

Université de Lille 2  
Année Universitaire 2016/2017

Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille

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

**Soutenue publiquement le 24/10/2017**

**Par Mr Bukowski Thomas**

---

**Le virus Zika, retour sur les dernières épidémies.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Christel Neut

**Directeur, conseiller de thèse :** Christel Neut

**Assesseur(s) :** Christophe Carnoy et Nathalie Parent



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64 <http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### 1. Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### 2. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN  
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT  
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK  
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU  
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

### 3. Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### 4. Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle

M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

## 5. Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

## 6. Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais

Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## 7. Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## 8. AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérenghère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciement

Tout d'abord je souhaite remercier le personnel de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille pour leur apprentissage durant ces longues années d'études et particulièrement Madame Neut, ma directrice de thèse ainsi que Madame Routier pour leur soutien et leur compréhension dans les épreuves qui m'ont amené à présenter cette thèse aujourd'hui.

J'adresse aussi mes remerciements aux professionnels de Santé m'ayant apporté leur aide durant l'élaboration de ma thèse : le personnel des antennes de l'ARS à Saint-Barthélemy, à Saint-Martin et surtout à Monsieur Aubert Lyderic épidémiologiste de la Cire Guadeloupe ; le docteur Carrel-Billiard pour son retour, son avis et ses conseils sur l'épidémie de Zika à Saint-Martin.

Ensuite un grand et indispensable merci à mes parents et ma famille m'ayant toujours soutenu tout au long de mes études et lors de mon choix de faire mon stage de fin d'étude et par la suite d'exercer à Saint-Martin, loin d'eux.

Je tiens aussi à remercier mes amis à Saint-Martin pour m'avoir poussé et soutenu lors de chaque étape de l'élaboration de la thèse et sans qui je n'aurais pas été capable de présenter cette thèse dans les délais.

Enfin un grand merci à mon Namour pour sa patience, sa compréhension et son soutien quotidien pendant ces longs mois de travail où je n'étais pas forcément très réceptif. Tu m'as permis non seulement de tout donner pour cette thèse mais aussi de m'épanouir dans ma vie et mon travail.

Je dédie cette thèse à l'île de Saint-Martin et à ses habitants. A toutes ces personnes qui m'ont fait sentir un deuxième chez moi sur cette île si petite et si riche à la fois. A la solidarité, l'entraide et l'attachement à la vie qui m'a permis de surmonter cette épreuve. Bonne chance et bon courage à vous tous qui ont décidé de rester sur place pour aider au plus tôt à la reconstruction de ce paradis désormais perdu. One love One life One Island – SxM



# Sommaire

Remerciement.....	9
Index des figures .....	16
Index des Tableaux.....	18
Liste des abréviations.....	19
I. Introduction.....	20
II. Historique du Zika.....	21
A. Découverte .....	21
B. Epidémie récente dans l'océan Pacifique.....	24
• Micronésie, Yap .....	24
III. Le virus Zika .....	26
1. Le cycle viral du virus.....	27
a) L'entrée cellulaire .....	27
b) Les changements intra cellulaires .....	27
2. Structure du virus .....	28
a) Protéines structurales .....	28
i. La Capside (C) .....	29
ii. La protéine de Membrane (M).....	29
iii. La protéine d'Enveloppe (E) .....	30
b) Protéines non structurales .....	30
i. NS1.....	30
ii. NS2A .....	31
iii. NS2B .....	31
iv. NS3.....	31
v. NS4A et NS4B.....	31
vi. NS5.....	32
3. La Réplication virale.....	32
4. La comparaison à d'autres flavivirus .....	32
5. La physiopathologie du virus.....	33
a) La réponse innée ou non-spécifique .....	34
b) La réponse adaptative ou spécifique.....	35
i. Les lymphocytes T .....	35
ii. Les lymphocytes B .....	35

6.	La diffusion tissulaire du virus.....	36
7.	La transmission du virus .....	39
a)	Transmission vectorielle.....	39
b)	Transmission non-vectorielle .....	40
i.	Transmission sexuelle.....	40
ii.	Transmission materno-foetale .....	40
iii.	Transmission via les fluides .....	41
IV.	Le cycle de transmission du virus Zika.....	42
A.	Les différents vecteurs .....	44
1.	Aedes aegypti .....	46
2.	Aedes albopictus .....	47
3.	Les causes de l'expansion mondiale des moustiques .....	49
•	Les phénomènes El Niño et la Niña.....	50
•	La pauvreté rurale .....	50
B.	Le cycle du moustique .....	51
V.	La clinique du virus Zika.....	52
A.	Les symptômes .....	52
1.	Fièvre.....	52
2.	Rash maculopapuleux .....	52
3.	Conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale .....	53
4.	Œdème des extrémités .....	53
5.	Douleurs rétro-orbitaires .....	54
6.	Prurit.....	54
7.	Asthénie.....	54
8.	Arthralgies, arthrites et myalgies .....	54
9.	Complications .....	55
a)	Le syndrome de Guillain-Barré.....	55
b)	La microcéphalie.....	56
c)	Autres anomalies congénitales .....	57
B.	Diagnostic .....	58
1.	Définition de cas.....	58
2.	Diagnostic différentiel .....	59
3.	Diagnostic biologique .....	59
a)	Diagnostic direct.....	60

b) Diagnostic indirect.....	61
i. Les tests ELISA .....	61
ii. Les tests indirects d'immunofluorescence (IIFT) .....	62
VI. Epidémies récentes .....	63
A. Polynésie Française. ....	64
B. Amérique du nord .....	66
1. Etats-Unis .....	66
2. Canada.....	66
3. Mexique.....	67
C. Amérique du sud .....	67
1. Brésil.....	67
2. Colombie .....	72
3. Autres pays.....	72
D. Réintroduction en Afrique.....	73
E. Départements et Territoires Français des Amériques .....	74
1. Martinique.....	77
2. Guyane.....	79
3. Guadeloupe .....	82
4. Saint-Martin.....	84
5. Saint Barthélemy .....	86
VII. Traitement.....	88
1. Règles hygiéno-diététiques .....	88
2. Allopathie .....	88
3. Traitements alternatifs.....	89
a) La phytothérapie .....	90
b) L'aromathérapie .....	91
i. Les phénols.....	92
ii. Les oxydes.....	93
iii. Les monoterpénols.....	93
c) L'homéopathie.....	94
i. Traiter la fièvre .....	94
ii. Traiter l'œdème et/ou le prurit.....	94
iii. Traiter les arthralgies.....	95
iv. Lutter contre la fatigue.....	95

VIII.	Stratégie de prévention.....	96
A.	Protection individuelle .....	96
1.	Les répulsifs cutanés.....	97
a)	Répulsifs utilisés majoritairement.....	99
i.	Répulsifs synthétiques.....	99
ii.	Répulsifs d'origine naturel.....	102
iii.	Répulsifs naturels .....	102
2.	Autres moyens de protection.....	103
a)	L'imprégnation de vêtements, tissus ou moustiquaires .....	103
b)	L'utilisation de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide.....	105
c)	Répulsifs intérieurs.....	107
i.	Diffuseurs électriques ou "prises".....	107
ii.	Bombe aérosol insecticide.....	108
iii.	Bougie et diffuseur d'huile essentielle .....	108
d)	Répulsifs extérieurs .....	109
B.	Protection collective.....	110
1.	L'éradication des gîtes larvaires .....	110
a)	Lutte biologique.....	110
i.	Golomines.....	110
ii.	Association larvicide naturel et copépodes.....	110
iii.	Champignon entomopathogène .....	111
iv.	Bacillus thuringiensis var. israelensis (Bti) et Lysinibacillus sphaericus (Lsph).....	111
v.	Le spinosad .....	111
vi.	Les huiles essentielles larvicides.....	112
vii.	La bactérie Wolbachia pipientis .....	112
b)	Lutte chimique.....	113
i.	Régulateur de croissance d'insectes (RCI).....	113
2.	La lutte contre le moustique adulte .....	114
3.	La Résistance aux insecticides .....	116
4.	La lutte génétique.....	117
i.	La technique de l'insecte stérile (TIS).....	117
ii.	L'utilisation de moustiques génétiquement modifiés.....	117
5.	Risque pour la santé et l'environnement .....	119
C.	Un vaccin, où en est-on ? .....	120

1. West Nile Virus .....	120
2. Dengue .....	121
3. ZIKV.....	121
IX. Conclusion .....	123
Bibliographie.....	124

## Index des figures

Figure 1 : Propagation du ZIKV en Afrique et en Asie .....	21
Figure 2 : Arbre phylogénétique des différentes lignées du ZIKV se basant sur prM/E .....	23
Figure 3 : Classification de 185 cas de Zika d'avril et juillet 2007 à Yap.....	25
Figure 4 : Structure génomique et expression protéique .....	26
Figure 5 : Structure d'une particule de flavivirus .....	29
Figure 6 : Réponse immunitaire locale après la transmission du virus intradermique.....	34
Figure 7 : Charge virale dans les tissus d'après une autopsie 7 jours post-infection de singes rhésus	36
Figure 8 : Charge virale dans les tissus d'après une autopsie 28 jours post-infection de singes rhésus	37
.....	
Figure 9 : Charge virale dans les tissus d'après une autopsie J35 post-infection de singes rhésus .....	38
Figure 10 : Cycle selvatique de transmission .....	42
Figure 11 : Cycles de transmission du virus Zika .....	43
Figure 12 : Dimorphisme sexuel chez le moustique.....	44
Figure 13 : Systématique des moustiques [XXXX] (IFMT-MS-Paludisme-Entomol-2007, <a href="http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Entomologie_4-Moustiques_vecteurs.pdf">http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Entomologie_4-Moustiques_vecteurs.pdf</a> .....	45
Figure 14 : Prédiction de la distribution d'Aedes aegypti de 2015 .....	46
Figure 15 : Aedes aegypti, mâle à gauche et femelles à droite [XXX] illustration wikipedia <a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Aedes_aegypti">https://fr.wikipedia.org/wiki/Aedes_aegypti</a> visité le 05/08/17).....	47
Figure 16 : Prédiction de la distribution d'Aedes albopictus de 2015.....	47
Figure 17 : Schéma et photo d'Aedes albopictus .....	48
Figure 18 : Cycle de vie du moustique.....	51
Figure 19 : Cinétique de marqueurs biologiques (virologiques et sérologiques).....	60
Figure 20 : Pays et territoires en Amériques avec des cas autochtones confirmés d'infection au virus Zika 2015-2017. Source : Pan American Health Organization / World Health Organization. Zika Epidemiological Update, 25 August 2017. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2017.....	63
Figure 21 : Courbe épidémique des cas suspects d'infections dues au virus Zika ayant consulté, rapportés par le réseau sentinelle et estimés par extrapolation, et des cas confirmés, Polynésie française, 2013-2014 .....	65
Figure 22 : Nombre de cas d'infection par ZIKV au Mexique de 2015 à 2017 .....	67
Figure 23 : Distribution des cas de microcéphalies associés au virus Zika au Brésil .....	69
Figure 24 : Total des cas de syndrome congénital associé au ZIKV d'août 2015 à juin 2017.....	70
Figure 25 : Total des cas de ZIKV et SGB au Brésil de janvier 2016 à juin 2017 .....	71
Figure 26 : Nombre de cas suspects et confirmés d'infection au ZIKV en Colombie de juin 2015 à juin 2016.....	72
Figure 27 : Distribution des cas confirmés de ZIKV et SGB aux Amériques de 2015 à 2017 .....	73
Figure 28 : Carte des DFA et CTOM .....	74
Figure 29 : Les différentes phases du Psage Zika .....	76
Figure 30 : Répartition du nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de zika en Martinique du 28/12/15 au 16/12/16.....	78
Figure 31 : Répartition géographique des cas cliniquement évocateurs de Zika en Guyane du 14/03/16 au 08/04/17.....	80

Figure 32 : Répartition du nombre hebdomadaire de cas probables ou confirmés de zika en Guyane du 01/01/16 au 16/12/16.....	81
Figure 33 : Répartition géographique des cas biologiquement confirmés de Zika, du 28/12/15 au 11/03/17.....	82
Figure 34 : Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de Zika, Guadeloupe de janvier à décembre 2016.....	84
Figure 35 : Nombre de cas cliniquement évocateurs cumulés à Saint-Martin du 08/12/15 au 14/08/17 .....	85
Figure 36: Nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de Zika, Saint-Barthélemy, 28/12/15 au 16/12/16.....	86
Figure 37 : Structure de l'eugénol, du carvacrol et du thymol.....	92
Figure 38 : Structure du 1,8 cinéole .....	93
Figure 39 : Photo d'un diffuseur électrique .....	107
Figure 40 : Photo d'une bougie aux huiles essentielles répulsives Bug 0% .....	108
Figure 41 : Spirale fumigène anti-moustique avec son boîtier de diffusion. ....	109

## **Index des Tableaux**

Tableau 1 : Chronologie de la présence du ZIKV dans différents pays au 20 <sup>ème</sup> siècle.....	22
Tableau 2 : Comparaison Aedes aegypti et Aedes albopictus.....	48
Tableau 3 : Clinique comparée du Zika, de la dengue et du chikungunya .....	54
Tableau 4 : Bilan des épidémies terminées de Zika .....	87
Tableau 5 : Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques. source : pasteur lutte contre les piqure insecticides.....	97
Tableau 6: Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) ministère des affaires sociales et de la sante .....	101
Tableau 7 : Liste de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires.....	104
Tableau 8: Liste de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide .....	105
Tableau 9: moustiquaires imprégnées à la deltaméthrine disponibles sur le marché mondial pour une utilisation en LAV et recommandées par l'OMS .....	106
Tableau 10 : Recommandation de l'OMS pour la pulvérisation intérieure d'insecticide.....	115

## Liste des abréviations

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ARN<sub>m</sub>**: ARN messenger

**Bti** : *Bacillus thuringiensis var. israelensis*

**CDC**: center of disease control (USA)

**CEMIE** : comité d'expert des maladies infectieuses et émergentes

**Cire** : cellule interrégionale d'épidémiologie

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**CNR** : Centre National de référence

**CTOM** : collectivité territoriale d'outre-mer

**DEET** : N,N-diethyl-3-methylbenzamide

**DENV** : virus de la dengue

**DFA** : départements français d'Amérique

**HE** : huile essentielle

**IC** : intervalle de confiance

**IIFT** : test indirect d'immunofluorescence

**InVS** : institut de veille sanitaire

**JEV** : virus de l'encéphalite japonaise

**LCR** : liquide Céphalo-rachidien

**Lsph** : *Lysinibacillus sphaericus*

**NIAID** : institut national des allergies et maladies infectieuses (USA)

**NK** : natural killer

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**PAHO** : organisation panaméricaine de la santé

**PAMPs** : motifs moléculaires associés aux pathogènes

**PID** : pulvérisation intra domiciliaire

**PRNT** : plaque-reduction neutralization test

**PRRs** : récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires

**Psage** : programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies

**RCI** : Régulateur de croissance d'insectes

**RE** : réticulum endoplasmique

**RT-PCR** : reverse transcriptase-polymerase chain reaction

**SGB** : syndrome de Guillain-Barré

**WNV** : West Nile virus

**YFV** : virus de la fièvre jaune

**ZIKV** : virus Zika

# I. Introduction

L'Homme est juste après le moustique, l'animal le plus meurtrier pour l'Homme. Les moustiques font 750 000 victimes par an. Ce n'est pas exactement le moustique en lui-même, mais le moustique en tant que vecteur.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, "les vecteurs sont des organismes vivants capables de transmettre des maladies infectieuses d'un hôte (animal ou humain) à un autre. Il s'agit souvent d'insectes hématophages, qui, lors d'un repas de sang, ingèrent des micro-organismes pathogènes présents dans un hôte infecté (homme ou animal), pour les réinjecter dans un nouvel hôte à l'occasion de leurs repas de sang suivants".

Le moustique est de loin le vecteur le plus dangereux. Le paludisme tue plus de 400 000 fois par an et la dengue menace plus du tiers de la population mondiale soit 2,5 milliards de personnes.

Le moustique est bel et bien l'ennemi public numéro un !

Depuis 2015, un virus attire l'attention internationale, il s'agit du virus Zika lorsqu'il arrive au Brésil. Ce virus n'est pas nouveau, il est identifié depuis plus de 50 ans. Après des années de migration il parvient en Amérique depuis l'Afrique et c'est alors que le monde découvre ses graves complications.

Dans cette thèse il sera abordé dans un premier temps ce qu'est le virus Zika et d'où il vient. Puis, comment il se transmet, les conséquences cliniques d'une infection et comment traiter un patient atteint par le virus Zika. Ensuite, il sera exposé les moyens de lutte contre le virus c'est-à-dire comment lutter contre le moustique.

Enfin seront présentées les dernières épidémies majeures de Zika, et en particulier celles des territoires français.

## II. Historique du Zika

### A. Découverte

Le virus Zika (ZIKV) a été isolé pour la première fois d'un singe sentinelle placé dans la forêt Zika, en Ouganda. Le premier échantillon dans lequel le Zika a été identifié date de 1947 et le second isolement provient d'une population de moustiques *Aedes africanus* l'année suivante.

Les études portant sur la sérologie du virus Zika reportent une présence dans différents pays africains en plus de l'Ouganda : Tanzanie, Egypte, Ethiopie, Gabon, Kenya, Somalie, Centrafrique, Nigéria, Sénégal, Sierra Leone [1].

