



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

*Année : 2015 - 2016*

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

**Émergence du virus du Zika en Polynésie française : aspect  
clinique et évolution**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre à 16 heure  
au pôle formation, amphithéâtre de visioconférence

**Par Sasan Eftekhari Hassanlouie**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel Delaporte**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Éric Hachulla**

**Monsieur le Professeur Yazdan Yazdanpanah**

**Madame le Docteur Aurore Le Guern**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Erwan Oehler**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

|        |  |
|--------|--|
| ZIKV   | virus du Zika  |
| SGB    | Syndrome de Guillain-Barré                               |
| CHIKV  | virus du chikungunya                                     |
| DENV   | virus de la dengue                                       |
| CHPf   | Centre Hospitalier de Polynésie française                |
| RT-PCR | <i>Reverse transcriptase – Polymerase chain reaction</i> |

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RÉSUMÉ .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>INTRODUCTION .....</b>   | <b>2</b>  |
| I- ÉPIDÉMIOLOGIE DU ZIKA .....  | 3         |
| <i>I1- Dans le monde .....</i>  | <i>3</i>  |
| <i>I2- En Polynésie française .....</i>                                   | <i>5</i>  |
| II- TRANSMISSION .....  | 6         |
| <i>II1- Transmission vectorielle.....</i>                                 | <i>6</i>  |
| <i>II2- Transmission non vectorielle.....</i>                             | <i>12</i> |
| III- VIROLOGIE .....  | 13        |
| IV- TABLEAU CLINIQUE .....  | 14        |
| V- COMPLICATIONS .....  | 16        |
| <i>V1- Complications neurologiques .....</i>                              | <i>16</i> |
| <i>V2- Complications obstétricales.....</i>                               | <i>18</i> |
| VI- DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS .....                                       | 20        |
| VII- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE .....  | 21        |
| <i>VII1- Bilan biologique.....</i>  | <i>21</i> |
| <i>VII2- Détection directe du virus.....</i>                              | <i>22</i> |
| <i>VII2a- Par RT-PCR .....</i>  | <i>22</i> |
| <i>VII2b- Par culture virale .....</i>                                    | <i>24</i> |
| <i>VII2c- Par détection antigénique.....</i>                              | <i>24</i> |
| <i>VII3- Détection indirecte du virus par sérologie .....</i>             | <i>24</i> |
| VIII- TRAITEMENT .....  | 26        |
| IX- PREVENTION .....  | 28        |
| <b>MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>  | <b>30</b> |
| <b>RÉSULTATS .....</b>  | <b>33</b> |
| <i>III1- Population .....</i>   | <i>33</i> |
| <i>III1a- Nombre de patients inclus durant la période de l'étude.....</i> | <i>33</i> |
| <i>III1b- Données démographiques.....</i>                                 | <i>33</i> |
| <i>III2- Aspect clinique.....</i>   | <i>35</i> |
| <i>III2a- Rash .....</i>  | <i>37</i> |
| <i>III2b- Asthénie.....</i>   | <i>39</i> |
| <i>III2c- Fièvre .....</i>  | <i>42</i> |
| <i>III2d- Arthralgies.....</i>  | <i>46</i> |
| <i>III2e- Hyperhémie conjonctivale .....</i>                              | <i>49</i> |
| <i>III2f- Œdèmes.....</i>   | <i>52</i> |
| <i>III2f- Céphalées .....</i>   | <i>55</i> |
| <i>III2h- Myalgies .....</i>  | <i>60</i> |
| <i>III2i- Signes digestifs .....</i>                                      | <i>63</i> |
| <i>III2j- Vertiges.....</i>   | <i>65</i> |
| <i>III2k- Signes ORL.....</i>   | <i>68</i> |
| <i>III2l- Douleurs rétro-orbitaires .....</i>                             | <i>70</i> |
| <i>III2m- Adénopathies.....</i>   | <i>73</i> |
| <i>III2n- Ulcérations buccales.....</i>                                   | <i>74</i> |
| <i>III2o- Dysesthésies .....</i>  | <i>76</i> |
| <i>III3- Récapitulatif des symptômes.....</i>                             | <i>78</i> |

---

|  |           |
|--|-----------|
| DISCUSSION.....                          | 80        |
| <b>CONCLUSION .....</b>                  | <b>83</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b> | <b>84</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>                     | <b>90</b> |

---

**SOMMAIRE DES FIGURES**

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : pays et territoires ayant rapporté des cas autochtones de Zika depuis 2007   | 4  |
| <b>Figure 2</b> : courbe épidémique des cas de Zika en Polynésie française   | 5  |
| <b>Figure 3</b> : propagation du virus Zika au niveau mondial  | 6  |
| <b>Figure 4</b> : cycle de réplication et de transmission du Zika  | 8  |
| <b>Figure 5</b> : <i>Aedes aegypti</i>   | 9  |
| <b>Figure 6</b> : <i>Aedes albopictus</i> dit moustique tigre  | 9  |
| <b>Figure 7</b> : distribution mondiale de <i>Aedes aegypti</i> et <i>Aedes albopictus</i> avec leur zone de vie de prédilection   | 10 |
| <b>Figure 8</b> : probabilité potentielle de l'apparition de <i>Aedes albopictus</i> en Europe et aux États-Unis, régions dans lesquelles <i>A. albopictus</i> est en pleine expansion | 11 |
| <b>Figure 9</b> : distribution géographique de <i>Aedes aegypti</i> et <i>A. albopictus</i> sur l'ensemble du territoire des États-Unis en mai 2016                                    | 12 |
| <b>Figure 10</b> : arbre phylogénétique des différentes lignées du ZIKV  | 14 |
| <b>Figure 11</b> : nombre de cas en fonction du temps de syndromes de Guillain-Barré durant l'épidémie de Zika en Polynésie française  | 17 |
| <b>Figure 12</b> : nombre de patients récemment infectés par ZIKV hospitalisés au CHPf pour des complications neurologiques ou auto-immunes  | 18 |
| <b>Figure 13</b> : cinétique des marqueurs de l'infection par le ZIKV  | 25 |
| <b>Figure 14</b> : stratégie diagnostique proposée par le Haut conseil de la santé publique  | 26 |
| <b>Figure 15</b> : carte de la Polynésie française   | 30 |
| <b>Figure 16</b> : définition d'un cas suspect de Zika en Polynésie française  | 31 |
| <b>Figure 17</b> : nombre de cas signalés et confirmés de Zika par semaine en Polynésie française – octobre à décembre 2013  | 33 |
| <b>Figure 18</b> : répartition des patients selon l'âge  | 34 |
| <b>Figure 19</b> : nombre de cas de fièvre Zika dans les différents archipels, cas confirmés et cas signalés   | 35 |
| <b>Figure 20</b> : fréquence décroissante des symptômes décrits chez les patients  | 36 |
| <b>Figure 21</b> : répartition du rash en fonction de la classe d'âge  | 37 |
| <b>Figure 22</b> : présence du rash selon l'âge du patient   | 38 |
| <b>Figure 23</b> : durée du rash selon l'âge du patient  | 38 |
| <b>Figure 24</b> : durée du rash selon la classe d'âge   | 39 |
| <b>Figure 25</b> : répartition de l'asthénie en fonction de la classe d'âge  | 40 |
| <b>Figure 26</b> : répartition de l'asthénie en fonction de l'âge  | 41 |
| <b>Figure 27</b> : durée de l'asthénie en fonction de l'âge  | 41 |
| <b>Figure 28</b> : durée de l'asthénie en fonction des classes d'âge   | 42 |
| <b>Figure 29</b> : répartition de la fièvre en fonction de la classe d'âge   | 43 |
| <b>Figure 30</b> : présence de la fièvre selon le sexe   | 44 |
| <b>Figure 31</b> : durée de la fièvre selon l'âge  | 44 |
| <b>Figure 32</b> : durée de la fièvre selon les classes d'âge  | 45 |
| <b>Figure 33</b> : répartition des arthralgies en fonction de la classe d'âge  | 46 |
| <b>Figure 34</b> : présence des arthralgies selon l'âge  | 47 |
| <b>Figure 35</b> : durée des arthralgies selon l'âge   | 48 |
| <b>Figure 36</b> : durée des arthralgies selon la classe d'âge   | 49 |
| <b>Figure 37</b> : répartition de l'hyperhémie conjonctivale en fonction de la classe d'âge  | 50 |
| <b>Figure 38</b> : présence de l'hyperhémie conjonctivale selon l'âge  | 51 |
| <b>Figure 39</b> : durée de l'hyperhémie selon l'âge du patient  | 52 |
| <b>Figure 40</b> : durée de l'hyperhémie conjonctivale selon les classes d'âge   | 52 |
| <b>Figure 41</b> : répartition des œdèmes selon la classe d'âge  | 53 |
| <b>Figure 42</b> : présence des œdèmes selon le sexe   | 54 |
| <b>Figure 43</b> : présence des œdèmes selon l'âge du patient  | 54 |
| <b>Figure 44</b> : durée des œdèmes selon l'âge du patient   | 55 |
| <b>Figure 45</b> : répartition des céphalées selon la classe d'âge   | 56 |
| <b>Figure 46</b> : présence des céphalées selon l'âge du patient   | 57 |
| <b>Figure 47</b> : durée des céphalées selon l'âge du patient  | 58 |
| <b>Figure 48</b> : durée des céphalées selon la classe d'âge   | 59 |
| <b>Figure 49</b> : répartition des myalgies selon la classe d'âge  | 60 |
| <b>Figure 50</b> : présence des myalgies selon l'âge du patient  | 61 |

---

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 51</b> : durée des myalgies selon l'âge du patient                       | 62 |
| <b>Figure 52</b> : durée des myalgies selon la classe d'âge                        | 63 |
| <b>Figure 53</b> : répartition des signes digestifs selon la classe d'âge          | 64 |
| <b>Figure 54</b> : répartition des vertiges selon la classe d'âge                  | 65 |
| <b>Figure 55</b> : présence de vertiges selon l'âge du patient                     | 66 |
| <b>Figure 56</b> : durée des vertiges selon l'âge du patient                       | 67 |
| <b>Figure 57</b> : durée des vertiges selon la classe d'âge                        | 68 |
| <b>Figure 58</b> : répartition des signes ORL selon la classe d'âge                | 69 |
| <b>Figure 59</b> : durée des signes ORL selon la classe d'âge                      | 70 |
| <b>Figure 60</b> : répartition des douleurs rétro-orbitaires selon la classe d'âge | 71 |
| <b>Figure 61</b> : présence de douleurs rétro-orbitaires selon l'âge du patient    | 72 |
| <b>Figure 62</b> : répartition des adénopathies selon la classe d'âge              | 73 |
| <b>Figure 63</b> : répartition des ulcérations buccales selon la classe d'âge      | 75 |
| <b>Figure 64</b> : durée des ulcérations buccales selon la classe d'âge            | 75 |
| <b>Figure 65</b> : répartition de dysesthésies selon la classe d'âge               | 76 |
| <b>Figure 66</b> : durée des dysesthésies selon le sexe                            | 77 |
| <b>Figure 67</b> : répartition des symptômes selon le sexe des patients            | 79 |

## SOMMAIRE DES TABLEAUX

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1</b> : définition des cas de Zika selon le Haut conseil de la santé publique.....  | 15 |
| <b>Tableau 2</b> : tableau comparatif dengue, chikungunya et Zika .....  | 21 |
| <b>Tableau 3</b> : kits commerciaux permettant la détection par RT-PCR du ZIKV et possédant (ou en cours d'acquisition) un marquage CE (ANSM 23/02/2016) ..... | 22 |
| <b>Tableau 4</b> : récapitulatif du nombre de patients sur l'échantillon de 299 à avoir présenté chacun des symptômes .....                                    | 36 |
| <b>Tableau 5</b> : résumé des caractéristiques du rash lié au Zika .....   | 39 |
| <b>Tableau 6</b> : résumé des caractéristiques de l'asthénie liée au Zika.....   | 42 |
| <b>Tableau 7</b> : résumé des caractéristiques de la fièvre liée au Zika.....  | 45 |
| <b>Tableau 8</b> : résumé des caractéristiques des arthralgies liées au Zika .....   | 49 |
| <b>Tableau 9</b> : résumé des caractéristiques de l'hyperhémie conjonctivale liée au Zika.....   | 52 |
| <b>Tableau 10</b> : résumé des caractéristiques des œdèmes liés au Zika .....  | 55 |
| <b>Tableau 11</b> : résumé des caractéristiques des céphalées liées au Zika .....  | 59 |
| <b>Tableau 12</b> : résumé des caractéristiques des myalgies liées au Zika .....   | 63 |
| <b>Tableau 13</b> : résumé des caractéristiques des troubles digestifs liées au Zika.....  | 65 |
| <b>Tableau 14</b> : résumé des caractéristiques des vertiges liées au Zika.....  | 68 |
| <b>Tableau 15</b> : résumé des caractéristiques des signes ORL liés au Zika .....  | 70 |
| <b>Tableau 16</b> : résumé des caractéristiques des douleurs rétro-orbitaires liées au Zika .....  | 72 |
| <b>Tableau 17</b> : résumé des caractéristiques des adénopathies liées au Zika .....   | 74 |
| <b>Tableau 18</b> : résumé des caractéristiques des ulcérations buccales liées au Zika .....   | 76 |
| <b>Tableau 19</b> : résumé des caractéristiques des dysesthésies liées au Zika .....   | 78 |
| <b>Tableau 20</b> : tableau récapitulatif des caractéristiques des symptômes liés au Zika.....   | 79 |

# RÉSUMÉ

Introduction. La Polynésie française a été le premier pays touché par une épidémie de grande échelle dû au virus Zika avec près de 66,6 % de la population qui aurait été atteinte. Cette arbovirose, quasi inconnue jusqu'alors, faisait à cette époque peu parler d'elle.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude prospective d'octobre 2013 à mai 2014, afin de déterminer la fréquence des symptômes présentés à J0, J20 et J60 par les patients infectés par ZIKV et avons déterminé la durée moyenne de ces symptômes et leur corrélation au sexe et à l'âge.

Résultats. Etude incluant 299 patients. Les symptômes objectivés sont : le rash maculopapuleux, l'asthénie, la fièvre, les arthralgies et une hyperhémie conjonctivale chez plus de la moitié des patients. Le délai de survenue est le plus souvent inférieur à 2 jours et de durée inférieure à une semaine. La fièvre et les œdèmes sont corrélés de façon statistiquement significative au sexe et/ou à l'âge. La durée de certains symptômes est de même corrélée au sexe (dysesthésies) ou à l'âge (rash, asthénie, fièvre, arthralgies, hyperhémie conjonctivale, œdèmes, céphalées, myalgies et vertiges).

Discussion. Aucune complication sévère n'avait été décrite jusqu'à l'épidémie polynésienne puis brésilienne où deux complications majeures ont été mises en évidence : des malformations congénitales (microcéphalie) chez les nouveau-nés dont la mère a été infectée par le ZIKV lors de la grossesse et des atteintes neurologiques dont des syndromes de Guillain-Barré dont l'incidence a augmenté dans les zones d'épidémie de Zika.

Conclusion. Aucune publication antérieure ne s'était attardée sur la description du tableau clinique « classique » et la corrélation des symptômes au sexe ou à l'âge.



## INTRODUCTION

La fièvre Zika est une arbovirose transmise par les moustiques du genre *Aedes*. Elle n'avait jusqu'à présent sévit qu'en Afrique et en Asie et n'avait que peu fait parler d'elle jusqu'en 2007 où une épidémie survint en Micronésie (îles Yap) et toucha près des deux tiers de la population. Du mois d'octobre 2013 au mois de mai 2014, la Polynésie française a également connu une importante épidémie liée au virus du Zika (ZIKV) avec près de 50 000 personnes infectées (un cinquième de la population polynésienne), dans un contexte de circulation concomitante du virus de la dengue.

La fièvre Zika se caractérise cliniquement par un syndrome pseudogrippal (fièvre, arthralgies, myalgies) associé à un exanthème maculopapuleux. Le diagnostic de référence repose sur l'isolement viral et la RT-PCR. Il n'existe pas de traitement spécifique ; la prise en charge est symptomatique. Il existe en revanche des mesures de prévention et de surveillance des complications.

Aucune complication sévère n'avait été décrite jusqu'à l'épidémie polynésienne puis brésilienne où deux complications majeures ont été mises en évidence : des malformations congénitales (microcéphalie) chez les nouveau-nés dont la mère a été infectée par le ZIKV lors de la grossesse et des atteintes neurologiques dont des syndromes de Guillain-Barré dont l'incidence a explosé dans les zones d'épidémie de Zika.

Nous avons réalisé un travail prospectif et descriptif de l'épidémie de ZIKV sur le territoire de la Polynésie française : les manifestations cliniques, la durée des différents symptômes et leur corrélation au sexe et à l'âge.

## **I- Épidémiologie du Zika**

### **I1- Dans le monde**

Le virus du Zika a été isolé pour la première fois en 1947 chez un singe macaque rhésus utilisé comme sentinelle (animal en captivité faisant l'objet d'examen périodiques) lors d'une surveillance de la fièvre jaune dans la forêt Zika au bord du lac Victoria sur la presqu'île d'Entebbe en Ouganda [1]. Par la suite, il fut isolé chez le moustique en 1948 [2]. ZIKV a formellement été identifié chez l'Homme en Ouganda et en Tanzanie en 1952 [3].

La première épidémie de ZIKV hors Afrique a été décrite en 2007 en Micronésie (île de Yap, États Fédérés de Micronésie) où quarante-neuf cas ont été confirmés biologiquement. Les données sérologiques ont en revanche montré que 73 % de la population de plus de 3 ans aurait été infectée<sup>1</sup> dont une majorité aurait été asymptomatiques. Aucune hospitalisation, manifestation hémorragique ou décès n'a été rapportée [4].

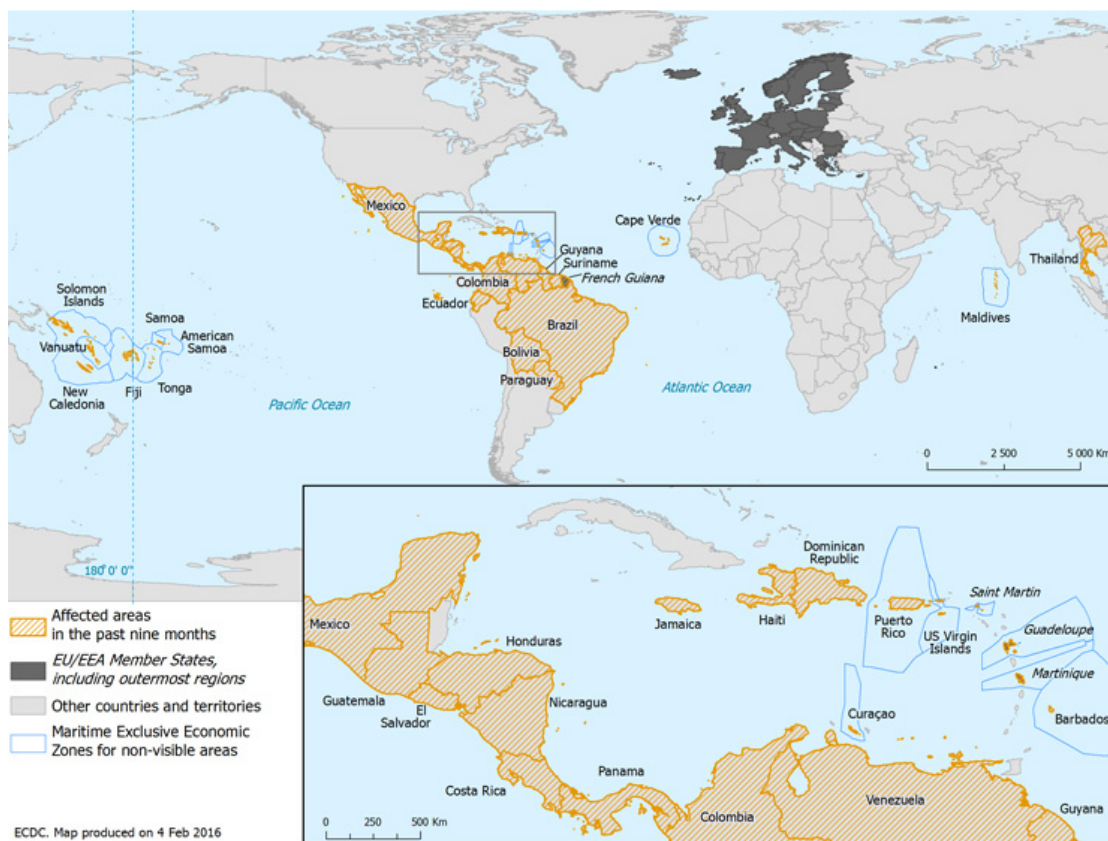
En 2012, la Philippines a recensé son premier cas d'infection par ZIKV [5]. La Polynésie française a quant à elle été touchée d'octobre 2013 à avril 2014. Le virus a ensuite circulé en Nouvelle-Calédonie et dans d'autres îles du Pacifique (île Cook et île de Pâques, Samoa, Salomon, Fiji et Vanuatu) [5,6]. Notons que seules quatorze infections avaient été rapportées jusqu'à la première épidémie décrite à Yap en 2007 [4,7].

Les premiers cas rapportés sur le continent américain l'ont été au Brésil en mai 2015 quand le ministère de la Santé a confirmé la circulation du ZIKV dans le pays suite à la confirmation biologique de seize cas ; depuis, ce sont plus d'un million et demi de cas qui y ont été recensés [8,9]. Le potentiel d'émergence du ZIKV au Brésil est effectivement important car *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, moustiques vecteurs, y sont largement répandus [10]. Depuis janvier 2016, ce sont 23 pays d'Amérique du sud, d'Amérique centrale et des Caraïbes (dont des départements

---

<sup>1</sup> Ces résultats sérologiques sont cependant à relativiser en raison de la circulation d'autres flavivirus dont les résultats sérologiques « croisent » avec ZIKV comme le virus de la dengue (DENV).

français d'Amérique : Guyane, Martinique et Guadeloupe) qui sont touchés (figure 1) [8]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'attend donc à une propagation explosive sur le continent américain et estime que près de trois à quatre millions de personnes pourraient être touchées en 2016. Les États-Unis ont récemment accordé un budget de 1,9 milliard de dollars dans la recherche contre le ZIKV qui, selon eux, pourrait infecter plus de six millions de personnes sur le continent américain [11].



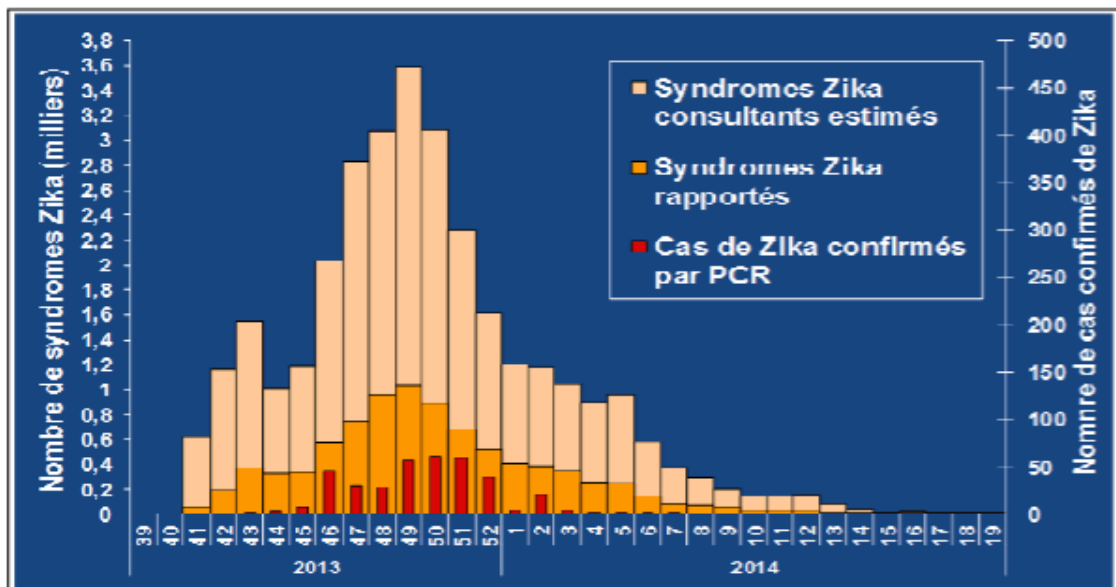
**Figure 1** pays et territoires ayant rapporté des cas autochtones de Zika depuis 2007 [source ECDC, 4 février 2016] [12]

De nombreux cas d'importation ont été rapportés en Amérique du nord, en Nouvelle-Calédonie, au Japon et en Europe [13]. En France métropolitaine, des cas de dengue et de chikungunya autochtones dûs à *Aedes albopictus* sont décrits chaque année ; l'implantation de ZIKV peut donc de la même façon s'imaginer. De manière générale, tous les pays ayant des vecteurs compétents pour le ZIKV sont à risque.

## I2- En Polynésie française

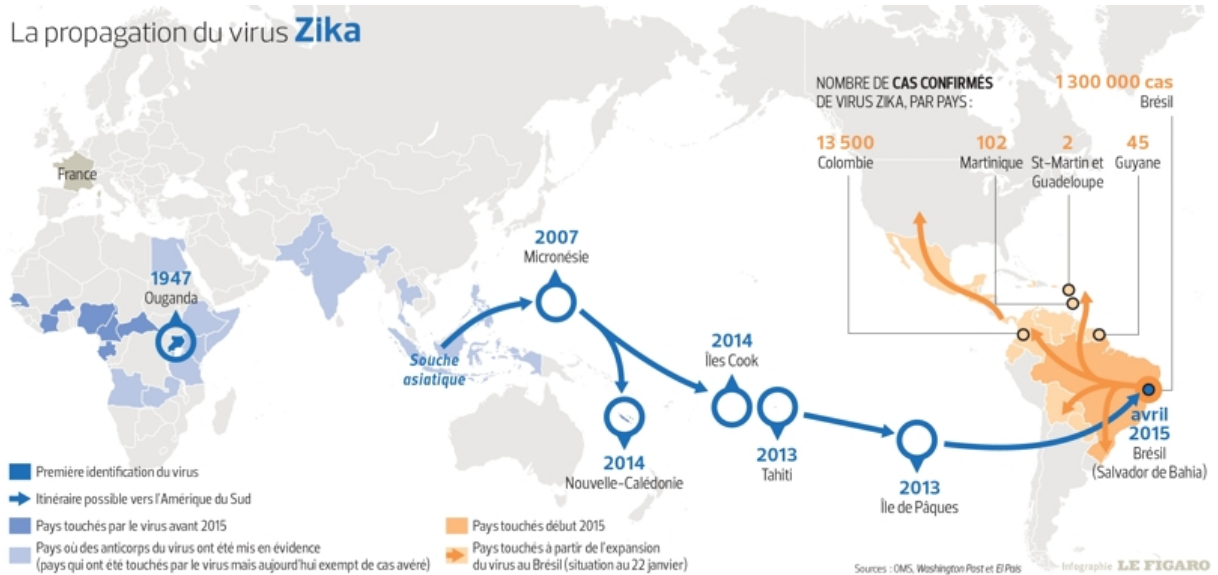
L'épidémie de Zika a touché la Polynésie française d'octobre 2013 à avril 2014. Durant cette période, 8750 cas suspects présentant des signes compatibles avec une infection par le ZIKV ont été signalés par le réseau « Sentinelles ». Le virus du Zika a été formellement identifié comme l'agent étiologique de ce syndrome par l'Institut Louis Malardé de Tahiti, le 29 octobre 2013 [14].

On estime à environ 11,5 %, le taux de patients ayant consulté pour une infection compatible avec une fièvre Zika, soit environ 32 000 patients sur les 268 207 habitants recensés en Polynésie en 2012 (figure 2). Le nombre de patients infectés reste cependant inconnu compte tenu des formes asymptomatiques et pauci symptomatiques pour lesquelles les patients n'ont pas consulté. On estime ainsi à 66 % le taux d'attaque du virus en Polynésie [15].



**Figure 2** : courbe épidémique des cas de Zika en Polynésie française [14]

Ainsi, depuis sa découverte en 1947 en Ouganda, le virus du Zika a progressé vers le Pacifique puis l'Amérique comme on peut le constater sur la figure 3. Il est fort probable que l'Europe sera touchée dès la saison estivale 2016 [8].



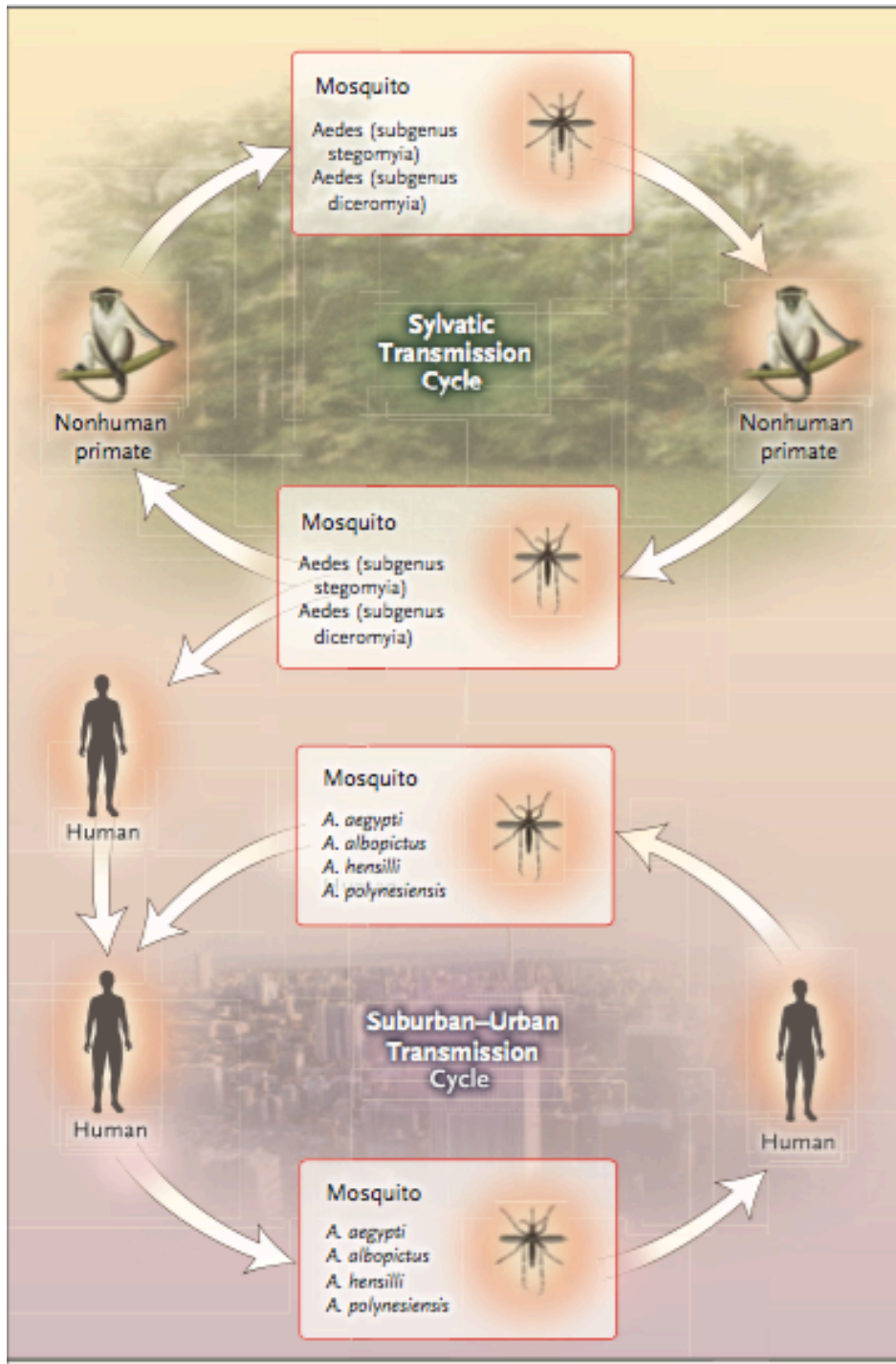
**Figure 3** :propagation du virus Zika au niveau mondial [16]

## II- Transmission

### II1- Transmission vectorielle

Le cycle de transmission du ZIKV implique un ou plusieurs hôtes vertébrés formant le réservoir du virus et un ou plusieurs vecteurs (moustiques) responsables de la transmission virale [17]. Ce cycle est commun à toutes les arboviroses, y compris la dengue, qui est l'arbovirose la plus fréquemment rencontrée dans les zones où circule ZIKV [18]. Il a par ailleurs été démontré en 2014 chez deux patients Calédoniens, qu'une co-infection était possible [19].

Les réservoirs du ZIKV ne sont pas encore clairement identifiés. Sur le continent africain, le ZIKV serait principalement maintenu par un cycle sylvatique impliquant les primates non humains [9]. Des études sérologiques suggèrent de plus que d'autres mammifères puissent servir de réservoir (zèbres, éléphants, chèvre, hippopotames, impalas, buffles, lions, rongeurs, moutons, gnous) [9]. Sur le continent asiatique, des cas sporadiques d'infection sont apparus dans plusieurs pays tels que la Malaisie, le Cambodge, l'Indonésie, les Philippines et la Thaïlande [5,20–23]. Il est probable, comme les virus du chikungunya (CHIKV) et de la dengue également à l'origine adaptés à un cycle zoonotique, que ZIKV se soit adapté à un cycle urbain impliquant un réservoir humain et des moustiques vecteurs domestiques comme c'est le cas dans les îles du Pacifique, en Amérique du sud et en Europe (figure 4) [4,14]. Dans ce cycle urbain ou semi urbain, les principaux gîtes de ponte contenant de l'eau stagnante sont de nature anthropique, c'est à dire créés par l'homme.



**Figure 4:** cycle de répllication et de transmission du Zika [20]

Les vecteurs de ZIKV sont des moustiques du genre *Aedes*. Le principal vecteur de ZIKV était *Aedes aegypti* (figure 5) mais le potentiel d'adaptation de ZIKV à de nouveaux vecteurs, notamment *Aedes albopictus* (figure 6), a été démontré en Afrique, plus précisément au Gabon, ainsi qu'à la Réunion (24,25]. Différentes études entomologiques ont par ailleurs démontré la compétence vectorielle de celui-



ci [16,26–28]. Il a également été admis que *Aedes hensilli*, le moustique le plus largement présent à Yap, était le vecteur principal dans cette épidémie, sa compétence pour le ZIKV ayant été prouvée en laboratoire [29].



