

## ZIKA VIRUS : LE POINT

J.C. Yombi (1), U.N. Olinga (2)

**Zika virus: current situation**

In February 2016, the World Health Organization (WHO) declared the Zika virus outbreak a global public health emergency. The epidemic is raging in over 30 countries in the Americas, Pacific Islands, and several other regions around the world. The Zika virus belongs to the *Flaviviridae* family, which also includes the yellow fever, dengue, chikungunya, Japanese encephalitis, and West Nile viruses. It is transmitted by *Aedes* mosquitoes, especially *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Other mosquito species such as *Anopheles* and *Culex* are also considered potential Zika virus vectors. Symptoms are usually mild to moderate, including fever, bilateral non-purulent conjunctivitis, rash, and arthralgia. However, more severe neurological disorders were reported during the 2013-2014 epidemics in French Polynesia, primarily consisting of meningoencephalitis and Guillain-Barré syndrome. A link with neurological abnormalities like microcephaly and intracranial calcifications has recently been suspected, with the Brazilian Ministry of Health reporting a 20-fold increase in microcephaly cases as compared to the previous year. Though strongly suspected, this relationship still remains to be formally demonstrated. Zika virus can also be sexually transmitted from man to woman, yet duration of its persistence in semen remains unknown. The diagnosis relies on serological methods and PCR, treatment being primarily symptomatic. Preventive measures include protection against mosquito bites and avoidance of travels to countries affected by Zika virus, especially with respect to pregnant women.

**What does this article bring up for us?**

It is a clear overview on the current state of knowledge on the epidemic of Zika virus.

**KEY WORDS**

Zika virus, pregnancy, microcephaly, *Flaviviridae*

En février 2016, l'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare l'épidémie à Zika virus comme une urgence de santé publique mondiale. L'épidémie sévit dans plus de 30 pays dans le continent américain, les îles du Pacifique et dans plusieurs autres pays disséminés dans le monde. Le Zika virus est un virus de la famille des *flaviviridae*, comme la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya, l'encéphalite japonaise et le West Nile virus. Il est transmis par un moustique de la famille des *Aedes*, le plus souvent *aegypti* ou *albopictus*. D'autres familles de moustiques tels l'*Anophele* et le *Culex* pourraient transmettre le Zika virus. Habituellement les symptômes sont mineurs à modérés tels que de la fièvre, une conjonctivite bilatérale non purulente, un rash parfois prurigineux, des arthralgies. Or, lors de l'épidémie en Polynésie française, des atteintes neurologiques plus sévères furent décrites avec l'apparition d'une méningoencéphalite et un syndrome de Guillain-Barré. Actuellement un lien avec des anomalies neurologiques telles que la microcéphalie et les calcifications intra-cérébrales a été suspecté suite au rapport établi par le ministère Brésilien de la santé qui constatait une augmentation des cas de microcéphalies par rapport à l'année précédente (plus de 20x). Bien que fort suspect, ce lien doit encore être démontré de façon formelle. Il existe également une transmission sexuelle de l'homme à la femme via le sperme mais la durée de survie du virus dans le sperme reste inconnue. Le diagnostic fait appel aux méthodes sérologiques et à la PCR. Le traitement est symptomatique. La prévention consiste à se protéger contre les moustiques et à éviter tout voyage non indispensable dans les zones où sévit le Zika virus surtout pour les femmes enceintes.

**Que nous apporte cet article ?**

Une synthèse claire sur l'état actuel des connaissances sur l'épidémie à Zika virus qui sévit dans les Amériques.

**HISTORIQUE**

Le Zika virus (ZKV) a été découvert en 1947 par Dick, Kitchen, et Hadow chez un singe rhésus 766 dans la forêt de Zika en Ouganda. Depuis lors, des cas sporadiques ont été observés en Afrique et en Asie. Il a fallu attendre 2007 pour voir apparaître une épidémie importante dans les îles Yap (Fédération des États de Micronésie) où 73% de la population a été infectée en quatre mois. Puis en 2013-2014, une nouvelle épidémie survint en Polynésie Française, avec une extension en Océanie et en Nouvelle-Calédonie. À cette occasion, on identifie de possibles complications neurologiques de type syndrome de Guillain-Barré (SGB) et méningoencéphalite. En mai 2015, une éventuelle transmission à l'est du Brésil est constatée et, depuis lors, de nombreuses transmissions autochtones dans les Amériques ont été décrites. En octobre 2015, la possibilité d'une transmission sexuelle et transplacentaire est suspectée suite au fait que le ministère brésilien de la santé rapporte une augmentation de 20x du nombre

de microcéphalie chez les nouveaux nés par rapport à l'année précédente. Le 1<sup>er</sup> février 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare l'épidémie à Zika virus (ZKV) comme une urgence sur le plan de la santé publique. Depuis lors, plus de trente pays en Afrique, Asie, Amérique Latine, Océanie et dans le Pacifique, rapportent des cas de transmission autochtone. Quelques cas d'infection à Zika virus importés en Europe et en Amérique du Nord ont également été décrits (1-9). Le tableau 1 et la figure 1 rappellent les principaux faits historiques liés à ZKV