A partir des années 1950 le ZIKV est donc bien présent en Afrique centrale mais il va être aussi détecté en Asie : Indonésie, Bornéo, Inde, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

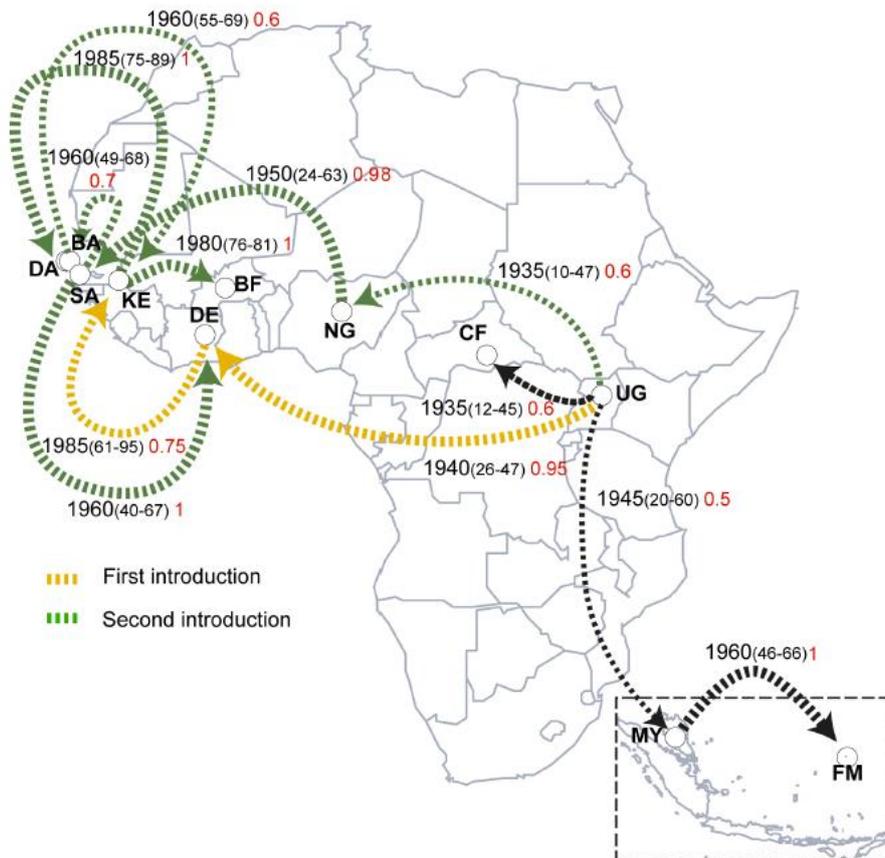


Figure 1 : Propagation du ZIKV en Afrique et en Asie. Les flèches connectent les sources et destinations. La probabilité est représentée par la valeur rouge ainsi que par l'épaisseur des flèches. Les flèches jaunes représentent les cas de premières introductions. Les valeurs entre parenthèses indiquent la différence de temps par rapport à l'ancêtre commun le plus proche et peuvent être interprété comme l'année d'introduction de la lignée dans le pays [2]

Année	Pays
1947	Ouganda
1948	Tanzanie
1951	Indonésie, Bornéo, Malaisie
1952	Inde
1953	Egypte, Philippines
1954	Thaïlande, Vietnam
1967	Ethiopie, Gabon, Kenya, Somalie
1968	Centrafrique, Nigeria, Sénégal
1972	Sierra Leone
1980	Cote d'Ivoire, Pakistan
1981	Burkina Faso

**Tableau 1 : Chronologie de la présence du ZIKV dans différents pays au 20<sup>ème</sup> siècle.**

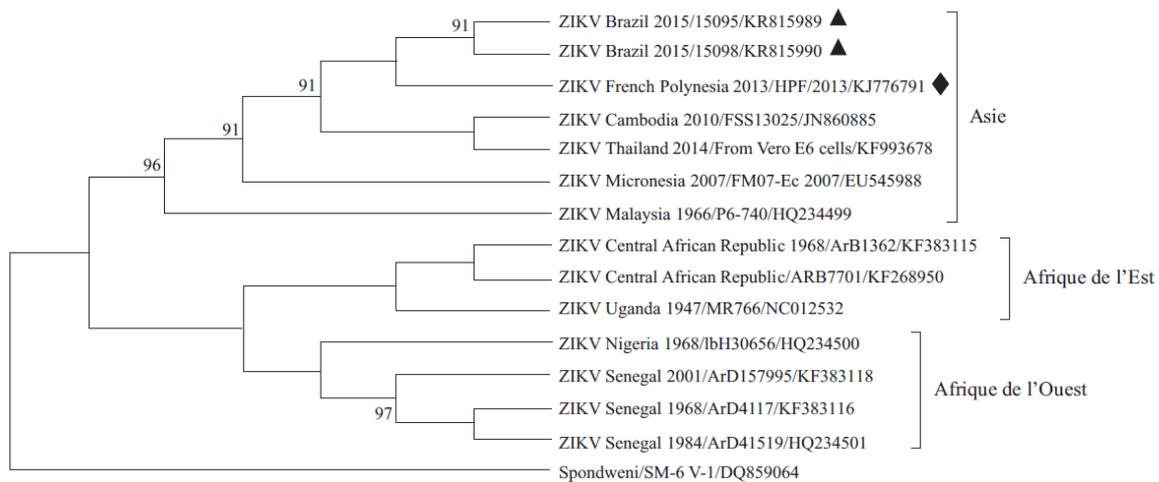
Avant 2007, seuls 13 cas d'infection humaine par le virus Zika ont été reportés. Le premier cas d'infection humaine documenté date de 1954 par MacNamara lors d'une épidémie de jaunisse au Nigeria [3].

Ensuite en 1962-63, le chercheur D. I. H. SIMPSON tomba lui-même malade alors qu'il essayait d'isoler le ZIKV depuis des moustiques de la forêt de Zika [4].

C'est au Nigeria que fut ensuite isolé le virus ; tout d'abord en 1968 puis entre 1971 et 1975. Plus de 40% de la population nigériane possédait des anticorps anti-Zika.

Les analyses phylogénétiques montrent que le virus isolé en Asie et celui en Afrique sont différents. En effet, le ZIKV a évolué en 3 géotypes distincts : Ouest-Africain (clade nigérien), Est-Africain et Asiatique. Les comparaisons sont basées sur le séquençage nucléotidique des gènes de la jonction prM/E (Figure 2) ou sur la protéine d'enveloppe E.

La présence de plusieurs souches du virus chez le même hôte est indispensable à la survenue de recombinaisons. Ce sont les recombinaisons de la protéine E qui jouent un rôle très important dans l'évolution du potentiel infectieux du virus de la dengue (DENV) et le West Nile virus (WNV). L'acquisition d'un site de glycosylation sur la protéine E est récurrente dans l'histoire du ZIKV : cela lui permet d'infecter des cellules chez de nouveaux moustiques, de se répliquer plus efficacement, d'envahir de nouveaux tissus ou d'échapper au système immunitaire.

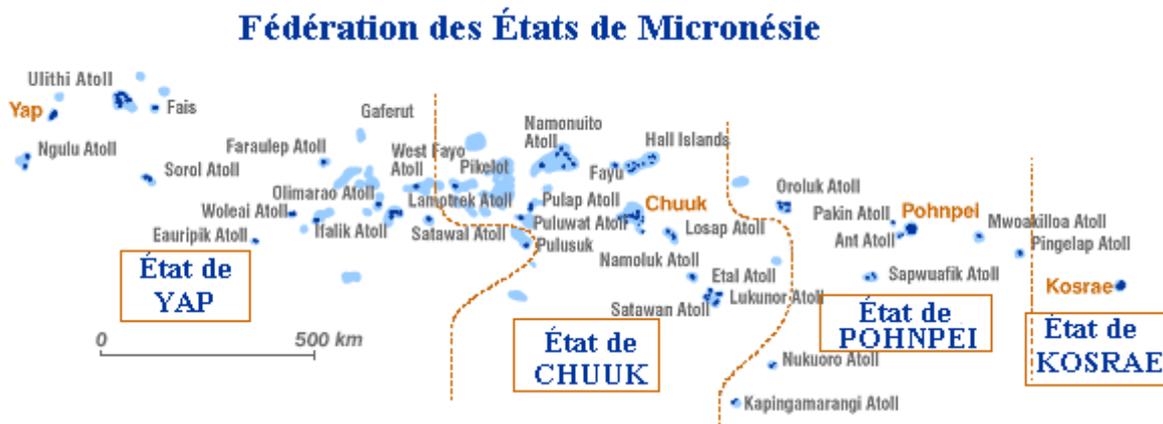


**Figure 2 : Arbre phylogénétique des différentes lignées du ZIKV se basant sur prM/E. ▲: Souches isolées au Brésil en 2015 ◆: Souches isolées lors de l'épidémie de Polynésie Française 2013. Les chiffres indiqués à gauche des nœuds représentent les valeurs de soutien de branches (bootstrap) supérieures à 90% (1000 répétitions) [5]**

Les dernières études montrent que le génotype asiatique a progressivement évolué et s'est propagé en Asie et dans les îles du Pacifique depuis au moins 1951 avec la présence du virus en Malaisie. Les analyses montrent 89% de ressemblance entre les souches du pacifique et les souches africaines. Musso et al. confirment cette hypothèse et évoquent la possibilité que le virus Zika est parti d'Afrique de l'Est pour l'Asie il y a une centaine d'années et a évolué en un génotype unique, le clade asiatique. C'est cette souche asiatique qui a provoqué la recrudescence des épidémies de Zika ces dernières années [6].

## B. Epidémie récente dans l'océan Pacifique

- Micronésie, Yap



L'île de Yap est un archipel situé à 7000 kilomètres de Hawaii. C'est l'état le plus traditionnel des quatre états fédérés de Micronésie. Cet archipel compte environ 11 000 habitants et l'île de Yap en tant que tel regroupe 7371 habitants en 2010. Cette île est connue pour son système monétaire ; même si aujourd'hui le dollar américain est la principale monnaie d'échange. Les habitants utilisent toujours des pièces de monnaies taillées dans la pierre. Les plus grosses pèsent des tonnes et valent jusqu'à 20 000 dollars. Elles sont utilisées localement pour l'achat de terre, en dédommagement, pour acheter un clan ou un assassin.

En 2007, les médecins de l'île de Yap déclarent une épidémie d'une maladie se traduisant par un rash, une conjonctivite et de l'arthralgie. Les sérologies de 3 patients reviennent positives aux IgM anti-dengue bien que les manifestations cliniques soient différentes. Des analyses complémentaires révèlent la présence d'ARN du virus Zika et l'absence d'ARN d'autres arbovirus (Les arbovirus sont un type de virus ayant pour vecteur les arthropodes hématophages : moustiques, tiques et phlébotomes). On est donc en présence de la plus grosse émergence du ZIKV. Seuls 14 cas d'infection au ZIKV avaient été documentés avant l'épidémie de Yap.

C'est la première fois que le virus Zika est présent hors d'Afrique et d'Asie.

Une étude est réalisée par Duffy Mark R. et collègues sur 200 foyers des 1276 que contient Yap [7].

On y retient que 49 cas de ZIKV ont été confirmés mais aussi que 74% de la population, de cette étude a présenté des anticorps contre le ZIKV.

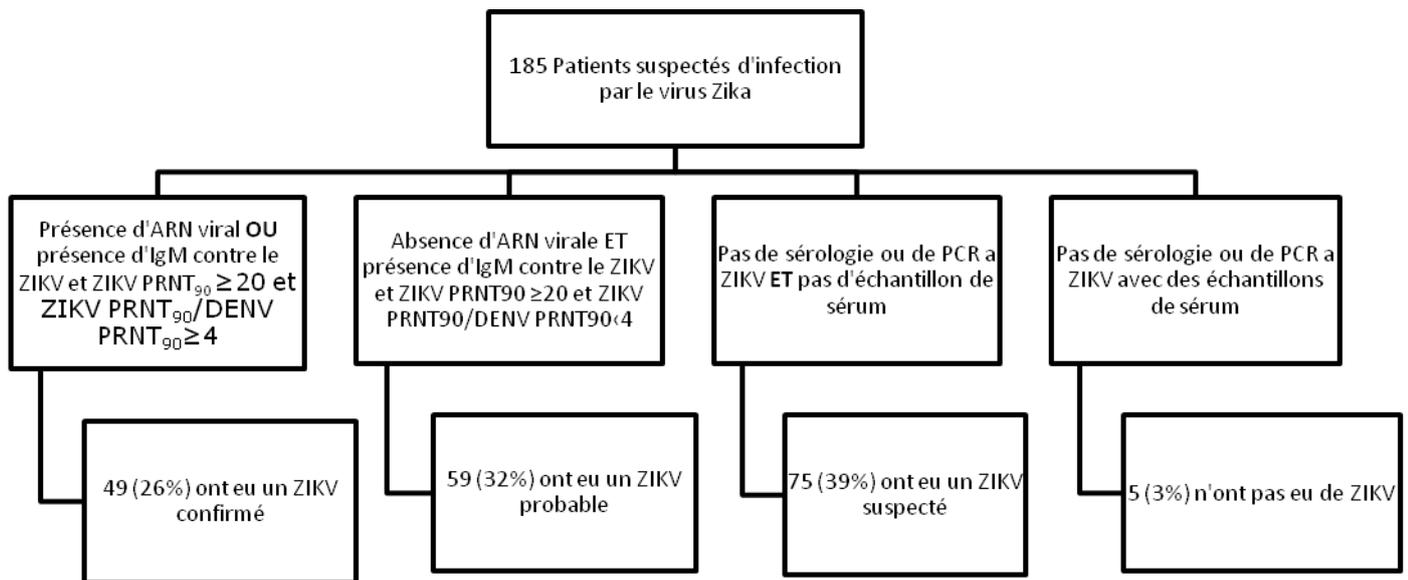


Figure 3 : Classification de 185 cas de Zika d'avril et juillet 2007 à Yap. La présence d'ARN est déterminée par transcription inverse-amplification génétique par polymérisation en chaîne (RT-PCR). PRNT90 équivaut à plaque-réduction neutralization test ou séroneutralisation par réduction des plages de lyse [7]

A partir de cette étude, des représentations sont estimées sur la population totale de l'île. Ils estiment que 72% de la population de plus de 3 ans a été infecté par le ZIKV (Intervalle de confiance à 95%), et que 18% de ceux infectés ont présenté des symptômes (IC 95%). On ne retrouvera pas de complications, ni d'hospitalisation et aucun décès liés à l'infection au virus Zika.

*Aedes hensilli* est l'espèce la plus présente dans les contenants d'eau à 36%, alors que les 9 autres espèces collectées ne sont pas présentes à plus de 3%. Cependant, aucune trace du virus n'a pu être retrouvé chez ces moustiques.

Le taux d'attaque (nombre de malades rapportés/population totale à la fin d'une épidémie) est supérieur chez les femmes par rapport aux hommes et chez les plus âgés.

Il est fortement probable que le virus Zika ait été introduit par un moustique infecté ou par un homme infecté. Aucune déclaration d'un habitant de retour de voyage ayant développé des symptômes indiquant un Zika n'est retrouvée. L'épidémie a donc très bien pu débuter à cause d'un cas asymptomatique.

L'accessibilité aux voyages par avion et la présence de nombreux moustiques vecteurs du virus dans le Pacifique favorise l'expansion du virus aux autres îles océaniques.

### III. Le virus Zika

Le virus Zika a fait l'objet d'une urgence de santé publique au niveau international en février 2016. Ceci est dû à sa propagation rapide aux Amériques et dans les endroits où les moustiques, vecteurs du virus, sont en grand nombre.

Bien que le Zika ait été en circulation dans les zones tropicales depuis 60 ans, ce n'est que récemment que l'imputabilité de sévères effets secondaires lui a été attribuée.

Le virus du Zika est un arbovirus faisant partie du genre des *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Ce genre comprend plus de 70 virus dont de nombreux sont pathogènes pour l'homme, tel que le virus de la dengue (DENV), le virus de l'encéphalite japonaise (JEV), le virus de la fièvre jaune (YFV) et le virus du Nil occidental ou West Nile virus (WNV) [8].

Le génome du Zika est constitué d'un simple brin d'ARN à polarité positive de longueur de 10794-kilobases. Ce génome code pour une polyprotéine qui sera clivée en 3 protéines structurales et 7 non structurales.

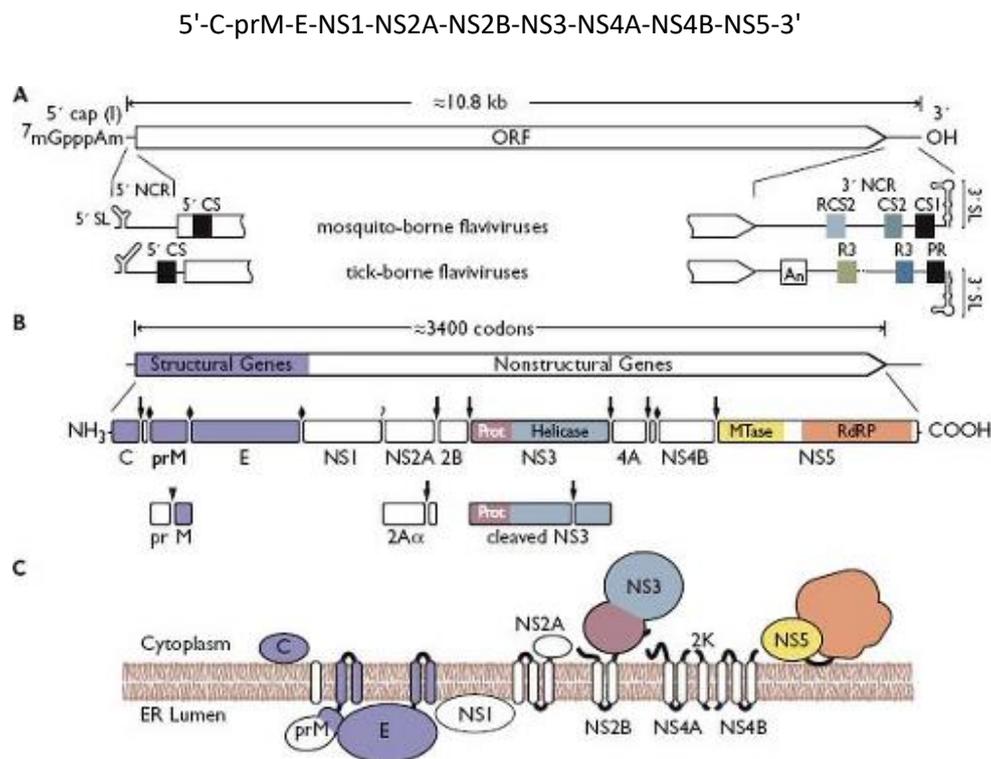


Figure 4 : Structure génomique et expression protéique. A : structure du génome B : traitement de la polyprotéine et endroits de clivage C: topologie de la protéine [9]

La protéine NS5 est la plus grosse protéine virale (103kDa). Sa partie C terminale possède une activité ARN polymérase ARN dépendante et sa partie N terminale est impliquée dans le phénomène de "capping" ou coiffe.

## 1. Le cycle viral du virus

### *a) L'entrée cellulaire*

Les particules virales se lient aux cellules par des interactions entre les glycoprotéines de surface virales et les récepteurs cellulaires. On remarque plusieurs types cellulaires permissifs à l'entrée du virus Zika (ZIKV). Les cellules de l'épiderme sont les premières concernées, car elles remplissent habituellement un rôle de barrière, mais les fibroblastes, kératinocytes et cellules dendritiques immatures permettent l'entrée et la réplication du virus dans l'organisme de l'hôte [10].

Différents récepteurs à la surface de ces cellules ont été identifiés comme porte d'entrée au virus.

DC-SIGN, est un des principaux récepteurs impliqués ; en effet, cette lectine de type C permet la reconnaissance d'un certain nombre de glucides sur différents pathogènes et permettrait donc l'entrée dans la cellule du virus Zika.

Les récepteurs de la famille TAM plus particulièrement Axl et Tyro-3 permettent une bonne pénétration cellulaire. Au contraire, ceux de la famille TIM (TIM-1, TIM-4) ne sont pas à eux seuls suffisants pour induire une forte contamination par le virus mais leur coopération avec les récepteurs TAM est essentielle dans la permissivité des cellules au virus Zika [11] [12].

