

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

2017

Thèse n°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 15 décembre 2017 à POITIERS
par Monsieur LEAU David
né le 23 avril 1989 à Niort (79)

**L'infection par le virus Zika
et sa prévention**

Composition du jury :

Président : Monsieur Lévêque Nicolas, Professeur de Virologie, Codirecteur de thèse

Directeur de thèse : Madame Imbert Christine, Professeur en Parasitologie

Membres : Mademoiselle Laurent Karine, Docteur en pharmacie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Enseignante Contractuelle en Anglais

- ELLIOT Margaret

Maître de Langue - Anglais

- DHAR Pujasree

Poste d'ATER

- FERRU-CLEMENT Romain

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- PELLETIER Barbara

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements à mon codirecteur de thèse, le Pr Nicolas Lévêque. Je le remercie notamment pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, pour ses nombreux conseils, son soutien et sa disponibilité. Je le remercie de me faire l'honneur de présider le jury.

Mes remerciements s'adressent également à mon directeur de thèse, le Pr Christine Imbert, pour avoir accepté de diriger ma thèse et pour avoir pris le temps d'examiner mon travail.

Je remercie tout particulièrement Karine, pour sa relecture et pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie infiniment ma chérie, Joa, d'être à mes côtés chaque jour depuis tant d'années. Merci pour son aide, son soutien précieux, sa patience et pour tout son amour.

Je tiens sincèrement à remercier mes parents, Philippe et Eliane, pour m'avoir motivé, soutenu et encouragé tout au long de mes études. Merci d'avoir toujours été présent pour moi et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Enfin, un grand merci à mes amis pharma, Agathe, Camille, Karine, Laurent, Thomas, et les autres avec qui j'ai partagé les bancs de la faculté, et sans qui ces années n'auraient pas été les mêmes. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, en espérant qu'il y en ait plein d'autres.

Table des matières

Introduction

Partie 1 : Le virus Zika

I / Histoire et situation épidémiologique en 2017

- A) Histoire ancienne
 - 1) Découverte du virus Zika
 - 2) Premières infections humaines prouvées par le virus Zika
 - 3) Situation épidémiologique jusqu'en 2007 : un virus confiné à certaines régions d'Afrique et d'Asie
- B) Histoire récente
 - 1) Epidémie de 2007 en Micronésie
 - 2) Epidémie de 2013 en Polynésie française
 - 3) Epidémies de 2015-2016
 - a. Situation en Amérique du Sud
 - 1. Situation au Brésil
 - 2. Situation dans les autres pays d'Amérique du Sud
 - b. Situation en Amérique du Nord
 - c. Situation en France dans les DOM-TOM
 - d. Situation en Europe
 - 1. Situation en France métropolitaine
 - 2. Situation dans les autres pays d'Europe

II / L'agent pathogène

- A) Classification
- B) Structure
- C) Structure génomique
- D) Diversité génétique

III / Transmission du virus

- A) Transmission vectorielle
 - Le Vecteur
 - 1) Classification
 - 2) Mode de vie
 - 3) Réservoirs
 - 4) Cycle de transmission
 - 5) Compétence vectorielle
- B) Autres modes de transmission
 - 1) Transmission sanguine
 - 2) Transmission fœtale
 - 3) Transmission sexuelle
 - 4) Transmission salivaire
 - 5) Transmission par le lait maternel

- 6) Transmission par morsures de singes

IV / Physiopathologie de l'infection

V / Clinique de l'infection par le virus Zika et ses complications

- A) Manifestations cliniques de l'infection «classique»
- B) Complications fœtales
 - 1) Définition de la microcéphalie
 - 2) Lien entre l'infection par le virus Zika et la microcéphalie
 - a. Épidémiologie des cas de microcéphalie
 - b. Éléments diagnostiques liant l'infection par le virus Zika et la microcéphalie
 - c. Lien entre stade de grossesse lors de l'infection et risque de microcéphalie
 - d. Mécanisme de la transmission fœtale
 - 3) Autres complications fœtales
- C) Complications chez l'adulte
 - 1) Définition du syndrome de Guillain Barré
 - 2) Lien entre le virus Zika et le syndrome de Guillain-Barré
 - a. Lien épidémiologique
 - b. Lien physiopathologique
 - 3) Autres complications chez l'adulte

VI / Diagnostic biologique

- A) Éléments biologiques autres que virologiques permettant le diagnostic
- B) Diagnostic virologique
 - 1) Stratégie globale
 - 2) Outils du diagnostic virologique direct
 - 3) Outils du diagnostic indirect sérologique

Partie 2 : Mesures de lutte contre l'épidémie

I / Actions sanitaires mises en place

- A) Prévention *via* la lutte antivectorielle
 - 1) Méthodes de prévention classiques
 - 2) Méthodes de prévention alternatives
 - a. L'irradiation gamma
 - b. L'utilisation de bactéries
 - c. La modification génétique
- B) Prévention des autres modes de transmission du virus Zika
- C) Recommandations particulières aux femmes enceintes
- D) Recommandations aux voyageurs et aux personnes résidant en zone d'endémie

II / Prévention vaccinale

- A) Défis de la prévention vaccinale du virus Zika
- B) Différents types de vaccins envisagés

III/ Traitements

Partie 3 : Perspectives

I/ Perspective d'évolution de la dissémination du virus et de la situation épidémiologique du virus Zika

- A) Perspectives d'évolution de l'épidémie actuelle sur le continent américain
- B) Risque d'importation et de transmission du virus Zika en Europe

II/ Rôles du pharmacien d'officine

Conclusion

Bibliographie

Introduction :

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus, appartenant au genre *Flavivirus*, principalement transmis par les moustiques du genre *Aedes*.

Depuis sa découverte en Ouganda en 1947, et jusqu'à ces dix dernières années, le virus était connu pour provoquer des infections sporadiques bénignes, avec seulement un nombre réduit de cas humains décrits dans la littérature.

Il demeurait, de surcroît, confiné à certaines régions d'Afrique et d'Asie, le long d'une ligne équatoriale étroite.

Cependant, en 2007, la première épidémie majeure due au ZIKV a eu lieu dans l'île de Yap en Micronésie, ce qui a marqué le début de l'expansion soudaine et inattendue de ce virus en dehors de l'Afrique et de l'Asie.

Le virus s'est, en effet, propagé en Polynésie française d'octobre 2013 à mars 2014, touchant 11% de la population (environ 28 000 cas), avant d'atteindre le Brésil en 2015.

Depuis son introduction au Brésil, le ZIKV s'est répandu dans plus de 45 pays et territoires à travers l'Amérique du Sud et l'Amérique Centrale, ainsi que dans les Caraïbes.

A la suite de cette épidémie, des cas importés, liés aux voyages, ont été signalés en Europe et en Amérique du Nord.

Par ailleurs, outre la transmission vectorielle, l'épidémie de Polynésie française a mis en évidence des modes de transmission alternatifs inconnus jusqu'alors, telles que la transmission périnatale, et la possible transmission transfusionnelle du ZIKV.

La transmission sexuelle a également été démontrée à la suite des récentes épidémies.

Au-delà de l'expansion géographique du virus et de la découverte de nouveaux modes de transmission, le ZIKV a aussi surpris par la survenue de formes cliniques graves jamais décrites auparavant.

En effet, les infections par le virus Zika sont généralement asymptomatiques, ou peuvent présenter des manifestations cliniques bénignes sous forme d'éruptions maculo-papuleuses fébriles.

Toutefois, lors de l'épidémie polynésienne de ZIKV, il a été constaté pour la première fois de nouvelles complications chez l'adulte, avec une augmentation significative de l'incidence des cas de syndromes de Guillain-Barré.

De surcroît depuis l'épidémie de 2015 au Brésil, le virus Zika est associé à de graves anomalies congénitales, et notamment des cas de microcéphalie.

En raison de la taille de l'épidémie actuelle, et de la gravité des complications congénitales associées, l'OMS a déclaré le virus Zika comme urgence de santé publique de préoccupation internationale le 1^{er} février 2016.

En réponse, il y a eu de la part de la communauté scientifique mondiale une explosion des recherches sur la compréhension et les mesures de contrôle du ZIKV.

Partie 1 : Le virus Zika

I / Histoire et situation épidémiologique en 2017

A) Histoire ancienne

1) Découverte du virus Zika

Le virus Zika a été identifié, pour la première fois, en avril 1947 dans la forêt Zika en Ouganda, de laquelle il tire son nom (1).

La découverte de ce virus s'est faite de manière fortuite grâce au réseau de surveillance de la Fièvre jaune en Ouganda, dirigé par l'Institut de recherche sur la Fièvre jaune à Entebbe.

Dans le cadre de cette surveillance, des scientifiques britanniques et américains avaient placé des espèces asiatiques de macaques rhésus (*Macaca mulatta*) dans des cages sentinelles installées au sommet de plates-formes au niveau de la canopée dans la forêt Zika.

Les macaques rhésus sentinelles ayant présenté une fièvre ont été conduits au laboratoire d'Entebbe pour être placés en observation, au cours de laquelle des échantillons de sérum ont été prélevés puis injectés à deux groupes de souris albinos, par voie intra-cérébrale pour l'un, et par voie intra-péritonéale pour l'autre.

Le groupe de souris ayant reçu le sérum par voie intra-péritonéale n'a montré aucune maladie, alors que les souris inoculées par voie intra-cérébrale sont tombées malades 10 jours après l'inoculation. L'examen des tissus cérébraux prélevés chez les souris malades a conduit à l'isolement de plusieurs virus, parmi lesquels un nouveau virus a été découvert à partir de l'échantillon provenant du singe n°766. Cette souche virale 766 isolée par les chercheurs George Dick, Stuart Kitchen et Alexander Haddock a été nommée Zika.

Le fait que le ZIKV « africain » ait été isolé chez un singe rhésus asiatique impliquait une adaptation rapide du virus des singes africains aux espèces de singes asiatiques (phénomène de saut d'espèces). Cette adaptabilité du ZIKV a pu contribuer à sa transmission ultérieure.

Par la suite, le virus Zika a été isolé pour la seconde fois en janvier 1948, à partir d'un lot de moustiques *Aedes africanus* capturés dans la forêt Zika (1).

De plus, des anticorps anti-ZIKV ont été détectés dans les sérums recueillis à partir de plusieurs individus résidant dans la même zone.

En effet, une enquête sérologique menée en 1952 sur des habitants des régions voisines a montré que 6,1% d'entre eux présentaient des anticorps spécifiques contre le ZIKV (1,2).

La détection de ces anticorps anti-ZIKV suggère vraisemblablement que le virus circulait déjà dans la population humaine. Cependant, aucun cas de maladie clinique chez l'Homme n'avait été rapporté. Cette circulation préexistante du virus Zika dans la population humaine reste toutefois hypothétique du fait de l'absence de spécificité prouvée du test d'anticorps utilisé à l'époque laissant supposer des phénomènes possibles de réactivité croisée avec d'autres Flavivirus.

2) Premières infections humaines prouvées par le virus Zika

Après la découverte du virus chez le singe, les premiers cas d'infection par le ZIKV chez l'Homme ont été identifiés en 1952 en Ouganda et en Tanzanie (2,3).

Par la suite, 6 cas ont également été rapportés au Nigeria en 1953 (4).

3) Situation épidémiologique jusqu'en 2007 : un virus confiné à certaines régions d'Afrique et d'Asie

Au cours des six décennies qui ont suivi sa découverte en Ouganda, le virus Zika s'est lentement propagé à d'autres régions d'Afrique, puis à l'Asie du Sud-Est.

La présence du ZIKV a été mise en évidence à l'occasion d'infections humaines sporadiques et de petites épidémies en Afrique et en Asie :

- Par isolement du virus chez l'Homme :
 - En Ouganda et en Tanzanie en 1952 (2,3)
 - Au Nigéria en 1953(4), en 1968 (5), puis en 1971 et 1975 (6)
 - En République centrafricaine en 1968 (7,8)
 - Au Sénégal en 1990(9)
 - Au Gabon en 2007 (10)
 - Au Cambodge en 2010 (11)
- Par études de séroprévalence chez l'Homme :
 - En Ouganda (2), et en Tanzanie (12) en 1948
 - A Bornéo (13), en Indonésie (14), en Malaisie (13,15) en 1951
 - En Inde en 1952 (16)
 - En Egypte en 1953 (17)
 - En Thaïlande et au Vietnam en 1954 (15)
 - En Ethiopie (18), au Gabon (19,20), au Kenya (21,22), en Somalie (21) en 1967
 - Au Nigéria en 1968 (5,23,24)
 - En Sierra Leone en 1972 (25)
 - Au Gabon en 1975 (19)
 - Au Pakistan en 1980 (26)
 - En Indonésie en 1977 et 1978 (27)
 - En République centrafricaine en 1979 (7)
 - Au Cameroun en 2010 (28)

En 1981, seulement 14 cas d'infection aiguë avaient été rapportés dans la littérature médicale (29).

Ces éléments ont apporté des preuves de la diffusion et de la distribution du ZIKV durant la seconde moitié du 20^{ème} siècle.

Ils confirment également le confinement du ZIKV à certaines régions d'Afrique et d'Asie.

B) Histoire récente

Au cours de la dernière décennie, le ZIKV s'est largement répandu à travers les îles du Pacifique avant d'arriver au Brésil en 2015, ce qui a conduit à une épidémie généralisée en Amérique du Sud.

L'image douce d'un virus à l'origine d'une infection a- ou paucisymptomatique sans forme sévère ni complication a alors radicalement changé au cours du 21^{ème} siècle avec les épidémies à grande échelle de Micronésie en 2007, de Polynésie française en 2013 et l'épidémie actuelle en Amérique du Sud associées à des cas d'infections sévères.

1) Epidémie de 2007 en Micronésie

La première épidémie de grande ampleur documentée due au virus Zika a été rapportée en 2007 sur l'île de Yap (Etats fédérés de Micronésie, Pacifique). Elle a duré 4 mois, et a marqué la première apparition du ZIKV en dehors de l'Afrique et de l'Asie.

On a d'abord soupçonné la Dengue d'être la cause de cette épidémie. Toutefois, après des tests sérologiques et moléculaires, il a été montré que le ZIKV était à l'origine de cette épidémie (30).

Une enquête, réalisée du 1^{er} avril au 31 juillet 2007, a associé une recherche active des cas d'infection accueillis dans les structures de santé ainsi qu'une étude de séroprévalence dans la population générale à partir d'un échantillon aléatoire de 200 foyers (29).

La recherche active a identifié 185 cas évocateurs d'une infection par le ZIKV dans 9 des 10 municipalités de l'île, dont 49 cas (26%) ont été confirmés virologiquement et 59 (32%) étaient des cas cliniquement et épidémiologiquement probables.

L'enquête a permis d'estimer que 5 005 des 6 892 résidents de l'île de Yap, âgés de 3 ans et plus auraient été infectés lors de cette épidémie, soit une prévalence de l'infection par le ZIKV estimée à 73%. Le taux d'attaque était de 14,6 pour 1000 habitants.

La proportion de patients asymptomatiques lors de cette épidémie a été estimée à 81% (29).

Les symptômes observés ont été ceux d'une infection classique par le virus Zika, et aucun décès ou hospitalisation associé au ZIKV n'a été signalé.

Une caractérisation génétique du ZIKV ayant émergé en Micronésie, a suggéré qu'il provenait d'Asie du Sud-Est et appartenait donc au lignage asiatique (8), ce qui est corroboré par la proximité géographique de l'île avec des zones de transmission connue du ZIKV en Asie (Indonésie et Malaisie).

Au cours de cette épidémie, 12 espèces de moustiques appartenant à 4 genres ont été identifiés comme des vecteurs potentiels du ZIKV, parmi lesquelles *Ae. hensilli* qui a notamment été suspecté d'être le principal vecteur du ZIKV, car il était l'espèce prédominante sur l'île (29). Cependant lors de cette épidémie, le ZIKV n'a jamais été isolé à partir de cette espèce de moustique, ni à partir de pools d'autres espèces de moustiques moins abondantes sur l'île de Yap.

2) Epidémie de 2013 en Polynésie française

La Polynésie française (PF) est une zone d'endémie de Dengue (DENV) où des épidémies dues aux quatre sérotypes se succèdent régulièrement.

En octobre 2013, alors que la PF connaissait une nouvelle épidémie de Dengue avec co-circulation des sérotypes 1 et 3 (31), les autorités sanitaires ont été saisies à la suite de signalements de cas de syndromes éruptifs différents des «syndromes dengue-like» habituels et pour lesquels la recherche de Dengue était négative.

Le 29 octobre 2013 l'Institut Louis-Malardé de Tahiti identifie formellement le ZIKV comme l'agent étiologique de ce syndrome éruptif (32).

L'épidémie s'est alors rapidement étendue jusqu'à toucher l'ensemble des 5 archipels de la PF. Elle durera d'octobre 2013 à avril 2014, et finalement, le nombre de cas sera estimé à environ 28 000, soit 11 % de la population (33,34).

Après le déclenchement de la maladie dans sa forme classique, des cas de complications neurologiques et de microcéphalies ont commencé à apparaître.

Lors de cette épidémie, 72 cas de complications neurologiques graves ont été notifiés (35).

C'était la première fois que des cas neurologiques potentiellement associés à Zika étaient décrits. Aucun décès n'a néanmoins été rapporté.

Après l'épidémie, la PF a reconnu 17 cas de microcéphalie chez des nouveau-nés, alors que les années précédentes le nombre moyen de cas était de 0 à 2 cas de microcéphalie par an (36).

Des analyses phylogénétiques ont démontré que la souche ayant émergé en PF était étroitement liée aux souches isolées au Cambodge en 2010 et sur l'île de Yap en 2007 (32).

Ces résultats corroborent les conclusions antérieures d'une expansion du lignage asiatique de ZIKV.

Au cours de cette épidémie, plusieurs espèces de moustiques ont été identifiées comme vecteurs du virus Zika, parmi lesquelles, *Ae. aegypti* déjà connu pour transmettre ce virus, et identifié comme principal vecteur de la Dengue en PF.

Ae. polynesiensis (principal vecteur de la filariose lymphatique en PF) a également été suspecté d'être un vecteur du ZIKV en PF (37).

Cette épidémie s'est ensuite propagée à d'autres îles du Pacifique : Nouvelle-Calédonie, les îles Cook, Vanuatu et les îles Salomon, l'île de Pâques, ainsi qu'au Cap-Vert (Figure 1).

Des cas d'infections à ZIKV importés de PF ont été décrits en France métropolitaine (38), en Norvège (39), en Italie (40) et au Japon (41), de même qu'un cas importé des îles Cook en Australie (42) (Figure 1).

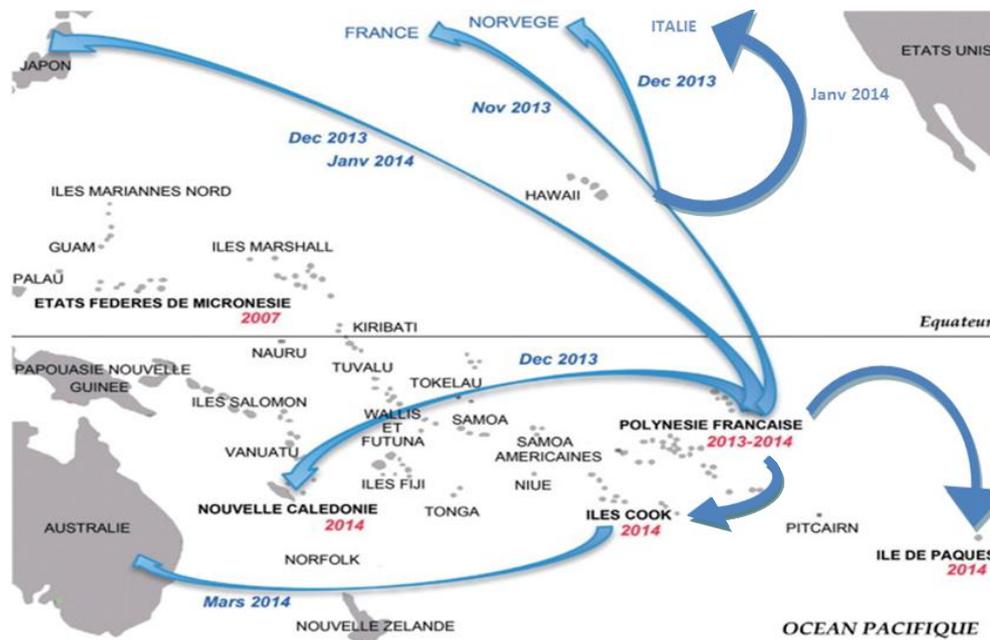


Figure 1 : Émergence du ZIKV dans la région Pacifique.

(Adapté de Nhan et al, 2014, (37))

Une première épidémie due au virus Zika s’est ensuite développée en Nouvelle-Calédonie de janvier à août 2014, à la suite de cas importés de PF (fin novembre 2013).

Lors de celle-ci, 1 400 cas d’infection à ZIKV ont été confirmés par RT-PCR(43,44).

En janvier 2015, il y a eu une reprise de circulation du virus en Nouvelle-Calédonie, la situation devenant à nouveau épidémique en mai 2015 (45).

Deux autres épidémies ont également été déclarées en février 2014 aux îles Cook et à l’île de Pâques (33).

Sur l’île de Pâques, entre janvier et mai 2014, 51 cas d’infection à ZIKV ont été confirmés. L’analyse phylogénétique a révélé que la souche la plus étroitement liée à celle qui sévissait sur l’île de Pâques était celle de Polynésie française (46).

3) Epidémies de 2015-2016

a. Situation en Amérique du Sud

1. Situation au Brésil

A partir de février 2015, de nombreux signalements de maladies fébriles éruptives ont commencé à émaner de sept États du Nord-Est du Brésil.

Le premier cas confirmé d’infection par le virus Zika a été identifié en mars 2015 (47).

En mai 2015, le Ministère de la santé du Brésil a confirmé la transmission autochtone du ZIKV dans les États de Bahia et Rio Grande do Norte.

En effet, en mai 2015, 17 cas d’infection par le ZIKV ont été confirmés par trois États : Bahia (8 cas), Rio Grande do Norte (8 cas) et São Paulo (1 cas) (48).

Il s’agissait de la première flambée épidémique due au ZIKV sur le continent américain.

Des études phylogénétiques ont montré que la souche la plus proche de celle ayant émergée au Brésil était la souche de Pf et, appartenait donc au lignage asiatique (49).

Après son introduction, le virus Zika s'est propagé rapidement à une grande partie du Brésil. Ainsi le 15 juillet 2015, l'épidémie s'était propagée dans 12 États (50), et au 1^{er} décembre 2015 elle s'étendait à 18 États (51) (Figure 2).



Figure 2 : Etats du Brésil ayant rapporté des cas confirmés d'infections par le virus Zika au 22 décembre 2015.

(Source : Ministère de la Santé ; Brésil, (52))

Après le déclenchement de la maladie dans sa forme classique, des cas de complications neurologiques chez l'adulte ont commencé à apparaître dès juillet 2015.

De plus, l'épidémie au Brésil a été marquée par la description de complications néonatales de l'infection maternelle à type de microcéphalies, jusque là non décrites dans la littérature médicale.

En plus des cas de microcéphalie, les autorités sanitaires brésiliennes ont commencé à identifier d'autres anomalies néonatales telles que des malformations ostéomusculaires, visuelles et des altérations auditives.

Enfin, au 2 février 2017, 11 décès liés à l'infection par le ZIKV avaient été enregistrés au Brésil depuis le début de l'épidémie (53).

Le Brésil est le pays qui a rapporté le plus grand nombre de cas d'infections par le ZIKV depuis le début de l'épidémie. Le ministère brésilien de la santé a estimé pour l'année 2015 entre 440 000 et 1 300 000 cas d'infections par le virus Zika (54).

2. Situation dans les autres pays d'Amérique du Sud

Après son émergence au Brésil, le virus Zika s'est propagé à travers l'Amérique du Sud en commençant par la Colombie, en octobre 2015, puis, en s'étendant en novembre 2015 au Suriname, au Paraguay, et au Venezuela.

Elle s'est, de surcroît, propagée à l'Amérique Centrale dès novembre 2015, en s'installant au Salvador et au Guatemala. Les îles des Caraïbes ont également été touchées par cette épidémie.

En effet, la transmission locale du ZIKV a été détectée en décembre 2015 en Martinique et, à partir de janvier 2016, en Haïti (55).

Face à la situation épidémiologique, le 1^{er} février 2016, l'OMS a déclaré que l'épidémie de ZIKV était une «urgence de santé publique de portée internationale » (56).

Au 9 mars 2017, la transmission autochtone du virus Zika a été confirmée dans 48 pays et territoires d'Amérique du Sud, des Caraïbes et d'Amérique Centrale (57) (Figure 3, Tableau 1) :

- Amérique du Sud : Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Equateur, Guyane, Paraguay, Pérou, Suriname, Uruguay, Venezuela.
- Caraïbes : Antigua et Barbuda, Bahamas, Barbade, Cuba, République dominicaine, Dominique, Grenade, Haïti, Jamaïque, Saint Christophe et Niévès, Saint Vincent et les Grenadines, Sainte Lucie, Trinité et Tobago, îles appartenant au Royaume-Unis (Anguilla, îles Caïmans, Montserrat, îles Turks et Caïcos, îles vierges britanniques), DOM-TOM français (Guadeloupe, Martinique, Saint Barthélemy, Saint Martin), îles appartenant aux Pays-Bas (Aruba, Bonaire, Curaçao, Sint Maarten), îles appartenant aux États-Unis (Porto Rico, Iles vierges).
- Amérique Centrale : Belize, Costa Rica, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, Salvador.

En Amérique latine, le Mexique a également connu des cas d'infection par le ZIKV.

En effet, dès novembre 2015, il annonçait la détection de la transmission locale du virus (55).

Au 9 mars 2017, le Mexique connaissait 8 113 cas confirmés d'infections, auxquels s'ajoutait un cas de syndrome congénital associé à l'infection par le ZIKV (58).

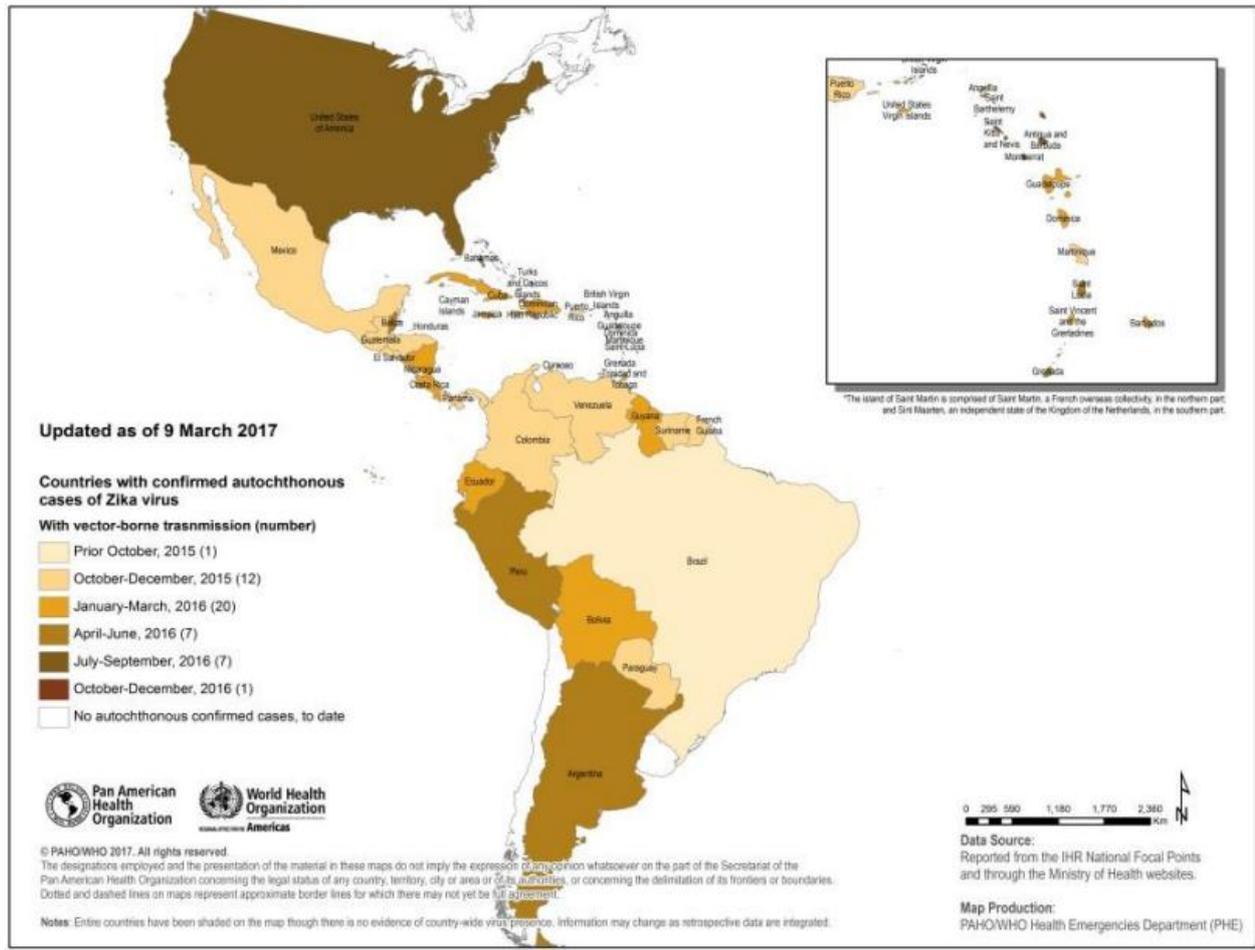


Figure 3 : Evolution de la situation épidémiologique dans les Amériques de 2015 à 2017.
 (Source : PAHO/OMS, (57))

Tableau 1 : Nombre de cas d'infection par Zika et de syndromes congénitaux associés à ZIKV sur le continent américain depuis 2015.

(Source : PAHO/OMS, (58))

Country/Territory	Autochthonous cases ^a		Imported cases	Incidence Rate ^b	Deaths among Zika cases ^c	Confirmed congenital syndrome associated with Zika virus infection ^d	Population X 1000 ^{e,f}
	Suspected	Confirmed					
North America							
Bermuda	0	0	6	0,00	0	0	71
Canada	0	0	473	0,00	0	1	36 284
United States of America ¹	0	222	4 813	0,07	0	52	325 296
Subtotal	0	222	5 292	0,06	0	53	361 651
Latin America and the Caribbean							
Latin America							
Mexico ²	0	8 113	15	6,31	0	1	128 624
Central American Ishtmus							
Belize	816	73	0	239,62	0	0	371
Costa Rica	6 131	1 743	32	161,32	0	2	4 881
El Salvador ³	11 523	51	0	188,29	0	4	6 147
Guatemala ⁴	3 464	890	0	26,11	0	37	16 674
Honduras	32 105	298	0	395,64	0	2	8 190
Nicaragua	0	2 060	3	33,31	0	2	6 184
Panama ⁵	3 762	897	42	116,77	0	5	3 990
Subtotal	57 801	6 012	77	137,42	0	52	46 437
Latin Caribbean							
Cuba	0	187	58	1,64	0	0	11 392
Dominican Republic ⁶	4 896	345	0	48,94	0	54	10 708
French Guiana ⁷	10 320	483	10	3914,13	0	17	276
Guadeloupe ⁷	30 845	382	0	6615,89	0	14	472
Haiti ⁸	2 955	5	0	27,12	0	1	10 916
Martinique ⁷	36 680	21	0	9267,93	0	22	396
Puerto Rico ⁹	0	39 339	137	1068,70	5	12	3 681
Saint Barthelemy ⁷	990	61	0	10510,00	0	0	10
Saint Martin ⁷	3 215	200	0	9486,11	0	1	36
Subtotal	89 901	41 023	205	345,56	5	121	37 887
Andean Area							
Bolivia (Plurinational State of)	837	192	4	9,38	0	14	10 971
Colombia ¹⁰	97 404	9 802	0	220,36	0	128	48 650
Ecuador ¹¹	2 785	929	15	22,50	0	0	16 506
Peru ¹²	1 952	879	22	8,86	0	0	31 970
Venezuela (Bolivarian Republic of) ¹³	59 787	2 413	1	197,35	0	0	31 518
Subtotal	162 765	14 215	41	126,76	0	142	139 615
Brazil ¹⁴	215 635	130 840	0	165,34	11	2 386	209 553
Southern Cone							
Argentina ¹⁵	2 251	28	29	5,17	0	2	44 060
Chile	0	0	33	0,00	0	0	18 131
Paraguay ¹⁶	650	14	0	9,87	0	2	6 725
Uruguay	0	0	1	0,00	0	0	3 444
Subtotal	2 901	42	63	4,07	0	4	72 360
Non-Latin Caribbean							
Anguilla	28	22	1	294,12	0	0	17
Antigua and Barbuda	465	14	2	509,57	0	0	94
Aruba	880	34	7	801,75	0	0	114
Bahamas	0	25	3	6,33	0	0	395
Barbados	699	46	0	255,14	0	0	292
Bonaire, St Eustatius and Saba ¹⁷	0	343	0	1372,00	0	0	25
Cayman Islands	217	31	10	427,59	0	0	58
Curacao	2 589	1 259	0	2582,55	0	0	149
Dominica	1 150	79	0	1660,81	0	0	74
Grenada ¹⁸	335	112	0	402,70	0	1	111
Guyana	0	37	0	4,79	0	0	773
Jamaica	7 371	203	0	269,73	0	0	2 808
Montserrat	18	5	0	460,00	0	0	5
Saint Kitts and Nevis	549	33	0	1098,11	0	0	53
Saint Lucia	822	50	0	528,48	0	0	165
Saint Vincent and the Grenadines	508	83	0	579,41	0	0	102
Sint Maarten (Dutch part) ¹⁹	247	147	0	938,10	0	0	42
Suriname	2 767	723	0	636,86	4	4	548
Trinidad and Tobago	0	718	1	52,52	0	3	1 367
Turks and Caicos Islands	175	25	3	384,62	0	0	52
Virgin Islands (UK)	74	52	0	360,00	0	0	35
Virgin Islands (US)	1 063	992	2	1995,15	0	0	103
Subtotal	19 957	5 033	29	338,53	4	8	7 382
TOTAL	548 960	205 500	5 722	75,18	20	2 767	1 003 509

b. Situation en Amérique du Nord

En Amérique du Nord, les Bermudes, le Canada et les États-Unis ont connu des cas d'infection par le ZIKV, lors de l'épidémie récente.

En effet, le 9 mars 2017, les Bermudes comptaient 6 cas d'infection par le ZIKV chez des voyageurs de retour de zones endémiques (58).

A la même date, le Canada connaissait 473 cas importés d'infection par le virus Zika.

Il convient de préciser qu'actuellement, au Canada, tout comme aux Bermudes aucune transmission autochtone du virus n'a été détectée.

Aux États-Unis, le virus s'est propagé, en commençant par les États libres associés (Porto Rico, îles Vierges des États-Unis).

En effet, pour la première fois, le 30 décembre 2015, les États-Unis ont détecté la transmission locale du ZIKV à Porto Rico (55).

Au 9 mars 2017, Porto Rico enregistrait 39 339 cas confirmés d'infection par ZIKV, 12 cas de syndromes congénitaux liés au ZIKV, et 5 décès liés à l'infection.

De plus, l'épidémie actuelle s'est également propagée aux îles Vierges des États-Unis, qui signalent, au 9 mars 2017, 992 cas confirmés et 1 063 cas suspects d'infection à ZIKV (58).

Après la détection du ZIKV dans certains de leurs territoires, les États-Unis ont signalé des cas d'infections sur leur propre sol.

Tout d'abord, le ZIKV a été détecté chez des voyageurs de retour de zones endémiques. Ainsi, entre le 1^{er} janvier 2015 et le 8 mars 2017, 4 813 cas importés d'infection ont été signalés (59).

Puis dans un second temps, les États-Unis ont connu l'apparition sur leur sol de foyers locaux de transmission du ZIKV.

C'est ainsi que le 29 juillet 2016, les autorités sanitaires américaines confirmaient les 4 premiers cas de transmission autochtone du ZIKV en Floride.

Puis, au 8 mars 2017, ce nombre atteignait 215 cas autochtones d'infection à ZIKV (59).

De plus, à Brownsville au Texas, le département des services de santé signalait, le 28 novembre 2016, le premier cas d'infection locale par le ZIKV.

Au 8 mars 2017, 6 cas autochtones d'infection par le ZIKV avaient été décrits au Texas (59).

Au total, entre le 1^{er} janvier 2015 et le 8 mars 2017, les États-Unis ont signalé 5 109 cas d'infection à ZIKV sur leur sol, dont 221 cas de transmission autochtone (59).

De plus, au 9 mars 2017, 52 cas de syndromes congénitaux liés à l'infection par le ZIKV ont été signalés (58), et les autorités sanitaires américaines ont également rapporté 45 cas de transmission sexuelle du virus (59).

c. Situation en France dans les DOM-TOM (54)

L'épidémie actuelle en Amérique du Sud s'est également étendue à certains Départements Français d'Amérique (DFA) tels que la Martinique, la Guadeloupe, la Guyane, Saint-Martin et Saint-Barthélemy.

- Martinique :

Les premiers cas d'infection par le ZIKV ont été détectés en Martinique en décembre 2015 (S2015-51).

Au 9 mars 2017, la Martinique enregistrait 36 680 cas suspects d'infection par le ZIKV sachant que les derniers cas biologiquement confirmés ont été identifiés en février 2017 (S2017-05), sur une population de 383 911 habitants (recensement de 2014) (58).

Parmi les 36 680 cas, 21 cas d'infection par le ZIKV ont été confirmés par RT-PCR.