## LE ZIKA VIRUS

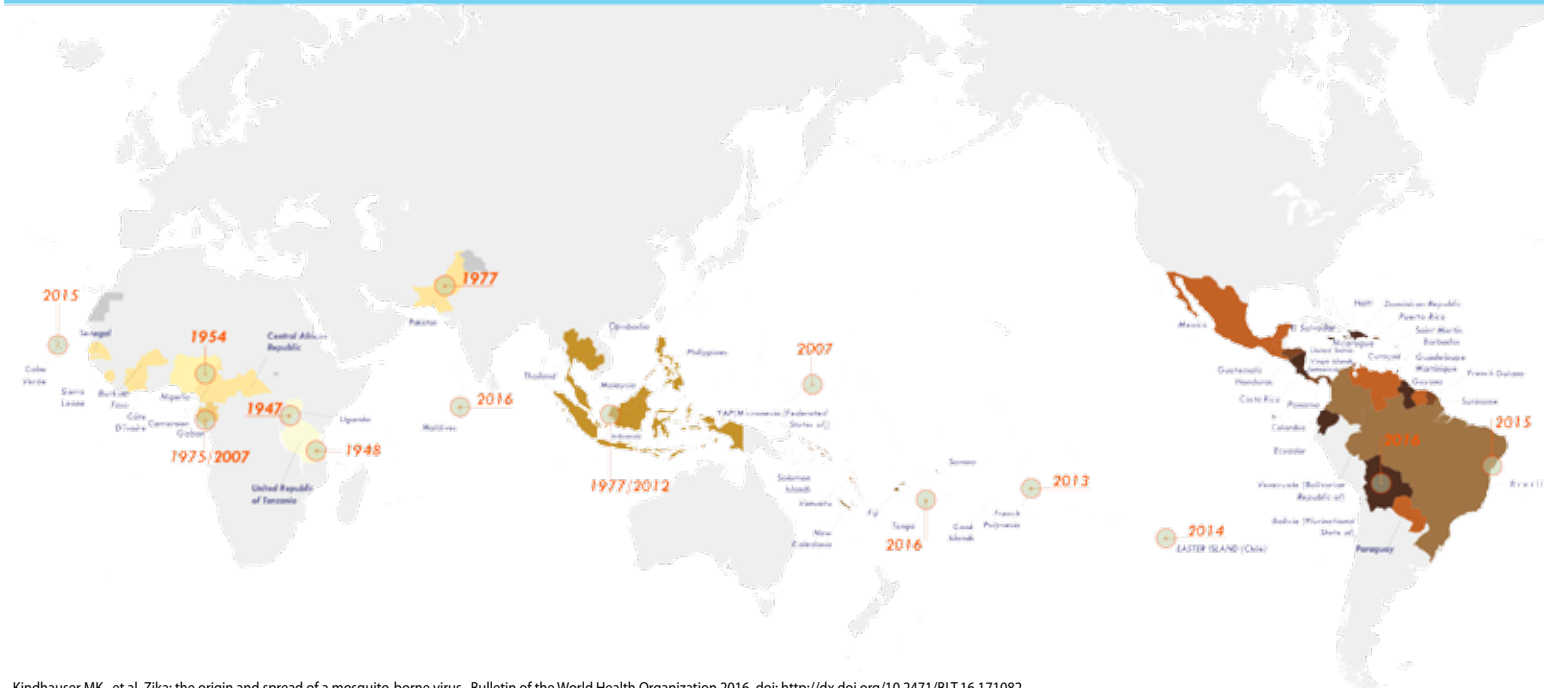
Le zika virus est transmis par un moustique de la famille des *Aedes*, le plus souvent de type *aegypti* ou *albopictus*. Mais d'autres familles de moustiques tels *Anophele* et le *Culex* pourraient également inoculer le virus. Lors de sa découverte, le vecteur principal était *Aedes africanum* en Ouganda. Concernant les cas survenus en Asie, essentiellement en Malaisie, c'est la famille des *Aedes*

*aegypti* ou *albopictus* qui a été incriminée. *Aedes henselli* a été imputé dans l'épidémie des îles Yap alors que c'est *Aedes polynesiensis* qu'on a retrouvé dans celle de Polynésie française. Actuellement dans l'épidémie des Amériques, *Aedes aegypti* et *albopictus* sont suspectés. Dans ces trois dernières épidémies, le virus chez les différents *Aedes* n'a pas été isolé. C'est seulement leur susceptibilité orale à l'infection à Zika virus qui a été démontrée. Il s'agit d'un moustique tigre qui transmet aussi la dengue et le chikungunya. Ce virus appartient à la famille des *flaviviridae* comme la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya, l'encéphalite japonnais, le West Nile virus. Il y aurait des similitudes entre le virus du Pacifique et de l'Asie, et maintenant celui des Amériques. Le vecteur probable de l'introduction du virus serait constitué de personnes venues d'Asie pour la coupe du monde en 2014 ou des athlètes du Pacifique ayant participé à une compétition de canoë en 2014 au Brésil (1-6).

**Tableau 1. Principales dates historiques pour le Zika Virus (ref 1-6)**

PRINCIPALES DATES	LIEU	EVÉNEMENTS	PRÉSENTATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES
Avril 1947	Ouganda	découverte virus chez singe Rhésus 766 dans la Forêt Zika lors travaux sur la fièvre jaune	
1954	Nigeria	Isolation pour la première fois du virus Zika dans le sérum humain chez une fille de 10 ans	
1964	Ouganda	Description du premier cas de transmission humaine accidentelle de Zika Virus chez un Entomologiste médicale	
1964-2006	Afrique -Asie	< de 20 cas sporadiques dans toute l'Afrique et Asie	
2007-2008	Yap Island, fédérations des états de Micronésie	Première grosse épidémie, 73 % de la population infectée en 4 mois	
Octobre 2013	Polynésie française et îles du pacifiques	Deuxième grosse épidémie, 30 000 (> 11% de la population infectée)	Syndrome Guillain Barré (SGB) et méningo-encéphalite
Mars 2015	Brésil	Descriptions des cas autochtones : plus de 500000 à 1500000 cas décrits	
Octobre 2015	Brésil	Le ministère de la santé rapporte une augmentation sans précédent de bébé naissant avec une microcéphalie (> 20 fois)	Possible cause de microcéphalie
Octobre 2015	Amérique Latine	Descriptions des cas autochtones dans plusieurs pays	
1 Février 2016	OMS	OMS déclare l'épidémie de Zika virus comme une urgence mondiale de santé publique	
Février 2016	Amérique et pacifique	> 30 pays sont atteints par l'épidémie de Zika virus	