### *b) Les changements intra cellulaires*

L'entrée du virus dans les cellules permissives induit une réponse immunitaire innée avec l'activation des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRRs) qui vont être capables de détecter des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs). Cette nouvelle activité se traduit par l'activation de l'expression des ARN messagers de TLR3 ainsi qu'une transcription poussée des gènes DDX58 (RIG-1) et MDA5 (IFIH1) qui sont responsables de la détection des Flavivirus.

A contrario, aucune activation du gène TLR7 n'est détectée lors de l'infection d'une cellule par le ZIKV.

La détection des PAMPs viraux par les TLR3 et autres PRRs, active les cascades signalétiques responsables de la mobilisation de l'activité antivirale.

Cette activation se caractérise par la détection des plusieurs gènes stimulant les interférons OAS2, ISG15 et MX1 mais surtout l'augmentation des taux de ARNm d'IRF7. C'est un facteur de transcription spécifique des interférons, il va se lier à un élément de stimulation de la réponse via interféron, situé sur les promoteurs des gènes codant pour les interférons de type 1 (IFN- $\alpha/\beta$ ) et favorise donc leur transcription. Le virus ZIKA se montre réceptif à la réponse antivirale proposée par les interférons de type 1 et 2 car ces derniers sont capables d'inhiber fortement la réplication virale dans la cellule [13].

## 2. Structure du virus

Le génome du virus est entouré d'une capsule icosaédrique constituée de protéines structurales :

- Protéines de capsid (C)
- Protéines de membrane mature (M) issues de la maturation de précurseurs de membrane (prM)
- Protéines d'enveloppe (E)

C'est grâce aux protéines sur cette capsule que l'on peut déterminer le stade de croissance du virion qui se distingue en 3 phases : immature, mature et fusionnant. Il est initialement assemblé dans le réticulum endoplasmique sous forme de particules immatures non infectieuses et hérissées de pointes.

A ce stade, on y retrouve des trimères E-prM qui vont subir des arrangements dans le Trans-golgi pour former la particule mature lisse composée d'hétérodimères E-M. Le passage de la protéine de membrane immature (prM) en protéine mature de membrane (M) permet de libérer le site de fusion sur la protéine E.

Il y a 180 copies de dimère E-M à la surface du virus, ils sont ancrés dans la membrane bi-lipidique de par leurs régions transmembranaires [14].

### *a) Protéines structurales*

Comme tous les virus à simple brin ARN positif, le génome viral sert d'ARN messager pour la traduction des protéines. Cette traduction permet la formation d'une grande polyprotéine qui est clivée en 10 autres protéines. Il y a 3 protéines structurales : C, prM et E et 7 non structurales ; NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5.

Ce sont les peptidases contenues dans la cellule hôte qui permettent le clivage C-prM, prM-E, E-NS1 et au niveau du C terminal de NS4A.

Néanmoins c'est une sérine protéase qui s'occupe du clivage des autres protéines : NS2A-NS2B, NS2B-NS3 NS3-NS4A, NS4A-NS4B et NS4B-NS5

## i. La Capside (C)

La capside est une protéine fortement basique d'environ 11kDa. Les résidus polarisés sont concentrés au niveau des régions N et C terminales. Ils sont séparés par une petite partie hydrophobe qui permet l'association membranaire.

La particule de capside immature, anchC, contient au niveau C terminal une ancre hydrophobe qui sert de signal pour la translocation dans le réticulum endoplasmique (RE) de la protéine prM. Ce domaine est ensuite clivé par la sérine protéase pour donner la protéine de capside mature.

## ii. La protéine de Membrane (M)

La translocation par la partie C terminale hydrophobe de la capside permet la translocation de prM dans le RE. Le clivage de la part des peptidases de la cellule hôte est retardé tant que cette partie C terminale n'est pas enlevée de la capside immature.

La protéine prM acquiert rapidement sa structure tridimensionnelle grâce à des ponts disulfures entre des sites de N glycosylation et des cystéines.

La formation d'un dimère entre prM et E s'effectue de manière quasi-instantanée après leur synthèse car cela permet à la protéine E d'obtenir sa structure tridimensionnelle et de la conserver lors du réarrangement en forme infectieuse aux premières étapes de la sécrétion qui se déroule à pH réduit.

La maturation virale lors du processus de sécrétion cellulaire permet à une enzyme de l'appareil de Golgi de cliver prM en protéine de membrane mature (figure 5).

Le fragment pr sera ensuite sécrété par la cellule.

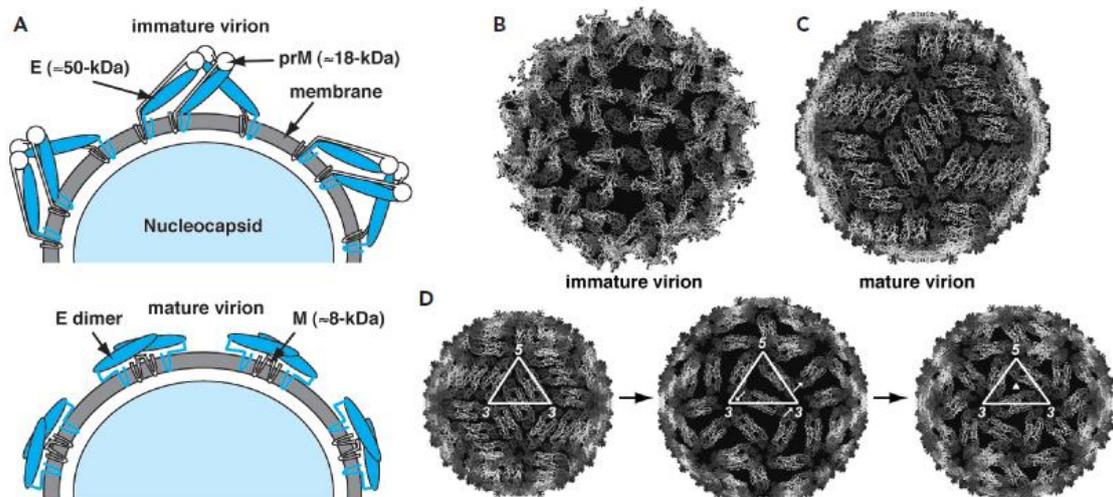


Figure 5 : Structure d'une particule de flavivirus. A : protéines d'enveloppe des virions matures et immatures. B : Cryo-electron microscopy d'un virion immature. C : Cryo-EM d'un virion mature. D : modèle de l'induction au stade de fusion par abaissement du pH [14]

### iii. La protéine d'Enveloppe (E)

La glycoprotéine E est le facteur antigénique le plus déterminant.

La protéine E (~53kDa) est la protéine majeure impliquée dans le processus d'attachement et de fusion alors que la protéine M est une petite protéine en dessous de la protéine E.

La protéine E est synthétisée comme une protéine de membrane de type 1 contenant 12 cystéines permettant la formation de ponts disulfures. Cela donne une protéine allongée riche en feuillets bêta arrangés en homodimère permettant l'interaction avec la protéine de membrane.

Ces protéines sont organisées en une symétrie icosaédrique de 60 unités de dimère et chaque unité asymétrique contient 3 protéines E individuelles (molécules A, B et C).

Les protéines E s'arrangent en dimère et 3 dimères forment un raft, on retrouve 30 de ces rafts à la surface du virus.

L'ectodomaine de la protéine E est constitué de 3 domaines D1 D2 et D3.

L'unité D1 permet la formation d'un pont entre D2 et D3, elle est composée de tonneau de feuillet bêta.

Le domaine D2 contient la boucle de fusion qui interagit avec la membrane endosomale durant la fusion.

Cette boucle est située au bout du D2, proche de la région transmembranaire. L'unité D3 contient une région qui conserve une structure d'immunoglobuline. La charnière

D1-D2 permet l'exposition de la boucle de fusion durant la fusion. La charnière D1-D3 est rigide sous un pH neutre.

### ***b) Protéines non structurales***

#### i. NS1

NS1, protéine de 46kDa, est maintenue à l'intérieur des cellules malgré une sécrétion lente à la surface de la cellule. NS1 est transloquée dans le RE et clivé par une peptidase hôte de la protéine E.

Trente minutes après sa synthèse la protéine NS1 forme des homodimères qui sont très stable contre les dénaturations mais plus vulnérables à forte température. Sa présence en faible quantité au niveau extracellulaire est suffisante pour induire une réponse immunitaire humorale forte durant l'infection [15].

## ii. NS2A

NS2A est une petite protéine hydrophobe de 22kDa. Elle serait impliquée dans la coordination entre la forme condensée de l'ARN et la forme libérée permettant la réplication. En effet la sérine protéase génère une unité coupée en C terminale NS2A $\alpha$  qui agit dans la formation du virus.

## iii. NS2B

Très petite protéine, 14kDa, NS2B est une protéine associée à la membrane virale. Elle forme un complexe avec NS3. Cet appariement, NS2B-NS3, est un cofacteur permettant l'activation de l'activité sérine protéase de NS3.

## iv. NS3

C'est une grande protéine de 70kDa contenant plusieurs activités enzymatiques impliquées dans l'arrangement polyprotéinique et la réplication de l'ARN.

L'activité sérine protéase est localisée dans la partie N terminale de NS3. Ceci permet au complexe NS2B/3 de cliver NS2A-NS2B, NS2B-NS3, NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5 et la partie C terminale de la protéine de capsid immature. La protéase coupe préférentiellement après des résidus basiques et avant un acide aminé contenant une petite chaîne latérale

L'activité impliquée dans la réplication de l'ARN se situe dans la région C terminale. On y retrouve 2 hélicases à ARN. Elles utilisent l'énergie formée lors de l'hydrolyse d'une ATP et déroulent ainsi le brin ARN, s'ensuit l'activité nucléoside-triphosphatase de NS3 qui est améliorée lors de la présence de NS5.

## v. NS4A et NS4B

NS4A et NS4B sont de petites protéines hydrophobes de 16 et 27 kDa. La partie C terminale de NS4A agit comme une séquence signal pour la translocation de NS4B dans le lumen, l'intérieur du RE. NS4B est transmembranaire et est située au niveau des sites de réplication, proche du noyau.

## vi. NS5

NS5 est une grosse protéine de 103kDa. Elle est multitâche dans le processus de réplication de l'ARN. En effet, elle possède une activité de coiffe de l'ARN en N terminal et en C terminal on retrouve une ARN polymérase ARN dépendante. La protéine NS5 forme un complexe avec la protéine NS3 stimulant ainsi l'activité NTPase de NS3. La forme phosphorylée de NS5 est retrouvée dans le noyau. Les régions interagissantes avec NS3 montrent des signaux d'importines traduisant une localisation nucléaire [16].

NS5 serait aussi capable de se lier à la protéine STAT2 et d'induire sa dégradation ce qui diminuerait la réponse immunitaire médiée par les interférons de type 1.

### **3. La Réplication virale**

L'ARN réplique est donc assemblée à partir des protéines NS. Cela permet la réplication virale du génome ARN en association avec certains facteurs de la cellule hôte.

La réplication commence par la synthèse d'un simple brin ARN négatif qui sert de modèle pour la formation du brin ARN positif.

La synthèse d'ARN viral est asymétrique avec 10 fois plus de brins ARN positifs que négatifs.

NS3 contient l'ARN triphosphatase qui déphosphoryle l'extrémité 5' du génome ; ceci permet l'addition de la coiffe grâce à NS5

### **4. La comparaison à d'autres flavivirus**

La comparaison des séquences génomiques montre que la protéine E de ZIKV a des séquences homologues (de 40 à 58%) avec les autres flavivirus.

Il y a des insertions, délétions et mutations de la protéine E qui sont distinctes au sein des virus neurovirulents tels que WNV, JEV et les virus causant des fièvres plus ou moins sévères tels que le YFV et DENV [16].

La structure cristallisée de la protéine E de ZIKV, DENV WNV et JEV est très semblable.

ZIKV est ressemblant à DENV au niveau de la boucle du domaine 2 où ils ont, tous les deux, trois longs résidus d'insertion. Cependant, à d'autres niveaux, ZIKV est plus ressemblant aux virus neurovirulents tels que JEV et WNV. En effet, chez eux, on retrouve une mutation Asn67Asp absente chez DENV, indiquant la perte de ce site de glycosylation pour ce type de virus. De plus, à cause de

cela, le ZIKV ne comporte qu'un site de glycosylation sur sa protéine E qui est l'Asn154. C'est justement ce même site qui détermine la neurovirulence du WNV.

Le site de glycosylation Asn67 et non Asn153 de DENV permet l'appariement avec les DC-SIGNs des cellules dendritiques. ZIKV interagit aussi avec les cellules dendritiques mais n'a pas ce site de glycosylation, ce qui suggère un autre moyen d'interaction avec les cellules dendritiques.

Concernant les autres sites sur le virus, on observe une boucle plus grande sur le domaine 1 pour ZIKV, WNV et JEV en comparaison avec celle de YFV et DENV1-4. DENV1-4 manque aussi d'un résidu sur sa boucle D2 et un résidu d'insertion sur la région C du domaine 3 comparé au ZIKV, WNV et JEV.

La structure du ZIKV ne présente qu'un résidu d'insertion, Ala340, à la fin de la chaîne C du domaine 3 permettant une meilleure stabilité du virus à des températures plus élevées par rapport à DENV qui ne possède pas ce résidu.

La proximité de cette boucle du domaine D3 permettra la création d'un pont hydrogène entre un résidu Gln350 d'une boucle et le Thr351 d'une autre, stabilisant ainsi le virus. À ce niveau chez DENV, on remarque clairement ce manque d'interactions entre domaines. Ces liens seraient possiblement à l'origine de la rotation de 6° dans le sens inverse des aiguilles d'une montre de la protéine E. Ces rotations permettent plus d'interactions entre les molécules composant le virus provoquant ainsi une surface plus compacte pour le ZIKV que pour DENV2. Il est possible que cette faible densité en surface permette à DENV d'interagir en plus de TAM (Tyr3, Axl et Mer) comme le ZIKV avec les récepteurs TIM (cellule T, immunoglobuline et Mucine) avec lesquelles le ZIKV n'interagit pas.

## **5. La physiopathologie du virus**

Le virus est transmis à l'humain lors du repas sanguin de la femelle moustique infectée. Les cellules cibles primaires se situent de l'épiderme au derme. Le virus est transmis à l'hôte lorsque le moustique infecté sonde la peau avec sa trompe à la recherche de vaisseaux sanguins et y dépose continuellement de la salive. La réplication virale locale est l'étape la plus importante de l'infection. Les inocula déposés par le moustique à partir de la salive, issus de glandes salivaires, induisent une virémie plus rapide, à un plus fort taux et donc un taux de morbidité plus élevé en comparaison avec un inocula de virus injecté dans la circulation sanguine. En effet si le virus est directement disponible dans le sang il va vite être reconnu par le système immunitaire et neutralisé. Par exemple, pour le WNV, plus de 99% du virus passe dans la région extracellulaire alors que 0.1% de la charge virale arrive dans le sang pour être rapidement inactivé [17].

La réaction locale, due à la piqûre de moustique, provoque un foyer propice à la réplication du virus. Les composants de la salive du moustique permettent de créer une perméabilité vasculaire, un œdème, une inflammation et le recrutement de cellules sensibles au virus.

La salive de moustique permet aussi d'éviter la coagulation du sang qui rendrait tout repas sanguin impossible.

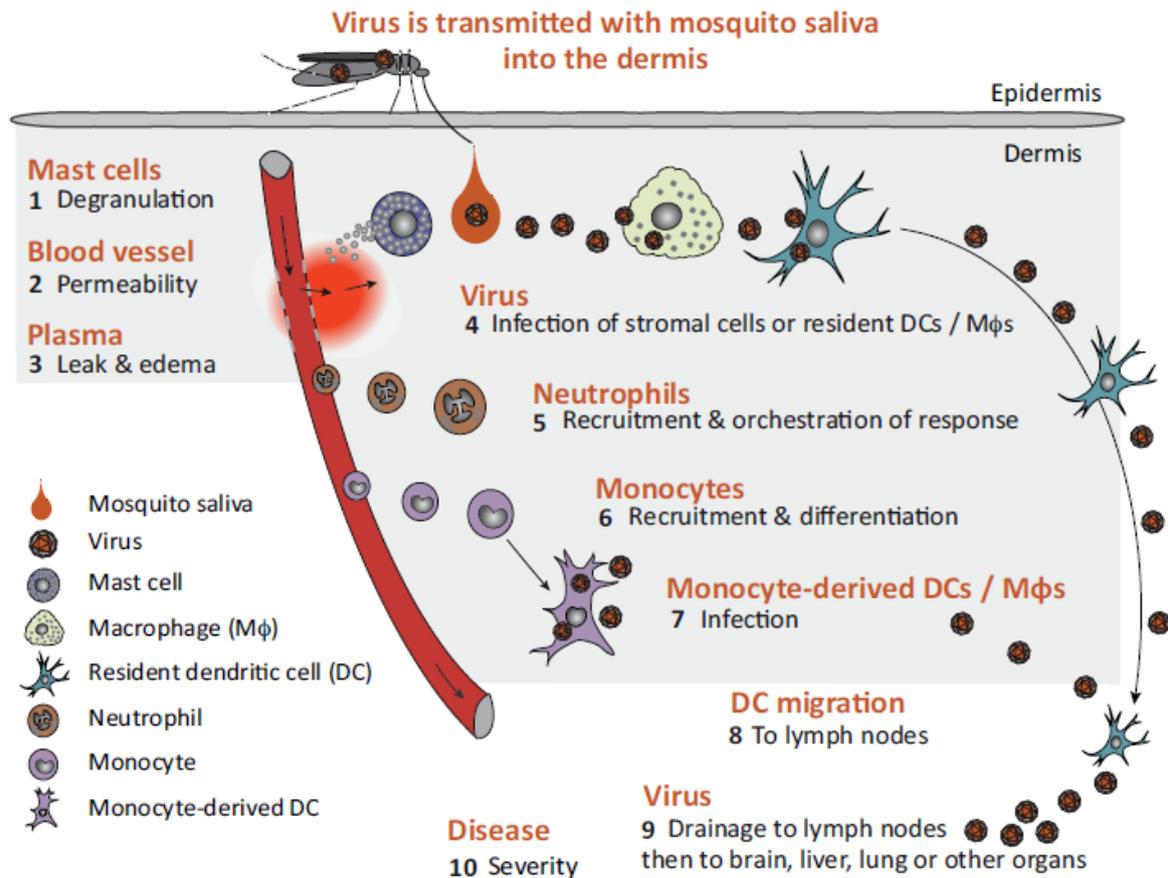


Figure 6 : Réponse immunitaire locale après la transmission du virus intradermique [17]

### a) La réponse innée ou non-spécifique

En premier lieu, on va retrouver la réponse immunitaire innée via l'activation de monocytes en macrophages et en cellules dendritiques. Il y a une élévation de ces marqueurs durant les premiers jours d'infection avec un retour à la normale une dizaine de jours après le début de l'infection.