Depuis l'émergence du ZIKV en Martinique, plusieurs cas de complications neurologiques ont été détectés chez le fœtus et chez l'adulte.

Actuellement, les indicateurs recueillis par le dispositif de surveillance montrent que la circulation du ZIKV reste très faible sur l'ensemble de la Martinique.

La situation épidémiologique de la Martinique correspond à la phase 4 du PSAGE (programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies), c'est-à-dire en « fin d'épidémie ».

- Guadeloupe :

En Guadeloupe, les premiers cas d'infection à ZIKV ont été détectés en janvier 2016 (S2016-03). Au 9 mars 2017, la Guadeloupe comptait 30 845 cas suspects d'infection par le ZIKV, dont 382 ont été confirmés par RT-PCR, sur une population de 400 186 habitants (recensement de 2014) (58).

Depuis l'émergence du ZIKV en Guadeloupe, plusieurs cas de complications neurologiques, à la fois chez le fœtus et l'adulte, ont été détectés.

Depuis le 10 novembre 2016, la Guadeloupe est en phase 4 du PSAGE « fin d'épidémie ».

Le dernier cas biologiquement confirmé par RT-PCR a été identifié au cours de la première semaine de janvier 2017 (S2017-01).

- Guyane :

Les premiers cas d'infection par le ZIKV ont été détectés en Guyane en décembre 2015.

Au 9 mars 2017, la Guyane comptabilisait 10 320 cas suspects d'infection par le ZIKV, dont 483 cas confirmés par RT-PCR, sur une population de 252 338 habitants (recensement de 2014) (58).

Depuis l'arrivée du virus Zika en Guyane, plusieurs cas de complications neurologiques liées à l'infection par le ZIKV ont été détectés, à la fois chez le fœtus et l'adulte.

- **Ile de Saint-Martin** :

Le ZIKV est apparu sur l'île en janvier 2016 (S2016-03).

Au 9 mars 2017, l'île de Saint-Martin connaissait 3 215 cas suspects d'infection par le ZIKV, dont 200 ayant été confirmés par RT-PCR, sur une population de 35 107 habitants (recensement de 2014) (58).

Depuis l'émergence du ZIKV sur l'île de Saint-Martin, un cas de complication neurologique autre qu'un SGB a été enregistré et aucune malformation congénitale n'a été détectée.

L'épidémie a pris fin à Saint-Martin en décembre 2016 (S2016-52) et la situation épidémiologique de l'île correspond actuellement à la phase 4 du PSAGE.

Néanmoins, des cas cliniquement évocateurs sont encore observés en consultation par les médecins généralistes, et un cas a été biologiquement confirmé début février 2017.

- **Ile de Saint-Barthélemy** :

L'épidémie s'est étendue à l'île de Saint-Barthélemy en mai 2016 (S2016-19).

Au 9 mars 2017, l'île de Saint-Barthélemy totalisait 990 cas suspects d'infection par le ZIKV, dont 61 ont été confirmés par RT-PCR, sur une population de 9 427 habitants (recensement de 2014) (58).

Depuis l'émergence du ZIKV sur l'île de Saint-Barthélemy, aucun cas de complication neurologique chez l'adulte, ni de malformation fœtale n'a été détecté.

L'épidémie s'est terminée à Saint-Barthélemy début décembre 2016 (S2016-49).

La situation épidémiologique de l'île correspond, depuis, à la phase 4 du PSAGE.

d. **Situation en Europe**

1. **Situation en France métropolitaine**

Au cours de l'épidémie actuelle, seuls des cas d'infection par le ZIKV chez des voyageurs de retour de zone endémique ont été détectés en France métropolitaine.

Entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 janvier 2017, 1 120 cas importés ont été répertoriés, dont 62 cas chez des femmes enceintes et 5 cas de complications neurologiques ont été confirmés.

A l'heure actuelle, aucune transmission vectorielle autochtone du virus n'a été signalée en métropole. Toutefois, 12 cas d'infection à ZIKV par transmission sexuelle ont été confirmés.

2. **Situation dans les autres pays d'Europe**

Le premier cas confirmé d'infection par le ZIKV importé en Europe a été signalé dès novembre 2013 (62). L'infection à ZIKV a été détectée chez un voyageur allemand de retour de voyage en Thaïlande.

Au cours de l'épidémie récente en Amérique du Sud, l'Italie a rapporté, en mars 2015, un cas importé d'infection à ZIKV chez un voyageur de retour du Brésil (63). Ce cas a été le premier cas confirmé d'infection par le virus Zika importé en Europe à partir d'Amérique du Sud.

Depuis juin 2015 (2015-S26), 21 pays (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays- Espagne, Suède et Royaume-Uni) ont rapportés des cas d'infection chez des voyageurs de retour de zones de circulation du ZIKV. Ces 21 pays ont signalé 2 130 cas importés d'infection à ZIKV à travers le système européen de surveillance (TESSy) (64).

Si, dans un premier temps, les cas d'infection à ZIKV ont été importés dans la « forme classique » de l'infection, des cas de complications néonatales sont ensuite apparus en Europe. En effet, huit États membres de l'UE ont signalé 108 cas d'infection par ZIKV chez des femmes enceintes (64).

C'est ainsi que la première naissance d'un bébé présentant une microcéphalie en Europe a été enregistrée en juillet 2016 en Espagne (65).

La mère, ayant contracté le ZIKV et la DENV pendant sa grossesse lors d'un voyage en Amérique latine, a donné naissance, à Barcelone, au premier bébé né en Europe dont la microcéphalie peut être attribuée au virus Zika.

II / L'agent pathogène

A) Classification

Le ZIKV est un arbovirus (arthropode-borne virus), ce qui signifie que sa transmission à l'Homme se fait principalement par l'intermédiaire de la piqûre d'un arthropode hématophage. Il existe plus de 500 arbovirus dont une centaine est inféodée à l'Homme (Tableau 2).

Le virus Zika appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus* (66).

Il est apparenté au virus de la Dengue (DENV), de la Fièvre jaune (YFV), de l'Encéphalite japonaise (JEV), et au virus West Nile (WNV).

Tableau 2 : Classification des principales arboviroses répertoriées (liste non exhaustive).

Famille	Genre	Principaux arbovirus
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i> (68 virus)	<u>Zika</u> , Dengue, Encéphalite Japonaise, Fièvre Jaune, West Nile
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i> (28 virus)	Virus Chikungunya, O'Nyong Nyong, Ross River, Sindbis, Mayaro
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i> (138 virus)	Bunyamwera
	<i>Phlébovirus</i> (43 virus)	Virus de la fièvre de la vallée du Rift
	<i>Nairovirus</i> (24 virus)	Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo
	41 virus non classifiés	
<i>Reoviridae</i>	<i>Orbivirus</i> (69 virus)	Virus Orungo, Lebombo
	<i>Coltivirus</i> (2 virus)	Virus de la fièvre à tiques du Colorado
<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Vesiculovirus</i> (18 virus)	Virus de la stomatite vésiculeuse
	<i>Lyssavirus</i> (16 virus)	Lyssavirus de la chauve-souris australienne

B) Structure

Les structures obtenues en cryo-microscopie électronique ont récemment été publiées et révèlent que le ZIKV présente une structure similaire à celle des autres flavivirus connus (67,68).

Le ZIKV est un virus enveloppé à ARN simple brin de polarité positive dont la nucléocapside présente une symétrie icosaédrique (Figure 4).

- Enveloppe :

L'enveloppe du ZIKV est constituée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont enchâssées les protéines d'enveloppe E et M (69).

- Capside :

L'enveloppe du ZIKV contient une nucléocapside d'environ 25 à 30 nm de diamètre (69).

La capside est constituée par la polymérisation de la protéine de capsid C.

Cette capside est la structure qui contient le génome du virus.

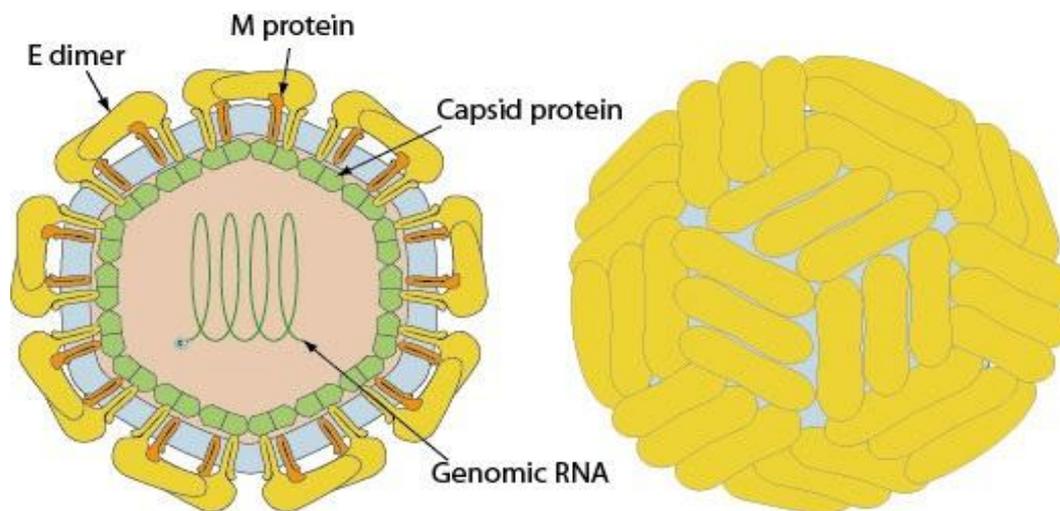


Figure 4 : Illustration schématique de la structure du ZIKV.

(Source : <http://www.microbiologyinfo.com>, (70))

C) Structure génomique

Le génome du ZIKV est un ARN monocaténaire de polarité positive (ssRNA).

Cet ARN monocaténaire a une taille d'environ 11kb, il a été entièrement séquencé en 2006 (71).

Il est composé d'un seul cadre ouvert de lecture codant une polyprotéine secondairement clivée en trois protéines structurales constitutives de la capsid (protéine C) et de l'enveloppe (prM/M et E) virales, et sept protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) nécessaires aux étapes de traduction et de réplication du génome viral (71,72).

Le génome est flanqué de deux régions non codantes en 5' et en 3' régulatrices (Figure 5).

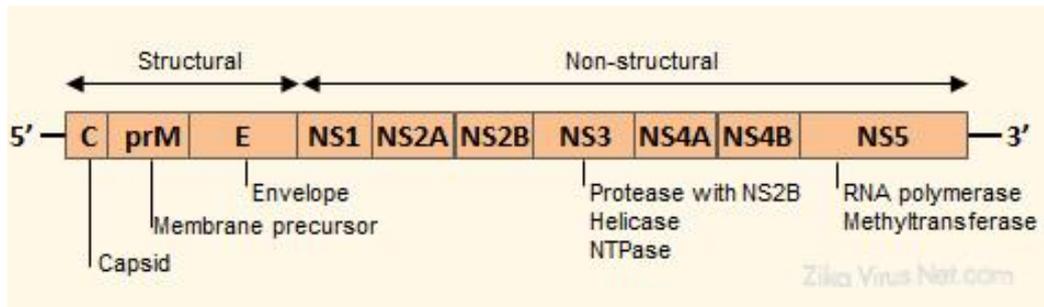


Figure 5 : Structure du génome du ZIKV.
(Source : <http://www.zikavirusnet.com>, (73))

D) Diversité génétique

Les analyses phylogénétiques ont permis d'identifier deux lignages après une analyse génétique détaillée de la séquence complète de l'ARN viral (29), à savoir :

- un lignage africain;
- un lignage asiatique.

Une récente étude basée sur l'analyse des séquences nucléotidiques correspondant au gène NS5, a mis en évidence une nouvelle subdivision au sein du lignage africain, ce qui a permis de distinguer au final trois lignages géographiquement distincts (72) (Figure 6) :

- un propre à l'Afrique de l'Ouest
- un en Afrique de l'Est
- un asiatique

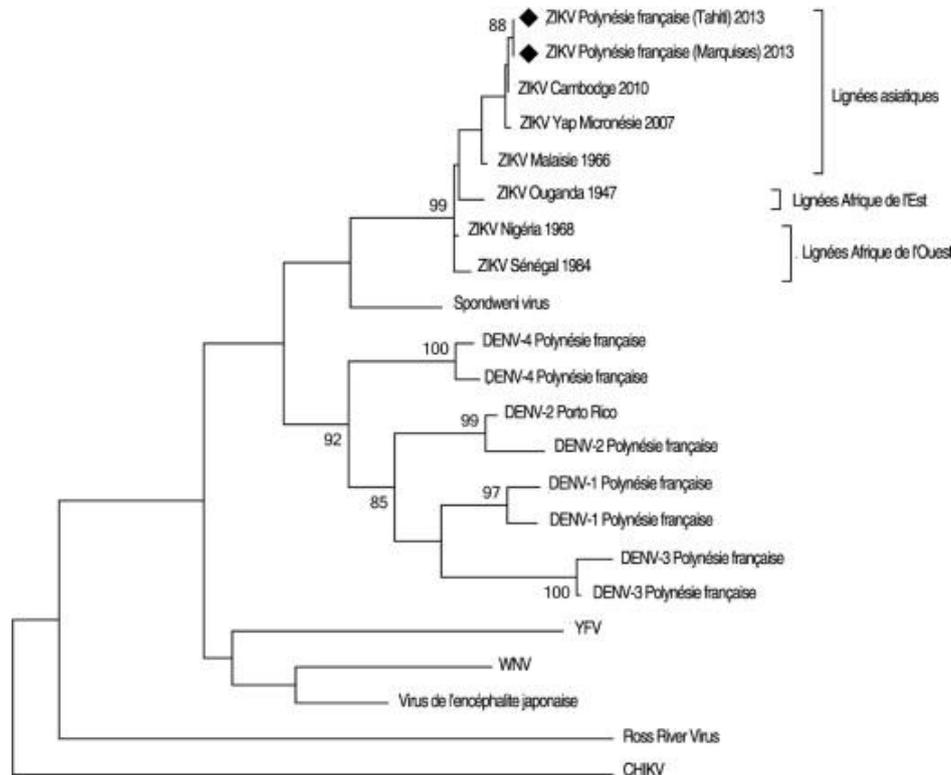


Figure 6 : Arbre phylogénétique montrant le positionnement des différents lignages du ZIKV par rapport à d'autres arbovirus (*Flavivirus* et *Alphavirus*).
(Extrait de Nhan et al, 2014, (37))

III/ Transmission

A) Transmission vectorielle

Le vecteur

1) Classification

Le virus Zika est principalement transmis par voie vectorielle, par des moustiques appartenant à la famille des *Culicidae* et au genre *Aedes* (*Ae.*), connus pour transmettre d'autres arbovirus tels que les virus de la Dengue, du Chikungunya et de la Fièvre jaune. Il a été isolé pour la première fois chez le moustique en 1948 à partir d'un macérât de moustiques *Ae. africanus* (1).

Le principal vecteur du ZIKV est *Ae. aegypti*, originaire d'Afrique.

Ae. albopictus (moustique tigre, originaire d'Asie) s'est également avéré être un vecteur important pour la transmission du ZIKV.

Les moustiques du genre *Aedes* sont de petits moustiques de couleur sombre, longs de 5 à 10 mm, dont le corps est subdivisé en trois parties distinctes (tête, thorax et abdomen) recouvertes d'écailles (74). Ils sont reconnaissables grâce aux marques blanches qu'ils portent sur les écailles des pattes et du thorax.

Ae. aegypti présente une marque blanche sur le thorax en forme de lyre, ce qui permet de le différencier d'*Ae. albopictus* avec lequel il peut facilement être confondu, qui présente quant à lui une ligne blanche longitudinale sur un thorax de couleur noire plus foncée qu'*Ae. aegypti* (Figure 7 et 8).

Dans le genre *Aedes*, seules les femelles sont hématophages et sont donc impliquées dans la transmission du virus Zika.

Les moustiques du genre *Aedes* ont une activité diurne : ils piquent en début et en fin de journée, ce qui rend la protection par les moustiquaires peu opérantes.

Depuis sa découverte, le ZIKV a été isolé chez le moustique à de nombreuses reprises.

En Afrique, il a été isolé chez des moustiques du genre *Aedes*, qui sont les principaux vecteurs, tels qu'*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer* et *Ae. hensili*, mais également chez des moustiques des genres *Anopheles* et *Mansonia* (75).

En Asie du Sud-Est et dans la région pacifique, le ZIKV a été isolé uniquement chez des moustiques du genre *Aedes*.



Figure 7 : Photo d'un *Aedes aegypti* adulte.
(Source : <http://www.sci-news.com>, (76))



Figure 8 : Photo d'un *Aedes albopictus* adulte.
(Source : EntomologyToday (77))

2) Mode de vie

Ae. aegypti et *Ae. albopictus* posent un problème de santé publique concernant la transmission du virus Zika car ces arthropodes sont largement répandus, dans les régions tropicales et subtropicales pour *Ae. aegypti*, et tempérées pour *Ae. albopictus* (Figure 9).

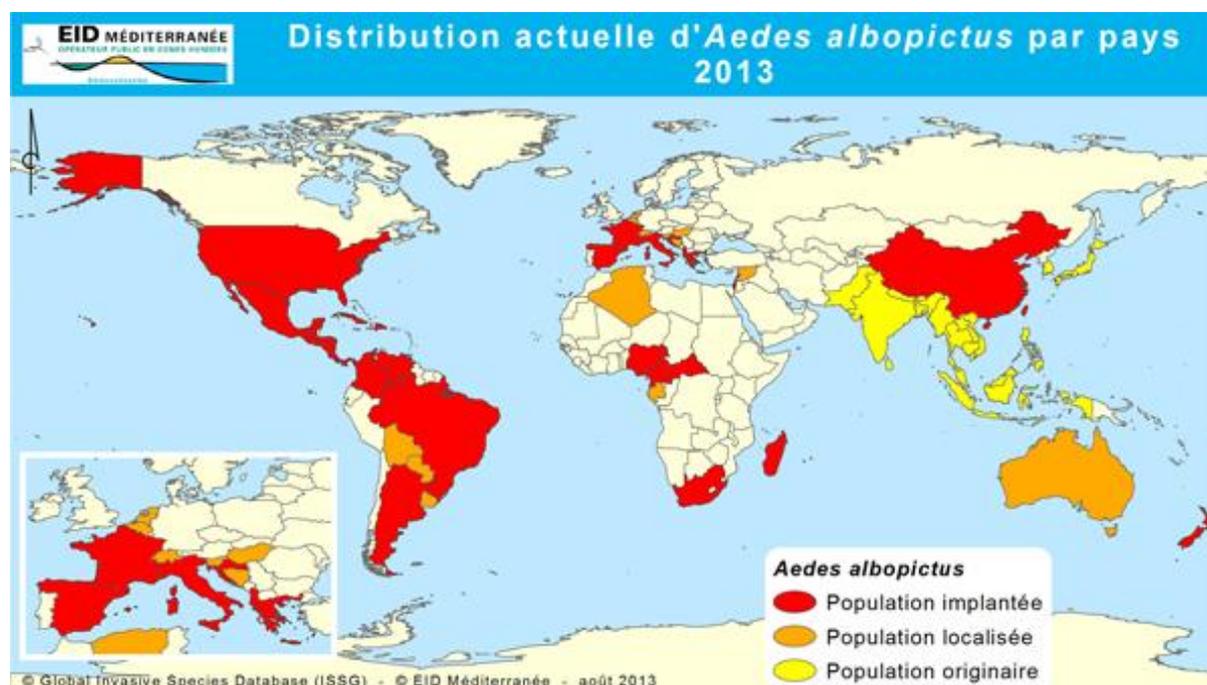


Figure 9 : Distribution mondiale d'*Aedes albopictus* en 2013.

(Source : EID méditerranée, (78))

La propagation mondiale d'*Ae. albopictus* a modifié la dynamique de transmission des arboviroses, y compris pour le ZIKV, et a augmenté le risque de transmission dans les régions où *Ae. aegypti* ne peut pas survivre.

Ae. albopictus, originaire des forêts asiatiques, s'est propagé à travers les Océans Indien et Pacifique.

Au cours des années 80, *Ae. albopictus* s'est rapidement propagé à l'Europe, aux Etats-Unis et au Brésil.

Aux Etats-Unis, *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* sont largement répandus, ce qui est une source d'inquiétude légitime pour les autorités sanitaires américaines, notamment après la détection des deux foyers de transmission autochtone du virus Zika en 2016.

En France métropolitaine, depuis 2004, année de sa première détection, le moustique *Ae. albopictus* s'est développé de manière significative dans 30 départements (Figure 10).

Il est également présent à la Réunion et à Mayotte.

Dans les départements français d'Amérique (Guadeloupe, Martinique, Guyane), c'est le moustique *Ae. aegypti* qui est présent et qui est vecteur du virus Zika, tout comme pour d'autres arboviroses, tels que la Dengue et le Chikungunya.

En France métropolitaine, la période d'activité d'*Ae. albopictus* s'étend de mai à novembre.

Au cours de cette période, une surveillance renforcée des arboviroses transmises par *Ae. albopictus* (c'est-à-dire ZIKV, DENV et CHIKV) est mise en place dans les départements où ce vecteur est implanté.

Ce dispositif de surveillance s'articule autour de 3 grands axes :

- la détection précoce de la présence des moustiques vecteurs,
- la surveillance des cas humains de maladies véhiculées par ces vecteurs,
- une sensibilisation des personnes résidant dans les zones où ces moustiques sont présents et actifs.

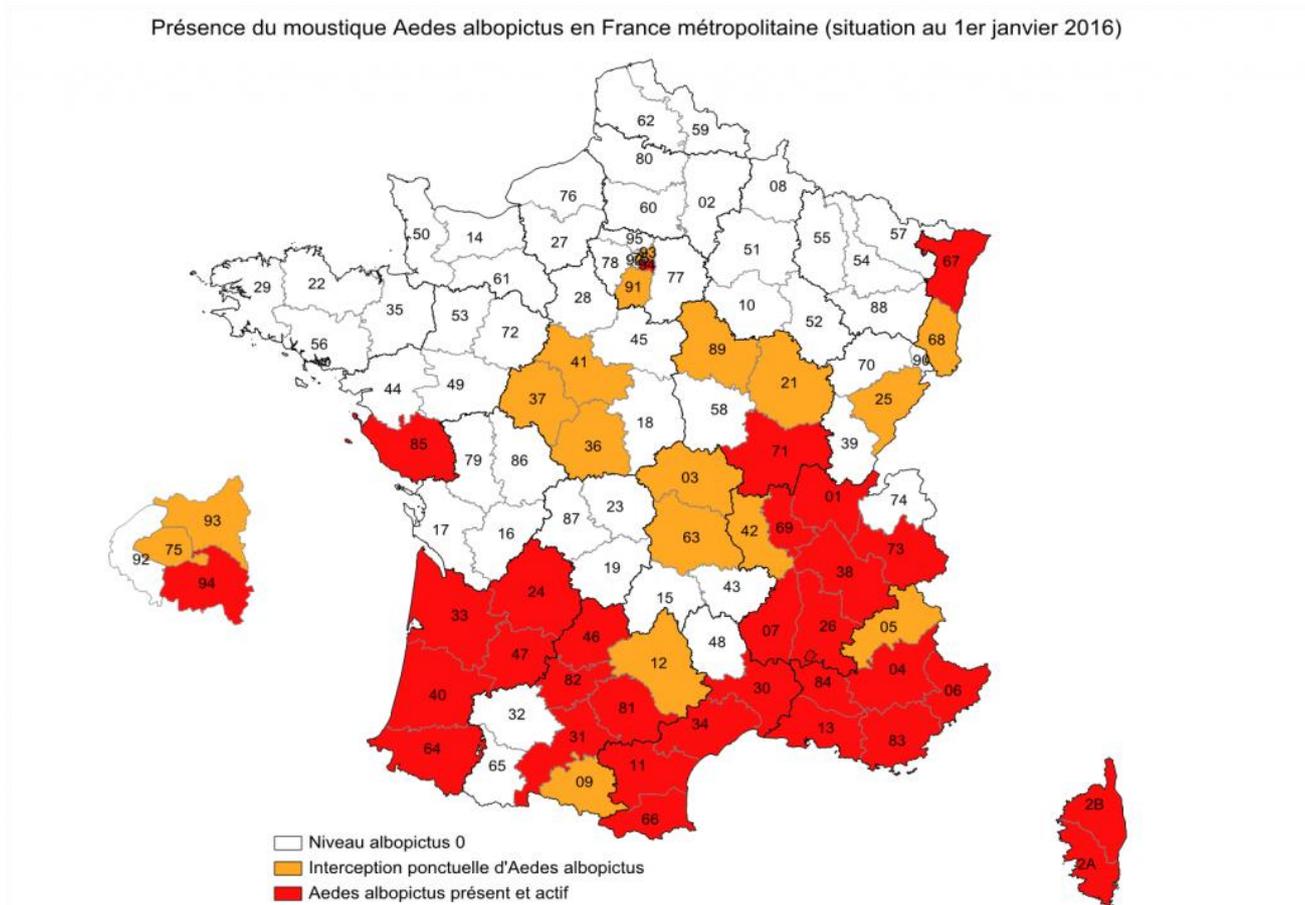


Figure 10 : Présence du moustique *Aedes albopictus* en métropole (janvier 2016).

(Source : <http://social-sante.gouv.fr>, (79))

3) Réservoirs

Le cycle de transmission du virus Zika implique un ou plusieurs hôtes vertébrés, ainsi qu'un ou plusieurs arthropodes vecteurs.

Les réservoirs du ZIKV ne sont pas encore clairement identifiés.

Cependant plusieurs épizooties en Afrique suggèrent que le ZIKV serait maintenu dans un cycle sauvage, sylvatique ou enzootique impliquant des primates non humains (8).

Des études sérologiques suggèrent que plusieurs autres espèces de mammifères constituent des réservoirs potentiels pour le ZIKV, tels que les rongeurs, les chèvres, les moutons,

les orangs-outangs, les buffles, les gnous, les zèbres, les lions, les impalas, les hippopotames et les éléphants, qui se sont avérés être porteurs d'anticorps anti-ZIKV (8).

Le rôle de ces animaux en tant que réservoirs potentiels de virus reste néanmoins à déterminer.

En période d'épidémie humaine, c'est l'Homme qui sert de principal réservoir pour le virus.

4) Cycles de transmission

Le virus Zika possède deux principaux cycles de transmission (Figure 11) :

- un cycle sauvage, sylvestre ou enzootique ;
- un cycle de transmission urbaine.

Dans ces deux cycles de transmission, les vecteurs sont des moustiques du genre *Aedes*.

En Afrique et en Asie, le virus Zika est maintenu dans un environnement sylvestre par le biais d'un cycle enzootique entre les moustiques et les primates non humains.

Le cycle de transmission urbaine implique l'Homme et les moustiques, c'est le mode de transmission à l'origine des grandes épidémies humaines.

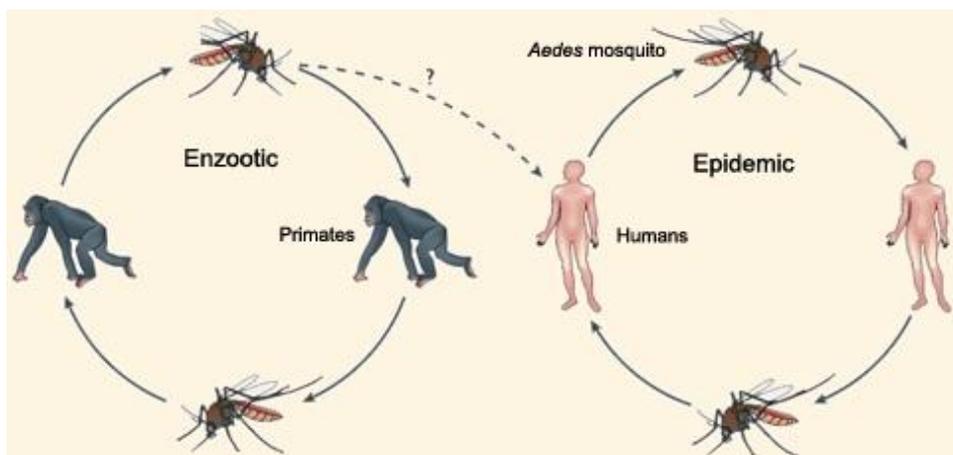


Figure 11 : Cycles de transmission du ZIKV.

(Source : <http://www.zikavirusnet.com>, (80))

Le moustique s'infecte lors d'un repas sanguin en piquant un vertébré contaminé.

Le sang traverse alors la membrane stomacale pour atteindre les glandes salivaires dans lesquelles le virus va se multiplier. La multiplication du virus dans le vecteur représente une étape indispensable pour assurer la transmission du virus.

Une étude a révélé que le temps d'incubation du ZIKV chez les moustiques vecteurs était d'environ 10 jours (81).

Le virus est non pathogène pour le vecteur et restera dans l'insecte durant toute sa vie.

Après la phase d'incubation, la femelle devient alors infectante et transmet le virus à d'autres individus lors de ses prochains repas sanguins.

Il faut 3 à 12 jours pour que les symptômes d'une infection par le ZIKV apparaissent chez l'Homme. Une personne infectée est virémique pendant 3 à 5 jours après l'apparition des

symptômes, soit au maximum 17 jours après la pique infectante. Pendant cette période, il faut donc éviter que la personne infectée ne se fasse piquer par un autre moustique vecteur, afin d'éviter de développer ou d'entretenir le cycle de transmission du virus.

Le risque de contracter le ZIKV par transmission vectorielle dans les zones de transmission active dépend de la durée et de l'ampleur de l'exposition aux moustiques infectés, ainsi que des mesures prises pour éviter les piqûres de moustiques.

5) Compétence vectorielle

Dès 1956, Boorman et al ont démontré en laboratoire qu'*Ae. aegypti* ayant été nourri artificiellement avec du sang contenant le ZIKV pouvait transmettre le virus à des souris et à des singes (82).

Des tests d'infection en laboratoire ont révélé la sensibilité de plusieurs espèces d'*Aedes* à l'infection par le ZIKV, avec des taux variables de diffusion du virus dans les tissus des insectes. Cependant, la compétence pour transmettre le ZIKV n'a été démontrée que pour quelques espèces, dont *Ae. aegypti* (82,83).

Il a également été démontré qu'*Ae. albopictus* était un vecteur compétent pour transmettre ZIKV (84).

Une étude sur différentes espèces d'*Aedes*, présentes au Sénégal, a montré que des populations d'*Ae. unilineatus*, *Ae. vittatus*, *Ae. luteocephalus* étaient sensibles à l'infection par le ZIKV. En revanche, seulement une faible proportion d'*Ae. vittatus* et d'*Ae. luteocephalus* présentait le génome viral dans leur salive et avait donc le potentiel pour transmettre le ZIKV (85).

Une récente étude, publiée en mars 2016, portant sur le différentiel de sensibilité pour ZIKV d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus*, provenant d'Amérique, a permis de mettre en évidence que malgré leur sensibilité à l'infection, ces deux espèces présentaient une faible compétence vectorielle (86).

Ainsi, d'après les auteurs, cela laisse supposer que d'autres facteurs, tels qu'une importante population naïve sur le plan immunitaire pour ZIKV, et des fortes densités de moustiques vecteurs ont contribué à la propagation rapide de ZIKV lors de l'épidémie récente (86).

La possibilité qu'il existe d'autres moustiques vecteurs que les *Aedes*, ainsi que d'autres modes de transmission que le mode vectoriel, comme une transmission interhumaine directe du ZIKV, pourraient également participer à la diffusion rapide du virus.

B) Autres modes de transmission

1) Transmission sanguine

Le virus Zika peut présenter un risque pour la sécurité transfusionnelle. En effet, la transmission par transfusion sanguine de flavivirus apparentés au ZIKV tels que le virus de la Dengue et le virus West Nile a déjà été documentée.

Ce mode de transmission pour le ZIKV est donc également possible.

La préoccupation d'une potentielle transmission du ZIKV par transfusion sanguine est amplifiée par le fait que 80% des infections sont asymptomatiques.

Lors de l'épidémie de Polynésie Française, une analyse moléculaire des dons de sang a été effectuée entre novembre 2013 et février 2014 (87).

Cette étude a montré que 2,8% des dons (42 dons sur 1 505) étaient positifs pour le ZIKV par un test de RT-PCR, et que 74% des donneurs infectés étaient asymptomatiques au moment du don.

Ces résultats appellent à la vigilance des autorités compétentes quant au risque d'infection post-transfusionnelle par le ZIKV dans les zones de circulation du virus.

Aux États-Unis et en Europe, le sang provenant de dons est déjà testé par des tests d'amplification génique pour détecter la présence d'autres virus tels que le virus West Nile.

En l'absence de réalisation d'un test de diagnostic permettant de détecter la contamination par le ZIKV, les autres stratégies disponibles sont les techniques de sécurisation par quarantaine, de viro-atténuation ou d'inactivation d'agents pathogènes pour le plasma et les plaquettes.

Récemment, 2 cas probables de transmission du ZIKV par transfusion sanguine ont été signalés à Campinas au Brésil. Ces cas font actuellement l'objet d'une enquête et aucune donnée n'a pour le moment été publiée.

2) Transmission fœtale

La transmission périnatale du virus Zika a été documentée dans deux cas lors de l'épidémie de Polynésie française, mais on ignore si cela provenait d'une transmission par le lait maternel, d'une transmission par le sang lors de l'accouchement ou d'une transmission *in utero* (88).

En raison du lien potentiel entre microcéphalie et ZIKV chez les femmes enceintes, la question de la transmission *in utero* est devenue une problématique urgente. En effet, l'émergence de ZIKV au Brésil a coïncidé avec une augmentation alarmante du nombre de cas de microcéphalie.

En novembre 2015, le laboratoire des flavivirus de l'institut Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro a récolté de nombreuses données illustrant la possibilité d'un passage transplacentaire du ZIKV.

Parmi ces données, il faut souligner la détection de l'ARN du ZIKV dans le liquide amniotique, le placenta, le sang et des tissus fœtaux dont le cerveau.

Un récent rapport a également décrit la détection d'IgM anti-ZIKV dans le LCR de 12 nourrissons atteints de microcéphalie.

Toutes ces données soutiennent l'hypothèse d'une transmission *in utero* du ZIKV.

De plus, dans le cadre de l'enquête au Brésil, Oliveira et al ont décrit les cas de deux femmes enceintes de Paraíba. Dans cette enquête, ils ont utilisé une RT-PCR quantitative pour déterminer la quantité de ZIKV dans le liquide amniotique, tout comme dans des échantillons de sérum et d'urine maternelle (89).

Une forte charge virale a été mesurée dans les échantillons de liquide amniotique pris plusieurs semaines après la maladie maternelle et les échantillons de sérum et d'urine maternels étaient négatifs.

Les auteurs ont conclu que la forte charge virale retrouvée dans le liquide amniotique a résulté d'une réplification prolongée chez le fœtus.

Ces données sont les premières preuves cohérentes avec une transmission intra-utérine du ZIKV.

3) Transmission sexuelle

- Excrétion du ZIKV dans le sperme :

La première observation mettant en évidence la présence du ZIKV dans le sperme (isolement du virus sur culture cellulaire à partir d'un prélèvement de sperme) a été faite en 2013 chez un patient de Tahiti présentant une hématospermie (90).

Le patient ne présentait pas de signes d'infection urinaire et l'hématospermie est apparue deux semaines après un épisode infectieux (céphalées, arthralgies, fébricule) pouvant être associé à une infection par le ZIKV.

La RT-PCR pour le ZIKV était positive dans le sperme et les urines mais négative dans le sang.

- Durée d'excrétion du ZIKV dans le sperme :

L'excrétion du virus dans le sperme débute lors de la phase préclinique si on considère que le patient du Colorado impliqué dans le 1^{er} cas probable de transmission sexuelle a bien infecté son épouse par voie sexuelle avant l'apparition de tout signe clinique (91). Elle persiste encore au moins deux semaines après le début de l'infection chez les patients présentant une hématospermie.

La durée varie donc d'au moins 5 jours avant l'apparition des signes cliniques à au moins 18 jours après. Mais on ne connaît pas encore sa durée maximale.

Après l'infection, le ZIKV peut persister dans le sperme alors qu'il n'est plus détectable dans le sang.

En effet, un récent rapport a décrit la détection de l'ARN du ZIKV dans le sperme d'un patient, par RT-PCR, 62 jours après l'apparition de la maladie (92).

Par ailleurs, l'existence de cas avec hématospermie pointe du doigt un possible réservoir génito-urinaire du virus. Le différentiel de charge virale entre les deux compartiments plaide en faveur d'un réservoir génital, cohérent avec une transmission sexuelle du virus.

De plus, les mises en évidence du ZIKV dans le sperme ainsi que dans l'urine au delà de sa période de détection dans le sang sont compatibles avec une réplication de ZIKV dans les tissus urogénitaux.

Depuis la première observation d'une possible transmission sexuelle du ZIKV concernant le couple du Colorado, plusieurs autres cas ont été confirmés et d'autres sont encore en cours d'investigation.

En janvier 2016, un autre cas a été signalé au Texas chez une patiente dont le partenaire sexuel revenait d'un voyage au Venezuela. De plus, au cours du mois de Février 2016, 14 cas de transmission sexuelle suspectée du ZIKV ont été signalés au *Center for Diseases Control* (CDC). Dans ces différents cas, le seul facteur de risque connu était un contact sexuel avec un partenaire ayant récemment voyagé dans une zone de circulation du ZIKV (93).

Les cas décrits suggèrent que la transmission sexuelle du ZIKV pourrait être plus fréquente que précédemment rapporté. À ce jour, tous les cas de transmission sexuelle du ZIKV ont été décrits chez des partenaires masculins symptomatiques.

- *Dernière étude française* :

Le ZIKV peut se transmettre par voie sexuelle chez l'Homme, c'est désormais sûr.