**Figure 5:** *Aedes aegypti* [30]  
[30]

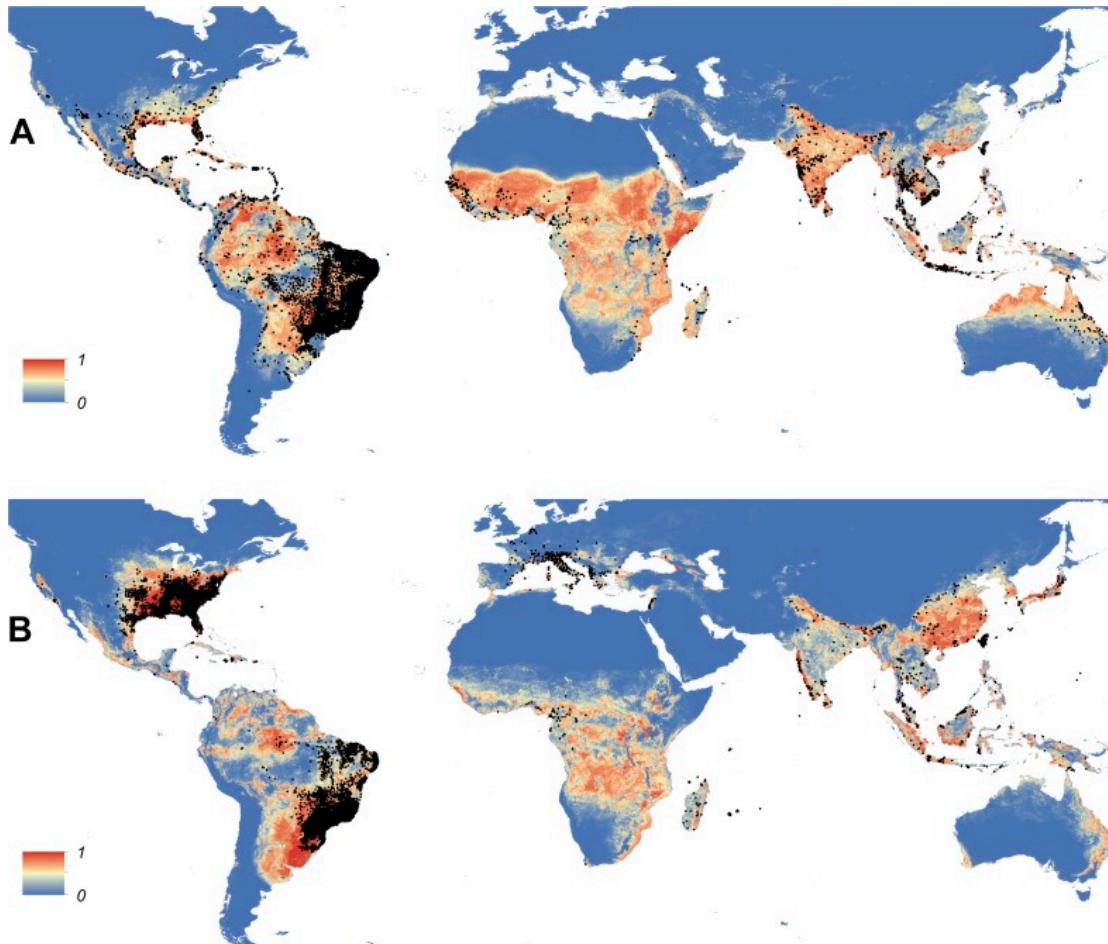


**Figure 6:** *Aedes albopictus* dit moustique tigre

*Aedes aegypti* et *A. albopictus* piquent la journée avec un pic d'agressivité au lever du jour et au crépuscule. Ils se développent majoritairement en zone urbaine et se déplacent peu au cours de leur vie [31]. Seules les femelles sont hématophages, le repas sanguin leur permettant d'obtenir la source de protéines nécessaire à l'ovogénèse. L'infection du moustique femelle a lieu au cours d'un repas sanguin sur un hôte en phase virémique. Le virus va dans un premier temps se répliquer dans les cellules du tube digestif du moustique puis se disséminer et se répliquer à nouveau dans différents organes (tissu adipeux, ovarioles, hémocytes, système nerveux ou ganglions thoraciques et abdominaux) avant de se concentrer dans les glandes salivaires. Lors d'un repas ultérieur, le moustique va inoculer le virus à l'hôte par l'intermédiaire de sa salive. Chez l'hôte, la première réplication virale a lieu à proximité du point d'injection puis suit une phase virémique au cours de laquelle le virus se dissémine et se multiplie dans le système réticuloendothélial puis dans les différents organes où a lieu une nouvelle réplication [29]. Un moustique porteur du virus est capable de le transmettre tout au long de sa vie. Des études expérimentales ont montré le pouvoir contaminant d'un moustique infecté par la dengue jusqu'à 174 jours après son repas sur patient virémique (Blanc et Caminopetros, 1930). La transmission verticale du virus, de la femelle infectée à sa descendance, est également prouvée et peut se perpétuer sur plusieurs générations [21,32].



La répartition de *Aedes aegypti* et *A. albopictus* est circumtropicale (figure 7). Dans les départements français d'Amérique et dans le Pacifique, le vecteur principal de ZIKV est *A. aegypti* alors que dans les départements français de l'océan Indien et en France métropolitaine le vecteur principal est *A. albopictus* [17].

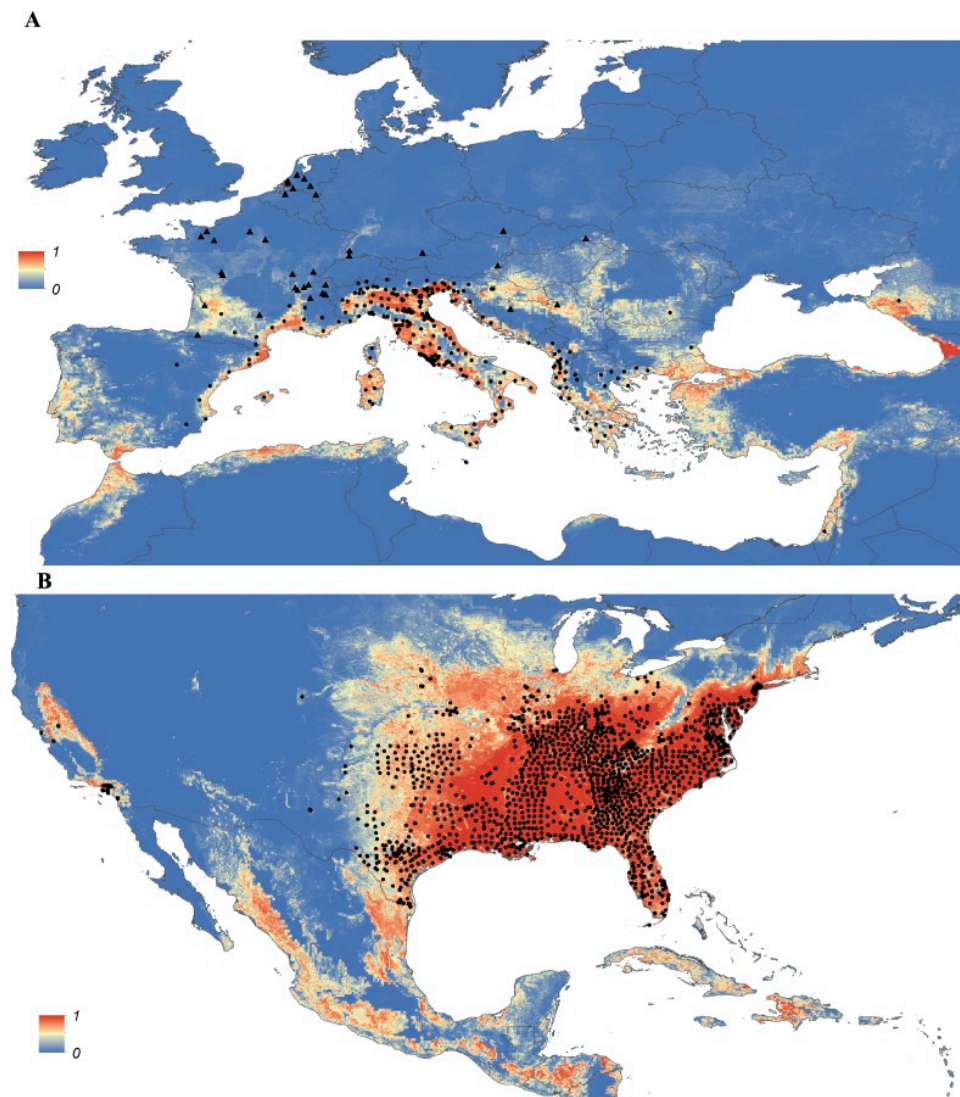


**Figure 7:** distribution mondiale de *Aedes aegypti* (A) et *Aedes albopictus* (B) avec leur zone de vie de prédilection [17]

On observe depuis quelques années une nette expansion de l'aire géographique d'*Aedes albopictus* dans des régions au climat plus tempéré. Celui-ci présente en effet une grande capacité d'adaptation environnementale qui lui permet de coloniser de nouveaux territoires puisqu'il est capable de stopper temporairement son développement (diapause<sup>2</sup>) durant les périodes hivernales des régions au climat tempéré (figure 8). En France métropolitaine, *Aedes albopictus* est ainsi responsable

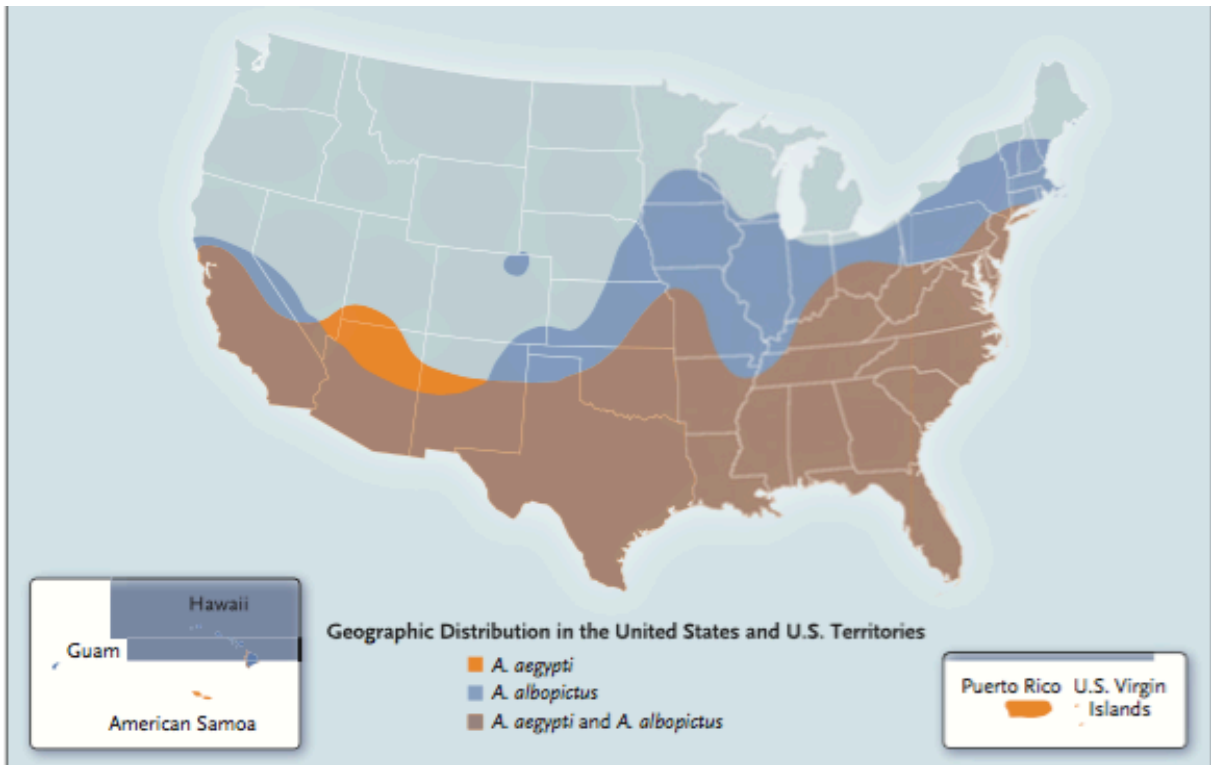
<sup>2</sup> La diapause est une phase qui permet à une espèce l'acclimatation durable à un nouveau milieu en permettant à ses œufs de survivre en conditions défavorables.

de cas de dengue et de chikungunya autochtones durant les mois les plus chauds de vingt-six départements.



**Figure 8** :probabilité potentielle de l'apparition de *Aedes albopictus* en Europe (A) et aux États-Unis (B), régions dans lesquelles *A. albopictus* est en pleine expansion [17]

La carte intermédiaire d'apparition réelle des deux espèces a été établie au mois de mai 2016 pour l'ensemble des territoires des États-Unis. Celle-ci montre que le territoire de distribution est encore plus vaste que celui initialement prévu (figure 9) [20].



**Figure 9:** distribution géographique de *Aedes aegypti* et *A. albopictus* sur l'ensemble du territoire des États-Unis en mai 2016 [20]

## II2- Transmission non vectorielle

Une transmission non vectorielle est également possible mais beaucoup plus exceptionnelle :

- une transmission verticale entre la mère et son fœtus a été documentée et peut, *a priori*, se produire tout au long de la grossesse [26,27]. Deux cas de transmission périnatale ont été signalés lors de l'épidémie de Polynésie française avec une évolution clinique favorable pour les enfants et leur mère [33]. L'hypothèse soutenue est une infection par voie transplacentaire ou pendant la délivrance. Le génome viral a été détecté dans le sérum des couples mère-enfant et sa présence a aussi été révélée dans le lait maternel, ce qui amène la question d'une possible transmission par l'allaitement [33–35] ;
- une transmission par transfusion de produits sanguins a été rapportée au Brésil [8]. Durant l'épidémie survenue en Polynésie française, afin de

prévenir les infections par voie transfusionnelle, un protocole de dépistage génomique viral systématique des donneurs de sang avait été mis en place au Centre de transfusion sanguine. De novembre 2013 à février 2014, l'ARN du ZIKV a été dépisté chez 2,8 % (42/1505) des donneurs de sang alors qu'ils étaient totalement asymptomatiques au moment du don [36]. Le risque d'infection post-transfusionnelle est donc important dans les zones de circulation du virus mais également hors zone épidémique lié aux donneurs de sang revenant de zones endémiques [15] ;

- une transmission sexuelle a été signalée à plusieurs reprises en Polynésie, en Amérique du nord (États-Unis, Canada), en Amérique du sud (Argentine, Chili), en Europe (France, Portugal, Italie, Espagne) ainsi qu'en Océanie (Nouvelle-Zélande) [27,38–44]. ZIKV a par ailleurs été détecté dans le sperme, soutenant cette hypothèse [43] ;
- enfin, un cas de contamination en laboratoire a également été décrit [44].

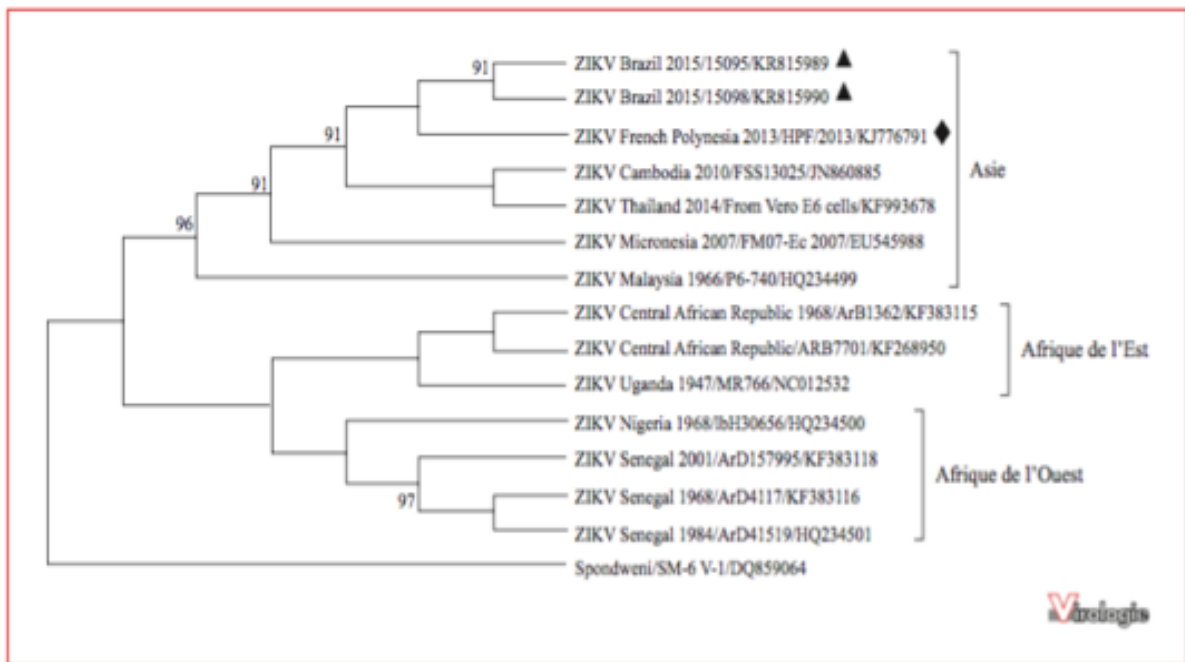
### **III- Virologie**

ZIKV est un virus enveloppé, icosaédrique, composé d'un virion d'environ 40 nanomètres de diamètre avec des projections de surface qui mesurent environ 5 à 10 nm. Le nucléoplasme mesure de 25 à 30 nm de diamètre et est entouré d'une bicouche lipidique dérivée de la membrane hôte [45–47].

Le génome du ZIKV, entièrement séquencé en 2006, est formé d'un ARN monocaténaire d'environ 11 kilobases [14]. Sur le plan phylogénétique, trois lignées ont été décrites : Afrique de l'ouest, Afrique de l'est et Asie [7]. Les souches ayant émergé récemment dans la région Pacifique (Yap et Polynésie française) et au Brésil appartiennent à la lignée asiatique (figure 10) [1,7,48–50].

La structure de ZIKV est très similaire à celle d'autres flavivirus, en particulier de la dengue. Il existe cependant des régions le distinguant des autres flavivirus, notamment une variation au niveau d'une région de la glycoprotéine E qui permet aux flavivirus de se fixer à certaines cellules humaines. Cette variation pourrait expliquer la capacité de ZIKV à se fixer aux cellules nerveuses et donc sa

responsabilité dans les malformations cérébrales congénitales et le syndrome de Guillain-Barré [45,51].



**Figure 10:** arbre phylogénétique des différentes lignées du ZIKV [7,52]

#### IV- Tableau clinique

La durée d'incubation est difficile à évaluer car il n'existe pas de symptomatologie d'apparition brutale comme on peut le voir dans d'autres infections à arbovirus tels que le chikungunya ou la dengue [10,19]. Elle a cependant été évaluée objectivement à 3-4 jours chez un volontaire humain, à 6-9 jours chez des voyageurs de retour de Polynésie française et du Sénégal, et à plus de 10 jours chez des donneurs de sang en Polynésie française [34,36,53,54]. L'incubation varie donc entre trois et douze jours après la piqûre infectante.

La maladie reste asymptomatique dans 70 à 80 % des cas ; lors de l'épidémie de Yap, le pourcentage d'infections asymptomatiques a été estimé à 82 % [55] contre 84 % en Polynésie française [4].

Quand l'infection est symptomatique, elle se manifeste cliniquement par un syndrome pseudogrippal ou algoéruptif comme on peut le voir dans d'autres arboviroses telles que la dengue ou le chikungunya [56]. On observe une fièvre inconstante et modérée (le plus souvent inférieure à 38,5°C) de courte durée (en moyenne inférieure à trois jours), un exanthème maculopapuleux (annexes 3 à 6), une hyperhémie conjonctivale (annexe 7), des arthralgies et/ou des myalgies ainsi qu'une asthénie (tableau 1). Dans de rares cas, peuvent se manifester des symptômes digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) ou des symptômes non spécifiques tels que des céphalées, étourdissements, toux, malaise, œdèmes des membres inférieurs ou une anorexie. Il n'existe aucun signe pathognomonique de la fièvre Zika. Le Haut conseil de la santé publique a établi une définition des cas suspects, confirmés, importés et groupés comme définis dans le tableau 1.

| Définition de cas à visée de surveillance épidémiologique  |
|--|
| <b>Cas suspect</b> : exanthème maculo-papuleux et/ou fièvre même modérée et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autres étiologies. |
| <b>Cas confirmé</b> : RT-PCR Zika positive sur prélèvement sanguin ou urinaire.  |
| <b>Cas importé</b> : personne dont les symptômes ont débuté moins de 15 jours après le retour d'un séjour en zone d'épidémie à virus Zika.   |
| <b>Cas groupés</b> : survenue d'au moins deux cas suspects regroupés dans le temps et l'espace.  |

**Tableau 1** : définition des cas de Zika selon le Haut conseil de la santé publique [57]

L'évolution est dans la majorité des cas bénigne et spontanément résolutive en 4 à 7 jours [58].

## **V- Complications**

La fièvre Zika était considérée jusqu'à l'épidémie de Polynésie française comme une infection bénigne au pronostic favorable puisqu'aucune complication ni décès n'avaient auparavant été décrits [55,58]. Les épidémies antérieures avaient en effet touché des territoires ou pays en voie de développement où les infrastructures et moyens sanitaires étaient probablement insuffisants pour prouver la relation entre le Zika et certaines complications. Pourtant, depuis les épidémies de Polynésie et du Brésil, des complications sévères ont été décrites et l'implication de ZIKV dans leur genèse prouvée.

### **V1- Complications neurologiques**

Durant l'épidémie polynésienne d'une ampleur jusqu'alors jamais décrite et en raison de son système de santé similaire à celui de la France métropolitaine, la Polynésie française a été mise sur le devant de la scène en raison d'une « épidémie » de syndromes de Guillain-Barré (SGB) survenant chez des patients récemment infectés par ZIKV.

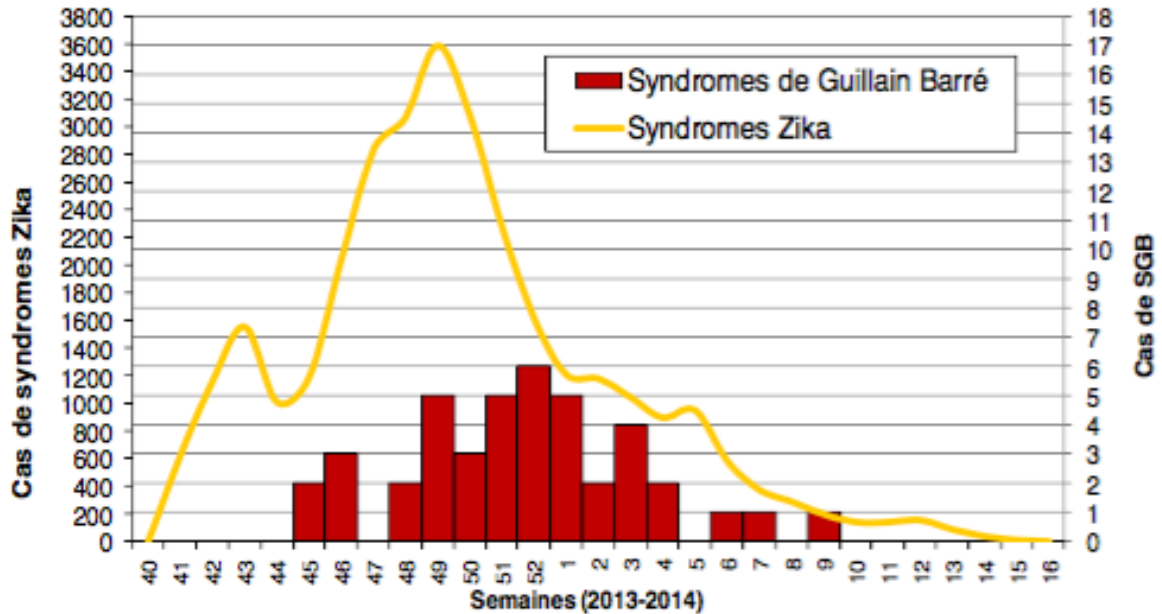
En décembre 2013, un premier cas de SGB est survenu immédiatement après une infection par ZIKV [20]. Le nombre de SGB a ensuite rapidement augmenté avec 26 cas diagnostiqués et hospitalisés au Centre hospitalier de Polynésie française (CHPf) en huit semaines. Au total, 42 patients ont été hospitalisés sur une période de quatre mois alors que la Polynésie française n'en enregistre en moyenne qu'un à deux par an soit une incidence près de 20 fois supérieure à celle habituelle (figure 11) [59]. Cette situation a mobilisé des moyens inhabituels au CHPf où les services de réanimation<sup>3</sup> et de neurologie ont été rapidement saturés, ainsi qu'au centre Te Tiare, seule structure de rééducation spécialisée en Polynésie. Si l'implication du

---

<sup>3</sup> Sur les 42 cas de SGB, 15 ont été admis en unité de soins intensifs dont neuf ont nécessité une assistance respiratoire.



ZIKV dans la survenue des SGB semblait évidente en raison de l'association spatio-temporelle entre les cas de SGB et la fièvre Zika, la démonstration du rôle de ZIKV dans la pathogénèse de ces SGB n'a été faite que récemment [15,60].

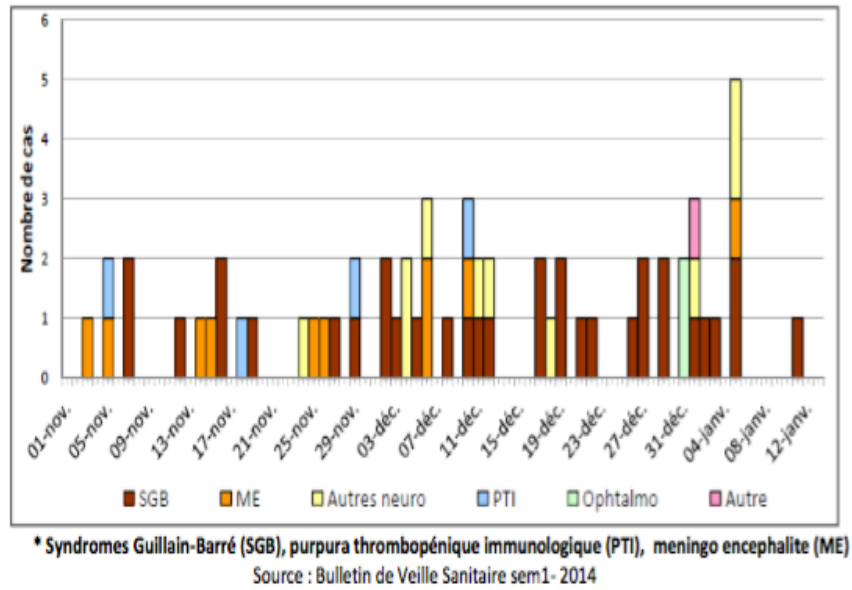


**Figure 11:** nombre de cas en fonction du temps de syndromes de Guillain-Barré durant l'épidémie de Zika en Polynésie française [59]

L'âge médian des patients était de 46 ans (de 22 à 74 ans), 74 % (n=31) étaient des hommes (sex-ratio=2,8). Tous étaient nés en Polynésie française. Dans 88 % des cas, un syndrome viral avait précédé l'apparition des premiers signes neurologiques avec un délai médian de six jours (de 2 à 23 jours). La durée médiane d'hospitalisation de l'ensemble des patients était de 11 jours et de 45 jours pour ceux ayant nécessité une prise en charge réanimatoire.

Au total, ce sont près d'une soixantaine de patients récemment infectés par ZIKV qui ont également été hospitalisés durant la même période pour des complications neurologiques ou auto-immunes (figure 12). Il s'agissait entre autres d'encéphalites (n=11), de méningo-encéphalites (n=10), de névrite optique (n=2), de myélite (n=3) et de purpura thrombopénique immunologique (n=6).





**Figure 12 :** nombre de patients récemment infectés par ZIKV hospitalisés au CHPf pour des complications neurologiques ou auto-immunes [59]

## V2- Complications obstétricales

Des malformations fœtales (microcéphalies) ont été observées durant l'épidémie en Polynésie mais c'est surtout lors de l'épidémie au Brésil que cette complication a été mise en avant.

L'association entre microcéphalie et fièvre Zika est soutenue par des éléments forts dont le regroupement spatial et temporel de cas de microcéphalies chez des enfants naissant en période endémique, mais également par la détection de l'ARN de ZIKV dans le liquide amniotique, le placenta et les tissus de fœtus, ainsi que chez des nouveaux-nés présentant une microcéphalie [26,61].

Dans un premier temps, le pyriproxifène, un pesticide déversé dans les réservoirs d'eau pour lutter contre le moustique vecteur, a été incriminé dans cette augmentation du nombre de cas de microcéphalies [62]. De multiples investigations ont également été mises en place afin de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un lien de

causalité ou la présence éventuelle d'autres facteurs de risques (co-infection, infection en série avec d'autres virus, état nutritionnel, autres facteurs environnementaux) qui permettraient d'expliquer cette prévalence de microcéphalie [26].

Des chercheurs américains ont mis en avant l'hypothèse d'une causalité entre le ZIKV et une microcéphalie constatée chez 23 nouveaux-nés brésiliens ayant réalisé une imagerie cérébrale (scanner et/ou IRM) qui retrouvait des anomalies morphologiques et des calcifications cérébrales. Au scanner cérébral étaient observées des calcifications de la jonction cortico-sous-corticale (n=23, 100 %), des malformations du développement cortical (n=21, 95 %), une diminution du volume cérébral (n=20, 91 %), une ventriculomégalie (n=19, 86 %) et une hypoplasie du cervelet ou du tronc cérébral (n=11, 50 %). Sur les huit enfants ayant réalisé une IRM, tous avaient des calcifications de la jonction cortico-sous-corticale ainsi que des malformations du développement cortical touchant principalement les lobes frontaux et ventriculaires ; ces malformations étaient symétriques dans 75 % des cas [62,63].

Récemment, une étude brésilienne sur 88 femmes enceintes récemment infectée par ZIKV (présence d'ARN viral dans le sang et/ou les urines) a mis en évidence un lien de causalité entre l'infection par ZIKV et les multiples malformations cérébrales. Dans cette étude, malgré une infection virale cliniquement peu symptomatique, des complications sévères ont été observées telles qu'une insuffisance placentaire, une croissance fœtale inhibée et des lésions du système nerveux central voire la mort du fœtus [64].

De nouvelles données d'imageries (scanner cérébral) sur 23 enfants à un âge moyen de 36 semaines, montrent que les lésions neurologiques sont graves, multiples et probablement liées à l'infection par le ZIKV durant la grossesse [64–66].

En Polynésie française, une augmentation inhabituelle de malformations cérébrales congénitales (n=19) a été observée suite à l'épidémie de Zika. Les principales lésions neurologiques observées étaient une atteinte neurologique septale, une ventriculomégalie, une migration neuronale anormale, une hypoplasie cérébelleuse, des pseudokystes occipitaux et des calcifications cérébrales. Huit enfants présentaient des lésions cérébrales majeures et une microcéphalie, six avaient des lésions cérébrales graves sans microcéphalie et cinq avaient un dysfonctionnement du tronc cérébral sans anomalies morphologiques visibles. Une ponction du liquide amniotique a été réalisée dans sept cas. L'ARN du ZIKV a été détecté par RT-PCR dans quatre des cinq cas de microcéphalie. Dans les autres cas, il n'a pas été trouvé de trace du ZIKV malgré deux cas d'atteintes neurologiques graves sans microcéphalie. Une interruption de grossesse a été réalisée dans onze cas. Deux nouveaux-nés présentant un dysfonctionnement du tronc cérébral sont morts dans les premiers mois de la vie et six enfants sont en vie avec des troubles neurologiques graves [62,67].

En février 2016, l'implication du ZIKV a été prouvée par une équipe de chercheur des États-Unis : chez l'homme, ZIKV infecte efficacement les cellules neuronales progénitrices (*human Neural Progenitor Cells*, hNPCs) où il est responsable de dérégulations dans la phase transcriptionnelle, entraînant la mort cellulaire. Ces hNPCs sont donc une cible directe du ZIKV (notion de virus neurotropique) aboutissant à des malformations cérébrales dues à des cellules peu et/ou mal transcrites de la voie neuronales [68,69].

## **VI- Diagnostics différentiels**

Le tableau clinique initial de la fièvre Zika peut poser des difficultés diagnostiques notamment avec les autres arboviroses. Le tableau 2 compare la présentation clinique des trois principales arboviroses que sont la dengue, le

chikungunya et le Zika. La principale différence, en dehors d'un tableau souvent moins sévère est la présence d'une conjonctivite.

| Symptômes                 | DENGUE | CHIKUNGUNYA | ZIKA |
|---------------------------|--------|-------------|------|
| Fièvre                    | ++++   | +++         | +++  |
| Myalgies/arthralgies      | +++    | ++++        | ++   |
| Eruption maculopapulaire  | ++     | ++          | +++  |
| Douleurs rétro-orbitaires | ++     | +           | ++   |
| Conjonctivites            | 0      | +           | +++  |
| Lymphadénopathies         | ++     | ++          | +    |
| Hépatomégalie             | 0      | +++         | 0    |
| Leucopénie/thrombopénie   | +++    | +++         | 0    |
| Hémorragies               | +      | 0           | 0    |

**Tableau 2:** tableau comparatif dengue, chikungunya et Zika (55,70)

En plus des arboviroses et devant un exanthème fébrile, il faudra également savoir évoquer la rougeole, la mononucléose infectieuse, la rubéole, la leptospirose et d'autres causes moins fréquentes d'exanthème [59].

## **VII- Diagnostic biologique**

### **VII1- Bilan biologique**

Au niveau biologique, une neutropénie et une thrombopénie modérées peuvent être observées mais ne sont pas discriminantes car elles peuvent être vues dans de nombreuses pathologies infectieuses virales ou bactériennes et sont fréquentes dans les arboviroses. L'absence de thrombopénie sévère permettrait néanmoins de la différencier de la dengue dans certains cas [53,71,72].

## VII2- Détection directe du virus

### VII2a- Par RT-PCR

Le virus peut être détecté dans différents échantillons biologiques par RT-PCR (*Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction*). Cette technique permet dans un premier temps la transcription inverse de l'ARN de ZIKV en son ADN complémentaire qui est amplifié dans un second temps. La phase de PCR s'effectue en temps réel : amplification et détection sont réalisées dans le même temps. La détection de deux amorces ciblant deux régions spécifiques du génome de ZIKV confirme la présence du virus [73,74].

Les différentes techniques utilisées ont rapidement évolué avec la dissémination de l'épidémie au niveau mondial. En effet, la RT-PCR était jusqu'à récemment une technique dite « maison », selon les méthodes publiées par Lanciotti et Faye. Mais depuis fin janvier 2016, un premier kit commercial disposant d'un marquage CE est disponible, le kit RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit 1.0 commercialisé par la firme Altona Diagnostics [49,74]. Selon les informations fournies par l'Agence nationale de sécurité du médicament le 23 février 2016, trois autres kits commerciaux sont en cours de marquage CE (tableau 3).

Source ANSM 2302/2016.

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

**Tableau 3 :** kits commerciaux permettant la détection par RT-PCR du ZIKV et possédant (ou en cours

d'acquisition) un marquage CE (ANSM 23/02/2016)

La durée de détection du virus dans le sang est courte. Elle serait comprise entre trois jours et une semaine après le début des symptômes [15].

D'autres liquides corporels ont été étudiés afin de savoir si le virus y était détectable afin de permettre un diagnostic de l'infection :

- l'urine : la durée de détection du virus dans les urines serait plus longue que celle au niveau sanguin, de l'ordre d'une dizaine de jours voire un peu plus [75] ;
- la salive : le virus n'y est pas détectable plus longtemps que dans le sang et la technique ne permet pas de connaître la charge virale. Dans l'état actuel des choses, ce prélèvement ne présente pas réellement de gain comparé au prélèvement sanguin. Il n'est donc pas recommandé dans les recommandations de bonne pratique [16,76] ;
- le sperme : le virus y a été détecté lors de l'épidémie de Polynésie française et pourrait donc expliquer les cas de transmission sexuelle [43] ;
- le LCR : le virus a été mis en évidence dans le LCR de deux patients martiniquais présentant une encéphalopathie et ce, malgré l'absence de cellulorachie importante [77] ;
- le liquide amniotique : la plupart des recommandations de bonne pratique indiquent qu'un prélèvement de liquide amniotique est à envisager pour rechercher une infection par ZIKV lorsque les résultats de RT-PCR sur sang et/ou urines sont positifs chez une femme enceinte ou si une microcéphalie fœtale ou une anomalie cérébrale est diagnostiquée par échographie en zone d'endémie ou au retour de zone d'endémie de Zika. La sensibilité de cette technique n'est cependant pas connue [78,79]. L'amniocentèse étant par ailleurs associée à un risque de fausse couche et d'accouchement prématuré, une prise en charge par des professionnels de médecine fœtale pour une évaluation du rapport bénéfice/risque est avant tout recommandée [78] ;
- le sang de cordon ombilical, le placenta, les urines du nouveau-né : ces prélèvements sont indiqués dans certaines recommandations de bonne pratique en cas d'infection maternelle par le ZIKV pendant la grossesse

et/ou d'anomalie échographique évocatrice d'une infection [80,81].