Les cellules tueuses naturelles ou Natural Killer (NK) entrent en première ligne pour combattre les infections virales le plus précocement possible. On peut détecter une augmentation significative des cellules NK dès le 2ème jour après l'infection avec un recrutement accru au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques. Elles sont ainsi rapidement activées et deviennent matures entraînant la sécrétion de diverses enzymes dirigées directement contre la cellule cible (granzymes, perforines) ou de cytokines permettant l'activation et/ou la maturation d'acteurs principaux de l'immunité [18].

Cette expression plus importante de cytokines durant les premiers jours avec un retour à la normale très rapide, peut être due à une activité inhibitrice du ZIKV sur le système non spécifique et en particulier sur la réponse des interférons de type I. Cela permettrait au virus de profiter de l'état

inflammatoire transitoire pour diffuser dans les tissus cibles puis diminuer la réponse immunitaire pour permettre son développement.

### ***b) La réponse adaptative ou spécifique***

#### **i. Les lymphocytes T**

Ils sont activés par des fragments antigéniques portés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, macrophages, cellules dendritiques ou lymphocytes B).

Les lymphocytes T-CD4 (ou auxiliaires) sont présents en quantité maximale à J7 de l'infection. Ils constituent une aide fondamentale en permettant l'augmentation de la formation de LT-CD8, via les LT auxiliaires 1 et l'activation des lymphocytes B, via les LT auxiliaires 2.

Les lymphocytes T-CD8 ou cytotoxiques, apparaissent dès J6 de l'infection pour être en concentration maximale à J8-J9 avant un retour à la normale à J14 après le début de l'infection.

#### **ii. Les lymphocytes B**

L'activation de ces lymphocytes B par différentes voies permet leur différenciation en plasmocytes sécrétant d'antigènes et en lymphocytes B mémoires.

La réponse maximale humorale anti-ZIKV est obtenue à J14 après le début de l'infection. Les cibles antigéniques sont les protéines virales NS1 (35kDa) et la protéine E (55kDa).

Les Ig-M apparaissent à partir de J5 et sont encore présentes à J28. Les Ig-G quant à elles apparaissent entre J7 et J14 et leur concentration stagne à partir de J21.

Des recherches menées sur des singes rhésus montrent que lors d'une infection naturelle de ZIKV du lignage africain, la protection immunitaire acquise confère une protection contre le lignage asiatique et vice versa [19].

Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour déterminer la durée de protection et si une réinfection tardive devient plus dangereuse (comme cela est le cas avec DENV). En effet, après plusieurs années, les mutations génétiques de ce virus entraînent une réponse immunitaire peu efficace. Les anticorps créés lors de l'infection précédente vont tout de même reconnaître le virus mais ne vont pas entraîner de réponse antivirale efficace.

## 6. La diffusion tissulaire du virus.

Concernant la diffusion du virus dans les différents tissus, nous nous basons sur une étude réalisée sur une cohorte de singes rhésus qui seront autopsiés respectivement J7, J28 et J35 après l'inoculation du virus [20].

### ❖ À J7

Chez les singes étudiés 7 jours après l'inoculum, on retrouve de l'ARN viral dans différents tissus :

- les tissus lymphoïdes : ganglions lymphatiques et rate.
- les articulations, en plus grande quantité au niveau des articulations proches du site d'injection.
- le tissu nerveux périphérique : le nerf sciatique, le ganglion trigéminal et le plexus brachial.
- associé à la moelle épinière au niveau cervical, lombaire et thoracique.

En revanche il n'y a aucune trace du virus dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou le cerveau.

On va retrouver aussi de l'ARN viral chez un sujet mâle dans le rein et la rate ainsi que dans l'utérus d'un sujet femelle. Cependant il n'y a pas de trace de virus dans les testicules ou la prostate chez le sujet male.

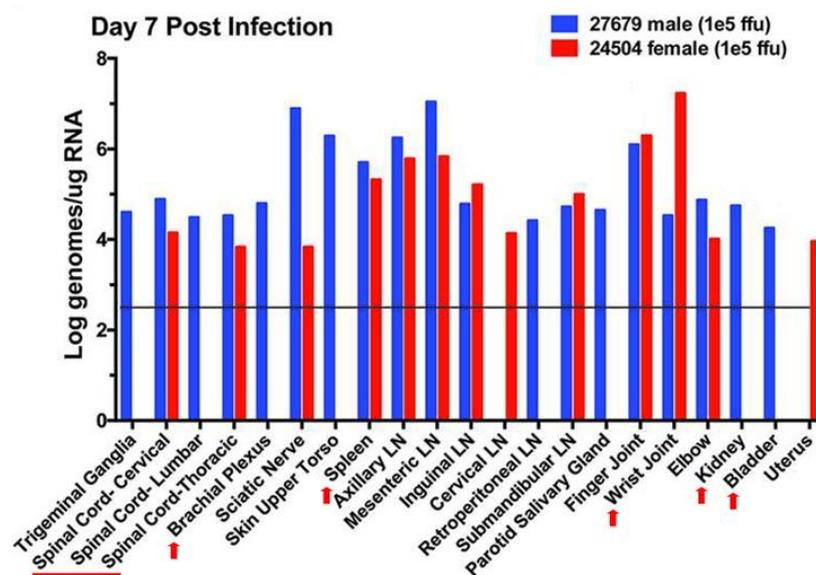


Figure 7 : Charge virale dans les tissus d'après une autopsie 7 jours post-infection de singes rhésus [20]

On retrouve des traces du virus dans les mêmes tissus que lors de l'autopsie du singe à J7 après infection. Le ganglion axillaire et la rate montrent le taux le plus élevé d'ARN. En plus de cela, on va observer des atteintes musculaires au niveau du bras, des jambes et du cœur.

Chez un sujet femelle, on retrouve des traces du virus dans l'appareil reproducteur (utérus et vagin). Ceci nous indique que le virus peut pénétrer le tissu reproducteur et y subsister au moins 4 semaines.

Chez un autre animal, la première trace de virus apparaît dans le cervelet indiquant l'atteinte du système nerveux central en moins de 28 jours.

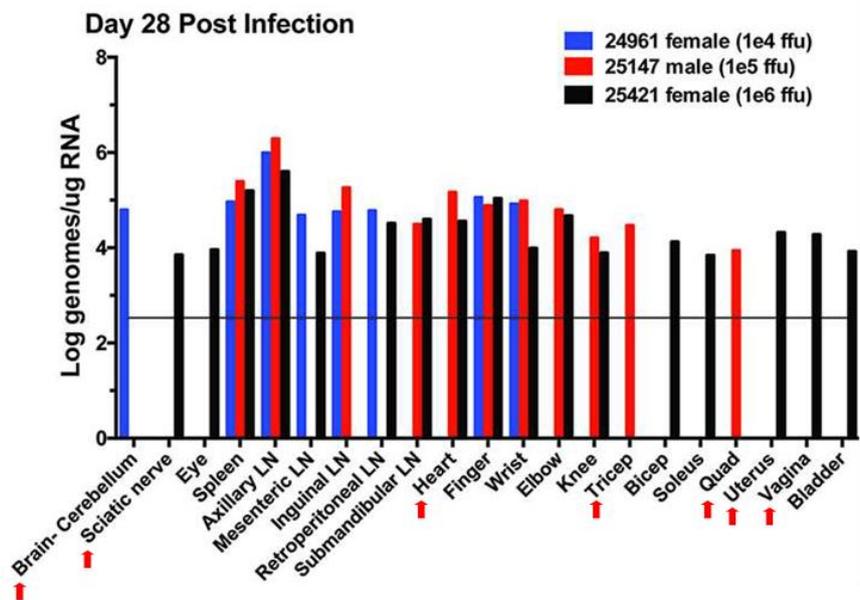


Figure 8 : Charge virale dans les tissus d'après une autopsie 28 jours post-infection de singes rhésus [20]

De l'ARN viral est toujours détecté dans les tissus nerveux, les ganglions lymphatiques et les tissus articulaires et musculaires.

On retrouve une localisation neurale importante avec une atteinte des lobes occipitaux et pariétaux, de la moelle épinière lombaire, dans les ganglions et plexus de différents nerfs et les yeux.

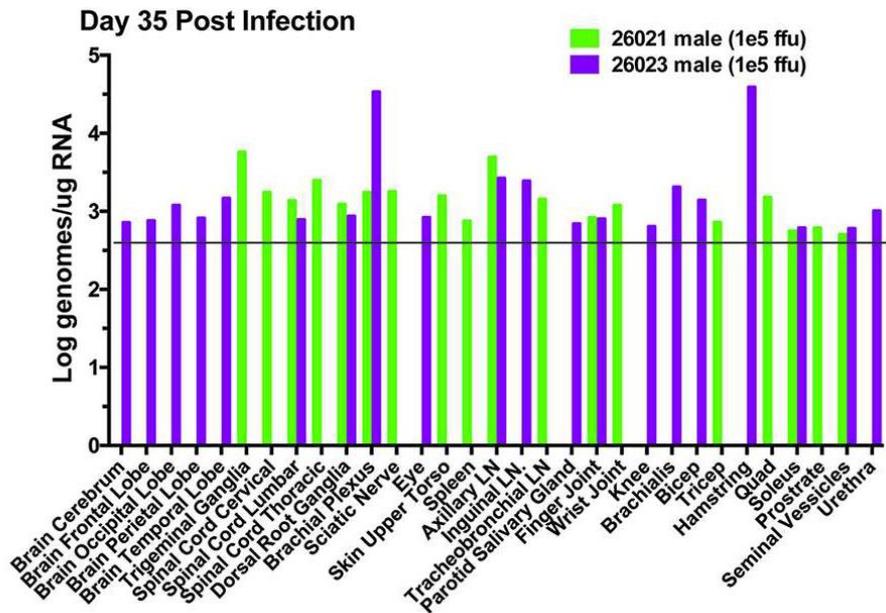


Figure 9 : Charge virale dans les tissus d'après une autopsie J35 post-infection de singes rhésus [20]

L'analyse des taux tissulaires en génome virale révèle donc un tropisme nerveux, lymphatique et articulaire du ZIKV. Il nous manque cependant les données concernant le temps durant lequel le virus peut subsister dans ces tissus. Pour avoir une idée, pour le WNV on peut retrouver une présence du virus dans les urines 6 ans après, et des mois dans le système nerveux central, les reins et organes lymphoïdes.

La présence à long terme du virus au niveau des nerfs périphériques et de la moelle épinière pourrait donc provoquer des neuropathologies comme le syndrome de Guillain-Barré (voir chapitre IV partie 9 petit a p.46).

La présence d'ARN viral dans les organes reproducteurs mâle et femelle explique les cas de transmissions sexuelles.

La détection d'ARN viral au niveau du vagin et de l'utérus expliquerait les anomalies de développement fœtale. Des études menées sur des femelles gestantes montrent que lors d'une infection durant le premier trimestre, la virémie se trouve allongée. Et des questions se posent sur le réservoir utilisé par le virus, le placenta ou le fœtus en lui-même ?

## 7. La transmission du virus

### *a) Transmission vectorielle*

Si lors d'un repas sanguin le moustique prélève du sang sur quelqu'un qui est malade en phase aigüe, alors le virus passe dans l'estomac du moustique. Si le virus y reste, il sera digéré, mais pour les arbovirus cela se passe différemment. Le virus va être reconnu par une protéine spécifique présente sur la surface de l'estomac et rentrer dans les cellules de l'estomac. Il va ainsi se reproduire et passer dans la circulation générale du moustique pour atteindre tous les organes. Le moustique est donc complètement infecté. Ceci est possible car l'immunité du moustique va limiter l'augmentation de la charge virale pour permettre le développement du virus sans que ce dernier ne soit dangereux pour le moustique. Un moustique reste infectieux toute sa vie.

Le virus présent dans les ovaires assure la **transmission verticale** : la transmission de la mère aux œufs.

Le virus présent dans les glandes salivaires est responsable de la **transmission horizontale**. Lors de la piqûre, la femelle moustique libère de la salive pour éviter la coagulation du sang et ainsi inoculer le virus.

Le temps compris entre l'entrée du virus dans le moustique, via le repas sanguin, et le moment où il sort du moustique, est appelé période d'incubation extrinsèque. Cette période extrinsèque est elle aussi sensible à la chaleur ; plus il fera chaud plus les moustiques seront infectieux rapidement !

Le virus va voyager soit avec le moustique qui se déplace soit par l'homme qui voyage. Aujourd'hui l'homme peut se faire contaminer en zone épidémique et se retrouver 8 heures plus tard sur un autre continent. Il va tomber malade ou être porteur sain et s'il est dans un environnement où il y a des moustiques compétents pour le virus, ils vont pouvoir le transmettre. Un cas de ZIKV revenant dans le sud de la France en été peut se faire piquer par *Aedes albopictus*. Ce moustique est compétent et après la période d'incubation extrinsèque les glandes salivaires seront infectées. Lors de son prochain repas, il contaminera une personne n'ayant jamais quitté la France ; c'est un cas autochtone. La propagation sera alors locale via la population de moustiques présente autour des premières personnes contaminées.

En ce qui concerne le ZIKV, la transmission du virus se fait principalement par des piqûres de moustiques. Mais on a remarqué récemment lors des dernières épidémies que ce n'était pas l'unique voie de transmission du virus.

## ***b) Transmission non-vectorielle***

### **i. Transmission sexuelle**

Le virus Zika peut être sexuellement transmis d'une personne à son partenaire. Le virus a été isolé dans le sperme plus de 3 mois après le début des symptômes [21]. Le virus pourrait même se développer dans le tractus génital male [22].

Le premier cas de transmission sexuelle est observé chez un couple américain en 2008. Le mari a été infecté au Sénégal et a déclaré la maladie 6 jours après son retour. Sa femme déclare l'infection au Zika 9 jours après le retour de son mari. Dans le Colorado, il n'y a pas d'*Aedes aegypti* ou d'*Aedes albopictus* mais seulement *Aedes vexans*; et les études sur ce moustique ne sont pas nombreuses. Néanmoins chez *Aedes aegypti*, la période extrinsèque d'incubation est supérieure à 15 jours pour une température de 24°C. On peut dire que cela exclut une contamination vectorielle.

Le couple a déclaré avoir eu des rapports sexuels vaginaux avant la fin des symptômes cliniques du mari. Il est alors supposé que le sperme infecté du mari ait pu transmettre le virus à sa femme durant le rapport [23].

Depuis, de nombreux cas de transmission, homme à femme, homme à homme et femme à homme ont été observés. La probabilité de transmission reste cependant plus élevée lors d'une infection de la femme par l'homme [24].

### **ii. Transmission materno-foetale**

Cette transmission peut arriver au niveau intra-utérin ou durant l'accouchement par voie basse.

Il est démontré que le ZIKV peut traverser la barrière placentaire pour infecter directement le fœtus et causer de nombreux troubles de développement. La fréquence de ce moyen de transmission nous est encore inconnue. Différents groupes d'études, recommandent à la femme d'éviter de concevoir jusque 6 mois après l'exposition au virus Zika.

L'exposition au risque se traduit par un voyage de la femme dans une zone où le virus circule, ou le retour de son partenaire d'une telle zone.

En cas d'infection documentée par RT-PCR d'une femme enceinte le protocole à suivre est le suivant : Surveillance échographique toutes les 3 à 4 semaines ; si l'échographie est anormale une amniocentèse est réalisée et un pronostic sera établi. Dans tous les cas il y aura RT-PCR du sang du cordon et des urines du nourrisson [25].

En l'absence de symptômes lors du retour d'une zone épidémique les cas sont discutés au cas par cas.

Si la patiente est enceinte et que son conjoint revient de zone endémique les rapports sexuels doivent être protégés pour une durée qui reste encore indéterminée.

Il faudra encore de nombreuses études pour connaître l'impact réel d'une telle propagation.

### iii. Transmission via les fluides

#### a. Par le sang

Sur les territoires où le ZIKV circule, le virus a été détecté dans les dons de sang. Le premier cas de transmission du ZIKV dû à une transfusion sanguine est arrivé en 2015, au Brésil. Après une transplantation de foie, le patient reçoit des plaquettes d'un donneur. Ce donneur déclare les symptômes du ZIKV 2 jours après cette transfusion.

L'épidémie de Zika a frappé la Polynésie Française en octobre 2013. Durant cette période les dons de sang n'ont pas cessé et une surveillance des dons a été mise en place en novembre 2013. Le sang a été prélevé sur des volontaires ayant subi une consultation médicale avant le don et qui étaient asymptomatiques. Au total, 1505 dons de sang ont été testés ; 42 ont été confirmés positifs par RT-PCR soit 2,8% des dons [26].

Cependant aucune étude n'a été réalisée concernant la charge virale présente dans ces dons de sang.

#### b. Autres

On a isolé de l'ARN dans les urines, la salive, le lait maternel et des prélèvements nasopharyngés. Un cas de femme allaitante a été étudié sans transmission du virus à son bébé et avec isolation du virus dans le lait. Néanmoins on ne peut pas exclure la possibilité de cette voie de transmission.

## IV. Le cycle de transmission du virus Zika

La transmission d'un arbovirus passe par 3 cycles. Ils sont nécessaires à la propagation à large échelle de la maladie.

### ➤ Le cycle selvatique

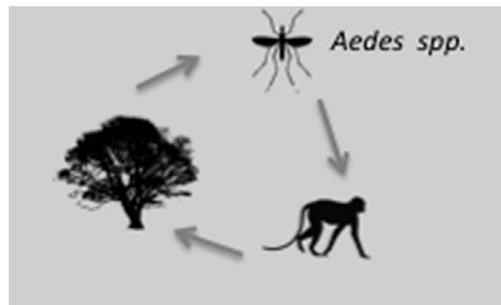


Figure 10 : Cycle selvatique de transmission [27]

C'est le cycle primaire : il a lieu dans les forêts africaines depuis très longtemps mais on l'a identifié seulement depuis 1947 grâce aux études de G.W.A Dick [28].

Le virus a été isolé en premier lieu chez **les singes rhésus** de la forêt Zika, d'Ouganda. Ce sont des singes qui ont été placés sur des plateformes en haut des arbres pour se faire piquer. On ne sait donc pas quel était l'hôte de base du virus : rongeurs, oiseaux, chauve-souris ou primates ?

Par la suite, les chercheurs ont procédé à une collecte de moustiques et c'est chez ***Aedes africanus*** que le virus a été isolé. A cette époque, il n'y a pas de RT-PCR pour affirmer la présence du virus ; des suspensions sont réalisées à partir des lots d'*Ae. africanus* et réinjectées à des singes pour observer si la maladie se développe.