## Countries and territories showing historical time-line of Zika virus spread (1947 - 2016)



Kindhauser MK, et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. Bulletin of the World Health Organization 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171082>



Figure 1. Distribution au cours de l'histoire du Zika virus dans le monde (OMS)

### LA TRANSMISSION

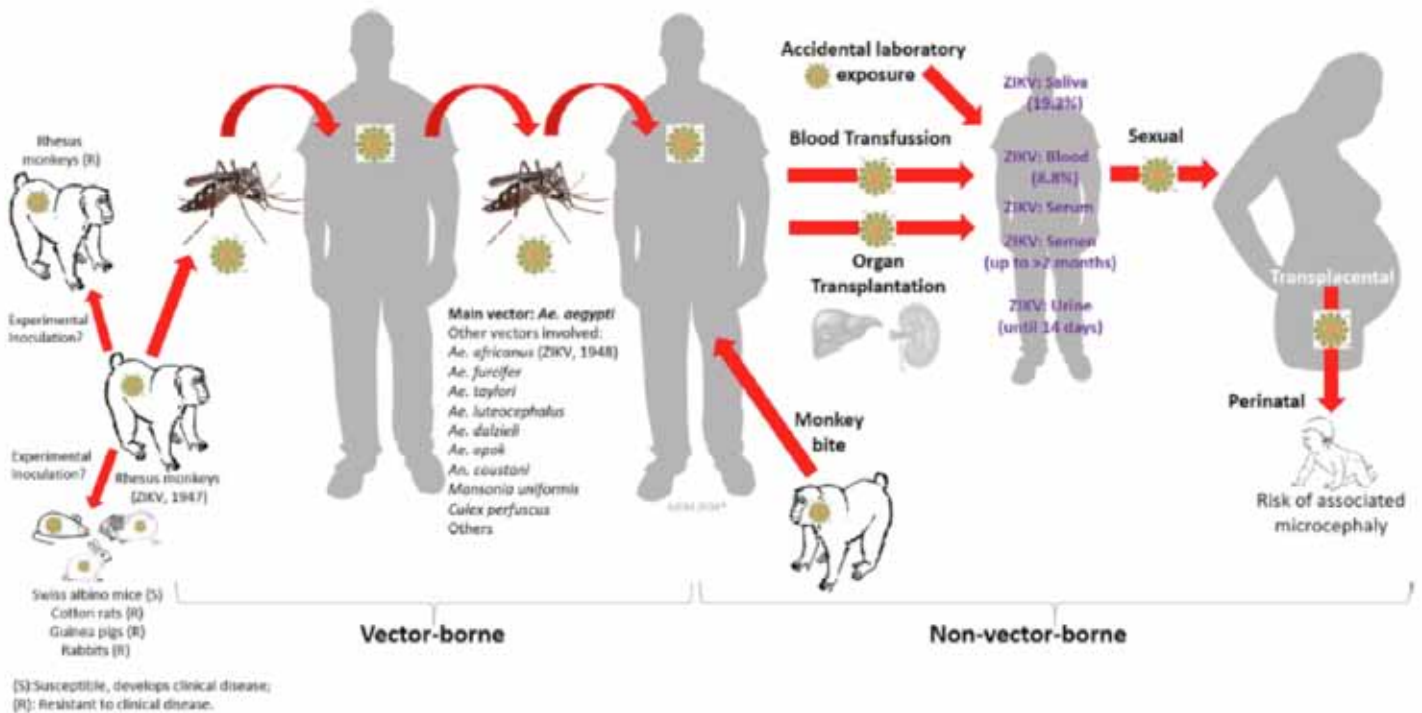
La transmission du Zika virus peut être décrite de la façon suivante : les singes rhésus seraient le réservoir ; il pourrait avoir une transmission entre singes rhésus ou alors une transmission expérimentale chez les souris albinos suisses. De ce réservoir du singe rhésus, les moustiques, particulièrement de la famille *Aedes*, peuvent transmettre le virus à l'homme. Celui-ci peut également contracter le virus par une morsure via un réservoir animal. La transmission interhumaine peut se faire soit par la piqûre d'un moustique infecté d'un homme vers un autre, soit par une transmission accidentelle au niveau du laboratoire ou par transfusion sanguine, ou encore lors des dons d'organe. Une transmission sexuelle a également été décrite ainsi qu'une transmission de mère à enfant en intra-utérin, ou lors de l'accouchement chez une mère virémique. On a par ailleurs retrouvé le virus dans la salive (19.2%) et dans le sang (8.8%), ainsi que dans le sperme. Le Zika virus a également été identifié dans les urines ; on peut le retrouver jusque 14 jours voire même 30 jours dans certains cas (1-6). La figure 2 résume les différentes possibilités de transmission du ZKV.

En résumé, la route principale de transmission du Zika virus entre humains se fait par la piqûre d'un moustique femelle infecté de la famille *Aedes*. En dehors de la transmission via le virus, d'autres modes de transmission sont mis en évidence : la transmission sexuelle, la transmission sanguine, lors de la transplantation d'organe et la transmission périnatale, en intra-utérin ou lors de l'accouchement par une mère virémique.

### LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'incubation est approximativement de 5 à 10 jours (2-14 jours). Il faut savoir que 80% des patients sont asymptomatiques. Lorsqu'ils sont symptomatiques, les signes sont mineurs à modérés : fièvre (38-38.9°C), rash maculo-papuleux (ce rash peut durer en moyenne 7 jours et peut parfois aller jusque 14 jours), rarement prurigineux, conjonctivite bilatérale non purulente et arthralgies qui

Figure 2. Résumé des modes transmissions possible du Zika virus ( Rodriguez-Morales et al , réf 4)



durent à peu près entre 3 et 5 jours. En général, le patient est guéri au bout de 3 à 7 jours. Peu de formes sévères ont été décrites, avec des atteintes neurologiques de type syndrome de Guillain-Barré et méningo-encéphalite (1-6). L'infection à Zika virus est rarement mortelle. Il faut cependant être très vigilant, surtout chez les immunodéprimés et les nouveaux nés. La figure 3 montre les principales manifestations cliniques liées à ZKV.

Récemment, des collègues hollandais ont rapporté une série de 5 patients ayant importé un Zika virus du Suriname (2). La majorité de ces sujets avait rapidement présenté des symptômes après leur retour aux Pays-Bas (1 jour). Une fièvre était observée chez 4 patients sur 5 et le rash maculo-papuleux chez tous les patients. Il était prurigineux chez 1 patient sur 5. La conjonctivite était constatée chez 4 malades et les arthralgies chez tous. Un œdème des extrémités était observé chez 2 sujets.

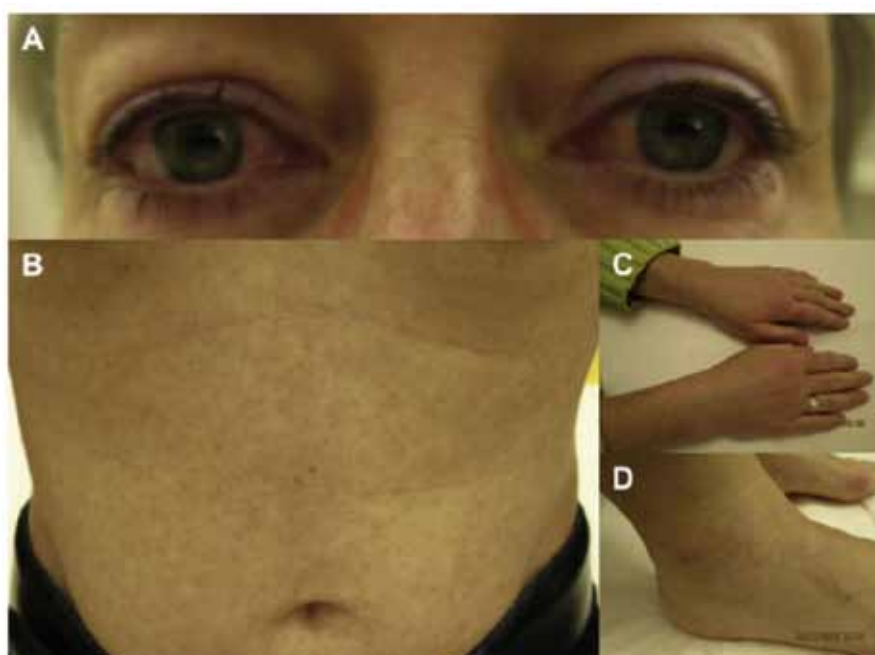
Sur le plan biologique, les paramètres hématologiques et biochimiques sont normaux. Cependant, certains patients vont présenter un syndrome inflammatoire avec une protéine C-reactive, une vitesse de sédimentation à la 1<sup>ère</sup> heure, un fibrinogène et une ferritine élevée durant la phase virémique. On observe également une augmentation des LDH et des enzymes hépatiques (GOT, GPT et gamma GT) ainsi que des anomalies modérées et transitoires de l'hémogramme, allant de la leucopénie (neutropénie, lymphopénie), avec présence de lymphocytes réactionnels couplée, parfois, à une monocytose et une thrombocytopénie légère.

Dans la même série hollandaise des patients (2), les anomalies biologiques étaient présentes chez tous les patients : la leucopénie (n=2), la lymphopénie (n=3). Les lymphocytes réactionnels étaient observés chez la majorité des patients. Les LDH étaient augmentés chez un malade.

## LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les symptômes de fièvre, rash maculo-papuleux, arthralgie, conjonctivite non purulente et modifications biologiques sont complètement aspécifiques. Il faut donc exclure la dengue qui peut, dans certains cas, se manifester par des œdèmes périphériques (moins importants). Il y a davantage d'hémorragies dans la dengue et la thrombopénie semble être plus importante. Il faut également exclure le chikungunya où les arthralgies sont certainement plus marquées et d'autres maladies virales comme la rougeole, la rubéole, le parvovirus B19, les adénovirus, l'entérovirus, les virus CMV – EBV – HIV – toxoplasmose et les bactéries comme les Rickettsioses. Il faut enfin se rappeler de la possibilité de co-infections. Chez les personnes qui reviennent des zones impaludées, le premier diagnostic à exclure est celui de la malaria (1-6).

Figure 3. Principales manifestations cliniques de l'infection à Zika virus (Ginier et al, réf 3)



A : conjonctivite bilatérale  
B : le rash  
C : œdème périphérique

## LE DIAGNOSTIC

Plusieurs techniques sont à notre disposition.

1. La PCR en temps réel avec la recherche de l'ARN viral (RT-PCR). Elle doit se faire entre 5 et 11 jours car la période virémique est courte. On peut également rechercher les antigènes viraux.
2. L'autre élément en notre possession est la recherche des immunoglobulines M (IgM, ELISA). Ceux-ci peuvent être présents à partir du jour 3 et persister jusqu'au deuxième mois. Il faut être prudent car il existe une réactivité croisée avec les autres *flaviviridae*, d'où l'importance de disposer de deux sérums séparés de 15 jours pour pouvoir décrire l'évolution.
3. La recherche des anticorps anti-Zika, y compris les anticorps neutralisant : si le titre est supérieur à 4x, on considère qu'il s'agit d'un diagnostic positif. Si le titre est inférieur, il s'agit d'un test non concluant (1-6).
4. La culture virale : elle n'est pas accessible en pratique clinique (tableau 2).