### **VII2b- Par culture virale**

Il est possible d'isoler ZIKV en culture à partir de prélèvements sanguins mais aussi de lait maternel et de sperme [33,43]. Cette technique est réservée à quelques laboratoires spécialisés.

### **VII2c- Par détection antigénique**

La détection antigénique qui permettrait un diagnostic précoce, rapide, fiable et peu coûteux comme l'antigène NS1 de la dengue, n'existe malheureusement pas à ce jour.

## **VII3- Détection indirecte du virus par sérologie**

Les immunoglobulines spécifiques anti-ZIKV de type IgM peuvent être détectées par technique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ou immunofluorescence dans le sérum des patients infectés, dans un délai de cinq à six jours après la survenue des symptômes. La sérologie permet donc un diagnostic de l'infection plus tardif que la RT-PCR sur sang et/ou urines. Le principal problème de cette technique est son manque de spécificité en raison de réactions croisées entre les anticorps anti-ZIKV et ceux qui résultent d'autres flavivirus, en particulier du virus de la dengue.

Pour améliorer la spécificité de ces techniques, la détection d'IgM anti-ZIKV doit être suivie d'une étape de séroneutralisation pour affirmer l'infection par le Zika (78,82). Ce test de séroneutralisation est lui-même parfois difficile à interpréter,

en particulier chez les sujets ayant déjà été infectés par un autre flavivirus ou vaccinés contre un flavivirus comme le virus de la fièvre jaune [83]. Cette technique est par ailleurs lourde et très complexe, nécessitant des installations spécifiques dans un laboratoire sécurisé, rendant son utilisation difficile pour un diagnostic de routine [82,84].

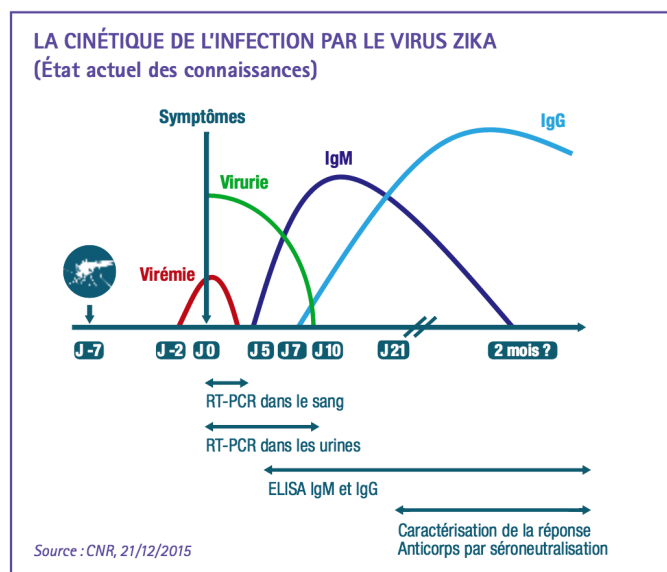
Depuis février 2016, deux tests commerciaux marqués CE, un test ELISA et un test d'immunofluorescence indirecte, sont disponibles auprès du laboratoire Euroimmun (Luebeck, Allemagne) pour la recherche des IgM et IgG anti-ZIKV. Le fabricant revendique une spécificité élevée de ces tests en raison de l'absence de réactions croisées avec les autres flavivirus. À ce jour, aucune donnée de validation de leurs performances diagnostiques n'est cependant disponible.

La figure 13 résume la cinétique d'apparition et de disparition des différents marqueurs permettant la détection de ZIKV dans le sang ou les urines. En pratique, le diagnostic de l'infection par le ZIKV peut donc s'effectuer ainsi :

- de J0 à J5 : RT-PCR dans le sang
- de J0 à J10 : RT-PCR dans les urines
- à partir de J5 : sérologie IgM
- à partir de J7-J10 : sérologie IgG

La stratégie diagnostique des infections à virus Zika dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes :

- de J0 à J3/J5 : RT-PCR sur prélèvement de sang et d'urine ;
- de J0 à J10 : RT-PCR sur prélèvement d'urine.



**Figure 13:** cinétique des marqueurs de l'infection par le ZIKV [82]



Si le diagnostic biologique des infections à ZIKV est actuellement réservé aux laboratoires de référence, il faut pouvoir aider au diagnostic et proposer le ou les bons tests diagnostiques. La stratégie diagnostique de la fièvre Zika a fait l'objet de recommandations émises par le Haut conseil de la santé publique en 2015 et l'Organisation panaméricaine de la santé (figure 16) [48,85].

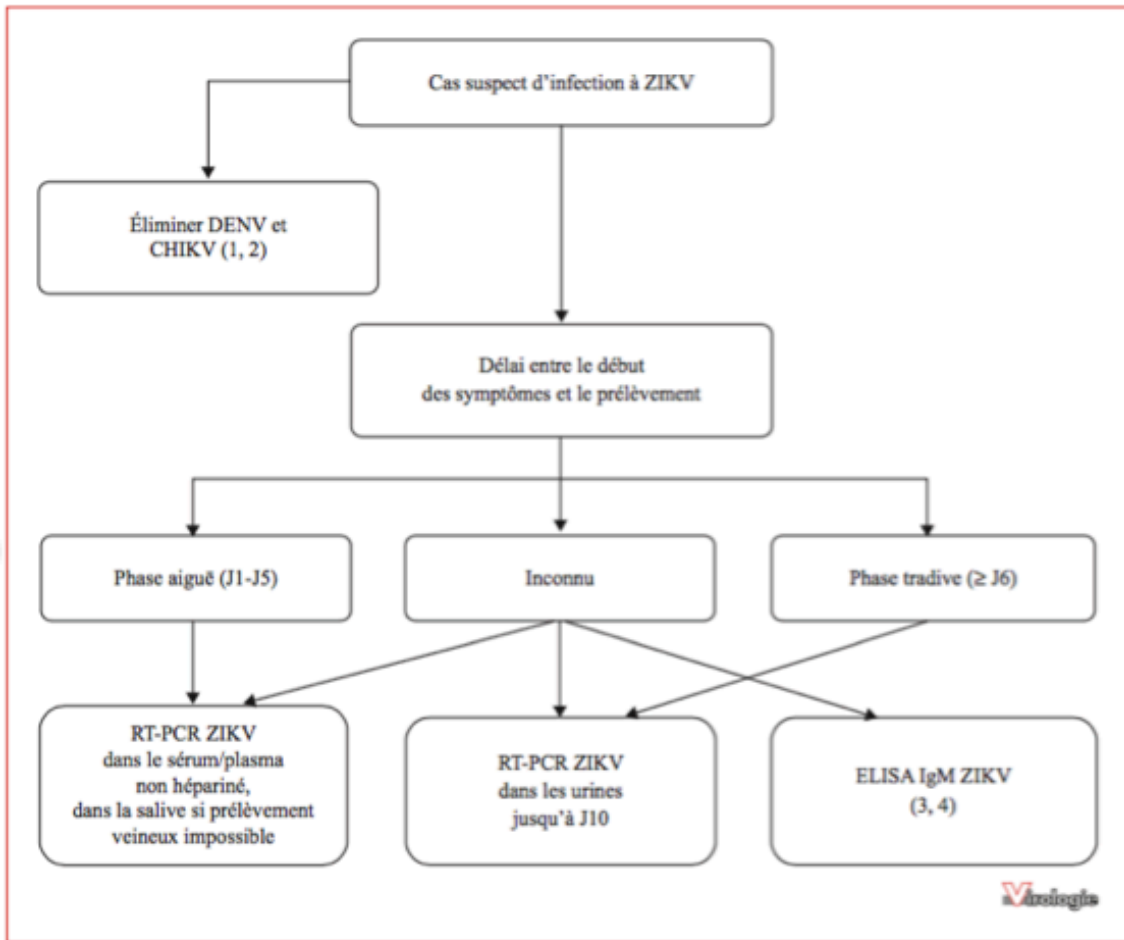


Tableau 5 Algorithme pour le diagnostic de la fièvre Zika.

ZIKV = Zika virus ; DENV = Dengue virus ; CHIKV = Chikungunya virus.

(1) Si résident ou voyageur revenant d'une zone endémique pour ces virus.

(2) Selon la situation épidémiologique de chaque pays, d'autres arbovirus pourraient être pris en compte dans le diagnostic différentiel.

(3) Compte-tenu des réactions croisées possibles avec d'autres *Flavivirus*, la sérologie IgM ZIKV n'a de valeur que chez les résidents ou voyageurs revenant d'une zone non endémique pour les autres *Flavivirus* ou en cas de suspicion de flavivirose primaire chez un voyageur.

(4) Confirmation par séroneutralisation si positif.

Figure 14: stratégie diagnostique proposée par le Haut conseil de la santé publique [85]

## VIII- Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la fièvre Zika. Le traitement est symptomatique : repos, hydratation, antalgiques et/ou antipyrétiques tels que le paracétamol en cas de douleurs et/ou de fièvre. En cas d'inefficacité des antalgiques de palier 1, l'utilisation d'antalgiques de palier 2 voire 3 est possible [86]. En revanche, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'acide salicylique sont contre-indiqués. En effet, dans les régions où co-circulent DENV et ZIKV, le risque hémorragique lié la dengue fait vivement déconseiller les AINS en raison de leur effet sur l'hémostase et l'allongement du temps de saignement [82]. Il en est de même quant au risque de syndrome de Reyes (essentiellement observé chez l'enfant) lié à l'utilisation des salicylés dans la dengue [82,85]. Les corticoïdes, même s'ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires sont déconseillés dans un contexte d'affection virale fébrile qui peut être concomitante d'une immunodépression ou d'une infection bactérienne. Des antihistaminiques peuvent être utilisés si une éruption prurigineuse se manifeste [82].

Dans la très grande majorité des cas, le traitement est ambulatoire mais une hospitalisation peut parfois s'avérer nécessaire :

- doute diagnostique qui ne peut être résolu en ambulatoire ;
- suspicion de forme compliquée :
  - o altération de l'état général en lien avec la fièvre
  - o déshydratation
  - o impotence fonctionnelle
  - o clinostatisme (« syndrome de glissement »)
- forme exceptionnelle : méningo-encéphalite ou trouble neurologique, hépatite, atteinte cutanée (exanthème vésiculopapuleux), myocardite ;
- décompensation d'une comorbidité : cardiaque, rénale, hépatique, diabétique ;
- complications iatrogènes ;
- impossibilité de maintien à domicile.

Certaines personnes présentent un terrain à risque de complication et nécessitent une surveillance renforcée et des conseils spécifiques [86] :

- femmes enceintes
- nouveaux-nés

- personnes âgées
- immunodéprimés
- insuffisants cardiaques, rénaux, hépatiques, diabétiques
- patients traités par antihypertenseurs inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone chez qui il faudra éviter la prescription d'AINS, rechercher une déshydratation extracellulaire, une hypotension artérielle, une tachycardie [82,85].

## **IX- Prévention**

Il n'existe à ce jour pas de vaccin contre le Zika mais la course à sa fabrication est lancée, comme le montre le laboratoire français Sanofi-Pasteur, qui espère en mettre un place dans un avenir proche [87–89].

La prévention de l'infection passe essentiellement par la lutte antivectorielle afin de rompre la chaîne de transmission du ZIKV. Elle nécessite une coopération globale entre la lutte antivectorielle au niveau individuel et communautaire.

Les moustiques associés au ZIKV étant actifs à la fois le jour et la nuit avec néanmoins des piqûres plus fréquentes le matin et en fin d'après-midi, il conviendra au niveau individuel de :

- porter de vêtements longs et clairs
- utiliser des répulsifs cutanés
- utiliser de moustiquaires, de préférence imprégnées
- imprégner tissus et vêtements par un insecticide

Ces mesures s'adressent aux personnes se rendant, vivant, ou revenant d'une zone où circule le virus [90].

Les femmes enceintes font également l'objet de recommandations spécifiques afin d'éviter au maximum les troubles du développement neurologique fœtal : il leur est conseillé d'éviter de se rendre en zone d'épidémie de fièvre Zika et de se protéger par tous les moyens disponibles contre les piqûres de moustiques, particulièrement au cours des deux premiers trimestres de la grossesse [79,91].

Au niveau communautaire, la prévention a pour objectif principal de réduire le nombre de moustiques en diminuant le nombre de sites de ponte (soucoupes de plantes, fossés, réservoirs d'eau, pneus abandonnés) en les asséchant, en les isolant ou en les traitant par des insecticides [48,92]. D'autre mesure telle que la pulvérisation d'insecticides à bord des avions en provenance des zones où le virus circule sont mises en place par l'OMS [93].

Ces mesures sont détaillées dans l'alerte épidémiologique sur les l'infection à ZIKV publiées en mai 2015 par l'Organisation panaméricaine de la santé [91]. Elles ne sont par ailleurs pas spécifiques du Zika.

## II- Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective lors de l'épidémie de Zika survenue en Polynésie française entre octobre 2013 et mai 2014.

La Polynésie française est formée de 118 îles réparties en cinq archipels (îles de la Société, Australes, Tuamotu, Gambier et Marquises) (figure 15).

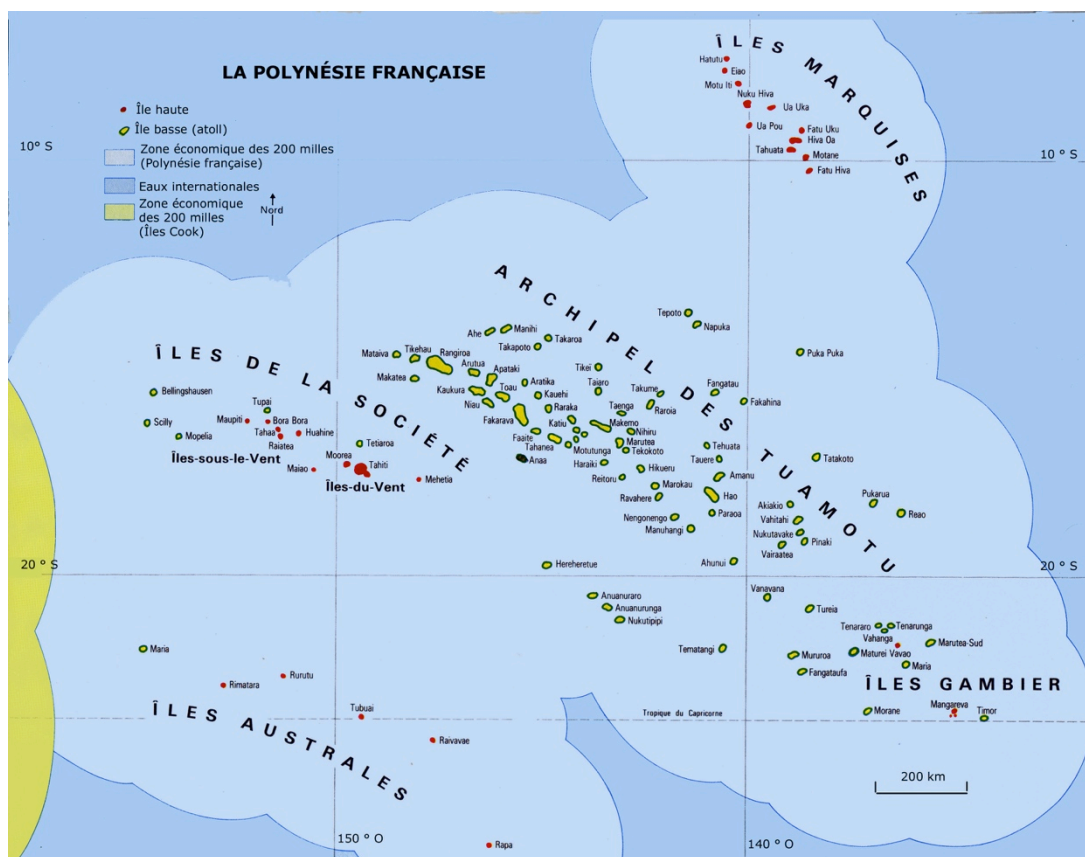


Figure 15: carte de la Polynésie française [95]

Nous avons réalisé une étude prospective lors de l'épidémie de Zika survenue en Polynésie française entre octobre 2013 et mai 2014.

Lors de cette épidémie, une définition de cas avait été établie par le Bureau de veille sanitaire de Tahiti afin d'aider les médecins du réseau Sentinelles élargi<sup>4</sup> (RSE) à établir un diagnostic d'infection par le ZIKV (figure 16).

**Définition d'un cas suspect d'infection par le virus Zika**  
Exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre même modérée.  
Et, au moins deux signes parmi les signes suivants :  
- hyperhémie conjonctivale  
- arthralgies  
- myalgies  
en l'absence d'autres étiologies.

**Figure 16** : définition d'un cas suspect de Zika en Polynésie française

Les patients répondant à cette définition étaient prélevés par les médecins du réseau Sentinelles d'un échantillon de sang et/ou de salive. L'ARN viral était extrait d'un échantillon de 200 µL de sang et/ou de salive en utilisant le système d'extraction Easymag® (bioMérieux, France). La RT-PCR était effectuée sur un analyseur de PCR en temps réel CFX Biorad® en utilisant deux amorces en temps réel et une sonde d'amplification fixe spécifique du ZIKV [96]. La sensibilité du dosage était contrôlée par l'amplification des dilutions en série d'un transcrit d'ARN synthétique qui couvre la région ciblée par les ensembles de deux amorces/sonde. Un échantillon était considéré comme positif lorsque l'amplification montrait un seuil de cycle (Ct) <38,5. Toutefois, afin d'éviter des résultats faussement négatifs en raison de la mise en commun, chaque échantillon montrant une valeur Ct <40 avec au moins une amorce/sonde réglée était contrôlée par RT-PCR.

Durant cette période, sur 885 patients suspects d'une infection par ZIKV déclarés par le réseau Sentinelles, 1067 prélèvements ont été effectués et un peu plus de la moitié d'entre eux (52 %) étaient positifs. Ce sont au total 383 patients

---

<sup>4</sup> Réseau Sentinelles élargi : en moyenne 102 acteurs de santé participant au RSE contre 25 pour le RS.

consécutifs qui ont été inclus entre octobre 2013 et mai 2014 sur l'ensemble du territoire polynésien. Le critère d'inclusion obligatoire principal était un diagnostic de Zika confirmé par PCR sanguine et/ou salivaire.

Les données épidémiologiques initiales (J+0) ont été recueillies par les médecins prescripteurs à l'aide d'un formulaire (annexe 1) réalisé par le réseau Sentinelles associé au Bureau de veille sanitaire. Les informations concernant l'évolution de la maladie étaient recueillies par entretiens téléphoniques directement auprès du patient, à son domicile ou par téléphone à J+20 (annexe 2) puis à J+60 (annexe 3).

Une analyse statistique descriptive a dans un premier temps été réalisée. Dans un deuxième temps, après avoir vérifié que l'ensemble des conditions d'applications était respecté (normalité des données et taille des échantillons entre autre) l'analyse de la durée des symptômes en fonction du sexe et de l'âge a été réalisée à l'aide de modèles linéaires, du test de Kruskal Wallis et de Wilcoxon Mann Witney ; la présence des symptômes en fonction du sexe et de l'âge a été comparée grâce aux tests de Chi<sup>2</sup> (et Fisher), ainsi que du test de Wilcoxon Mann Witney. L'ensemble des tests statistiques a été réalisé grâce au programme statistique R (version 3.2.2) et du logiciel Excel 2016®.

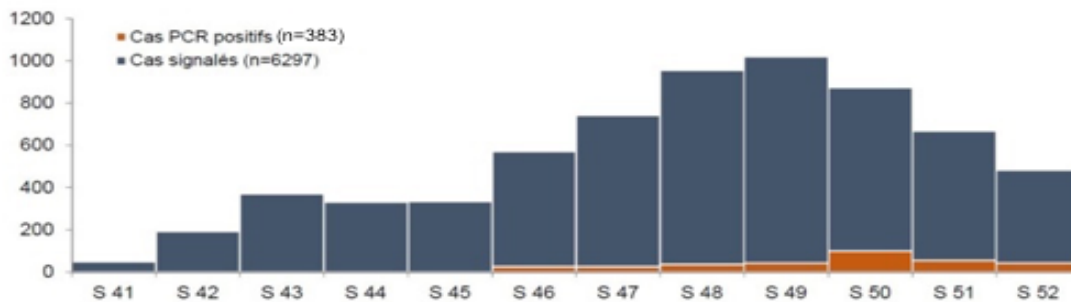
### III- Résultats

#### III1- Population

##### III1a- Nombre de patients inclus durant la période de l'étude

Parmi les 383 cas confirmés par PCR, 299 ont été inclus dans notre étude. Nous avons exclu 84 patients qui ont été perdus de vue de ceux-ci durant la période de recueil des données.

La figure 17 montre le nombre de cas signalés et confirmés de Zika par semaine en Polynésie française sur les premières semaines de l'épidémie.



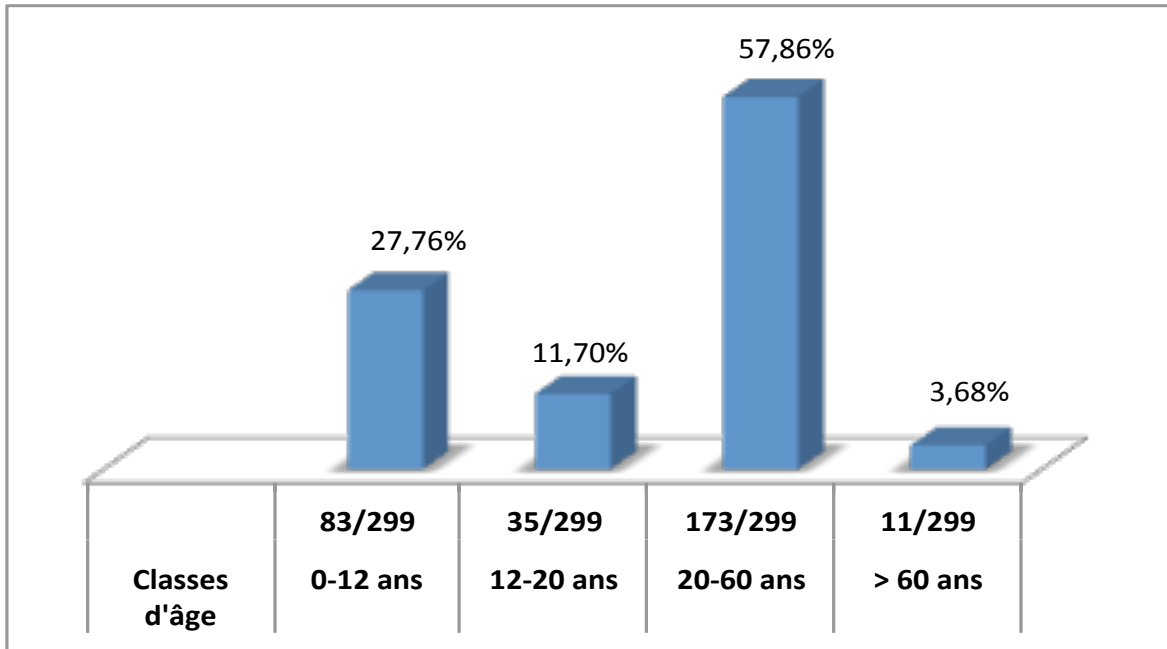
**Figure 17 :** nombre de cas signalés et confirmés de Zika par semaine en Polynésie française – octobre à décembre 2013 – N=6630

##### III1b- Données démographiques

Notre cohorte était constituée de 93 hommes et 206 femmes (sex ratio=0,45).

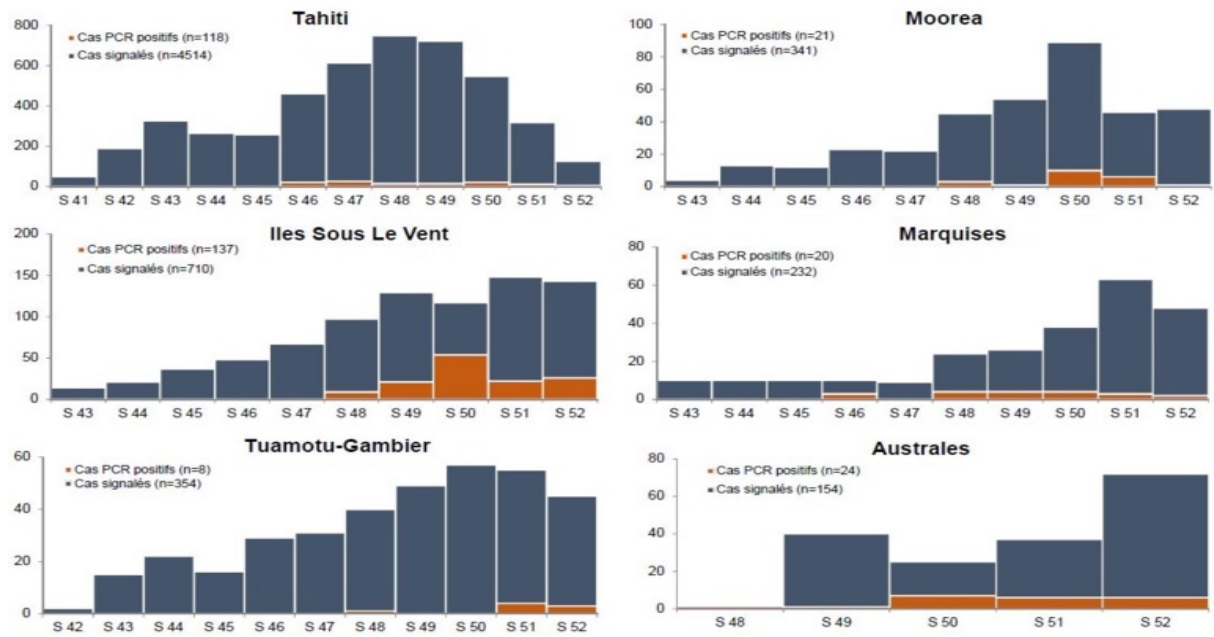


L'âge moyen de la population de notre échantillon était de 27 ans (ET=18,48). La figure 18 montre la répartition selon l'âge de nos patients. Pour chaque classe d'âge, on observait une répartition globalement stable d'hommes (1/3) et de femmes (2/3).



**Figure 18** : répartition des patients selon l'âge

Les patients résidaient aux îles du Vent (43 %, n=129), aux îles Sous-le-Vent (42 %, n=125), aux Australes (7 %, n=21), aux Marquises (7 %, n=21) et aux Tuamotu (1 %, n=3). La figure 19 met en parallèle le nombre de cas confirmés inclus dans notre étude et le nombre de cas signalés par le RSE.



**Figure 19 :** nombre de cas de fièvre Zika dans les différents archipels, cas confirmés et cas signalés

### III2- Aspect clinique

La symptomatologie habituellement décrite au cours d'une infection par ZIKV avait été dressée (annexes 1, 2 et 3) et les patients étaient interrogés sur la présence, ou non, de ces symptômes. Le tableau 4 présente par ordre de fréquence ces symptômes avec pour chacun d'entre eux le nombre de patient les ayant présenté.

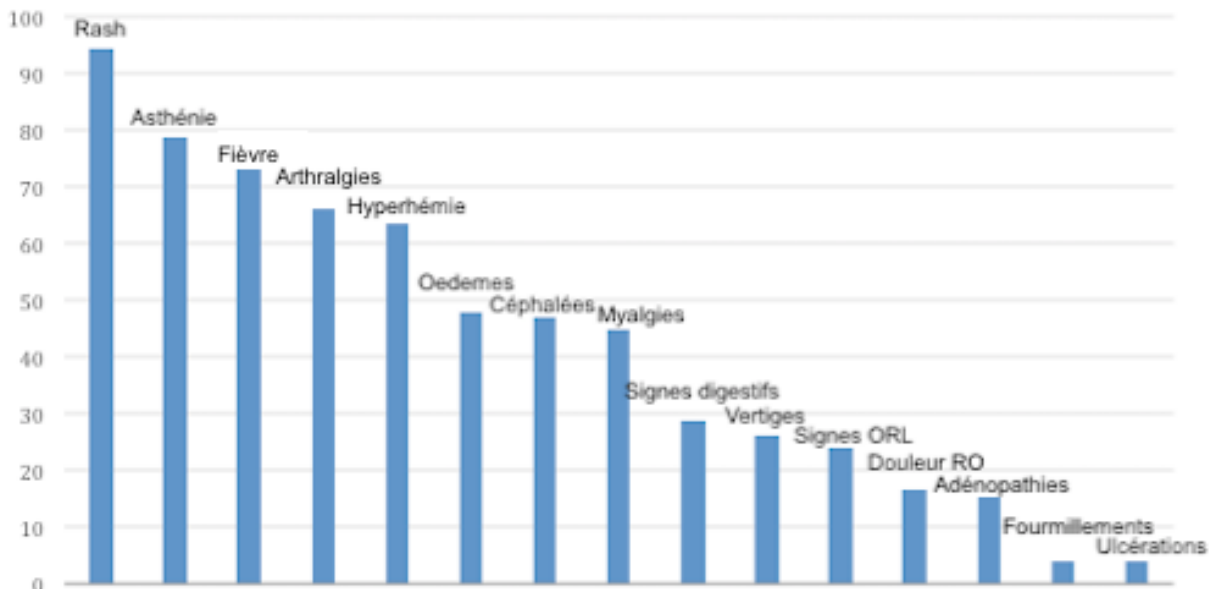
| Symptômes                | n/299 (%)    |
|--------------------------|--------------|
| Rash                     | 282 (93,1 %) |
| Asthénie                 | 235 (77,6 %) |
| Fièvre                   | 219 (72,3 %) |
| Arthralgies              | 198 (66,2 %) |
| Hyperhémie conjonctivale | 190 (62,7 %) |
| Œdèmes                   | 143 (47,2 %) |
| Céphalées                | 140 (46,2 %) |

|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| Myalgies                  | 134 (44,2 %) |
| Signes digestifs          | 86 (28,4 %)  |
| Vertiges                  | 78 (25,7 %)  |
| Signes ORL                | 71 (23,4 %)  |
| Douleurs rétro-orbitaires | 50 (16,5 %)  |
| Adénopathies              | 45 (14,9 %)  |
| Ulcérations               | 12 (4,0 %)   |
| Dysesthésies              | 12 (4,0 %)   |

**Tableau 4** : récapitulatif du nombre de patients sur l'échantillon de 299 à avoir présenté chacun des symptômes

L'asthénie, la fièvre, les arthralgies, l'hyperhémie conjonctivale et surtout le rash cutané étaient les signes cliniques les plus fréquemment observés, dans plus de la moitié des cas chacun. Les autres symptômes semblaient moins fréquents voire rares (figure 20).

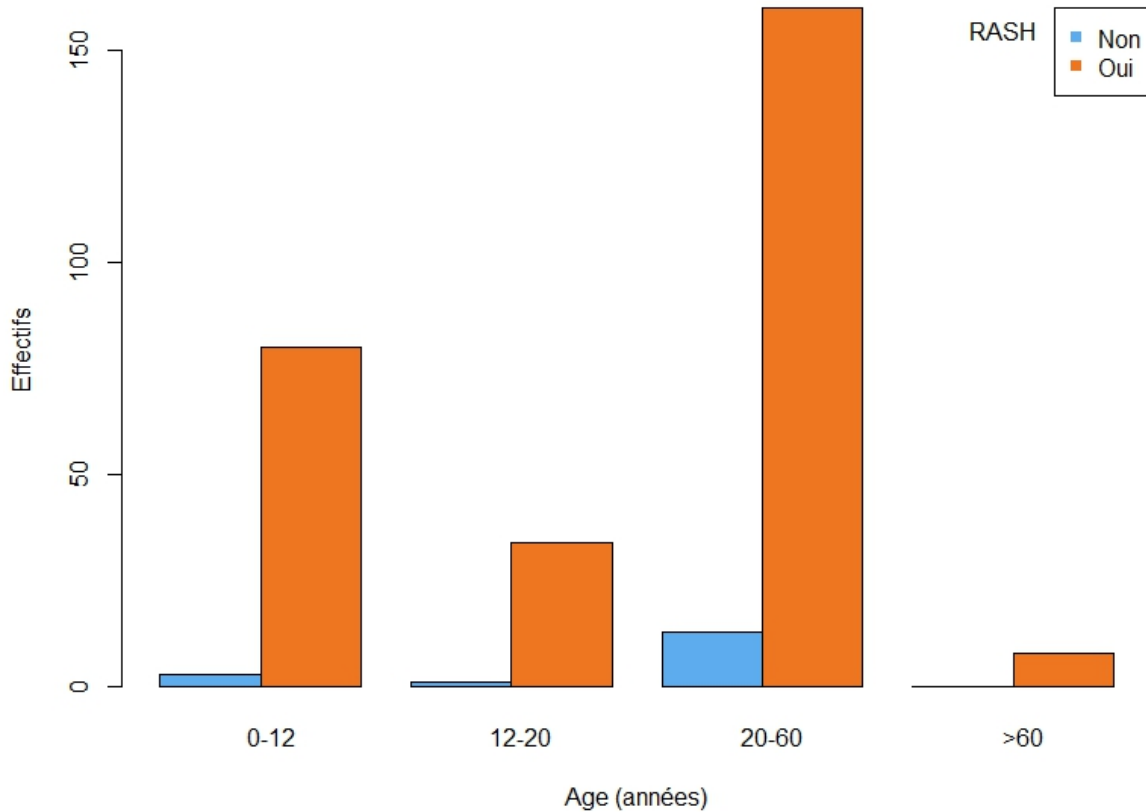
### Signes Cliniques



**Figure 20** : fréquence décroissante des symptômes décrits chez les patients

### III2a- Rash

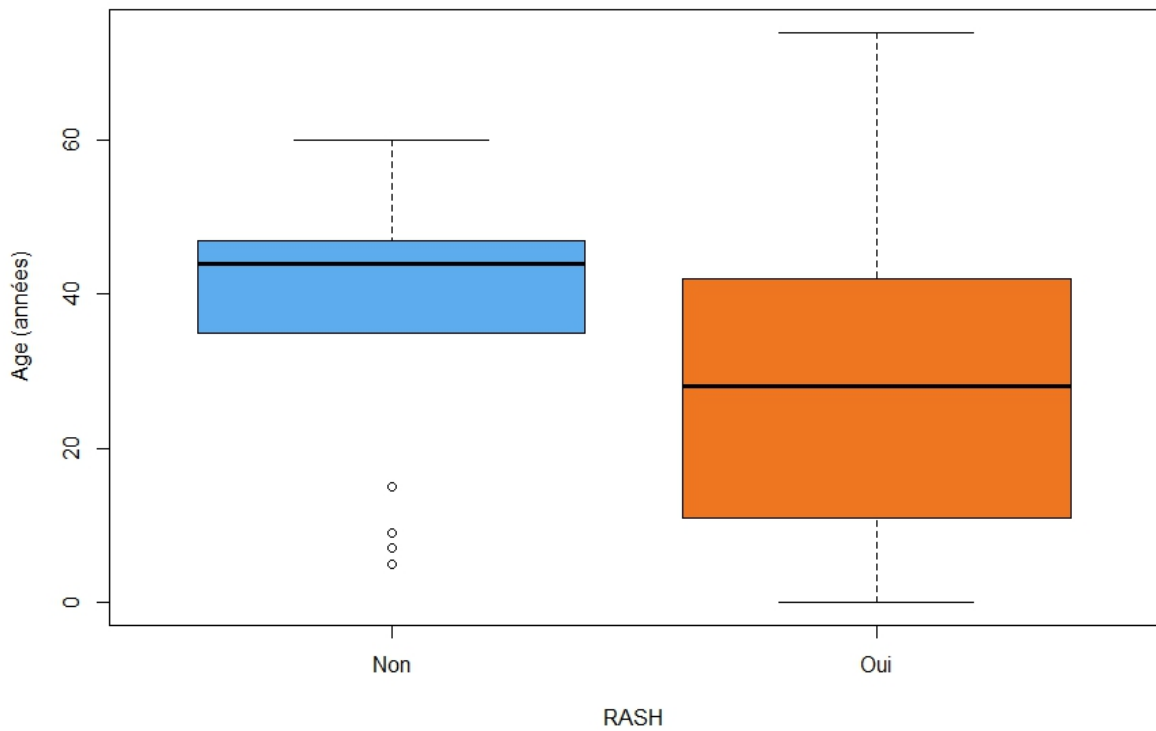
Le rash cutané était observé dans 93,1 % des cas et deux tiers d'entre eux étaient des femmes (69 %). Le rash touchait 91,9 % des 0-12 ans, 87,2 % des 12-20 ans, 90,4 % des 20-60 ans et 66,6 % des plus de 60 ans (figure 21).