L'*Ae. africanus* est un moustique qui pique des vertébrés non-humains en priorité. Si l'homme ne s'aventure pas dans l'endroit où ce cycle se déroule, le virus nous reste inconnu !

On peut en conclure que la transmission du virus à l'homme est accidentelle. C'est un homme curieux ou un chasseur qui pénètre dans la forêt et qui rapporte avec lui le virus dans son village ; ou un singe qui ose s'aventurer loin de la forêt aux abords d'un village qui va se faire piquer sur place par les moustiques locaux ; ou dernière possibilité c'est le moustique qui va quitter sa forêt pour s'installer dans une localité voisine.

## ➤ Le cycle rural

Le cycle rural débute lorsque l'homme ayant été dans la forêt et s'étant fait piquer par le moustique retourne dans son village. A partir de cet instant, on se retrouve avec 2 cas de figures : soit nous sommes toujours en présence d'un moustique "selvatique", *Ae. africanus* ou *Ae. vittatus* qui s'adapte à l'homme pour transmettre le virus, soit le virus rencontre de nouveaux vecteurs efficaces. C'est ce qu'il s'est passé à partir des années 60 avec la rencontre de moustiques du genre *Aedes* : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

C'est à cette période que les hôtes réservoirs se multiplient aussi. Toutes sortes d'animaux peuvent être infectés : domestique (chèvre, mouton, chevaux, canards etc.), sauvages (primates, lions, hippopotames, zèbres, etc.), et même les hommes.

## ➤ Le cycle urbain

L'homme devient le principale hôte réservoir. Ce cycle va se dérouler en ville et la contagion va se faire d'homme à homme via le moustique. C'est à cette étape que le virus va pouvoir voyager sur de plus grandes distances, coloniser de nouveaux vecteurs et donc développer l'infection à l'échelle mondiale.

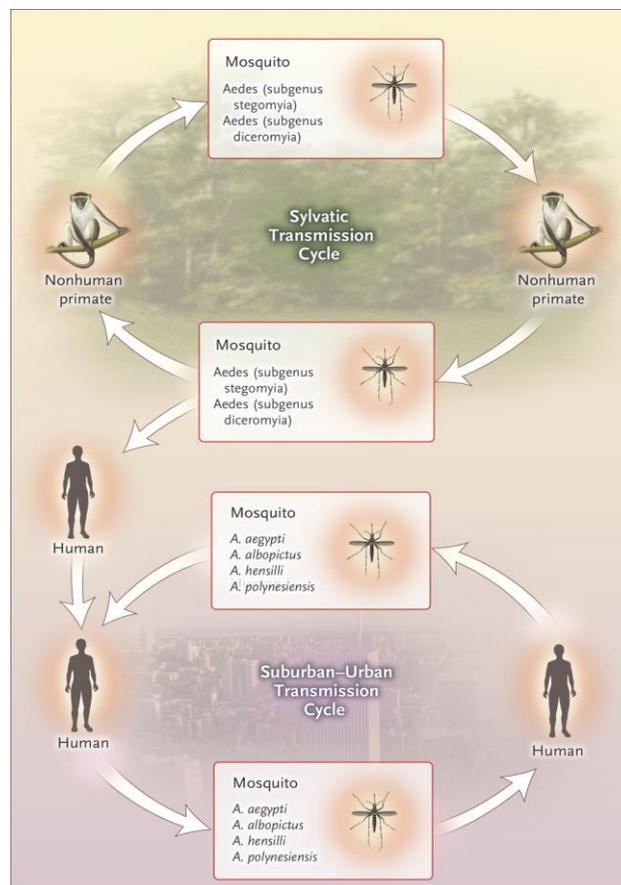


Figure 11 : Cycles de transmission du virus Zika. Source : Dr Rajiv Desai Blog <http://drrajivdesaimd.com/2016/05/12/zika/>

## A. Les différents vecteurs

Le virus Zika a été isolé au fil des années dans beaucoup de vecteurs plus ou moins compétents dans sa transmission.

Ce sont des insectes classés dans l'ordre des Diptères, de la famille des *Culicidae*. Cette famille comprend plus de 3500 espèces réparties dans le monde. Ils sont présents dans les zones avec une température moyenne minimale de 10°C et un bon taux d'humidité. Les conditions parfaites sont une température à 28°C et un taux d'humidité de 80%. C'est ce qui explique sa présence dès le printemps dans les zones tempérées et sa présence à l'année dans les zones tropicales.

Concernant leur morphologie, ils sont caractérisés par une paire d'ailes membraneuses, une paire de balanciers (vestiges d'ailes), d'un appareil buccal adapté à la piqûre et/ou à la succion [29].

Les moustiques mâles sont plus petits, plus effilés et possèdent des antennes plumeuses. De plus, ces derniers ne font pas de repas sanguin, ils se nourrissent du nectar des fleurs et participent à la pollinisation de ces dernières. Ils ne sont donc pas vecteurs de maladies.

Le moustique femelle est plus gros avec une paire d'antennes glabres.

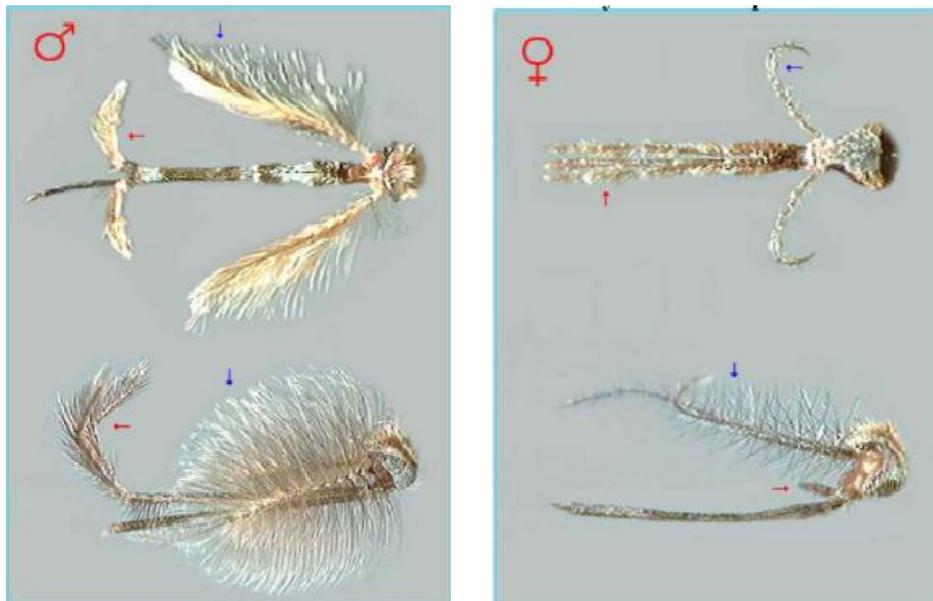


Figure 12 : Dimorphisme sexuel chez le moustique. Anophelinae en haut, Culicinae en bas. Male à gauche et femelle à droite [29]

Le moustique est l'insecte du règne animal le plus meurtrier pour l'homme avec plus de 725 000 personnes tuées par an. Ce n'est pas le moustique en lui-même, mais la transmission de virus par ce dernier. Les moustiques vecteurs sont différents en fonction de leur localisation sur le globe mais le vecteur principal est *Aedes aegypti* (même si *Aedes albopictus* s'avère être de plus en plus compétent dans la transmission virale).

La majorité des vecteurs sont connus pour être capable de transmettre des flavivirus (dengue, fièvre jaune, encéphalite japonaise, encéphalite de Saint Louis et virus du Nil occidental), un alphavirus (le chikungunya), et du paludisme et de la filariose lymphatique via les anophèles.

Il y a plus d'une vingtaine d'espèces du **genre *Aedes***, sous-famille des *Culicinae* chez qui le virus Zika a été isolé :

- *Aedes africanus*
- *Aedes apicorgenteus*
- *Aedes grahamii*
- *Aedes opock*
- *Aedes dalzieli*
- *Aedes aegypti*
- *Aedes furcifer*
- *Aedes fowleri*
- *Aedes vittatus*
- *Aedes fowleri*
- *Aedes luteocephalus*
- *Aedes neoafricanus*
- *Aedes metallicus*
- *Aedes minutus*
- *Aedes albopictus*
- *Aedes unilineatus*
- *Aedes henselli*

Le virus a été aussi isolé chez son cousin du genre ***Culex***, faisant partie des *Culicinae* également :

- *Culex perfusus*
- *Culex quiquefasciatus*

Un autre genre abrite aussi le virus semblable à la sous famille des *Culicinae*; le **genre *Mansonia***:

- *Mansonia uniformis*

Il y a plusieurs *Culicidae* faisant partie de la sous-famille des **Anophèles** pouvant être porteurs du virus :

- *Anopheles africanus*
- *Anopheles coustani*
- *Anopheles gambia*

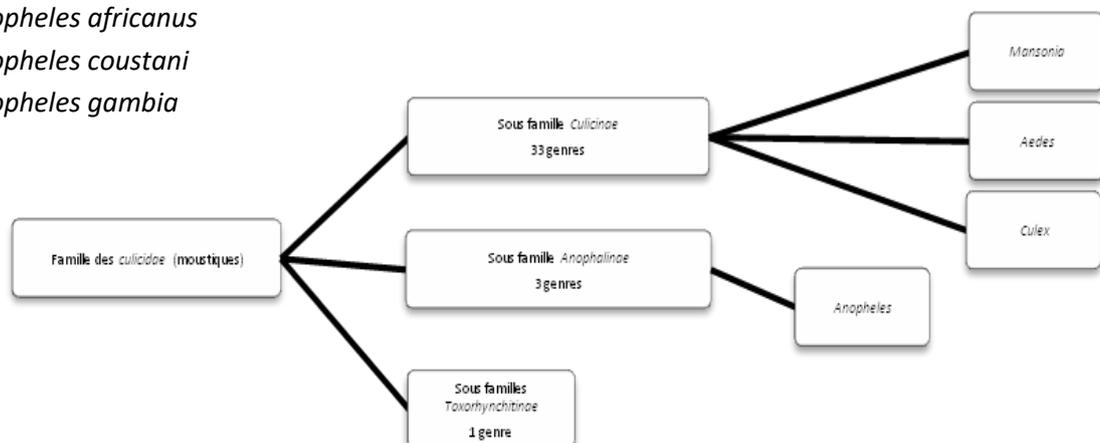


Figure 13 : Systématique des moustiques [30]

Ce large choix de vecteurs a permis la propagation du virus et de ses mutations. Le virus Zika de la lignée africaine, découvert chez le moustique *Aedes africanus*, se propage à l'Est de l'Afrique où il rencontre les vecteurs *Aedes dalzieli*, *Aedes aegypti* et *Aedes furcifer*. Le virus subit alors des phénomènes de recombinaisons surtout à cause d'*Aedes dalzieli* qui pique essentiellement les animaux et chez lequel on a retrouvé différentes souches de Zika au même moment [31].

Au Sénégal, une étude rétrospective menée sur des échantillons collectés de 1962 à 2008 a révélé la présence du ZIKV chez *Aedes aegypti*, *Aedes dalzili*, *Aedes furcifer*, *Anopheles africanus*, *Anopheles coustani*, *Anopheles gambiae* et *Mansonia uniformis* [32].

En 2007, au Gabon, *Aedes albopictus* a été reconnu responsable de la transmission du virus Zika à l'homme en région urbaine.

Durant cette dernière décennie, on a remarqué l'invasion de territoires de plus en plus larges par le vecteur *Aedes albopictus*. Il va même remplacer à terme *Aedes aegypti* dans certains territoires africains [33].

Dans le Pacifique, les vecteurs principaux sont toujours du genre *Aedes*. Pour l'épidémie de Yap en Micronésie, ce serait vraisemblablement *Aedes hensilli* qui a été le vecteur principal en plus de la présence d'*Aedes aegypti*.

Au Brésil, ce sont les 2 vecteurs principaux du ZIKV qui ont sévit : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

### 1. *Aedes aegypti*

*Aedes aegypti* est un petit moustique de 3-4mm environ. Il possède comme tous les membres des *Stegomyia*, des marques blanches sur les pattes. Il est caractérisé par un dessin en forme de lyre sur le thorax. Ces œufs résistent très bien à la sécheresse ce qui lui permet d'être adapté à l'environnement urbain.

Il est originaire d'Afrique de l'Ouest, mais on le retrouve maintenant dans toutes les régions tropicales. On le trouvait autrefois en Europe mais le développement des systèmes d'irrigations et l'utilisation de DDT (insecticide), ont mené à sa disparition en Europe. Il a récemment été retrouvé sur la côte nord-est de la mer Noire (Géorgie, Russie).

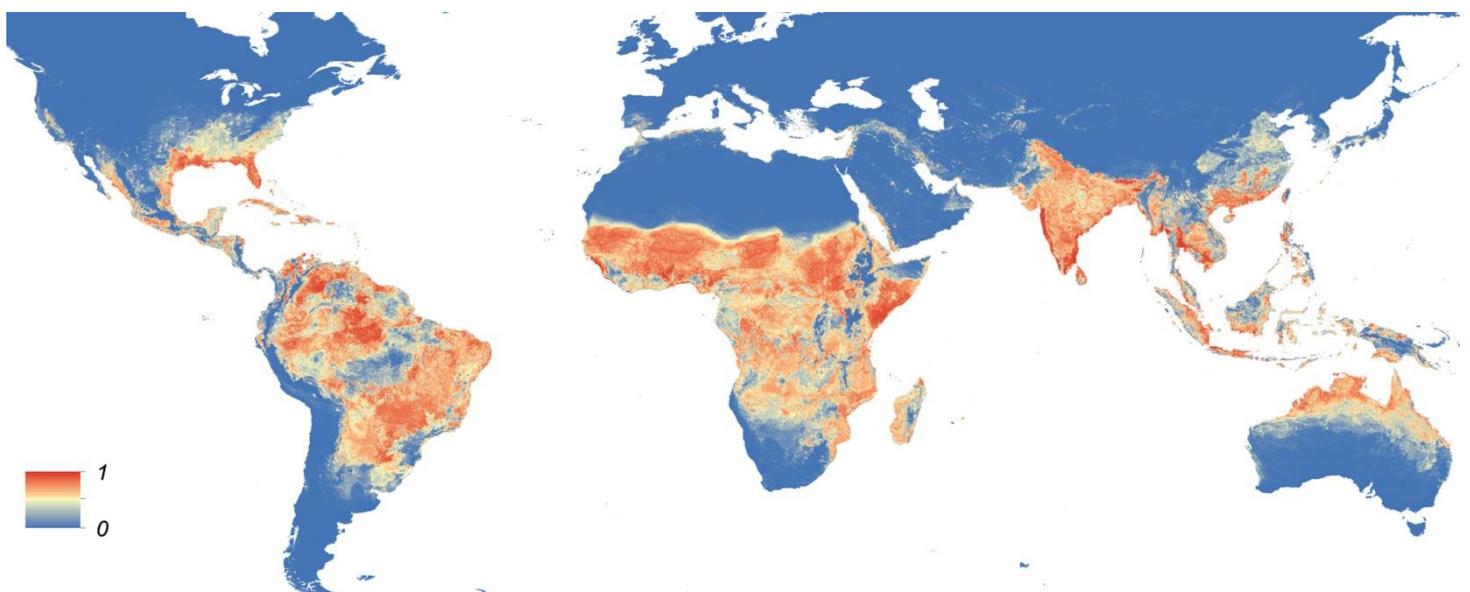


Figure 14: Prédiction de la distribution d'*Aedes aegypti* de 2015 [33]

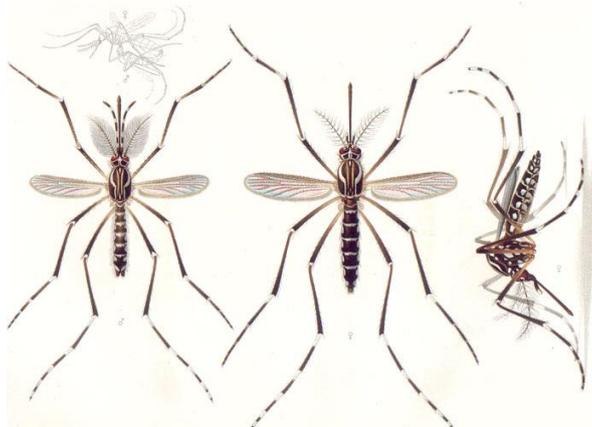


Figure 15 : *Aedes aegypti*, mâle à gauche et femelles à droite [34]

## 2. *Aedes albopictus*

*Aedes albopictus* ou "moustique tigre", est reconnaissable par la présence d'une ligne médiane blanche sur le thorax. Il a été décrit pour la première fois à Calcutta en Inde. Puis il a débuté sa phase d'expansion vers l'Amérique, l'Afrique et l'Europe. D'année en année il conquiert de nouveaux territoires ce qui implique une actualisation fréquente des cartes de sa répartition mondiale.

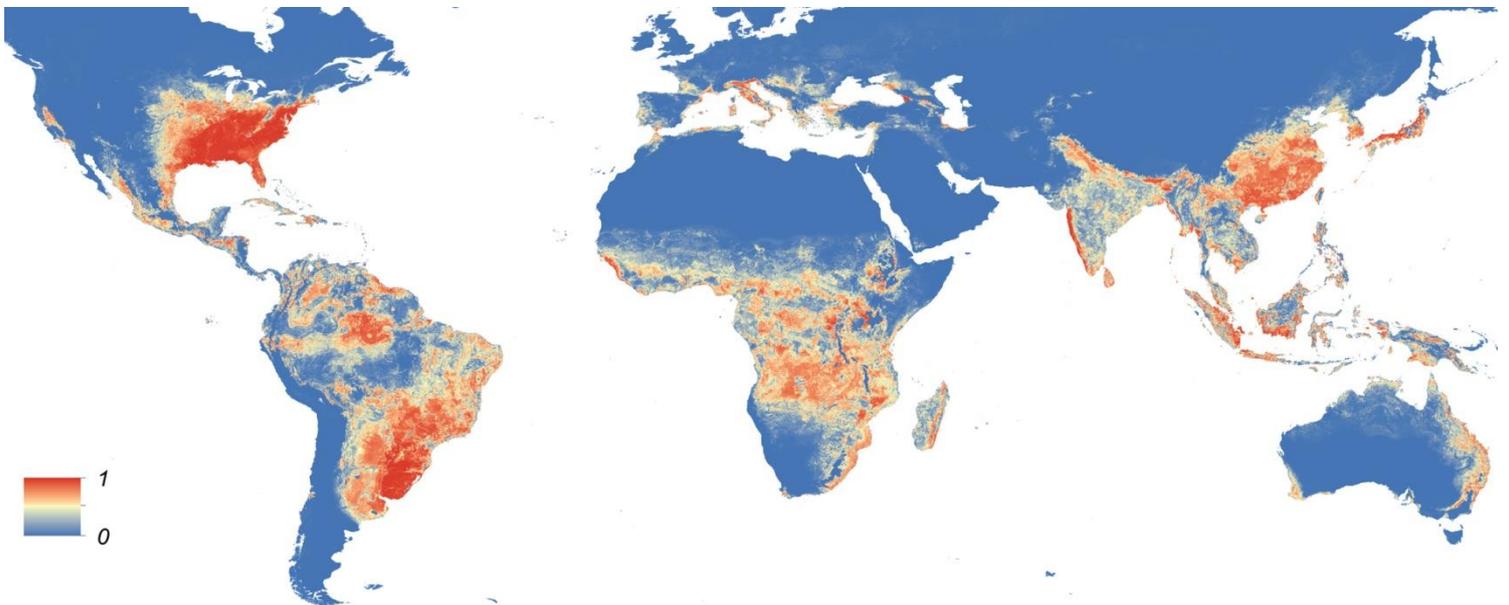


Figure 16 : Prédiction de la distribution d'*Aedes albopictus* de 2015 [33]

*Aedes albopictus* est une espèce ayant de remarquables facultés d'adaptation et de résistance : ses œufs peuvent résister des mois à la dessiccation mais aussi à des températures allant jusqu'à moins

12°C. La femelle est capable de pondre dans des gîtes larvaires naturels (rochers, arbres...) mais aussi dans des gîtes créés par l'homme (pneu, vases, gouttières...).

