 2016
- [73] EI COSTA H, GOUILLY J, MANSUY J.M *et al.* ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy, Scientific reports 2016, Volume 6, Article 35296
- [74] OMS, Prise en charge de la grossesse dans le context de l'infection à virus Zika, Lignes directrices provisoires - Mise à jour le 13 Mai 2016, WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1

- [75] Yitades Gebre, Nikkiah Forbes, Teshome Gebre
Asian Pacific Journal of Tropical Biomedecine, Volume 6, Issue10, 2016 “Zika virus infection, transmission, associated neurological disorders and birth abnormalities: A review of progress in research, priorities and knowledge gaps Yitades” p. 815–824
- [76] OMS, Garantir un approvisionnement en sang sûr et suffisant pendant les flambées de virus Zika, Lignes directrices provisoires - Février 2016, WHO/ZIKV/HS/16.1
- [77] MALLET H., VIAL A.L, MUSSO D, Bilan de l'épidémie à virus Zika survenue en Polynésie française entre octobre 2013 et mars 2014. De la description de l'épidémie aux connaissances acquises après l'évènement. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire Juillet 2016, 20-21 : 367-373
- [78] EFS, <https://dondesang.efs.sante.fr/>
- [79] PILLONEL J, PATY M.C, SEPTFONS A *et al.* Évaluation du risque qu'un don de sang soit infecté par le virus Zika en France métropolitaine suite à une contamination sexuelle liée à des voyageurs revenant d'une zone touchée par ce virus (Amérique du Sud, Amérique Centrale et Caraïbes), <http://www.santepubliquefrance.fr>
- [80] Ministère chargé de la santé – Inpes – InVS – CNR des arbovirus, Infection à virus Zika, Document destiné aux professionnels de santé - État des connaissances : décembre 2015, W-0134-001-1512
- [81] MUSSO D, ROCHE C, NHAN T.X *et al.* Detection of zika virus in saliva, Journal of Clinical Virology 2015, 68 : 53- 55.
- [82] GOURINAT A.C, O'CONNOR O, CALVEZ E *et al.* Detection of zika virus in urine, Emerging Infectious Diseases 2015, 21 (1) : 84-86.
- [83] MEANEY-DELMAN D, ODUYEBO T, POLEN K.N.D *et al.* Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women, Obstetrics and Gynecology 2016, 128 (4) : 724-730.
- [84] OLIVEIRA D.B.L ALMEIDA F.J, URIGON E.L *et al.* Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection, The New England Journal of Medicine 2016, 375 (12) : 1202-1204.
- [85] DOWD K.A, DE MASO C.R, PELC R.S *et al.* Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus - Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype, Cell Reports 2016, 16 (6) : 1485-1491.
- [86] Haute Autorité de Santé, Détection du virus Zika par RT-PCR dans le sang et les urines, Argumentaire HAS - Service évaluation des actes professionnels, Mars 2016.
- [87] PIOCHE C, CASSADOU S, BARRAU M, Caractéristiques épidémiologiques des cas confirmés de Zika aux Antilles et en Guyane de décembre 2015 à juin 2016, Bulletin de veille sanitaire CIRE ANTILLES – CIRE GUYANE, Décembre 2016, 4 : 14 -19

- [88] DUB T, CAO-LORMEAU V.M, MALLET H.P *et al.* Virus Zika et Syndrome de Guillain-Barré en Polynésie française, Bulletin de veille sanitaire CIRE ANTILLES – CIRE GUYANE, Décembre 2016, 4 : 32 -34
- [89] CDC, Mesure du périmètre crânien, Riposte du CDC face au virus Zika, 2 Septembre 2016.
- [90] Centre d'Investigation Clinique (CIC) Antilles-Guyane, Inserm 1424, Etudes observationnelles des conséquences de l'infection à virus Zika au cours de la grossesse pendant l'épidémie des territoires français d'Amérique de l'année 2016, Bulletin de veille sanitaire CIRE ANTILLES – CIRE GUYANE, Décembre 2016, 4 : 31 – 32
- [91] CAUMES E, CAMUS D, Zika, sexe, et moustiques... La transmission sexuelle du virus complique la surveillance épidémiologique et la prévention, Recommandations sanitaires pour les voyageurs, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 31 Mai 2016.
- [92] HAS, Recommandations sanitaires pour les voyageurs, à l'attention des professionnels de santé, BEH 2016, 59-63
- [93] OMS, Définitions de cas provisoires, Maladie à virus Zika, 12 février 2016, WHO/ZIKV/SUR/16.1
- [94] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scolopendres et hyménoptère) – Version du 1^{er} Mars 2016.
- [95] CLERE N, La délivrance des répulsifs anti-moustiques à l'officine, Actualités pharmaceutiques 2016, 556 : 33 -36
- [96] CABIE A, Le point sur la vaccination contre le virus Zika, Bulletin de veille sanitaire CIRE ANTILLES – CIRE GUYANE, Décembre 2016, 4 : 7
- [97] ANSES, Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle, Rapport d'expertise collective – Edition scientifique, Novembre 2011, Saisine « Insecticides de LAV » 2009-SA-0338.
- [98] EID Méditerranée, Mode opératoire des traitements de lutte anti-vectorielle (LAV), Juillet 2014
- [99] OMS, Prévention de la transmission sexuelle du virus Zika, Lignes directrices provisoires actualisées, 6 Septembre 2016, WHO/ZIKV/MOC/16.1 Rev.3
- [100] InVS, Santé publique France, Deux nouvelles maladies à déclaration obligatoire - Flash info, Maladies infectieuses, Juin 2016, 21 : 4 - 6
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Maladies-a-declaration-obligatoire/Liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>