**Figure 21 :** répartition du rash en fonction de la classe d'âge

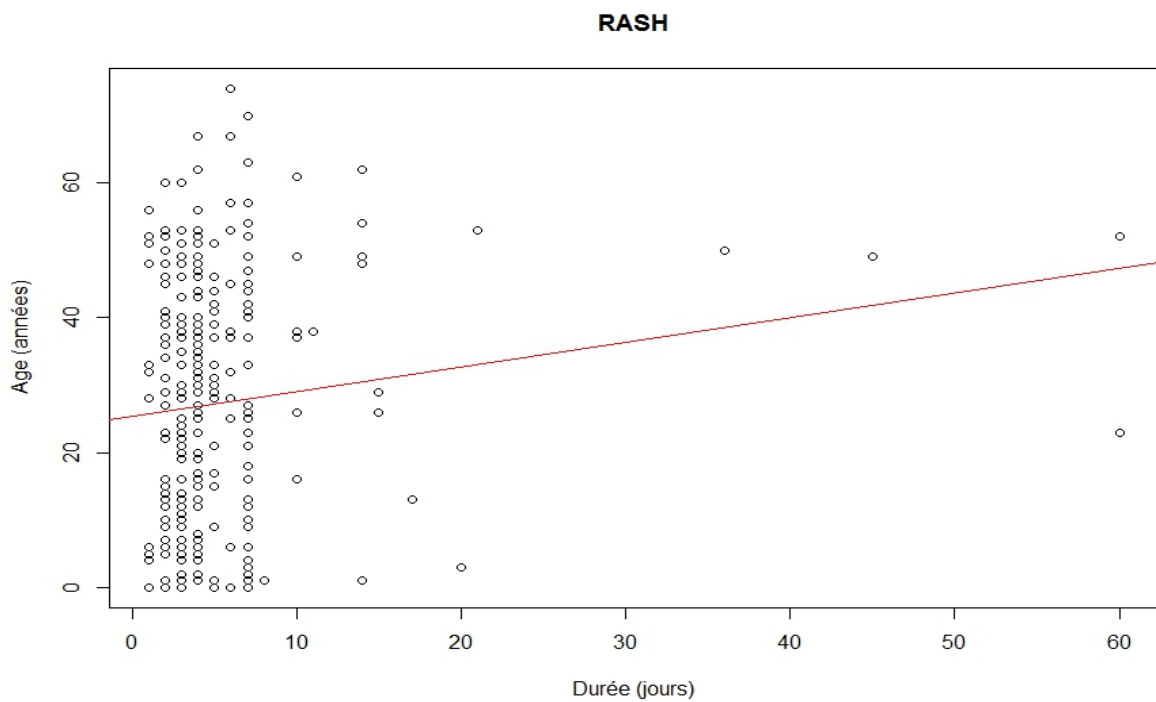
Le rash apparaissait en moyenne à 1,7 jours (ET=1,33) et durait en moyenne 5,2 jours (ET=6,28).

La présence d'un rash cutané était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,70$ ) mais était corrélée de manière significative à l'âge ( $p=0,02$ ) (figure 22).



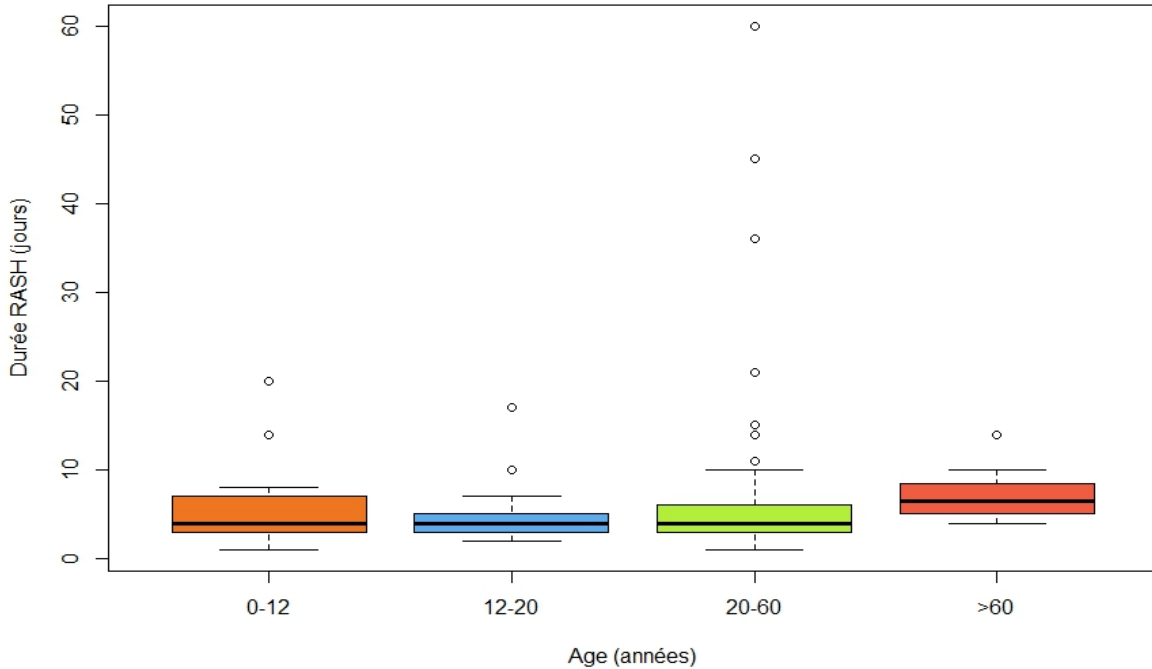
**Figure 22 :** présence du rash selon l'âge du patient

La durée du rash était quant à elle non corrélée au sexe ( $p=0,26$ ) mais corrélée à l'âge ( $p=0,037$ ) (figure 23).



**Figure 23 :** durée du rash selon l'âge du patient

L'analyse par classe d'âge montre que la durée du rash n'augmente pas en fonction de l'âge (figure 24).



**Figure 24 :** durée du rash selon la classe d'âge

Le tableau 5 résume les caractéristiques du rash lié au Zika.

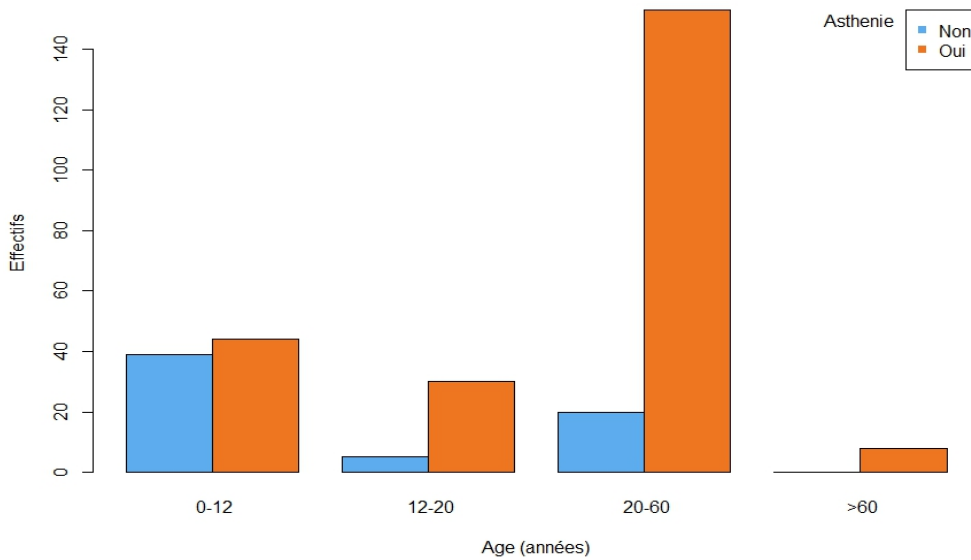
|      | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|------|--------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Rash | 282 (93,1 %) | 1,74 (ET=1,33)                    | 5,26 (ET=6,28)         | p=0,70              | <b>p=0,02</b>       | p=0,26                          | <b>p=0,03</b>                   |

**Tableau 5 :** résumé des caractéristiques du rash lié au Zika

### III2b- Asthénie

L'asthénie était observée chez près des trois quarts des patients (77,6 %), deux tiers d'entre eux étaient des femmes (67 %). L'asthénie touchait

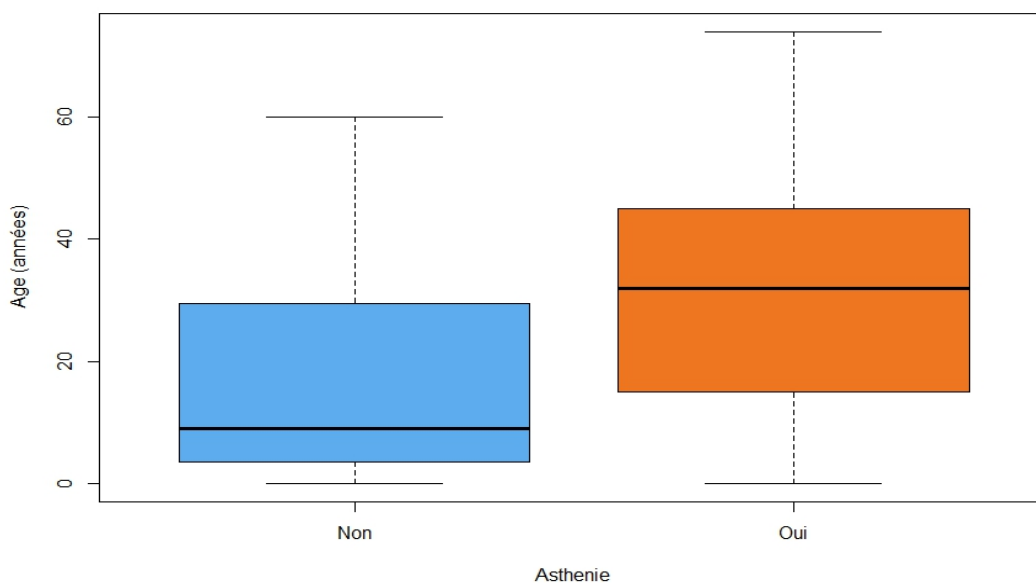
50,6 % des 0-12 ans, 76,9 % des 12-20 ans, 86,4 % des 20-60 ans et 33,3 % des plus de 60 ans (figure 25).



**Figure 25 :** répartition de l'asthénie en fonction de la classe d'âge

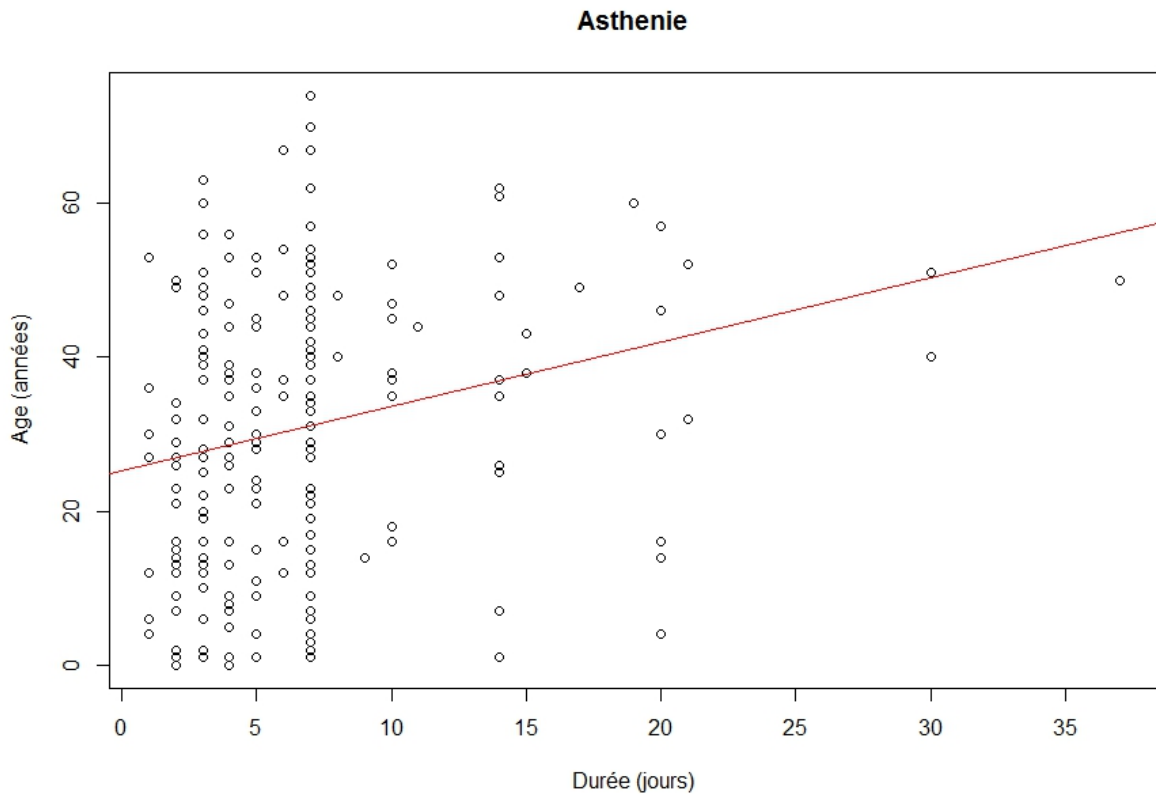
L'asthénie apparaissait en moyenne à 1,15 jours (ET=0,59) et durait en moyenne 6,52 jours (ET=5,14).

La présence d'une asthénie était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,23$ ) mais elle était corrélée de manière significative à l'âge ( $p=5,5 \times 10^{-8}$ ) (figure 26).



**Figure 26 :** répartition de l'asthénie en fonction de l'âge

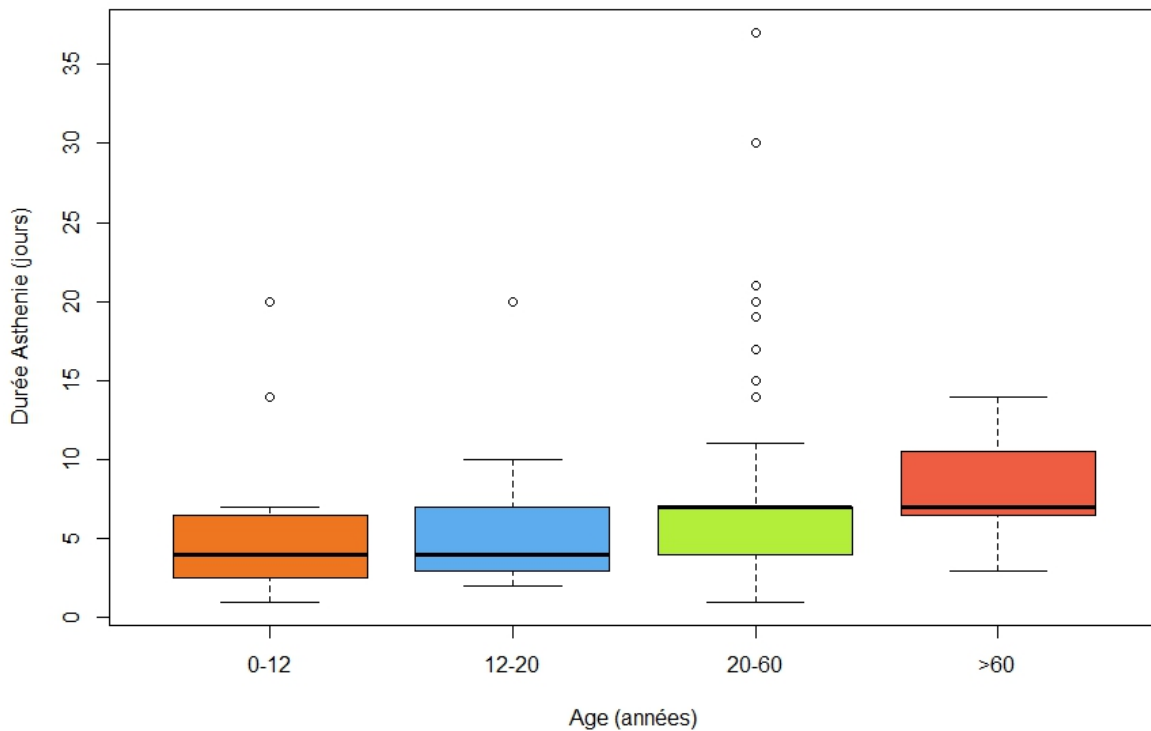
La durée de l'asthénie était également non corrélée au sexe ( $p=0,70$ ) mais corrélée significativement à l'âge ( $p=10^{-4}$ ) (figure 27).



**Figure 27 :** durée de l'asthénie en fonction de l'âge

L'analyse par classe d'âge montre que la durée de l'asthénie augmente en fonction de l'âge (figure 28).





**Figure 28 :** durée de l’asthénie en fonction des classes d’âge

Le tableau 6 résume les caractéristiques de l’asthénie liée au Zika.

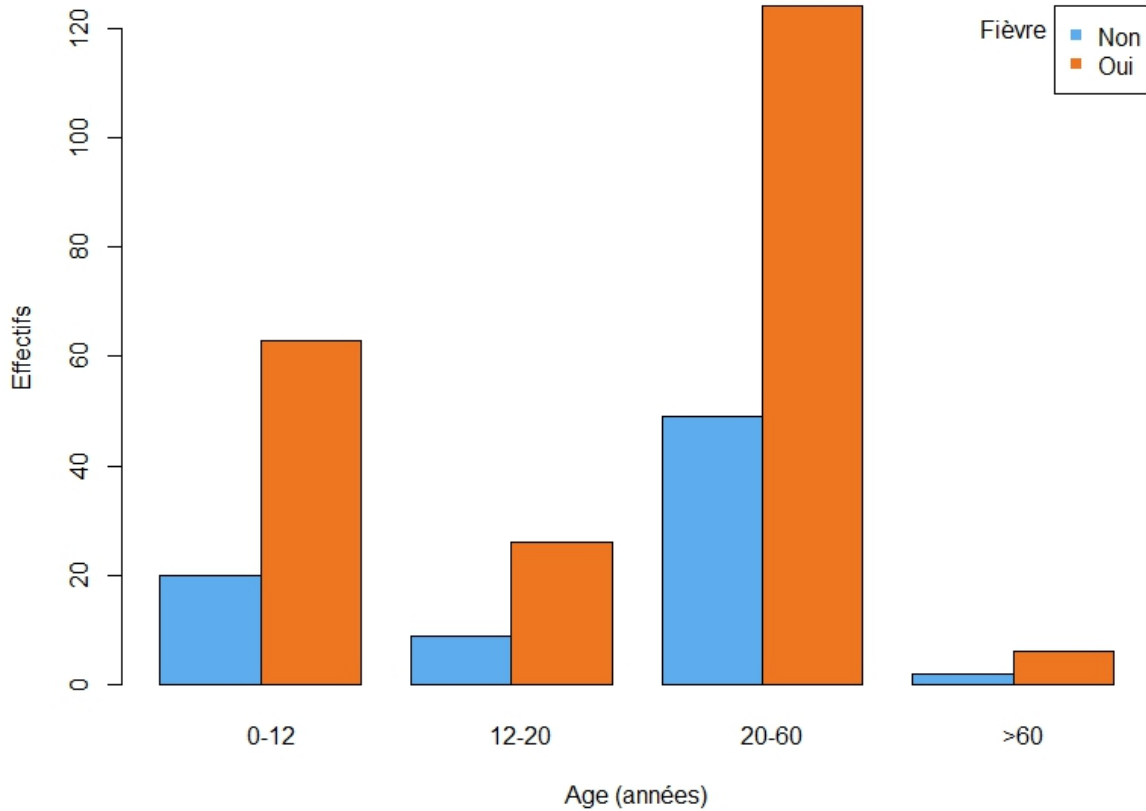
|          | N (%)        | Délai moyen d’apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l’âge          | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l’âge |
|----------|--------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Asthénie | 235 (77,6 %) | 1,15 (ET=0,59)                    | 6,52 (ET=5,14)         | p=0,23              | <b>p=5,5x10<sup>-8</sup></b> | p=0,70                          | <b>p=10<sup>-4</sup></b>        |

**Tableau 6 :** résumé des caractéristiques de l’asthénie liée au Zika

### III2c- Fièvre

La fièvre était observée chez près des trois quarts des patients (72,3 %) et les deux tiers d’entre eux étaient des femmes (63 %). La fièvre touchait 72,4 % des 0-12

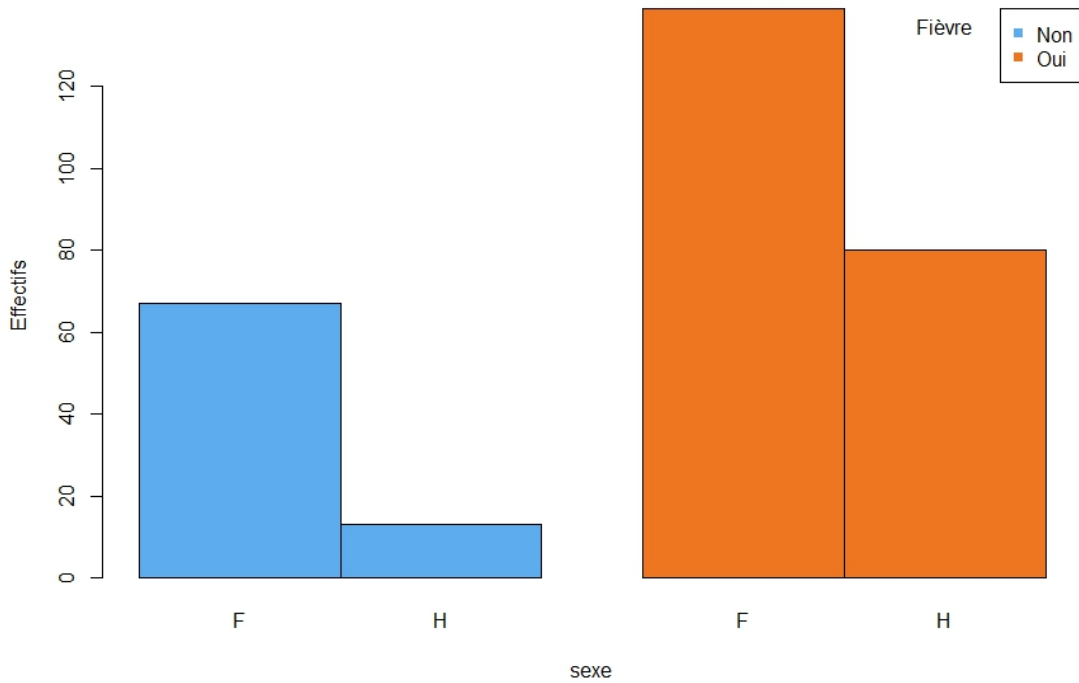
ans, 66,6 % des 12-20 ans, 70,0 % des 20-60 ans et 50,0 % des plus de 60 ans (figure 29).



**Figure 29** : répartition de la fièvre en fonction de la classe d'âge

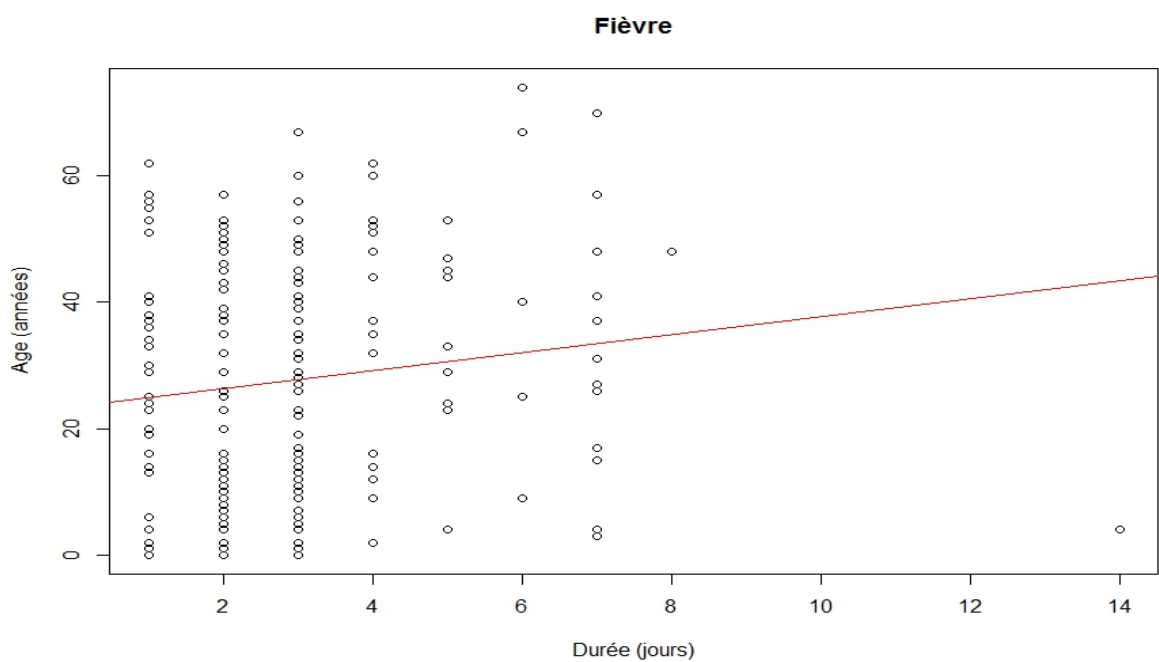
La fièvre apparaissait en moyenne à 1,2 jours (ET=0,77) et durait en moyenne 2,9 jours (ET=1,77).

La présence de la fièvre était non corrélée de façon significative à l'âge ( $p=0,59$ ) mais était corrélée de manière significative au sexe ( $p=7 \times 10^{-4}$ ) (figure 30).



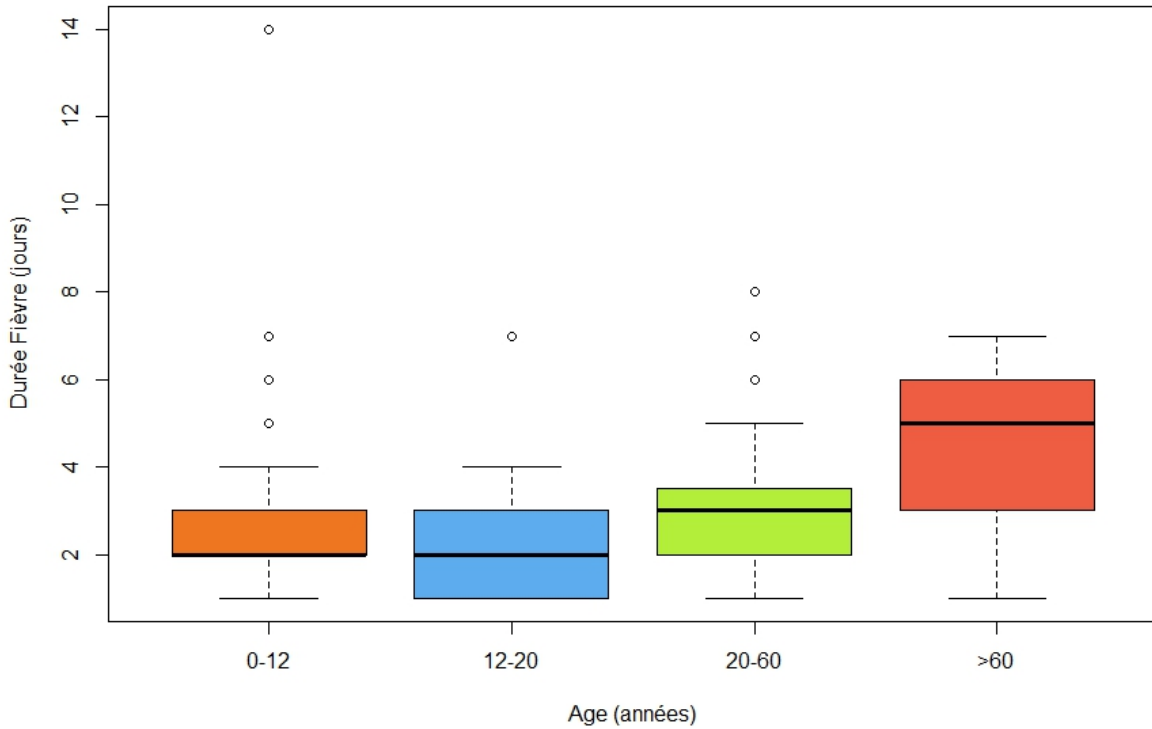
**Figure 30 :** présence de la fièvre selon le sexe

La durée de la fièvre était en revanche non corrélée au sexe ( $p=0,19$ ) mais corrélée à l'âge ( $p=0,049$ ) (figure 31).



**Figure 31 :** durée de la fièvre selon l'âge

L'analyse par classe d'âge montre que la durée de la fièvre augmente en fonction de l'âge à partir de l'âge de 20 ans (figure 32).



**Figure 32** : durée de la fièvre selon les classes d'âge

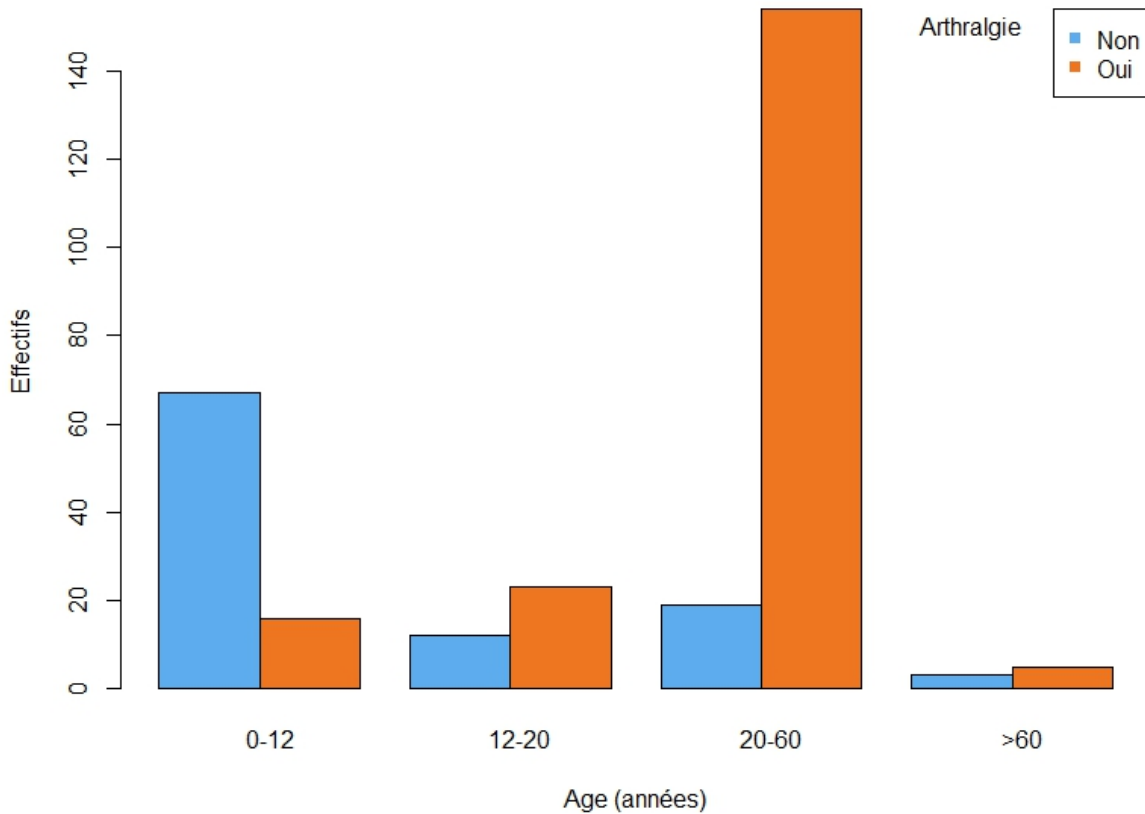
Le tableau 7 résume les caractéristiques de la fièvre liée au Zika.

|        | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe  | Corrélation à l'âge | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|--------|--------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Fièvre | 219 (72,3 %) | 1,24 (ET=0,77)                    | 2,9 (ET=1,77)          | $p=7 \times 10^{-4}$ | $p=0,59$            | $p=0,19$                        | $p=0,049$                       |

**Tableau 7** : résumé des caractéristiques de la fièvre liée au Zika

### III2d- Arthralgies

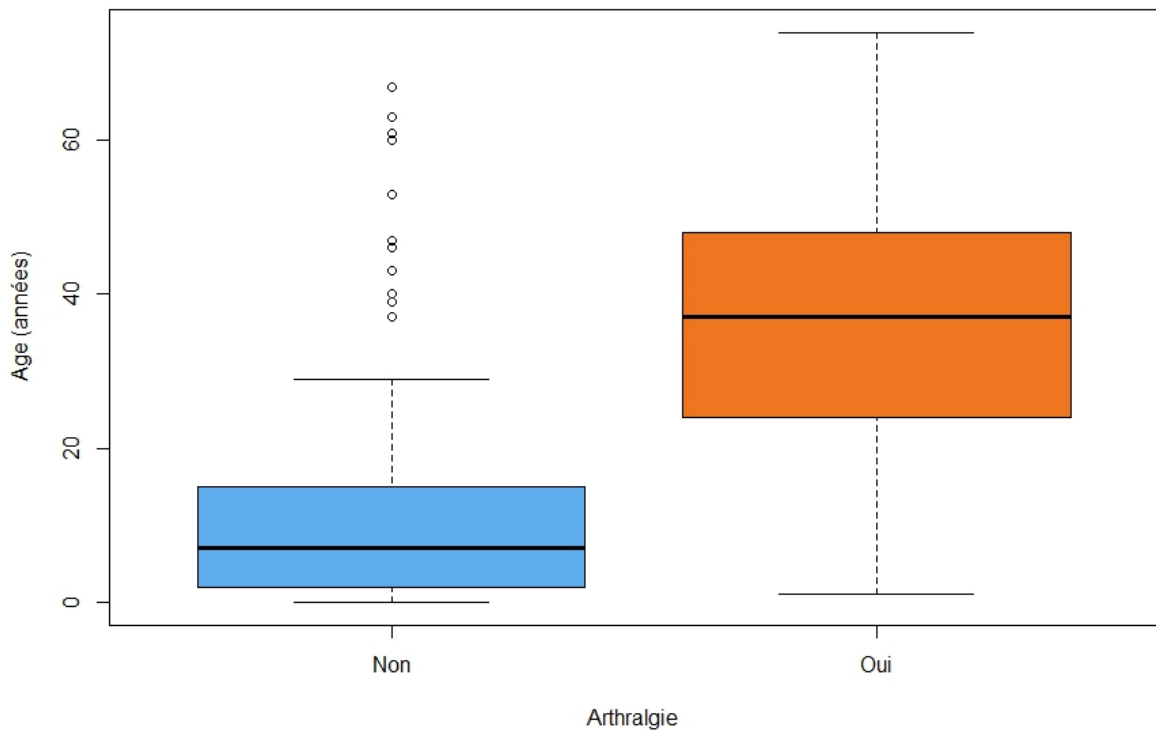
Les arthralgies étaient observées dans deux tiers des cas (66,2 %), 71 % étaient des femmes. Les arthralgies touchaient 18,4 % des 0-12 ans, 59,0 % des 12-20 ans, 87,0 % des 20-60 ans et 41,6 % des plus de 60 ans (figure 33).