Ce moustique pique aussi bien l'homme que tout autre animal en l'absence d'humain ; ce qui explique son rôle dans le maintien des cycles selvatiques, dans l'apparition de cycles ruraux et le développement de cycles urbains.

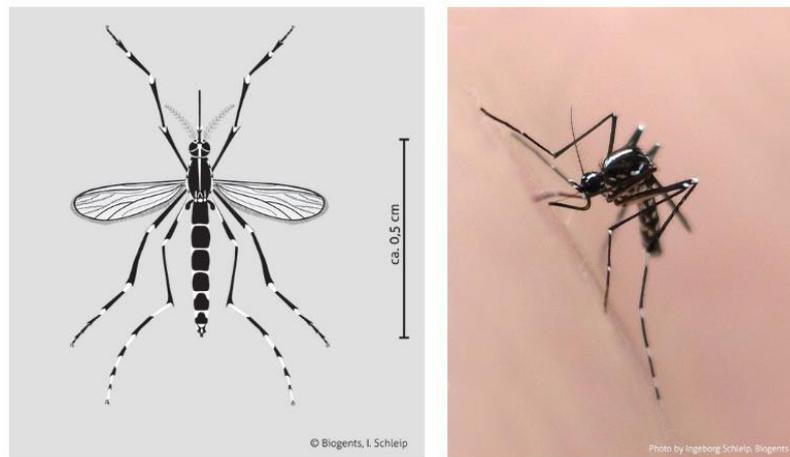


Figure 17 : Schéma et photo d'*Aedes albopictus* source : biogents

<i>Aedes aegypti</i>	<i>Aedes albopictus</i>
	
Dessin en forme de lyre sur le thorax	Ligne médiane blanche sur le thorax
Région urbaine avec ou sans végétation	Associé à des régions avec de la végétation
Se nourrit, dort et pond ses œufs à l'intérieur comme à l'extérieur	Principalement un moustique d'extérieur
Furtif	Agressif
Forte préférence pour les repas humains mais peut aussi se nourrir sur les animaux domestiques	Pique les humains mais aussi une grande variété d'animaux domestiques et sauvages
Lieu de ponte préférentiellement issu de l'activité humaine	Lieu de ponte naturel (arbre, rocher, bambou...)
Lieu de ponte à l'intérieur ou proche d'habitation	Lieu de ponte autour et plus éloigné des habitations

Tableau 2 : Comparaison *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Source : tableau modifié issu du Center of Disease Control (CDC), comparaison des vecteurs de la dengue.

Les moustiques du genre *Aedes* sont donc des vecteurs multifonctions. Ils sont vecteurs de la dengue, du Chikungunya, de la fièvre jaune et maintenant du Zika. Un même moustique peut, théoriquement, être porteur de tous ces virus.

Il va proliférer un peu partout dans le monde. Comme le montre la carte de distribution du moustique *Aedes albopictus*, le genre *Aedes* est arrivé dans le Sud de la France. Il s'est très vite adapté à l'homme car ce dernier est pour lui une formidable source de nourriture. La plus grande étape pour le moustique est l'adaptation à l'environnement urbain. Mais là encore l'homme lui facilite la tâche en diminuant la compétition entre insectes ; avec moins de prédateurs, le moustique peut se reproduire dans les meilleures conditions.

### **3. Les causes de l'expansion mondiale des moustiques**

Il est reconnu que les changements climatiques et le réchauffement climatique sont en partie responsables de l'expansion des populations de moustiques. On s'en rend compte grâce aux virus voyageant et impactant les populations humaines en contact avec ces vecteurs. Mais quel est l'impact réel du climat sur l'épidémie de Zika ?

Nous savons que de nombreuses maladies transmises par des vecteurs sont impactées par les saisons. Après une saison des pluies, la probabilité d'avoir des épidémies de paludisme ou de dengue est plus élevée.

Pour pouvoir anticiper ces épidémies, il faudrait pouvoir cartographier les zones rurales et urbaines avec les températures, les taux d'humidité, les précipitations et ainsi mieux comprendre l'écosystème des zones à risques.

On verra que plus il fait chaud, plus il y a de moustiques et plus les probabilités de transmission du ZIKV sont élevées. Les zones tropicales sont parfaites pour la reproduction du moustique en ce sens. Mais les zones sèches habitées par l'homme sont aussi propices au développement du moustique. L'homme pour faire face au manque d'eau va la stocker ; on retrouvera beaucoup d'eau stagnante dans les citernes, containers, seaux, etc. Le moustique a pu s'y adapter grâce à la résistance de ses œufs, au manque d'eau et la résistance au froid lui permet de résister durant les hivers dans les zones plus froides de l'hémisphère Nord.

Aujourd'hui, et à cause des changements climatiques, les zones de sécheresse peuvent pousser une population porteuse du virus à émigrer vers des zones plus tempérées et donc à apporter le virus au contact d'une population naïve à l'exposition virale.

- ***Les phénomènes El Niño et la Niña.***

Il y a aujourd'hui un lien entre les oscillations climatiques du Pacifique sud (El Niño et la Niña) et un impact sur le climat (courants d'air, pluie, vagues de chaleurs). Ce phénomène climatique correspond à un réchauffement accentué des eaux de surface près des côtes de l'Amérique de Sud provoquant des variations de pressions atmosphériques. La Niña est l'opposée d'El Niño avec des eaux anormalement basses. Ces changements climatiques peuvent permettre d'avoir un endroit propice à la propagation d'un virus alors qu'il ne l'était pas avant.

Par exemple c'est par le phénomène El Niño en particulier, que les pluies et fortes inondations ont été responsables de l'épidémie de la fièvre de la Vallée du Rift dans les années 70. La Fièvre de la Vallée du Rift est une zoonose virale due à un Phlebovirus à réservoir principalement animal mais pouvant atteindre l'homme. Le moustique du genre *Aedes* a été identifié comme vecteur.

On peut en conclure que lors d'un épisode d'El Niño, il y a un grand risque d'émergence de maladies.

A cause du réchauffement climatique, il y a de plus en plus d'épisodes d'El Niño ou de la Niña. On peut donc suspecter que la fréquence d'apparition d'épidémies virales sera plus élevée. Au début, cela touchera les territoires concernés par ces phénomènes (épidémie ou endémie) et l'homme se chargera ensuite, malgré lui, de l'expansion mondiale de la virose, pandémie.

- ***La pauvreté rurale***

La température n'est pas le seul facteur qui entre en compte.

Durant le 17<sup>ème</sup> siècle, en Europe, il y a eu des décennies de grand froid, "le petit âge glaciaire". Durant cette période, le paludisme qui est aussi une maladie transmise par une piqûre de moustique frappait une bonne partie de l'Europe malgré le froid.

Il a fallu donner à l'époque une autre cause à cette épidémie que la température. Cette explication est celle de la pauvreté dans les populations rurales.

Cette hypothèse se confirme avec les épidémies de maladies transmises par *Aedes* qui explosent dans les grandes villes d'Asie, d'Afrique et d'Amérique de Sud. Dans ces villes, s'entassent des millions et des millions d'habitants, les habitats sont insalubres, les égouts sont à ciel ouvert et l'eau courante fait défaut, ainsi qu'un niveau d'éducation faible de la population.

En conséquence de quoi, une bonne maîtrise de l'eau, de son acheminement et de son évacuation est essentielle. En outre l'éducation de la population à la destruction des gîtes larvaires diminue le développement des moustiques et prévient les prochaines épidémies.

## B. Le cycle du moustique

Le moustique *Aedes* pique durant la journée, c'est un moustique diurne.

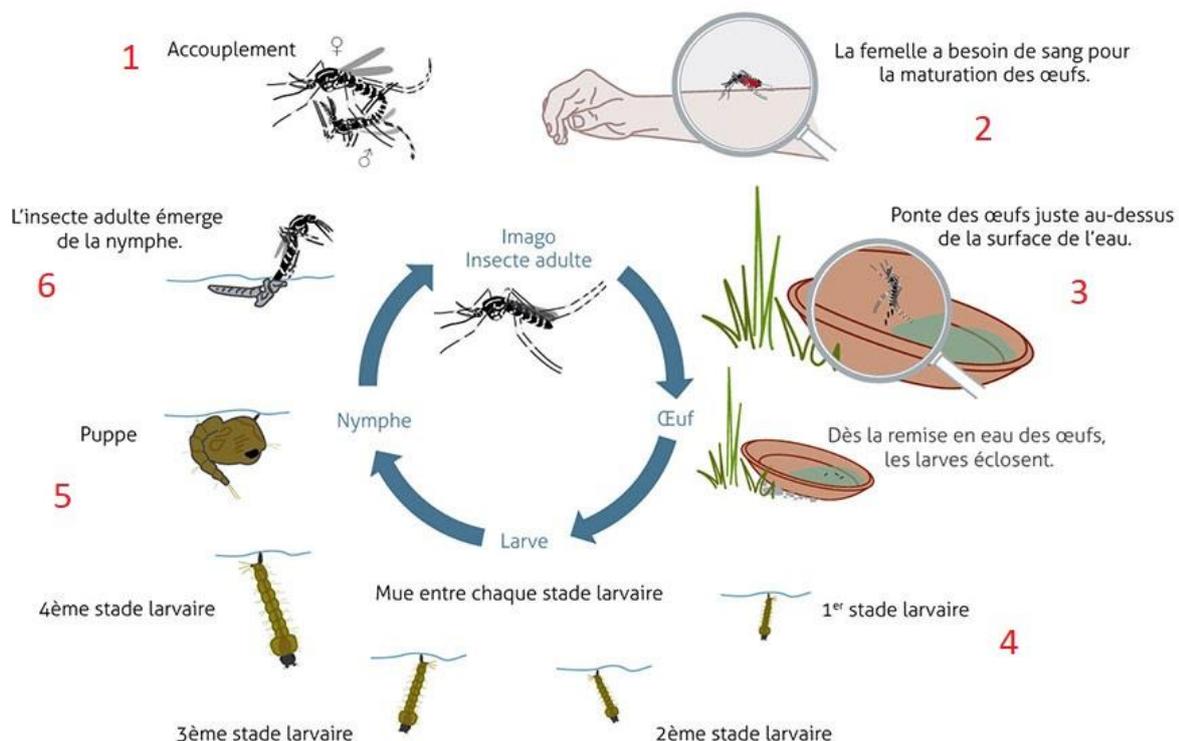
La femelle du moustique ne sera fécondée qu'une seule fois dans sa vie (Figure 18-1). La femelle a besoin d'un repas sanguin pour garantir un apport suffisant en protéine à ses œufs. (Figure 18-2).

La femelle va pondre des œufs à chaque fois qu'elle va prendre du sang. Elle va coller ses œufs au niveau de la surface interne du contenant d'eau. Dès que ces œufs seront en contact avec l'eau ils vont éclore et donner des larves de moustique (Figure 18-3).

Ces larves passent par 4 stades larvaires ; à la fin du quatrième, il y a le stade de nymphe ou puppe, qui va durer 2 jours (Figure 18-4 et 5).

Ensuite la nymphe se métamorphose et c'est le stade adulte (Figure 18-6).

Un moustique vit dans la nature entre 2 et 3 semaines. Il se nourrit grâce aux nectars des fleurs et la femelle a besoin de son repas sanguin pour la production des œufs.



© Biogents, J. Schliep

Figure 18 : Cycle de vie du moustique. Source biogents

Ce cycle dure en général entre 8 et 12 jours. Il va cependant dépendre de la température extérieure. Le moustique est un invertébré qui ne peut réguler sa température interne ; plus il fait chaud, plus le cycle va se raccourcir.

## **V. La clinique du virus Zika**

### **A. Les symptômes**

La clinique du Zika est difficile à évaluer étant donné l'hétérogénéité des symptômes en fonction des patients. Il faut savoir qu'une piqûre de moustique porteur du virus n'est pas 100% infectante.

Le temps d'incubation est de 3 à 12 jours après avoir subi une piqûre. Ce délai d'incubation est difficile à estimer car contrairement aux autres arbovirus, pour le ZIKV il n'y a pas de symptomatologie brutale.

La maladie est asymptomatique dans 70 à 80% des cas et lorsqu'elle ne l'est pas, les symptômes sont très ressemblants à ceux de la dengue ou du chikungunya.

Les formes symptomatiques sont définies par un syndrome pseudo-grippal et une éruption cutanée diffuse.

#### **1. Fièvre**

La fièvre est inconstante : 25% des personnes ayant déclaré une infection au Zika n'ont pas eu de fièvre.

Elle est le plus souvent d'intensité modérée (38,5°C) et dure en moyenne moins de 3 jours.

#### **2. Rash maculopapuleux**

C'est une éruption faite de lésions maculeuses (tache cutanée superficielle sans relief) et papuleuses (lésion dermatologique avec relief).

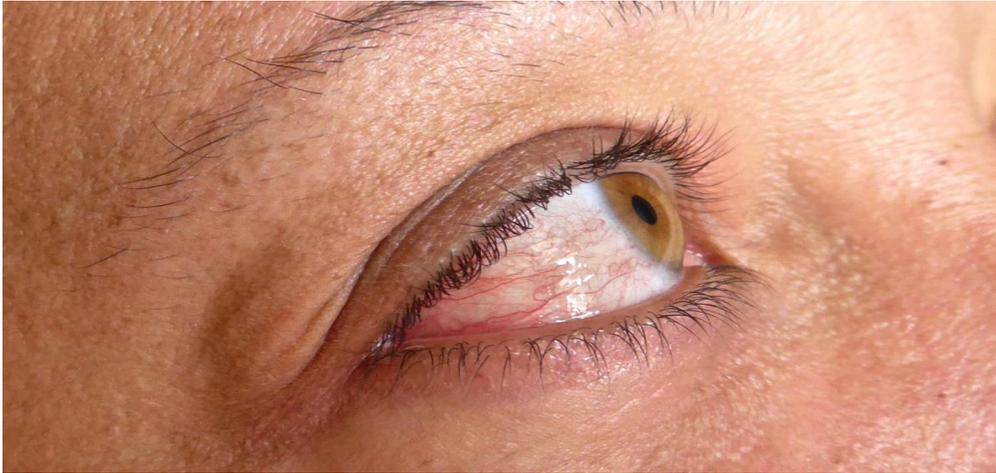
Cet exanthème est descendant, il commence par le haut du corps, puis le tronc, et les membres supérieurs, épargnant généralement le visage. D'évolution rapide, il s'étend aux membres inférieurs sans atteinte palmo-plantaire.

Ce rash peut provoquer un prurit de différentes intensités, ou être absent.

Les examens cytologiques montrent un infiltrat dermique mononucléé sans nécrose kératinocytaire. La présence d'ARN du virus est confirmée par un examen biologique de la peau.

### 3. Conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale

La conjonctivite aiguë non purulente est fréquente (environ 50% des cas symptomatiques) durant la phase aiguë de l'infection. A ce jour, aucune culture virale n'a permis d'attester la présence de particules virales dans les larmes de patients en phase aiguë. Cependant, la présence d'ARN viral a été mise en évidence par RT-PCR dans un seul œil lors d'un cas d'uvéïte non granulomateuse bilatérale.



### 4. Œdème des extrémités

Cet œdème est indolore et se présente aux niveaux des mains, des poignets, des chevilles et des pieds. Il est d'apparition secondaire à l'exanthème et l'état pseudo-grippal. Il est d'ailleurs recommandé d'enlever tout bijoux ou bague pouvant se révéler dangereux lors de l'apparition de l'œdème.



*Œdèmes des chevilles*



*Œdèmes des mains*

## 5. Douleurs rétro-orbitaires

Sensations "d'œil qui tire" ou de pression qui sont dues à des spasmes musculaires oculaires.

## 6. Prurit

Cette démangeaison cutanée est présente dans 90% des cas d'exanthème maculo-papuleux.

## 7. Asthénie

C'est un symptôme peu spécifique car il n'est pas rare de se sentir fatigué lors d'une virose. Il peut être le premier à faire son apparition annonçant la fièvre et la maladie. Néanmoins chez les personnes faisant un Zika dit asymptomatique, on peut tout de même relever un épisode asthénique.

## 8. Arthralgies, arthrites et myalgies

Ce sont des douleurs qui vont toucher les articulations et/ou les muscles de manière diffuse.

Les symptômes cliniques du Zika sont hétérogènes et interindividuels. De plus, le tableau clinique peut être très similaire à un cas de dengue ou de chikungunya. L'épisode fébrile, le rash cutané et les douleurs musculaires et/ou articulaires prédominent lors de l'infection de ces 3 arbovirus.

Symptômes	Zika	Dengue	Chikungunya
Temps d'incubation	3 à 12 jours	4 à 7 jours	3 à 7 jours
Fièvre	+++	++++	+++
Myalgie/arthralgie	++	+++	++++
Œdème des extrémités	++	0	0
Rash maculopapuleux	+++	++	++
Douleur rétro-orbitale	++	++	+
Conjonctivite	+++	0	+
Lymphadénopathie	+	++	++
Hépatomégalie	0	0	+++
Leucopénie/thrombopénie	0	+++	+++
Hémorragie	0	0	+

Tableau 3 : Clinique comparée du Zika, de la dengue et du chikungunya. Adapté de Halstead, et al. from the Yap state Department of Health Services presentation

Le diagnostic différentiel va donc se rapporter à l'épidémiologie et à l'évolution des symptômes. Lors d'une infection due au Zika, le patient pourra présenter une fièvre et/ou des courbatures diffuses surtout au niveau lombaire associées à un état asthénique, puis une conjonctivite et/ou un rash cutané qui se présente au niveau du torse ou du haut du dos et qui est d'évolution descendante. Lorsque ces symptômes sont présents et que nous sommes en phase épidémique, le diagnostic est presque posé. Le médecin peut demander des examens sérologiques pour confirmer le cas. On peut retrouver dans certains cas un œdème des extrémités plus ou moins significatif et l'évolution est ensuite rapidement descendante. Généralement lorsque les résultats du laboratoire arrivent, l'épisode est déjà terminé et le patient a retrouvé un état normal.