C'est ce que révèle une étude de l'Inserm et de plusieurs centres de recherche français (94).

Cette étude est formelle : un homme atteint par le virus Zika au Brésil a bien contaminé sexuellement une Française qui n'avait jamais voyagé en zone épidémique.

Cette étude est la première à avoir mis en évidence, pas seulement de manière épidémiologique, mais de manière virologique, la preuve d'une transmission sexuelle du ZIKV. Les scientifiques ont mis en évidence la présence du ZIKV dans le sperme de l'homme. Ils ont également comparé la séquence du ZIKV chez le couple infecté. La séquence était similaire à quasiment 100 % chez l'homme et la femme.

4) Transmission salivaire

La détection du virus Zika dans la salive a récemment été rapportée (95).

Cette étude a permis la détection moléculaire de ZIKV à partir d'échantillons de salive, ainsi que l'isolement de particules virales infectieuses dans la culture cellulaire de la salive d'un patient. De plus, en raison de l'importante corrélation entre échanges salivaires et contact avec le sperme lors de rapports sexuels, il peut être difficile de distinguer transmission salivaire et transmission sexuelle.

5) Transmission par le lait maternel

- *Etude d'un cas en Nouvelle-Calédonie* (96) :

En juillet 2015, une femme présentant un état fébrile, sans symptôme associé, à 37 semaines de grossesse, a accouché d'un bébé en bonne santé qu'elle a immédiatement allaité.

Des échantillons de sang de la mère et du nouveau-né ont été collectés et testés par RT-PCR pour le ZIKV, le DENV et le CHIKV, ainsi que des échantillons de lait maternel.

Seuls les échantillons de sérum de la mère et de lait maternel étaient positifs pour le ZIKV par RT-PCR (35 000 copies d'ARN par mL chez la mère et 850 000 copies d'ARN par mL dans le lait maternel).

Après inoculation de cet échantillon de lait maternel sur des cellules Vero, des particules virales infectieuses ont été détectées par la mise en évidence d'un effet cytopathique, ce qui a été confirmé par RT-PCR.

Cette étude rapporte donc la présence de particules infectieuses du virus Zika dans le lait maternel avec des charges virales importantes, posant ainsi la question d'une possible transmission du ZIKV lors de l'allaitement maternel.

La transmission des arbovirus par l'allaitement maternel avait été suggérée pour la Dengue, le West Nile, et la Fièvre Jaune. Cependant plus d'études sont nécessaires pour apporter la preuve d'une transmission du virus Zika lors de l'allaitement.

6) Transmission par morsure de singes

La transmission du virus Zika par morsures de primates a été documentée en mai 2015 (97). De retour d'un voyage, un australien a développé une infection avec fièvre, éruptions cutanées et conjonctivite, qui sont apparus 5 jours après une morsure de singe à Bali, en Indonésie.

Un prélèvement nasopharyngé a permis d'identifier, par PCR, le ZIKV comme responsable de cette infection.

La transmission par morsure de singe, bien que secondaire, est donc un mode de transmission possible pour le virus Zika.

En résumé, le virus Zika est principalement à transmission vectorielle (principalement par *Ae. aegypti*). Cependant, il existe aussi des modes secondaires de transmission : périnatale, sexuelle, transfusion sanguine, la transplantation, les morsures de primates non humains.

Cela implique que la prévention et le contrôle des épidémies doivent tenir compte de tous ces modes de transmission, en fournissant des stratégies adaptées.

Des études doivent encore être menées afin de permettre l'évaluation épidémiologique et clinique, ainsi que pour clarifier et comprendre les mécanismes mis en jeu, de ces différents modes de transmission et leurs impacts réels sur la santé humaine.

IV / Physiopathologie

A) Trajet du virus dans l'organisme

Lors de la transmission vectorielle du virus Zika, l'insecte pique l'Homme, et ce faisant, inocule des particules virales dans l'épiderme et le derme de l'individu.

On observe alors une réplication virale locale à proximité du site d'inoculation.

Afin de simuler en laboratoire cette première étape de la pathogenèse, une étude s'est intéressée à l'inoculation d'un isolat de ZIKV collecté en 2013 en Polynésie française, à trois types de cellules de peau humaine : les kératinocytes épidermiques, les fibroblastes dermiques, et les cellules dendritiques immatures (98).

Les résultats ont montré que ces trois types cellulaires sont permissifs à ZIKV, et représentent des cibles précoces du virus lors de l'infection.

De surcroît, l'étude a démontré que le virus utilisait l'autophagie pour se répliquer, ce qui à terme conduit à l'apoptose cellulaire, favorisant ainsi la dissémination du virus.

Ces réactions se traduisent au niveau tissulaire par la formation d'un œdème dans la coupe de peau, ce qui correspond bien aux symptômes observés chez l'Homme.

L'inflammation des sites de piqûres aide à la réplication et à la dissémination de ZIKV in vivo, en recrutant des cellules myéloïdes, et en leur transmettant le virus.

Les cellules mononucléées transporteront ensuite en effet le virus jusqu'aux ganglions lymphatiques au sein desquels se poursuivra la réplication virale. Enfin, le virus se propagera par voie virémique aux différents organes cibles (foie, rate, cœur, rein et système nerveux central).

B) Tropismes tissulaires du virus Zika

Le tropisme du virus Zika pour différents organes cibles a été mis en évidence par plusieurs études de modèles animaux, en particulier chez la souris. Sur la base des corrélations obtenues pour les autres symptômes de l'infection, entre les modèles animaux et l'Homme, en particulier la persistance du virus dans le sperme, il semble fort probable que le ZIKV se répande de façon similaire chez l'Homme.

1) Tropisme pour le SNC

De nombreuses études récentes ont montré que le ZIKV présente un tropisme étendu pour le système nerveux central (SNC), et provoque une neurodégénérescence importante, en particulier des cellules progénitrices neuronales, ainsi qu'une microgliose.

Dans un modèle de souris AG129 (déficiences en récepteurs aux IFN de type I et II), l'infection par ZIKV a entraîné une encéphalite neutrophile aiguë, avec des antigènes viraux s'accumulant dans les neurones du cerveau et de la moelle épinière (99).

Une seconde étude a montré que le ZIKV infecte de préférence, et y déclenche l'apoptose, les cellules progénitrices neuronales conduisant à une mort neuronale massive, même s'il infecte également les neurones matures à un degré moindre (100).

Une dernière étude a démontré, à travers des modèles de culture 3D, que l'infection par le ZIKV a conduit à la mort cellulaire des cellules souches neurales humaines, ce qui a affecté la croissance des organoïdes ainsi que la formation de neurosphères (101).

Plusieurs modèles expérimentaux *in vivo* ont révélé un tropisme du virus pour les organes périphériques, avant d'atteindre le SNC.

2) Tropisme pour l'appareil génital

Le virus Zika présente un tropisme pour le tractus génital mâle, mis en évidence dans plusieurs modèles murins.

En effet, une première étude a montré la permissivité au ZIKV de plusieurs types cellulaires du tractus reproducteur masculin, incluant les spermatogonies, les spermatocytes, les spermatozoïdes et les cellules de Sertoli (102).

Dans ce modèle murin, l'infection des testicules et de l'épididyme a persisté pendant des semaines.

L'infection détectée dans les tubules séminifères du testicule a été associée à des infiltrats cellulaires inflammatoires, à la mort des cellules de Sertoli et des cellules germinales masculines, à la réduction d'hormones sexuelles masculines, à la diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, ainsi qu'à la diminution de la fertilité masculine.

Dans une autre étude, l'infection de souris mâles a induit une abondante destruction des tissus de l'épididyme, et une inflammation sous forme d'épididymite nécrosuppurative, ce qui pourrait expliquer les rapports d'hématospermies observées chez l'Homme (103).

De plus, dans cette étude, la découverte de cellules épithéliales contenant l'antigène du ZIKV, dans le fluide séminal à l'intérieur de la lumière du canal déférent, peut également expliquer la transmission sexuelle probable du virus chez un homme vasectomisé, où les spermatozoïdes ne constituent pas une source potentielle de transfert viral lors des rapports sexuels.

Le virus Zika présente également un tropisme pour le tractus génital féminin.

En effet, trois groupes ont signalé la transmission intravaginale du ZIKV chez la souris (104–106).

Après l'inoculation intravaginale chez des souris WT C57BL/6, la réplication du virus a été détectée dans des lavements vaginaux et dans les tissus génitaux.

L'inoculation a entraîné une infection disséminée, avec des charges virales élevées dans le vagin, l'utérus, et l'ovaire, démontrant que le tractus reproducteur féminin de souris immunocompétentes peut supporter la réplication du virus Zika.

Ce tropisme du virus Zika pour le tractus génital féminin, dans les modèles murins, corrobore les rapports de détection du virus chez l'Homme.

En effet, une étude a révélé que l'ARN du ZIKV est détectable dans le mucus cervical au moins 11 jours après le début des symptômes, et après que le virus ait été éliminé du sang et de l'urine.

De plus, un autre rapport décrit la persistance de l'ARN du ZIKV dans les sécrétions vaginales pendant plus de 11 semaines.

Enfin, des études *in vitro* ont montré que les fibroblastes utérins humains étaient sensibles à l'infection par le ZIKV, ce qui suggère également que l'infection utérine pourrait contribuer à la l'altération du développement fœtal.

3) Tropisme pour le fœtus et ses annexes

En cas de grossesse, le virus Zika présente également un tropisme pour le placenta, vraisemblablement à l'origine des complications congénitales observées lors des récentes épidémies. En effet, le ZIKV a été détecté dans les trophoblastes et les cellules endothéliales à l'interface materno-fœtale (107).

L'inoculation sous-cutanée (SC) de souris enceintes a permis de démontrer que le ZIKV infecte différents trophoblastes (y compris les trophoblastes à glycogènes et les spongiotrophoblastes, et dans une moindre mesure, les trophoblastes mononucléaires et les syncytiotrophoblastes), ainsi que les cellules endothéliales fœtales du placenta (Figure 12).

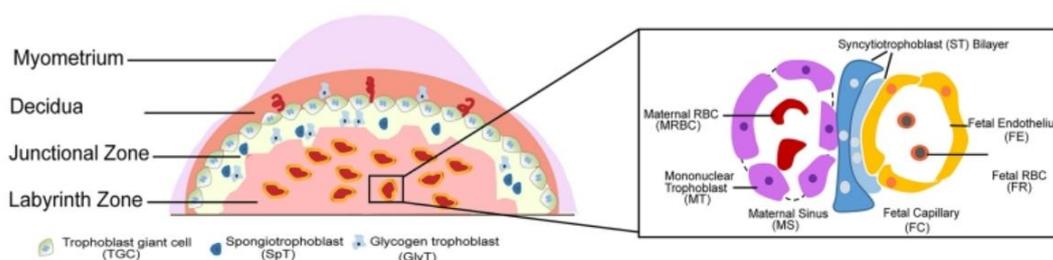


Figure 12 : Représentation schématique de la structure du placenta de souris.

(Extrait de Miner et al, 2016, (107))

Ce modèle reste à exploiter pour définir le tropisme cellulaire exhaustif, et les mécanismes à l'origine de la transmission transplacentaire du virus Zika chez l'Homme.

4) Tropisme oculaire

Le tropisme du virus Zika pour les yeux a été démontré par plusieurs modèles de souris, ce qui est en accord avec le nombre croissant de rapports de lésions oculaires chez les adultes et les nouveau-nés, associées aux souches circulant dans les Amériques.

En effet, une étude a mis en évidence une augmentation significative de la pression intraoculaire lors de l'infection par le ZIKV chez des souris sauvages et chez des souris déficientes en récepteurs aux interférons de type I IFN- α/β (108). Dans cette étude, l'infection par le ZIKV a induit des altérations ophtalmiques, sans changement du nombre de cellules ganglionnaires de la rétine.

Dans une autre étude basée sur un modèle de souris IFNAR1^{-/-}, les souris infectées ont présenté des conjonctivites et panuvéites (109). Ces manifestations ont été associées à la détection d'ARN du ZIKV dans la cornée, l'iris, le nerf optique, et dans des ganglions et des cellules bipolaires de la rétine. Cette étude a montré que le virus était capable d'infecter plusieurs régions de l'œil, y compris la rétine, entraînant une apoptose des neurones de la voie visuelle.

5) Autres organes

Le virus Zika présente également un tropisme pour d'autres organes périphériques, tels que la rate, le foie, les reins, et les intestins, mis en évidence dans des modèles animaux, comme les souris AG129, par la détection de niveaux élevés d'ARN viral dans ces organes (Figure 13).

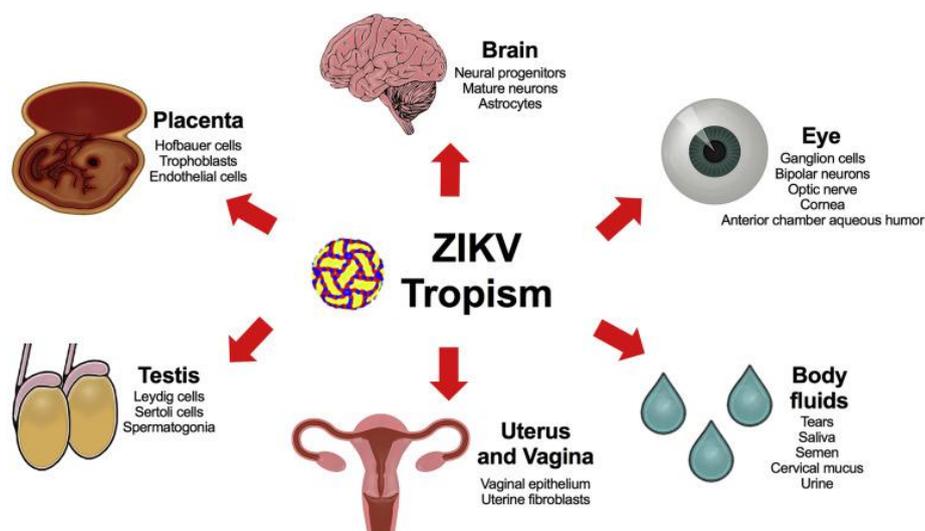


Figure 13 : Tropismes cellulaires et tissulaires du ZIKV
(Extrait de Miner et al, 2017, (110))

V/ Clinique de l'infection par le virus Zika et ses complications

Classiquement, les manifestations cliniques de l'infection par le ZIKV sont bénignes, spontanément résolutive sans complication sévère, ni décès (A).

Cependant, les épidémies récentes observées en Polynésie Française et au Brésil ont mis en évidence de nouvelles complications graves, chez l'adulte (B) et le fœtus (C).

A) Manifestations cliniques de l'infection « classique »

Après la piqûre infectante, la période d'incubation est de 3 à 12 jours (3).

Classiquement, l'infection par le virus Zika se présente généralement comme une forme bénigne. La maladie est caractérisée par une importante proportion de formes sans symptômes apparents. En effet, entre 74 et 81% des infections par le ZIKV sont asymptomatiques (29,87).

Les symptômes ressemblent à ceux d'autres arboviroses, telles que la Dengue et le Chikungunya. La similitude entre les manifestations cliniques de ces trois virus complique le diagnostic clinique, notamment en cas d'épidémies concomitantes.

Le diagnostic différentiel est donc principalement établi par rapport à la DENV et au CHIKV.

Les différences relatives à la présentation clinique de ces 3 maladies sont présentées ci-dessous (Tableau 3).

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont :

- Une éruption cutanée à type d'exanthème maculo-papuleux souvent prurigineux :

Elle peut affecter toutes les parties du corps : le visage, le tronc, les membres et les extrémités y compris les paumes des mains et les plantes des pieds (Figure 14 et 15).

Un médecin infecté l'a décrite comme une éruption cutanée érythémateuse d'évolution descendante, du visage aux extrémités des membres, prédominant au niveau du tronc, et prurigineuse (111).

Elle dure en moyenne 6 jours. Cependant, elle peut persister jusqu'à 14 jours.

- Une fièvre, inconstante et modérée :

Elle est généralement limitée à 24-48 heures après l'apparition de l'éruption cutanée.

- Des arthralgies :

Elles affectent généralement les mains, les genoux et les articulations de la cheville.

Elles disparaissent en moyenne en 3 à 5 jours.

Ces arthralgies sont moins importantes que lors d'une infection par le virus du Chikungunya.

Aucun cas de dommages permanents des articulations, comme ceux causés par le CHIKV, n'a été observé.

- Des myalgies ;
- Des maux de tête ;
- Une conjonctivite non purulente ou hyperémie conjonctivale (Figure 16 et 17).

D'autres manifestations non spécifiques ont été également décrites telles que : frissons, asthénie, malaises, étourdissements, hypotension, œdèmes des extrémités, douleurs rétro-orbitaires, vertiges, troubles digestifs, adénopathies cervicales.

Ces signes cliniques peuvent être dissociés dans le temps ou absents : formes non fébriles, absence d'éruption ...

Contrairement à la Dengue, aucune forme hémorragique n'a été observée.

Cependant, des cas de thrombocytopénie, d'hématurie et d'hématospermie causées par le ZIKV ont été rapportés.



Figure 14 et 15 : Eruption cutanée due au ZIKV.

(Source : CNPGO, (112))



Figure 16 et 17 : Hyperémie conjonctivale provoquée par l'infection par le ZIKV.

(Source : Ministère des Solidarités et de la Santé, (113))

Tableau 3 : Comparaison de la présentation clinique des infections par le ZIKV, le CHIKV et le DENV

(Adapté de : Ioos et al, 2014, (3))

Symptômes	Zika	Chikungunya	Dengue
Fièvre	+++	+++	++++
Eruption maculo-papuleuse	+++	++	++
Conjonctivite	+++	+	0
Myalgies/arthralgies	++	++++	+++
Douleurs rétro- orbitaires	++	+	++
Œdèmes des extrémités	++	0	0
Lymphadénopathies	+	++	++
Hépatomegalie	0	+++	0
Leucopénie/thrombopénie	0/+	+++	+++
Hémorragie	0	0	+

Lors de l'épidémie survenue en Polynésie française, une enquête a permis d'établir la fréquence des symptômes observés sur la base de 297 cas cliniques (35).

Le principal signe clinique était un exanthème maculo-papuleux (92%).

Les autres signes décrits au cours de cette épidémie étaient : asthénie (78%), fièvre ou plutôt fébricule (72%), arthralgies (65%), céphalées, potentiellement rétro-orbitaires (46%), myalgies (44%), conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale (63%) et, plus tardivement œdèmes des extrémités (47%).

Un cas suspect d'infection par le ZIKV se définit par les symptômes suivants :

- un exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre même modérée ;

Et, au moins deux signes parmi les trois signes suivants :

- une hyperhémie conjonctivale ;
- des arthralgies ;
- des myalgies.

En l'absence d'autres étiologies.

L'infection par le ZIKV présente une morbidité moins marquée que celles liées aux virus de la Dengue ou du Chikungunya. Les symptômes exposés ci-dessus restent, en général, bénins.

La maladie est spontanément résolutive et les symptômes disparaissent au bout de 2 à 7 jours, même si l'arthralgie peut persister jusqu'à un mois.

Le pronostic de l'infection « classique » par le ZIKV est donc bon dans la majorité des cas.

D'ailleurs, la plupart des cas ne nécessite pas d'hospitalisation.

Cependant l'observation d'une fréquence inhabituelle de complications graves incite à une vigilance spécifique en cas d'épidémie par le ZIKV.

La maladie se caractérise également par une absence de mortalité directe.

En effet, jusqu'à l'année dernière, aucun décès n'avait été signalé, et il n'y avait pas de cas mortels signalés chez les personnes en bonne santé.

Récemment, les autorités brésiliennes ont néanmoins confirmé deux décès liés aux complications de l'infection par le ZIKV, chez un homme de 35 ans et une fille de 16 ans sans comorbidité associée (114).

En revanche, la mortalité associée à ZIKV a été décrite chez des patients présentant des facteurs de comorbidité, tels que la drépanocytose.

Au moins deux cas de co-infection par le ZIKV et soit le DENV soit le CHIKV ont été rapportés, mais aucun effet synergique en ce qui concerne la gravité ou la présentation clinique des infections associées à ces deux virus n'a été observé (44,115).

Aucun cas de réinfection par le ZIKV n'a pour le moment été rapporté.

L'infection par le ZIKV est donc considérée comme conférant une immunité à vie.

En conclusion, alors que l'infection par le ZIKV donne classiquement lieu à des manifestations cliniques bénignes, les récentes épidémies observées en Polynésie française et au Brésil ont révélé de nouvelles complications graves chez l'adulte et le fœtus.

B) Complications fœtales

1) Définition de la microcéphalie

La microcéphalie est une malformation néonatale définie par une taille de la tête beaucoup plus petite que celle d'autres nouveaux nés du même âge et du même sexe (Figure 18 et 19).

Elle se manifeste par un périmètre crânien inférieur à 2 voire 3 dérivations standard de la moyenne pour le même âge, sexe et ethnie, soit environ inférieur au troisième percentile lors du diagnostic échographique (112).

La microcéphalie peut également se manifester par un arrêt de la croissance de la tête après la naissance.

La microcéphalie s'accompagne d'une croissance insuffisante du cerveau et peut engendrer des troubles du développement chez le nouveau-né, de gravité variable.

Ainsi, alors que certains enfants atteints de microcéphalie présenteront un développement entièrement normal, d'autres qui n'auront présenté aucun symptôme à la naissance, pourront, en grandissant, souffrir de convulsions, d'épilepsie, et présenter des handicaps physiques, des infirmités motrices cérébrales, des troubles de l'apprentissage, des pertes d'audition et des problèmes visuels.

En principe, la microcéphalie est une affection rare qui ne touche qu'un enfant sur plusieurs milliers à la naissance.

Le diagnostic précoce de la microcéphalie peut être fait lors de l'échographie.

Les capacités de diagnostic de cette échographie ne sont optimales que si elle est pratiquée à la fin du deuxième trimestre, à environ 28 semaines, ou au cours du troisième trimestre de grossesse.

Le moyen le plus fiable d'évaluer si un nouveau-né est atteint de microcéphalie consiste à mesurer le périmètre crânien 24 heures après la naissance, à le comparer avec les normes OMS de croissance de l'enfant, et à continuer de mesurer le rythme de croissance de la tête pendant la petite enfance.

Ce résultat sera interprété en relation avec l'âge gestationnel de l'enfant ainsi qu'avec le poids et la taille de celui-ci.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la microcéphalie.

Il est important que les nouveau-nés et les enfants atteints de microcéphalie soient évalués et pris en charge par une équipe multidisciplinaire.

Pendant la grossesse, de nombreux facteurs peuvent causer cette anomalie congénitale, notamment des infections virales (telles que celles provoquées par le Cytomégalovirus humain, le virus de la Rubéole, et le virus Varicelle-Zona), une exposition à des toxines (médicaments, l'alcool), et des mutations génétiques.



Figure 18 : Illustration de la microcéphalie. (Source : <http://www.madinin-art.net>, (116))

Figure 19 : Microcéphalie liée au ZIKV, Brésil 2016. (Source : <http://www.jim.fr>, (117))

2) Lien entre l'infection par le virus Zika et la microcéphalie

Au cours de l'épidémie de ZIKV ayant touché le Brésil, il a été constaté, fin 2015, une augmentation brutale du nombre de cas de microcéphalie chez les fœtus de femmes enceintes ayant contracté le virus pendant leur grossesse.

Ce constat a conduit les chercheurs à étudier le lien potentiel entre le ZIKV et la microcéphalie.

Il existait notamment une association temporelle et géographique entre l'augmentation des cas de microcéphalie dans les zones touchées par l'épidémie de ZIKV et le nombre croissant de femmes

enceintes ayant présenté pendant la grossesse des symptômes cliniques compatibles avec l'infection par le ZIKV dans les mois précédents.

L'hypothèse d'une relation de cause à effet entre les cas de microcéphalie fœtale ou néonatale et une infection par le ZIKV chez la mère durant la grossesse semblait donc de plus en plus fondée, ce que les enquêtes épidémiologiques ont par la suite confirmé dans d'autres zones géographiques au cours d'autres épidémies par le ZIKV :

a. Epidémiologie des cas de microcéphalie

- *En Polynésie française* :

Lors de l'épidémie de Polynésie Française, aucun cas de microcéphalie n'a été constaté. Néanmoins, en août 2015, la Polynésie Française a déclaré à l'OMS une augmentation du nombre des anomalies du développement cérébral intra-utérin, pouvant rétrospectivement être liée à l'épidémie de ZIKV.

Alors que ce syndrome rare n'avait pas été observé depuis plusieurs années, ces anomalies se sont traduites par des dysfonctionnements néonataux du tronc cérébral (DNTC) et des malformations neurologiques fœtales.

Ainsi en août 2015, 5 cas de DNTC ont été rapportés, pour des naissances survenues entre le 15 mai 2014 et le 18 mai 2015.

L'investigation a permis d'identifier, à la même période une augmentation des embryofœtopathies responsables de malformations cérébrales (13 cas dont 10 microcéphalies) et ayant conduit à des interruptions médicales de grossesse (10 cas).

Cela représente une augmentation de l'incidence des DNTC multipliée par 20 et une augmentation des embryofœtopathies multipliée par 10.

Sur la base des cas recensés, l'incidence des atteintes neurologiques chez les fœtus et les nouveau-nés serait de l'ordre 8,8 pour 1000 grossesses ayant présentée une infection par le ZIKV, dont 5,2 microcéphalies pour 1 000 (118).

- *Au Brésil* :

Alors que l'incidence annuelle des microcéphalies ne dépassait pas quelques dizaines de cas, 26 cas de microcéphalie ont été détectés dans l'État de Pernambuco entre août et octobre 2015. Puis, au niveau national, plusieurs milliers de cas sont apparus en novembre et en décembre 2015 (soit près de 0,1% des naissances brésiliennes), obligeant l'OMS à émettre des alertes sanitaires. Cette recrudescence du nombre de cas de microcéphalies est particulièrement importante dans le Nord du Brésil qui a enregistré plus de 85% des cas de microcéphalie recensés en 2015.

Entre 2010 et 2014, l'incidence moyenne des cas de microcéphalie enregistrés à l'échelle nationale était de 163 cas par an.

En 2015, 1 248 cas suspects de microcéphalie ont été enregistrés, ce qui représente une augmentation de l'incidence de 20 fois par rapport aux années précédentes et une prévalence de la microcéphalie de près de 100 pour 100 000 naissances vivantes (119).

Le 4 janvier 2016, dans un rapport épidémiologique remis à l'OMS sur l'augmentation des cas de microcéphalie dans le pays, le Ministère de la santé brésilien a déclaré qu'il avait recensé 3 174 cas suspects de microcéphalie au niveau national, dont 38 décès.

Le 2 mars 2016, le Brésil comptait plus de 5 200 cas suspects de microcéphalie, dont la plupart dans le Nord-Est du pays, parmi lesquels 2 386 ont depuis été confirmés comme étant des syndromes congénitaux liés à une infection par le ZIKV (Figure 20).

Entre début janvier 2016 (S2016-01) et fin janvier 2017 (S2017-04), un total de 17 069 cas suspects d'infection par le ZIKV chez des femmes enceintes ont été rapportés au Brésil, dont 11 059 ont été confirmés.



Figure 20 : Distribution des cas confirmés de microcéphalie au Brésil le 12 mars 2016. (Source : OMS, (120))

- **Aux Etats-Unis :**

En Février 2016, le CDC a reçu des rapports concernant neuf femmes enceintes ayant voyagé en zone endémique et présentant une infection par le ZIKV, confirmée en laboratoire. Aucune hospitalisation ou décès lié à l'infection par le ZIKV chez ces femmes enceintes n'a été signalé.

Parmi elles, six femmes ont présenté des symptômes compatibles avec l'infection par le ZIKV au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'infection par le virus Zika chez ces femmes a donné lieu à deux avortements spontanés, deux interruptions volontaires de grossesse, un accouchement d'un enfant né vivant présentant une microcéphalie. Une grossesse est encore en cours.

Bien que l'ARN du ZIKV ait été détecté dans les échantillons provenant des deux cas d'avortement spontané, il n'a pas été possible de déterminer si l'infection par le virus a effectivement été à l'origine de l'arrêt de la grossesse.

Pour les deux femmes ayant été infectées au cours du deuxième trimestre de leur grossesse, un nourrisson est né apparemment en bonne santé et une grossesse se poursuit.

Enfin, la dernière femme enceinte concernée a présenté des symptômes d'infection par le ZIKV au cours du troisième trimestre de la grossesse. Elle a donné naissance à un enfant en bonne santé.

Depuis février 2016, 10 rapports supplémentaires d'infection à ZIKV chez des femmes enceintes ont été étudiés par le CDC.

- **En Europe** :

Après un premier cas de malformation fœtale détecté en Slovénie, où les parents ont décidé d'avorter, la première naissance d'un bébé atteint de microcéphalie liée à ZIKV a eu lieu au cours de l'été 2016.

En effet le 25 juillet 2016, à Barcelone une femme ayant contracté le ZIKV pendant sa grossesse lors d'un voyage en Amérique latine, a donné naissance au premier bébé en Europe atteint de microcéphalie associée au virus Zika.

Dans les DFA, la surveillance échographique renforcée des femmes enceintes a permis de détecter de nombreux cas de microcéphalies et autres malformations cérébrales fœtales associés à l'infection par le ZIKV chez la femme enceinte (60) :

• En Martinique :

669 cas d'infection par le ZIKV chez des femmes enceintes ont été confirmés biologiquement. La surveillance échographique de ces femmes a mis en évidence à ce jour 9 cas de microcéphalie, 12 autres malformations cérébrales fœtales et une anomalie détectée à la naissance a également été rapportée.

• En Guadeloupe :

L'infection par le ZIKV a été confirmée biologiquement chez 662 femmes enceintes. La surveillance échographique renforcée de ces femmes a permis de détecter 8 cas de microcéphalies et 6 autres malformations cérébrales fœtales associés à l'infection par le ZIKV.

• En Guyane :

1 650 femmes enceintes ont présenté une infection par le ZIKV biologiquement confirmée. A ce jour, 16 cas de malformations cérébrales fœtales ont été détectées à l'échographie (dont 4 microcéphalies) et 1 cas d'anomalie a été détecté à la naissance.

• Sur l'île de Saint-Martin :

L'infection par le ZIKV a été confirmée chez 45 femmes enceintes, mais à ce jour, aucune malformation congénitale n'a été détectée.

• Sur l'île de Saint-Barthélemy :

L'infection par le ZIKV a été confirmée chez 10 femmes enceintes, mais à ce jour, aucune malformation congénitale n'a été détectée à la naissance.

b. Éléments diagnostiques liant l'infection par le virus Zika et la microcéphalie

En plus de la corrélation spatiotemporelle des cas de microcéphalie par rapport aux infections à ZIKV, de nombreuses données étayent l'hypothèse d'un passage transplacentaire de l'infection, à savoir :

- au Brésil, la détection de l'ARN du ZIKV et le séquençage du génome viral à partir du liquide amniotique de deux fœtus diagnostiqués avec microcéphalie par échographie chez des mères ayant déclaré une précédente infection par le ZIKV, mais n'étant pas virémiques au moment de l'amniocentèse (89,121);
- la détection de l'ARN du ZIKV et / ou de l'antigène dans les tissus des trois enfants microcéphales morts peu de temps après la naissance (122);
- la détection de l'ARN du ZIKV dans le cerveau, la moelle osseuse, le LCR et le liquide amniotique d'un fœtus microcéphale après une fausse couche (123);
- la séquence partielle du génome du ZIKV et la détection de l'antigène viral dans quatre échantillons de tissus du cerveau récupérés à partir de deux fausses couches et de deux décès néonataux (124);
- le séquençage de la pleine longueur de l'ARN du génome du ZIKV et la visualisation des particules virales par microscopie électronique dans le cerveau fœtal à la suite d'une interruption de grossesse (125);
- la détection du virus Zika (RT-PCR ou IgM spécifique du ZIKV) dans le liquide céphalo-rachidien de 13 nourrissons atteints de microcéphalie (126).

c. Lien entre stade de grossesse lors de l'infection et risque de microcéphalie

Bien que d'autres virus puissent traverser le placenta et provoquer une microcéphalie chez l'Homme, cette présentation n'avait jamais été associée auparavant à un flavivirus.

Le risque de transmission materno-fœtale du virus Zika, tout comme pour d'autres infections congénitales, varie en fonction des différents stades de la grossesse.

Selon la première étude qui a quantifié ce risque, réalisée par l'Institut Pasteur, le premier trimestre de la grossesse est le plus à risque, le plus critique (127).

Cette étude a quantifié le risque d'avoir un bébé atteint de microcéphalie à hauteur de 1% lorsque la mère est infectée par le ZIKV au premier trimestre de sa grossesse.

Il est important de déterminer précisément le risque temporel de l'infection ZIKV congénitale, afin de formuler des recommandations éclairées aux femmes enceintes sur les risques d'exposition au ZIKV.

En l'état actuel des connaissances, de nombreuses questions persistent quant aux mécanismes par lesquels le ZIKV pourrait causer des malformations congénitales, y compris la microcéphalie.

d. Mécanisme de la transmission fœtale

Le mécanisme le plus simple pouvant expliquer cette relation serait une capacité inhérente du ZIKV à traverser le placenta, suivie d'une infection directe du tissu nerveux durant le développement du fœtus.

Cette hypothèse est étayée par la détection de l'ARN du ZIKV, de génomes complets, d'antigènes, et de particules virales dans les tissus fœtaux, le placenta et le liquide amniotique de grossesses avec microcéphalie.

De plus, des études antérieures sur les souris ont suggéré un tropisme du ZIKV pour le système nerveux central.

D'autres raisons pouvant expliquer ces malformations congénitales ont été avancées et comprennent les effets tératogènes de larvicides, d'insecticides et de pesticides utilisés dans l'agriculture et retrouvés dans l'eau potable [ABRASCO]. D'autres infections, l'utilisation de nouveaux vaccins pendant la grossesse, et la libération de moustiques génétiquement modifiés, avec l'hypothèse que l'un ou plusieurs de ces facteurs environnementaux pourraient avoir déclenché une mutation du ZIKV, le rendant plus agressif, embryotoxique ou tératogène pourraient être également impliquées.

Ces causes environnementales pourraient aider à expliquer pourquoi le ZIKV est associé à des cas de microcéphalie et d'autres malformations neurologiques au Brésil.

Cependant, dans d'autres pays présentant les mêmes conditions environnementales, comme la Colombie, où une récente épidémie du ZIKV a touché plus de trois mille femmes enceintes, aucun cas de microcéphalie n'a pour l'instant été mis en évidence.

Des investigations sont encore nécessaires pour démontrer clairement et de manière plus approfondie le mécanisme par lequel se produit la transmission materno-fœtale de l'infection.

De plus, si le ZIKV est neurotrope et neurovirulent au cours du développement du fœtus, il semble peu probable qu'il se manifeste uniquement par des microcéphalies.

Bien que la microcéphalie soit l'anomalie congénitale la plus apparente de l'infection fœtale par le ZIKV, il reste possible que le virus cause un spectre d'effets neurologiques plus large, dont certains peuvent ne pas être évidents pendant les premiers mois ou premières années de vie.

3) Autres complications fœtales

- Anomalies oculaires :

Des cas d'atrophie maculaire ont été rapportés au Brésil, chez trois enfants nés avec une microcéphalie (128).

Les mêmes auteurs ont récemment publié une étude portant sur un plus grand nombre de patients, dans laquelle ils rapportent l'évaluation ophtalmologique de dix nourrissons atteints de microcéphalie, dont sept mères présentaient des symptômes compatibles avec le ZIKV au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse (129).

L'évaluation rétinienne a révélé des altérations du nerf optique et des altérations maculaires.

En effet, 15 yeux (75%) présentaient ces anomalies maculaires. Aucun autre cas d'anomalies maculaires n'a été signalé dans les autres foyers de ZIKV à travers le monde.

De plus, 9 yeux (45%) présentaient une hypoplasie des nerfs optiques.

En suivant un raisonnement analogue à celui obtenu pour d'autres infections verticales (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus), les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse que le ZIKV pouvait causer les anomalies oculaires les plus graves lorsque l'infection se produisait pendant le premier ou le deuxième trimestre de grossesse.

- **Malformations articulaires :**

Après la mise en évidence du rôle causal du ZIKV dans la survenue de microcéphalies, on a également suspecté qu'il soit également impliqué dans la survenue d'arthrogrypose (appelée aussi arthrogrypose multiple congénitale), qui est une maladie neuromusculaire non-évolutive caractérisée par des déformations et des raideurs des articulations.

Des muscles défectueux sont à l'origine de cette maladie : certains trop contractés, d'autres trop mous, qui maintiennent le bébé dans des positions anormales.

Cette annonce a été faite par l'équipe du Dr Vanessa van der Linden basée à Recife (une ville touchée par l'épidémie de ZIKV située à l'Est du Brésil) dans la revue médicale britannique BMJ (*British Medical Journal*) le 9 août 2016 (130).

Cette publication a fait suite à la découverte de 7 cas d'enfants nés avec des déformations articulaires au niveau des hanches, des genoux, des chevilles, des épaules, des poignets et/ou des doigts, ayant conduit au diagnostic d'arthrogrypose.

Par ailleurs, tous ces enfants souffraient de calcification cérébrale, et certains étaient également atteints de microcéphalie.

Les auteurs ont souligné que ces calcifications cérébrales et ces microcéphalies pourraient indiquer l'implication du ZIKV dans la survenue des cas d'arthrogrypose.

De plus, la présence du ZIKV a été détectée dans le LCR de 2 de ces 7 enfants.

Depuis la réalisation de cette étude, le Dr Vanessa van der Linden a rapporté 14 autres cas d'enfants présentant des anomalies similaires.