Tableau 2. Méthodes diagnostic de l'infection à Zika Virus

MÉTHODES	COMMENTAIRES	REMARQUES
Culture cellulaire	Laboratoire de références Pas accessible en pratique clinique courante	Inoculation intracérébrale chez la souris  Possible aussi culture cellulaire (singe vert d'Afrique, Rhésus, certains <i>aedes</i> dont <i>albopictus</i> )
Détection antigénique	Pour le moment on utilise Ag dengue NS1 plus spécifique de la dengue	Antigène spécifique Zika pas encore développé
IgM Elisa	- Peut se faire surtout dans le sérum et plasma - Attention cross réactivité avec les autres flaviviridae -surtout dans les 9 jours de la phase aigue	Second sérum pour voir évolution
Anticorps neutralisant	Sérum, cross réactivité importante avec autres flavivirus	On considère que si le titre Anticorps Zika est > 4x à la dengue le test est positif et si < 4X il est indéterminé
RT-PCR	Détermination de ARN virale : doit être fait précocement 5 jours car virémie transitoire (3-5jours) Pas de cross réaction avec <i>flaviviridae</i> ou alphavirus	Sur plusieurs spécimens,(sang, LCR, Liquide amniotique, salive, placenta, sperme etc...

## LE TRAITEMENT

Nous ne disposons ni de vaccination, ni de traitement antiviral spécifique pour le Zika virus. Les traitements sont de type supportif ou symptomatique. Dans certaines circonstances, on peut utiliser des immunoglobulines ou des plasmaphères, par exemple dans les syndromes de Guillain-Barré (1-6).

## LA PRÉVENTION

Il convient d'éviter les voyages dans les zones à risque surtout, si on est une femme enceinte et d'utiliser des répulsifs de type DEET (20% pour les femmes enceintes et 10% pour les enfants de plus de deux jours). Il est prudent de continuer leur utilisation jusqu'à 14 jours après le retour de la zone où sévit le Zika virus, surtout dans les régions où les vecteurs tels que *Aedes aegypti* sont déjà présents. Ceci permettrait d'éviter et de couper le cycle de transmission moustique-homme-moustique. Il est recommandé de séjourner dans de bonnes conditions avec par exemple de l'air conditionné et des fenêtres ayant un dispositif anti-moustique. Le port d'habits longs est conseillé. Le voyage doit être déconseillé dans les zones de transmission du Zika virus s'il n'est pas indispensable, surtout pour les femmes enceintes (1-6).

## ZIKA VIRUS ET DÉSORDRE NEUROLOGIQUE

Dans le New England Journal of Medicine, deux cas cliniques ont été décrits: l'un concernant une méningo-encéphalite (8) et l'autre une microcéphalie chez un enfant d'une mère infectée pendant la grossesse avec Zika virus (9). Il s'agit d'un patient de 81 ans, de retour du Vanuatu (Nouvelle-Calédonie et Nouvelle-Zélande) qui a présenté un syndrome fébrile, un rash, une hémiparésie et un syndrome de Babinski. La ponction lombaire réalisée montrait 41 cellules dont 98% de polymorphonucléaires neutrophiles, une protéinorachie à 76 mg/dL avec un ratio glucose-LCR sur le sang à 0.76. La PCR et la culture virale sur le LCR étaient positives pour le Zika virus. L'IRM et l'angiogramme réalisés montraient des images des atteintes au niveau pariéto-temporal compatibles avec des lésions de méningo-encéphalites (8). Le deuxième cas concernait une femme ayant séjourné au Brésil. Celle-ci a présenté un syndrome fébrile avec rash à la fin du premier trimestre de sa grossesse. Les échographies, réalisées à 9 semaines et 32 semaines de gestation, objectivaient une microcéphalie avec présence de calcifications au niveau du cerveau de l'enfant et du placenta. Le Zika virus a été retrouvé dans le tissu cérébral par PCR. Les anomalies de la microscopie électronique, étaient compatibles avec la présence de *flavivirus*. Finalement, le génome du Zika virus a été mis en évidence dans le cerveau du fœtus (9).

Ces deux cas cliniques ne peuvent pas, à eux seuls, confirmer de façon définitive l'existence d'un lien entre le Zika virus et la méningoencéphalite, et le Zika virus et la microcéphalie. Avant d'établir un lien définitif, il faut se

baser sur le concept décrit à l'époque par Bradford Hill, souvent utilisé pour démontrer la causalité. Il faut donc une certaine temporalité et la cause doit précéder les effets. Il faut une « plausibilité » biologique basée sur un mécanisme éventuel. Il faut aussi une « consistance », c'est-à-dire que la même association doit provoquer les mêmes effets. On doit retrouver cela dans différentes études et populations. Une forte association pourrait être mise en évidence par la mesure du risque ratio, du rate ratio ou de l'odds ratio. Le tableau 3 vous résume l'ensemble des études dans la littérature, leurs forces et faiblesses (7).

## ZIKA VIRUS ET ENFANTS

### Quel est le mode de transmission du Zika virus à l'enfant ?

Le virus peut être inoculé par voie intra-utérine ou en péri-partum par une mère virémique. On l'a également été retrouvé dans le lait maternel mais, jusqu'à présent, il n'a pas encore été démontré que la transmission pouvait se faire par le lait. Par conséquent, l'allaitement peut être poursuivi dans les pays où son bénéfice est important. Le Zika virus a également été retrouvé dans le liquide amniotique, le placenta et le cerveau chez des enfants avec microcéphalie et lors des fausses couches (10-13).