## 9. Complications

Tous les symptômes précédant n'ont pas de gravité immédiate et le danger d'une infection par le virus Zika provient des complications neurologiques qu'il peut causer.

### a) *Le syndrome de Guillain-Barré*

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une complication neurologique auto-immune grave, réversible plus ou moins complètement, où le système immunitaire attaque les nerfs périphériques. C'est une poly neuropathie inflammatoire définie par une faiblesse musculaire bilatérale, une diminution ou une absence des réflexes ostéotendineux et une dissociation albuminocytologique (c'est à dire une augmentation du taux d'albumine sans augmentation du taux de protéines dans le liquide céphalorachidien provoquant une hyperprotéinorachie).

D'après le Docteur Carrel-Billiard "le SGB commence par des paresthésies "en chaussettes", une parésie ou paralysie symétrique surtout des membres inférieurs, des crampes musculaires. Le principal risque de cette première phase qui dure habituellement de 3 semaines à 1 mois est l'atteinte de la sphère ORL (troubles de la déglutition avec pneumopathie d'inhalation) ou pulmonaire (troubles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital si atteinte sévère des muscles respiratoires). Le plus souvent, le patient est admis en service de réanimation.

La seconde phase dite de plateau (de quelques jours à quelques semaines) correspond à une stabilisation des symptômes précédents. Une atteinte du système nerveux autonome est possible (hypo- ou hypertension tachy- ou bradycardie)."

La troisième phase est la phase de récupération avec la régression, avec ou sans séquelles, des symptômes pendant plusieurs mois.

Dans 2/3 des cas, cette complication fait suite à une infection virale ou bactérienne. Les agents connus pour provoquer ce syndrome sont : *Campylobacter jejuni* (gastro-entérite), *Mycoplasma pneumoniae* (infection des voies respiratoires supérieures), cytomégalo virus (infection chez l'immunodéprimé), Epstein-Barr virus (mononucléose infectieuse), *Haemophilus influenzae* (infection de la sphère ORL et méningite chez les enfants), Hépatite E, VIH et plus récemment le ZIKV !

Le pourcentage d'apparition de SGB est similaire pour toutes les infections dues aux pathogènes cités ci-dessus y compris le Zika ! Il faut donc bien préciser que ce n'est pas le virus en lui-même qui va

causer cette complication neurologique mais bien la réaction immunitaire dirigée contre le virus qui s'emballe et provoque un SGB.

On remarque que le SGB se développe plus facilement dans les populations de plus en plus vieilles. En 2015, lors de l'épidémie de ZIKV en Colombie la proportion de SGB est de 2.49 cas / 100 000 habitants pour les moins de 40 ans, de 8.6 cas/100 000 habitants pour les plus âgés de 40 ans, et 3 fois plus chez les personnes ayant plus de 80 ans.

Début 2016, sur 58 pays ayant recensé une épidémie de ZIKV, seuls 13 pays ont reporté 1 ou plusieurs cas de SGB.

Lors de l'épidémie de ZIKV en Polynésie Française, il y a eu 42 cas de SGB ce qui fait 2 SGB pour 10.000 patients infectés. Plus la population infectée augmente plus le risque d'être atteint de complication est détectable ; cela explique pourquoi les petites épidémies précédentes ne signalées pas de complications. C'est ce que l'épidémie brésilienne touchant des millions de personnes a pu mettre en avant.

La complication peut apparaître de 2 à 23 jours après l'apparition du syndrome viral. Les sérologies révèlent des anticorps IgM ou IgG anti-ZIKV. La présence d'anticorps anti-DENV ou son absence n'a pas d'incidence sur le développement d'un SGB. De plus, la présence d'ARN viral au moment du SGB affirme que c'est bien une complication para-infectieuse.

Les patients sont hospitalisés et traités par immunoglobuline en intraveineuse à une dose de 0,4 à 0.8g/Kg/jours. La durée moyenne d'hospitalisation est de 11 jours. L'évolution du SGB provoqué par le ZIKV est très rapide, la dégradation de l'état du patient doit être pris en charge en urgence et des dispositions dans les hôpitaux en zone épidémique doivent être prise (augmentation de lits équipés d'assistance respiratoire). La convalescence est à l'image de l'évolution du syndrome et se fait rapidement dans ce cas. Des séquelles peuvent persister (comme le fait d'avoir besoin de dispositifs d'aide à la marche durant encore 1 mois) alors que dans certains SGB causés par d'autres infections la convalescence peut durer plus d'un an avant de retrouver ses fonctions normales.

Il est important de préciser que le SGB n'est pas la seule complication neurologique associée à une infection par le ZIKV. En effet des cas de méningo-encéphalites, de myélites et de paralysie flasque aiguë ont été décrit dans la littérature [35].

### ***b) La microcéphalie***

L'imputabilité du ZIKV à la recrudescence de cas de microcéphalie est récente. En effet c'est seulement lors de l'épidémie au Brésil en 2015, que les premiers cas furent référencés d'enfants porteurs de microcéphalie nés d'une mère ayant était infectée pendant la grossesse. Cependant on pense aujourd'hui que le nombre de cas de microcéphalie constatés au Brésil a pu être surévalué.

On parle d'enfants microcéphales avec des suspicions de Zika mais il n'y a que très peu de cas appuyés par des preuves virologiques.

Les bébés présentent à la naissance un périmètre crânien inférieur à 2 déviations standards, en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie. C'est à dire que leur croissance crânienne est plus faible que la normale. Mais le fait d'avoir un petit périmètre crânien ne veut pas dire avoir un cerveau sous développé et donc ne permet pas d'établir le pronostique d'un déficit intellectuel et de retard de développement.

La causalité du virus ZIKA dans la survenue de cas de microcéphalie est fortement établie due à la force de l'association, la cohérence et la relation temporelle (critères de Hill).

La détection de l'ARN viral dans le liquide amniotique, le placenta, les tissus fœtaux et chez les nourrissons atteints de microcéphalie renforce ce lien de causalité.

Pour comprendre l'incidence du virus sur le développement fœtal il faut revoir l'embryologie normale.

Entre la 10<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> semaine de gestation, c'est la neurogenèse : il y a une explosion de croissance cellulaire accompagnée d'un procédé d'apoptose contrôlé. Cela permet de sélectionner naturellement les meilleures cellules qui pourront former les meilleurs neurones et ainsi le meilleur cerveau possible.

Si le virus Zika est présent dans le cerveau à ce moment précis, il va arrêter le développement de celui-ci sans affection inflammatoire aux alentours de la 20<sup>ème</sup> semaine.

### ***c) Autres anomalies congénitales***

La microcéphalie est la plus répandue des anomalies congénitales découvertes chez un enfant né d'une mère ZIKV positive. Mais pendant la grossesse, une infection virale par ZIKV peut-être responsable d'insuffisance placentaire, de croissance fœtale inhibée, et de lésions du système nerveux fœtal, ce qui peut conduire à une mort fœtale in-utéro. Ainsi, le faible périmètre crânien du fœtus à la naissance est une conséquence du développement cérébral de l'enfant. C'est pourquoi on parlera de **syndrome de Zika congénital** pour être plus précis.

Au fil des études et publications sur le sujet, il semble se dégager que le Zika provoque une atteinte cérébelleuse, une atteinte du corps calleux, une atteinte de la migration neuronale et une atteinte ophtalmique.

Parmi les malformations cérébrales, on peut retrouver :

- des atrophies cérébrales
- des anomalies de migration neuronale
- des calcifications au niveau cortico-sous-cortical mais aussi dans d'autres parties du cerveau
- des absences de thalamus
- de la lissencéphalie (disparition partielle ou totale des scissures du cortex cérébrale)
- une hypoplasie du cervelet
- une ventriculomégalie

Lorsque ces malformations provoquent une atteinte cérébrale majeure, il est facile de dire que le pronostic est mal engagé. Mais lorsque les atteintes cérébrales sont modérées ou invisibles à l'IRM avant la naissance, on ne peut pas s'avancer sur le développement cérébral du nouveau-né.

Le neurotropisme du virus est quelque chose de préoccupante. Les hypothèses suggèrent que le virus peut infecter des cellules neuronales pro génitrices ou des cellules souches chez le fœtus, empêchant la croissance et donc entraînant la microcéphalie. Une autre hypothèse serait une réaction inflammatoire provoquant la destruction du cerveau.

Les conséquences neurologiques du virus devront être le prochain sujet d'étude notamment sur la croissance et le développement de ces enfants touchés par le virus alors qu'ils étaient encore à l'état de fœtus. On a observé qu'un cerveau fœtal est très sensible au virus mais qu'en est-il de l'atteinte cérébrale des nouveau-nés dont le cerveau n'est pas complètement développé ?

## **B. Diagnostic**

Le diagnostic est très compliqué étant donné que 80% des cas sont asymptomatiques. Lorsque l'infection est symptomatique, les différentes manifestations cliniques sont similaires à celles des autres arboviroses souvent co-circulantes dans la même zone géographique.

Une symptomatologie peu spécifique, commune et d'apparition non brutale ne permet pas d'établir avec certitude le début des manifestations cliniques.

### **1. Définition de cas**

La définition de cas est nécessaire pour standardiser la classification mondiale et que la notification de cas se fasse sur une même base. L'harmonisation de la définition de ce qu'est un patient Zika permettra l'exploitation de données au niveau international pour une meilleure compréhension et lutte contre la maladie.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en février 2016 ces définitions de cas provisoires de la maladie à virus Zika [36] :

- Le cas suspect

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

- Le cas probable

Cas suspect avec présence d'anticorps IgM dirigés contre le virus Zika et un lien épidémiologique.

- Le cas confirmé

Personne chez laquelle une infection récente à virus Zika est confirmée au laboratoire :

- ✓ par la présence d'ARN ou d'antigène de virus Zika dans le sérum ou d'autres prélèvements (par ex. salive, tissus, urine, sang total)

ou

- ✓ via des anticorps de type IgM dirigés contre le virus Zika positifs et un test PRNT90 pour le virus Zika avec un titre  $\geq 20$  et un ratio du titre PRNT90 pour le virus Zika par rapport à d'autres flavivirus  $\geq 4$  ; et l'exclusion des autres flavivirus.

## 2. Diagnostic différentiel

Malgré sa similitude avec les autres arboviroses, on peut distinguer une infection par le virus Zika d'une infection par DENV ou CHIKV. On retrouve une fièvre et des douleurs musculo-articulaires moins prononcées pour le Zika.

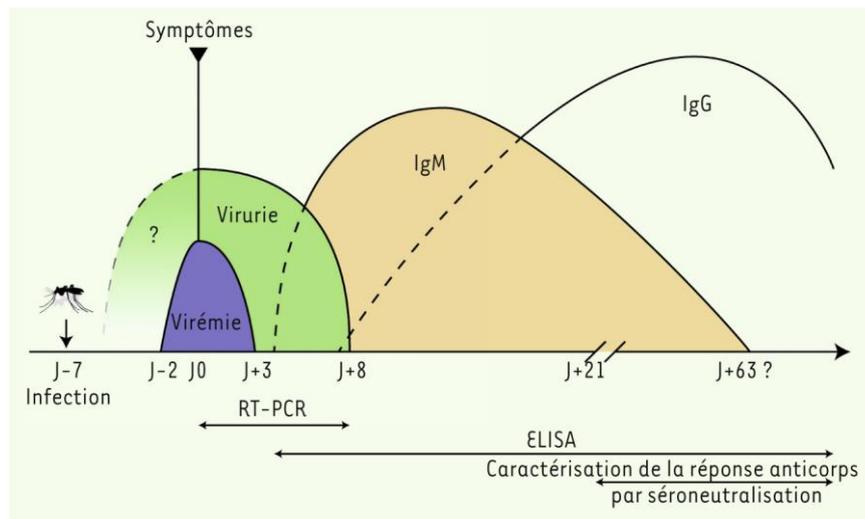
Il faudra aussi écarter d'autres infections telles que la primo-infection VIH, la mononucléose infectieuse, la rougeole (qui réapparaît actuellement), la rubéole, les oreillons et la leptospirose.

## 3. Diagnostic biologique

Le diagnostic du ZIKV est difficile car il ne se fait que par détection directe de l'ARN viral. La détection dure très peu de temps dans le plasma et un peu plus dans les urines et la salive. Donc si le patient ne se manifeste pas durant la phase aiguë, il n'y a pas d'autres moyens d'avoir un diagnostic certain.

Pour le Zika, les anticorps sont détectables mais ils ont des réactions croisées, notamment avec la dengue dont il est très proche. Leurs anticorps seront donc hautement similaires.

Dans le cas de la femme enceinte, le diagnostic est systématique mais ne permet pas de savoir si elle a été infectée enceinte ou précédemment si le cas a été asymptomatique. Le test sérologique ne permet donc pas de connaître la date d'exposition au virus ce qui est problématique.



**Figure 19 : Cinétique de marqueurs biologiques (virologiques et sérologiques) : support diagnostique (adapté du Centre National de Référence). Ig(M ou G) : immunoglobulines (M ou G) ; J ± n : jour par rapport à l'apparition des symptômes ; RT-PCR : reverse transcriptase-polymerase chain reaction [37]**

### **a) Diagnostic direct**

Le diagnostic direct repose sur la détection d'ARN viral dans l'échantillon collecté. La technique utilisée est la RT-PCR pour transcription inverse et amplification génique par polymérisation en chaîne.

Ces transcriptases inverses sont utilisées pour transformer l'ARN viral en ADN complémentaire qui sera pris en charge par la PCR pour donner un ADN bicaténaire.

Dans le cas du virus Zika la virémie est relativement courte et faible en charge virale. En effet, la fenêtre de détection est de 3 à 7 jours après le début des symptômes et comme ces derniers ne sont pas forcément significatifs, l'intérêt de la RT-PCR reste mineure. On l'utilisera lorsque l'échantillon est prélevé moins de 7 jours après le début des symptômes.

Le virus est présent dans le sang total (le plasma et le sérum), l'urine, la salive, le sperme mais aussi dans le Liquide Céphalo-rachidien (LCR) et le liquide amniotique. On sait que le virus reste plus longtemps et à un meilleur taux dans la salive (10 jours) et encore plus dans les urines (14 jours). Cela facilite les prélèvements d'échantillons pour les enfants et les personnes fragiles.

Les échantillons doivent être conservés entre 2°C et 8°C si les analyses se font dans les 48 heures. Pour des analyses se déroulant dans les 7 premiers jours, la conservation se fait à -20°C et au-delà à -70°C.

Concernant la présence du virus dans le liquide amniotique, on pourrait confirmer l'atteinte fœtale avec une amniocentèse suivie d'une RT-PCR. Cette dernière étant dangereuse (risque de fausse couche) et aléatoire (due au manque de données sur la présence virale dans le liquide amniotique), elle n'est pratiquée que dans certains cas. Le Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique recommande "qu'hormis le cas d'une anomalie fœtale constatée à l'échographie, d'une recherche de maladie génétique, de la recherche d'une co-infection (ex : Cytomégalovirus, toxoplasmose) ou celui d'un protocole de recherche autorisé par l'autorité compétente et le Comité de Protection des Personnes, en fonction du terme de la grossesse, il n'y a pas lieu de pratiquer d'amniocentèse systématique après confirmation d'une infection par le virus ZIKA" [38].

Il n'y a qu'un seul centre en France pouvant diagnostiquer la présence du virus Zika dans le sang et/ou les urines. C'est le CNR (centre national de référence) des arbovirus de Marseille. Sachant que la majorité des échantillons proviennent des Antilles Françaises, la logistique à mettre en place n'a pas été évidente pour tous les laboratoires.

### ***b) Diagnostic indirect***

A partir de 5 jours après le début des symptômes, l'organisme commence à sécréter ses anticorps anti-Zika. En premier lieu sont détectables les IgM puis 2 à 3 jours plus tard, les IgG. Ces anticorps peuvent être détectés par la méthode ELISA ou par immunofluorescence (voir ci-dessous).

Les anticorps anti-Zika vont être retrouvés chez toutes les personnes infectées par le ZIKV. On va donc retrouver une trace de ces anticorps même chez les personnes dites asymptomatiques, car elles ont été en contact avec le virus mais leur système immunitaire a réussi à inhiber l'infection avant qu'elle ne se propage.

La société EUROIMMUN est spécialisée dans les diagnostics de laboratoire et elle met à disposition des kits marqués "CE" pour ces différents examens depuis janvier 2016. Ces kits aux marquages "CE" permettent l'utilisation de matériels conformes aux normes européennes.

#### **i. Les tests ELISA**

Pour détecter les Anticorps anti-Zika, on va utiliser un antigène connu. Ici, une particule hautement spécifique de NS1 sera reconnue par les Ig. On y ajoutera des anticorps secondaires couplés à une enzyme et c'est cette dernière qui révélera en présence de substrats, la présence du complexe : anticorps recherchés/antigène NS1.

La forte spécificité de cet antigène NS1 permet d'éviter les réactions croisées avec des anticorps anti-DENV ou dirigés contre la fièvre jaune. Néanmoins, il y a un risque de faux positifs lors d'une infection en cours ou récente par *Plasmodium spp.* responsable du paludisme. La susceptibilité de

retrouver ce genre de faux positifs reste tout de même faible étant donné la prévalence du paludisme en Amérique du sud et centrale.

ii. Les tests indirects d'immunofluorescence (IIFT)

Ces tests se basent sur une particule virale complète à laquelle est ajouté l'échantillon. Il y a liaison entre les 2, puis un deuxième anticorps marqué par un fluorochrome est ajouté permettant la visualisation des résultats.

L'utilisation d'une particule virale complète va sans aucun doute amener des réactions croisées avec les anticorps dirigés contre les flavivirus.

On distingue 3 produits de test disponibles :

- Anti-virus Zika IIFT : cela va permettre une sélection des anticorps réagissant avec le virus.
- Fièvre Arbovirus mosaïque 2 : pour le diagnostic différentiel entre Zika, dengue et Chikungunya.
- Arbovirus profil 3 : permet l'étude des réactions croisées entre les groupes de flavivirus.

Nous avons donc les compétences technologiques pour identifier le Zika s'il est présent durant la phase de virémie. En revanche, si on a passé cette fenêtre de détection, la seule solution reste la détection d'anticorps anti-Zika. Et là, le problème se pose de savoir si on identifie un Zika récent, une ancienne infection, une réaction croisée avec la dengue, le chikungunya, la fièvre jaune ou même une vaccination contre la fièvre jaune ou la dengue.