C) Complications chez l'adulte

La gravité d'une infection par le ZIKV chez l'adulte n'est pas immédiate. Elle est liée à la survenue de complications neurologiques, dont la principale est l'apparition de cas de syndromes de Guillain-Barré (SGB), mis en évidence à la suite de l'épidémie de Polynésie française.

1) **Définition du syndrome de Guillain-Barré**

Le SGB est une polyneuropathie aigüe inflammatoire démyélinisante à médiation immunitaire.

C'est une affection rare dans laquelle le système immunitaire du patient attaque une partie du système nerveux périphérique.

Ce syndrome peut atteindre les nerfs qui commandent les mouvements musculaires, ainsi que ceux qui transmettent les sensations douloureuses, thermiques et tactiles.

Le SGB peut ainsi entraîner une faiblesse musculaire progressive et la perte de sensation dans les jambes et/ou les bras. Chez certains sujets, ces symptômes peuvent évoluer jusqu'à une paralysie des jambes, des bras ou des muscles du visage.

La fonction motrice est habituellement affectée en commençant par les extrémités distales et en progressant vers les extrémités proximales des membres sur une période allant jusqu'à 4 semaines.

Le SGB se présente sous la forme d'un tableau clinique neurologique : douleurs, paresthésies, paralysie ascendante, avec une atteinte possible des muscles respiratoires et des nerfs crâniens.

Le SGB représente la 1^{ère} cause de paralysie non traumatique.

L'évolution du SGB se fait par phases (aggravation – plateau – guérison +/- séquelles).

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

Les cas graves de syndrome de Guillain-Barré sont rares, mais peuvent entraîner une paralysie quasi complète.

Ils engagent alors le pronostic vital et nécessitent généralement un traitement en soins intensifs.

Chez 20% à 25% des patients, on observe une atteinte des muscles thoraciques, rendant la respiration difficile.

La plupart des personnes atteintes se rétablissent pleinement, même dans les cas les plus graves, bien qu'une faiblesse puisse persister chez certains, nécessitant alors des séances de rééducation.

Le SGB peut toucher des personnes de tout âge. Le risque de SGB augmente toutefois avec l'âge et est plus important chez les sujets de sexe masculin.

Le taux de mortalité lors d'un SGB est de 5 à 10%.

Les étiologies connues pouvant déclencher un SGB sont variées.

Il est souvent provoqué par des infections bactériennes ou virales (Campylobacter jejuni, CMV, EBV, VIH, grippe, légionelle, salmonelle, ...), des arboviroses (West Nile, Chikungunya, Dengue...), ou plus rarement par une vaccination, une intervention chirurgicale ou un traumatisme.

Le diagnostic de SGB repose sur les symptômes cliniques, les résultats d'examen neurologiques (baisse ou perte des réflexes tendineux profonds) et une ponction lombaire.

L'analyse du LCR peut montrer une augmentation des protéines et une faible cellularité (dissociation albumino-cytologique). L'électromyogramme peut montrer un ralentissement ou un blocage de la conduction neuromusculaire.

D'autres tests, notamment des analyses sanguines, peuvent être nécessaires pour identifier les causes de ce syndrome.

Les patients atteints de SGB sont généralement hospitalisés pour pouvoir être étroitement suivis, notamment en raison du risque de progression vers une paralysie des muscles respiratoires.

Il n'existe pas de traitement curatif du syndrome de Guillain-Barré. Les thérapies disponibles permettent de soulager les symptômes et de réduire la durée de la maladie.

Le traitement repose sur des soins de support (surveillance cardiaque et respiratoire) et l'immunothérapie.

En cas d'atteinte respiratoire, les patients nécessitent généralement une ventilation assistée et doivent faire l'objet d'un suivi pour détecter d'éventuelles complications.

En raison de la nature auto-immune 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 (IgG polyvalentes).

La survenue d'un SGB a été décrite entre 2 et 23 jours après l'infection par le ZIKV.

2) Lien entre le virus Zika et le syndrome de Guillain-Barré

Le SGB était déjà connu pour être une complication possible de certaines infections virales.

En effet, 12 autres arbovirus comme le virus West Nile, l'Encéphalite japonaise, le Chikungunya et la Dengue peuvent causer le syndrome de Guillain-Barré.

Il n'était donc pas surprenant de voir apparaître des cas de SGB lors d'une épidémie due à un flavivirus comme le virus Zika.

a. Lien épidémiologique

- En Polynésie française :

La survenue de complications neurologiques chez l'adulte liée à une infection par le ZIKV a été mise en évidence pour la première fois lors de l'épidémie de Polynésie française de 2013-2014.

Un lien formel de causalité entre l'infection par le virus Zika et l'augmentation du nombre de cas de syndromes de Guillain-Barré n'avait pu être démontré lors de l'épidémie, même si l'association spatio-temporelle laissait néanmoins penser que le ZIKV était impliqué dans la survenue de ces complications neurologiques.

En effet, et cela a été confirmé par une étude publiée le 1^{er} mars 2016 dans la revue *The Lancet*, réalisée à partir des données recueillies en Polynésie française, qui ont démontré que l'infection par le ZIKV était bien à l'origine de l'augmentation des cas de SGB (131).

Avant l'épidémie de virus Zika, l'incidence du SGB en Polynésie française était de 3 à 5 cas par an pour 260 000 habitants.

Au cours de l'épidémie, 72 cas de présentations cliniques graves avec des symptômes neurologiques sévères ont été notifiés entre novembre 2013 et février 2014.

Parmi ceux-ci, 42 cas de SGB ont été diagnostiqués en 16 semaines et hospitalisés au Centre Hospitalier de Polynésie, soit une incidence 20 fois supérieure à celle habituellement constatée.

La présence d'une infection récente par le ZIKV a été confirmée par la détection d'anticorps neutralisants dirigés contre le ZIKV chez la totalité des patients atteints de SGB.

Aucun décès en lien avec l'infection par le ZIKV n'a été rapporté en Polynésie Française.

Sur la base des observations recueillies lors de l'épidémie en Polynésie française, l'incidence de SGB pourrait être estimée de l'ordre de 2/10 000 infections par le ZIKV, symptomatiques ou

non, sachant que les deux tiers de la population de Polynésie française ont été infectés lors du passage de l'épidémie en 2013-2014.

Cette étude marque un tournant important car elle permet aux régions touchées par l'épidémie de ZIKV de « *s'attendre à une augmentation importante du nombre de patients atteints de troubles neurologiques graves, et anticiper l'accueil de ces patients en réanimation quand il est possible de le faire* », comme l'explique le Professeur Arnaud Fontanet (Institut Pasteur / Cnam), responsable de l'unité Epidémiologies des maladies émergentes.

L'épidémie de Polynésie française de 2013-2014 a marqué la première mise en évidence de la survenue de complications neurologiques chez l'adulte liées à l'infection par le virus Zika.

Par la suite, une augmentation notable des cas de SGB a également été rapportée par les autorités sanitaires de plusieurs pays d'Amérique du Sud et Centrale, suite à l'épidémie actuelle de ZIKV.

- **Au Brésil :**

Dans l'état de Bahia, le Brésil a signalé dès juillet 2015 la détection de 76 cas de patients atteints de syndromes neurologiques, dont 42 (55%) ont été confirmés comme des SGB.

Parmi ces cas confirmés, 26 (62%) avaient des antécédents de symptômes compatibles avec une infection par le ZIKV.

A l'échelle nationale, les données du système de surveillance hospitalière révèlent qu'entre janvier et novembre 2015, 1708 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été enregistrés au Brésil.

Cependant, sur cette même période, alors que plusieurs États brésiliens ont signalé une augmentation importante du nombre de cas de SGB par rapport à 2014, en particulier, Alagoas (516,7%), Bahia (196,1%), Rio Grande do Norte (108,7%), Piauí (108,3%), Espirito Santo (78,6%) et Rio de Janeiro (60,9%). A l'inverse, d'autres ont rapporté que celui-ci était stable, voire en diminution.

- **Dans les autres pays d'Amérique du Sud et Centrale :**

Le Salvador a également signalé une augmentation du nombre de cas de complications neurologiques chez l'adulte à partir de décembre 2015.

Alors que l'incidence nationale moyenne des cas de SGB était de 169 cas par an, le Salvador a signalé 46 cas de SGB associés au ZIKV entre le 1er décembre 2015 et le 6 janvier 2016.

Tous ont été hospitalisés et traités avec plasmaphérèse ou immunoglobulines.

Parmi ces 46 cas de SGB, 2 patients sont décédés, dont l'un avait des antécédents de maladies chroniques sous-jacentes.

Depuis janvier 2016, d'autres cas de SGB ont été identifiés au Salvador.

En Colombie, entre fin 2015 (S2015-51) et janvier 2016 (S2016-03), 86 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été notifiés. Tous les patients atteints de SGB avaient présenté des symptômes compatibles avec l'infection par le virus Zika.

Alors que la Colombie enregistre en moyenne 242 cas par an, soit environ 19 cas par mois, les 86 cas signalés au cours de ces 5 semaines représentent un triplement du nombre de cas de SGB par rapport à l'incidence moyenne.

Au Venezuela, du 1^{er} au 31 janvier 2016, 252 cas de SGB pouvant avoir un lien spatio-temporel avec le virus Zika ont été signalés.

Ces patients ont été traités par plasmaphérese et/ou avec des immunoglobulines.

Parmi les cas de SGB signalés au Venezuela en janvier 2016, il y a eu un cas mortel sans comorbidité notifiée.

Le Panama a également informé l’OMS, le 15 mars 2016, d’un cas de SGB chez une jeune fille de 13 ans avec une infection concomitante par le ZIKV, confirmée par RT-PCR.

- *Aux États-Unis :*

Aux États-Unis, le 10 mars 2016, 2 cas de syndrome de Guillain-Barré au décours d’une infection à ZIKV confirmée ont été rapportés à l’OMS.

Le premier cas est celui d’un homme âgé résidant aux États-Unis, ayant présenté une maladie fébrile aiguë peu de temps après un retour de voyage en Amérique centrale.

Il a été hospitalisé pour un SGB en janvier 2016, et a bien réagi au traitement.

Il est néanmoins décédé après sa sortie d’hôpital, suite à une brusque hémorragie sous-arachnoïdienne provoquée par une rupture d’anévrisme.

Le second est un homme adulte habitant à Haïti qui a présenté un SGB d’apparition brutale début janvier 2016, nécessitant son hospitalisation. Ce patient n’a signalé aucun antécédent de maladie. Son état s’est amélioré par l’administrant des immunoglobulines en intraveineuse et il est sorti de l’hôpital.

- *En Europe :*

Actuellement, aucun cas de SGB associé au ZIKV n’a été signalé en Europe.

Cependant, la France a notifié à l’OMS, le 25 janvier 2016, les 2 premiers cas de SGB, apparus en Martinique. Depuis le 26 janvier 2016, d’autres cas de complications neurologiques chez l’adulte ont été rapportés.

Dans les DFA, le réseau de surveillance des complications neurologiques liées à ZIKV, a permis d’identifier (60) :

- 29 cas de SGB en Martinique,
- 40 cas de SGB en Guadeloupe,
- 7 cas de SGB en Guyane,
- 1 cas de complication neurologique autre qu’un SGB sur l’île de Saint-Martin.

b. Lien physiopathologique

Lors de l’épidémie de 2013-2014, les examens effectués au Centre Hospitalier de Polynésie française ont montré que cette complication se présentait sous forme d’une neuropathie axonale motrice aiguë (AMAN), touchant directement le prolongement du neurone en direction des terminaisons nerveuses.

Ces formes se différencient des atteintes plus classiquement observées en Europe.

Cependant, aucun mécanisme physiopathologique permettant d’expliquer la survenue du syndrome de Guillain-Barré n’a pu être identifié. Les anticorps anti-gangliosides typiquement associés au syndrome de type AMAN étaient rarement présents.

A noter que la plupart des patients (95%) atteints de SGB présentaient une immunité préexistante contre le DENV.

Les chercheurs ont donc émis l'hypothèse que les épidémies antérieures de Dengue pourraient avoir contribué au développement du SGB, mais cela reste une hypothèse.

Les observations réalisées suite à l'épidémie de Polynésie française n'ont donc pas permis d'établir clairement le mécanisme physiopathologique liant l'infection par le virus Zika au SGB.

Les mécanismes possibles comprennent :

- une immunopathologie due à l'antigène viral mimant une protéine de l'hôte ;

Cependant, lors de l'épidémie polynésienne, l'analyse de réactivité des sérums n'a pas montré de concurrence entre les antigènes viraux et le ganglioside GA1.

Cela suggère l'absence de mimétisme antigénique entre les antigènes viraux et GA1 chez les patients atteints de SGB et jette un doute sur la pertinence des anticorps anti-GA1 dans la pathogenèse cette neuropathie.

- une médiation effectuée non pas par un anticorps anti-glycolipide, mais plutôt par d'autres autoanticorps spécifiques ou des facteurs neurotoxiques inconnus ;
- un changement de séquence du virus permettant un meilleur tropisme pour le système nerveux périphérique, dans lequel la neurotoxicité virale pourrait jouer un rôle plus direct mais encore inexplicé ;
- une association avec des réponses immunitaires antérieures ou simultanées au MENV.

D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques liant l'infection par le virus Zika au syndrome de Guillain-Barré.

3) Autres complications chez l'adulte

Depuis la mise en évidence de cas de SGB liés à l'infection par le ZIKV, suite à l'épidémie de Polynésie française de 2013-2014, d'autres complications possiblement liées au virus ont également été décrites chez l'adulte.

Des complications auto-immunes, de type purpura, et neurologiques, telles que des encéphalites, des myélites (132), des névrites optiques et des méningo-encéphalites (133) ont été observées.

Ces formes neurologiques sévères ont été rapportées dans les foyers épidémiques des DFA.

En effet, en date du 25 août 2016, trois formes neurologiques sévères ont été détectées en Martinique, une en Guyane, et cinq en Guadeloupe.

De plus, comme chez les nourrissons, des cas de complications oculaires ont également été décrites chez l'adulte.

Un cas d'iridocyclite hypertensive bilatérale attribuée au ZIKV a notamment été rapporté chez un homme de 39 ans ayant été cliniquement diagnostiqué comme présentant une infection par le ZIKV (134). Une semaine après la phase aigüe de l'infection, ce patient a déclaré un inconfort oculaire bilatéral, qui a été diagnostiqué comme étant une iridocyclite hypertensive bilatérale.

Les causes classiques de ce type de pathologie telles que la Dengue, le CMV, le HSV, la Toxoplasmose, la Syphilis, la Rubéole, les spondylarthropathies, les maladies rhumatismales, et la vascularite systémique ont été exclues.

Ce patient a été traité avec des médicaments topiques (stéroïdes, cycloplégiques et agents hypotenseurs) pendant plusieurs semaines, ce qui a permis une résolution complète des symptômes.

VI/ Diagnostic biologique

Au vue de la situation épidémiologique actuelle, il y a besoin urgent d'un protocole de diagnostic de l'infection par le virus Zika, qui soit efficace dans tout scénario épidémique, et permette une détection rapide, fiable et prolongée du virus.

A) Eléments biologiques autres que virologiques permettant le diagnostic

Lors de l'infection par le virus Zika, une neutropénie et une thrombopénie modérée peuvent être détectées (41), ainsi qu'une légère élévation de la lactate déshydrogénase sérique, gamma-glutamyl transférase, et des paramètres inflammatoires (protéine C - réactive, le fibrinogène et la ferritine) (62). Toutefois, ces anomalies biologiques peuvent être rencontrées dans de nombreuses pathologies infectieuses virales ou bactériennes, elles ne sont donc pas discriminantes pour le diagnostic.

Dans ce contexte, le diagnostic clinique et biologique seuls ne permettent donc pas d'affirmer le diagnostic.

Seule la détection directe du génome viral ou d'anticorps spécifiques, permet d'apporter un diagnostic de certitude.

B) Diagnostic virologique

1) Stratégie globale

La stratégie diagnostique de l'infection par le virus Zika dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date d'apparition des signes cliniques (Figure 21).

Au vu des données de la littérature, pour le diagnostic des infections par le ZIKV, le HCSP recommande la stratégie suivante :

- Diagnostic simultané d'infections par les virus Dengue, Chikungunya et Zika :

- **prélèvement de sérum jusqu'à J5** après l'apparition des symptômes servant à la recherche du génome du ZIKV en complément des analyses réalisées sur les urines.
- **prélèvement de sérum à partir de J5** après l'apparition des symptômes servant, dans les départements où la Dengue ne circule pas, à une recherche des IgM (à partir de J5) et des IgG (à partir de J7) anti-ZIKV.

Ces prélèvements de sérum serviront aussi pour le diagnostic des infections de la Dengue et du Chikungunya en suivant la stratégie de diagnostic nationale : détection du génome viral par RT-PCR de J0 à J7 après la date de début des signes et détection des IgM et des IgG à partir de J5.

- **prélèvement d'urines jusqu'à J10** après le début des signes cliniques pour une recherche du génome du ZIKV par RT-PCR.

- **Remarques :**

- **dans les départements où la Dengue est endémique**, la recherche d'anticorps comporte un risque de réaction sérologique croisée susceptible de provoquer un faux positif.

- **dans les départements où la Dengue ne circule pas**, la population est en grande majorité immunologiquement naïve. Donc, en plus du diagnostic direct sur les urines et le sang, un diagnostic indirect par la recherche d'IgM et d'IgG anti-ZIKV pourrait être opportun.

La cinétique d'apparition des anticorps étant peu décrite dans la littérature, cette recherche d'anticorps pourrait être réalisée sur le sérum quel que soit la date du prélèvement.

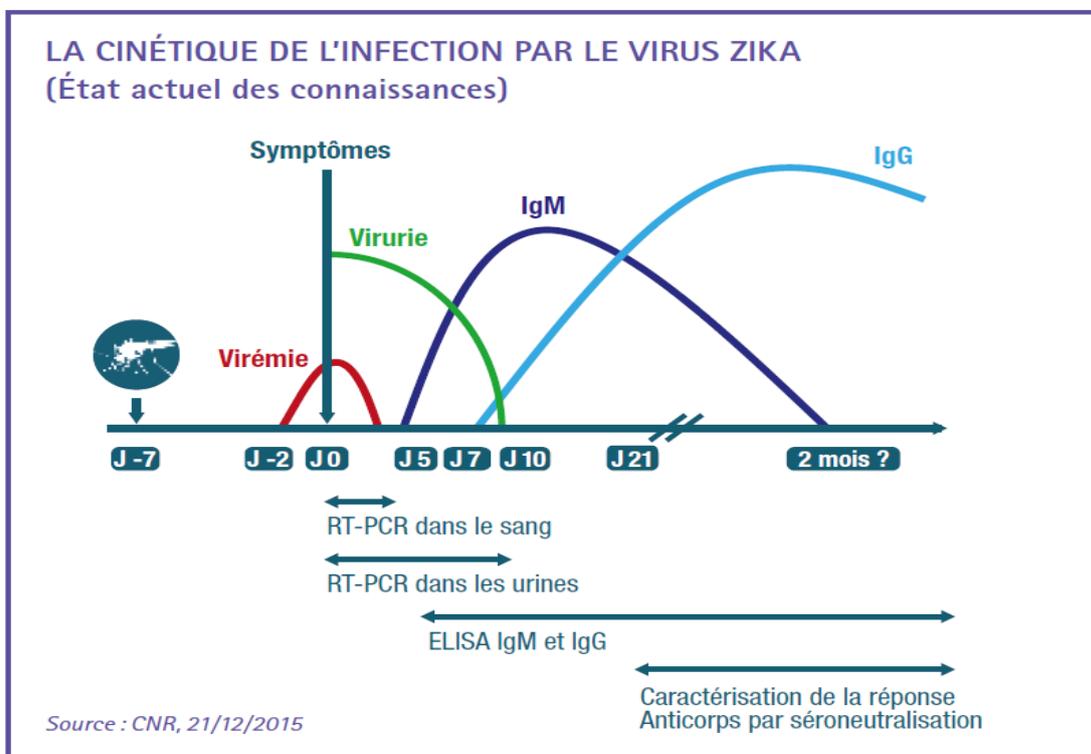


Figure 21 : cinétique de l'infection par le ZIKV.

(Source : CNR des arboviroses, (135))

Actuellement, le Ministère de la Santé recommande que le diagnostic biologique (par recherche du génome viral du Zika dans le sang ou dans l'urine par RT-PCR) soit pratiqué uniquement :

- en dehors des zones épidémiques pour confirmation devant des signes cliniques évocateurs
- dans les zones épidémiques chez les femmes enceintes ou lorsqu'une complication neurologique survient.

2) Outils du diagnostic virologique direct

Le virus Zika est un virus à ARN dont le génome est très fragile.

Une fois prélevés en vue d'un diagnostic direct, les échantillons doivent être immédiatement conservés à +4°C si les analyses sont réalisées dans la journée, si le délai excède 24h, les prélèvements doivent être congelés et conservés à -80°C.

Cette fragilité est un facteur limitant au diagnostic direct et peut entraîner des faux négatifs si ces conditions ne sont pas respectées.

- Diagnostic par biologie moléculaire :

Le diagnostic direct est réalisé par RT-PCR et permet de mettre en évidence la présence du génome viral dans un liquide biologique.

Actuellement, l'ARN de ZIKV est amplifié en utilisant des techniques spécifiques de RT-PCR en temps réel spécifique de ZIKV.

Différents protocoles de RT-PCR en temps réel ont été décrits, et sont utilisés pour le diagnostic du virus Zika.

Le protocole le plus utilisé est la technique développée par Lanciotti (CDC) lors de l'épidémie de l'île de Yap (30).

Elle nécessite de réaliser l'amplification de deux séquences du gène d'enveloppe de ZIKV, qui doivent être toutes deux positives pour confirmer la détection du génome du ZIKV.

La sensibilité de cette technique de RT-PCR est de 25 à 100 copies par réaction.

Cette technique permet d'évaluer les charges virales en copies d'ARN, par comparaison avec des gammes d'étalonnage utilisant des ARN transcrits.

Le CNR-IRBA a aussi développé un test de détection spécifique du génome du ZIKV, mais sa sensibilité varie en fonction du lignage.

Ce système est plus sensible pour la lignée asiatique que pour la lignée africaine.

D'autres protocoles basés sur une seule amplification ont été décrits, et validés principalement sur les souches des lignages africains :

- RT-PCR en temps réel ciblant le gène NS5 (136)
- RT-PCR conventionnelle ciblant le gène NS5 (137)
- RT-PCR conventionnelle ciblant le gène d'enveloppe (138)

Durant l'épidémie de Polynésie française, ces protocoles reposant sur une seule amplification ont montré une sensibilité inférieure par rapport au protocole de Lanciotti.

Cette différence de sensibilité peut être due au fait que les protocoles reposant sur une seule amplification ont été mis au point sur les souches des lignages africains, et seraient donc moins à même de détecter les souches du lignage asiatique.

De même, il avait été montré que le protocole validé à partir du lignage asiatique ne couvrait pas la diversité génétique de la totalité des souches de ZIKV.

L'origine géographique du cas suspect doit donc être connue car elle peut orienter le choix du protocole de RT-PCR qui sera utilisé.

Une autre approche consiste à utiliser des techniques permettant d'amplifier les génomes de Flavivirus (RT-PCR pan-Flavivirus ciblant le gène NS5), mais nécessite une étape supplémentaire de séquençage pour identifier le virus amplifié (139).

Depuis fin janvier 2016, le premier kit commercial de détection du génome viral disposant d'un marquage CE est disponible, le kit RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit 1.0 commercialisé par Altona Diagnostics (Hambourg, Allemagne).

Il permet la détection avec une égale sensibilité des souches des deux lignages de Zika.

Depuis ce premier kit, plusieurs autres kits de détection du génome du ZIKV disposant d'un marquage CE ont été commercialisés, dont un, le FTD Zika/Dengue/Chik® commercialisé par Fast-Track-diagnostics qui permet également la détection du DENV et du CHIKV (Tableau 4).

Tableau 4 : Kits commerciaux possédant un marquage CE permettant la détection par RT-PCR du ZIKV

Nom du dispositif	Fabricant	Type d'échantillon
Real Star® Zika Virus	Altona (Allemagne)	Sérum, urine
FTD Zika/Dengue/Chik®	Fast-Track-diagnostics (Luxembourg)	Sérum, plasma, urine
Eurobioplex Zika Virus® v2.0	Eurobio (France)	Sang, sérum, urine, salive
LightMix Modular Zika Virus FAM®	TIB - Molbiol (Allemagne) Distributeur ROCHE	Sang, plasma, urine

- Détection dans le sang :

Les données de la littérature sur le diagnostic de patients lors des récentes épidémies du ZIKV montrent que la virémie lors de l'infection est faible en termes de charge virale et de courte durée. Le virus peut être détecté dans le sérum jusqu'à 3 à 5 jours après l'apparition des premiers symptômes.

Les prélèvements sanguins doivent donc être réalisés en phase aiguë, le plus précocement possible après le début des signes cliniques.

Exceptionnellement, le virus peut être détecté dans le sang sur une période plus longue.

En effet, chez un patient lors de l'épidémie de l'île Yap, le virus a été identifié dans le sang jusqu'au 11^{ème} jour après le début des symptômes.

- Détection dans l'urine :

Les données les plus intéressantes pour le diagnostic direct ont été celles obtenues au cours d'une étude lors de l'épidémie de Nouvelle-Calédonie. Cette étude a montré 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 (140).

L'ARN de ZIKV a d'abord été détecté dans l'urine 4 jours après l'apparition des symptômes, ce qui suggérait le début de l'excrétion rénale de ZIKV. Chez 6 patients, le génome du virus a même été détecté jusqu'à 20 jours après que la virémie ait atteint un niveau indétectable.

En conclusion, les échantillons d'urine doivent être considérés comme une alternative importante aux échantillons de sang pour la détection de l'ARN de ZIKV en raison d'une période de détection plus longue (notamment lorsque le matériel génétique n'est plus présent dans le sérum), d'une charge virale supérieure et de prélèvements d'échantillons moins invasifs.

- Détection dans la salive :

Lors de l'épidémie de Polynésie française, une étude a montré que le virus pouvait être présent dans la salive et ainsi être détecté par RT-PCR (141).

Dans cette étude, l'utilisation de la salive a amélioré la capacité à détecter l'ARN de ZIKV dans la première semaine après le début des symptômes, mais cela n'a pas augmenté la fenêtre de détection contrairement à ce qui a été rapporté pour l'urine.

La charge virale dans la salive n'est pas connue.

L'utilisation d'échantillons de salive est d'un intérêt particulier dans les groupes où le sang est difficile à recueillir (par exemple les enfants et les nouveau-nés).

Cependant, comme la détection de l'ARN de ZIKV peut être négative dans la salive tout en étant positive dans le sang et comme l'échantillon de sang est nécessaire pour d'autres tests de laboratoire, la salive ne peut donc pas remplacer les échantillons de sang.

Un résultat positif de RT-PCR dans le sang, la salive ou les urines permet d'affirmer le diagnostic, mais un résultat négatif n'infirme pas le diagnostic.

- Détection dans le liquide amniotique :

La RT-PCR peut être effectuée sur le liquide amniotique, bien que les valeurs prédictives pour l'infection fœtale ou le développement de la pathologie du fœtus soient incertaines.

- Diagnostic antigénique :

A ce jour, il n'y a pas de diagnostic antigénique de l'infection par le ZIKV, contrairement au diagnostic antigénique du virus de la Dengue par détection de l'antigène NS1.

- Diagnostic par isolement du virus par culture :

Le ZIKV peut être isolé sur culture cellulaire, par exemple sur cellules de primate Vero ou cellules d'insectes C6/36.

La révélation peut être réalisée par immunofluorescence indirecte (32) ou par biologie moléculaire (88). Toutefois, cette technique n'est pas utilisable en routine pour le diagnostic, et est réservée aux laboratoires spécialisés.

L'isolement viral a été supplanté par le diagnostic moléculaire pour le diagnostic direct.

3) Outils du diagnostic indirect sérologique

Le sérodiagnostic permet la détection d'anticorps spécifiques du ZIKV : IgM et IgG anti-Zika. La détection des anticorps peut se faire à partir de 5 jours après l'apparition des symptômes pour les IgM et de 7 à 10 jours pour les IgG.

Le diagnostic sérologique peut être effectué par 2 techniques :

- technique d'immunofluorescence
- technique ELISA

Fin janvier 2016, les deux premiers kits sérologiques disposant d'un marquage CE ont été commercialisés par le laboratoire Euroimmun (Luebeck, Allemagne) pour la recherche des IgM et IgG anti-ZIKV. Il s'agissait, d'un test ELISA et d'un test d'immunofluorescence indirecte. Depuis, plusieurs autres kits pour le diagnostic sérologique de l'infection par le ZIKV ont été commercialisés, mais leur sensibilité et leur spécificité ne sont pas toujours bien connues.

Le diagnostic indirect par recherche d'anticorps se heurte à l'existence de réactions croisées avec anticorps dirigés contre d'autres flavivirus dont le virus de la Dengue et le virus West Nile, à l'origine de faux positifs.

Ces réactions croisées sont particulièrement fréquentes pour les IgG (29).

Les résultats des tests sérologiques doivent donc être analysés avec précaution.

De plus, il a été démontré que, lorsque le patient n'a pas eu d'infection antérieure par un autre Flavivirus, la réactivité croisée est minime.

En revanche, lorsque l'infection par ZIKV survient secondairement à une autre infection par un autre Flavivirus, la réactivité croisée est importante.

En cas d'émergence du virus ZIKA dans une zone où les virus de la Dengue ou du West Nile sont endémiques, la sérologie ELISA seule ne pourra donc pas permettre de différencier une infection par le ZIKV d'une infection par ces virus.

Ce problème de réactions croisées ne se pose pas avec les infections par le virus Chikungunya qui appartient à une autre famille (*Togaviridae*, genre *Alphavirus*).

La détection des anticorps détectés doit donc être confirmée par un test permettant la détermination de la spécificité de ces anticorps. La spécificité des anticorps détectés par la technique ELISA ne peut être déterminée que par une technique de séroneutralisation ou *Plaque Reduction Neutralization Technique* (PRNT).

Cette technique améliore la spécificité du sérodiagnostic et permet de quantifier le taux d'anticorps neutralisants, mais sa technicité rend son utilisation en tant que diagnostic de routine trop complexe.

Actuellement, en France, seule la technique de séroneutralisation réalisée exclusivement par le CNR peut permettre d'affirmer la spécificité pour ZIKV d'anticorps détectés par diagnostic sérologique.

La technique de séroneutralisation est plus spécifique mais des réactions croisées persistent (30).

Finalement, les critères d'interprétation sérologiques sont les critères utilisés par le CDC lors de l'épidémie de l'île de Yap, à savoir :

- Cas confirmé : présence d'IgM anti-ZIKV par ELISA + titre d'anticorps par séroneutralisation ZIKV PRNT₉₀ (titre d'anticorps capable de neutraliser 90% des plaques de lyse) ≥ 20 + ratio ZIKV PRNT₉₀ / DENV PRNT₉₀ ≥ 4 ;
- Cas probable : présence d'IgM anti-ZIKV par ELISA + titre d'anticorps par séroneutralisation ZIKV PRNT₉₀ ≥ 20 + ratio ZIKV PRNT₉₀ / DENV PRNT₉₀ < 4 ;

La réactivité croisée entre les Flavivirus ainsi que les contraintes pratiques du sérodiagnostic limitent l'utilisation de sérologie pour le diagnostic du ZIKV, qui repose essentiellement sur la détection de l'ARN du virus par RT-PCR dans le sang, la salive ou les urines.

Partie 2 : Mesures de lutte contre l'épidémie

I/ Actions sanitaires mises en place

Les mesures de protection contre l'infection par le ZIKV sont similaires aux mesures adoptées vis-à-vis des virus de la Dengue et du Chikungunya, également transmis par les mêmes moustiques vecteurs.

A ces mesures classiques de prévention, *via* la lutte antivectorielle, s'ajoutent des recommandations particulières aux femmes enceintes, ainsi qu'aux voyageurs et aux personnes résidents en zone d'endémie.

A) Prévention via la lutte antivectorielle

1) Méthodes de prévention classiques

Les moustiques et leurs sites de reproduction constituent un facteur de risque important pour l'infection par le virus Zika.

Ainsi, la prévention et le contrôle du ZIKV reposent sur deux principales stratégies :

- La réduction des populations de moustiques par réduction des sources (élimination ou modification des sites de reproduction) ;
- La réduction des contacts entre les moustiques et les personnes.

Dans le cadre de la lutte antivectorielle, les mesures de protection collective visent à réduire la présence des moustiques à l'intérieur et autour de l'habitation.

La réduction des moustiques passe par la destruction des larves ainsi que des gîtes potentiels pour la reproduction des moustiques afin de prévenir toute dissémination du virus.

La suppression des gîtes larvaires correspond à la suppression de toute eau stagnante, à l'intérieur et autour de l'habitat.

- Mesures de protection collective :

- Vider les vases, les soucoupes des pots de fleurs ou les remplir de sable humide ;
- Supprimer ou vider au moins une fois par semaine tous les récipients pouvant contenir de l'eau stagnante ;
- Rendre les récipients de récupération et de stockage d'eau de pluie inaccessibles aux moustiques (hermétiquement fermés, recouverts d'une moustiquaire ou d'un tissu fin), retourner les arrosoirs ;
- Prévoir une pente suffisante pour que l'eau ne stagne pas dans les gouttières, veiller à la bonne évacuation des eaux de pluie ;
- Ranger à l'abri de la pluie tous les objets pouvant contenir de l'eau : pneus, bâches plastique, jeux d'enfants.

De plus, apprendre à repérer un moustique tigre de type *Ae. albopictus* (dont les pattes sont rayées de noir et blanc), et signaler sa présence sur le portail des tutelles (www.signalementmoustique.fr), est un acte citoyen permettant d'adapter la stratégie de lutte antivectorielle en période d'activité du moustique.

L'élimination des sites de reproduction larvaire a un rôle crucial dans le contrôle vectoriel.

Le ministère de la Santé appelle donc à la mobilisation individuelle et communautaire, et demande aux personnes résidant ou devant se rendre en zone endémique, d'adopter ces mesures visant à prévenir la dissémination du virus.

A ces mesures de protection collective, s'ajoutent des mesures de protection individuelles visant à réduire les contacts entre les moustiques et les personnes.

La prévention individuelle repose sur les moyens de protection contre les piqûres de moustiques, en utilisant différents moyens physiques et chimiques.

La protection contre les piqûres de moustiques est essentielle de jour comme de nuit.

- **Mesures générales de protection individuelle :**

- Porter des vêtements couvrants (manches longues, pantalons et chaussures fermées) de préférence de couleur claire, dans la journée (et en particulier en début et fin de journée, périodes d'intense activité du moustique vecteur) ;
- Utiliser des vêtements imprégnés d'insecticides spécial tissu, dans les zones de forte infestation par les moustiques ou en cas de contre-indication aux répulsifs (nouveau-nés, nourrissons jusqu'à 3 mois) ;
- Se protéger contre les piqûres d'insectes sur les parties non couvertes, notamment en utilisant des répulsifs ;
- Dormir la nuit sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide de préférence (correctement installée et en s'assurant de l'intégrité du maillage) ;
- Utiliser des moustiquaires de berceaux chez le nouveau-né et le nourrisson ;
- Protéger l'habitat :
 - la climatisation diminue les risques de piqûres ;
 - des insecticides en bombes ou en diffuseurs électriques, ainsi que les raquettes électriques pourront être utilisés en mesure d'appoint ;
 - à l'extérieur et dans les vérandas, les serpentins fumigènes peuvent constituer des répulsifs efficaces.

Ces mesures de protection individuelle s'appliquent également aux sujets infectés, en particulier pendant la phase virémique, afin d'éviter l'infection de nouveaux moustiques vecteurs.

L'application de ces mesures par les personnes infectées est indispensable car elles permettront de réduire le risque de transmission locale du virus Zika.

De même, il est déconseillé aux personnes infectées de voyager dans des zones abritant des vecteurs potentiels, afin d'éviter la propagation du virus.

Dans la stratégie de protection antivectorielle, les répulsifs cutanés ont donc une place fondamentale, au même titre que les règles générales de protection.

Les répulsifs sont composés d'une substance active éloignant les insectes sans les tuer.

Ils doivent être appliqués sur toutes les parties non couvertes du corps.

La durée de protection varie de 4 à 8 heures selon la substance active et sa concentration, ainsi que selon les conditions d'utilisation (température, humidité, sudation,...).

L'application de répulsif est à renouveler après chaque baignade.

En cas d'utilisation concomitante de crème solaire, la crème solaire doit toujours être appliquée avant le répulsif, et ce avec un intervalle d'au moins 20 minutes (142).

Les répulsifs sont à utiliser en respectant les précautions d'emploi, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte. Ils ne doivent pas être ingérés, ni appliqués sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues.

Une attention particulière et une aide spéciale devra être accordée à ceux qui ne sont pas en mesure de se protéger correctement, comme les jeunes enfants, les malades ou les personnes âgées.

Chez l'enfant et la femme enceinte, leur utilisation doit respecter scrupuleusement le mode d'emploi.

Chez l'enfant, l'application ne doit pas être faite sur les mains.

Chez la femme allaitante, leur utilisation est possible en respectant les mêmes précautions que chez les autres adultes. Toutefois, il conviendra de veiller à ne pas l'appliquer au niveau du sein, et à se laver correctement les mains avant la mise au sein.

Les répulsifs cutanés recommandés doivent contenir un des principes actifs suivants :

- DEET (N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide) ;
- IR 3535 (ester éthylique d'acide 3- [N-acétyl-N-butyl] -aminopropionique) ;
- Icaridine ou KBR 3023 (ester éthylique d'acide 3- [N-acétyl-N-butyl] -aminopropionique).