**Figure 33** : répartition des arthralgies en fonction de la classe d'âge

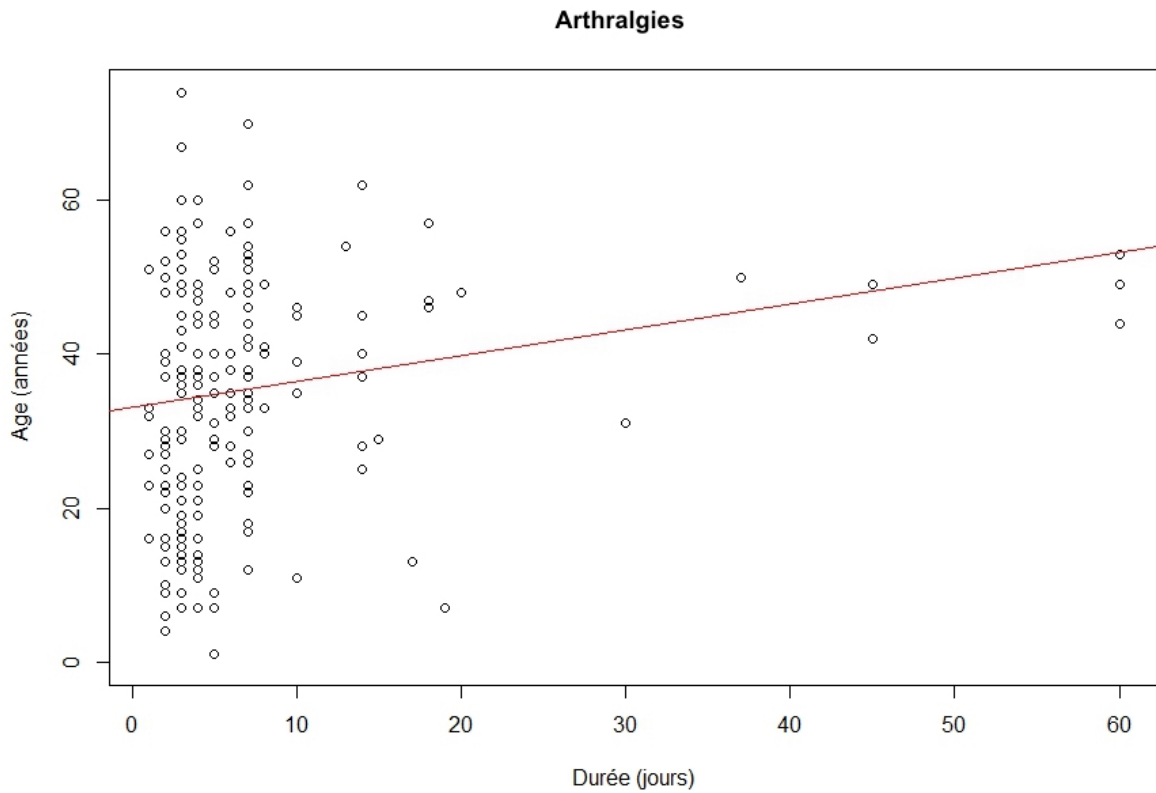
Les arthralgies apparaissaient en moyenne à 1,8 jours (ET=1,33) et duraient en moyenne 6,8 jours (ET=8,96).

La présence des arthralgies était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,34$ ) mais était en revanche corrélée de manière significative à l'âge ( $p=2 \times 10^{-16}$ ) (figure 34).



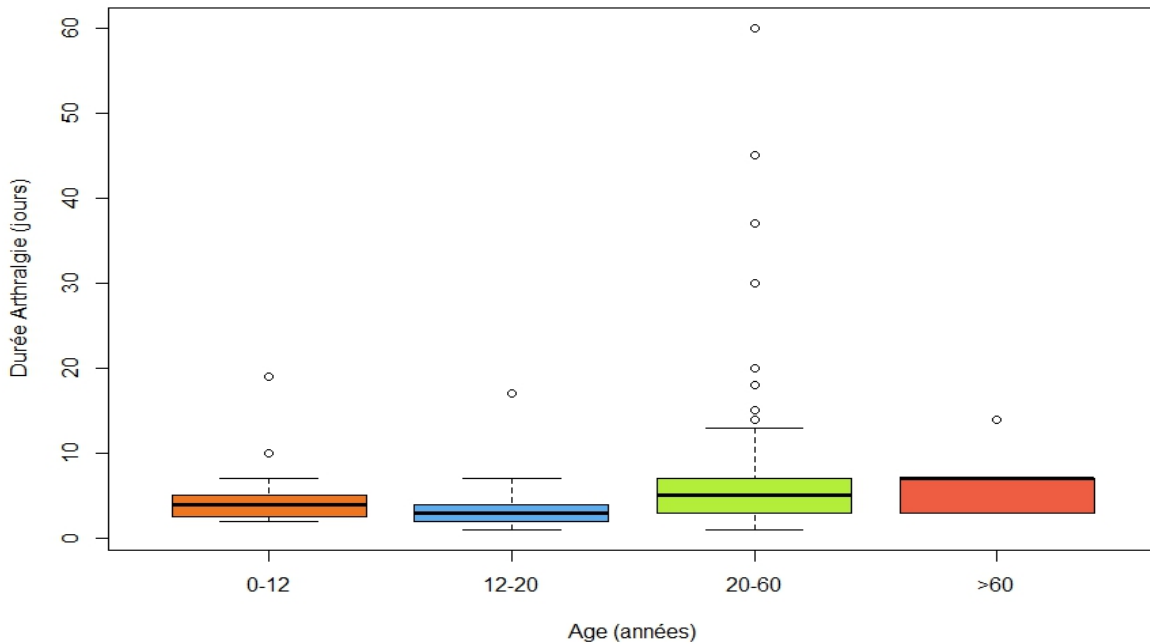
**Figure 34** : présence des arthralgies selon l'âge

La durée des arthralgies était également non corrélée au sexe ( $p=0,16$ ) mais corrélée à l'âge ( $p=4 \times 10^{-3}$ ) (figure 35).



**Figure 35** : durée des arthralgies selon l'âge

L'analyse par classe d'âge montre que la durée des arthralgies n'augmente pas en fonction de l'âge (figure 36).



**Figure 36 :** durée des arthralgies selon la classe d'âge

Le tableau 8 résume les caractéristiques des arthralgies liées au Zika.

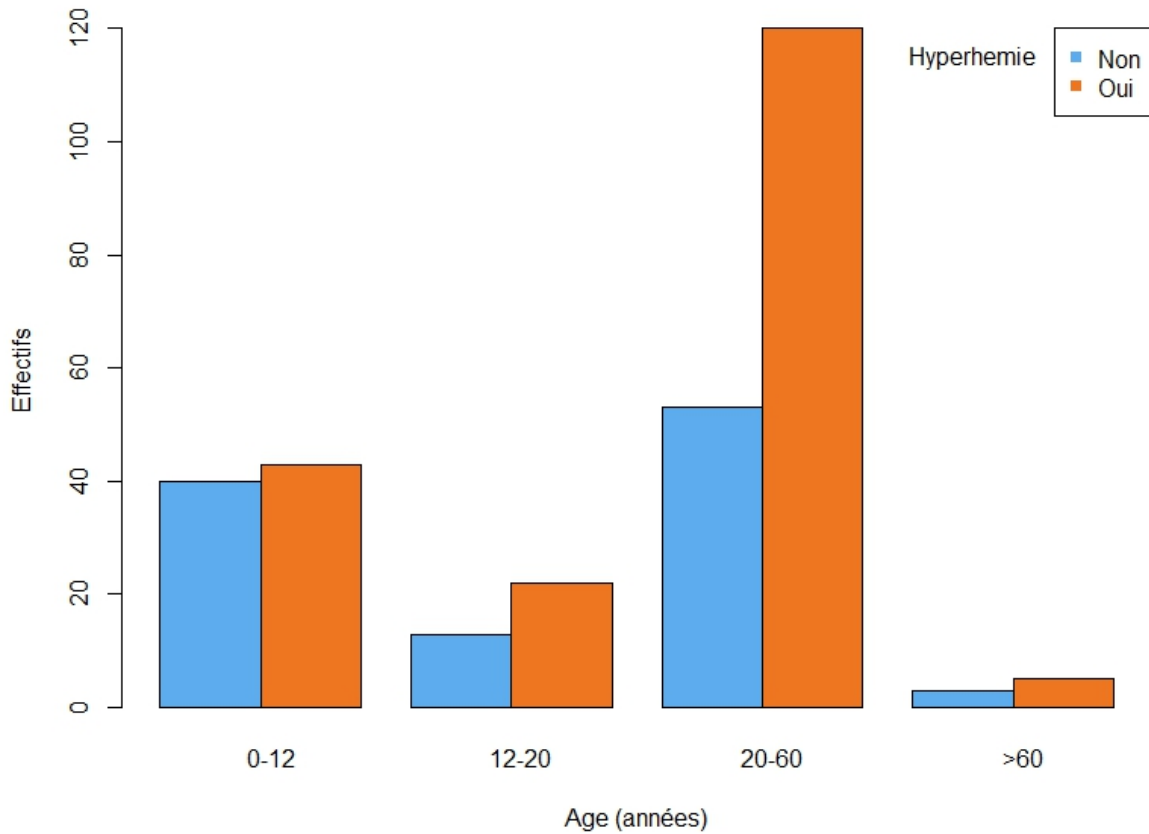
|             | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge         | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|-------------|--------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Arthralgies | 198 (66,2 %) | 1,8 (ET=1,33)                     | 6,83 (ET=8,96)         | p=0,34              | <b>p=2x10<sup>-16</sup></b> | p=0,16                          | <b>p=4x10<sup>-3</sup></b>      |

**Tableau 8 :** résumé des caractéristiques des arthralgies liées au Zika

### III2e- Hyperhémie conjonctivale

L'hyperhémie conjonctivale était observée dans 62,7 % des cas, deux tiers d'entre eux étaient des femmes (68 %). L'hyperhémie conjonctivale touchait 49,4 % des 0-12 ans, 56,4 % des 12-20 ans, 67,8 % des 20-60 ans et 41,7 % des plus de 60 ans (figure 37).

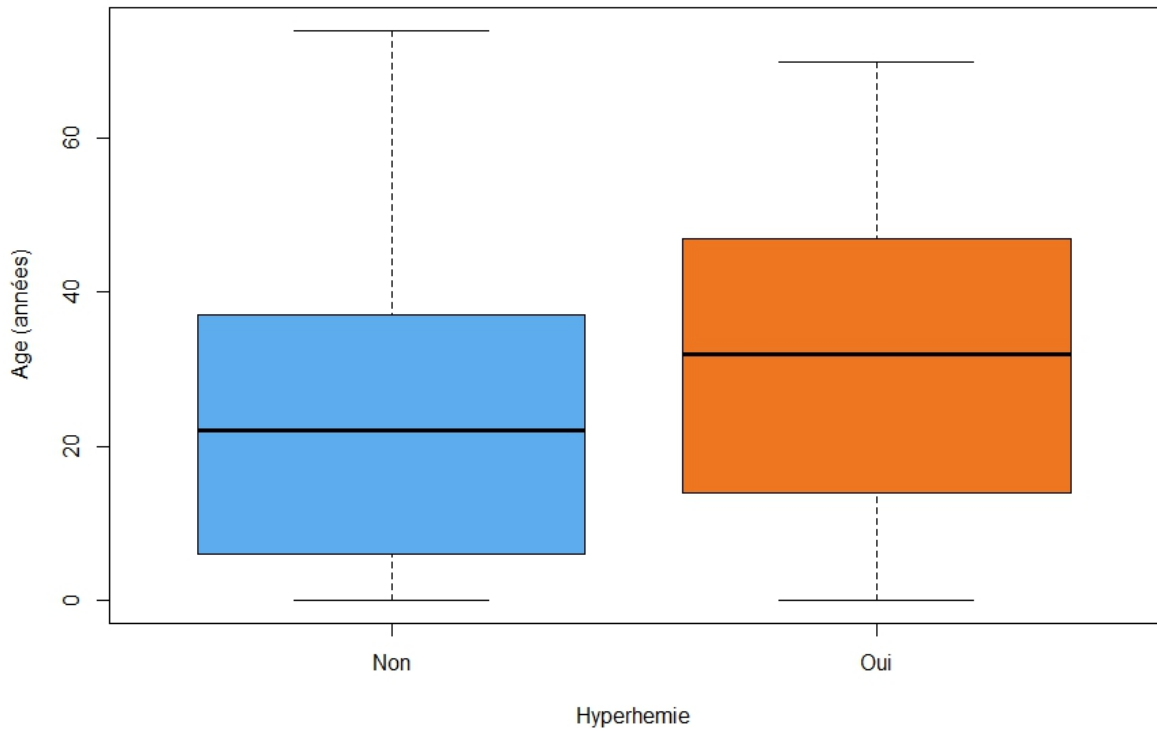




**Figure 37** : répartition de l'hyperhémie conjonctivale en fonction de la classe d'âge

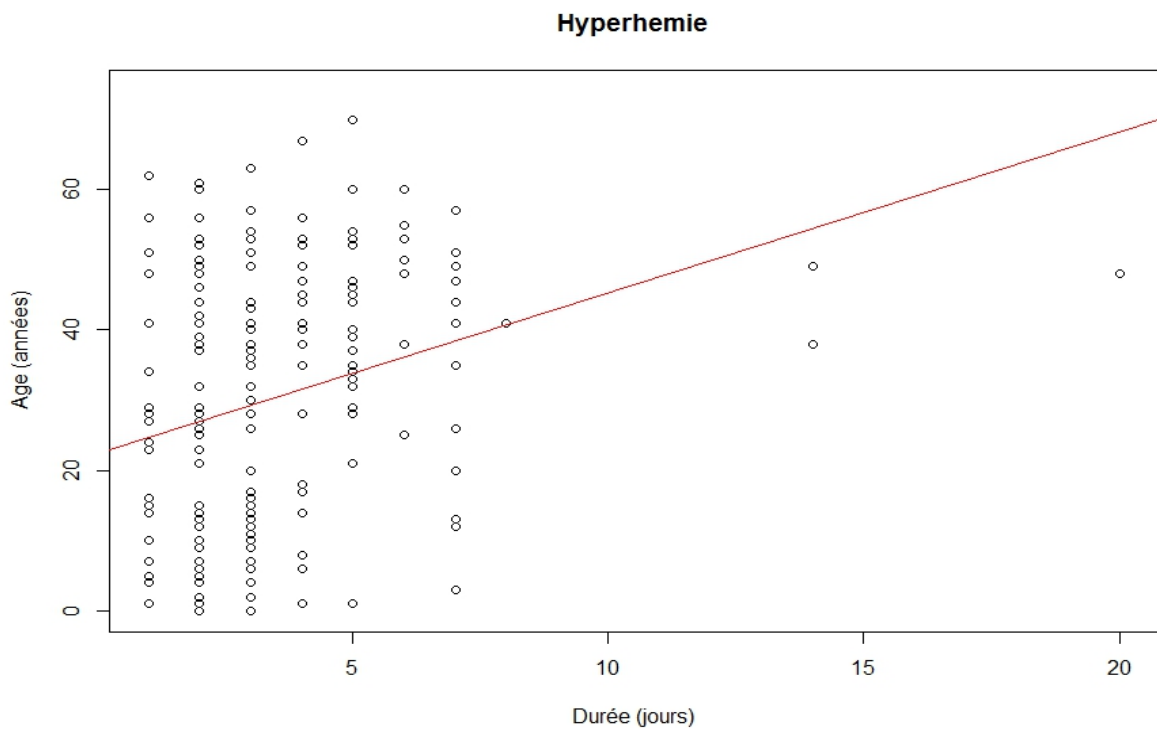
L'hyperhémie conjonctivale apparaissait en moyenne à 1,7 jours (ET=1,19) et durait en moyenne 3,4 jours (ET=2,55).

La présence de l'hyperhémie conjonctivale était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,81$ ) mais était corrélée significativement à l'âge ( $p=4 \times 10^{-4}$ ) (figure 38).



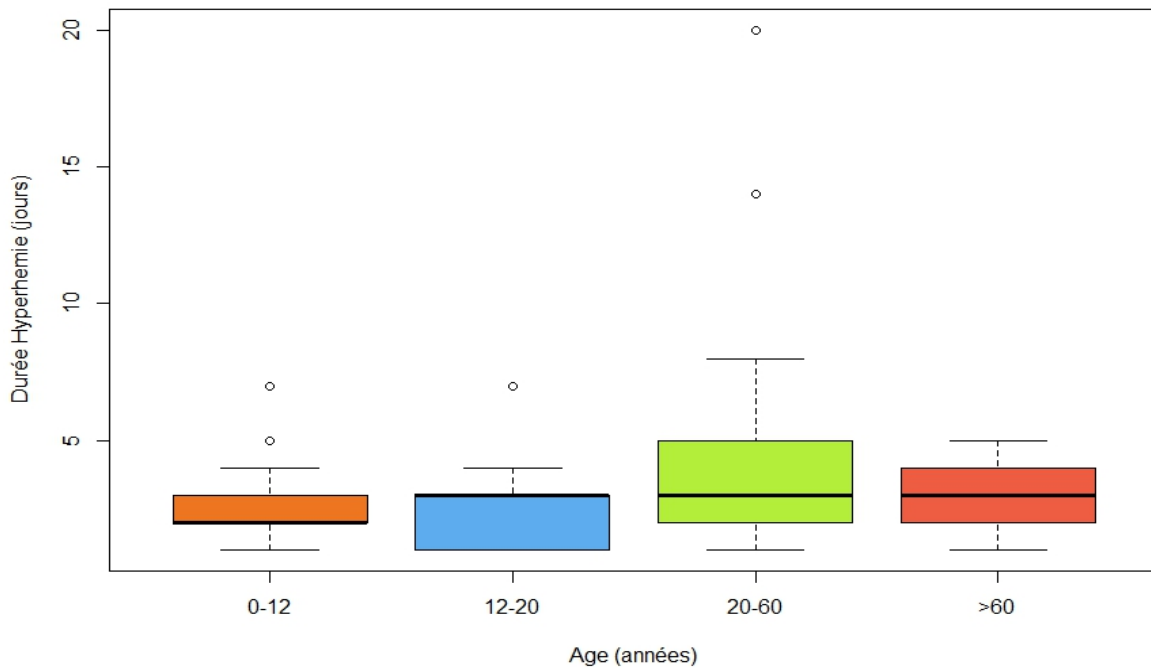
**Figure 38 :** présence de l'hyperhémie conjonctivale selon l'âge

La durée de l'hyperhémie conjonctivale était également non corrélée au sexe ( $p=0,97$ ) mais corrélée de manière significative à l'âge ( $p=8 \times 10^{-6}$ ) (figure 39).



**Figure 39 :** durée de l'hyperhémie selon l'âge du patient

L'analyse par classe d'âge montre que la durée de l'hyperhémie conjonctivale n'augmente pas en fonction de l'âge (figure 40).



**Figure 40 :** durée de l'hyperhémie conjonctivale selon les classe d'âge

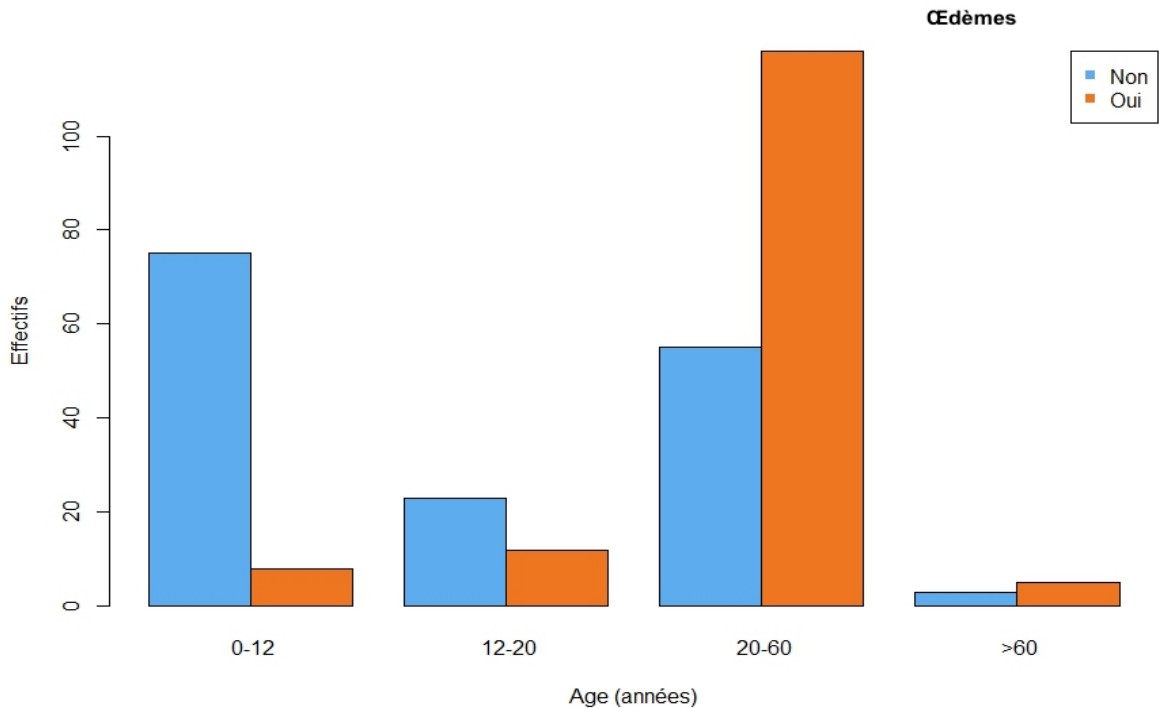
Le tableau 9 résume les caractéristiques de l'hyperhémie conjonctivale liée au Zika.

|                          | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge        | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|--------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Hyperhémie conjonctivale | 190 (62,7 %) | 1,70 (ET=1,19)                    | 3,47 (ET=2,55)         | p=0,81              | <b>p=4x10<sup>-4</sup></b> | p=0,97                          | <b>p=8x10<sup>-6</sup></b>      |

**Tableau 9 :** résumé des caractéristiques de l'hyperhémie conjonctivale liée au Zika

### III2f- Œdèmes

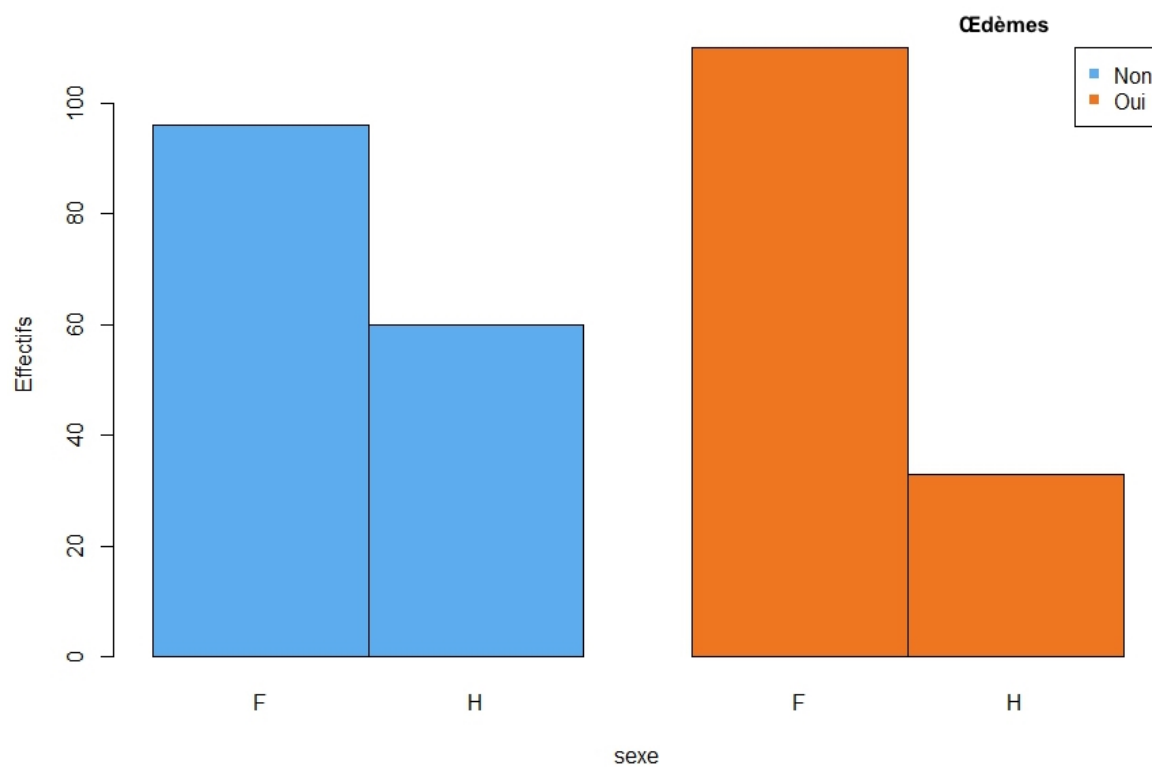
Les œdèmes étaient observés dans moins de la moitié des cas (47,2 %), 77% étaient des femmes. Les œdèmes touchaient 9,2 % des 0-12 ans, 30,7 % des 12-20 ans, 66,6 % des 20-60 ans et 41,6 % des plus de 60 ans (figure 41).



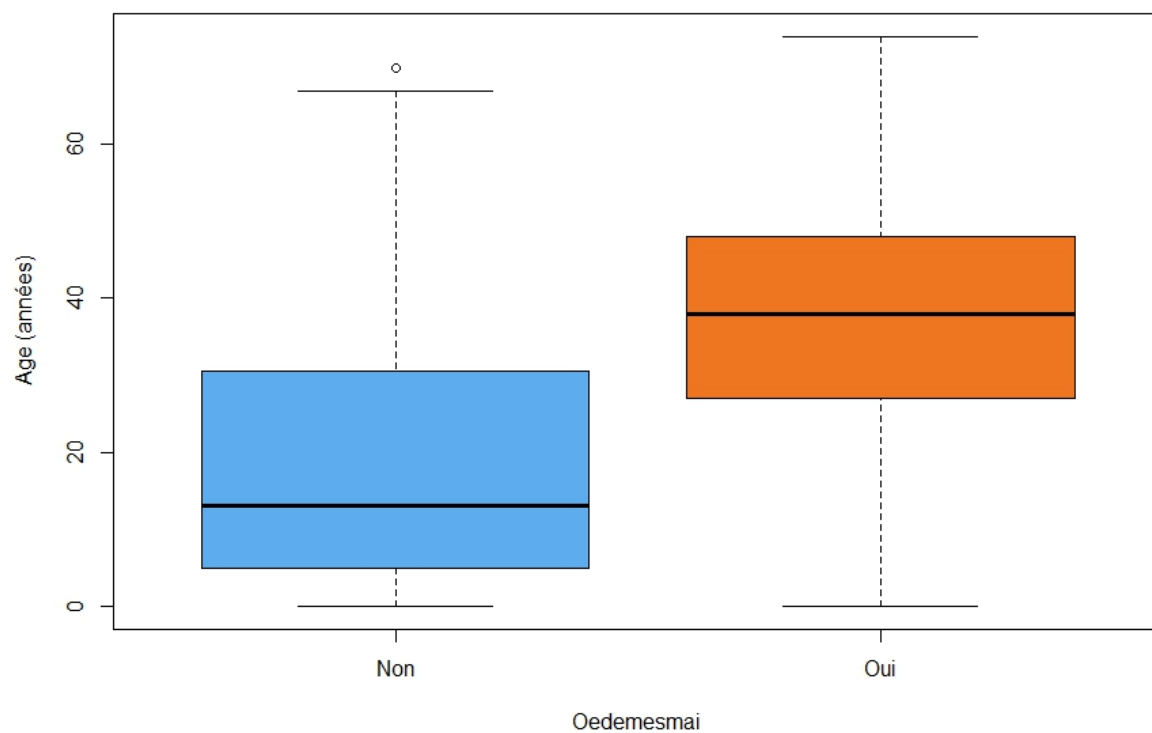
**Figure 41 :** répartition des œdèmes selon la classe d'âge

Les œdèmes apparaissaient en moyenne à 2,4 jours (ET=1,63) et duraient en moyenne 4 jours (ET=3,93).

La présence des œdèmes était corrélée de façon significative au sexe et à l'âge ( $p=4 \times 10^{-3}$  et  $p=2 \times 10^{-16}$  respectivement) (figures 42 et 43).

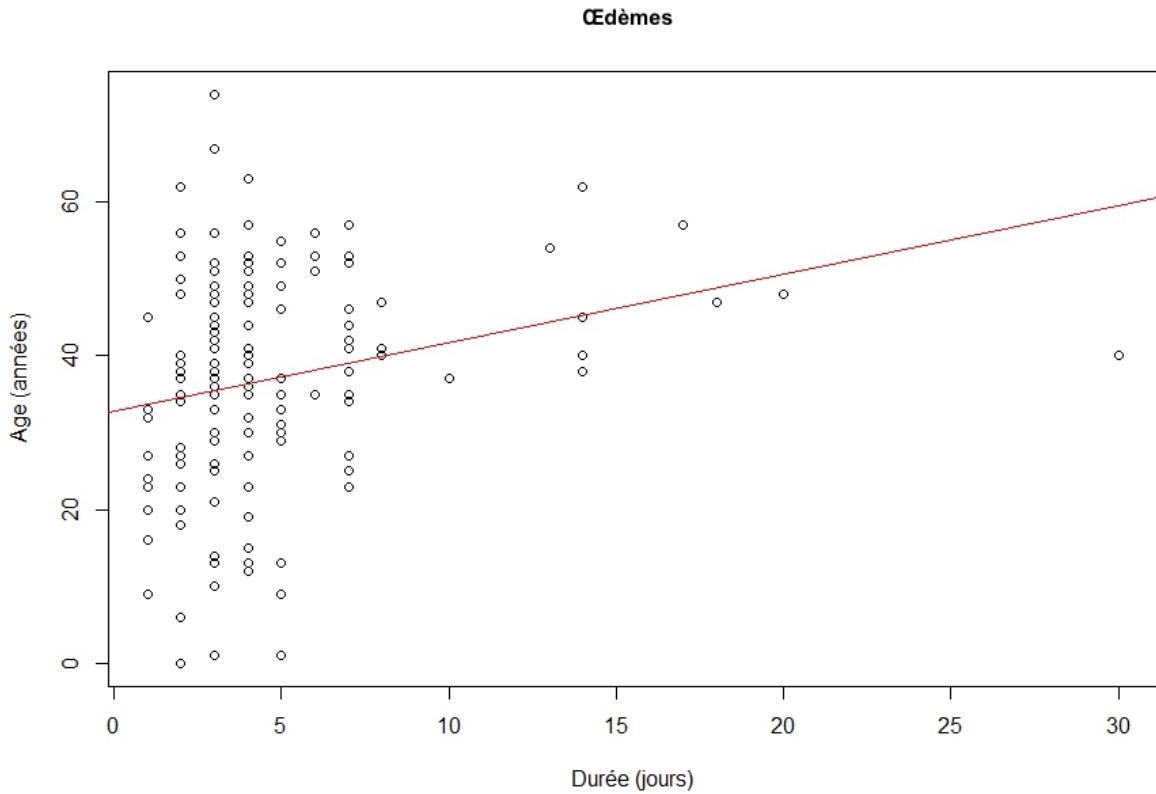


**Figure 42 :** présence des œdèmes selon le sexe



**Figure 43 :** présence des œdèmes selon l'âge du patient

La durée des œdèmes était non corrélée au sexe ( $p=0,20$ ) mais était en revanche corrélée à l'âge ( $p=3 \times 10^{-3}$ ) (figure 44).



**Figure 44** : durée des œdèmes selon l'âge du patient

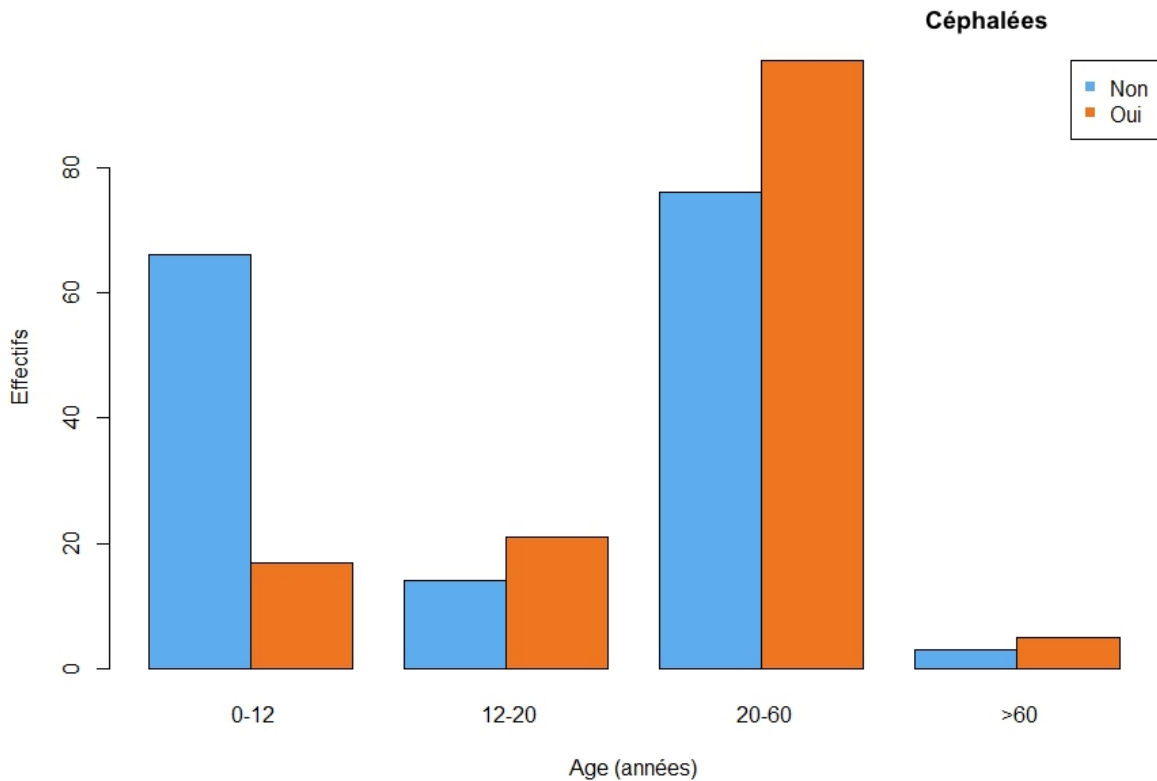
Le tableau 10 résume les caractéristiques des œdèmes liés au Zika.

|        | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe  | Corrélation à l'âge   | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|--------|--------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Œdèmes | 143 (47,2 %) | 2,41 (ET=1,63)                    | 4,7 (ET=3,93)          | $p=4 \times 10^{-3}$ | $p=2 \times 10^{-16}$ | $p=0,2064$                      | $p=3 \times 10^{-3}$            |

**Tableau 10** : résumé des caractéristiques des œdèmes liés au Zika

### III2f- Céphalées

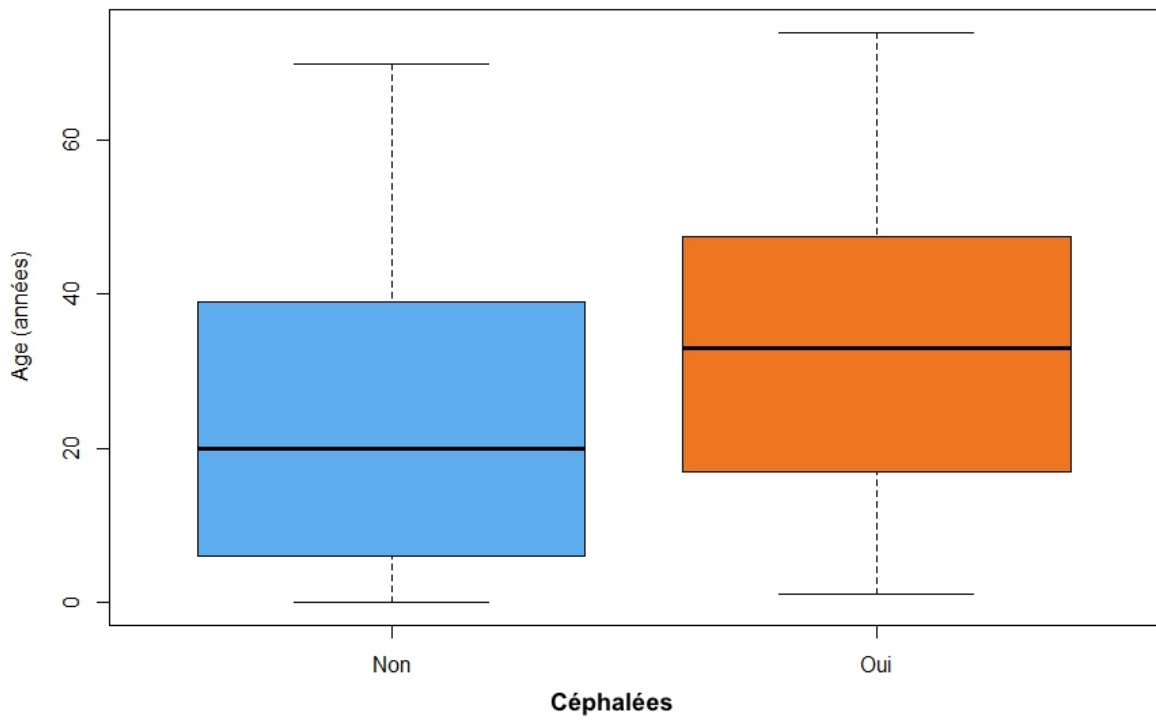
Les céphalées étaient observées dans 46,2 % des cas, 71 % étaient des femmes. Les céphalées touchaient 19,5 % des 0-12 ans, 53,8 % des 12-20 ans, 54,8 % des 20-60 ans et 41,6 % des plus de 60 ans (figure 45).