### Quel enfant faut-il tester ?

- Tout enfant avec microcéphalie, microcalcification cérébrale ou autre anomalie cérébrale, né d'une mère ayant séjourné ou voyagé dans une zone où sévit le Zika virus.
- Tout enfant né d'une mère avec un test positif ou douteux à Zika virus.

### Comment faire le dépistage ?

Il faut utiliser un dépistage sérologique (Elisa IgM Zika et dengue), réaliser une RT-PCR sur cordon ombilical ou sur sang d'un nouveau-né de plus de deux jours et utiliser les tests de neutralisation d'anticorps pour faire la différence entre dengue et Zika. Un titre Zika 4x supérieur en faveur du Zika est un diagnostic positif et s'il est inférieur, le diagnostic est dit « non conclusif ou simplement douteux ». Il convient de tester le LCR et même le placenta si on a ces tissus à disposition (11).

Il s'agit aussi d'évaluer un enfant avec microcéphalie et/ou microcalcifications, né d'une mère potentiellement infectée par Zika virus avant ou pendant la grossesse : pour rappel, la microcéphalie est un périmètre crânien en-dessous du percentile 3 ou une « tête trop petite » par rapport au reste du corps même s'il est au-dessus du percentile 3. La bonne attitude est de rechercher *de facto* le Zika virus chez tout enfant atteint d'une microcéphalie ou de calcifications intra-crâniennes, détectées en pré-natal ou à la naissance. Si le test est positif ou non conclusif, il faut suivre l'enfant et réaliser un bilan extensif

**Tableau 3. principales études réalisées sur le Zika virus avec les forces et faiblesses**

LÉSIONS	TYPE D'ÉTUDES	PAYS (ANNÉE DE PUBLICATION)	NOMBRE ÉTUDES	PRINCIPALES DONNÉES	FORCES	FAIBLES
Syndrome de Guillain-Barré (SGB)	Ecologique	Polynésie française(2015) et îles du pacifiques(2016)	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polynésie française 8750 cas suspects de Zika ; 52% des 885 testés positif pour Zika virus dans la salive ou le sang; 73 avec atteinte neurologique ou Autoimmune de type SGB .</li> <li>- Îles du pacifique : La surveillance AFP chez les enfants pas associés à l'émergence de Zika virus</li> </ul>	Polynésie : association temporelle, plusieurs îles du pacifiques incluses	Diagnostics surtout cliniques, surveillance AFP annuelle
SGB	Surveillance	Brésil, Venezuela, Colombie, El salvador(2016)	1	Cas SGB dans les pays ou Zika virus circule: Brésil, 1708; Colombie, 201; El Salvador, 118 en 6 semaines (vs. 15 en moyenne par mois ); Venezuela, 252 en un mois	Couvre des multiple pays en Amérique	association écologique; pas de cas de zika répertoriés; pas de comparaison avec les cas de SGB
SGB	Cas rapportés	Polynésie française(2014) et Puerto Rico(2016)	2	Patients présentant un rash suivi de SGB . IgM positif dans le sérum; Dans un cas exclusion d'autres étiologies	Infections confirmées par le laboratoire	Autres étiologies infectieuses non complètement exclues
SGB	Cas contrôles	Polynésie française (2016)	1	<p>Cas : 42 personnes hospitalisés avec SGB lors de l'épidémie de Zika virus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe contrôle 1: 98 patients hospitalisés durant la même période pour une affection non fébrile;</li> <li>- Groupe contrôle 2: 70 patients avec une RT-PCR confirmant une infection à ZKV ; comparaison des anticorps ZIKV , SGB vs. Groupe contrôle 1: OR, 59.7 (95% CI, 10.4–∞).</li> </ul>	2 groupes contrôles; forte association	Cross-réactivité entre virus de la dengue et ZKV; peu autres étiologies infectieuses investiguées
Microcéphalie(MC)	Ecologique	Brésil: Paraíba, Bahia	2	Paraíba: revue rétrospective 2012–2015: 16,208 naissances; haute incidence par rapport à celle attendue (2–8%) de microcéphalie Bahia: association é c o l o g i q u e entre rash aigue Mars–Juin 2015 et cas de microcéphalies Octobre 2015– Janvier 2016	Association temporelle; large nombre de naissance; Bahia données suggèrent une association avec fin du premier trimestre et début second trimestre	associations écologique uniquement ; pas de confirmation de cas de ZKV; autres causes non exclues
MC	Cas rapportés ou série de cas	Polynésie française(2015)	1	Analyse rétrospective de l'épidémie de ZKV de 2013–2014 : 17 cas de malformation cérébrales congénitales incluant des microcéphalies	association temporelle avec épidémie de ZKV ; autres anomalies cérébrales congénitales observées	Pas de documentation infection maternelle; rétrospective; la plupart non testée pour ZKV, pas de groupe contrôle
MC	Cas rapportés ou série de cas	Brésil : plusieurs états	11	93 Cas de microcéphalies, 70 avec une histoire de symptômes maternelles (confirmation du laboratoire sur 1 des 3 testés); 9 avec ZKV dans le liquide amniotique, cerveau du fœtus ou nouveau-né mais pas dans d'autres organes	Evidence biologique de ZKV dans le tissu cérébrale du nouveau né ou fœtus et neurotropisme	La plupart d'expositions maternelles à ZKV était rapportée par elles mêmes ; autres conditions non exclues ; pas de groupe contrôle