Les formulations de ces 3 principes actifs disponibles dans le commerce varient en concentration.

A une concentration de 15%, le DEET protège contre *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* pendant environ 7-8 heures.

Il est faux de penser que des concentrations plus élevées offrent une protection plus puissante contre les arthropodes. Une fois la concentration minimum efficace atteinte, les concentrations plus élevées ne font que prolonger la durée de protection.

Pour l'imprégnation des vêtements, chaussures et autres textiles, on préférera généralement les produits à base de perméthrine.

Lors des situations de flambées épidémiques, les autorités sanitaires peuvent prendre des mesures d'urgence, telles que des pulvérisations d'insecticides, pour diminuer rapidement la transmission locale de la maladie.

Les insecticides utilisés sont ceux recommandés par le Programme d'évaluation des pesticides de l'OMS (WHOPES).

Ils peuvent également être utilisés comme larvicides, pour traiter des récipients d'eau relativement importants. Toutefois, ce ne sont pas des mesures durables à long terme.

Les efforts classiques de lutte antivectorielle n'ont malheureusement pas permis de limiter la propagation de nombreux agents pathogènes similaires, tels que la Dengue et le Chikungunya.

2) Méthodes de prévention alternatives

Dans la lutte antivectorielle, de nouvelles méthodes alternatives émergent donc, parmi lesquelles la stérilisation par irradiation gamma, l'utilisation de bactéries, ou encore les modifications génétiques de moustiques vecteurs.

a. L'irradiation gamma

L'irradiation est utilisée pour générer des mâles stériles par mutation de l'ADN. Les mâles stériles sont ensuite libérés dans des zones ciblées pour s'accoupler avec des femelles sauvages, ce qui ne donnera pas de descendance.

Cette technique connue sous le nom de SIT (Sterile Insect Technique) permet de réduire les populations de moustiques.

Cette technique est actuellement utilisée au Brésil, où le gouvernement envisage d'élever jusqu'à 12 millions de moustiques mâles chaque semaine, puis de les stériliser avec un irradiateur au cobalt-60.

Chez de nombreuses espèces d'insectes, dont les moustiques vecteurs du ZIKV, les femelles ne s'accouplent qu'une fois, et la présence en grand nombre de mâles stériles permet ainsi de limiter localement les populations de moustiques.

Toutefois, l'irradiation limite considérablement la compétitivité des mâles, ce qui réduit l'efficacité de cette méthode.

b. L'utilisation de bactéries

Depuis peu, l'utilisation de bactéries a gagné en intérêt, pour leurs capacités de contrôle des populations de moustiques vecteurs.

Plusieurs genres bactériens ont été explorés dans le but de contrôler les populations de moustiques *Aedes*. Nous retiendrons notamment l'approche utilisant la bactérie *Wolbachia*, qui montre des résultats prometteurs pour le contrôle des moustiques vecteurs.

Wolbachia a été identifiée dès 2005, comme un moyen de lutte contre les infections transmises par des moustiques. Cette approche repose sur l'infection du moustique *Ae. aegypti* par la bactérie *Wolbachia*, qui ne l'infecte pas dans le milieu naturel.

L'infection par *Wolbachia* est associée à un parasitisme reproductif, caractérisé par une incompatibilité cytoplasmique, qui se traduit par une réduction totale du nombre de descendants viables lors de l'accouplement entre un mâle infecté et une femelle sauvage (143). La

compétition entre mâles infectés et mâles sauvages pour la reproduction avec les femelles permet ainsi une réduction des populations de moustiques vecteurs.

En revanche, les femelles infectées peuvent produire une descendance viable, qui sera elle même infectée par *Wolbachia*, lorsqu'elles s'accouplent avec des mâles infectés ou non, ce qui leur confère un avantage reproductif sur les femelles sauvages (Figure 22).

Cette transmission verticale permet de maintenir l'infection par *Wolbachia* des moustiques *Aedes* dans l'environnement sur une longue période, et permet donc d'obtenir un contrôle durable des populations de moustiques.

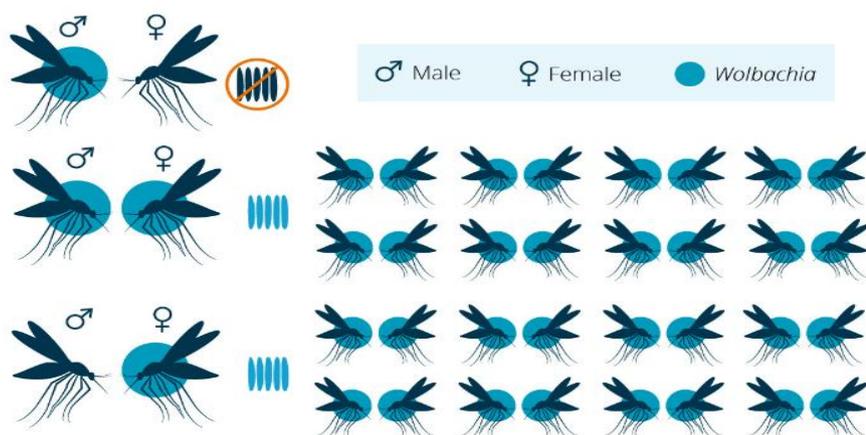


Figure 22 : Incompatibilité cytoplasmique et propagation de *Wolbachia* dans les populations de moustiques.

(Adapté de : <http://www.eliminatedengue.com/our-research/wolbachia>, (144))

Une autre caractéristique intéressante de l'utilisation de *Wolbachia* est que cette bactérie présente une dynamique invasive. En effet, il suffit d'introduire quelques individus infectés pour que *Wolbachia* envahisse rapidement et persiste dans la population de moustiques sauvages (145).

Par ailleurs, *Wolbachia* a également déjà prouvé sa capacité à réduire la transmission de certains arbovirus, tels que le Chikungunya, la Dengue et la Fièvre jaune, par inhibition de la réplication virale vectorielle, ce qui suggère fortement un potentiel effet inhibiteur contre le ZIKV (146–148). En effet, chez *Ae. aegypti*, la présence de *Wolbachia* entraîne une surexpression de nombreux gènes de l'immunité certainement à l'origine de la protection observée contre divers agents infectieux comme la Dengue et le Chikungunya.

Une récente étude a mis en évidence que l'infection par *Wolbachia* d'*Ae. aegypti* inhibait l'infection par le ZIKV dans l'abdomen des moustiques, réduisait la dissémination de l'infection dans la tête et le thorax, ainsi que la prévalence du virus dans la salive des moustiques (149). Plus important encore, les résultats de cette étude suggèrent que la salive des moustiques infectés par *Wolbachia* ne contenait pas de particules virales infectieuses.

L'approche utilisant la bactérie *Wolbachia* semble donc être une perspective intéressante dans le contrôle de la transmission du ZIKV.

Cependant, les moustiques infectés par *Wolbachia* doivent être réimplantés sur une vaste zone géographique car *Ae. aegypti* a une faible portée de vol, et peut également développer des mécanismes pour résister à *Wolbachia* (150).

Cette approche a été développée par une université australienne, dont les travaux ont montré que l'utilisation des moustiques infectés permettait avec succès le contrôle des populations sauvages. Depuis, cette approche novatrice a été testée dans cinq pays (Australie, Brésil, Colombie, Indonésie et Vietnam) lors de plusieurs études portant sur l'intérêt de *Wolbachia* dans la transmission du ZIKV et d'autres arbovirus apparentés, avec des résultats prometteurs, tant en laboratoire que sur le terrain.

Suite aux résultats prometteurs des premières études portant sur l'utilisation de la bactérie *Wolbachia*, l'OMS a annoncé, en février 2016, son intention d'effectuer des essais sur le terrain à grande échelle.

Toutefois, certaines préoccupations demeurent quant à de potentiels effets négatifs non intentionnels sur l'écosystème de ces moustiques vecteurs modifiés libérés à grande échelle.

c. La modification génétique

La modification génétique des moustiques est une autre technique qui peut être utilisée pour contrôler les populations de moustiques vecteurs.

Deux approches différentes peuvent être adoptées pour éradiquer les moustiques vecteurs :

- la stérilisation des mâles par modification génétique ;
- l'insertion d'un gène « autolimitateur ».

La première approche utilisant l'introduction de mâles stériles n'est pas nouvelle.

En effet, il s'agit d'une approche connue qui a aidé avec succès au contrôle local de certains insectes comme *Cochliomyia hominivorax* (dont la larve est un parasite responsable de la Myiase du Nouveau Monde CH-NM) aux États-Unis, en Amérique centrale et au Mexique, *Ceratitis capitata* (mouche méditerranéenne des fruits) et *Pectinophora gossypiella* (insecte parasite de la culture du coton) aux États-Unis et *Glossina fuscipes* (mouche tsé-tsé, vecteur de trypanosomiasis humaines : maladie du sommeil ou THA ; ou animales) à Zanzibar (151,152).

La deuxième approche est connue sous le nom de stratégie RIDL (*Release of Insects carrying Dominant Lethal genes*).

Cette technique implique l'élevage de moustiques génétiquement modifiés pour exprimer un gène dominant létal. Ces moustiques génétiquement modifiés sont porteurs d'un gène «autolimitateur» qui bloque le cycle de reproduction des moustiques.

Lors de l'élevage, les moustiques reçoivent un complément alimentaire, non présent dans l'environnement (ex : la tétracycline), réprimant l'activation du gène létal.

Seuls les mâles sont libérés et rivalisent avec les mâles sauvages pour s'accoupler avec des femelles sauvages.

La progéniture de ces moustiques, ne recevant pas le complément alimentaire dans la nature, exprime le gène létal et meurt donc avant d'atteindre l'âge adulte, donc avant d'avoir été capable de se reproduire à leur tour, provoquant une baisse drastique de la population de moustiques.

La société britannique Oxitec a développé une souche de moustique *Ae. aegypti* génétiquement modifiée, la souche OX513A, actuellement à l'essai sur le terrain.

Ces moustiques OX513A contiennent un gène inséré produisant une protéine appelée tTAV (*tetracycline repressible activator variant*), qui empêche l'expression d'autres gènes essentiels à la survie, entraînant la mort précoce des insectes.

Ainsi les moustiques mâles modifiés, une fois libérés, peuvent transmettre ce gène lors de l'accouplement avec des femelles sauvages, ce qui provoque la mort prématurée de la progéniture.

La première expérience utilisant les moustiques OX513A a eu lieu en 2009 sur l'île de Grand Cayman. Cette première expérience a permis d'obtenir une réduction d'environ 80% de la population de moustiques sauvages.

Pour lutter contre la propagation du virus Zika, le Brésil a testé cette nouvelle approche.

Ainsi, en avril 2015, Oxitec a démarré un nouvel essai dans la commune de Piracicaba (Brésil).

Fin 2015, les résultats préliminaires mettaient déjà en évidence une réduction de 82% de la population de larves sauvages.

Aux Etats-Unis, les responsables de la FDA ont donné en mars 2016, un accord provisoire pour un essai d'utilisation de ces moustiques en Floride, afin de limiter la propagation du ZIKV.

Cette technique de réduction des populations de moustiques présente un grand potentiel, puisqu'elle permet un contrôle simultané de plusieurs arbovirus, à savoir le virus Zika, la Dengue, le Chikungunya et la Fièvre jaune.

L'utilisation de ces moustiques modifiés semble donc être une perspective intéressante pour freiner la propagation de ces arboviroses, ainsi que le démontre les résultats encourageants constatés au Brésil et dans d'autres pays.

Cependant, cette approche doit être appliquée avec précaution, car les moustiques génétiquement modifiés pourraient augmenter la transmissibilité d'autres microorganismes, ou entraîner d'autres résultats inattendus.

Par ailleurs, le fait qu'*Ae. aegypti* ait une faible portée de vol, limite considérablement la portée de cette approche, ainsi que celles liées à l'utilisation de la bactérie *Wolbachia* et de l'irradiation gamma. Ces trois stratégies nécessitent donc de nombreuses réimplantations sur de vastes zones géographiques afin de contrôler les populations de moustiques sauvages.

B) Prévention des autres modes de transmission du virus Zika

Le virus Zika est principalement à transmission vectorielle, mais il présente également des modes de transmission secondaires. L'existence de ces autres modes de transmission implique donc des stratégies et des recommandations adaptées, pour permettre la prévention et le contrôle des épidémies.

- **Mesures envisagées par l'OMS pour réduire le risque de transmission du ZIKV par transfusion sanguine dans les régions de circulation active du virus :**

- L'exclusion temporaire des donneurs ayant des antécédents cliniques récents compatibles avec la maladie à ZIKV, par exemple une fièvre ou une éruption cutanée associée à une conjonctivite, des myalgies, des céphalées ou un état de malaise.
- L'exclusion temporaire des donneurs pour lesquels les analyses de laboratoire montrent qu'ils ont pu être récemment infectés.
- Pour les donneurs présentant des antécédents cliniques compatibles avec la maladie à ZIKV ou des antécédents récents de cette infection, le don devra être reporté de 28 jours au moins à compter de la date de disparition complète des symptômes.
- De même, pour les partenaires d'hommes ayant eu une infection à ZIKV confirmée ou présumée au cours des trois derniers mois, les dons devront être reportés de 28 jours au moins à compter du dernier rapport sexuel.
- Il faut encourager les personnes ayant déjà donné leur sang à se signaler auprès des services de transfusion si, par la suite, elles présentent des symptômes de l'infection à ZIKV ou si on leur diagnostique une infection récente dans les 14 jours après le don de sang.
- Les constituants du sang ayant une durée de conservation suffisante (par exemple les hématies) pourront être gardés jusqu'à 14 jours, avant d'être délivrés. On validera ainsi l'absence de symptômes correspondant à la phase aiguë de l'infection à ZIKV chez le donneur dans les jours suivant le don et jusqu'à la fin de la période d'incubation. Pour les plaquettes, dont la durée de conservation est plus limitée, ce délai sera ramené à trois jours.
- Dans les pays où un nombre important de personnes se rendent dans les pays concernés par l'épidémie, il pourra être nécessaire d'évaluer l'impact du report des dons de sang sur la disponibilité du sang et de comparer les risques et les avantages des restrictions imposées aux dons de sang.

- **En France, pour prévenir la transmission transfusionnelle, plusieurs mesures ont été mises en œuvre :**

- Les femmes enceintes résidant aux Antilles et en Guyane ayant besoin d'une transfusion sanguine reçoivent depuis le 4 janvier des concentrés de globules rouges provenant de la métropole.
- Les personnes souhaitant donner leur sang en métropole et dans les territoires non touchés par le ZIKV font l'objet d'une contre-indication temporaire de 28 jours, lorsqu'ils reviennent d'une région où sévit le virus.
- Tous les dons de sang prélevés aux Antilles à compter du 15 février 2016 font l'objet d'un dépistage moléculaire pour le ZIKV. Ce dépistage est réalisé par le laboratoire expert de l'Etablissement français du sang (EFS) à Marseille.

- **Prévention de la transmission sexuelle :**

Tous les acteurs de santé ainsi que le public doivent être conscients des recommandations actuelles pour prévenir la transmission sexuelle du virus Zika, en particulier chez les femmes enceintes.

En effet, l'objectif majeur des recommandations est de prévenir la survenue d'embryofœtopathies, de pertes fœtales et d'autres effets indésirables sur la santé en matière de reproduction suite à une infection de la mère par le ZIKV, contractée pendant la grossesse.

Ces recommandations font l'objet d'un développement ultérieur dans le chapitre sur les recommandations particulières aux femmes enceintes.

- **Avis et recommandations de l'OMS concernant l'allaitement :**

L'OMS recommande de commencer à allaiter les nourrissons dans l'heure qui suit la naissance, de continuer à les nourrir exclusivement au sein pendant six mois et d'introduire en temps voulu des aliments complémentaires adéquats, sûrs et correctement dispensés tout en poursuivant l'allaitement au sein jusqu'à l'âge de deux ans ou plus.

Il n'y a actuellement aucun cas avéré de transmission du ZIKV par l'allaitement maternel. La fréquence de détection, la cinétique et la charge virale du ZIKV dans le lait maternel sont actuellement incertaines.

Compte tenu des données disponibles, les avantages de l'allaitement pour le nourrisson et la mère l'emportent sur tout risque potentiel de transmission du ZIKV par le lait maternel.

Dans l'état actuel des connaissances quant à la transmission du virus Zika, les recommandations actuelles de l'OMS en matière d'allaitement restent donc valides.

C) Recommandations particulières aux femmes enceintes

Les femmes enceintes doivent être particulièrement attentives, en adoptant les mesures de protection collective ainsi que des mesures de protection individuelle renforcées.

Elles doivent notamment utiliser des produits répulsifs adaptés en respectant les précautions d'emploi concernant la grossesse.

- **Recommandations quant à l'utilisation des répulsifs :**

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) actualise régulièrement les connaissances sur les répulsifs pouvant être utilisés par les femmes enceintes ou allaitantes (www.lecrat.fr).

Les répulsifs non tératogènes et utilisables en cours de grossesse ou d'allaitement sont :

- DEET de 20% à 30%
- IR 3535 à 20% (voire jusqu'à 35% si besoin)
- Icaridine à 20%

Le DEET présente d'excellents résultats en termes de sécurité et d'efficacité après 60 ans d'utilisation.

Il n'est notamment pas oncogène, tératogène ou génotoxique aux doses maximales tolérées chez les animaux.

En effet, bien que des niveaux détectables de DEET puissent être trouvés dans le sang de cordons de nourrissons nés de mères utilisant du DEET pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse, aucun effet indésirable sur la grossesse n'a été détecté.

Par conséquent, l'utilisation du DEET, de façon appropriée, selon les recommandations est toujours considérée comme sûre chez les femmes enceintes ou allaitantes.

L'IR 3535 et l'icaridine représentent également des alternatives efficaces et sûres au DEET.

Nous ne disposons pas de données sur l'utilisation de l'IR 3535 en cours de grossesse. Mais jusqu'à présent, aucun effet indésirable chez les enfants exposés *in utero* n'a été signalé.

L'IR 3535, comme les autres répulsifs, ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'à la concentration minimum efficace (suggérée à 20% pour l'IR 3535).

- **Recommandations particulières aux femmes vivant dans les zones de circulation du virus :**

Les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, ainsi que les femmes en âge de procréer vivant dans les zones touchées par une épidémie de Zika, doivent être tout particulièrement alertées sur les risques de malformations congénitales et autres complications pouvant survenir lors d'une infection.

Il est également recommandé aux femmes ayant un projet de grossesse, ou en âge de procréer, vivant en zone d'épidémie, d'envisager une contraception pendant toute la durée de l'épidémie.

Un suivi médical et une prise en charge renforcée seront mis en place pour toutes les femmes enceintes dans les zones d'épidémie.

Il est alors recommandé d'effectuer une surveillance échographique mensuelle, avec recherche d'anomalies morphologiques orientées sur les malformations neurologiques.

Cette surveillance échographique est déjà proposée à l'heure actuelle dans les DOM-TOM, où la circulation du virus est établie.

Cette surveillance se fera de préférence dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), qui en cas de signes échographiques évocateurs, réalisera une évaluation étiologique et pronostique de l'atteinte fœtale.

Par ailleurs, compte tenu de la transmission par voie sexuelle du virus, il est recommandé aux femmes en âge de procréer, vivant en zone d'épidémie d'éviter tout rapport non protégé.

De même, il est recommandé aux femmes enceintes qui résident en zone de transmission du ZIKV de s'abstenir de toute activité sexuelle ou de se protéger lors des rapports sexuels pendant la durée de la grossesse.

- **Recommandations particulières aux femmes enceintes vivant en zone indemne de ZIKV et envisageant un voyage en zone endémique :**

Il est recommandé aux femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse qui envisagent de se rendre dans des zones où sévit le Zika, de reporter leur projet de voyage.

Si elles ne peuvent différer leur voyage, elles doivent consulter un médecin avant le départ pour être informées sur les complications pouvant survenir lors d'une infection par le ZIKV.

De plus, il est conseillé aux femmes enceintes, ou ayant un projet de grossesse, d'éviter tout rapport sexuel non protégé pendant la durée du séjour en zone d'épidémie. Les femmes en âge de procréer devront de surcroît envisager un moyen de contraception pendant la durée du voyage.

Au retour de voyage, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer devront éviter tout rapport sexuel non protégé en utilisant systématiquement et correctement des préservatifs lors des rapports sexuels, ou de s'abstenir de toute activité sexuelle avec un homme ayant pu être infecté par le ZIKV pendant au moins 8 semaines ou pour une plus longue durée (qui ne peut actuellement être précisée) s'il a présenté des signes cliniques évocateurs d'infection par le ZIKV ou si l'infection par le ZIKV a été confirmée chez lui.

Il est également recommandé aux femmes en désir de grossesse qui ne peuvent pas reporter leur voyage, de différer leur projet de grossesse à leur retour de voyage.

De retour de voyage, il est conseillé aux femmes enceintes ayant pu être infectées par le ZIKV (par piqûre de moustiques ou lors de rapports sexuels non protégés), et ne présentant pas de signes cliniques, de consulter leur gynécologue pour un bilan clinique et biologique.

Si toutefois, elles présentent des signes cliniques évocateurs, une consultation immédiate auprès d'un gynécologue ou d'un service d'urgence obstétricale est recommandée.

Au retour d'un voyage en zone d'endémie, les femmes enceintes peuvent légitimement se demander si elles ont pu être infectées par le ZIKV et quels sont les risques encourus par le bébé qu'elles portent, d'autant que la maladie est asymptomatique dans la plupart des cas.

A ce sujet, l'institut Pasteur de Lille a décidé de mettre au point un logiciel informant sur :

- Les pays touchés par le ZIKV et les mesures à prendre pour celles et ceux qui s'appêtent à partir ;
- Le risque d'avoir été infecté au cours d'un voyage en fonction du pays visité et de la période du voyage, car l'épidémie a débuté à des dates différentes dans les différents pays actuellement touchés ;
- La conduite à tenir afin de pouvoir déterminer s'il y a eu contamination au cours du voyage.

Cet outil est mis à la disposition du grand public, et des professionnels de santé, notamment médecins généralistes, gynécologues obstétriciens et sages-femmes.

Ce logiciel est disponible en ligne sur le site internet : <http://www.pasteur-lille.fr/zika/>

Pour les femmes enceintes ayant pu être infectées par le ZIKV, de retour de voyage en zone endémique, une échographie de référence immédiate est recommandée, associée à la prescription d'une sérologie ZIKV un mois après la date du retour en France métropolitaine. Cette demande de sérologie ZIKV doit être systématiquement associée à d'autres sérologies permettant le diagnostic différentiel.

Les recommandations pour la conduite d'une échographie de référence en cas de ZIKV sont disponibles sur le site www.cfef.org

D) Recommandations aux voyageurs et aux personnes résidant en zone d'endémie

Avant de se rendre dans un des pays concernés par la transmission active du ZIKV, il est recommandé de prendre connaissance :

- de la fiche « Conseils aux voyageurs » du pays concerné sur le site du Ministère des Affaires étrangères : <http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays/> ;
- et du dossier « Maladie à virus Zika » sur le site du Ministère chargé de la Santé : <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/virus-zika>.

Le Ministère de la Santé recommande, aux personnes résidant ou devant se rendre dans les régions où circule le virus, d'adopter les mesures de protection individuelle et collective de lutte antivectorielle. Il est également conseillé de suivre les recommandations des autorités locales.

Les résidents et les voyageurs doivent prendre des mesures de protection individuelle, notamment durant les heures d'activité des moustiques vecteurs, en l'occurrence pour le moustique vecteur du ZIKV le matin et en fin de journée.

Mais, une protection durant la nuit est également conseillée.

Les résidents et les voyageurs qui présentent des signes cliniques évocateurs de l'infection à ZIKV (éruption cutanée, avec ou sans fièvre, et au moins deux signes parmi les suivants : douleurs conjonctivales, douleurs musculaires et articulaires), doivent consulter au plus tôt un médecin.

L'apparition de ces symptômes peut survenir chez les voyageurs jusqu'à 12 jours après le retour d'une zone endémique. Lors de la consultation, il sera nécessaire de préciser au médecin la destination ainsi que les dates du séjour.

De plus, il est recommandé à toute personne de retour de zone endémique, de se protéger contre les piqûres de moustiques pendant 12 jours après la date de retour (en l'absence de symptômes), et jusqu'à 5 jours après le début des symptômes.

De même, toute personne résidant en zone d'endémie accomplira un acte citoyen en se protégeant jusqu'à 5 jours après le début de symptômes évocateurs du ZIKV.

II/ Prévention vaccinale

En février 2016, l'OMS a déclaré que l'épidémie de ZIKV était une urgence de santé publique de préoccupation internationale.

La prévention vaccinale du virus Zika est donc devenue une priorité de santé publique en raison des complications congénitales et neuropathologiques graves observées lors des récentes épidémies.

Actuellement, il n'existe aucun vaccin commercialisé contre l'infection par le ZIKV.

Pour remédier à cette crise, plusieurs laboratoires et établissements publics se sont donc lancés dans des recherches pour mettre au point un vaccin contre le virus Zika.

En novembre 2016, l'OMS comptait déjà environ 30 projets de développement d'un vaccin dont les premiers essais cliniques ont débuté au troisième trimestre 2016.

Toutefois, l'obtention d'une licence pour un vaccin contre le virus Zika devrait prendre plusieurs années, même si des efforts sont en cours pour accélérer le développement et l'évaluation de ces vaccins.

A) Défis de la prévention vaccinale du virus Zika

Le développement d'un vaccin sûr et efficace contre le virus Zika est confronté à plusieurs défis.

En effet, la biologie et l'immunogénicité du virus Zika sont encore relativement peu connues.

Plusieurs facteurs liés à l'infection par le ZIKV compliquent le développement et l'évaluation de candidats vaccins, notamment la faible incidence de la maladie, la courte période de virémie, le risque de microcéphalie causé par une infection congénitale, le risque de transmission sexuelle, et le lien entre le virus Zika et le SGB.

Heureusement, d'autres flavivirus tels que le virus de la Fièvre jaune, de la Dengue et de l'Encéphalite japonaise ont été bien étudiés et présentent déjà des vaccins existants avec une multitude de données d'immunogénicité et d'efficacité.

Ces données constituent donc de solides modèles de départ pour les recherches axées sur le développement d'un vaccin, protecteur et sûr, vis-à-vis du virus Zika.

De surcroît, le phénomène d'*antibody-dependent enhancement* ou ADE, qui correspond à une aggravation de la sévérité de la maladie liée à la présence d'anticorps spécifiques pré-existants, représente un autre défi pour le développement d'un vaccin.

Ce phénomène, bien connu dans le cas du virus de la Dengue où il explique la sévérité accrue de la Dengue secondaire (réinfection par un virus de la Dengue d'un autre sérotype) par comparaison à la Dengue primaire (primo-infection par un des 4 sérotypes de virus de la Dengue), pourrait également se produire avec le ZIKV, bien que les données récentes suggèrent que ce virus existe en tant que sérotype unique.

En effet, une étude de séroneutralisation, utilisant des sérums contemporains contre des souches temporellement et géographiquement distinctes, indique que le virus Zika existe sous forme d'un

sérotype unique, suggérant qu'un seul antigène vaccinal protégerait contre toutes les souches du virus Zika (153).

En outre, une autre étude portant sur un vaccin inactivé, développé à partir de la souche MR766 isolée en Afrique, a montré *in vitro* une neutralisation, par les anticorps produits en réponse à la vaccination, des souches homotypiques et hétérotypiques de ZIKV avec une efficacité équivalente à celle observée vis-à-vis de la souche vaccinale.

Ce vaccin, préparé à partir d'une souche appartenant au lignage africain, protège donc à la fois contre les souches appartenant au même lignage, et contre les souches asiatiques du virus responsables des récentes épidémies.

Le fait que le ZIKV existe en tant que sérotype unique simplifie donc à la fois la sélection des souches virales pour le développement d'un vaccin, et les méthodes d'évaluation de l'immunogénicité du vaccin.

Le dernier défi est lié à la population cible du vaccin pour le virus Zika.

En effet, la pathogénèse unique et le tropisme du virus Zika pour le fœtus créent une exigence particulière pour le développement d'un vaccin capable de susciter une réponse immunitaire susceptible de protéger à la fois la mère et le fœtus.

En mars 2016, l'OMS a proposé que la priorité soit accordée au développement de vaccins pour protéger les femmes de l'infection par Zika durant la grossesse, afin de prévenir la microcéphalie et les pathologies apparentées chez les nouveau-nés.

Dans un contexte épidémique, et jusqu'à ce que des stocks adéquats de vaccin soient disponibles, le vaccin serait donc administré, par ordre de priorité, aux personnes à risque élevé, à savoir les femmes en âge de procréer, et peut-être les femmes enceintes des zones endémiques.

Dans un second temps, le vaccin sera destiné aux personnes résidant en zones endémiques, puis aux voyageurs.

Cependant, la nécessité de protéger les femmes enceintes ou désirant une grossesse présente des difficultés dans la formulation et l'évaluation des vaccins.

En effet, l'immunogénicité et la sécurité des vaccins sont généralement établies chez les adultes hors grossesse. Cette pratique standard retarde l'utilisation du vaccin dans cette dernière population jusqu'à ce que des assurances de sécurité soient fournies.

De plus, au vu de la fréquence relativement faible de ces anomalies congénitales par rapport au nombre total d'infections, il est possible que les preuves d'efficacité contre ces complications dans les essais cliniques ne soient pas disponibles dans un délai raisonnable.

Enfin, seuls les vaccins inactivés ou à base de sous-unités sont envisagés pour une évaluation chez les femmes enceintes, puisque les vaccins vivants peuvent constituer un risque pour le fœtus, et que les autres types de vaccins (vaccin à ADN, vaccin à ARNm, vaccins vectorisés) ne présentent pas de données concernant l'innocuité de leur utilisation dans cette population.

Afin de prévenir les malformations congénitales, il convient d'atteindre l'immunité protectrice avant la période de vulnérabilité maximale, c'est-à-dire au premier et au début du deuxième trimestre.

La vaccination devrait donc se produire très tôt dans la grossesse, et entraîner rapidement une réponse protectrice après un minimum de doses (de préférence une).

Cependant, les vaccins les plus appropriés pour une utilisation pendant la grossesse nécessitent généralement des doses multiples pour obtenir une immunité protectrice, ce qui retarde l'immunité effective au-delà de la fenêtre de vulnérabilité maximale pour le fœtus.

Par conséquent, il est probable que la vaccination des femmes en âge de procréer (et des hommes afin de prévenir la transmission sexuelle), soit la stratégie initiale de santé publique la plus optimale.

B) Différents types de vaccins envisagés

Différentes stratégies pour le développement d'un vaccin contre le virus Zika sont envisagées. Beaucoup d'entre elles sont basées sur des plates-formes existantes connues pour être efficaces vis-à-vis d'autres agents pathogènes, et comprennent : les vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés purifiés, les vaccins à base d'acide nucléique (ADN et ARNm), des vaccins vectorisés et les vaccins à base de sous-unités protéiques du ZIKV (Figure 23).

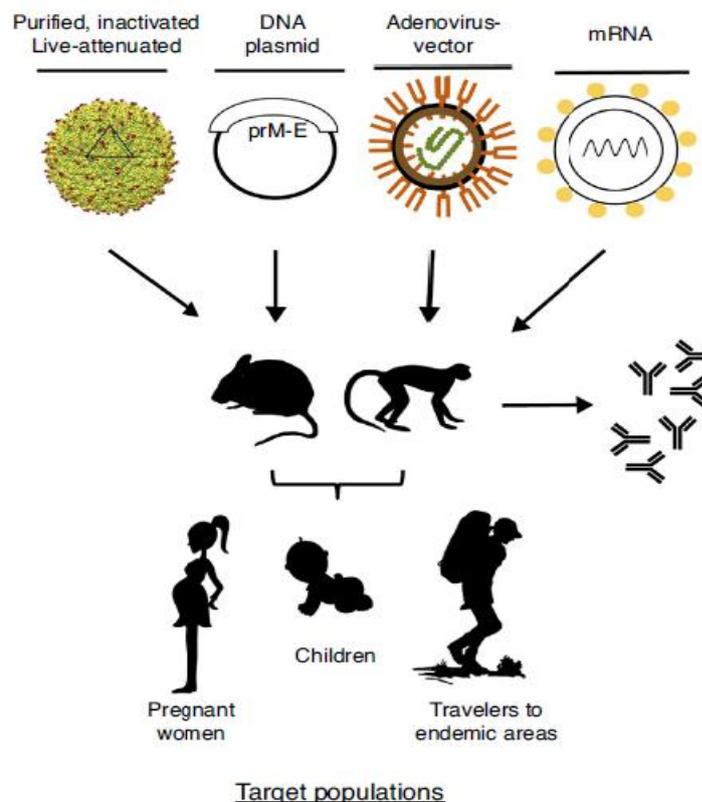


Figure 23 : Différentes stratégies et populations cibles pour le développement d'un vaccin contre le virus Zika.

(Adapté de : Fernandez et al, 2017, (154))

Plusieurs candidats vaccins, détaillés ci-après, sont actuellement à différents stades de recherche et de développement.

Ils sont regroupés dans le tableau de l'OMS « *vaccine pipeline tracker* » (155), dans lequel on retrouve les informations concernant toutes les études précliniques et cliniques contre plusieurs pathogènes, dont le virus Zika.

- **Vaccins vivants atténués** :

Les vaccins vivants atténués sont une stratégie de vaccination plébiscitée contre les flavivirus, en raison de leur capacité à induire une immunité efficace et durable, avec un coût de production relativement faible.

Cependant, ils sont contre-indiqués dans les populations immunodéprimées, y compris les femmes enceintes, en raison d'une éventuelle pathogénicité et d'un risque accru de réversion.

Plusieurs groupes ont commencé des recherches pour développer des vaccins anti-ZIKV atténués :

• Vaccin vivant atténué de l'Institut Butantan :

En partenariat avec le Laboratoire des Maladies Infectieuses (LID) du NIH, l'Institut Butantan développe un vaccin vivant atténué basé sur l'une des composantes du vaccin LATV (*live-attenuated tetravalent vaccine*) Dengvaxia[®], développé par Sanofi Pasteur, contre les 4 sérotypes du virus de la Dengue, actuellement en essai clinique de phase III au Brésil.

Ce candidat vaccin comprend les protéines prM et E du virus Zika et les protéines non structurales du sérotype 2 de la Dengue (DENV-2).

Ce vaccin est actuellement au stade des essais précliniques.

A terme, le LID espère combiner ce vaccin contre le virus Zika avec le vaccin vivant atténué tétravalent contre le virus de la Dengue pour créer un vaccin pentavalent qui serait administré aux enfants des zones endémiques.

• 10-del ZIKV :

L'Université du Texas travaille en collaboration avec l'Institut Evandro Chagas sur un projet de vaccin vivant atténué contre le virus Zika.

Ce candidat vaccin contient une souche virale délétée de 10 nucléotides dans la région 3' non traduite du génome du ZIKV (10-del ZIKV).

Ce vaccin est actuellement au stade des essais précliniques chez les souris A129, déficitaires en récepteurs aux interférons de type I (156).

Ces essais montrent qu'il confère une immunité protectrice après une dose unique, empêchant complètement la virémie lors d'une infection ultérieure par le ZIKV.

Le 10-del ZIKV est hautement atténué, immunogène et protecteur chez les souris A129.

De plus, le 10-del ZIKV est également incapable d'infecter les moustiques lors de leurs repas sanguins, ce qui représente une caractéristique de sécurité supplémentaire.

Collectivement, les résultats en termes d'efficacité et de sécurité des essais précliniques suggèrent que le développement de ce vaccin est prometteur.

- Vaccins inactivés purifiés :

A l'origine, les vaccins inactivés purifiés ont été développés pour contourner les problèmes associés aux vaccins vivants atténués.

Cette approche élimine la possibilité de réplication virale liée au vaccin, tout en conservant, à divers degrés, l'antigénicité des protéines structurales.

Les vaccins inactivés sont souvent privilégiés, en particuliers pour les populations immunodéprimées à risque (femmes enceintes, nouveau-nés, personnes âgées, déficiences immunitaires acquises ou génétiques), pour lesquelles les vaccins vivants atténués peuvent être contre-indiqués.

Les vaccins inactivés sont déjà utilisés avec succès contre plusieurs flavivirus, parmi lesquels le virus de la Fièvre jaune, de l'Encéphalite japonaise, et de l'Encéphalite à tiques (TBEV).

Plusieurs vaccins inactivés purifiés anti-ZIKV sont en cours de développement :

- ZIKV PIV :

L'Institut de Recherche Walter Reed Army (WRAIR) développe un vaccin inactivé purifié basé sur le modèle d'un précédent vaccin ciblant le JEV.

Ce vaccin est développé à partir d'une souche de ZIKV isolée à Porto Rico (PRVABC59), cultivée sur des cellules Vero, purifiée puis inactivée par le formol.

Les essais précliniques chez les souris immunocompétentes Balb/c montrent que ce vaccin confère, après une immunisation unique, une protection complète contre l'exposition à la souche hétérologue ZIKV-BR, isolée au Brésil en 2015 (157).

Les résultats encourageants obtenus lors de ces essais chez les souris ont justifié une évaluation plus approfondie. A cette fin, Sanofi Pasteur est en partenariat avec le WRAIR pour le développement et l'évaluation de ce vaccin contre le virus Zika.

L'efficacité du ZIKV PIV a donc ensuite été testée chez les macaques rhésus, avec une immunisation par deux doses de vaccin (158).

Cette immunisation induisait des anticorps spécifiques de l'enveloppe du ZIKV, neutralisants ainsi qu'une immunité cellulaire.