[101] <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/zika>

[102] Vigilance moustique, La Saison des moustiques 2016 a commencé dans 93 départements dont 51 concernés par le moustique tigre, Communiqué du 26 Juillet 2016.

* Vidéo :

FONTANET A, Médecin épidémiologiste à l'Institut Pasteur, Zika, le point sur l'épidémie, Science actualités, 25 Mars 2016

http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/science-actualites/detail/news/zika-le-point-sur-lepidemie/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=6a7a7ec7a907b725562c042e3a3751ef

PERES G, DESENNE P, LETANG F, Invasion de moustique, Documentaire présenté par France 5, diffusé le 25/06/2016.

ANNEXES

Annexe 1 : Kits commerciaux permettant la détection par RT-PCR du virus Zika et possédant ou en cours d'acquisition d'un marquage CE.

Nom du dispositif	Fabricant	Marqué CE ? (date)	NOTICE					
			Type d'échantillon	Procédure d'extraction mentionnée ?	Mode opératoire mentionné ?	Liste des autres dispositifs à utiliser précisée ?	Sensibilité et spécificité analytiques mentionnées ?	Etudes cliniques (sensibilité et spécificité diagnostiques) mentionnées ?
Real Star® Zika Virus	Altona (Allemagne)	OUI 27/01/16	Non précisé	QIAamp Viral RNA® (QIAGEN)	OUI	OUI	1) OUI 0,61 copie/µl d'éluat 2) Plusieurs autres souches virales testées	NON
FTD Zika Virus®	Fast-Track-diagnostics (Luxembourg)	NON (en cours)	Sérum, urine, salive (pas de plasma sur tube hépariné)	OUI	OUI	OUI	NON	NON
Eurobioplex Zika Virus® v2.0	Eurobio (France)	NON (en cours)	Non précisé	InnuPREP Blood RNA® kit (Eurobio) ou autre	OUI	OUI	OUI 30 copies/µl d'éluat 2) Spécificité non précisée	NON
LightMix Modular Zika Virus FAM®	TIB - Molbiol (Allemagne) Distributeur ROCHE	NON (en cours)	Sang, plasma, urine	Modular Dx Extraction Protocols	OUI	OUI	1) <1 copie/µl d'éluat 2) Bonne spécificité évoquée mais non détaillée	NON



MALADIE À VIRUS ZIKA

CONSEILS AUX VOYAGEURS

 Le virus ZIKA circule dans de nombreux pays¹, notamment en Amérique latine et dans les départements français d'Amérique. Il se transmet d'homme à homme par l'intermédiaire d'une piqûre de moustique du genre Aedes. De rares cas de transmission du virus par voie sexuelle ont été reportés.

Avant de vous rendre dans un des pays concernés

- **Prenez connaissance** de la fiche « Conseils aux voyageurs » du pays concerné sur le site du ministère des Affaires étrangères¹ et du dossier « Maladie à virus Zika » sur le site du ministère chargé de la santé².
- **Si vous êtes enceinte**, il est recommandé d'envisager un report de votre voyage, sinon consultez impérativement votre médecin traitant ou votre gynécologue avant le départ.