**Figure 45 :** répartition des céphalées selon la classe d'âge

Les céphalées apparaissaient en moyenne à 1,3 jours (ET=0,79) et duraient en moyenne 4,7 jours (ET=4,85).

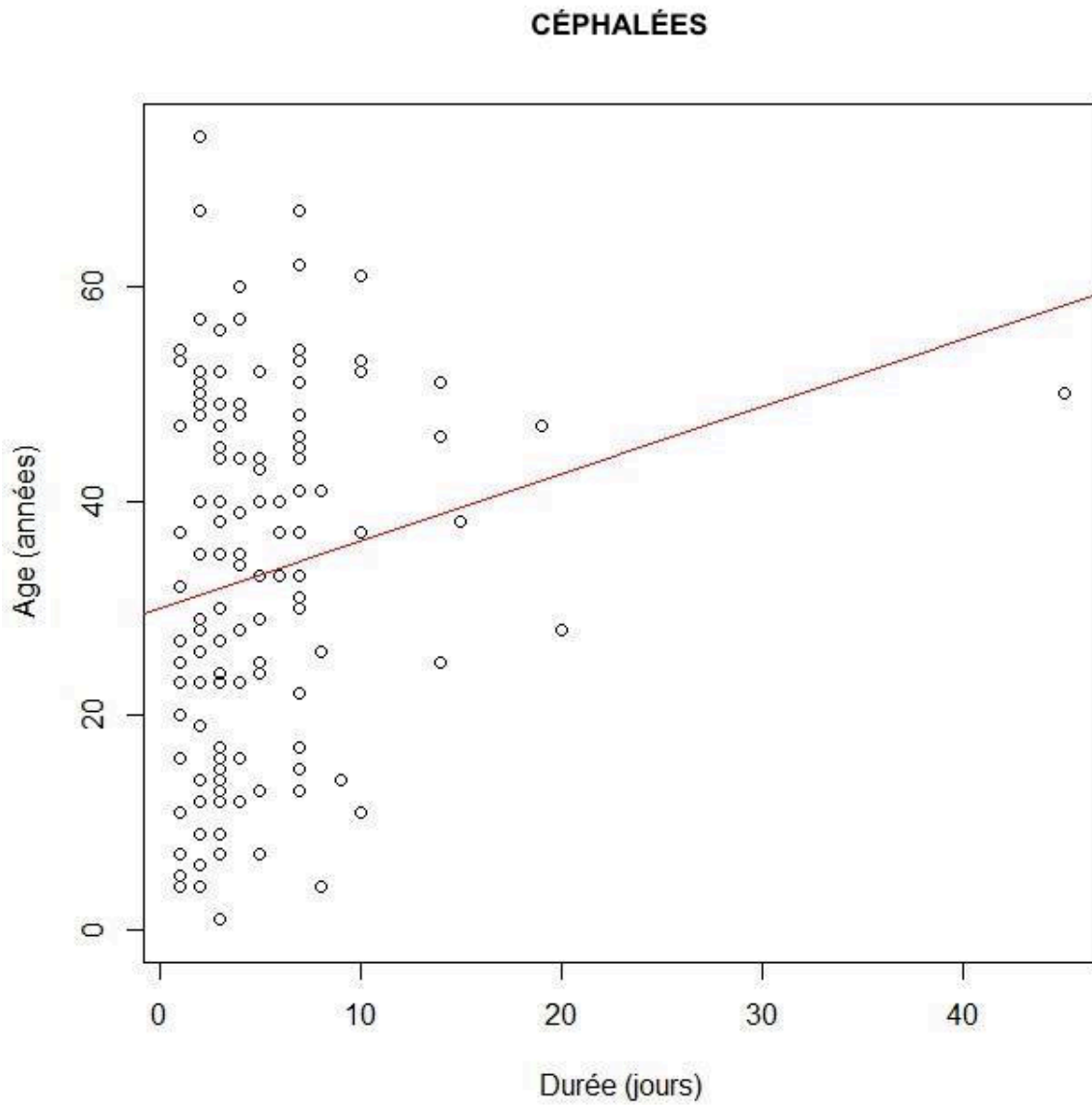
La présence des céphalées était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,37$ ) mais était en revanche corrélée de manière significative à l'âge ( $p=2 \times 10^{-6}$ ) (figure 46).



**Figure 46** : présence des céphalées selon l'âge du patient

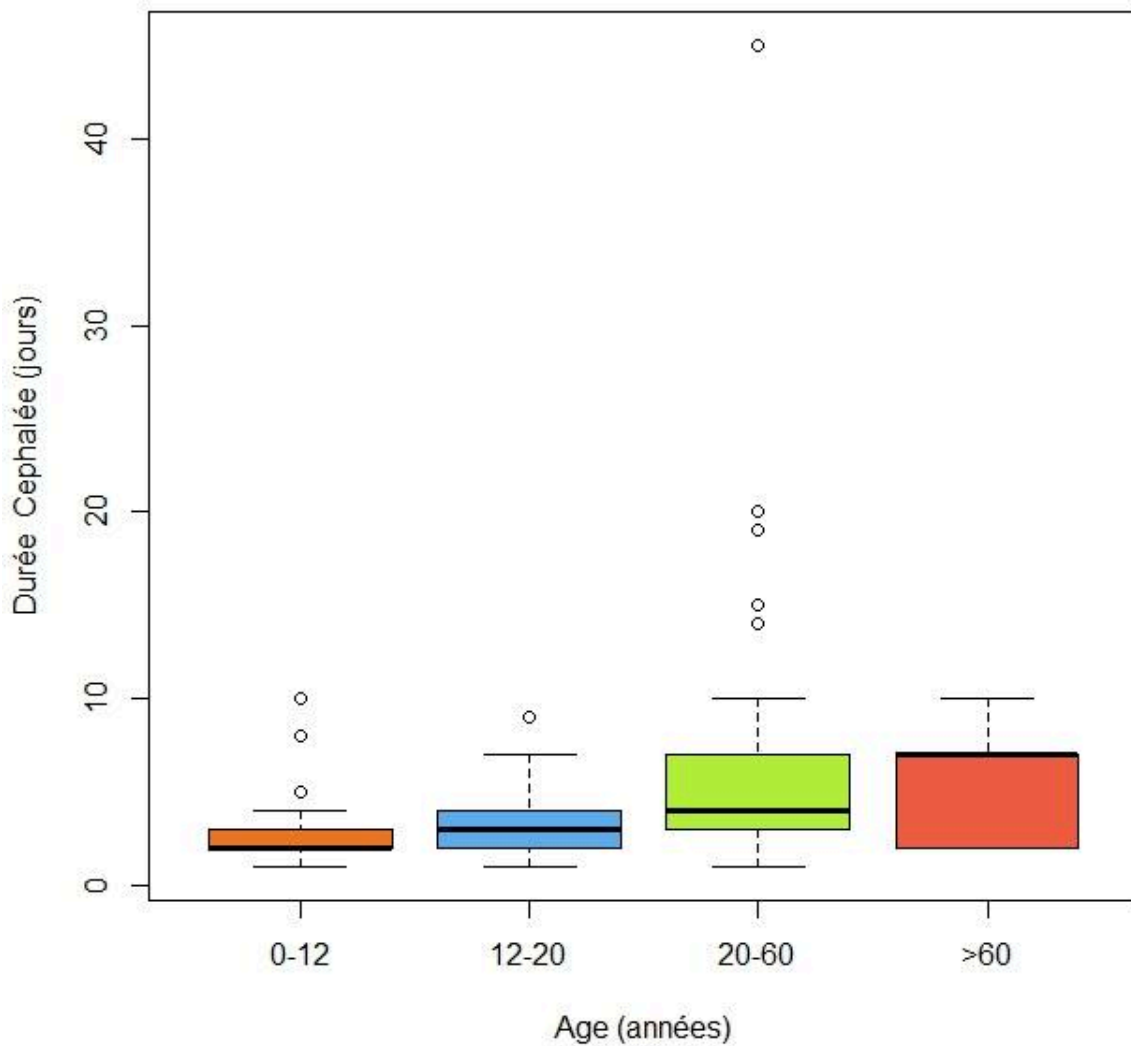
La durée des céphalées n'était pas corrélée au sexe ( $p=0,66$ ) mais étant en revanche corrélée à l'âge ( $p=0,03$ ) (figure 47).





**Figure 47 :** durée des céphalées selon l'âge du patient

L'analyse par classe d'âge montre que la durée des céphalées augmente jusqu'à l'âge de 60 ans (figure 48).



**Figure 48 :** durée des céphalées selon la classe d'âge

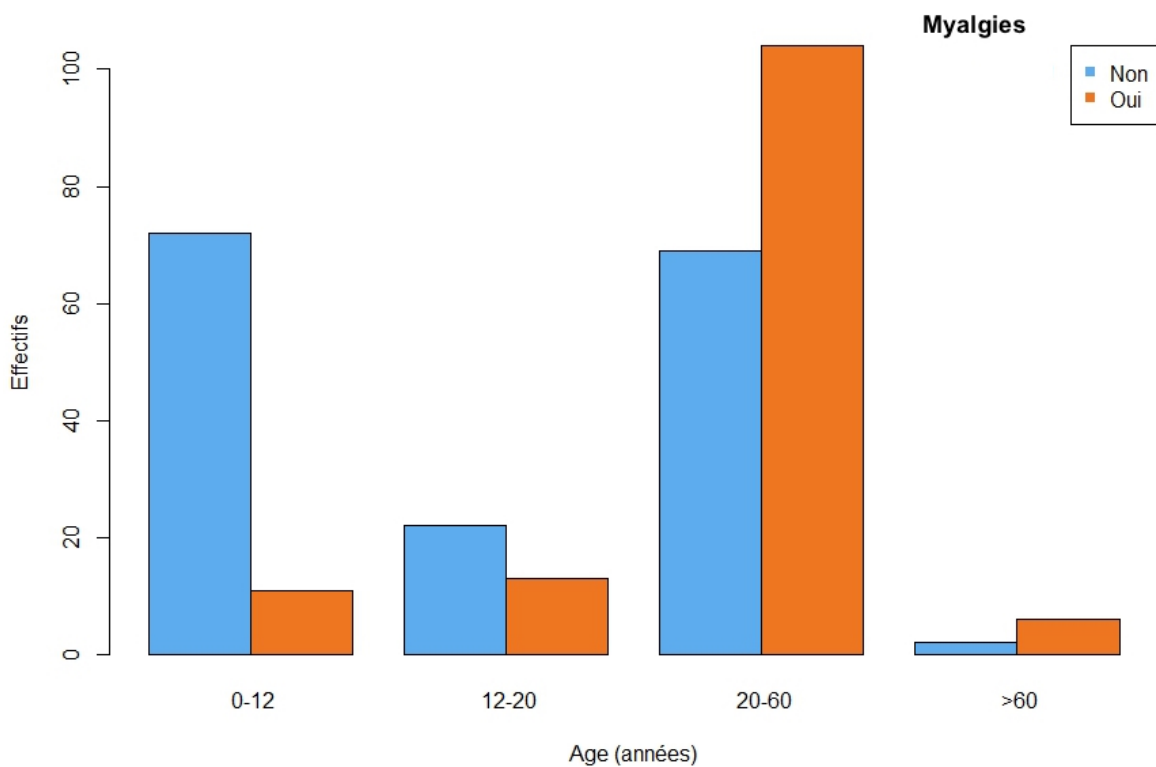
Le tableau 11 résume les caractéristiques des céphalées liées au Zika.

|           | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge        | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|-----------|--------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Céphalées | 140 (44,2 %) | 1,3 (ET=0,79)                     | 4,7 (ET=4,85)          | p=0,37              | <b>p=2x10<sup>-6</sup></b> | p=0,66                          | <b>p=0,03</b>                   |

**Tableau 11 :** résumé des caractéristiques des céphalées liées au Zika

### III2h- Myalgies

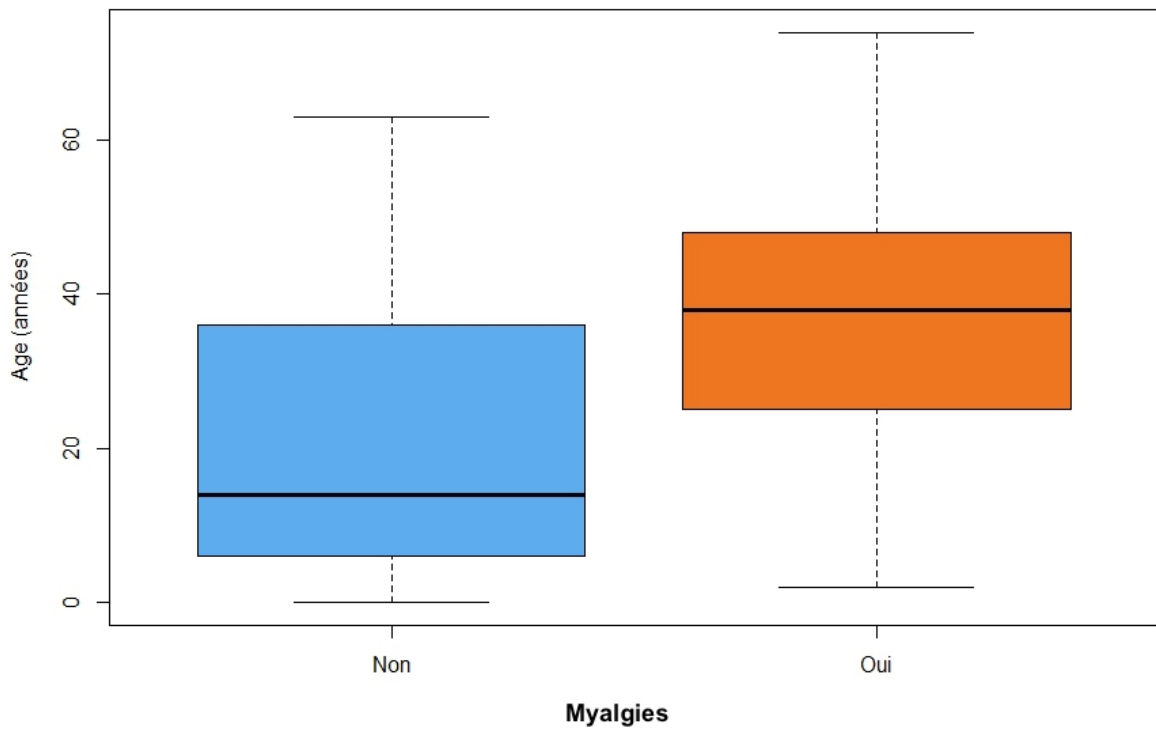
Les myalgies étaient observées dans moins de la moitié des cas (44,2 %), près de trois quart étaient des femmes (71 %). Les myalgies touchaient 12,6 % des 0-12 ans, 33,3 % des 12-20 ans, 58,7 % des 20-60 ans et 50 % des plus de 60 ans (figure 49).



**Figure 49** : répartition des myalgies selon la classe d'âge

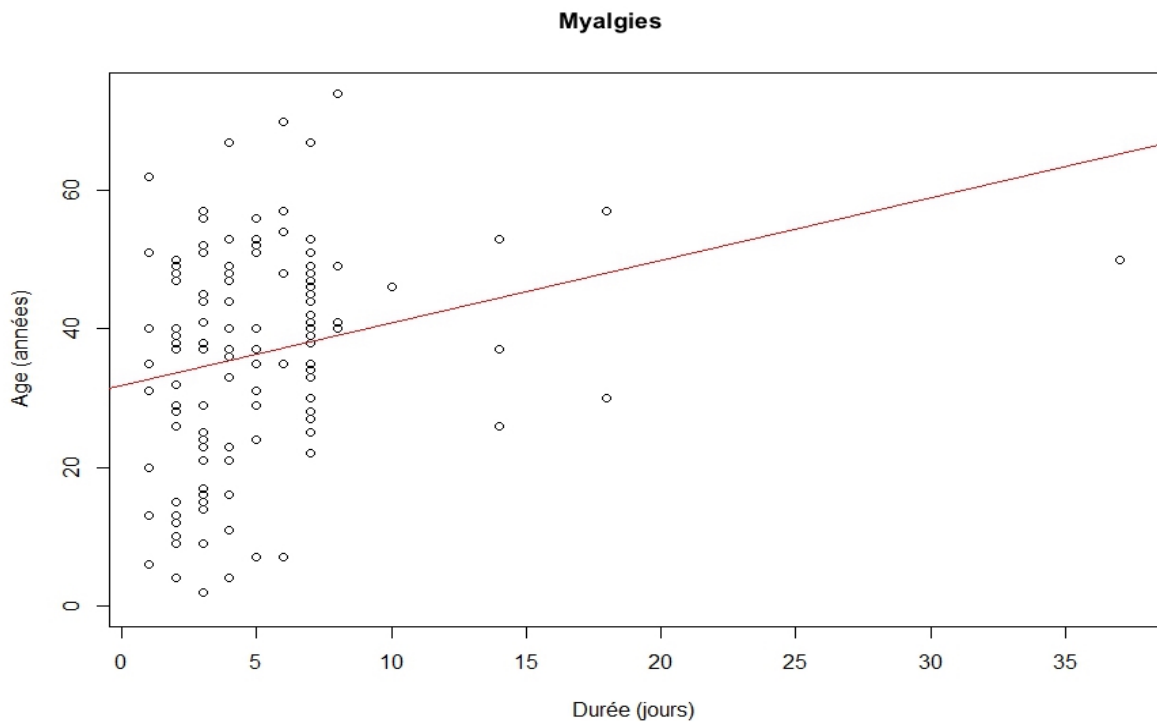
Les myalgies apparaissaient en moyenne à 1,6 jours (ET=1,14) et duraient en moyenne 5 jours (ET=4,12).

La présence des myalgies était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,86$ ) mais corrélée de manière significative à l'âge ( $p=10^{-12}$ ) (figure 50).



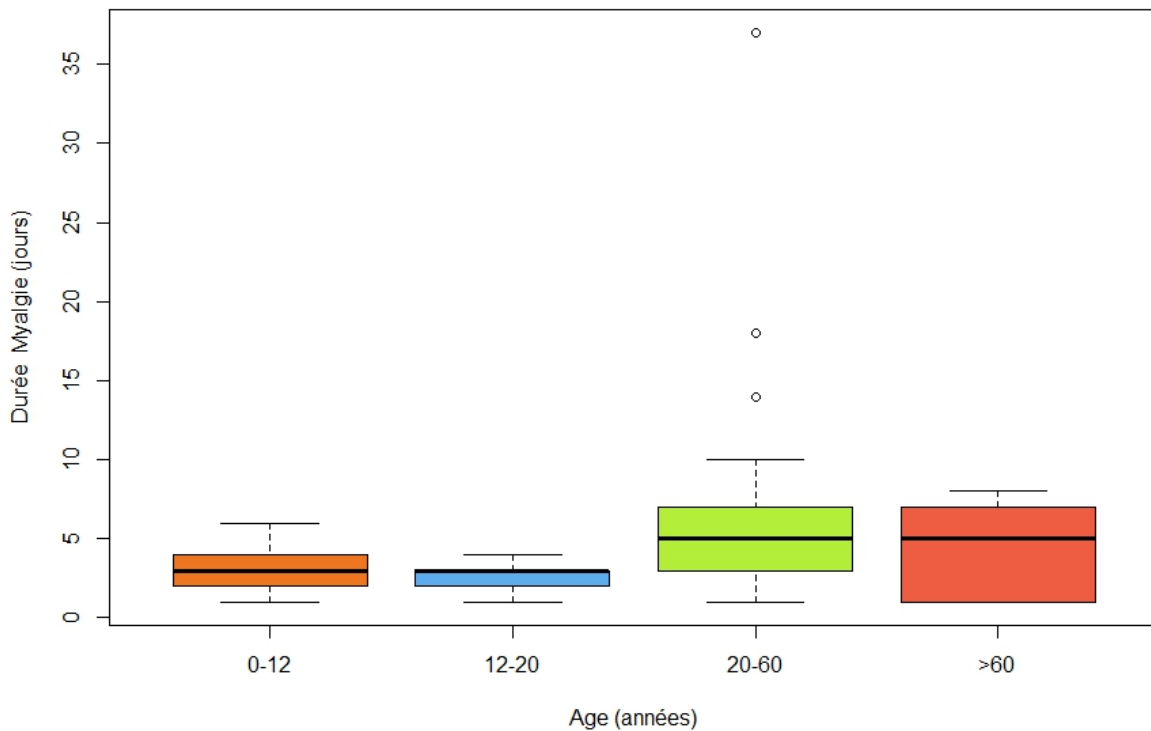
**Figure 50** : présence des myalgies selon l'âge du patient

La durée des myalgies était quant à elle non corrélée au sexe ( $p=0,28$ ) mais corrélée à l'âge ( $p=5 \times 10^{-3}$ ) (figure 51).



**Figure 51 :** durée des myalgies selon l'âge du patient

L'analyse par classe d'âge montre que la durée des myalgies n'augmente pas en fonction de l'âge (figure 52).



**Figure 52 :** durée des myalgies selon la classe d'âge

Le tableau 12 résume les caractéristiques des myalgies liées au Zika.

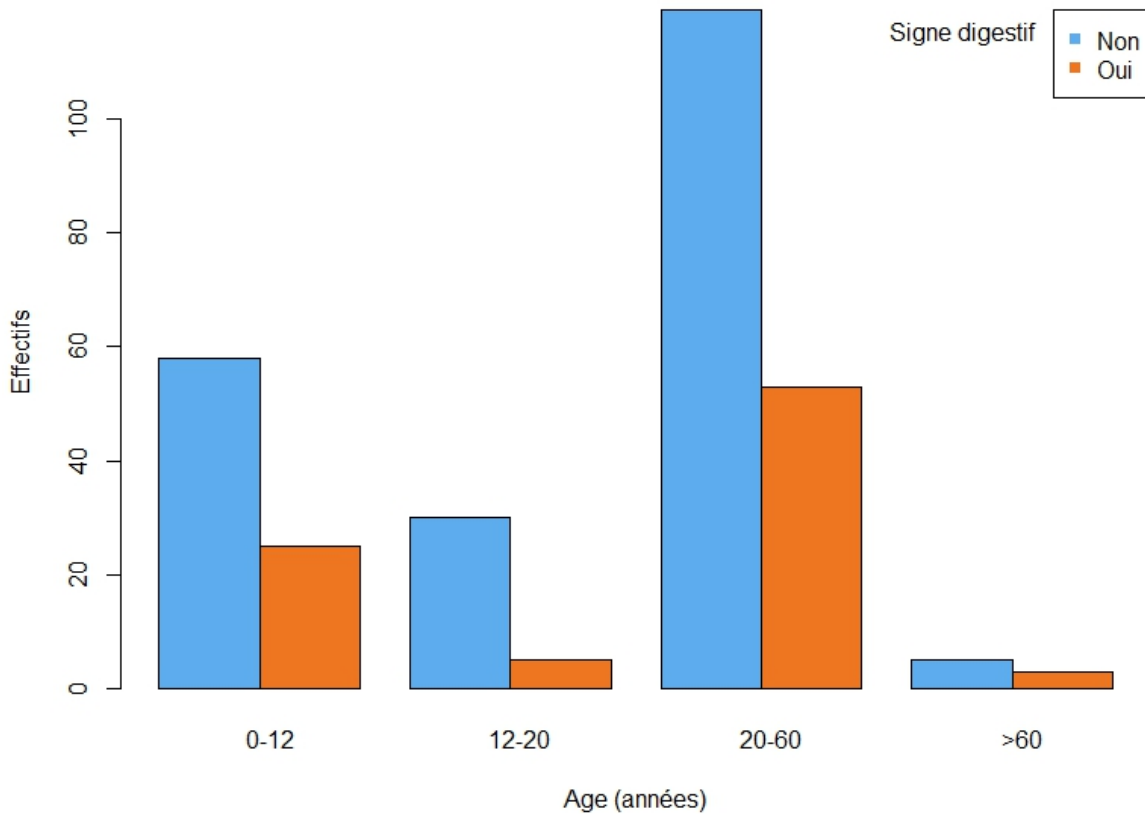
|          | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge       | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|----------|--------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Myalgies | 134 (44,2 %) | 1,69 (ET=1,14)                    | 5 (ET=4,12)            | p=0,86              | <b>p=10<sup>-12</sup></b> | p=0,28                          | <b>p=5x10<sup>-3</sup></b>      |

**Tableau 12 :** résumé des caractéristiques des myalgies liées au Zika

### III2i- Signes digestifs

Les signes digestifs étaient observés dans près d'un tiers des cas (34 %) ; 33% des patients présentaient des diarrhées, 33% des nausées et vomissements, 20% une constipation et 15% des douleurs abdominales. Deux tiers des patients

présentant des troubles digestifs étaient des femmes (66 %), 28,7 % avaient entre 0-12 ans, 12,8 % entre 12-20 ans, 29,9 % entre 20-60 ans et 25 % avaient plus de 60 ans (figure 53).



**Figure 53 :** répartition des signes digestifs selon la classe d'âge

Les signes digestifs apparaissaient en moyenne à 1,8 jours (ET=2,42) et duraient en moyenne 4,3 jours (ET=6,63).

La présence des signes digestifs était ni corrélée au sexe ni à l'âge de façon significative ( $p=0,55$  chacun).

La durée des signes digestifs n'était pas non plus corrélée au sexe ( $p=0,45$ ) ou à l'âge ( $p=0,10$ ).

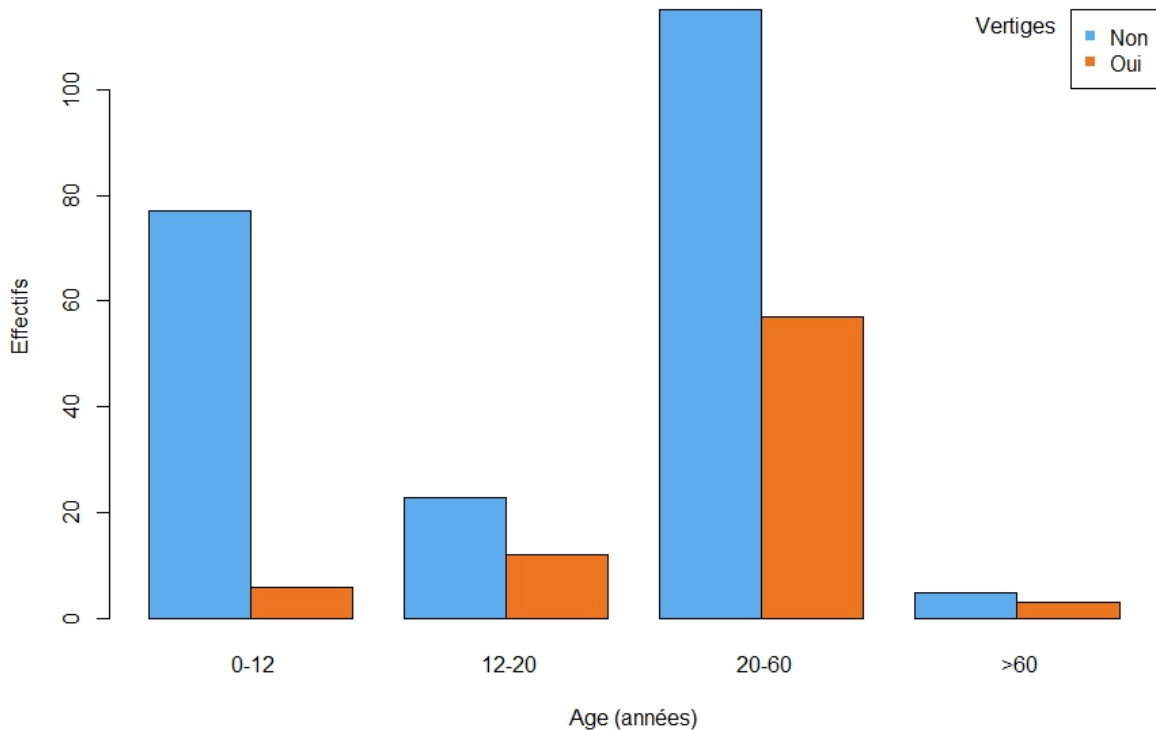
Le tableau 13 résume les caractéristiques des signes digestifs liés au Zika.

|                  | N (%)       | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|------------------|-------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Signes digestifs | 86 (28,4 %) | 1,85 (ET=2,42)                    | 4,34 (ET=6,63)         | p=0,55              | p=0,55              | p=0,45                          | p=0,10                          |

**Tableau 13** : résumé des caractéristiques des troubles digestifs liées au Zika

### III2j- Vertiges

Les vertiges étaient observés dans un quart des cas (25,7 %), les deux tiers (64 %) étaient des femmes. Les vertiges touchaient 6,9 % des 0-12 ans, 30,8 % des 12-20 ans, 32,2 % des 20-60 ans et 25 % des plus de 60 ans (figure 54).

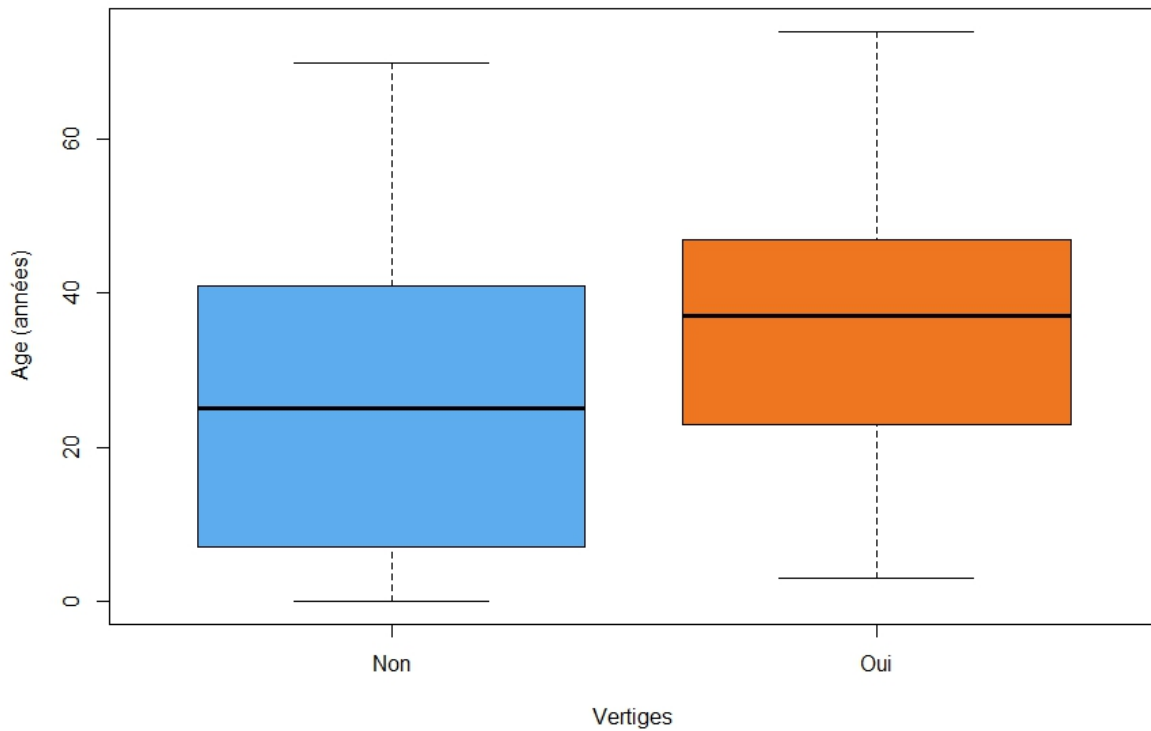


**Figure 54** : répartition des vertiges selon la classe d'âge



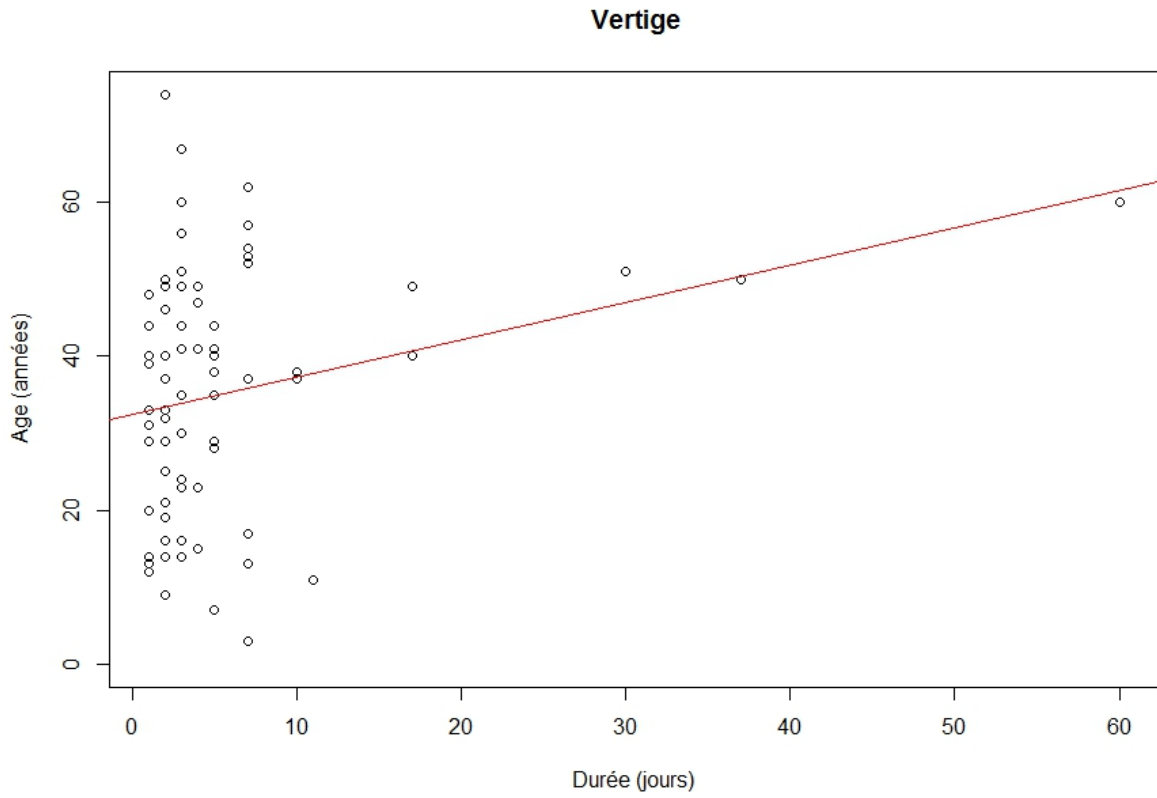
Les vertiges apparaissaient en moyenne à 1,3 jours (ET=0,79) et duraient en moyenne 5,4 jours (ET=8,51).