L'immunité générée par ce vaccin permet une protection complète, lors de l'infection par des souches homologues ou hétérologues (ZIKV-PR ou ZIKV-BR), se traduisant par une absence de virémie plasmatique, d'ARN viral dans l'urine, le LCR, et les sécrétions cervicovaginales.

De plus, des études de transfert adoptif démontrent que les IgG purifiées à partir de singes rhésus vaccinés par le ZIKV PIV, fournissent une protection passive contre l'exposition au virus Zika chez les rongeurs et les primates.

Ce vaccin inactivé purifié a montré son efficacité à la fois chez les souris et les macaques rhésus, ce qui en fait l'une des principales pistes de la recherche d'un vaccin contre le virus Zika.

Il est actuellement en phase I d'essais cliniques.

- BBV121 :

Bharat Biotech International développe un vaccin inactivé purifié (BBV121) contre le virus Zika, à partir de la souche africaine MR 766.

Ce candidat vaccin est actuellement en phase d'essais précliniques chez les souris (159).

Les premiers résultats de ces essais ont montré que deux doses de vaccin suscitaient des titres élevés d'anticorps neutralisants chez les souris Balb/c, et que les antisérums vaccinaux conféraient une protection contre l'infection par le ZIKV, chez les souris passivement immunisées.

De plus, cette étude a également montré que deux doses de vaccin fournissaient une protection complète contre la virémie et la maladie clinique, face à l'infection par les souches homotypiques MR766 et hétérotypiques FSS13025 (isolée au Cambodge en 2010), chez les souris AG 129 déficientes en récepteurs aux interférons de type I et de type II.

- Vaccins plasmidiques à ADN :

Les vaccins à ADN agissent en apportant le code génétique d'un antigène viral dans le noyau des cellules hôtes. Ils s'appuient alors sur la machinerie cellulaire pour produire l'antigène, ce qui permet de générer une réponse immunitaire.

En conséquence, ces vaccins peuvent être rationnellement conçus en fonction de l'analyse génétique de l'ADN du virus cible.

Un des principaux enjeux de cette plateforme de vaccins est la production de particules virales représentant le plus fidèlement possible la complexité antigénique des virions infectieux.

Ces vaccins, principalement constitués de fragments d'ADN, peuvent être facilement manipulés par génie génétique, et présentent donc une plus grande plasticité par rapport à d'autres plateformes de vaccins, comme les vaccins vivants atténués.

De plus, contrairement aux vaccins vivants, ils ne présentent pas de risques de réversion.

Ils sont de surcroît relativement simples à produire, à purifier, et leur thermostabilité permet un transport et une conservation sans préoccupation de la chaîne de froid.

En outre, cette catégorie de vaccins présente une faible réactivité, ce qui la rend éligible à une utilisation chez les femmes enceintes.

Le fait que ce type de vaccin doive être introduit à l'intérieur des cellules pour une production antigénique optimale, représente néanmoins une limite.

Toutefois, cette limite peut être contournée par des techniques comme l'électroporation, au cours de laquelle le site d'injection du vaccin est stimulé par une courte impulsion électrique, qui force l'ADN à rentrer à l'intérieur des cellules.

Bien que les technologies de vaccins antigéniques, tels que les vaccins à ADN, aient été mises au point depuis les années 1990, aucun vaccin à ADN n'a encore été mis sur le marché pour une utilisation humaine, en raison de problèmes d'efficacité.

Le succès du développement d'un vaccin à ADN contre le virus Zika pourrait donc ouvrir la voie à ce nouveau type de plateforme vaccinale.

- GLS-5700 :

GeneOne Life Science (GLS) développe un vaccin à ADN contre le virus Zika, le GLS-5700, en collaboration avec Inovio Pharmaceuticals, l'Université de Pennsylvanie, et l'Institut Wistar de Philadelphie.

Pour son candidat vaccin GLS-5700, Inovio a utilisé une séquence consensus d'ADN, créée à partir de plusieurs souches du virus Zika isolées entre 1952 et 2015.

Cette séquence d'ADN code les protéines de pré-membrane et d'enveloppe (prM-E) de ZIKV.

La construction de cette séquence consensus prM-E comprend la suppression d'un site de glycosylation, qui a été corrélée à une liaison améliorée aux anticorps neutralisants de type EDE1 contre la protéine E de ZIKV.

Cette séquence a ensuite été incorporée dans un plasmide eucaryote (pVax1), avec addition d'une séquence leader IgE, afin d'en améliorer l'expression.

Ce vaccin est administré en sous-cutané, suivi d'une technique d'électroporation.

L'immunogénicité de ce candidat vaccin a été évaluée lors d'essais précliniques chez les souris C57BL/6 et IFNAR^{-/-}, ainsi que chez les macaques rhésus (160).

La primovaccination a entraîné une réponse cellulaire T spécifique de l'antigène, la production d'anticorps neutralisants, fournissant une immunité protectrice chez les souris et les macaques rhésus.

De plus, l'immunisation de souris sauvages et immunodéficientes par le vaccin GLS-5700 a induit une immunité protectrice contre l'infection par la souche américaine ZIKV-PR209.

Enfin, chez les souris immunodéficientes (IFNAR^{-/-}), la vaccination a permis de réduire la gravité de la maladie.

Ces études précliniques ont montré que ce candidat vaccin est immunogène, et induit une réponse immunitaire complexe chez les souris et les primates non-humains.

Par ailleurs, le GLS-5700 est le premier candidat vaccin pour le virus Zika à avoir reçu l'approbation de la FDA pour commencer les évaluations cliniques de phase I.

Il est actuellement évalué dans deux essais cliniques de phase I.

- VRC ZIKV DNA :

Le VRC (Vaccine Research Center), en collaboration avec le NIAID, développe deux vaccins à ADN contre le virus Zika.

La séquence d'ADN de ces vaccins code les protéines prM-E (acides aminés 93-794).

Elle a été choisie à partir de la souche H / PF / 2013, isolée en Polynésie française, identique ou fortement liée aux souches circulant dans les Amériques.

Cette séquence prM-E a été intégrée dans un vecteur plasmidique sous contrôle d'un promoteur précoce du cytomégalovirus.

Pour améliorer son expression, la séquence signal prM de ZIKV a été échangée avec la région analogue du JEV, pour créer le vecteur VRC5283 (=VRC-ZKADNA090-00-VP).

Une seconde construction chimérique ZIKV / JEV prM-E, VRC5288 (=VRC-ZKADNA085-00-VP), codant également la séquence signal du JEV, a été conçue avec les 98 acides aminés finaux

de E, comprenant les régions ST / TM, échangées avec les séquences JEV correspondantes afin d'améliorer la sécrétion des particules subvirales.

L'immunogénicité de ces deux candidats vaccins a été évaluée dans des essais précliniques chez les souris immunocompétentes BALB/c et C57BL/6 (161).

La vaccination par une dose unique de vaccin VRC5283 ou VRC5288 a induit des anticorps neutralisants spécifiques de ZIKV chez les souris C57BL/6.

L'immunogénicité a ensuite été évaluée chez les macaques rhésus, après immunisation par une ou deux doses de vaccin.

L'immunisation des macaques par deux doses de VRC5283 ou de VRC5288 a induit une réponse d'anticorps neutralisants spécifiques de ZIKV, protégeant largement contre la virémie lors de l'exposition huit semaines après, à la souche portoricaine hétérologue PRIAB59.

Ces vaccins à ADN font partis des principaux acteurs de la course au développement d'un vaccin contre le virus Zika.

En effet, après des essais précliniques très prometteurs, ils ont été parmi les premiers à entrer en phase I d'essais cliniques, prévus pour durer jusqu'en décembre 2018.

De plus, VRC5283 (ou VRC-ZKADNA090-00-VP) est le premier, et actuellement le seul candidat vaccin à être entré en phase II d'essai clinique au mois de mars 2017.

- **Vaccin peptidique et vaccin à base de sous-unités protéiques :**

• **AGS-v**

Un vaccin peptidique, le AGS-v, visant à protéger contre de multiples maladies vectorielles a été développé par la société SEEK (162–164).

Ce candidat vaccin contient quatre protéines synthétiques provenant de glandes salivaires de moustiques. Plutôt que de cibler un virus ou un parasite spécifique, ce vaccin peptidique est conçu pour provoquer une réponse immunitaire à la salive des moustiques.

Les protéines contenues dans ce vaccin sont conçues pour induire des anticorps chez un individu vacciné, et provoquer une réponse allergique modifiée pouvant prévenir une infection lorsque l'individu est piqué par un moustique porteur de maladie.

Par conséquent ce vaccin pourrait protéger contre de nombreuses infections transmises par les moustiques, y compris le Paludisme, la Dengue, le Chikungunya, la Fièvre jaune, et le Zika.

En effet, lors de la piqure par le vecteur, l'agent pathogène est transféré avec la salive du vecteur. Les protéines salivaires constituent donc un lien commun entre de nombreuses maladies vectorielles. Ces molécules jouent souvent un rôle dans la modulation des réponses immunitaires afin d'aider l'alimentation de l'insecte. Ces propriétés immunomodulatrices peuvent à leur tour être exploitées par les pathogènes transmis, pour faciliter l'infection.

Après des résultats prometteurs lors d'essais précliniques chez les lapins et les souris, le candidat vaccin AGS-v est entré en phase I d'essai clinique.

Cet essai clinique a pour but d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité du AGS-v chez l'Homme, ainsi que l'impact de ce vaccin sur les moustiques (habitudes alimentaires, fécondité, ...).

- MNA-ZIKV-rEfl

Un vaccin à base de sous-unités protéiques est en développement.

Il comprend la protéine E recombinante ZIKV-rEfl, emballée dans une matrice de micronodules de carboxyméthylcellulose : MNA-ZIKV-rEfl.

Dans ce vaccin, la partie extracellulaire de la protéine d'enveloppe de ZIKV, provenant de l'isolat brésilien BeH815744, a été fusionnée au domaine de trimérisation de la fibrine T4 (Efl).

Le vaccin MNA-ZIKV-rEfl a été évalué lors d'essais précliniques.

Ces essais ont évalué la capacité de ce prototype à induire une réponse immunitaire neutralisante chez les souris immunocompétentes C57BL/6, et la capacité à protéger de manière passive dans un modèle murin d'infection néonatale (165).

La vaccination a été associée à une réponse constituée d'anticorps spécifiques à ZIKV permettant une immunité neutralisante à quatre semaines.

Dans le modèle murin d'infection néonatale par la souche DAKAR41542, le MNA-ZIKV-rEfl n'a été que partiellement protecteur, avec une mortalité de 50%, et des signes d'infection neurologique réduits mais encore présents.

Le vaccin MNA-ZIKV-REfl présente des résultats moins impressionnants, mais potentiellement plus importants.

En effet, bien que non optimisé pour induire une immunité neutralisante dans le format actuel, le vaccin MNA-ZIKV-REfl utilise la plateforme MNA-vaccin, cliniquement applicable pour cibler des maladies infectieuses telles que l'infection par le ZIKV.

Cette plateforme présente de multiples avantages en matière de reproductibilité, de sécurité, de facilité et de coût fabrication, de stabilité du produit, et de distribution, essentiels à un déploiement clinique à large échelle (procédure de vaccination simplifiée et sans douleur, l'élimination possible des besoins de stockage par chaîne du froid).

- **Vaccins vectorisés** :

Les vaccins vectorisés, et notamment ceux à vecteurs adénovirus, partagent une facilité de production, et une grande stabilité.

Ils présentent un large tropisme cellulaire et peuvent être fabriqués à haut rendement.

Les limitations liées à leur utilisation incluent leur capacité à induire des réponses inflammatoires toxiques à doses élevées, une potentielle immunité préexistante à des adénovirus, qui conduit à une clairance accélérée et une immunogénicité diminuée, ainsi qu'une limitation de la taille du gène à insérer dans le vecteur.

La réactogénicité de ces vaccins vectorisés a été contournée par la suppression des gènes requis pour la réplication, ce qui permet des inserts de plus grande taille.

Enfin, l'identification d'adénovirus de singes comme vecteurs de vaccins, semble être une solution pour contourner l'immunité préexistante aux adénovirus humains.

- Vaccin à vecteur adénovirus : Ad5.ZIKV-Efl

Un vaccin à vecteur adénoviral est en développement contre le virus Zika.

Ce vaccin vectoriel utilise un vecteur recombinant du type sérotype 5 d'adénovirus : Ad5.ZIKV-Efl. Dans ce vaccin, la partie extracellulaire de la protéine d'enveloppe de ZIKV, provenant de l'isolat brésilien BeH815744 a été fusionnée au domaine de trimérisation de la fibrine T4 (Efl).

Lors des essais précliniques chez les souris C57BL/6, la vaccination a été associée à une production d'anticorps spécifiques à ZIKV permettant une immunité neutralisante deux semaines après la primovaccination (165).

Dans le modèle murin d'infection néonatale par la souche DAKAR41542, le Ad5.ZIKV-Efl a protégé toutes les souris nées de mères immunisées contre l'infection létale, sans signes d'infection ni signes neurologiques.

Bien qu'il soit le plus puissant dans les études précliniques, il est peu probable que le vaccin Ad5.ZIKV-Efl aboutisse à un vaccin commercialisable.

En effet, un grand pourcentage de la population humaine possède des anticorps spécifiques du sérotype 5 de l'adénovirus, limitant ainsi son utilisation comme plateforme de vaccination appropriée chez l'Homme.

- RhAd52-prM-E :

Dans la recherche d'un vaccin contre le virus Zika, un vaccin vectoriel utilisant comme vecteur le sérotype 52 (RhAd52) d'adénovirus de singes rhésus, est en cours de développement.

Ce vaccin vectorisé exprime les antigènes structurels prM-E de ZIKV. Il a été conçu en utilisant les gènes prM et E de ZIKV, issus de la souche brésilienne BeH815744 du virus Zika.

L'immunogénicité et l'efficacité protectrice du vaccin a été évaluée lors d'essais précliniques chez les souris immunocompétentes C57BL/6 et chez les macaques rhésus (158,165).

Chez les souris, une immunisation unique a induit des IgG neutralisantes spécifiques du ZIKV.

Ce modèle murin a également servi à évaluer l'efficacité protectrice du vaccin dans le cadre d'une infection congénitale à ZIKV. Les souris nées de mères immunisées, ont été protégées contre la perte de poids et la létalité, lors de l'infection par une souche hétérologue de ZIKV.

Lors des essais précliniques chez le singe, le vaccin RhAd52-prM-E s'est avéré très immunogène, et a permis une protection complète après une seule immunisation.

En effet, le vaccin RhAd52-prM-Env a induit, après une seule immunisation, une immunité humorale et cellulaire largement neutralisante, avec une large gamme de réponses anticorps contre les épitopes linéaires de l'enveloppe du ZIKV.

Les vecteurs adénoviraux de singes sont préférés aux adénovirus humains, car ils ne circulent pas dans notre population, et l'immunité anti-vecteur est faible.

Ainsi, le vaccin conserve sa capacité à induire des réponses immunitaires robustes.

Toutefois, chez l'Homme, de faibles titres d'anticorps neutralisants aux adénovirus rhésus ont déjà été détectés, y compris vis-à-vis du RhAd52.

Cette immunité préexistante aux sérotypes d'adénovirus peut donc potentiellement limiter l'efficacité du vecteur RhAd52 chez l'Homme.

- Vaccin à ARNm modifiés :

Les vaccins à ARNm modifiés, encapsulés dans des lipides, ont été développés en oncologie. Ils ont récemment été adaptés pour les vaccins viraux.

Les vaccins à ARNm modifiés contiennent une coiffe en 5', une queue poly (A) en 3', et des régions non traduites, qui optimisent l'efficacité de la traduction et la stabilité intracellulaire, ainsi que des modifications nucléosidiques (par exemple l'introduction de bases pseudo-uridine) afin de minimiser l'activation indiscriminée de l'immunité innée.

Les vaccins à base d'ARNm présentent de nombreux avantages, dont le principal est la possibilité de les modifier à volonté, afin d'en améliorer l'immunogénicité ou d'éliminer les effets indésirables, tels que l'induction d'anticorps conduisant à l'ADE.

Beaucoup de ces vaccins sont non-amplifiables.

En effet la plupart des plateformes de vaccins à ARNm sont des vecteurs géniques non infectieux, et ne s'intègrent donc pas dans le génome cellulaire.

Alors que les vaccins à ADN doivent s'introduire à l'intérieur du noyau des cellules, les vaccins à ARNm présentent l'avantage de devoir rentrer seulement dans le cytoplasme des cellules pour agir, ce qui peut être réalisé par l'utilisation de nanoparticules.

Ils peuvent être facilement conçus pour exprimer tout type de protéine à haut rendement.

Les vaccins à ARNm présentent également des avantages, tels qu'une fabrication rentable, hautement évolutive, et de petites doses de vaccin sont généralement suffisantes pour induire des réponses immunitaires protectrices.

- mRNA-1325 :

Un vaccin à ARNm modifié (mRNA-1325), encapsulé dans des nanoparticules lipidiques, est en cours de développement par la société Moderna Therapeutics.

Ce vaccin comprend des régions non traduites en 5' et en 3', une séquence signal obtenue à partir d'IgE humaine (IgE_{sig}) pour l'expression génique, et la séquence d'ARNm d'intérêt.

Cette séquence d'ARNm code les protéines prM-E issues d'une souche asiatique de ZIKV, isolée en Micronésie en 2007.

Les essais précliniques chez la souris ont montré que la vaccination a induit la production d'anticorps neutralisants (166).

La vaccination a fourni une protection durable contre la perte de poids et la létalité, chez des souris immunodéficientes (AG129) ou immunocompétentes (C57BL/6 et BALB/c), lors de l'infection par une souche hétérologue africaine (Dakar 41519) du ZIKV.

Afin de minimiser la possibilité d'ADE lié au vaccin, un autre vaccin à ARNm modifié a également été conçu.

Dans ce vaccin, la séquence signal IgE_{sig} a été remplacée par la séquence correspondante du virus de l'Encéphalite japonaise (JEV_{sig}), afin d'augmenter les niveaux d'expression.

De plus, la séquence d'ARNm codant la protéine E a été modifiée, par des mutations conduisant à la destruction de la boucle de fusion.

La boucle de fusion est un épitope majeur de la protéine d'enveloppe, qui est très conservé parmi les flavivirus. Elle permet la fusion du virus avec la membrane de la cellule.

La boucle de fusion est la cible de nombreux anticorps neutralisants du ZIKV, mais ces derniers sont souvent inefficaces sur cet épitope en raison de sa grande variabilité. Pire, ils sont à l'origine du phénomène d'ADE observé lors de l'infection par le DENV.

Cette variante a donc permis de diminuer la production d'anticorps, suite à la vaccination, ciblant la boucle de fusion, susceptible de favoriser l'apparition d'un mécanisme d'ADE mais ceci au détriment de son immunogénicité.

Toutefois, d'autres mutations supprimant l'expression des épitopes de la boucle de fusion sont possibles, et restent à explorer. Il est possible qu'elles aboutissent à des réponses améliorées d'anticorps neutralisants, mais au regard de l'étude actuelle, il est probable que de multiples injections de rappel soient nécessaires pour conférer une immunité neutralisante sans réactivité croisée.

Ce vaccin mRNA-1325 est entré dans un essai clinique de phase I ([NCT03014089](#)) depuis décembre 2016.

- MRNA-LNP ZIKV prM-E :

Un puissant vaccin anti-ZIKV a été conçu, dans lequel les protéines de prémembrane et d'enveloppe (prM-E), de la souche ZIKV H/PF/2013, étaient codées par un ARNm contenant des modifications de nucléosides par la 1-méthylpseudo-uridine, ce qui limite sa détection par l'immunité innée et augmente sa traduction *in vivo*.

L'ARNm modifié a été encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP), qui ont précédemment fait la preuve d'une médiation efficace et prolongée de l'expression des protéines par des ARNm *in vivo*.

L'immunogénicité de ce vaccin a été évaluée lors d'essais précliniques chez les souris immunocompétentes C57BL/6 et BALB/c (167).

La vaccination de ces souris a induit une forte réponse immunitaire, caractérisée par l'apparition rapide dans le sérum d'IgG spécifiques de la protéine E, par des titres élevés d'anticorps neutralisants, ainsi que par une réponse des cellules T CD4+ spécifiques de la protéine E chez les souris C57BL/6.

L'étude d'efficacité menée chez les souris BALB/c a démontré qu'une immunisation unique par le vaccin MRNA-LNP ZIKV prM-E, provoquait une protection durable contre la virémie détectable, lors de l'infection par une souche hétérologue de ZIKV.

L'efficacité a ensuite été évaluée lors d'essais chez les macaques rhésus, avec trois doses de vaccin. La vaccination des macaques a efficacement induit des niveaux élevés d'anticorps neutralisants et d'IgG spécifiques de la protéine E, indépendamment de la dose de vaccin.

Les anticorps détectés ont été capables de neutraliser diverses souches des lignages africains et asiatiques, ce qui est compatible avec l'existence d'un seul sérotype de ZIKV.

Ces essais chez les macaques ont également démontré que ce vaccin était hautement protecteur contre l'infection à ZIKV, lors de l'infection par la souche hétérologue PRVABC59.

Les essais précliniques de ce vaccin ont démontré qu'une immunisation intradermique simple, et à faible dose, confère une protection complète chez les souris et les macaques rhésus, de telle

sorte qu'actuellement le vaccin MRNA-LNP ZIKV prM-E est un des vaccins les plus prometteurs en cours de développement.

En effet, il induit des réponses plus élevées d'anticorps neutralisants qu'une immunisation unique par plusieurs autres vaccins en développement, y compris les vaccins inactivés purifiés et les vaccins à ADN codant pour prM-E ou M-E.

- VRC-5283 et VRC-5288 :

GSK en partenariat avec le NIH développe actuellement deux plateformes vaccinales auto-amplificatrices d'ARNm. Les vaccins à ARNm développés par GSK utilisent l'ARN d'un alphavirus, dans lequel la séquence de la protéine d'enveloppe est échangée avec la séquence antigénique d'intérêt du virus cible.

Ces plateformes de vaccins à ARNm présentent la particularité d'être auto-amplificatrices, c'est-à-dire qu'à l'intérieur des cellules, ces vaccins se comportent comme des virus : ils se répliquent, deviennent double brin, et produisent l'antigène à l'origine de la réponse immunitaire de manière amplifiée par rapport aux autres vaccins à ARNm.

La séquence d'ARNm utilisée code pour les protéines de prémembrane et d'enveloppe (prME).

Les vaccins à ARNm développés par GSK, VRC-5283 et VRC-5288, sont actuellement en phase d'essais précliniques.

Enfin, je tiens à souligner l'initiative intéressante d'une université française, celle de l'Université de Tours, qui participe à la recherche d'un vaccin contre le virus Zika.

Le projet de recherche de cette équipe consiste à transposer l'approche développée à Tours pour un vaccin bivalent contre les virus de l'hépatite B et C (principe de particules chimères d'enveloppe VHB-VHC) (154), au virus Zika.

Ce candidat vaccin contre le ZIKV est actuellement au stade des essais précliniques.

Pour conclure, il convient de souligner, qu'en un peu plus d'un an, des progrès considérables ont été réalisés dans le développement d'un vaccin.

Après des essais précliniques concluants, l'OMS enregistre déjà, au 22 juin 2017, 7 vaccins entrés en phase d'essais cliniques chez l'Homme, lesquels sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Toutefois, il n'est pas inutile de rappeler que même si des efforts importants sont menés pour accélérer les recherches, le cycle normal de développement de vaccins nécessite habituellement des années d'études, de telle sorte que le développement d'un vaccin contre le virus Zika risque de prendre encore quelques années.

Tableau 5 : Vaccins en phase d'essais cliniques pour le virus Zika.

(Adapté de : « *WHO Vaccine Pipeline Tracker* »)

Nom du candidat vaccin	Type de vaccin	Développeur/Partenaires	Développement/ Phase de l'essai clinique	Numéro d'enregistrement de l'essai	Date de début de l'essai	Date de fin de l'essai (estimée ou réelle)
ZIKV PIV	Inactivé	WRAIR / BIDMC / Harvard / NIAID / Sanofi Pasteur	Phase I	NCT02963909	nov-16	mai-18
				NCT02952833	oct-16	févr-18
				NCT02937233	oct-16	févr-18
				NCT03008122	févr-17	juil-19
GLS-5700	ADN	GeneOne Life Science, Inc. / Inovio Pharmaceuticals	Phase I	NCT02809443	juil-16	nov-17
				NCT02887482	août-16	mai-18
VRC ZIKV DNA	ADN	VRC / NIAID	Phase I	NCT02840487	juil-16	déc-18
				NCT02996461	déc-16	déc-18
			Phase II	NCT03110770	mars-17	janv-20
mRNA-1325	ARNm	Valera (Moderna)	Phase I	NCT03014089	déc-16	sept-18
AGS-v	Peptide de synthèse	SEEK/NIH	Phase I	NCT03055000	févr-17	déc-19
MV-Zika	Vecteur viral recombinant	Themis Bioscience GmbH	Phase I	NCT02996890	avr-17	juil-17

III / Traitements

A ce jour, il n'existe aucune thérapeutique pour prévenir ou traiter l'infection par le virus Zika.

Le traitement est symptomatique (traitement de chacun des symptômes).

Il repose principalement sur la prise d'antalgiques/antipyrétiques, et sur le repos.

Il est également recommandé de boire beaucoup d'eau afin d'éviter la déshydratation liée à la transpiration et/ou aux vomissements.

L'antalgique/antipyrétique de référence est le paracétamol.

Les anti-inflammatoires sont contre-indiqués.

En outre, l'utilisation de médicaments de type salicylés, tels que l'aspirine doit être évitée, en particulier jusqu'à la confirmation du diagnostic, en raison de la coexistence de la Dengue dans les zones de circulation du ZIKV, et du risque induit de complications hémorragiques.

De plus, des mesures de protection antivectorielle individuelles doivent être appliquées par le patient et son entourage, afin d'éviter la transmission locale du virus, et ce pendant toute la durée des symptômes.

Le prurit lié à l'éruption cutanée peut être contrôlé avec les antihistaminiques.

Il n'y a pas de spécificité du traitement pour les enfants, les personnes âgées ou les femmes enceintes, chez lesquels le traitement sera également symptomatique.

Il existe un besoin urgent de trouver un médicament antiviral, approprié pour la prévention et le traitement de l'infection par le ZIKV.

De nombreux efforts sont en cours afin de développer un traitement, comme la réadaptation de médicaments utilisés dans d'autres indications, et ayant démontré une activité antivirale.

Ces médicaments émergent comme une alternative prometteuse afin d'accélérer le développement d'un traitement commercialisable pour le ZIKV.

- Inhibiteurs de l'ARN polymérase virale :

L'émergence d'infections virales persistantes et mortelles, comme le VIH-Sida et l'Hépatite C, a relancé les recherches sur les antiviraux, et a permis le développement de nombreuses nouvelles molécules, parmi lesquelles on retrouve les inhibiteurs de l'ARN polymérase virale.

Parmi les inhibiteurs, on retrouve notamment les analogues nucléosidiques, qui sous leur forme triphosphate, sont en concurrence avec les substrats cellulaires naturels de l'ARN polymérase virale.

Leur incorporation dans la chaîne d'ARN en cours d'élongation met fin à sa synthèse.

Plusieurs études visent à identifier des inhibiteurs de la polymérase virale du virus Zika :

- 7DMA :

Une étude réalisée en 2016, a établi un panel de tests *in vitro* permettant d'identifier des inhibiteurs du ZIKV, afin d'évaluer l'activité antivirale d'une sélection d'inhibiteurs connus de la réplication virale, parmi lesquels : 2'-C-méthylcytidine, 7-deaza-2'-C-méthyladénosine, ribavirine, T-705 et son analogue T-1105 (99).

Tous ces composés ont présenté, *in vitro*, un effet inhibiteur sélectif et dose-dépendant de la réplication du ZIKV. Cette étude a notamment permis d'identifier la 7-deaza-2'-C-méthyladénosine (7DMA) comme inhibiteur puissant de la réplication du ZIKV.

Le 7DMA est un métabolite triphosphate, développé à l'origine par *Merck Research Laboratories* comme inhibiteur de la réplication du virus de l'hépatite C.

Le 7DMA est le composé ayant montré la plus grande fenêtre thérapeutique lors de cette étude. En effet, il a presque complètement bloqué l'expression des antigènes viraux, dès une concentration de 11 μM .

Les tests ont également montré que l'addition de 7DMA aux cellules infectées pouvait être retardée jusqu'à environ 10 heures post-infection (pi) sans perte de puissance antivirale.

Par la suite, le 7DMA a été testé *in vivo* dans un modèle de souris AG 129.

Ces tests *in vivo* ont montré que le 7DMA retardait considérablement la progression de la maladie, réduisait la virémie ainsi que la morbidité et la mortalité induites par le virus Zika.

Le 7DMA peut donc être utilisé comme comparateur de référence dans de futures études.

Toutefois, des études plus approfondies sont nécessaires pour savoir si le 7DMA (ou analogues apparentés) peut avoir un avenir dans le contrôle des infections à ZIKV.

Une autre étude, réalisée en 2016, a testé une série de 29 analogues nucléosidiques à une concentration de 50 μM sur des cellules Vero pour évaluer leur capacité à inhiber la réplication du ZIKV (168).

Cette série d'analogues comprenait des nucléosides 2'-C- ou 2'-O-méthyl-substitués, des nucléosides 2'-C-fluoro-2'-C-méthyl-substitués, des nucléosides 3'-O-méthyl-substitués, 3'-deoxynucléosides, des dérivés avec substitution 4'-C-azido, des nucléosides modifiés par une hétérobase et la néplanocine (analogue cyclopenténique de l'aristéromycine).

Cinq des analogues nucléosidiques, la 7-deaza-2'-C-méthyladénosine (7-deaza-2'-CMA = 7DMA), la 2'-C-méthyladénosine (2'-CMA), la 2'-C-méthylcytidine (2'-CMC), la 2'-C-méthylguanosine (2'-CMG) et la 2'-C-méthyluridine (2'-CMU) ont inhibé l'effet cytopathique provoqué par l'infection par le virus Zika et ont réduit de manière significative la cytotoxicité induite par le virus (Figure 24).

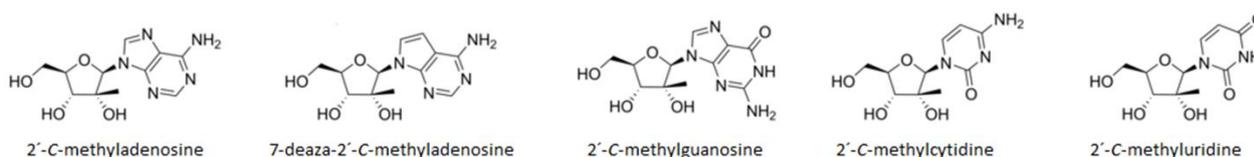


Figure 24 : Analogues nucléosidiques présentant une activité anti-ZIKV *in vitro*. (Adapté de Eyer et al, 2016, (168))

Ces cinq nucléosides ont présenté un effet inhibiteur dose-dépendant de l'expression de l'antigène de surface E du ZIKV dans les cellules Vero au jour 2 post-infection.

Une forte inhibition de l'expression de l'antigène de ZIKV a notamment été observée pour le 2'-CMA, le 7-deaza-2'-CMA et le 2'-CMC par rapport au 2'-CMG et au 2'-CMU, pour lesquelles les valeurs d'EC50 calculées étaient relativement élevées.

Les différentes valeurs d'EC50 obtenues pour les nucléosides 2'-C-méthylés indiquent que leurs activités antivirales ont été sensiblement affectées par l'identité du fragment de base hétérocyclique. En effet, l'introduction de la guanine et surtout de l'uridine a considérablement réduit l'activité anti-ZIKV *in vitro*.

En revanche, une activité anti-ZIKV nulle ou négligeable a été observée pour les nucléosides 2'- α -fluoro-2'- β -méthyl- ou 2'-O-méthyl-substitués, ainsi que pour les nucléosides 3'-O-modifiés. De même, les nucléosides avec une modification 4'-azido n'ont exercé aucune activité anti-ZIKV. Des exemples de nucléosides substitués ou modifiés à activité anti-ZIKV nulle ou négligeable sont schématisés ci-dessous (Figure 25).

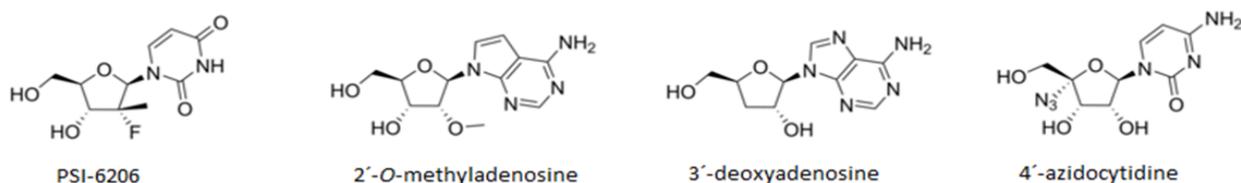


Figure 25 : Exemples d'analogues nucléosidiques présentant une activité anti-ZIKV nulle ou négligeable *in vitro*.

(Adapté de Eyer et al, 2016, (168))

De plus, la cytotoxicité des nucléosides 2'-C méthylés a également été évaluée dans les cellules Vero. À l'exception du 2'-CMC, qui a exercé un faible effet cytotoxique, tous les nucléosides méthylés 2'-C testés n'ont montré aucun effet cytotoxique à la concentration la plus élevée testée (100 μ M). La cytotoxicité de ces cinq composés a également été évaluée sur un modèle de cellules neuroblastomiques humaines UKF-NB-4 et de cellules de rein porcin (PS), avec des résultats comparables à ceux des cellules Vero.

Dans cette étude, l'évaluation de diverses modifications à la position 2-C du nucléoside a révélé que l'introduction d'un substituant méthyle entraînait une inhibition de la réplication du ZIKV *in vitro*.

La substitution 2'-C-méthyle semble donc être un élément structurel important pour une inhibition hautement sélective du ZIKV et une cytotoxicité réduite.

Ces composés fournissent une base pour l'optimisation des structures d'analogues nucléosidiques et la conception ultérieure d'antiviraux spécifiques du virus Zika.

- Brequinar :

Une étude a testé *in vitro* l'activité anti-ZIKV de composés antiviraux à large spectre connus (169).

Les résultats ont mis en évidence que plusieurs composés présentaient une activité anti-ZIKV, parmi lesquels le NITD008, SaliPhe et CID 91632869.

De manière intéressante, cette étude a montré que le ZIKV était très sensible aux inhibiteurs de la synthèse de pyrimidine tels que le brequinar, bien que les inhibiteurs de la synthèse de GTP comme la ribavirine ou l'acide mycophénolique soient trop toxiques, ou ne présentent aucune activité anti-ZIKV ($EC_{50} > 50 \mu M$).

Cette étude a ensuite examiné la bibliothèque NIH Clinical Compound Collection, comprenant 727 composés, contre deux souches du virus Zika (MR766 et PRVABC59).

Cette analyse a révélé la 6-azauridine et le finastéride comme inhibiteurs potentiels anti-ZIKV.

- NITD008 :

Le virus Zika partage une organisation et un cycle de réplication similaires aux autres flavivirus. Par conséquent, les connaissances antérieures relatives à ces virus, en particulier le DENV et le WNV, peuvent fournir des informations et des orientations utiles dans la recherche et la découverte de médicaments anti-ZIKV.

Une étude antérieure a signalé que le NITD008, un analogue nucléosidique de l'adénosine présentait une activité antivirale puissante contre le DENV *in vitro* et *in vivo*.

Le NITD008 pourrait donc inhiber la réplication de plusieurs autres flavivirus.

Une autre étude réalisée en 2016, s'est donc intéressée à caractériser l'activité antivirale *in vitro* et *in vivo* du NITD008 contre des souches historiques et contemporaines de ZIKV (170).

Cette étude a d'abord évalué l'activité antivirale du NITD008 dans les cellules Vero contre deux souches de ZIKV. Le composé a inhibé de façon dose-dépendante l'apparition de l'effet cytopathique propre au ZIKV dans les cellules Vero. La valeur d' EC_{50} obtenue contre le ZIKV était similaire à celles obtenues vis-à-vis du DENV, du WNV et d'autres flavivirus. Les résultats ont également indiqué que l' EC_{50} du NITD008 différait légèrement entre la souche contemporaine GZ01/2016 et la souche historique FSS13025/2010 ($EC_{50} \text{ FSS13025/2010} < EC_{50} \text{ GZ01/2016}$).

Ensuite, l'effet thérapeutique du NITD008 a été évalué *in vivo* dans un modèle de souris A129 (déficientes en récepteurs aux IFN- α/β) de l'infection par le ZIKV en utilisant la souche GZ01/2016. Les résultats ont montré que le NITD008 réduisait considérablement la virémie et prévenait la mortalité chez les souris A129.

De plus, des études antérieures avaient démontré que la culture continue de DENV ou de WNV sur des cellules BHK-21 ou Vero, en présence de NITD008, n'entraînait pas l'émergence de virus résistants. Conformément à ces résultats, le séquençage du génome de la progénie virale, produite par la réplication du ZIKV *in vivo*, n'a pas permis d'identifier de mutations adaptatives en réponse au traitement par le NITD008.

Dans leur ensemble, ces résultats *in vitro* et *in vivo* montrent que le NITD008 est un inhibiteur puissant du virus Zika, aussi bien contre les souches historiques que contemporaines de ZIKV. Il convient également de remarquer que le traitement par NITD008 réduit significativement la virémie et empêche la mort dans un modèle *in vivo*, lors de l'infection par une souche américaine de ZIKV.

Les résultats prometteurs de ce composé justifient une caractérisation et une évaluation supplémentaire pour le développement d'une thérapeutique spécifique contre le virus Zika.