Sur place ou dans les 12 jours suivant votre retour

- **Suivez les recommandations des autorités locales ;**
- **Adoptez les mesures de protection individuelle** contre les moustiques (port de vêtements longs et couvrants, utilisation de répulsifs³, de moustiquaires, climatisation...);
- **Si vous êtes enceinte**, soyez particulièrement attentive et renforcez les mesures de protection individuelle. N'ayez pas de relation sexuelle sans protection pendant toute la durée de votre grossesse. Après votre retour, signalez à votre médecin votre séjour en zone épidémique.

Si vous avez des symptômes évocateurs du Zika :

- une éruption cutanée avec ou sans fièvre, même modérée ;
- et au moins deux signes parmi les suivants : yeux rouges, douleurs des articulations, douleurs musculaires.

➤ **Consultez rapidement un médecin, en particulier si vous êtes enceinte.**

Informations

1 - Conseils aux voyageurs
www.diplomatie.gouv.fr/fr/consells-aux-voyageurs/consells-par-pays/

3 - Liste des répulsifs
social-sante.gouv.fr/repulsifs-moustiques

2 - Dossier "Maladie à virus Zika"
social-sante.gouv.fr/virus-zika



Annexe 3 : Affiche retrouvée dans les aéroports rappelant les mesures de précautions et les conduites à tenir.

Vous arrivez dans une région où des cas de Zika, de chikungunya et de dengue ont été signalés.



Évitez de vous faire piquer par des moustiques pour vous protéger et protéger votre entourage



VÊTEMENTS LONGS



REPULSIFS ANTIMOUSTIQUES



DIFFUSEURS ÉLECTRIQUES



MOUSTIQUAIRES

Éruption cutanée avec ou sans fièvre, douleurs articulaires, douleurs musculaires, conjonctivite
consultez un médecin et continuez à vous protéger contre les piqûres de moustiques



- Respectez les mesures de protection contre les piqûres de moustiques,
- Consultez en cas de symptômes,
- Assurez-vous du bon suivi de votre grossesse.

Collectivité
Territoriale
Martinique



www.ars.martinique.solidarite.fr

Annexe 4 : Fiche de notification de cas d'infection au 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 : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____																																																														
Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____ Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____																																																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Confirmation biologique</th> <th>Dates</th> <th>Positif</th> <th>Négatif</th> <th>Séro-conversion</th> <th>Multiplication par 4</th> <th>Non faite</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">RT-PCR</td> <td>Sang</td> <td>___/___/___</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Urines</td> <td>___/___/___</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Autres : _____</td> <td>___/___/___</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IgM</td> <td>Sang</td> <td>___/___/___</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Autres : _____</td> <td>___/___/___</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IgG</td> <td>Sang</td> <td>___/___/___</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Autres : _____</td> <td>___/___/___</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>			Confirmation biologique		Dates	Positif	Négatif	Séro-conversion	Multiplication par 4	Non faite	RT-PCR	Sang	___/___/___	☐	☐	-	-	☐	Urines	___/___/___	☐	☐	-	-	☐	Autres : _____	___/___/___	☐	☐	-	-	☐	IgM	Sang	___/___/___	☐	☐	-	-	☐	Autres : _____	___/___/___	☐	☐	-	-	☐	IgG	Sang	___/___/___	☐	☐	☐	☐	☐	Autres : _____	___/___/___	☐	☐	☐	☐	☐
Confirmation biologique		Dates	Positif	Négatif	Séro-conversion	Multiplication par 4	Non faite																																																							
RT-PCR	Sang	___/___/___	☐	☐	-	-	☐																																																							
	Urines	___/___/___	☐	☐	-	-	☐																																																							
	Autres : _____	___/___/___	☐	☐	-	-	☐																																																							
IgM	Sang	___/___/___	☐	☐	-	-	☐																																																							
	Autres : _____	___/___/___	☐	☐	-	-	☐																																																							
IgG	Sang	___/___/___	☐	☐	☐	☐	☐																																																							
	Autres : _____	___/___/___	☐	☐	☐	☐	☐																																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">ZIKA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Critères de notification</td> </tr> <tr> <td colspan="2">RT-PCR Zika positive sur sang, urine ou autre prélèvement (liquide cérebro-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement...)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">OU sérologie positive IgM anti-Zika</td> </tr> <tr> <td colspan="2">OU séroconversion</td> </tr> <tr> <td colspan="2">OU multiplication par 4 du titre des IgG spécifiques</td> </tr> </tbody> </table>			ZIKA		Critères de notification		RT-PCR Zika positive sur sang, urine ou autre prélèvement (liquide cérebro-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement...)		OU sérologie positive IgM anti-Zika		OU séroconversion		OU multiplication par 4 du titre des IgG spécifiques																																																	
ZIKA																																																														
Critères de notification																																																														
RT-PCR Zika positive sur sang, urine ou autre prélèvement (liquide cérebro-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement...)																																																														
OU sérologie positive IgM anti-Zika																																																														
OU séroconversion																																																														
OU multiplication par 4 du titre des IgG spécifiques																																																														
Clinique Présence de signes cliniques ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Si oui, date de début des signes : ___/___/___ <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> Eruption cutanée ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Fièvre >38°5 ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Hyperhémie conjonctivale ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Céphalées ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Arthralgies ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Myalgies ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Douleurs rétro-orbitaires ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Œdèmes des extrémités ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Autre(s), précisez : _____ </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> FORMES COMPLIQUÉES Syndrome de Guillain-Barré ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Paralysie flasque aiguë ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Méningite ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Encéphalite ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Autre(s), précisez : _____ </td> </tr> </table> Pour les femmes enceintes, au moment des signes cliniques, terme en semaine d'aménorrhée (SA) : _____			Eruption cutanée ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Fièvre >38°5 ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Hyperhémie conjonctivale ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Céphalées ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Arthralgies ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Myalgies ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Douleurs rétro-orbitaires ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Œdèmes des extrémités ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Autre(s), précisez : _____	FORMES COMPLIQUÉES Syndrome de Guillain-Barré ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Paralysie flasque aiguë ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Méningite ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Encéphalite ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Autre(s), précisez : _____																																																										
Eruption cutanée ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Fièvre >38°5 ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Hyperhémie conjonctivale ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Céphalées ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Arthralgies ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Myalgies ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Douleurs rétro-orbitaires ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Œdèmes des extrémités ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Autre(s), précisez : _____	FORMES COMPLIQUÉES Syndrome de Guillain-Barré ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Paralysie flasque aiguë ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Méningite ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Encéphalite ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Autre(s), précisez : _____																																																													
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 ☐ Avortement spontané (< 22 SA) ☐ Nouveau-né sans vie (≥ 22 SA) ☐ Interruption volontaire de grossesse (< 14 SA) ☐ Nouveau-né vivant avec anomalies ou malformations, terme (en SA) : _____ ☐ Interruption médicale de grossesse, terme (en SA) : _____ ☐ 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) : Séjour à l'étranger : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Si oui, précisez le(s) pays : _____ Date de retour ___/___/___ Séjour 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 virémique) Séjour 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 (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D. 3113-7 du Code de la santé publique) - Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 12 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Agence nationale de santé publique (Santé publique France)