La présence des vertiges était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,30$ ) mais était corrélée de façon significative à l'âge ( $p=3 \times 10^{-5}$ ) (figure 55).



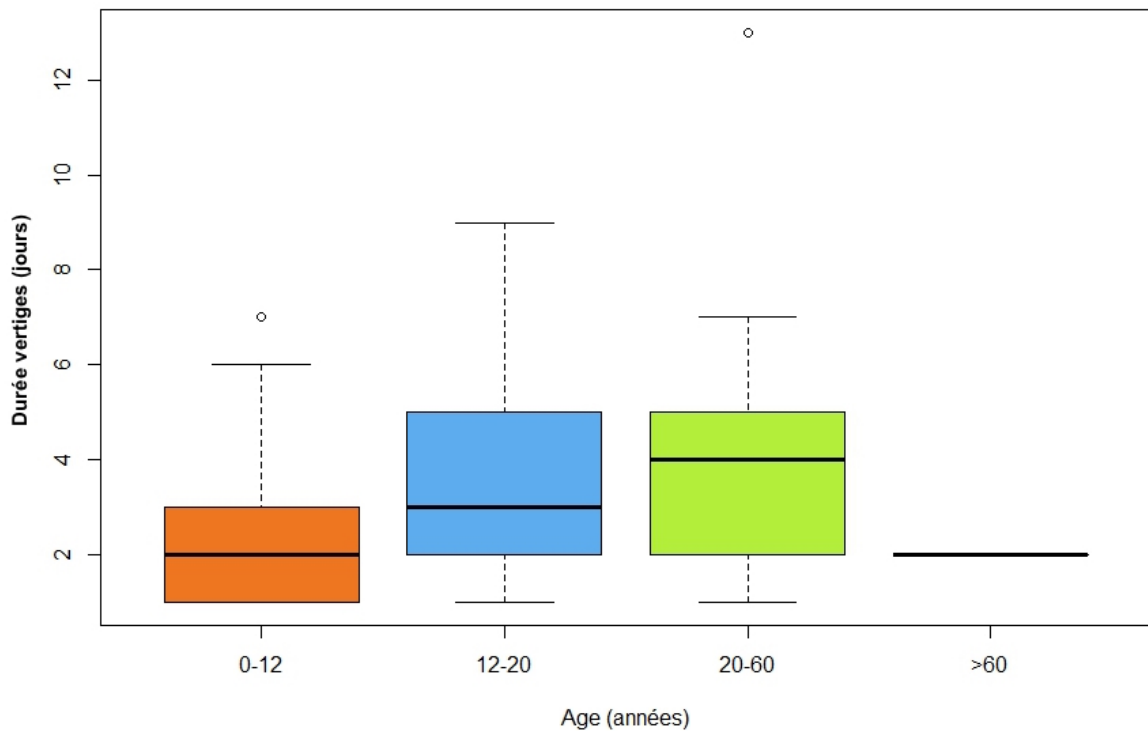
**Figure 55** : présence de vertiges selon l'âge du patient

La durée des vertiges était quant à elle non corrélée au sexe ( $p=0,56$ ) mais corrélée significativement à l'âge ( $p=0,02$ ) (figure 56).



**Figure 56 :** durée des vertiges selon l'âge du patient

L'analyse par classe d'âge montre que la durée des arthralgies n'augmente pas en fonction de l'âge (figure 57).



**Figure 57 :** durée des vertiges selon la classe d'âge

Le tableau 14 résume les caractéristiques des vertiges liés au Zika.

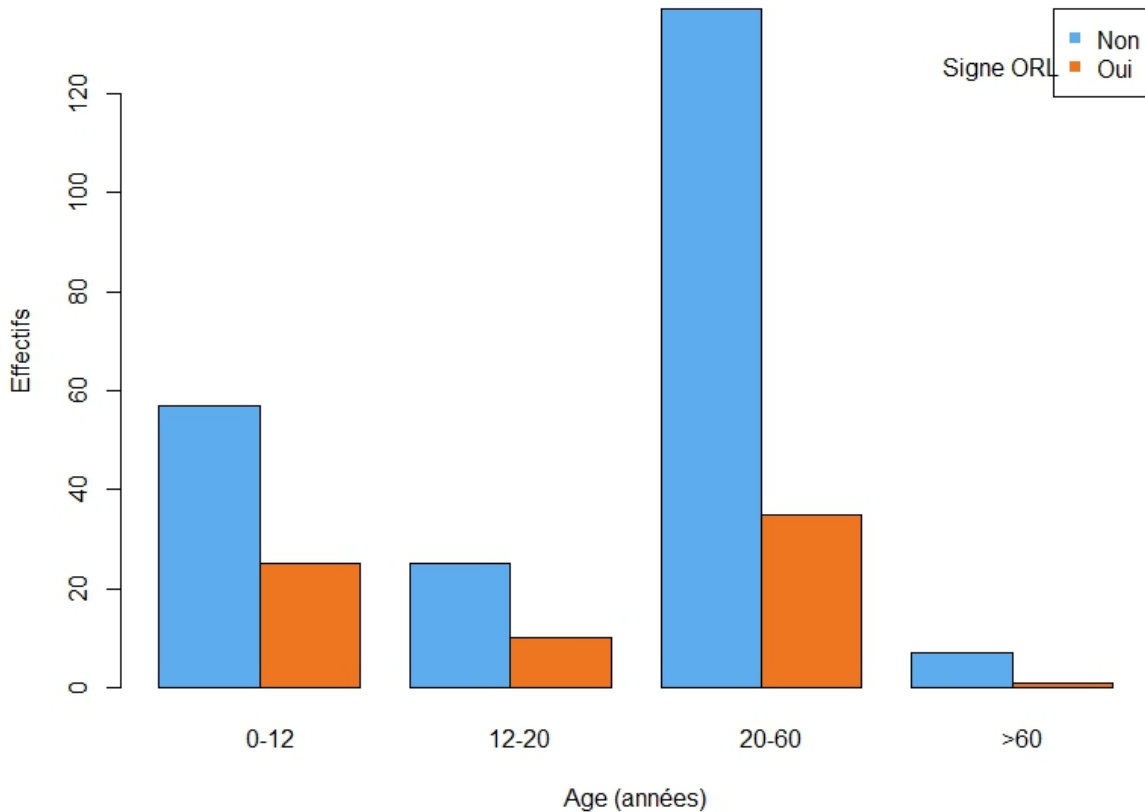
|          | N (%)       | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge        | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|----------|-------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Vertiges | 78 (25,7 %) | 1,37 (ET=0,79)                    | 5,4 (ET=8,51)          | p=0,30              | <b>p=3x10<sup>-5</sup></b> | p=0,56                          | <b>p=0,02</b>                   |

**Tableau 14 :** résumé des caractéristiques des vertiges liées au Zika

### III2k- Signes ORL

Les signes ORL (rhinite, rhinorrhée, odynophagie) étaient observés dans 23,4 % des cas, les deux-tiers (69 %) étaient des femmes. Les signes ORL

touchaient 28,7 % des 0-12 ans, 25,6 % des 12-20 ans, 19,8 % des 20-60 ans et 8,3 % des plus de 60 ans (figure 58).



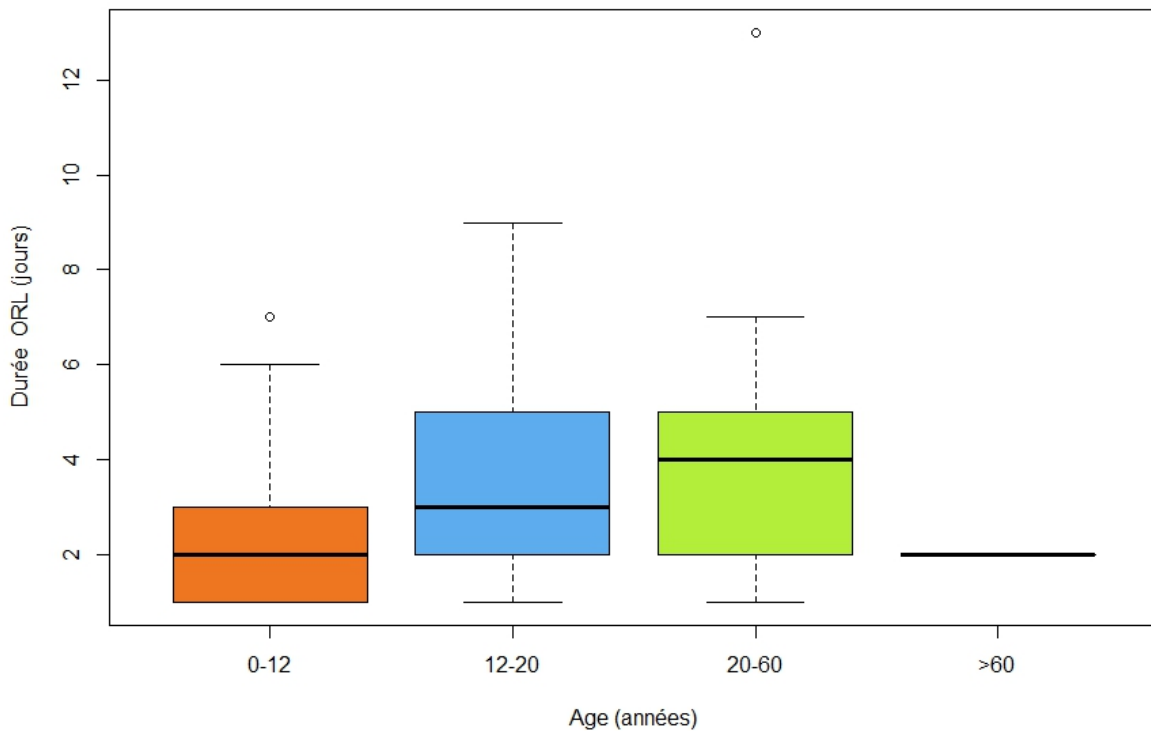
**Figure 58** : répartition des signes ORL selon la classe d'âge

Les signes ORL apparaissaient en moyenne à 1,7 jours (ET=1,79) et duraient en moyenne 3,4 jours (ET=2,22).

La présence des signes ORL était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,95$ ) ni à l'âge ( $p=0,17$ ).

La durée des signes ORL était également non corrélée au sexe ( $p=0,90$ ) ou à l'âge ( $p=0,10$ ).

L'analyse par classe d'âge montre que la durée des signes ORL augmente en fonction de l'âge (figure 59).



**Figure 59** : durée des signes ORL selon la classe d'âge

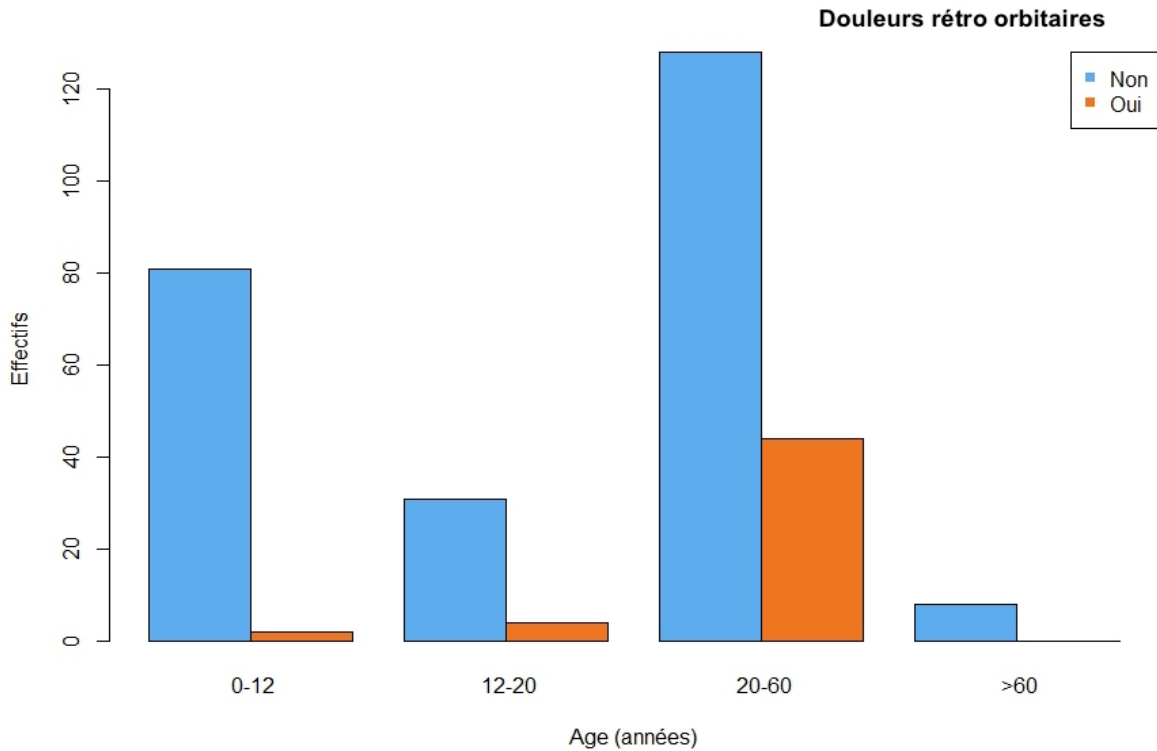
Le tableau 15 résumé les caractéristiques des signes ORL liés au Zika.

|            | N (%)       | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|------------|-------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Signes ORL | 71 (23,4 %) | 1,53 (ET=1,79)                    | 4,3 (ET=2,22)          | p=0,47              | p=0,42              | p=0,39                          | p=0,07                          |

**Tableau 15** : résumé des caractéristiques des signes ORL liés au Zika

### III2I- Douleurs rétro-orbitaires

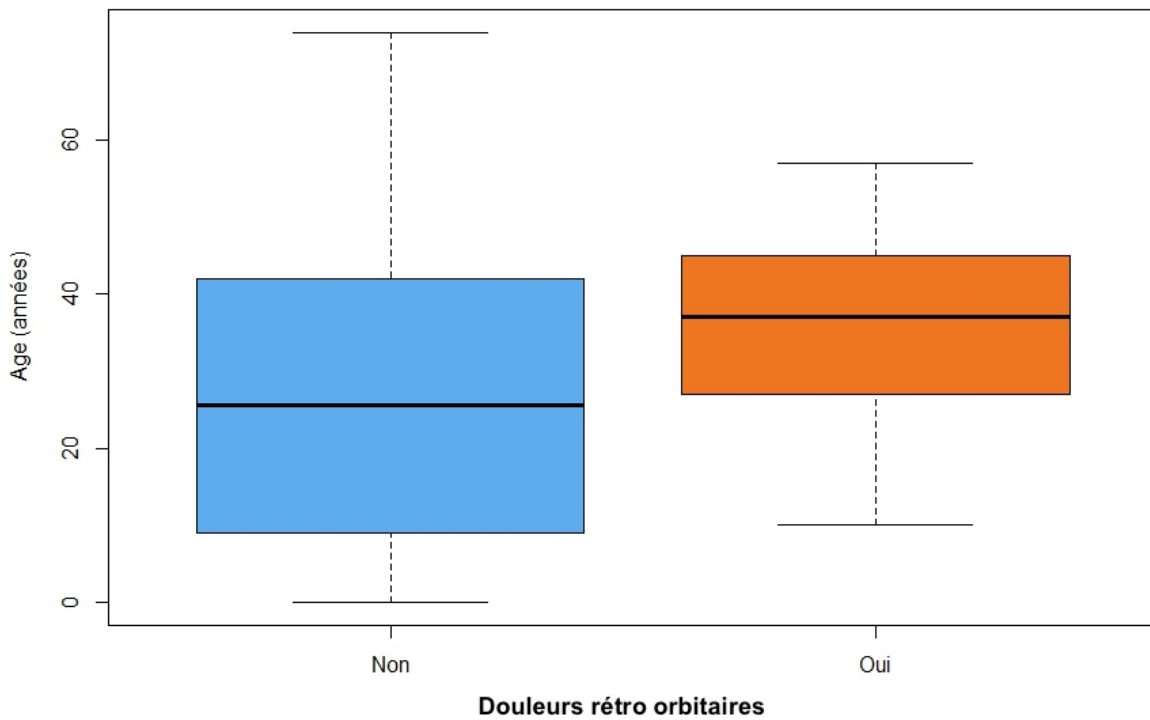
Les douleurs rétro-orbitaires étaient observées dans 16,5 % des cas, plus des trois quarts étaient des femmes (76 %). Elles touchaient 2,3 % des 0-12 ans, 10,3 % des 12-20 ans, 24,9 % des 20-60 ans et 33,3 % des plus de 60 ans (figure 60).



**Figure 60 :** répartition des douleurs rétro-orbitaires selon la classe d'âge

Les douleurs rétro-orbitaires apparaissaient en moyenne à 1,7 jours (ET=2,01) et duraient en moyenne 4,3 jours (ET=2,79).

La présence des douleurs rétro-orbitaires était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,23$ ) mais était corrélée de façon significative à l'âge ( $p=4 \times 10^{-4}$ ) (figure 61).



**Figure 61** : présence de douleurs rétro-orbitaires selon l'âge du patient

La durée des douleurs rétro-orbitaires était quant à elle corrélée ni au sexe ( $p=0,61$ ) ni à l'âge ( $p=0,58$ ).

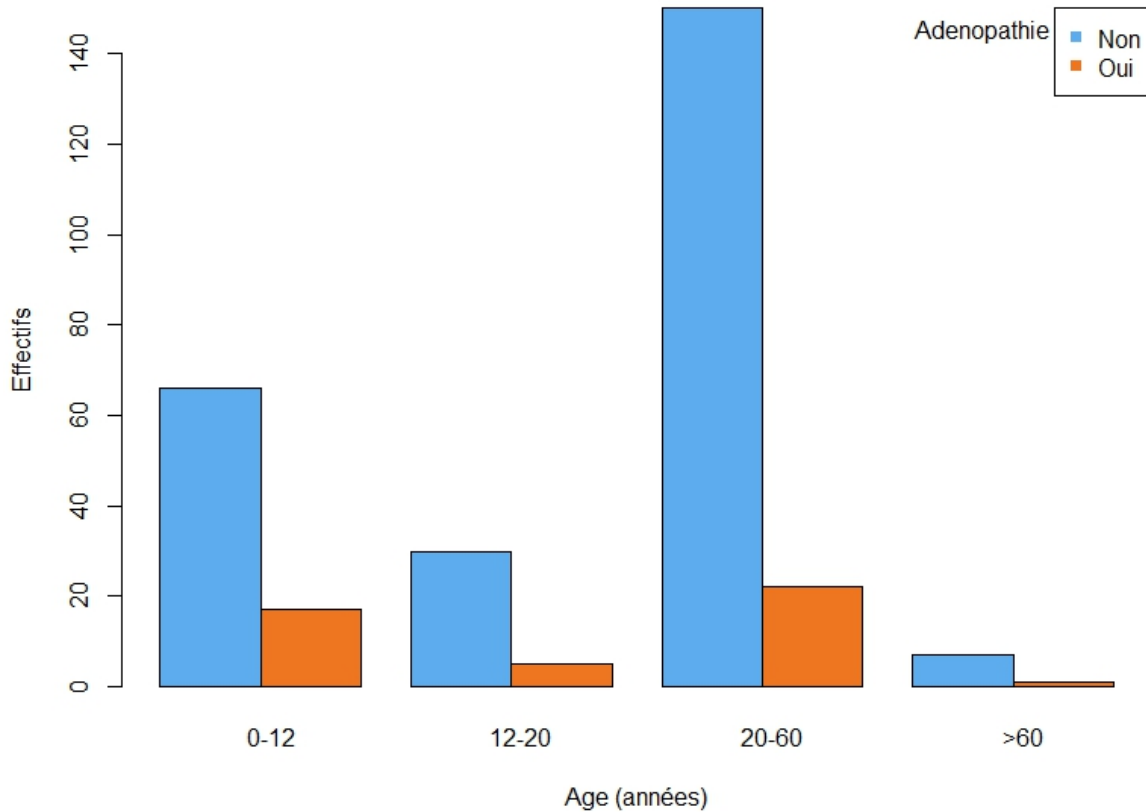
Le tableau 16 résume les caractéristiques des douleurs rétro-orbitaires liées au Zika.

|                           | N (%)       | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge                    | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Douleurs rétro-orbitaires | 50 (16,5 %) | 1,7 (ET=2,01)                     | 4,38 (ET=2,79)         | $p=0,23$            | <b><math>p=4 \times 10^{-4}</math></b> | $p=0,61$                        | $p=0,58$                        |

**Tableau 16** : résumé des caractéristiques des douleurs rétro-orbitaires liées au Zika

### III2m- Adénopathies

Les adénopathies étaient observées dans 14,9 % des cas, 73 % étaient des femmes. Les adénopathies touchaient 19,5 % des 0-12 ans, 12,8 % des 12-20 ans, 12,4 % des 20-60 ans et 8,3 % des plus de 60 ans (figure 62).



**Figure 62** : répartition des adénopathies selon la classe d'âge

Les adénopathies apparaissaient en moyenne à 1,5 jours (ET=1,23) et duraient en moyenne 4,3 jours (ET=6,68).

La présence des adénopathies était non corrélée de façon significative ni au sexe ni à l'âge ( $p=0,47$  et  $p=0,42$  respectivement).

La durée des adénopathies était également ni corrélée au sexe ( $p=0,39$ ) ni à l'âge ( $p=0,07$ ).



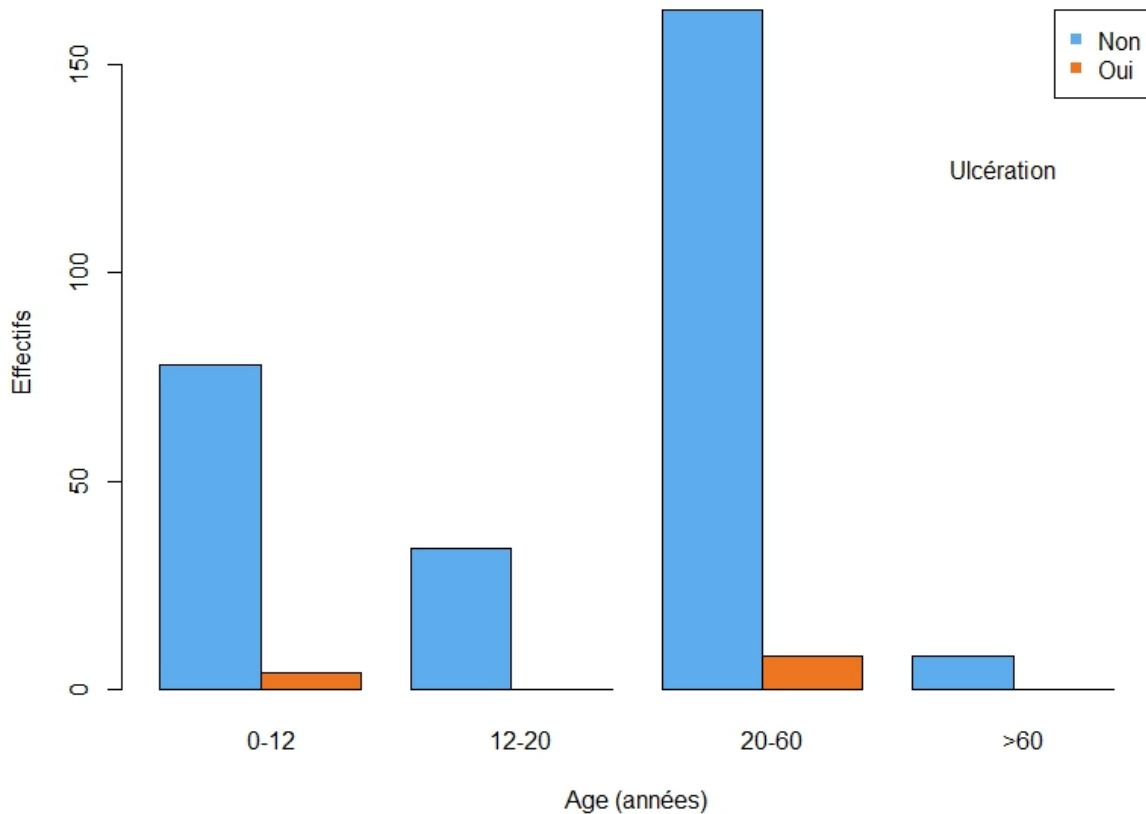
Le tableau 17 résume les caractéristiques des adénopathies liées au Zika.

|              | N (%)       | Délai moyen d'apparition en jours) | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|--------------|-------------|------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Adénopathies | 45 (14,9 %) | 1,53 (ET=1,23)                     | 4,3 (ET=6,68)          | p=0,47              | p=0,42              | p=0,39                          | p=0,07                          |

**Tableau 17** : résumé des caractéristiques des adénopathies liées au Zika

### III2n- Ulcérations buccales

Les ulcérations buccales étaient observées dans 4 % des cas, trois quart étaient des femmes (75 %). Les ulcérations buccales touchaient 4,6 % des 0-12 ans, 12,8 % des 12-20 ans, 4,5 % des 20-60 ans et 33,3 % des plus de 60 ans (figure 63).

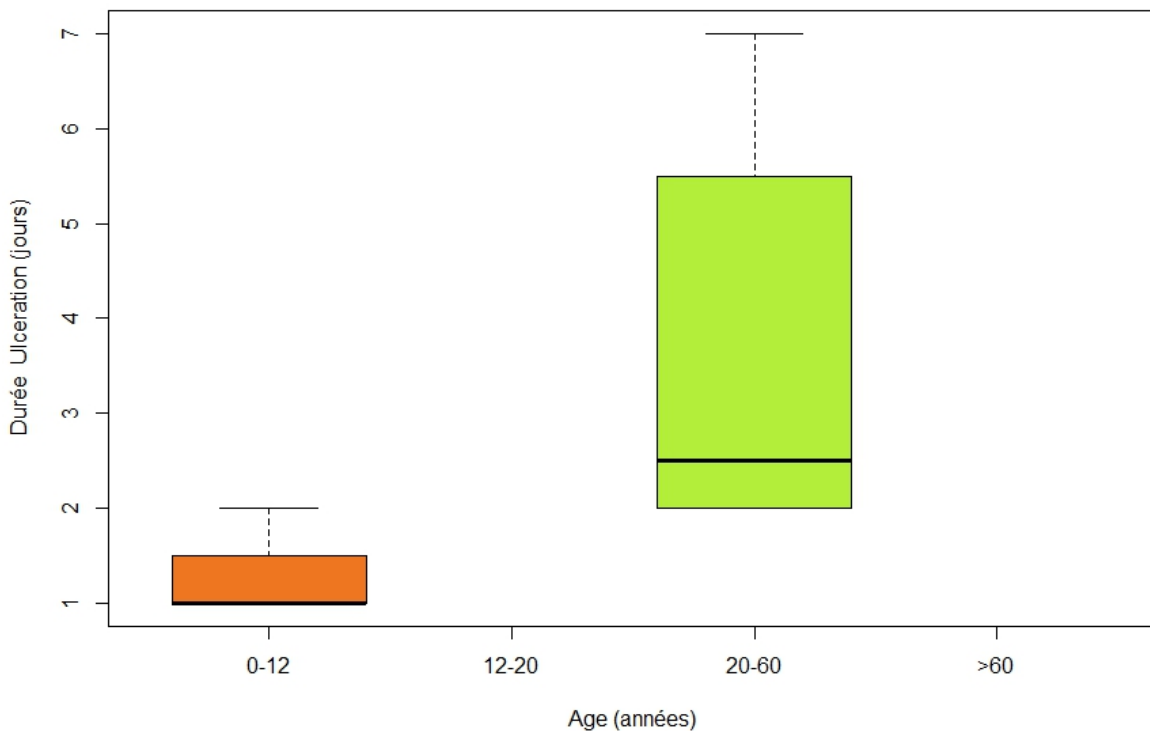


**Figure 63 :** répartition des ulcérations buccales selon la classe d'âge

Les ulcérations apparaissaient en moyenne à 2,4 jours (ET=1,75) et duraient en moyenne 3 jours (ET=2,04).

La présence et la durée des ulcérations étaient non corrélées de façon significative ni au sexe ( $p=0,76$  et  $p=0,71$  respectivement) ni à l'âge ( $p=0,69$  et  $p=0,20$  respectivement).

L'analyse par classe d'âge montre que la durée des ulcérations buccales augmente en fonction de l'âge (figure 64).



**Figure 64 :** durée des ulcérations buccales selon la classe d'âge

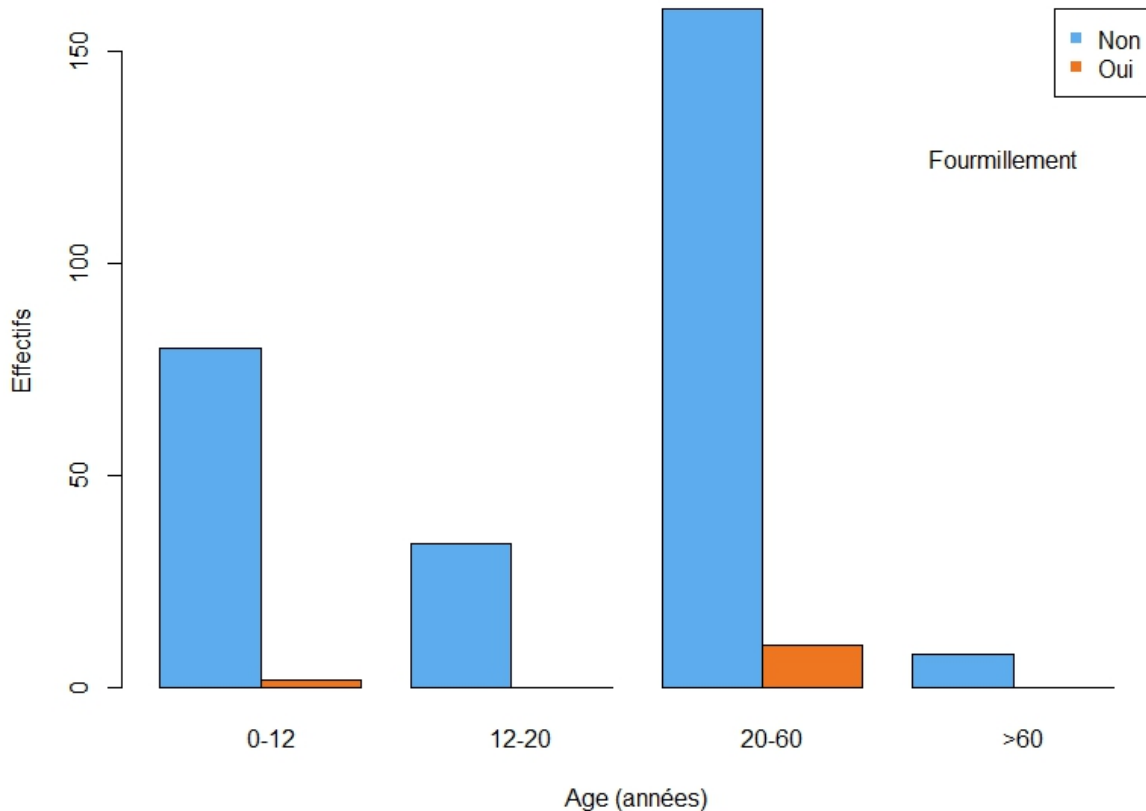
Le tableau 18 résume les caractéristiques des ulcérations buccales liées au Zika.

|             | N (%)    | Délai moyen d'apparition en jours (ET) | Durée moyenne en jours (ET) | Corrélation au sexe (p) | Corrélation à l'âge (p) | Corrélation de la durée au sexe (p) | Corrélation de la durée à l'âge (p) |
|-------------|----------|--|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Ulcérations | 12 (4 %) | 2,4 (ET=1,75)                          | 3 (ET=2,04)                 | p=0,76                  | p=0,69                  | p=0,71                              | p=0,20                              |

**Tableau 18** : résumé des caractéristiques des ulcérations buccales liées au Zika

### III2o- Dysesthésies

Les dysesthésies étaient observées dans 4 % des cas, un peu plus de la moitié (58 %) étaient des femmes. Les dysesthésies touchaient 2,3 % des 0-12 ans, 12,8 % des 12-20 ans, 5,6 % des 20-60 ans et 33,3 % des plus de 60 ans (figure 65).

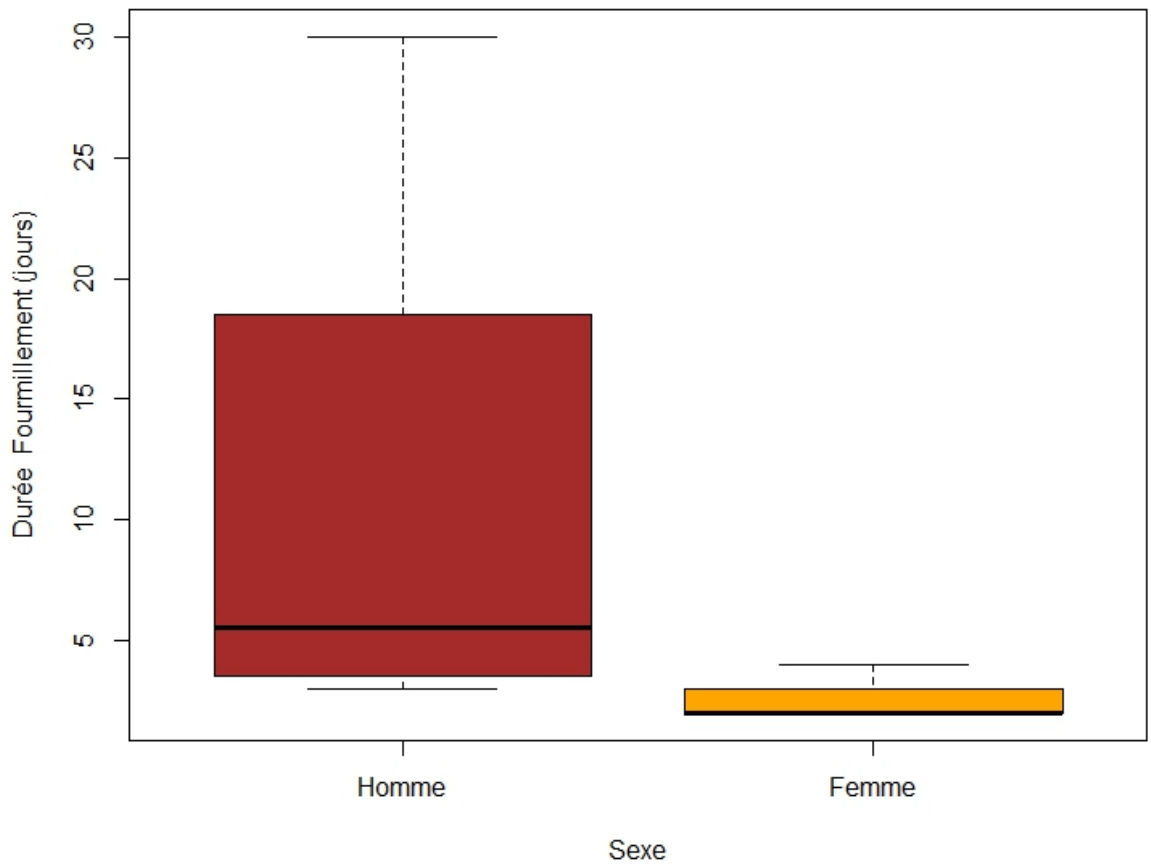


**Figure 65** : répartition de dysesthésies selon la classe d'âge

Les dysesthésies apparaissaient en moyenne à 2,6 jours (ET=0,19) et duraient en moyenne 5,6 jours (ET=2,15).