- **Inhibiteurs de l'entrée du virus dans les cellules** :

- ZINC33683341 et ZINC49605556 :

Une étude réalisée en 2016 rapporte une approche basée sur une simulation pour prédire les composés qui inhiberont la liaison de la protéine d'enveloppe du virus Zika, à son récepteur cellulaire (ZVEP), en développant une structure générale tridimensionnelle et en analysant les sites auxquels des ligands et de petites molécules interagissent (171).

Au moment de cette étude, les informations sur la structure conformationnelle de la protéine d'enveloppe du ZIKV n'était pas encore disponibles.

Cependant, les progrès des biotechnologies ont permis une disponibilité rapide des données de séquence nucléotidique à l'origine des structures tridimensionnelles de la ou des protéines responsables de la virulence du virus. Ces données génétiques ont donc été utilisées pour développer un modèle d'homologie ZVEP. Cette représentation tridimensionnelle a été utilisée afin de déchiffrer les interactions intermoléculaires protéines-ligands, à l'aide de ligands spécifiques et de sondes, grâce à des simulations moléculaires dynamiques.

Afin d'isoler les domaines clés responsables des interactions glycosidiques, une recherche de profil/fonction a été effectuée à l'aide de l'outil Intrapro intégré dans un modèle de modélisation de protéines (Swiss-model). Cette recherche a permis d'isoler les domaines responsables des interactions glycosidiques. Une simulation d'amarrage a ensuite été réalisée.

Cette simulation a révélé un sous-domaine comprenant plusieurs sites de liaison au glycane cellulaire avec une affinité élevée, et formant le site principal du récepteur.

Sur environ 22,7 millions de composés disponibles testés lors de cette étude, seulement cinq étaient compatibles avec ce récepteur.

Parmi ceux-ci, à l'exclusion des organochlorés, seuls deux, à savoir ZINC49605556 et ZINC33683341, étaient considérés comme de petites molécules (<900 Da).

L'activité antivirale de ZINC33683341 (Sigma-Aldrich) a ensuite été analysée *in vitro* sur cellules Vero à des concentrations de 50 et 100 µM.

Aucune activité antivirale n'a été observée à la concentration de 50 µM. Toutefois, à la concentration de 100 µM, le composé a permis une réduction du titre du virus de plus de 2 log₁₀.

Cette étude a donc identifié deux molécules pouvant présenter une activité antivirale contre le ZIKV, et a confirmé *in vitro* l'activité antivirale de l'une d'entre elles (ZINC33683341).

Toutefois, du fait de l'évolution génétique des souches virales et donc des structures cristallines des protéines d'enveloppe, l'évaluation de l'activité antivirale de ces deux molécules nécessite des études plus approfondies.

- Suramine :

Une étude réalisée en 2016, a évalué l'activité anti-ZIKV potentielle de la suramine (172).

La suramine, une héparine hautement sulfatée, est, à l'origine, un antiparasitaire qui a récemment montré un effet inhibiteur vis-à-vis de multiples virus, y compris les arbovirus comme le DENV et le CHIKV.

Dans cette étude, la suramine a été testée *in vitro*. Ces expériences ont montré que la suramine provoquait une forte diminution dose-dépendante des niveaux intracellulaires d'ARN du ZIKV et une réduction des titres de particules virales infectieuses.

Les résultats ont également montré que la suramine réduisait fortement la fraction de cellules infectées par le ZIKV, et ce, uniquement lorsque le traitement avait eu lieu pendant les deux premières heures post-infection.

Ces résultats suggèrent donc que la suramine inhibe une étape précoce du cycle de réplication, à savoir l'entrée du virus, en interférant avec la fixation du virus aux cellules hôtes.

Une seconde étude réalisée également en 2016, s'est aussi intéressée à l'effet inhibiteur de la suramine (173). Cette étude a exploré les propriétés inhibitrices des glycosaminoglycanes, et de leurs analogues, contre l'infection par le virus Zika. Les résultats de cette étude ont montré que la suramine, et le sulfate de dextrane inhibaient de manière significative l'infection par le ZIKV de cellules Vero.

Cette étude, comme la précédente, a montré que la suramine empêchait l'entrée du virus dans les cellules et inhibait la réplication virale. De plus, les résultats de cette étude ont également mis en évidence, par simulation moléculaire dynamique, que la suramine présentait une interaction plus forte avec l'hélicase NS3 du ZIKV, qu'avec la protéine d'enveloppe.

Les résultats de cette étude suggèrent donc que la suramine pourrait également agir sur la biogenèse des virions, probablement en interférant avec la glycosylation et la maturation des virions, ce qui diminuerait la libération de particules infectieuses.

Les résultats de ces deux études, et en particulier le double mode d'action à l'origine de l'effet inhibiteur de la suramine, justifie une évaluation plus approfondie de ce composé, en tant que thérapeutique potentielle pour le virus Zika.

- Curcumine :

De nombreux composés extraits de plantes et d'épices présentent des effets antiviraux *in vitro*, ce qui suggère de potentielles utilisations pharmacologiques.

Une étude s'est intéressée aux propriétés antivirales de la curcumine dans le cadre de l'infection par des virus enveloppés, et notamment par le ZIKV (174).

En effet, des études antérieures ont déjà démontré une activité antivirale de la curcumine contre divers virus, tels que le sérotype 2 du DENV, le HSV, et le VHC, entre autres.

Les résultats de cette étude ont montré que le ZIKV était sensible à la curcumine, principalement lorsque le traitement était initié avant ou au moment de l'infection, et dans une moindre mesure après l'infection des cellules. En effet, une diminution dose-dépendante des titres viraux a été observée, ce qui suggère une inhibition de la réplication du virus Zika.

Cette étude a montré que la curcumine diminuait l'infectiosité virale lorsqu'elle était incubée directement avec le virus, de manière dose et temps-dépendante.

En effet, lors du traitement par une dose de 1mM de curcumine, le ZIKV a montré une perte de plus 99% de son pouvoir infectieux. Les niveaux intracellulaires d'ARN viral n'étaient significativement diminués que lorsque les cellules étaient prétraitées avec la molécule.

De même, les niveaux de protéines NS1 du ZIKV ont diminué uniquement lors du prétraitement.

Cette étude s'est également intéressée aux effets des analogues structurels de la curcumine.

La déméthoxy- et la bisdéméthoxy-curcumine ont présenté des taux d'inhibition similaires à ceux de la curcumine non modifiée.

Les résultats de l'étude ont aussi montré que la curcumine entraînait une diminution de la proportion de virus liés aux cellules. Cette diminution a également été observée lors de l'incubation du ZIKV avec les analogues de la curcumine à une concentration de 1 µM.

Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que la curcumine n'a pas d'impact sur l'accumulation d'ARN ou de protéines virales, et que l'effet de la curcumine et de ses analogues sur la réplication virale est lié à une inhibition de la liaison virale à la surface cellulaire.

Ils confirment une étude antérieure sur le VHC ayant démontré que la curcumine affectait la fluidité de la membrane et, par conséquent, la liaison et la fusion du virus avec la surface de la cellule (175). Les changements dans la fluidité de la membrane peuvent en effet modifier la conformation des glycoprotéines virales, essentielles pour que les virus interagissent avec les cellules qu'ils infectent.

Les résultats de cette étude, ainsi que les précédents travaux sur la curcumine, suggèrent que cette molécule et ses dérivés peuvent être prometteurs pour le développement d'antiviraux à large spectre. De plus, compte tenu de la toxicité relativement faible de la curcumine dans des cellules normales et non cancéreuses, des doses élevées peuvent être utilisées avec peu d'effets néfastes.

Toutefois, sa faible biodisponibilité limite son potentiel, bien que plusieurs formulations alternatives potentiellement prometteuses soient en cours de développement.

- **Adaptation de médicaments utilisés dans d'autres indications :**

- Chloroquine, méfloquine et analogues :

L'activité anti-ZIKV de la chloroquine et de la méfloquine a déjà été documentée.

La méfloquine est une molécule hautement lipophile, ce qui lui permet de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique pour atteindre le système nerveux central, et la barrière placentaire pour atteindre le fœtus chez les femmes enceintes. Ce caractère lipophile en fait une molécule d'intérêt particulier pour le traitement de virus neurotropes, et notamment du ZIKV.

Une étude a donc porté sur la synthèse d'une série de sept dérivés de la 2,8-bis (trifluorométhyl) quinoléine, analogues de la méfloquine, et sur l'évaluation de leurs capacités à inhiber *in vitro* la réplication du ZIKV, afin d'améliorer la puissance antivirale de la méfloquine (176).

Lors de cette étude, l'analyse de l'activité pharmacologique contre le ZIKV a révélé que la méfloquine était environ 3 fois plus puissante que la chloroquine.

Les résultats de cette étude ont permis d'identifier quatre dérivés avec une puissance anti-ZIKV améliorée par rapport à la méfloquine, dont deux étaient 5 fois plus actifs.

En effet, les dérivés de quinoléines 3a [N1- (2,8-bis (trifluorométhyl) quinoléine-4-yl) éthane-1,2-diamine] et 4 [(2,8-bis (trifluorométhyl) quinoléine-4-yl) amino) éthanol], les plus puissants de cette série, ont présenté une inhibition de la réplication du ZIKV 5 fois plus puissante que la méfloquine. La modification de la position C4 du noyau de la méfloquine (composés 3a et 4) a donc grandement amélioré son activité anti-ZIKV, ce qui suggère que l'amélioration de sa structure chimique peut produire des composés plus sélectifs (plus actifs et moins cytotoxiques).

Parmi les dérivés synthétisés, les composés 3b [N1- (2,8-bis (trifluorométhyl) quinoléine-4-yl) propane-1,3-diamine] et 5 [N - (2-chloroéthyl) -2,8-bis (trifluorométhyl) quinoléine-4-amine] étaient, respectivement, environ 2 et 3 fois plus puissants que la méfloquine.

Bien que les composés 3b et 5 soient moins puissants que les dérivés 3a et 4, ils ont montré une activité antivirale à des concentrations nanomolaires, ce qui est une caractéristique intéressante pour le développement ultérieur de nouvelles thérapies.

Cette étude révèle que de nouvelles structures chimiques dérivées de la 2,8-bis (trifluorométhyl) quinoléine, analogues de la méfloquine, peuvent être prometteuses pour le développement de nouveaux médicaments anti-ZIKV.

- Hypolipémiants :

De récents travaux ont révélé que les virus à ARN positifs, y compris les flavivirus, réorganisent le métabolisme lipidique des cellules hôtes. Au vu de cette dépendance vis-à-vis du métabolisme lipidique, la modification pharmacologique des voies métaboliques lipidiques apparaît comme une stratégie appropriée pour inhiber la réplication virale des flavivirus.

Il a précédemment été montré que l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA) inhibait la réplication des virus de la Dengue et de l'Hépatite C. En effet, dans le cas du DENV, il a été proposé que le NDGA inhibait l'infection virale par deux modes d'action distincts : la réduction de la réplication du génome viral et l'inhibition de l'assemblage des virions.

Une étude a montré l'effet du NDGA, de son dérivé le M4N (acide tétra-O-méthyl-nordihydroguaiarétique), et de deux hypolipémiants (PF-429242 et Fatostatin) sur la réplication de la souche ZIKV PA259459 isolée d'un patient humain, au Panama en 2015 (177).

Les résultats ont montré une réduction significative de la réplication virale pour ces quatre composés. Le NDGA et le M4N étaient les molécules les plus actives.

De plus, les résultats ont montré que le M4N présentait un indice de sélectivité supérieur par rapport au NDGA, c'est-à-dire une activité antivirale plus puissante et une cytotoxicité moindre. Le M4N peut donc être un candidat antiviral prometteur pour l'infection par le virus Zika, et nécessite une évaluation plus poussée.

- Antagonistes des récepteurs NMDA :

Les modèles animaux ont mis en évidence que l'infection par le ZIKV provoquait des dommages neuronaux majeurs et une microgliose, à l'origine d'une neurodégénérescence importante (voir chapitre : Tropisme pour le SNC). Ces effets neurodégénératifs semblent expliquer les troubles neurologiques associés à l'infection par le ZIKV. De plus, plusieurs études indiquent que la surstimulation glutamatergique, par activation des récepteurs ionotropes au glutamate, conduit à une excitotoxicité, qui favorise la surcharge neuronale du calcium et, par conséquent, la neurodégénérescence.

Une étude a exploité l'hypothèse selon laquelle la neurodégénérescence induite par le ZIKV pouvait être évitée en bloquant la sur-stimulation du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) par des antagonistes, telle que la mémantine (108).

Le mémantine est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA, et permet, par conséquent, un blocage de l'activité excessive de ce récepteur, sans perturber la transmission synaptique physiologique, produisant ainsi moins d'effets indésirables que d'autres antagonistes.

Les résultats de cette étude ont montré que le traitement par des antagonistes des NMDARs a empêché les dommages neuronaux, à la fois *in vitro* et *in vivo*.

En effet, les résultats *in vitro* ont montré que le traitement par la mémantine ou d'autres antagonistes des NMDARs (le MK-801, le sulfate d'agmatine et l'ifenprodil), a permis d'empêcher la mort des cellules neuronales sans interférer avec la capacité du ZIKV à se répliquer dans ces cellules. Ces résultats confirment donc que la suractivation des NMDARs contribue, de manière significative, aux dommages neuronaux induits par le virus Zika.

Par la suite, cette étude s'est intéressée aux effets *in vivo* de la mémantine.

Les résultats *in vivo* ont mis évidence la capacité de la mémantine à partiellement inverser les dommages corticaux et hippocampiques, ainsi que l'infiltration de leucocytes dans les méninges induite par l'infection par le ZIKV. En plus de réduire les lésions cérébrales globales, le traitement par la mémantine a également empêché la neurodégénérescence induite par le ZIKV, et a fortement diminué la microgliose dans le cerveau des souris infectées.

Les expériences *in vivo* ont également démontré que le traitement par la mémantine empêchait l'augmentation de la pression intraoculaire (IOP) induite par l'infection.

Les données *in vitro* et *in vivo* de cette étude indiquent donc que le blocage des NMDARs, notamment par la mémantine, fournit de puissants effets neuroprotecteurs contre les dommages neuronaux induits par le ZIKV, suggérant que ces molécules pourraient constituer un traitement intéressant pour les patients à risque de neurodégénérescence induite par le ZIKV.

Enfin, la mémantine est classée par la FDA comme probablement sans danger pendant la grossesse, ce qui en fait un outil thérapeutique potentiel pour prévenir et/ou minimiser les problèmes de microcéphalie chez les fœtus de femmes enceintes infectées par le ZIKV.

- **Anticorps neutralisants** :

La relation antigénique étroite entre le ZIKV et le DENV implique l'existence d'anticorps réactifs qui peuvent conférer une protection croisée contre les deux virus.

Une étude a été réalisée afin de caractériser la réactivité croisée des anticorps monoclonaux (mAbs) anti-DENV humains contre le ZIKV (178).

Alors que la plupart des anticorps n'étaient pas neutralisants aux concentrations testées, trois mAbs humains (1B-H1L1, 2F-H1L3 et SIgN-3C) présentaient une capacité considérable de neutralisation du ZIKV *in vitro*. Ces trois mAbs ont, en effet, reconnu différents épitopes de plusieurs antigènes du ZIKV. De plus, il est important de noter que ces 3 mAbs ont montré une activité de liaison et de neutralisation contre la souche brésilienne ZIKV PE243.

SIgN-3C a présenté la capacité de neutralisation la plus élevée, en étant le seul à s'approcher d'une neutralisation complète du virus à des concentrations de saturation. SIgN-3C a donc ensuite été évalué dans des modèles murins d'infection par le ZIKV, avec et sans grossesse.

Chez les souris IFNAR *-/-* infectées par le ZIKV, le SIgN-3C a supprimé efficacement la virémie, protégeant ainsi les souris contre la perte de poids rapide et la létalité induite par le ZIKV. De plus, chez les souris IFNAR *-/-* enceintes infectées par le ZIKV, le traitement par SIgN-3C a considérablement réduit la charge virale dans les organes fœtaux, le placenta, et a abrogé le retard de croissance du fœtus induit par le virus.

Par conséquent, SIgN-3C est donc prometteur comme agent prophylactique et thérapeutique contre le virus Zika, en particulier pour les femmes enceintes en zone endémique.

Toutefois, SIgN-3C n'est pas aussi puissant que les anticorps isolés à partir de souris immunisées ou de patients infectés par le virus Zika.

En effet, comme ce mAb a été induit contre le DENV et non le ZIKV, sa puissance d'action peut être augmentée en améliorant sa reconnaissance des virions du virus Zika.

D'autres études des anticorps SIgN-3C sont donc essentielles pour améliorer la sécurité et l'efficacité de cette thérapeutique anti-ZIKV potentielle.

D'autre part, afin d'obtenir une protection complète contre l'infection par le ZIKV, les auteurs de cette étude recommandent la présence d'anticorps neutralisants (par exemple SIgN-3C) dans la formulation d'un vaccin, en plus de l'activation de l'immunité *via* les lymphocytes T.

- **Activateurs de l'interféron** :

Le système Interféron de type I fait partie de la réponse immunitaire innée, qui a évolué chez les vertébrés, en tant que première ligne de défense immunologique à large spectre contre une grande diversité de pathogènes. Ce système permet de générer des réponses tissulaires, qui bloquent activement la réplication de multiples virus connus, y compris les flavivirus.

Les IFN de type I (multiples sous-types IFN- α et IFN- β) sont des cytokines, qui une fois liés à leur récepteur, induisent l'activation de plusieurs voies de signalisation.

L'activation de ces voies de signalisation permet l'expression de nombreux gènes, dont beaucoup présentent des effets antiviraux directs en générant un état cellulaire antagoniste à la

réplication du virus, tandis que d'autres facilitent et coordonnent les réponses immunitaires adaptatives.

En tant que tel, son contrôle et son activation par des agents pharmacologiques peuvent représenter une nouvelle stratégie thérapeutique, afin de limiter la propagation de multiples virus. Toutefois, l'utilisation clinique de l'IFN lui-même est difficile, en raison de plusieurs problématiques, parmi lesquelles le coût élevé, la faisabilité des doses et des effets indésirables importants.

- AV-C :

À la lumière du potentiel de cette stratégie, une étude s'est intéressée à identifier de nouvelles molécules activatrices d'interférons (179).

Cette étude a permis d'identifier le 1-(2-fluorophényl)-2-(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,2-dihydrochromeno [2,3-c] pyrrole-3,9-dione, également appelé AV-C, et d'étudier ses effets *in vitro*, sur des cellules humaines.

Cette étude a montré que le traitement par AV-C active les réponses innées associées à l'IFN et permet une inhibition forte de la réplication de virus actuellement émergents tels que le ZIKV, le DENV et le CHIKV.

Le traitement par AV-C a diminué la réplication du ZIKV et du CHIKV, avec des concentrations inhibitrices à 90% (IC90), bien inférieures à celles observées pour induire une cytotoxicité détectable. L'étude a également montré que cette molécule était capable d'induire des réponses cellulaires prédictives de l'établissement d'une immunité adaptative.

Les résultats de cette étude suggèrent qu'AV-C déclenche une réponse immunitaire innée, qui active la transcription et la traduction de gènes effecteurs antiviraux, *via* la voie de signalisation dépendante de l'IFN dans les fibroblastes humains. AV-C a notamment induit l'expression de gènes antiviraux tels que la viperine, IFIT1 et ISG15.

Une analyse moléculaire plus poussée a montré que la cible cellulaire de ce composé est la voie TRIF IRF3-terminale, indépendamment de STING.

De plus, l'induction de cytokines pro-inflammatoires, telles que TNF- α , IL-6 et IL-1 β , ainsi que la transcription de l'IFN- β par AV-C, suggère l'implication d'autres voies de signalisation ou facteurs de transcription au-delà de l'IRF3 seul.

L'IFN présente un rôle antiviral à large spectre non spécifique d'un virus donné.

Il est donc pratiquement certain que de nombreux virus inconnus, potentiellement émergents sont également sensibles à l'état antiviral cellulaire induit par l'IFN.

En conclusion, l'AV-C, et d'une manière générale les activateurs pharmacologiques de l'IFN, peuvent représenter des outils thérapeutiques puissants et polyvalents pour lutter contre les maladies virales émergentes.

Cependant, une évaluation de l'AV-C dans un modèle animal est nécessaire, notamment pour évaluer l'impact sur l'immunité adaptative, l'efficacité antivirale *in vivo*, les réponses inflammatoires systémiques et l'immunopathologie.

Partie 3 : Perspectives

I / Perspectives d'évolution de la dissémination du virus et de la situation épidémiologique du virus Zika

A) Perspectives d'évolution de l'épidémie actuelle sur le continent américain

Depuis qu'elle a débuté en 2015, l'épidémie actuelle de ZIKV a été sans précédent en termes de taille et d'impact sur la santé publique par rapport aux épidémies antérieures.

En outre, l'épidémiologie de ce virus émergent demeure une préoccupation majeure de santé publique. Cette arbovirose a un fort potentiel de propagation en présence des moustiques du genre *Aedes*, et la vigilance doit donc rester élevée dans les pays et territoires où les moustiques vecteurs sont présents.

Cependant après la vague épidémique de 2016, la transmission du virus a diminué dans plusieurs pays d'Amérique et des Caraïbes, ce qui a considérablement réduit le niveau d'exposition par rapport au pic de l'épidémie.

A la suite de cette vague épidémique, il est probable que l'incidence de l'infection à ZIKV diminue de manière significative au cours des une à deux prochaines années.

Les dernières données épidémiologiques semblent confirmer cette hypothèse (Figure 26) :

- Amérique du Nord :

Aux Etats-Unis, après l'apparition de deux foyers de transmission autochtone, la Floride ne compte plus de zones de transmission active du virus Zika, et le Texas n'a signalé aucun cas de transmission locale en 2017.

Dans le même temps, le Mexique continue de signaler des cas confirmés, mais avec une tendance à la baisse observée depuis octobre 2016.

- Amérique Centrale :

La tendance des cas rapportés continue de diminuer, à l'exception du Belize, où une augmentation du nombre de cas a été observée entre décembre 2016 et février 2017.

- Caraïbes :

Dans les Caraïbes, la tendance épidémiologique est également à la baisse, même si une augmentation du nombre de cas suspects a été observée dans les îles Turks et Caïcos en février 2017.

En outre, dans les DFA, les autorités sanitaires de Guadeloupe, Guyane, Martinique ont déclaré la fin de la phase d'épidémie de Zika en octobre-novembre 2016. A Saint-Barthélemy et Saint-Martin la fin de l'épidémie a été déclarée en février 2017. Cependant, le virus continue de circuler, de telle sorte qu'un risque d'infection par le ZIKV, et donc de complications congénitales ou neurologiques, persiste.

- Amérique du Sud :

Les grandes épidémies de ZIKV observées au premier semestre de 2016 sont terminées dans plusieurs pays d'Amérique du Sud : Colombie, Brésil, Suriname, Venezuela.

Toutefois, depuis janvier 2017, une tendance croissante des cas suspects et confirmés a été observée en Amérique du Sud, principalement en raison de l'augmentation du nombre de cas rapportés en Argentine, en Bolivie, en Equateur, et au Pérou, qui est liée à des épidémies majoritairement localisées au niveau de quelques provinces.

Au Brésil, il y a eu une légère augmentation des cas notifiés de ZIKV en janvier et février 2017, après quoi les cas rapportés ont diminués de manière similaire à ce qui a été observé avec le CHIKV, pendant la même période dans ce pays.

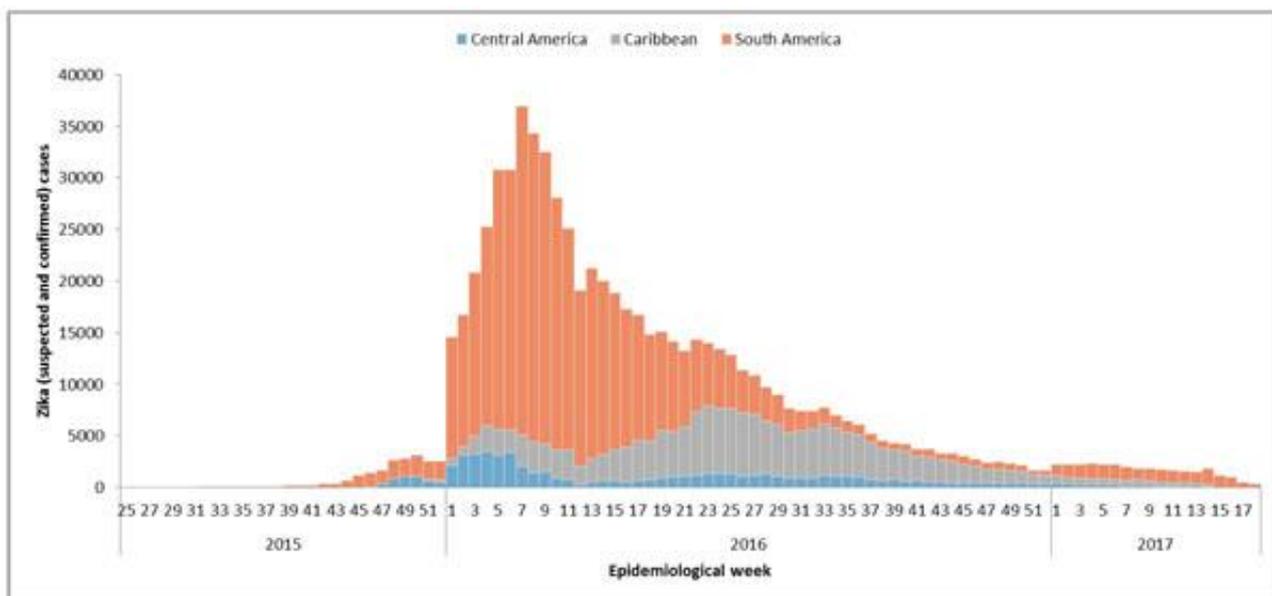


Figure 26 : Répartition des cas de ZIKV suspectés et confirmés par semaine et sous-région épidémiologiques.

Région des Amériques, 2016 - 2017 (à partir de 18 ans).

(Source : PAHO, (180)).

La fin de l'épidémie de ZIKV peut se présenter de trois manières, exposées comme suit.

Le virus pourrait disparaître localement, comme cela semble avoir été le cas dans l'île de Yap et la Polynésie française. Il pourrait aussi persister de façon endémique, comme cela semble être le cas en partie en Afrique.

Dans cette dernière hypothèse, il existe deux façons dont ZIKV peut persister dans une région : soit par une transmission continue chez les animaux (cycle sylvatique), avec des réintroductions occasionnelles dans la population humaine ; soit par une transmission soutenue chez l'Homme.

Quel que soit le scénario, l'histoire naturelle et la pathogénèse du ZIKV détermineront son impact sur la santé humaine, l'infection chez les femmes enceintes étant particulièrement inquiétante.

Il semble que l'incidence de l'épidémie en Amérique tende à diminuer dans un futur proche.

Cependant, le virus Zika est également susceptible de demeurer endémique dans certaines régions tropicales, et subtropicales, avec des épidémies sporadiques, et il présente toujours un potentiel de propagation à de nouvelles zones géographiques, comme cela a été observé avec d'autres arbovirus émergents, tels que le virus West Nile et le virus Chikungunya.

En effet, il existe un large consensus sur le fait qu'une grande partie des régions tropicales et subtropicales demeure à risque pour la propagation du ZIKV, y compris d'importantes régions des Amériques, d'Afrique, du Sud-Est asiatique et du sous-continent indien, ainsi que de nombreuses îles du Pacifique et de l'Australie du Nord.

A la lumière de ces éléments, il est possible que la persistance du virus Zika en Afrique et en Asie dépende de la présence d'un cycle sylvatique durable.

Toutefois, à l'heure actuelle, le fait que la population de primates dans les Amériques puisse soutenir la transmission sylvatique, ou qu'un tel cycle soit nécessaire pour que le ZIKV reste endémique, n'est pas clairement établi.

Les primates non humains sont présents dans toute l'Amérique du Sud et en Amérique Centrale, et le virus Zika a récemment été isolé chez deux espèces au Brésil, ce qui suggère la possibilité d'une transmission sylvatique soutenue dans la région (181).

Une caractérisation plus approfondie de l'écologie du ZIKV en Afrique et en Asie, ainsi que le suivi de la situation dans les Amériques sont nécessaires afin d'évaluer le risque à long terme du ZIKV dans les régions nouvellement touchées.

B) Risque d'importation et de transmission du virus Zika en Europe

- Conditions d'importation du virus Zika en Europe :

Avec la diminution de l'intensité de la transmission du virus sur le continent américain, le nombre de cas importés dans l'UE a également diminué.

Néanmoins, malgré le fait que l'épidémie de ZIKV présente des signes d'un ralentissement significatif dans les Amériques et les Caraïbes depuis fin 2016, le risque d'importation du virus en Europe demeure.

Les États membres de l'UE doivent donc continuer à envisager les différentes options pour la réduction des risques de transmission (prévention de la transmission vectorielle, sexuelle et sécurité des substances d'origines humaines).

La transmission vectorielle est la principale voie de transmission, mais le virus peut également être transmis par voie sexuelle, par le sang et éventuellement d'autres fluides biologiques d'origine humaine. Toutefois, selon les études de modélisation, la transmission sexuelle augmente le risque d'infection, la taille et la durée de l'épidémie, bien qu'il semble qu'elle ne peut, à elle seule, déclencher ou maintenir une épidémie.

Le risque d'introduction et d'établissement d'une transmission autochtone du ZIKV est associé à l'arrivée d'individu virémiques et/ou à l'importation de moustiques et de larves contaminés lors du transport de marchandises par des transports terrestres, maritimes, et aériens internationaux.

Par conséquent, le dépistage des cas d'importation, des mesures de prévention adaptées en cas de détection du virus et de contrôle du fret est la meilleure stratégie disponible pour retarder la propagation du ZIKV.

Cette stratégie comprend une fumigation rigoureuse du fret dans les ports, les aéroports, et les points de passage aux frontières, l'utilisation de larvicides, d'insecticides, et le contrôle du transport terrestre, maritime et aérien des zones infectées.

- **Propagation du virus Zika en Europe :**

Le risque de propagation est ensuite lié aux populations sensibles (naïves), à la démographie de la région, à la présence de vecteurs compétents et au climat permissif.

Les populations d'*Ae. aegypti* sont principalement situées dans les régions subtropicales et tropicales. En revanche, *Ae. albopictus* présente une forte plasticité écologique, et est présent dans les régions tempérées.

Il est notamment présent dans le sud de l'Europe, et plus précisément dans 30 départements de France métropolitaine. Le grand nombre d'échanges entre ces régions d'Europe et les zones endémiques peut faciliter l'introduction du ZIKV, et nécessite une surveillance renforcée de cette arbovirose pendant la saison estivale.

La probabilité de transmission locale du ZIKV est extrêmement faible dans l'UE sur la période allant de l'automne au début du printemps, c'est-à-dire lorsque les conditions climatiques ne conviennent pas à l'activité du moustique *Ae. albopictus*.

En revanche, pendant la saison estivale, une transmission autochtone dans l'UE, à la suite de l'introduction du virus par un voyageur virémique, est possible dans les zones où *Ae. albopictus* est établi. Cependant, à ce jour, il n'y a pas de preuve que cette espèce de moustique puisse soutenir, seule, une flambée de ZIKV.

Enfin, selon l'évaluation provisoire des risques publiée par le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, la capacité à contenir la transmission du virus Zika à un stade précoce est bonne pour les pays de l'Europe.

En France métropolitaine, le risque de transmission du virus Zika, dans les départements où *Ae. albopictus* est implanté, est réel durant sa période d'activité de mai à novembre, notamment en cas de circulation du virus dans les DFA, comme nous le rappelle les deux cas de transmission autochtone du Chikungunya détectés dans le département du Var mi-août 2017.

Dans les DFA, les autorités sanitaires de ont déclaré la fin de la phase d'épidémie de Zika que ce soit en Guadeloupe, Guyane, Martinique ou à Saint-Barthélemy et Saint-Martin.

Ces départements ont connu des épidémies récentes à ZIKV ce qui limite le risque de nouvelles épidémies. Cependant, le virus continue à circuler, de telle sorte qu'un risque d'infection par le virus Zika persiste.

Dans les autres DOM (Mayotte et La Réunion), les flux de voyageurs, notamment en provenance des DFA et de Nouvelle-Calédonie, rendent possible l'introduction du virus.

De plus, les conditions pour une transmission autochtone du virus Zika sont réunies dans la mesure où les vecteurs y sont implantés et actifs toute l'année.

Le risque de transmission du virus à La Réunion et à Mayotte est donc réel, notamment en cas de circulation du virus dans les DFA.

II/ Rôles du pharmacien d'officine

Le pharmacien est un professionnel de santé qui est souvent de premier recours pour les patients. En effet, les médecins sont souvent débordés, ou se font parfois rares dans certaines régions de campagne, les patients se dirigent alors vers leurs pharmacies afin d'être conseillés.

Le pharmacien a donc un rôle essentiel à jouer dans l'information et la prévention de certaines maladies épidémiques, dans l'automédication, la gestion des ruptures de médicaments (notamment les vaccins).

Afin d'assurer une bonne prise en charge du patient, le pharmacien doit avoir certaines notions sur le virus Zika (et les arboviroses de manière générale), sur les vecteurs et la symptomatologie de la maladie, et connaître les mesures de prévention et les traitements pouvant être mis en place.

- Avant un voyage en zone endémique :

Que le pharmacien exerce en zone endémique ou en métropole auprès de voyageurs en partance pour des zones de circulation du virus Zika, son rôle de conseil est primordial pour la prise en charge de ses patients, ainsi que pour surveiller et limiter la dissémination du virus à leur retour.

Avant un départ en voyage, les patients se rendent généralement à l'officine pour préparer une trousse de voyage. A cette occasion, le pharmacien devra informer les patients sur le virus Zika.

Il devra en particulier les conseiller sur les différentes mesures individuelles de protection recommandées. Il aura ainsi le rôle de délivrer les conseils associés, par exemple à l'utilisation des répulsifs (préciser le nombre d'applications quotidiennes à ne pas dépasser en fonction de l'âge, les précautions d'emploi, avec une attention particulière aux femmes enceintes).

Le pharmacien devra également informer sur la possibilité de transmission sexuelle du virus, et les mesures de prévention qui y sont associées, notamment, encore une fois, chez la femme enceinte ou en âge de procréer.

Par ailleurs, du fait des complications de l'infection par le virus Zika au cours de la grossesse, le pharmacien devra porter une attention particulière aux femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse qui envisagent de se rendre en zone endémique, en les informant qu'il est recommandé de reporter leur projet de voyage.

Si elles ne peuvent différer leur voyage, il devra les inciter à consulter un médecin avant le départ pour être informées sur les complications pouvant survenir lors d'une infection par le ZIKV, et sur la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes.

- De retour de voyage :

Lorsque le pharmacien est confronté à un patient de retour d'un voyage en zone endémique, il doit poser les bonnes questions pour pouvoir identifier les symptômes d'une infection par le virus Zika : le patient a-t-il de la fièvre, présente-t-il des plaques rouges sur le corps, une conjonctivite, ou encore des douleurs articulaires ou musculaires ?

A partir de ces réponses, le pharmacien pourra déterminer un traitement adapté, et informer le patient sur les conseils associés à la délivrance.

Pour le traitement, le paracétamol et certains antihistaminiques peuvent être vendus sans ordonnance. Dans ce cas, le pharmacien se retrouve en qualité de prescripteur, et sa compétence

et les conseils qu'il associe à la délivrance sont essentiels afin d'assurer une bonne prise en charge du patient.

Le pharmacien devra également rappeler au patient infecté l'importance des mesures individuelles de lutte antivectorielle et de prévention de la transmission sexuelle, afin d'éviter une transmission du virus à son entourage.

Par ailleurs, il devra orienter le patient de manière adéquate dans le système de santé.

Il devra inciter le patient infecté à consulter son médecin traitant suite à la survenue de symptômes compatibles avec une infection par le ZIKV après un voyage en zone endémique, et, s'il s'agit d'une femme enceinte, l'orienter vers son gynécologue.

En effet, l'infection par le virus Zika est une maladie à déclaration obligatoire.

Les cas avérés ou suspectés d'infection par le virus Zika doivent donc être signalés par le médecin, le responsable du service de biologie ou du laboratoire d'analyses de biologie médicale à l'ARS.

De plus, le pharmacien se doit d'éviter les risques liés à l'automédication.

En effet, l'automédication est devenue une pratique courante, mais le fait d'y avoir recours banalise souvent l'usage de ces médicaments sans ordonnance ainsi que les risques qui leurs sont associés, et peut être à l'origine de négligences concernant leur utilisation.

En outre, dans le traitement du virus Zika, les AINS sont contre-indiqués, et l'utilisation d'aspirine doit être évitée jusqu'à confirmation du diagnostic.

Le pharmacien doit donc rester vigilant lors de demandes d'automédication, et maintenir un questionnement avisé du patient, tout en fournissant les conseils adéquats associés à la délivrance.

Pour d'aider le pharmacien à sensibiliser le public à la prévention des maladies vectorielles, le Cespharm a mis à leur disposition des affiches ainsi que la brochure « Chikungunya, Dengue, Zika : voyagez en adoptant les bons gestes », éditée par le ministère de la Santé et l'Inpes.

Toutefois, une formation régulière des pharmaciens d'officine sur les maladies vectorielles pouvant être contractées lors de voyage et les mesures de prévention associées est nécessaire afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

A cet effet, un article publié en 2012 dans la revue *Actualités Pharmaceutiques* a fait un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine en matière de lutte anti-vectorielle et à proposer une formation *via* un blog dédié aux pharmaciens (182).