MC	Cas rapportés ou série de cas	Différents pays (2016)	1	9 femmes revenues aux USA venant des pays où sévit ZKV Aout2015–Février 2016; toutes symptomatiques, confirmation biologique de ZKV chez toutes; 2 fausses couches précoces, 2 avortements, 1 microcéphalie, 2 bébés en bonne santé, 2 grossesses en cours	Association temporelle; évidence biologique infections maternelles à ZKV -	Autres causes possibles pas exclues, pas de groupe contrôle
MC	Etude de cohorte	Brésil : rio de Janeiro (2016)	1	88 femmes avec un rash pendant la grossesse, 72 ZKV-positives à la RT-PCR; échographie normale chez toutes les 16 femmes ZIKV-négative ; échographie anormale chez 12 des 42 femmes ZIKV- positive à tous les stades de la grossesse (29%); microcéphalie quasi toujours en association avec retard de croissance intra-uterin	Association temporelle; forte associations biologique avec anomalies échographiques ou pronostic néonatal	Petite étude; le groupe contrôle est supposé avoir une autre cause de rash, certaines infections congénitales pas exclues

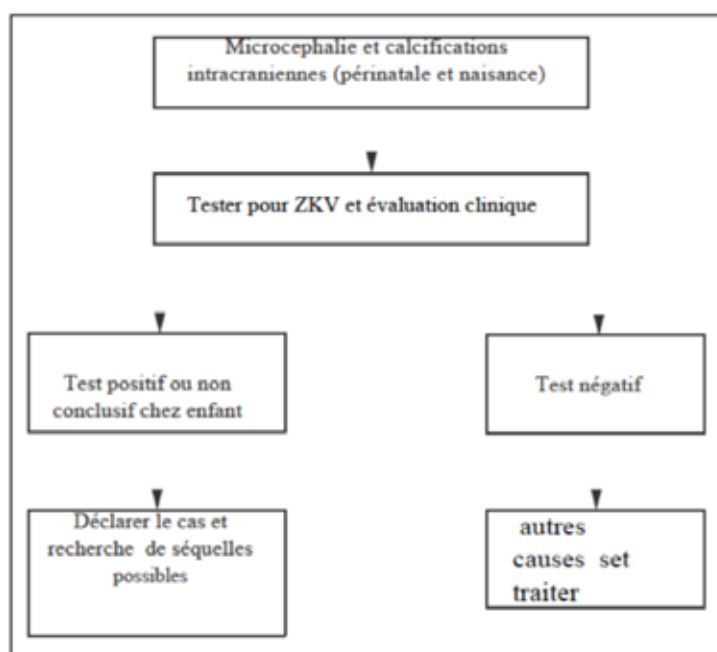
comme décrit dans la littérature (11). S'il est négatif, il convient alors de rechercher d'autres étiologies d'atteinte neurologique, surtout virale et, si possible traiter la cause (figure 4).

Quant à l'évaluation d'un enfant sans microcéphalie ni calcification intra-crânienne né d'une mère potentiellement infectée par le Zika virus avant ou durant la grossesse, le bilan sera conditionné par les résultats du test de la mère. Si les tests sont négatifs, on poursuit les soins de routine pour le fœtus ; si les tests sont positifs, il faut alors rechercher le Zika virus chez l'enfant. Si le test de l'enfant est positif, un bilan complet, comme recommandé dans la littérature, doit être réalisé. Si le test est négatif, un suivi de routine est assuré (11).

## ZIKA VIRUS ET GROSSESSE

Une étude a été récemment publiée dans le New England Journal of Medicine portant sur 88 femmes. Elles ont été incluses entre septembre 2015 et février 2016 (10). Septante deux pourcent (82%) avaient été testées positives pour le Zika virus dans le sang et/ou les urines. L'infection aiguë était survenue entre la 5<sup>e</sup> et la 38<sup>e</sup> semaine de gestation. Les symptômes cliniques incluaient un rash maculo-papulaire, des arthralgies, de la conjonctivite bilatérale, des céphalées ; 28% avaient de la fièvre. Les femmes [Zika positives] avaient tendance à avoir davantage de rash que celles qui étaient négatives (44% *versus* 12%), une atteinte conjonctivale (58% *versus* 13%) et des ganglions (40% *versus* 7%). L'échographie fœtale a

Figure 4. Evaluation d'un enfant avec microcéphalie né d'une mère ayant séjourné dans une zone où sévit le Zika Virus





été réalisée chez 42 femmes [Zika positives] (58%) et chez toutes les femmes [Zika négatives]. Des anomalies fœtales avaient été détectées à l'échographie chez 12 femmes sur 42 (29%). Elles n'ont pas été observées chez les femmes [Zika négatives]. Le suivi de ces grossesses a montré qu'il y a eu des morts fœtales à la 36<sup>e</sup> et 38<sup>e</sup> semaines de gestation pour deux fœtus, une microcéphalie chez cinq fœtus, des calcifications ventriculaires et autres atteintes du système nerveux central chez sept fœtus et des anomalies du liquide amniotique ou du flux artériel ombilical et cérébral chez sept fœtus. Huit femmes sur 42 qui avaient des anomalies lors de l'échographie avaient accouché et les anomalies découvertes lors de cette échographie étaient confirmées à la naissance. Le tableau 3 résume les anomalies détectées chez ces 12 patientes sur 42 à l'échographie fœtale (tableau 3) (10).

## D'AUTRES CHIFFRES SUR ZIKA VIRUS ET FEMMES ENCEINTES

Le CDC rapporte en février 2016 que 257 tests pour le Zika virus ont été pratiqués chez les femmes enceintes. Chez 59 sujets, des renseignements sur la présence des symptômes classiques, c'est-à-dire fièvre, rash, conjonctivite et arthralgie étaient disponibles. Les tests réalisés étaient des PCR, des antigènes, des IgM et des anticorps neutralisants. Neuf femmes enceintes étaient positives, soit 3%. Il n'y a pas eu de décès mais bien deux fausses couches précoces, deux césariennes électives et une microcéphalie. Deux grossesses étaient encore en cours à 18 et à 34 semaines.