Université de Nantes



Faculté de Pharmacie Serment

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Le Doyen de la Faculté

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : PERRICHET Cécilia, Johanna

Titre de la thèse : Le virus Zika : état des connaissances en 2016

Résumé de la thèse :

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus du genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Transmis majoritairement par des piqûres de moustiques infectés du genre *Aedes*, d'autres modes de transmissions du virus à l'Homme existent. L'adaptation du vecteur *Aedes* à un cycle urbain met en évidence sa capacité d'émergence dans les zones tropicales, inter tropicales mais aussi tempérées.

Isolé en 1947, le ZIKV s'est largement répandu sur la planète au cours des dernières décennies et fut à l'origine de nombreuses épidémies. Si la maladie Zika était considérée comme bénigne, l'apparition d'inquiétantes complications telles que des syndromes de Guillain Barré et des microcéphalies lors des épidémies de Zika en Polynésie Française et au Brésil ont alerté face à la gravité de cette arbovirose. L'émergence rapide du Zika sur de nouveaux territoires en Amérique et dans les départements Français d'Amérique a conduit l'OMS à déclarer cette arbovirose comme une urgence de santé publique internationale en 2016. Ainsi, cette année marque un tournant dans la recherche et dans les stratégies de diagnostic, de prévention et de surveillance du Zika.

MOTS CLÉS : VIRUS ZIKA (ZIKV), AEDES, EPIDEMIE, SYNDROMES DE GUILLAIN BARRE, MICROCEPHALIES, ARBOVIROSE.

JURY :

PRÉSIDENT : Mme Virginie FERRE, PU-PH de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Berthe-Marie IMBERT, PU-PH de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Isabelle LEJEUNE et Mme Florence RENAUDINEAU,
Pharmacien, 19 Avenue de la Martellière
44 230 SAINT SEBASTIEN S/ LOIRE

Adresse de l'auteur :

Quartier Coulanges

97 211 RIVIERE-PILOTE