Le pharmacien doit également se tenir informé des mesures prises par le gouvernement, à travers la lecture des courriers destinés aux professionnels de santé, des bulletins d'information de l'ordre des pharmaciens et des actualités fournies par les ARS et les EID (Ententes Interdépartementales pour la Démoustication).



Figure 27 : brochure « Chikungunya, Dengue, Zika : voyagez en adoptant les bons gestes ». (Source : Cespharm, (183))

- Surveillance épidémiologique et entomologique :

Dans le cadre de la surveillance épidémiologique, le pharmacien a pour mission, au niveau local et en particulier dans les départements où *Ae. albopictus* est installé, d'informer sur le virus, sur les mesures de protection collective, et de conseil sur les différentes mesures de protection individuelle.

De plus, son rôle d'orientation des patients infectés ou suspectés d'infection est essentiel pour permettre la déclaration obligatoire de ces cas, sur laquelle repose la surveillance épidémiologique.

Par ailleurs, le pharmacien participe également à la surveillance entomologique, assurée par les différentes EID. Cette surveillance a notamment été renforcée dans les régions où *Ae. albopictus*

est présent, mais est également essentielle dans les autres régions où il est susceptible de s'implanter.

Elle a pour objectif de suivre l'évolution de l'implantation de certains moustiques en France afin de pouvoir mettre en place des actions de lutte antivectorielle (démoustication par traitement environnemental adulticide et/ou larvicide) ou de prévention.

Par exemple, lors d'un cas avéré de Dengue ou de Chikungunya validé par l'ARS, l'EID réalise un traitement anti-larvaire et/ou anti-adultes autour des zones d'habitations concernées.

Le pharmacien peut en outre, participer à cette surveillance en mettant en avant auprès du public l'existence du site de signalement de moustiques tigres : www.signalement-moustique.fr

- **Contribution à la prise en charge vaccinale :**

La contribution potentielle du pharmacien d'officine à la prise en charge vaccinale des patients est actuellement envisagée. En effet, à partir d'octobre 2017 et pour une durée de 3 ans, près de 3 000 pharmaciens des régions Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle-Aquitaine expérimenteront la vaccination à l'officine des adultes contre la grippe saisonnière.

Si, suite à cette expérimentation, le rôle du pharmacien dans la prise en charge vaccinale se généralisait, quelle en serait sa contribution ? Serait-elle limitée à la prise en charge de la vaccination contre la grippe saisonnière ou s'étendrait-elle à l'ensemble du calendrier vaccinal de l'adulte ainsi qu'aux vaccins du voyageur, dont celui contre le virus Zika une fois celui-ci disponible ?

Un rapport de l'académie nationale de pharmacie, daté de février 2011, s'est justement intéressé au rôle des pharmaciens dans la prise en charge de la vaccination (184).

Parmi les pistes potentielles retenues dans ce rapport, on retiendra par exemple la gestion par le pharmacien du carnet vaccinal grâce au Dossier Pharmaceutique (DP), ou encore la dispensation et l'administration tracée par le pharmacien des vaccins, à l'officine.

Ce rapport met en avant l'analogie de la formation initiale en vaccinologie des médecins et des pharmaciens, et le fait que les pharmaciens bénéficient d'une formation continue sur la vaccination. En effet, la formation pharmaceutique continue est une obligation pour tout pharmacien, et la loi HPST a introduit la notion du Développement Professionnel Continu (DPC), qui inclut dans son programme, le calendrier vaccinal de l'adulte et les vaccins du voyageur depuis 2005.

Ce rapport met également en évidence différentes problématiques liées à la contribution du pharmacien à la prise en charge vaccinale, parmi lesquelles la nécessité d'une formation au geste vaccinal lui-même, et recommande par exemple la certification de l'acquisition du geste vaccinal par les pharmaciens.

Une autre piste évoquée par ce rapport est la mise en place d'une dispensation pharmaceutique et d'une administration infirmière tracée en pharmacie lors de situations de crise pandémique.

Cette coopération thérapeutique offrirait par exemple des avantages de sécurité, de traçabilité des produits et des actes, de productivité et de confort pour le patient.

Conclusion :

Le virus Zika était relativement peu connu jusqu'en 2007, puisqu'il était confiné jusqu'alors à certaines régions d'Afrique et d'Asie, où il n'était responsable que d'infections sporadiques bénignes impliquant un nombre limité de cas humains.

A compter de 2007, cet arbovirus émergent est arrivé sous le feu des projecteurs en causant des épidémies majeures à travers le Pacifique, avant de se répandre de manière rapide dans plus de 45 pays et territoires d'Amérique du Sud, d'Amérique centrale, et des Caraïbes.

L'émergence brutale du virus Zika sur le continent américain est un nouvel exemple de l'inquiétante propagation des arboviroses humaines au cours de ces dernières années, comme cela avait été le cas du Chikungunya dans l'Océan Indien.

Cette flambée inattendue de ZIKV est une alerte soulignant l'importance croissante des arboviroses, et la nécessité d'une surveillance étroite.

Alors que le virus Zika était relativement peu pathogène, les récentes épidémies ont révélé qu'il était associé à de graves complications neurologiques, à la fois chez l'adulte et le fœtus, tels que le SGB et la microcéphalie.

Ces épidémies de grande ampleur et la découverte de complications graves ont conduit l'OMS à déclarer le virus Zika comme urgence de santé publique de préoccupation internationale, le 1^{er} février 2016, ce qui a permis de relancer les recherches, ainsi que le développement thérapeutique et vaccinal contre un virus jusque-là délaissé.

Ces recherches ont permis d'améliorer les connaissances concernant la pathogenèse du virus Zika, même si de nombreuses questions restent encore sans réponses sur ce point pourtant essentiel à l'identification de potentielles cibles thérapeutiques.

Ces recherches ont également permis le développement et la disponibilité de tests spécifiques pour le virus Zika, ce qui permettra une surveillance accrue du virus, ainsi qu'une évaluation plus précise du niveau de risque pour la microcéphalie, le SGB et les autres complications.

Il est, de surcroît, désormais possible d'affirmer que ce virus, principalement transmis par les moustiques du genre *Aedes*, se transmet aussi par voie périnatale, parentérale et sexuelle, ce qui complique encore le contrôle de l'épidémie.

A ce jour, les dernières données épidémiologiques montrent que l'épidémie actuelle tend à se terminer prochainement.

Cependant, tout laisse penser que la menace d'une nouvelle expansion du virus Zika demeure réelle, et ce, en raison de l'augmentation constante des voyages internationaux, des difficultés de contrôle des populations de moustiques vecteurs, de l'expansion de ces espèces aux régions tempérées, et du changement climatique mondial.

Il est donc indispensable d'insister sur la nécessité de maintenir des mesures de prévention contre les piqûres et des mesures collectives de lutte anti-vectorielle, pour les voyageurs, ainsi que pour les résidents en zones endémiques.

Ceci est d'autant plus exact, qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace.

En effet, malgré l'avancée prometteuse des recherches vaccinales avec déjà six vaccins entrés en phase I d'essais cliniques, le développement d'un vaccin demandera encore plusieurs années.

Les efforts de contrôle du virus Zika reposent donc entièrement sur les mesures individuelles et collectives de protection.

Toutefois, ces mesures de lutte, communes à d'autres arbovirus, tels que les virus de la Dengue et du Chikungunya, n'ont pas permis jusqu'alors de contrôler leur propagation, ce qui souligne l'urgence de trouver un traitement efficace, et de développer un vaccin sûr.

Par ailleurs, il n'est pas inutile de souligner que le moustique vecteur *Ae. albopictus* est implanté dans 30 départements du sud de la France métropolitaine, et que des cas d'infection par ZIKV ont été importés en France par des voyageurs.

Le risque de transmission locale du virus Zika dans le sud de la France, durant la période d'activité du vecteur, est donc bien réel, comme le rappelle les deux cas de transmission autochtone du Chikungunya détectés dans le Var, mi-août 2017.

C'est pour cette raison, que durant cette période, un programme de surveillance renforcée des arboviroses est mis en place dans ces départements, par le biais de mesures de détection précoce de la présence des moustiques vecteurs, de surveillance de l'apparition de nouveaux cas et de sensibilisation des résidents.

Une telle surveillance existe de surcroît dans les Départements Français d'Amérique, à travers le PSAGE (programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies), ainsi qu'à La Réunion et à Mayotte, par le biais du plan Orsec.

Enfin, il convient de noter que durant toute l'épidémie de Zika dans les Départements Français d'Amérique, le pharmacien a occupé une place indispensable et de tout premier ordre dans la prévention et la prise en charge des personnes infectées.

Il est, au même titre que le médecin, un acteur essentiel et incontournable du système de santé lors de situations épidémiques.

Bibliographie :

1. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* sept 1952;46(5):509-20.
2. Dick GWA. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* sept 1952;46(5):521-34.
3. Iosifidis S, Mallet H-P, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* juill 2014;44(7):302-7.
4. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* mars 1954;48(2):139-45.
5. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol.* mars 1975;69(1):49-64.
6. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* oct 1979;83(2):213-9.
7. Saluzzo JF, Gonzalez JP, Hervé JP, Georges AJ. [Serological survey for the prevalence of certain arboviruses in the human population of the south-east area of Central African Republic (author's transl)]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* oct 1981;74(5):490-9.
8. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(2):e1477.
9. Monlun E, Zeller H, Le Guenno B, Traoré-Lamizana M, Hervy JP, Adam F, et al. [Surveillance of the circulation of arbovirus of medical interest in the region of eastern Senegal]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 1993;86(1):21-8.
10. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Ondo SM, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 6 févr 2014;8(2):e2681.
11. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, et al. Zika Virus Infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis.* févr 2012;18(2):349-51.
12. Smithburn KC. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *J Immunol Baltim Md* 1950. août 1952;69(2):223-34.
13. Smithburn KC. Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of long-time residents of Malaya and Borneo. *Am J Hyg.* mars 1954;59(2):157-63.
14. Olson JG, Ksiazek TG, Gubler DJ, Lubis SI, Simanjuntak G, Lee VH, et al. A survey for arboviral antibodies in sera of humans and animals in Lombok, Republic of Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol.* avr 1983;77(2):131-7.
15. Pond WL. ARTHROPOD-BORNE VIRUS ANTIBODIES IN SERA FROM RESIDENTS OF SOUTH-EAST ASIA. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* sept 1963;57:364-71.

16. Smithburn KC, Kerr JA, Gatne PB. Neutralizing antibodies against certain viruses in the sera of residents of India. *J Immunol Baltim Md* 1950. avr 1954;72(4):248-57.
17. Smithburn KC, Taylor RM, Rizk F, Kader A. Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* janv 1954;3(1):9-18.
18. Henderson B, Tukei P, Sekyalo E, Mukuye A, Mujomba E. Arbovirus Serological Survey. *Virus Research Institute Annual Report. East Afr Print Nairobi Kenya.* 1967;29-32.
19. Jan C, Languillat G, Renaudet J, Robin Y. [A serological survey of arboviruses in Gabon]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* avr 1978;71(2):140-6.
20. Saluzzo JF, Ivanoff B, Languillat G, Georges AJ. [Serological survey for arbovirus antibodies in the human and simian populations of the South-East of Gabon (author's transl)]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* juill 1982;75(3):262-6.
21. Henderson BE, Metselaar D, Cahill K, Timms GL, Tukei PM, Williams MC. Yellow fever immunity surveys in northern Uganda and Kenya and eastern Somalia, 1966-67. *Bull World Health Organ.* 1968;38(2):229-37.
22. Geser A, Henderson BE, Christensen S. A multipurpose serological survey in Kenya. 2. Results of arbovirus serological tests. *Bull World Health Organ.* 1970;43(4):539-52.
23. Adekolu-John EO, Fagbami AH. Arthropod-borne virus antibodies in sera of residents of Kainji Lake Basin, Nigeria 1980. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(2):149-51.
24. Carey DE, Kemp GE, Troup JM, White HA, Smith EA, Addy RF, et al. Epidemiological aspects of the 1969 yellow fever epidemic in Nigeria. *Bull World Health Organ.* 1972;46(5):645-51.
25. Robin Y, Mouchet J. [Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* juin 1975;68(3):249-58.
26. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(4):442-5.
27. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman null, Triwibowo null. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(3):389-93.
28. Fokam EB, Levai LD, Guzman H, Amelia PA, Titanji VPK, Tesh RB, et al. Silent circulation of arboviruses in Cameroon. *East Afr Med J.* juin 2010;87(6):262-8.
29. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 11 juin 2009;360(24):2536-43.
30. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* août 2008;14(8):1232-9.
31. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Musso D, Mallet H-P, Dalipanda T, Dofai A, et al. Dengue virus type 3, South Pacific Islands, 2013. *Emerg Infect Dis.* juin 2014;20(6):1034-6.

32. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* juin 2014;20(6):1085-6.
33. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2014;20(10):O595-596.
34. Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
35. Mallet H-P, Vial A-L, Musso D. BILAN DE L'EPIDEMIE A VIRUS ZIKA EN POLYNESIE FRANCAISE, 2013-2014. *Bull D'INFORMATION Sanit Epidemiol Stat* [Internet]. mai 2015 [cité 18 sept 2017]; Disponible sur: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf
36. Brito C. Zika Virus: A New Chapter in the History of Medicine. *Acta Med Port.* déc 2015;28(6):679-80.
37. Nhan T-X, Cao-Lormeau V-M, Musso D. Les infections à virus Zika. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2014;2014(467):45-52.
38. Baronti C, Piorowski G, Charrel RN, Boubis L, Leparç-Goffart I, de Lamballerie X. Complete coding sequence of zika virus from a French polynesia outbreak in 2013. *Genome Announc.* 5 juin 2014;2(3).
39. Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection after travel to Tahiti, December 2013. *Emerg Infect Dis.* août 2014;20(8):1412-4.
40. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol.* 1 févr 2015;63:32-5.
41. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 30 janv 2014;19(4).
42. Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, Moore PR, Taylor CT, Hewitson GR, et al. Imported zika virus infection from the cook islands into australia, 2014. *PLoS Curr.* 02 2014;6.
43. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 16 oct 2014;19(41).
44. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* févr 2015;21(2):381-2.
45. Bulletin Réseau sentinelle grippe/arbovirus DASS Nouvelle Calédonie. [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/observatoire_sante/veille_sanitaire/R%E9seau%20sentinelle%20grippearbo

46. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol.* mars 2016;161(3):665-8.
47. Zanluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* juin 2015;110(4):569-72.
48. Rodriguez-Morales A. No era suficiente con dengue y chikungunya: Llegó también Zika. *Arch Med.* 9 juin 2015;11:e3.
49. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* oct 2015;21(10):1885-6.
50. HCSP. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 juill [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=517>
51. Epidemiological Alert : Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas 1 December 2015 [Internet]. [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en
52. HCSP. Avis 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 [Internet]. 2016 janv. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20160105_zikaactualisationmodpec.pdf
53. PAHO/OMS. Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas, 2015-2017, Cumulative cases. [Internet]. 2017 févr. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37950&lang=en
54. Blog da Saúde. Ministério da Saúde publica Protocolo de Vigilância sobre microcefalia e vírus Zika Brazil: Ministério da Saúde [Internet]. Blog da Saúde. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.blog.saude.gov.br/vv02ut>
55. OMS | Infection à virus Zika [Internet]. WHO. [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/zika-virus-infection/fr/>
56. WHO | WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. WHO. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>
57. PAHO/WHO : Regional Zika Epidemiological Update (Americas) March 10, 2017 [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=38610&lang=en
58. PAHO/OMS. Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas, 2015-2017, Cumulative cases. 09 mars 2017

[Internet]. 2017 mars. Disponible sur:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=38589&lang=en

59. CDC Zika IMS Jurisdiction and Partner Sustainment Strategy. 23 mars 2017 [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/Epidemiology-TF-Sustainment-Webinar-Slides-3-23-17.pdf>
60. CIRE Antilles - CIRE Guyane. Surveillance du virus Zika aux Antilles et en Guyane. Point épidémiologique. [Internet]. In VS; 2017. Disponible sur: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj4N3vvpvXAhWD1RoKHTaxB1cQFggnMAA&url=http%3A%2F%2Finvs.santepubliquefrance.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F134689%2F483872%2Fversion%2F140%2Ffile%2Fpe_zika_antilles_guyane_230216.pdf&usg=AOvVaw0qY-JhuPaqhTcgOzBjCehY
61. PAHO/OMS. Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas, 2015-2017. Cumulative cases [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=39831&lang=en
62. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 30 janv 2014;19(4).
63. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Günther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 11 juin 2015;20(23).
64. RAPID RISK ASSESSMENT Zika virus disease epidemic Tenth update, 4 April 2017 [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/21-03-2017-RRA%20UPDATE%209-Zika%20virus-Americas%2C%20Caribbean%2C%20Oceania%2C%20Asia.pdf>
65. Première naissance d'un bébé atteint d'une microcéphalie liée au virus Zika en Europe. *Le Monde.fr* [Internet]. 25 juill 2016 [cité 23 nov 2017]; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sante/article/2016/07/25/zika-naissance-en-espagne-d-un-bebe-atteint-de-microcephalie-une-premiere-en-europe_4974485_1651302.html
66. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
67. Kostyuchenko VA, Lim EXY, Zhang S, Fibriansah G, Ng T-S, Ooi JSG, et al. Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature*. 19 2016;533(7603):425-8.
68. Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*. 22 avr 2016;352(6284):467-70.
69. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:649-88.
70. Zika Virus- Structure, Genome, Symptoms, Transmission, Pathogenesis, Diagnosis [Internet]. *Online Microbiology Notes*. 2015 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur:

<https://microbiologyinfo.com/zika-virus-structure-genome-symptoms-transmission-pathogenesis-diagnosis/>

71. Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 1 avr 2007;152(4):687-96.
72. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):e2636.
73. Zika Virus Information [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://zikavirusnet.com/zika-virus.html>
74. Hawley WA. The biology of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc Suppl.* déc 1988;1:1-39.
75. Vorou R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *Int J Infect Dis.* 1 juill 2016;48(Supplement C):85-90.
76. First Confirmed Transmission of Zika Virus by *Aedes aegypti* Mosquitoes | Medicine | Sci-News.com [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.sci-news.com/medicine/transmission-zika-virus-aedes-aegypti-mosquitoes-04056.html>
77. EntomologyToday. Controlling the Asian Tiger Mosquito, a Potential Zika Vector, is Possible but Difficult [Internet]. Entomology Today. 2016 [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <https://entomologytoday.org/2016/06/29/controlling-the-asian-tiger-mosquito-a-potential-zika-vector-is-possible-but-difficult/>
78. 2013-moustique.jpg (530×299) [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.produit-anti-moustique.fr/wp-content/uploads/2014/06/2013-moustique.jpg>
79. Cartes de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine>
80. Transmission of Zika Virus by *Aedes* Mosquitoes [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.zikavirusnet.com/transmission.html>
81. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa. *Emerg Infect Dis.* sept 2009;15(9):1347-50.
82. Boorman JP, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* mai 1956;50(3):238-42.
83. Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1792.
84. Wong P-SJ, Li MI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2348.
85. Diagne CT, Diallo D, Faye O, Ba Y, Faye O, Gaye A, et al. Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infect Dis.* 2 nov 2015;15:492.

86. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, et al. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* mars 2016;10(3):e0004543.
87. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 10 avr 2014;19(14).
88. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 3 avr 2014;19(13).
89. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2016;47(1):6-7.
90. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerg Infect Dis.* févr 2015;21(2):359-61.
91. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* mai 2011;17(5):880-2.
92. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis.* mai 2016;22(5):940.
93. Hills SL. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission — Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2016 [cité 1 nov 2017];65. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6508e2.htm>
94. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorowski G, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med.* 2 juin 2016;374(22):2195-8.
95. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Eurosurveillance [Internet].* 10 mars 2016 [cité 14 sept 2017];21(10). Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21409>
96. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *The Lancet.* 12 mars 2016;387(10023):1051.
97. Leung GHY, Baird RW, Druce J, Anstey NM. ZIKA VIRUS INFECTION IN AUSTRALIA FOLLOWING A MONKEY BITE IN INDONESIA. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* mai 2015;46(3):460-4.
98. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* sept 2015;89(17):8880-96.

99. Zmurko J, Marques RE, Schols D, Verbeke E, Kaptein SJF, Neyts J. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'-C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of In Vitro Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004695.
100. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 5 mai 2016;18(5):587-90.
101. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 13 mai 2016;352(6287):816-8.
102. Govero J, Esakky P, Scheaffer SM, Fernandez E, Drury A, Platt DJ, et al. Zika virus infection damages the testes in mice. *Nature*. 15 2016;540(7633):438-42.
103. Kawiecki AB, Mayton EH, Dutuze MF, Goupil BA, Langohr IM, Del Piero F, et al. Tissue tropisms, infection kinetics, histologic lesions, and antibody response of the MR766 strain of Zika virus in a murine model. *Virol J*. 18 avr 2017;14(1):82.
104. Yockey LJ, Varela L, Rakib T, Khoury-Hanold W, Fink SL, Stutz B, et al. Vaginal Exposure to Zika Virus during Pregnancy Leads to Fetal Brain Infection. *Cell*. 25 août 2016;166(5):1247-1256.e4.
105. Tang WW, Young MP, Mamidi A, Regla-Nava JA, Kim K, Shresta S. A Mouse Model of Zika Virus Sexual Transmission and Vaginal Viral Replication. *Cell Rep*. 20 déc 2016;17(12):3091-8.
106. Khan S, Woodruff EM, Trapecar M, Fontaine KA, Ezaki A, Borbet TC, et al. Dampened antiviral immunity to intravaginal exposure to RNA viral pathogens allows enhanced viral replication. *J Exp Med*. 12 déc 2016;213(13):2913-29.
107. Miner JJ, Cao B, Govero J, Smith AM, Fernandez E, Cabrera OH, et al. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Cell*. 19 mai 2016;165(5):1081-91.
108. Costa VV, Del Sarto JL, Rocha RF, Silva FR, Doria JG, Olmo IG, et al. N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Blockade Prevents Neuronal Death Induced by Zika Virus Infection. *mBio*. 25 avr 2017;8(2).
109. Miner JJ, Sene A, Richner JM, Smith AM, Santeford A, Ban N, et al. Zika Virus Infection in Mice Causes Panuveitis with Shedding of Virus in Tears. *Cell Rep*. 20 sept 2016;16(12):3208-18.
110. Miner JJ, Diamond MS. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. *Cell Host Microbe*. 8 févr 2017;21(2):134-42.
111. Simpson DI. ZIKA VIRUS INFECTION IN MAN. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. juill 1964;58:335-8.
112. CNPGO. Virus Zika et femme enceinte ou en âge de procréer. CNPGO [Internet]. 3 févr 2016 [cité 4 oct 2017]; Disponible sur: http://www.cdom93.fr/fichier/t_download/267/download_fichier_fr_zika_grossesse_cnpgyn_ecoobstetrique_version_1.1.pdf

113. L'infection à virus Zika chez la femme enceinte [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/repere_pour_votre_pratique_femmes_enceintes_-2.pdf
114. Truffi R. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus zika e casos de microcefalia [Internet]. Portal Brasil. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/11/ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>
115. Villamil-Gómez WE, González-Camargo O, Rodriguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, Rodriguez-Morales AJ. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health*. oct 2016;9(5):684-6.
116. Thibert C. Zika : premier cas suspect de microcéphalie en Martinique. *Madinin'Art* [Internet]. 22 mars 2016; Disponible sur: <http://www.madinin-art.net/zika-premier-cas-suspect-de-microcephalie-en-martinique/>
117. JIM. Zika et microcéphalie: la preuve est presque parfaite. *J Int Médecine* [Internet]. 15 févr 2016; Disponible sur: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi154W9jKPXAhVJWhoKHSxlCUIQFggqMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.jim.fr%2Fmedecin%2Fdocs%2Fzika_et_microcephalie_la_preuve_est_presque_parfaite__157008%2Fdocument_actu_med.phtml&usq=AOvVaw1O817fJBnGjeZcHRwbSMa
118. RAPID RISK ASSESSMENT Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic -Nov-2015.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>
119. INFORME EPIDEMIOLÓGICO N° 02/2015 – SEMANA EPIDEMIOLÓGICA 47 (22 A 28/11/2015) MONITORAMENTO DOS CASOS DE MICROCEFALIAS NO BRASIL - Nov-2015.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: http://www.saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/downloads/arquivos-zika-virus/informe_epidemiologico_nov_2015.pdf
120. WHO | Zika situation report [Internet]. WHO. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/17-march-2016/en/>
121. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. juin 2016;16(6):653-60.
122. de Noronha L, Zanluca C, Azevedo MLV, Luz KG, dos Santos CND. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. mai 2016;111(5):287-93.
123. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, Rosário MS do, Costa F, Archanjo G, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 25 févr 2016;10(2):e0004517.
124. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues

from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 19 févr 2016;65(6):159-60.

125. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 10 mars 2016;374(10):951-8.
126. Araújo TVB de, Rodrigues LC, Ximenes RA de A, Miranda-Filho D de B, Montarroyos UR, Melo APL de, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 1 déc 2016;16(12):1356-63.
127. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet.* 21 mai 2016;387(10033):2125-32.
128. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet Lond Engl.* 16 janv 2016;387(10015):228.
129. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VVD, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* févr 2016;79(1):1-3.
130. van der Linden V, Filho ELR, Lins OG, van der Linden A, Aragão M de FVV, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ.* 9 août 2016;354:i3899.
131. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 9 avr 2016;387(10027):1531-9.
132. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet Lond Engl.* 2 avr 2016;387(10026):1481.
133. Carreaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med.* 21 avr 2016;374(16):1595-6.
134. Fontes BM. Zika virus-related hypertensive iridocyclitis. *Arq Bras Oftalmol.* févr 2016;79(1):63.
135. Infection à virus Zika - INPES - InVS, décembre 2015 [Internet]. 2015 déc. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1708.pdf>
136. Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. *Virol J.* 22 oct 2013;10:311.
137. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol.* sept 2012;84(9):1501-5.
138. Faye O, Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M, Alpha Sall A. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* sept 2008;43(1):96-101.

139. Scaramozzino N, Crance JM, Jouan A, DeBriel DA, Stoll F, Garin D. Comparison of flavivirus universal primer pairs and development of a rapid, highly sensitive heminested reverse transcription-PCR assay for detection of flaviviruses targeted to a conserved region of the NS5 gene sequences. *J Clin Microbiol.* mai 2001;39(5):1922-7.
140. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* janv 2015;21(1):84-6.
141. Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2015;68:53-5.
142. Caumes É, Camus D. BEH - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017 [Internet]. 2017 juin p. 37. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/137167/493411/version/61/file/BEH_Recommandations_voyageurs_2017.pdf
143. Werren JH, Baldo L, Clark ME. Wolbachia: master manipulators of invertebrate biology. *Nat Rev Microbiol.* oct 2008;6(10):741-51.
144. Wolbachia | World Mosquito Program [Internet]. [cité 27 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.eliminatedengue.com/our-research/wolbachia>
145. Hoffmann AA, Iturbe-Ormaetxe I, Callahan AG, Phillips BL, Billington K, Axford JK, et al. Stability of the wMel Wolbachia Infection following invasion into *Aedes aegypti* populations. *PLoS Negl Trop Dis.* sept 2014;8(9):e3115.
146. Caragata EP, Dutra HLC, Moreira LA. Exploiting Intimate Relationships: Controlling Mosquito-Transmitted Disease with Wolbachia. *Trends Parasitol.* mars 2016;32(3):207-18.
147. Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, et al. A Wolbachia symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell.* 24 déc 2009;139(7):1268-78.
148. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature.* 24 août 2011;476(7361):450-3.
149. Dutra HLC, Rocha MN, Dias FBS, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. *Cell Host Microbe.* 8 juin 2016;19(6):771-4.
150. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. *Antiviral Res.* juin 2016;130:69-80.
151. Alphey L, Benedict M, Bellini R, Clark GG, Dame DA, Service MW, et al. Sterile-insect methods for control of mosquito-borne diseases: an analysis. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* avr 2010;10(3):295-311.
152. Burt A. Heritable strategies for controlling insect vectors of disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 19 juin 2014 [cité 6 oct 2017];369(1645). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024225/>

153. Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, Speer SD, Smith ARY, Goo L, et al. Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype. *Cell Rep.* 9 août 2016;16(6):1485-91.
154. Fernandez E, Diamond MS. Vaccination strategies against Zika virus. *Curr Opin Virol.* avr 2017;23:59-67.
155. WHO | WHO vaccine pipeline tracker [Internet]. WHO. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/research/vaccine_pipeline_tracker_spreadsheet/en/
156. Shan C, Muruato AE, Nunes BT, Luo H, Xie X, Medeiros DBA, et al. A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models. *Nat Med.* juin 2017;23(6):763-7.
157. Larocca RA, Abbink P, Peron JPS, Zanotto PM de A, Iampietro MJ, Badamchi-Zadeh A, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature.* 25 2016;536(7617):474-8.
158. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA, Moseley ET, Boyd M, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science.* 09 2016;353(6304):1129-32.
159. Sumathy K, Kulkarni B, Gondu RK, Ponnuru SK, Bonguram N, Eligeti R, et al. Protective efficacy of Zika vaccine in AG129 mouse model. *Sci Rep.* 12 avr 2017;7:46375.
160. Muthumani K, Griffin BD, Agarwal S, Kudchodkar SB, Reuschel EL, Choi H, et al. *In vivo* protection against ZIKV infection and pathogenesis through passive antibody transfer and active immunisation with a prMEnv DNA vaccine. *Npj Vaccines.* 10 nov 2016;1:npjvaccines201621.
161. Dowd KA, Ko S-Y, Morabito KM, Yang ES, Pelc RS, DeMaso CR, et al. Rapid development of a DNA vaccine for Zika virus. *Science.* 14 2016;354(6309):237-40.
162. ROUTH J. NIH begins study of vaccine to protect against mosquito-borne diseases. NIH news [Internet]. 21 févr 2017; Disponible sur: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-begins-study-vaccine-protect-against-mosquito-borne-diseases>
163. UNWIN V. The AGS-v-vaccine: a magic bullet for mosquito-transmitted infections? *BioMed Central* [Internet]. 31 mars 2017; Disponible sur: <https://blogs.biomedcentral.com/bugbitten/2017/03/31/ags-v-vaccine-magic-bullet-mosquito-transmitted-infections/>
164. ROGERS K. This Single Vaccine Could Protect Against Zika, Dengue, and Malaria. *Motherboard Vice* [Internet]. 23 févr 2017; Disponible sur: https://motherboard.vice.com/en_us/article/bm39dm/this-single-vaccine-could-protect-against-zika-dengue-and-malaria
165. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston T, Falo LD, Gambotto A. Preventative Vaccines for Zika Virus Outbreak: Preliminary Evaluation. *EBioMedicine.* nov 2016;13:315-20.
166. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell.* 23 mars 2017;169(1):176.

167. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 09 2017;543(7644):248-51.
168. Eyer L, Nencka R, Huvarová I, Palus M, Joao Alves M, Gould EA, et al. Nucleoside Inhibitors of Zika Virus. *J Infect Dis*. 1 sept 2016;214(5):707-11.
169. Adcock RS, Chu Y-K, Golden JE, Chung D-H. Evaluation of anti-Zika virus activities of broad-spectrum antivirals and NIH clinical collection compounds using a cell-based, high-throughput screen assay. *Antiviral Res*. févr 2017;138:47-56.
170. Deng Y-Q, Zhang N-N, Li C-F, Tian M, Hao J-N, Xie X-P, et al. Adenosine Analog NITD008 Is a Potent Inhibitor of Zika Virus. *Open Forum Infect Dis*. oct 2016;3(4):ofw175.
171. Fernando S, Fernando T, Stefanik M, Eyer L, Ruzek D. An Approach for Zika Virus Inhibition Using Homology Structure of the Envelope Protein. *Mol Biotechnol*. 1 déc 2016;58(12):801-6.
172. Albulescu IC, Kovacicova K, Tas A, Snijder EJ, van Hemert MJ. Suramin inhibits Zika virus replication by interfering with virus attachment and release of infectious particles. *Antiviral Res*. juill 2017;143:230-6.
173. Tan CW, Sam I-C, Chong WL, Lee VS, Chan YF. Polysulfonate suramin inhibits Zika virus infection. *Antiviral Res*. juill 2017;143:186-94.
174. Mounce BC, Cesaro T, Carrau L, Vallet T, Vignuzzi M. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res*. juin 2017;142:148-57.
175. Anggakusuma null, Colpitts CC, Schang LM, Rachmawati H, Frentzen A, Pfaender S, et al. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut*. juill 2014;63(7):1137-49.
176. Barbosa-Lima G, Moraes AM, Araújo A da S, da Silva ET, de Freitas CS, Vieira YR, et al. 2,8-bis(trifluoromethyl)quinoline analogs show improved anti-Zika virus activity, compared to mefloquine. *Eur J Med Chem*. 15 févr 2017;127:334-40.
177. Merino-Ramos T, Jiménez de Oya N, Saiz J-C, Martín-Acebes MA. Antiviral Activity of Nordihydroguaiaretic Acid and Its Derivative Tetra-O-Methyl Nordihydroguaiaretic Acid against West Nile Virus and Zika Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2017;61(8).
178. Kam Y-W, Lee CY-P, Teo T-H, Howland SW, Amrun SN, Lum F-M, et al. Cross-reactive dengue human monoclonal antibody prevents severe pathologies and death from Zika virus infections. *JCI Insight*. 20 avr 2017;2(8).
179. Pryke KM, Abraham J, Sali TM, Gall BJ, Archer I, Liu A, et al. A Novel Agonist of the TRIF Pathway Induces a Cellular State Refractory to Replication of Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses. *mBio*. 2 mai 2017;8(3).
180. Zika - Epidemiological Update 25 Mai 2017 [Internet]. [cité 27 nov 2017]. Disponible sur:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=40222&lang=en

181. Favoretto S, Araujo D, Oliveira D, Duarte N, Mesquita F, Zanotto P, et al. First detection of Zika virus in neotropical primates in Brazil: a possible new reservoir. *bioRxiv*. 20 avr 2016;049395.
182. Marchet A, L'Ambert G, Licznar P, Apaire-Marchais V. Conseil à l'officine à propos de la lutte antivectorielle. *Actual Pharm* [Internet]. mai 2012;(516). Disponible sur: www.eid-med.org/download-form/dl-file/df5354693177e83e8ba089e94b7b6b55
www.eid-med.org/download-form/dl-file/df5354693177e83e8ba089e94b7b6b55
183. Cespharm - Chikungunya, dengue, zika, voyagez en adoptant les bons gestes - brochure [Internet]. [cité 27 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Chikungunya-dengue-zika-voyagez-en-adoptant-les-bons-gestes-brochure>
184. RAPPORT Rôle des pharmaciens dans la prise en charge de la vaccination. Académie nationale de Pharmacie. 2011.02.07.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_FINAL_Role_des_pharmaciens_vaccination_ver_6_2011.02.07_VF_JPC_2.pdf

Résumé :

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus, appartenant au genre *Flavivirus*, principalement transmis par les moustiques du genre *Aedes* (*Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*).

Depuis sa découverte en Ouganda en 1947, et jusqu'à ces dix dernières années, le virus était confiné à certaines régions d'Afrique et d'Asie, où il était responsable d'infections sporadiques bénignes.

Cependant, en 2007, la première épidémie majeure due au ZIKV a eu lieu dans l'île de Yap en Micronésie, ce qui a marqué le début de l'expansion soudaine et inattendue de ce virus en dehors de l'Afrique et de l'Asie.

Les épidémies se sont ensuite succédées dans le Pacifique, notamment en Polynésie française en 2013-2014, avant d'atteindre le Brésil en 2015.

Depuis son introduction au Brésil, le ZIKV s'est répandu dans plus de 45 pays et territoires à travers l'Amérique du Sud et l'Amérique Centrale, ainsi que dans les Caraïbes.

Les infections classiques par le ZIKV sont généralement asymptomatiques, ou peuvent présenter des manifestations cliniques bénignes sous forme d'éruptions maculo-papuleuses fébriles, accompagnées ou non d'hyperhémie conjonctivale, d'arthralgies et de myalgies. Alors que le virus Zika était relativement peu pathogène, les récentes épidémies ont révélé qu'il était associé à des complications neurologiques (syndrome de Guillain-Barré) et à de graves malformations congénitales (microcéphalie).

Par ailleurs, outre la transmission vectorielle, les récentes épidémies ont mis en évidence des modes de transmission alternatifs inconnus jusqu'alors, telles que la transmission sexuelle, transmission périnatale, et la possible transmission transfusionnelle du ZIKV.

En raison de la taille de l'épidémie actuelle et de la gravité des complications congénitales associées, l'OMS a déclaré le 1^{er} février 2016 que l'infection par le virus Zika était une « urgence de santé publique de préoccupation internationale ».

En réponse, la communauté scientifique mondiale a amorcé de nombreuses recherches sur la compréhension et les mesures de contrôle du virus Zika, ainsi que pour le développement thérapeutique et vaccinal contre un virus jusque-là délaissé.

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique disponible, et dans l'attente du développement d'un vaccin, la prévention de l'infection par le virus Zika repose essentiellement sur les mesures classiques de lutte antivectorielle.

A ces mesures de lutte antivectorielle s'ajoutent des mesures de prévention des autres modes de transmission, ainsi que les recommandations mises en place par de nombreux pays pour limiter le risque d'épidémie et protéger les personnes à risque, notamment les voyageurs et les femmes enceintes.

Enfin, il convient de noter que le pharmacien occupe une place indispensable dans la prévention et la prise en charge de l'infection par le virus Zika. Il est, en outre, un acteur incontournable du système de santé lors de situations épidémiques.

Mots clés : Zika, Arbovirose, Epidémie, Syndrome de Guillain-Barré, Microcéphalie, Lutte antivectorielle, Vaccin, Traitement.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté et 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.