Le CDC recommande aux femmes enceintes ayant voyagé dans les zones à risque de transmission du Zika virus, d'être testées afin de confirmer ou non l'infection par le virus, indépendamment (ou non) de la présence des symptômes.

Il est également important de mentionner que les symptômes cliniques et biologiques du Zika virus sont complètement aspécifiques. Pour rappel, les neuf femmes enceintes détectées positives avaient une histoire clinique symptomatique. Huit femmes avaient plus de deux signes compatibles avec l'infection à Zika virus (dont une un rash généralisé). Jusqu'au 24 février 2016, 162 femmes enceintes supplémentaires ont été testées alors qu'elles ne présentaient pas de symptômes. Aucune n'a été trouvée positive (tableau 3) (12).

## ZIKA VIRUS ET TRANSMISSION SEXUELLE

On sait que le Zika virus peut se transmettre par voie sexuelle. C'est surtout un problème lors de la grossesse. Quelques cas de transmission sexuelle ont été rapportés. Dans le premier cas, la transmission du Zika virus a eu lieu lors de rapports sexuels entre un homme et une femme quelques jours avant l'apparition des symptômes chez l'homme. Le second cas est toujours sous investigation. Dans le 3<sup>e</sup> cas, il ne s'agit pas vraiment d'une transmission sexuelle mais plutôt d'une démonstration d'un virus

répliquant dans le sperme d'un homme jusque 10 semaines après les symptômes cliniques (62 jours). La PCR Zika virus prélevée concomitamment sur le sang et le sperme était positive dans le sperme mais pas dans le sang. L'homme n'avait pas eu de contact sexuel spécifique (13).

La recommandation actuelle pour tout homme ayant résidé ou voyagé dans des zones actives du Zika virus et dont la partenaire est enceinte, est de s'abstenir de toute activité sexuelle, ou d'utiliser un préservatif de façon correcte et consistante lors du rapport sexuel (qu'il soit vaginal, anal ou oral), et ce durant toute la durée de la grossesse.

Ce conseil est également valable pour les hommes ayant une partenaire non enceinte. Il faut se rappeler que le Zika virus est asymptomatique et que, même si les symptômes sont présents, ils restent faibles et modérés. Le risque de développer un Zika virus va dépendre de la durée d'exposition dans la zone touchée et des moyens de protection mis en œuvre. Il faudra également tenir compte du désir de grossesse dans le couple. Or, actuellement, on ne connaît pas la durée exacte de la présence du Zika virus dans le sperme. On ne sait pas non plus si le Zika virus peut se transmettre lors du sexe oral et si un homme sans symptômes peut effectivement le transmettre.

Actuellement, le CDC ne recommande pas de tester les hommes dans ce cas. Si les données venaient à se préciser, les recommandations pourraient évoluer. La discussion se fera au cas par cas.

## CONCLUSIONS

Le Zika virus n'est pas une infection nouvelle. Elle a été découverte en 1947 alors qu'il y avait des cas sporadiques en Afrique et en Asie. De nouvelles épidémies ont vu le jour notamment en 2007, en 2013, en 2014 en Polynésie Française et, actuellement, dans les Amériques. Le lien avec la microcéphalie est fort suspect mais demande à être confirmé de façon définitive. Il n'y a pas de traitement spécifique ; le traitement reste donc symptomatique. La transmission sexuelle est possible mais la durée de vie du virus dans le sperme reste encore inconnue. La prévention est importante surtout pour les femmes enceintes qui doivent éviter de voyager dans les zones à risque cela n'est pas indispensable (14).

## RÉFÉRENCES

1. Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect* 2016 Mar 3. pii: S0163-4453(16)00061-X. doi: 10.1016/j.jinf.2016.02.011.
2. Goorhuis A, von Eije KJ, Douma RA, Rijnberg N, van Vugt M, Stijns C, Grobusch MP. Zika virus and the risk of imported infection in returned travelers: Implications for clinical care. *Travel Med Infect Dis* 2016 Jan-Feb;14(1):13-5.
3. Ginier M, Neumayr A, Günther S, Schmidt-Chanasit J, Blum J. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications? *Travel Med Infect Dis* 2016 Jan-Feb;14(1):16-20.
4. Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016 Mar 3;15(1):13. doi: 10.1186/s12941-016-0128-2.
5. Waggoner JJ, Pinsky BA. Zika Virus: Diagnostics for an Emerging Pandemic Threat. *J Clin Microbiol* 2016 Apr;54(4):860-7. doi: 10.1128/JCM.00279-16.
6. Paixão ESBarreto F, da Glória Teixeira M, da Conceição N, Costa M, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Am J Public Health* 2016 Apr;106(4):606-12.1.
7. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, Espinal M, Low N, Dye C. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med* 2016 Mar 9.
8. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016 Mar 9.
9. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016 Mar 10;374(10):951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
10. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016 Mar 4.
11. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Jan 29;65(3):63-7.
12. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Mar 4;65(8):211-4.
13. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, Petersen LR. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Feb 12;65(5):120-1.
14. Cetron M. Revision to CDC's Zika Travel Notices: Minimal Likelihood for Mosquito-Borne Zika Virus Transmission at Elevations Above 2,000 Meters. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Mar 18;65(10):267-8.

## AFFILIATIONS

1. Service de Médecine Interne, pathologies infectieuses et tropicales, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, 10 Avenue Hippocrate, 1200, Bruxelles
2. Service de Médecine Interne, Hopital Jamot, Mballa II BP 786 Yaoundé

## Correspondance

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Université Catholique de Louvain  
Cliniques universitaires Saint Luc  
Service de Médecine interne  
Pathologies infectieuses et tropicales  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
jean.yombi@uclouvain.be