La présence des dysesthésies était non corrélée de façon significative au sexe ( $p=0,43$ ) et à l'âge ( $p=0,32$ ).

La durée des dysesthésies était en revanche corrélée au sexe ( $p=0,03$ ) mais non à l'âge ( $p=0,15$ ) (figure 66).



**Figure 66** : durée des dysesthésies selon le sexe

Le tableau 19 résume les caractéristiques des dysesthésies liées au Zika.

|              | N (%)    | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe | Corrélation à l'âge | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|--------------|----------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Dysesthésies | 12 (4 %) | 2,6 (ET=0,19)                     | 5,6 (ET=2,15)          | p=0,43              | p=0,32              | <b>p=0,03</b>                   | p=0,15                          |

**Tableau 19** : résumé des caractéristiques des dysesthésies liées au Zika

### III3- Récapitulatif des symptômes

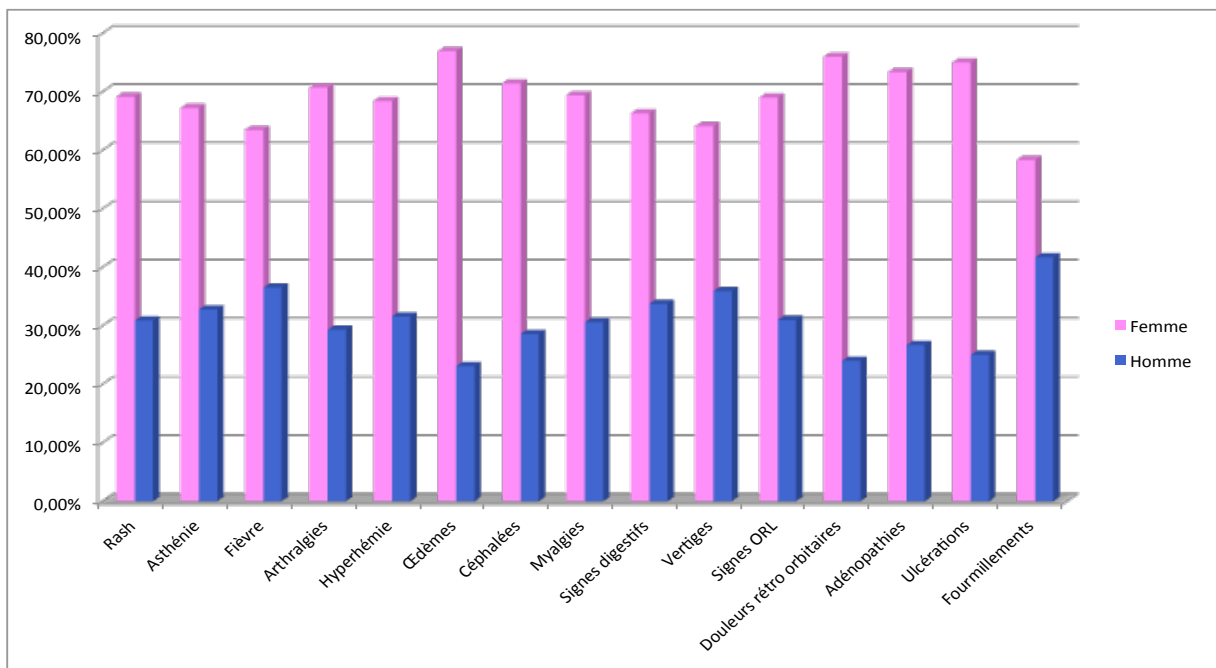
Le tableau 20 récapitule l'ensemble des caractéristiques des symptômes liés au Zika.

|                          | N (%)        | Délai moyen d'apparition en jours | Durée moyenne en jours | Corrélation au sexe        | Corrélation à l'âge          | Corrélation de la durée au sexe | Corrélation de la durée à l'âge |
|--------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Rash                     | 282 (93,1 %) | 1,74 (ET=1,33)                    | 5,26 (ET=6,28)         | p=0,70                     | <b>p=0,02</b>                | p=0,26                          | <b>p=0,03</b>                   |
| Asthénie                 | 235 (77,6 %) | 1,15 (ET=0,59)                    | 6,52 (ET=5,14)         | p=0,23                     | <b>p=5,5x10<sup>-8</sup></b> | p=0,70                          | <b>p=10<sup>-4</sup></b>        |
| Fièvre                   | 219 (72,3 %) | 1,24 (ET=0,77)                    | 2,9 (ET=1,77)          | <b>p=7x10<sup>-4</sup></b> | p=0,59                       | p=0,19                          | <b>p=0,049</b>                  |
| Arthralgies              | 198 (66,2 %) | 1,8 (ET=1,33)                     | 6,83 (ET=8,96)         | p=0,34                     | <b>p=2x10<sup>-16</sup></b>  | p=0,16                          | <b>p=4x10<sup>-3</sup></b>      |
| Hyperhémie conjonctivale | 190 (62,7 %) | 1,70 (ET=1,19)                    | 3,47 (ET=2,55)         | p=0,81                     | <b>p=4x10<sup>-4</sup></b>   | p=0,81                          | <b>p=4x10<sup>-4</sup></b>      |
| Œdèmes                   | 143 (47,2 %) | 2,41 (ET=1,63)                    | 4,7 (ET=3,93)          | <b>p=4x10<sup>-3</sup></b> | <b>p=2x10<sup>-16</sup></b>  | p=0,2064                        | <b>p=3x10<sup>-3</sup></b>      |
| Céphalées                | 140 (44,2 %) | 1,3 (ET=0,79)                     | 4,7 (ET=4,85)          | p=0,37                     | <b>p=2x10<sup>-6</sup></b>   | p=0,6657                        | <b>p=0,0306</b>                 |
| Myalgies                 | 134 (44,2 %) | 1,69 (ET=1,14)                    | 5 (ET=4,12)            | p=0,86                     | <b>p=10<sup>-12</sup></b>    | p=0,28                          | <b>p=5x10<sup>-3</sup></b>      |
| Signes digestifs         | 86 (28,4 %)  | 1,85 (ET=2,42)                    | 4,34 (ET=6,63)         | p=0,55                     | p=0,55                       | p=0,45                          | p=0,10                          |

|                              |                |                   |                   |        |                            |               |               |
|------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|--------|----------------------------|---------------|---------------|
| Vertiges                     | 78<br>(25,7 %) | 1,37<br>(ET=0,79) | 5,4<br>(ET=8,51)  | p=0,30 | <b>p=3x10<sup>-5</sup></b> | p=0,56        | <b>p=0,02</b> |
| Signes ORL                   | 71<br>(23,4 %) | 1,53<br>(ET=1,79) | 4,3<br>(ET=2,22)  | p=0,47 | p=0,42                     | p=0,39        | p=0,07        |
| Douleurs<br>rétro-orbitaires | 50<br>(16,5 %) | 1,7<br>(ET=2,01)  | 4,38<br>(ET=2,79) | p=0,23 | <b>p=4x10<sup>-4</sup></b> | p=0,61        | p=0,58        |
| Adénopathies                 | 45<br>(14,9 %) | 1,53<br>(ET=1,23) | 4,3<br>(ET=6,68)  | p=0,47 | p=0,42                     | p=0,39        | p=0,07        |
| Ulcérations                  | 12<br>(4 %)    | 2,4<br>(ET=1,75)  | 3<br>(ET=2,04)    | p=0,76 | p=0,69                     | p=0,71        | p=0,20        |
| Dysesthésies                 | 12<br>(4 %)    | 2,6<br>(ET=0,19)  | 5,6<br>(ET=2,15)  | p=0,43 | p=0,32                     | <b>p=0,03</b> | p=0,15        |

**Tableau 20 :** tableau récapitulatif des caractéristiques des symptômes liés au Zika

La figure 67 récapitule la répartition des symptômes en fonction du sexe.



**Figure 67 :** répartition des symptômes selon le sexe des patients

## **IV- Discussion**

La fièvre Zika est une arbovirose considérée comme une maladie émergente qui n'avait que peu fait parler d'elle jusqu'à présent. Durant la période allant du début du mois d'octobre 2013 au mois de mai 2014, la Polynésie française a été le premier pays confronté à une épidémie de grande échelle et est le premier à avoir décrit certaines complications sévères comme le syndrome de Guillain-Barré. Pourtant, à cette époque et malgré cette « épidémie de syndromes de Guillain-Barré » sans précédent, elle a dû faire face à cette infection quasi dans l'indifférence du reste du monde.

C'est dans ce contexte que nous avons mené notre étude au sein du Bureau de veille sanitaire et en collaboration avec le réseau Sentinelles qui a déclaré un total de 8 750 cas suspects présentant des signes compatibles avec une infection par le virus Zika. Une extrapolation à l'ensemble des praticiens exerçant sur le territoire a permis d'estimer à environ 32 000 le nombre total de patients ayant consulté pour une infection probable par ZIKV, soit l'équivalent de 11,5 % de la population. On estime en plus qu'un nombre de cas au moins égal a pu présenter les mêmes signes sans avoir consulté [72]. Ces chiffres sont cependant probablement sous-estimés puisqu'on évalue à présent que 66 % de la population polynésienne aurait été touchée [48,97]. Cette situation exceptionnelle d'épidémies concomitantes de dengue (DENV-1 et DENV-3) et de Zika et la survenue de formes compliquées a motivé la mise en place à partir de janvier 2014 d'une stratégie de lutte antivectorielle à grande échelle ayant pour but de ralentir les épidémies et d'éviter le risque de saturation des établissements de soins. Cette stratégie reposait sur l'information du public, la suppression des gîtes larvaires et la lutte par insecticides, effectuée systématiquement à Tahiti et Moorea et, en fonction de la densité d'habitations et des données épidémiologiques, dans les autres îles.

L'expansion actuelle de la fièvre Zika, son caractère épidémique et ses complications potentielles sévères ont fait « exploser » les recherches scientifiques

la concernant. Au moment où nous commençons notre étude, il n'existait dans la base de données Pubmed qu'une quinzaine de publications relatives au Zika. Depuis, ce sont plus 1400 articles qui y sont référencés lorsque l'on utilise le mot-clé « zika ». De nombreuses publications sont parues depuis que nous avons écrit cette thèse, elles ne sont donc malheureusement pas toutes référencées dans notre bibliographie.

La littérature scientifique existante au début de cette épidémie polynésienne et les premières constatations cliniques nous ont permis de préciser le tableau clinique « classique » de la fièvre Zika et d'établir une définition de cas suspect afin de faciliter le diagnostic pour les médecins du réseau Sentinelles. Notre étude est, à notre connaissance, la première à établir une corrélation entre la présence et la durée des symptômes cliniques, l'âge et le sexe.

Notre étude a permis de mettre en évidence que les symptômes les plus fréquents dans la fièvre Zika sont le rash cutané maculopapuleux, l'asthénie, une fièvre le plus souvent modérée, des arthralgies également modérées et une hyperhémie conjonctivale qui la différencie des autres arboviroses. Ces symptômes ont été décrits chez plus de la moitié de nos patients. La quasi totalité des symptômes du Zika apparaît dans un délai court, entre le premier et le deuxième jour. La fièvre disparaît la première, en moyenne avant le troisième jour, les symptômes qui durent le plus longtemps sont l'asthénie et les arthralgies qui durent toutes deux en moyenne plus de six jours.

Le sexe est corrélé de façon significative à la fièvre et aux œdèmes : les femmes présentent plus fréquemment ces symptômes que les hommes.

L'âge est quant à lui corrélé de façon significative au rash, à l'asthénie, aux arthralgies, à l'hyperhémie conjonctivale, aux œdèmes, aux céphalées, aux myalgies, aux vertiges et aux douleurs rétro-orbitaires : ces symptômes apparaissent plus fréquents chez les patients les plus âgés.

Seule la durée des dysesthésies est corrélée de façon significative au sexe : ce symptôme dure significativement plus longtemps chez les hommes.



La durée du rash, de l'asthénie, de la fièvre, des arthralgies, de l'hyperhémie conjonctivale, des œdèmes, des céphalées, des myalgies et des vertiges est significativement corrélée à l'âge.

Cette étude réalisée en Polynésie française a le mérite d'être la première à décrire l'évolution de la symptomatologie du début de la maladie jusqu'à 2 mois après. Elle est également la première à avoir décrit la corrélation des symptômes et de leur durée en fonction du sexe et de l'âge. Nous ne pouvons cependant affirmer que ces caractéristiques sont une constante puisque seuls les patients pris en charge en ambulatoire ont été interrogés sur leurs symptômes. Les caractéristiques des patients présentant des formes sévères sont possiblement différentes de ces patients pris en charge en médecine générale. De même, nous ne pouvons affirmer que ces caractéristiques sont applicables sur d'autres populations : il ne peut être exclu qu'une participation génétique intervienne dans l'expression clinique de la maladie comme on a pu le voir dans l'incidence des syndromes de Guillain-Barré en Polynésie tout à fait hors du commun par rapport aux cas observés ailleurs dans le monde.

## CONCLUSION

La fièvre Zika est une arbovirose émergente qui a énormément fait parler d'elle suite à la découverte des complications sévères qu'elle entraîne. En effet, après son émergence en Polynésie française fin 2013-début 2014 où l'on a découvert qu'elle n'était finalement pas qu'une simple « gripette » et pouvait être la cause de syndromes de Guillain-Barré, elle s'est depuis propagée dans le Pacifique, dans les Amériques où elle a encore été associée à d'autres complications sévères fœtale. Un engouement mondial pour le virus Zika a donc permis en quelques mois de faire de grands progrès dans la connaissance de cette infection liée aux moustiques d'autant que les vecteurs comme *Aedes aegypti* et surtout *Aedes albopictus* voient leur aire de répartition s'étendre. La ceinture circumtropicale n'est donc pas la seule concernée, les Etats-Unis et l'Europe dont la France sont donc tout à fait susceptibles de voir se développer des cas autochtones de la maladie.

Notre étude réalisée à la fin de notre internat nous a permis de vivre en temps réel cette épidémie et d'établir un suivi des patients infectés sur une période de deux mois. Nous n'avons trouvé aucune étude du genre dans la littérature scientifique récente concernant le Zika. Cette étude nous a permis d'établir les caractéristiques cliniques du Zika en Polynésie et de corréliser les symptômes et leur durée au sexe et à l'âge. Nous ne pouvons cependant pas affirmer que ces caractéristiques soient applicables ailleurs qu'en Polynésie. Il serait intéressant de pouvoir comparer nos données à d'autres études qui seront très probablement réalisées dans d'autres régions touchées par l'épidémie actuelle. Une telle comparaison permettrait de savoir si des facteurs génétiques interviennent dans la réponse clinique au virus ou si des mutations virales peuvent être responsables de tableaux différents.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.* 2015;110(4):569-72.
2. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DIH, Goma LKH. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ.* 1964;31(1):57.
3. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509-20.
4. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-43.
5. Alera MT, Hermann L, Tac-An IA, Klungthong C, Rutvisuttinunt W, Manasatienkij W, et al. Zika virus infection, Philippines, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(4):722-4.
6. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2274-6.
7. 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 20th Century. *Bird B, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):e2636.
8. Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MUG, German M, Creatore MI, Kulkarni MA, et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet Lond Engl.* 2016;387:335-6.
9. 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. *Olson KE, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(2):e1477.
10. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1231-9.
11. Dyer O. US agency says Zika virus causes microcephaly. *BMJ.* 2016;353:i2167.
12. News - Epidemiological update: Outbreaks of Zika... [Internet]. [cité 29 févr 2016]. Disponible sur: [http://ecdc.europa.eu/en/press/news/\\_layouts/forms/News\\_DispatchForm.aspx?ID=1353&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568](http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?ID=1353&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568)
13. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. First Case of Zika Virus Infection in a Returning Canadian Traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(5):1035-8.
14. 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.* 2014;20(6):1085-6.
15. Jouannic J-M, Friszer S, Leparac-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *The Lancet.* 2016;387(10023):1051-2.
16. HCSP. Infection par le virus Zika : inscription sur la liste des maladies à déclaration

- obligatoire [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=539>
17. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQN, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife*. 2015;4:e08347.
  18. Scott TW, Morrison AC. Vector dynamics and transmission of dengue virus: implications for dengue surveillance and prevention strategies: vector dynamics and dengue prevention. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338:115-28.
  19. 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*. 2015;21(2):381-2.
  20. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1552-63.
  21. Hammon WM, Rudnick A, Sather GE. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science*. 1960;131(3407):1102-3.
  22. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):349-51.
  23. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Zika Virus Infection Acquired During Brief Travel to Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(3):516-7.
  24. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? Charrel R, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2681.
  25. Boyer S, Foray C, Dehecq J-S. Spatial and temporal heterogeneities of *Aedes albopictus* density in La Reunion Island: rise and weakness of entomological indices. *PloS One*. 2014;9(3):e91170.
  26. Gouvernement du Canada SC et l'Agence de la santé publique du C. Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du virus Zika Prépare par le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages [Internet]. 2016 [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: [http://www.canadiensensante.gc.ca/publications/diseases-conditions-maladies-affections/committee-statement-treatment-prevention-zika-declaration-comite-traitement-prevention/index-fra.php?\\_ga=1.220696861.481652380.1454948675](http://www.canadiensensante.gc.ca/publications/diseases-conditions-maladies-affections/committee-statement-treatment-prevention-zika-declaration-comite-traitement-prevention/index-fra.php?_ga=1.220696861.481652380.1454948675)
  27. Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral Susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika Virus. Turell MJ, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8):e1792.
  28. 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. Turell MJ, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2348.
  29. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. Turell MJ, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3188.
  30. Herzberg N. Au Brésil, contre la dengue, le moustique « ami ». *Le Monde.fr* [Internet]. 25 janv 2016 [cité 3 juill 2016]; Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2016/01/25/au-bresil-contre-la-dengue-le-moustique-ami\\_4853258\\_1650684.html](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2016/01/25/au-bresil-contre-la-dengue-le-moustique-ami_4853258_1650684.html)
  31. Tigre M. *Aedes Aegypti* [Internet]. Moustique tigre - Portail d'information. [cité 21 juin 2016]. Disponible sur: <http://moustique-tigre.info/blog/tag/aedes-aegypti/>
  32. Shroyer DA. Vertical maintenance of dengue-1 virus in sequential generations of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc*. 1990;6(2):312-4.
  33. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(13).

34. Bearcroft WG. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50(5):442-8.
35. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016;19;374(20):1981-7
36. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2014;19(14).
37. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(5):120-1.
38. Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(8).
39. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus - Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(14):372-4.
40. Gao D, Lou Y, He D, Porco TC, Kuang Y, Chowell G, et al. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A Mathematical Modeling Analysis. *Sci Rep.* 2016;6:28070.
41. Fréour T, Mirallié S, Hubert B, Splingart C, Barrière P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(23).
42. Frank C, Cadar D, Schlaphof A, Neddersen N, Günther S, Schmidt-Chanasit J, et al. Sexual transmission of Zika virus in Germany, April 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(23).
43. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(15):359-61.
44. Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Für Gesamte Virusforsch.* 1973;43(4):315-9.
45. 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.* 2016;352(6284):467-70.
46. Crunkhorn S. Infectious disease: 3D structure of Zika virus protease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(9):604-604.
47. Du Toit A. Viral infection: Zika virus structure, epidemiology and evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(5):267.
48. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1887.
49. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9.
50. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885-6.
51. Kostyuchenko VA, Lim EXY, Zhang S, Fibriansah G, Ng T-S, Ooi JSG, et al. Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature [Internet].* 19 avr 2016 [cité 30 août 2016];advance online publication. Disponible sur: <http://www.nature.com/nature/journal/vnfv/ncurrent/full/nature17994.html>
52. Giovanetti M, Faria NR, Nunes MRT, de Vasconcelos JM, Lourenço J, Rodrigues SG, et al. Zika virus complete genome from Salvador, Bahia, Brazil. *Infect Genet Evol J Mol*

Epidemiol Evol Genet Infect Dis. 2016;41:142-5.

53. 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. *Euro Surveill*. 2014;19(4):1-5.
54. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):880-2.
55. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536-43.
56. 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.
57. Haut Conseil de la santé publique. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.esculape.com/infectio/zika-virus-HCSP2015.pdf>
58. Li JD, Li DX. [Epidemiological characteristics of Zika virus disease]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2016;37(3):329-34.
59. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(9).
60. Araujo LM, Ferreira MLB, Nascimento OJ. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(3):253-5.
61. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 15 juin 2016;
62. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016;21(13).
63. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):O595-6.
64. Brasil P, Pereira JP, 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; doi:101056/NEJMoa1602412
65. Hazin AN, Poretti A, Turchi Martelli CM, Huisman TA, Microcephaly Epidemic Research Group, Di Cavalcanti Souza Cruz D, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2193-5.
66. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;375(1):1-4.
67. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:i1901.
68. Carod-Artal FJ. Epidemiology and neurological complications of infection by the Zika virus: a new emerging neurotropic virus. *Rev Neurol*. 2016;62(7):317-28.
69. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587-90.
70. Halstead SB, Yamarat C. Recent Epidemics of Hemorrhagic Fever in Thailand: Observations Related to Pathogenesis of a « New » Dengue Disease. *Am J Public Health Nations Health*. 1965;55(9):1386-95.

71. Hochedez P, Canestri A, Guihot A, Bricler S, Bricaire F, Caumes E. Management of travelers with fever and exanthema, notably dengue and chikungunya infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(5):710-3.
72. Ios S, Mallet H-P, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine Mal Infect.* 2014;44(7):302-7.
73. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol.* 2012;84(9):1501-5.
74. 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.* 2013;10:311.
75. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):84-6.
76. Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2015;68:53-5.
77. Rozé B, Najioullah F, Signate A, Apetse K, Brouste Y, Gourgoudou S, et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(16).
78. Papageorghiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, et al. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(4):530-2.
79. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(2):30-3.
80. HCSP. Personnes atteintes par le virus Zika. Actualisation des modalités de prise en charge [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 janv [cité 16 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>
81. Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, Staples JE, Karwowski MP, Mead P, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection - United States, February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(7):182-7.
82. HCSP. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 juill [cité 16 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=517>
83. Petersen EE, Polen KND, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(12):315-22.
84. Roehrig JT, Hombach J, Barrett ADT. Guidelines for Plaque-Reduction Neutralization Testing of Human Antibodies to Dengue Viruses. *Viral Immunol.* 2008;21(2):123-32.
85. HCSP. Personnes atteintes par le virus Zika. Actualisation des modalités de prise en charge [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 janv [cité 16 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>
86. Olson CK, Iwamoto M, Perkins KM, Polen KND, Hageman J, Meaney-Delman D, et al. Preventing Transmission of Zika Virus in Labor and Delivery Settings Through Implementation of Standard Precautions - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(11):290-2.
87. Alam A, Ali S, Ahamad S, Malik MZ, Ishrat R. From ZikV Genome to Vaccine: In Silico Approach for the Epitope based peptide vaccine against Zika virus envelope glycoprotein. *Immunology.* 2016;149(2):131-8

88. Department Of State. The Office of Website Management B of PA. FY 2016 Emergency Budget Request Justification - Zika [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.state.gov/f/releases/iab/fy2016emerg/>
89. Cohen J. INFECTIOUS DISEASE. Zika vaccine has a good shot. *Science*. 2016;353(6299):529-30.
90. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. 2016;22(7):1185-92
91. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika Virus Spreads to New Areas — Region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):1-4.
92. Sudre B, Danielsson N, Rakotoarivony LM, Van Bortel W, Zeller H, Jansa J. Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 2014;1-12
93. Virus Zika : l'OACI recommande l'insecticide [Internet]. *Air Journal*. [cité 4 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.air-journal.fr/2016-02-15-virus-zika-loaci-recommande-linsecticide-5158100.html>
94. Sanchez JD. PAHO WHO | Questions and Answers: Zika and pregnancy [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: [http://www2.paho.org/Hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11552%3Aquestions-and-answers-zika-and-pregnancy&catid=8424%3Acontents&Itemid=41711&lang=en](http://www2.paho.org/Hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552%3Aquestions-and-answers-zika-and-pregnancy&catid=8424%3Acontents&Itemid=41711&lang=en)
95. HISTORIENS - GÉOGRAPHES DE POLYNÉSIE FRANÇAISE - Polynésie française - cartes [Internet]. [cité 29 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.des.pf/itereva/disciplines/histoire/index.php?option=com\\_content&task=view&id=91](http://www.des.pf/itereva/disciplines/histoire/index.php?option=com_content&task=view&id=91)
96. Loens K, Bergs K, Ursi D, Goossens H, Ieven M. Evaluation of NucliSens easyMAG for Automated Nucleic Acid Extraction from Various Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2007;45(2):421-5.
97. Kucharski AJ, Funk S, Eggo RM, Mallet H-P, Edmunds WJ, Nilles EJ. Transmission Dynamics of Zika Virus in Island Populations: A Modelling Analysis of the 2013-14 French Polynesia Outbreak. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004726.



## **ANNEXES**

**Annexe 1** – Fiche de suivi Zika J0

**Annexe 2** – Fiche de suivi Zika J+20

**Annexe 3** – Fiche de suivi Zika J+60

**Annexe 4** – Éruption maculopapuleuse d ue au ZIKV (dos)

**Annexe 5** –  ruption maculopapuleuse d ue au ZIKV (main)

**Annexe 1 – Fiche de suivi Zika J0**



Bureau de veille sanitaire  
 Direction de la Santé  
 Tél : 48.82.01 fax : 48.82.12

N° dossier initial : .....

**Fiche de suivi clinique « J0 »  
 des cas confirmés d'infection par le virus ZIKA**

*Fiche à remplir par le médecin enquêteur*

**Identification du patient :**

Nom : ..... Prénom : ..... Téléphone : .....

Adresse géographique : .....

Date de début des signes initiaux : ..... / ..... / .....

Nom de l'investigateur : .....

**Renseignements cliniques recueillis par l'interrogatoire**

| Date de l'investigation                 | « J20 » |     |            |             |              |
|---|---------|-----|------------|-------------|--------------|
|   | NON     | OUI | Date début | Date de fin | Observations |
| Signes cliniques                        |         |     |            |             |              |
| Asthénie                                |         |     |            |             |              |
| Fièvre (< 38,5°C)                       |         |     |            |             |              |
| Eruption maculo-papuleuse érythémateuse |         |     |            |             |              |
| Hyperhémie conjonctivale                |         |     |            |             |              |
| Cedèmes des mains et/ou des pieds       |         |     |            |             |              |
| Arthralgies (préciser :.....)           |         |     |            |             |              |
| Myalgies (préciser :.....)              |         |     |            |             |              |
| Céphalées                               |         |     |            |             |              |
| Signes digestifs (préciser :.....)      |         |     |            |             |              |
| Vertiges                                |         |     |            |             |              |
| Douleurs rétro-orbitaires               |         |     |            |             |              |
| Adénopathies                            |         |     |            |             |              |
| Ulcérations buccales, aphtes            |         |     |            |             |              |
| Signes ORL (mal de gorge, toux, ...)    |         |     |            |             |              |
| Prurit                                  |         |     |            |             |              |
| Photophobie                             |         |     |            |             |              |
| Fourmillements dans les membres         |         |     |            |             |              |
| Bouffées de chaleur (à préciser)        |         |     |            |             |              |
| Hypersudation                           |         |     |            |             |              |
| Autres (préciser : .....) :             |         |     |            |             |              |
|   |         |     |            |             |              |
|   |         |     |            |             |              |
|   |         |     |            |             |              |

Hospitalisation : O Oui O Non Si oui, lieu de l'hospitalisation : .....

Consultation médicale : O Non O Oui : O Dispensaire O Cabinet libéral O Urgences

**Annexe 2** – Fiche de suivi Zika J+20



Bureau de veille sanitaire  
 Direction de la Santé  
 Tél : 48.82.01 fax : 48.82.12

N° dossier initial : .....

**Fiche de suivi clinique « J 20 »  
 des cas confirmés d'infection par le virus ZIKA**

*Fiche à remplir par le médecin enquêteur*

**Identification du patient :**

Nom : ..... Prénom : ..... Téléphone : .....

Adresse géographique : .....

Date de début des signes initiaux : ..... / ..... / .....

Nom de l'investigateur : .....

**Renseignements cliniques recueillis par l'interrogatoire**

| Date de l'investigation                 | « J20 » |     |            |             |              |
|---|---------|-----|------------|-------------|--------------|
|   | NON     | OUI | Date début | Date de fin | Observations |
| Signes cliniques                        |         |     |            |             |              |
| Asthénie                                |         |     |            |             |              |
| Fièvre (< 38,5°C)                       |         |     |            |             |              |
| Eruption maculo-papuleuse érythémateuse |         |     |            |             |              |
| Hyperhémie conjonctivale                |         |     |            |             |              |
| Cedèmes des mains et/ou des pieds       |         |     |            |             |              |
| Arthralgies (préciser :.....)           |         |     |            |             |              |
| Myalgies (préciser :.....)              |         |     |            |             |              |
| Céphalées                               |         |     |            |             |              |
| Signes digestifs (préciser :.....)      |         |     |            |             |              |
| Vertiges                                |         |     |            |             |              |
| Douleurs rétro-orbitaires               |         |     |            |             |              |
| Adénopathies                            |         |     |            |             |              |
| Ulcérations buccales, aphtes            |         |     |            |             |              |
| Signes ORL (mal de gorge, toux, ...)    |         |     |            |             |              |
| Prurit                                  |         |     |            |             |              |
| Photophobie                             |         |     |            |             |              |
| Fourmillements dans les membres         |         |     |            |             |              |
| Bouffées de chaleur (à préciser)        |         |     |            |             |              |
| Hypersudation                           |         |     |            |             |              |
| Autres (préciser : .....) :             |         |     |            |             |              |
|   |         |     |            |             |              |
|   |         |     |            |             |              |
|   |         |     |            |             |              |

Hospitalisation : O Oui O Non Si oui, lieu de l'hospitalisation : .....

Consultation médicale : O Non O Oui : O Dispensaire O Cabinet libéral O Urgences

**Annexe 3 – Fiche de suivi Zika J+60**



Bureau de veille sanitaire  
 Direction de la Santé  
 Tél : 48.82.01 fax : 48.82.12

N° dossier initial : .....

**Fiche de suivi clinique « J 60 »  
 des cas confirmés d'infection par le virus ZIKA**

*Fiche à remplir par le médecin enquêteur*

**Identification du patient :**

Nom : ..... Prénom : ..... Téléphone : .....

Adresse géographique : .....

Date de début des signes initiaux : ..... / ..... / .....

Nom de l'investigateur : .....

**Renseignements cliniques recueillis par l'interrogatoire**

| Date de l'investigation                 | « J 60 » |     |            |             |              |
|---|----------|-----|------------|-------------|--------------|
|   | NON      | OUI | Date début | Date de fin | Observations |
| Signes cliniques                        |          |     |            |             |              |
| Asthénie                                |          |     |            |             |              |
| Fièvre (< 38,5°C)                       |          |     |            |             |              |
| Eruption maculo-papuleuse érythémateuse |          |     |            |             |              |
| Hyperhémie conjonctivale                |          |     |            |             |              |
| Œdèmes des mains et/ou des pieds        |          |     |            |             |              |
| Arthralgies (préciser :.....)           |          |     |            |             |              |
| Myalgies (préciser :.....)              |          |     |            |             |              |
| Céphalées                               |          |     |            |             |              |
| Signes digestifs (préciser :.....)      |          |     |            |             |              |
| Vertiges                                |          |     |            |             |              |
| Douleurs rétro-orbitaires               |          |     |            |             |              |
| Adénopathies                            |          |     |            |             |              |
| Ulcérations buccales, aphtes            |          |     |            |             |              |
| Signes ORL (mal de gorge, toux, ...)    |          |     |            |             |              |
| Prurit                                  |          |     |            |             |              |
| Photophobie                             |          |     |            |             |              |
| Fourmillements dans les membres         |          |     |            |             |              |
| Bouffées de chaleur (à préciser)        |          |     |            |             |              |
| Hypersudation                           |          |     |            |             |              |
| Autres (préciser : .....                |          |     |            |             |              |
|   |          |     |            |             |              |
|   |          |     |            |             |              |

Hospitalisation : O Oui O Non Si oui, lieu de l'hospitalisation : .....

Consultation médicale : O Non O Oui : O Dispensaire O Cabinet libéral O Urgences

**Annexe 4** – Éruption maculopapuleuse d ue au ZIKV (dos)





**Annexe 5** – Éruption maculopapuleuse d ue au ZIKV (main)



**AUTEUR : Eftekhari Hassanlouie Sasan**

**Date de Soutenance : 17 octobre 2016**

**Titre de la Thèse : Émergence du virus du Zika en Polynésie française : aspect clinique et évolution**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : DES de Médecine Générale**

**Mots-clés : Arboviroses, Zika, Polynésie,**

**Introduction.** La Polynésie française a été le premier pays touché par une épidémie de grande échelle dû au virus Zika avec près de 66,6 % de la population qui aurait été atteinte. Cette arbovirose, quasi inconnue jusqu'alors, faisait à cette époque peu parler d'elle.

**Matériel et Méthodes.** Nous avons réalisé une étude prospective d'octobre 2013 à mai 2014, afin de déterminer la fréquence des symptômes présentés à J0, J20 et J60 par les patients infectés par ZIKV et avons déterminé la durée moyenne de ces symptômes et leur corrélation au sexe et à l'âge.

**Résultats.** Etude incluant 299 patients. Les symptômes objectivés sont : le rash maculopapuleux, l'asthénie, la fièvre, les arthralgies et une hyperhémie conjonctivale chez plus de la moitié des patients. Le délai de survenue est le plus souvent inférieur à 2 jours et de durée inférieure à une semaine. La fièvre et les œdèmes sont corrélés de façon statistiquement significative au sexe et/ou à l'âge. La durée de certains symptômes est de même corrélée au sexe (dysesthésies) ou à l'âge (rash, asthénie, fièvre, arthralgies, hyperhémie conjonctivale, œdèmes, céphalées, myalgies et vertiges).

**Discussion.** Aucune complication sévère n'avait été décrite jusqu'à l'épidémie polynésienne puis brésilienne où deux complications majeures ont été mises en évidence : des malformations congénitales (microcéphalie) chez les nouveau-nés dont la mère a été infectée par le ZIKV lors de la grossesse et des atteintes neurologiques dont des syndromes de Guillain-Barré dont l'incidence a augmenté dans les zones d'épidémie de Zika.

**Conclusion.** Aucune publication antérieure ne s'était attardée sur la description du tableau clinique « classique » et la corrélation des symptômes au sexe ou à l'âge.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Emmanuel Delaporte**

**Asseseurs : Pr Éric Hachulla, Pr Yazdan Yazdanpanah, Dr Aurore Le Guern**

**Directeur de thèse : Dr Erwan Oehler**