C'est aussi problématique dans les pays où co-circulent plusieurs de ces virus car on peut difficilement évaluer la proportion de population infectée par tel ou tel virus.

## VI. Epidémies récentes

Il aura fallu 5 années au virus Zika pour se propager dans le Pacifique : de l'île de Yap, en 2007, à la Polynésie Française en 2013. On suppose que le virus Zika a profité des mouvements internationaux et de la présence d'un vecteur compétent pour coloniser l'Amérique centrale, l'Amérique du sud et les Antilles.

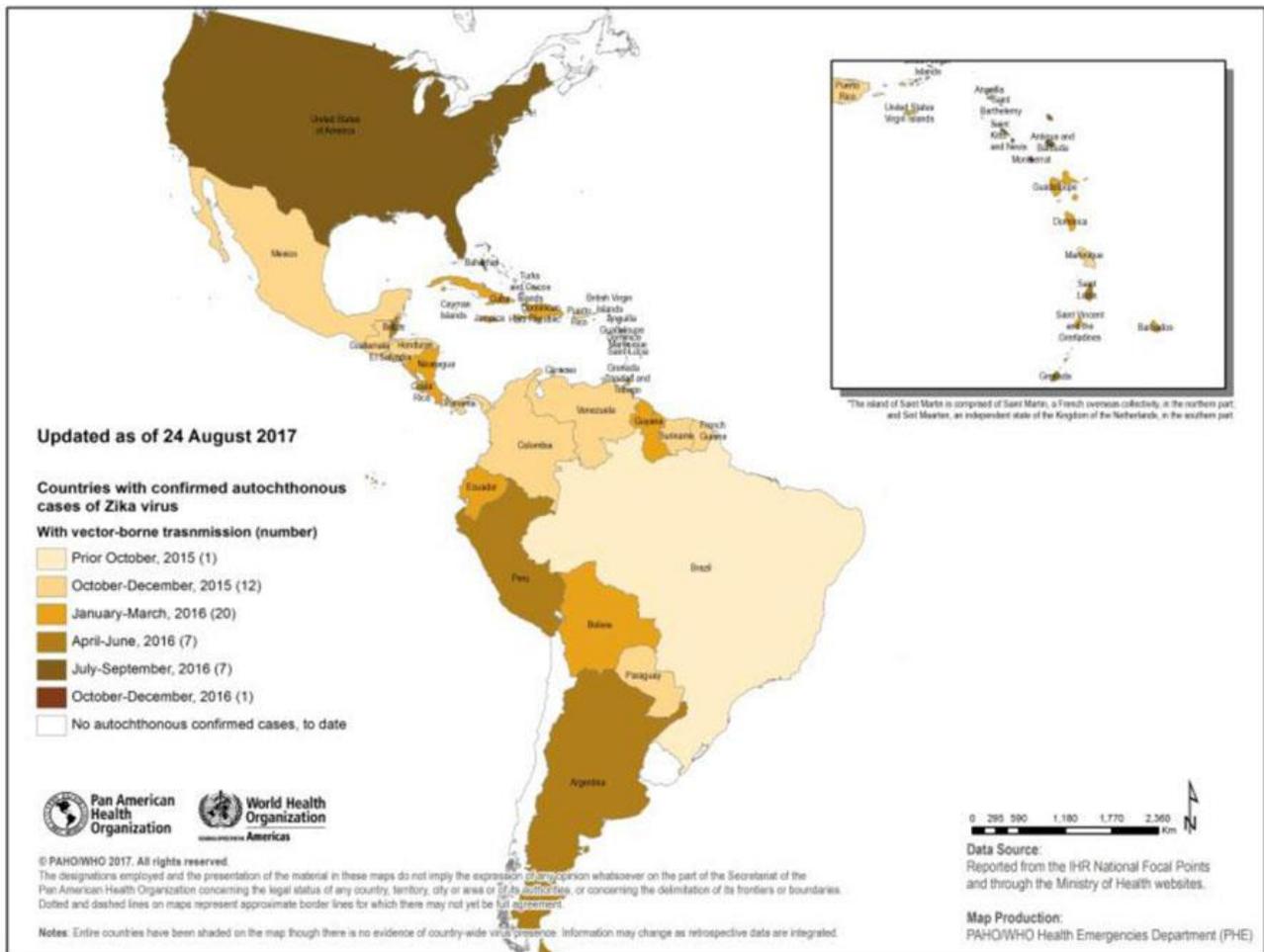


Figure 20 : Pays et territoires en Amériques avec des cas autochtones confirmés d'infection au virus Zika 2015-2017. Source : Pan American Health Organization (PAHO)/ World Health Organization (WHO). Zika Epidemiological Update, 25 August 2017. Washington, D.C. : PAHO/WHO ; 2017

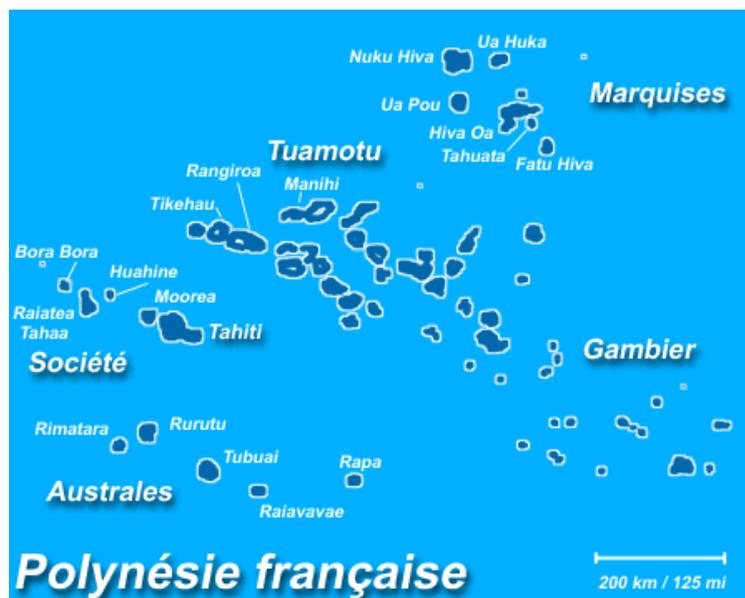
48 pays ou territoires ont reporté des cas autochtones d'infection au virus Zika c'est à dire des cas sans historique de voyages en zone endémique.

Anguilla, Antigua et Barbuda, l'Argentine, Aruba, les Bahamas, la Barbade, le Belize, la Bolivie, Bonaire, Saint Eustache et Saba, le Brésil, les Îles Vierges britanniques, Îles Caïmans, la Colombie, le Costa Rica, Cuba, Curaçao, la Dominique, la République dominicaine, l'Équateur, le Salvador, la Guyane française, la Grenade, la Guadeloupe, le Guatemala, la Guyane, Haïti, le Honduras, la Jamaïque, la Martinique, le Mexique, Montserrat, le Nicaragua, le Panama, le Paraguay, le Pérou, Porto Rico, Saint Barthélemy, Saint Kitts et Nevis, Saint Lucia, Saint Martin, Saint Vincent et les

Grenadines, Sint Maarten, le Suriname, la Trinité et Tobago, îles Turks et Caïcos, les États-Unis d'Amérique, les Îles Vierges des États-Unis et le Venezuela.

Et 5 pays ont reporté des cas de transmission sexuelle : Argentine, Canada, Chili, Pérou et USA.

## A. Polynésie Française.



La Polynésie Française est une collectivité d'outre-mer composée de 5 archipels. Elle compte 275 000 habitants.

C'est à partir du 7 octobre 2013 que des cas avec des symptômes "dengue-like" sont reportés à Tahiti. Le diagnostic différentiel n'est pas aisé en raison de la co-circulation d'une épidémie de DENV. Plus de 600 cas sont reportés en 3 semaines sur Tahiti puis sur les Iles aux Vents et enfin le reste de l'archipel de la Société. Une alerte de surveillance est lancée par le bureau de veille sanitaire (BVS) et le 30 octobre, les équipes scientifiques identifient avec certitude le virus ZIKV via RT-PCR.

Le 20 novembre 2013 les prélèvements sanguins ou de salive sont instaurés pour chaque consultation avec le diagnostic de cas suspect : personne présentant une éruption maculo-papuleuse et/ou une fièvre mesurée ou rapportée  $< 38,5^{\circ}\text{C}$  et au moins 2 signes parmi : hyperhémie conjonctivale, arthralgies et/ou myalgies, œdèmes des mains et/ou des pieds.

Durant l'épidémie, 8750 cas suspects ont été rapportés et 383 cas ont été confirmés par RT-PCR avec 297 documentés. Parmi ces cas, il y avait 201 femmes et 976 hommes dont 3 cas présentant une co-infection DENV/ZIKV.

La proportion de cas suspects rapportés en fonction de la population varie entre 10 et 40% selon les archipels.

La diffusion de l'épidémie a été très rapide. A Tahiti le pic de l'épidémie est atteint 8 semaines après son début et approximativement 9 semaines après pour le reste des archipels.

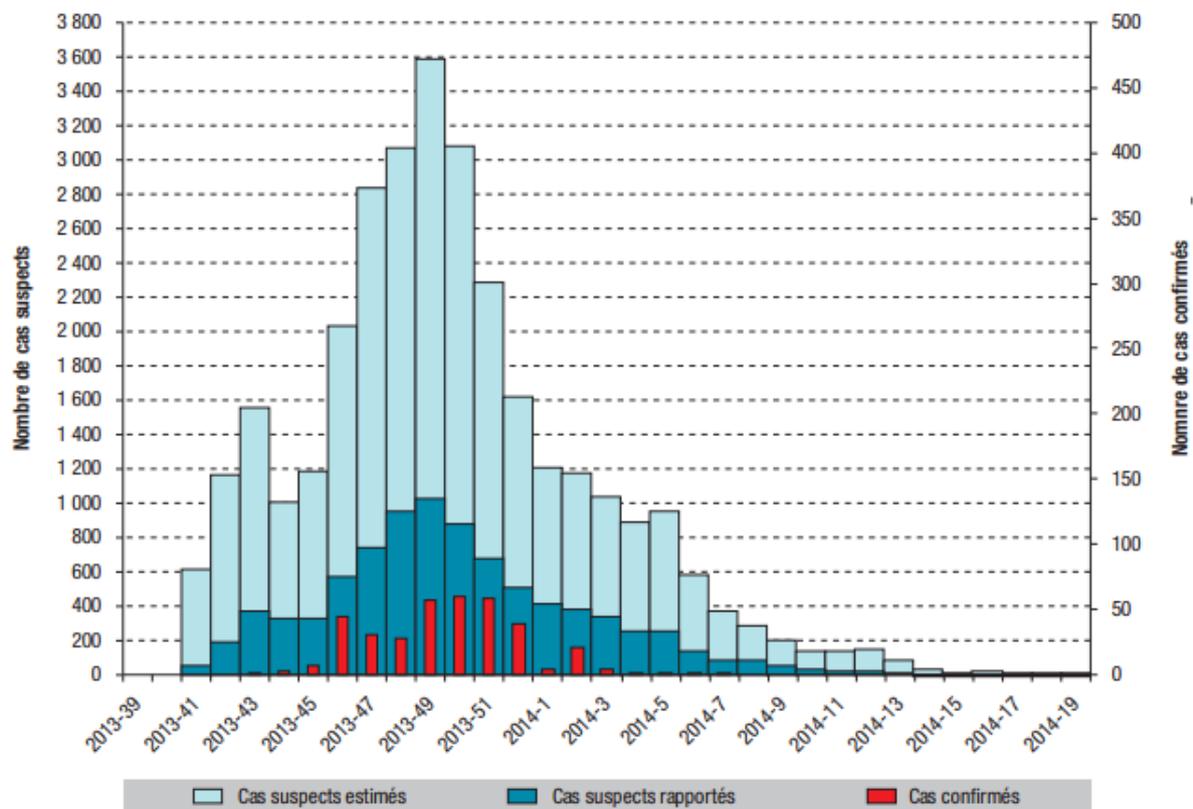


Figure 21 : Courbe épidémique des cas suspects d'infections dues au virus Zika ayant consulté, rapportés par le réseau sentinelle et estimés par extrapolation, et des cas confirmés, Polynésie française, 2013-2014 [39]

C'est lors de cette épidémie que les complications du Zika ont été détectées. En effet, la population symptomatologique est quasiment 10 fois supérieure à celle des îles de Yap ce qui permet la détection de complications.

On dénombre 69 cas de complications neurologiques dont 42 cas de SGB, 21 complications neurologiques diverses, 9 encéphalites et méningo-encéphalites et 4 myélites. On note aussi une atteinte ophtalmique avec 1 cas de névrite optique et 1 cas de papillite.

Concernant la transmission du virus, 2 cas de transfusion materno-foetale ont été reportés, de même que l'isolement du virus dans le sperme d'un homme présentant une hémospémie.

Lors d'une étude rétrospective publiée dans The Lancet par Cauchemez Simon et collègues, 8 cas de microcéphalies associés au virus Zika ont été décrit [40]. Et c'est un article de M. Besnard, qui fait état du nombre d'atteintes congénitales chez les bébés nés entre mars 2014 et mai 2015. Sur 4787 naissances, ils retiennent 19 cas de malformations et dysfonctionnement cérébral congénital inhabituel sans étiologie trouvée. La recrudescence de ces malformations a été associée au ZIKV aux niveaux spatial et temporel avec une multiplication par 14 du nombre de microcéphalie congénital et par 31 du taux d'apparition de dysfonctionnement cérébral [41].

La présence du virus Zika dans ces îles du Pacifique a permis au virus de se propager en Nouvelle-Calédonie à partir de 2 personnes infectées venant de Polynésie Française en novembre 2013. L'épidémie y a sévit de janvier à août 2014 où 1400 cas ont été confirmés par RT-PCR [42].

L'épidémie de Polynésie Française a été la première vraie grande épidémie du ZIKV. Le fait est, que pour la première fois, la population touchée était relativement grande et que le système de surveillance épidémiologique sur place a pris en charge la documentation des cas. On a pu apprendre beaucoup de choses sur le virus Zika ; notamment en termes de propagation, la possibilité de transmissions materno-foetale, sexuelle et transfusionnelle s'ajoutant à la transmission vectorielle du virus Zika. De plus, c'est depuis cette épidémie que les complications neurologiques et foétales, qui seront connues au travers des épidémies ultérieures.

## **B. Amérique du nord**

### **1. Etats-Unis**

Les cas reportés sont majoritairement importés par des personnes ayant voyagé en zone épidémique : 4830 cas d'après le CDC (center of disease control). L'état le plus touché est la Floride sur la période 2016-2017 avec 1613 cas reportés dont 1279 cas liés aux retours de voyages et 295 cas autochtones [43].

Concernant les complications, les USA dénombrent 15 cas de SGB lié au virus Zika et 80 naissances d'enfants avec des malformations (microcéphalie, calcification, défaut des structures cérébrales, développement anormal de l'œil, diverses atteintes nerveuses, musculaires et osseuses).

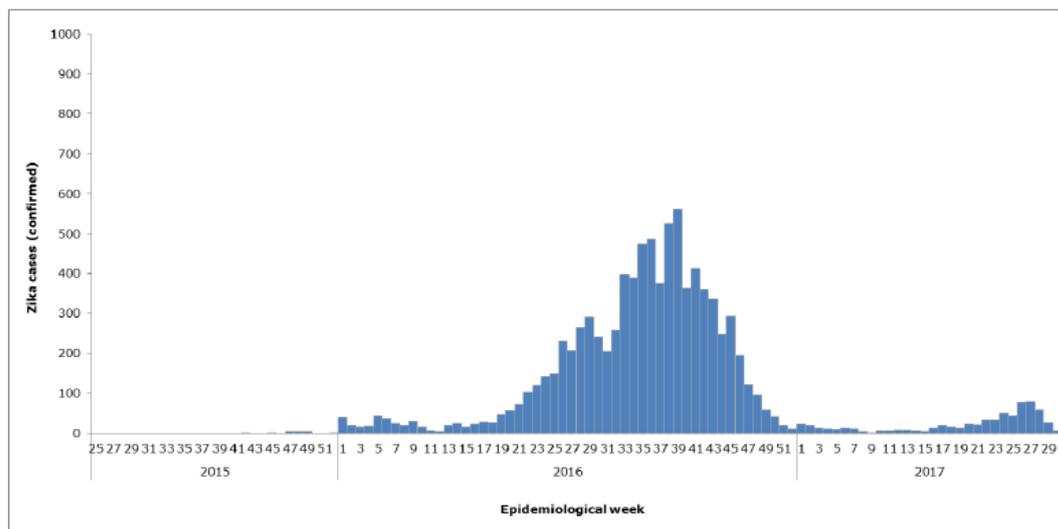
Un homme âgé de l'Utah ayant contracté le virus Zika est décédé des suites d'un choc septique et d'une défaillance multiviscérale.

### **2. Canada**

Au 8 juin 2017 : 507 cas de Zika importés ont été signalés, 3 cas de transmission sexuelle et 35 cas chez des femmes enceintes.

### 3. Mexique

Les premiers cas reportés datent de novembre 2015 et le pic épidémiologique est atteint en juillet 2016 avant une rapide diminution de l'épidémie. L'OMS y a dénombré 1115 cas confirmés d'infection au virus Zika. Le 20 avril 2016, le ZIKV est isolé chez *Aedes albopictus* au Mexique.



Source: Data provided by the Mexico Secretariat of Health and reproduced by PAHO/WHO

Figure 22 : Nombre de cas d'infection par ZIKV au Mexique de 2015 à 2017 [44]

## C. Amérique du sud

### 1. Brésil

Depuis plusieurs années, le Brésil connaît d'importantes épidémies de dengue avec les différents sérotypes du virus se relayant chaque année. Il y a deux théories concernant l'importation du virus Zika sur le territoire brésilien. L'un étant la coupe du monde de football en 2014 provoquant un afflux de nombreuses personnes depuis l'international. L'autre étant les championnats du monde de Va'a (pirogue traditionnelle polynésienne) organisé au Brésil en août 2014 : des équipes venant de pays ayant subi une épidémie de Zika sont venus concourir ensemble (Polynésie Française, nouvelle Calédonie, île de Pâques)

**Au début de l'année 2015**, dans la ville de Natal (état du Rio Grande do Norte, à la pointe Est du Brésil) apparaissent des cas de patients ayant des symptômes semblables ceux de la dengue. Les résultats du laboratoire n'étaient pas concluants car il ne s'agissait ni de DENV ni de CHIKV, tous les 2 co-circulantes au Brésil.

**En Mars 2015**, un laboratoire de virologie moléculaire analyse 21 échantillons de sérums de patients en phase aiguë avec des symptômes ressemblant à la dengue. Les premiers tests réalisés pour trouver de l'ARN ou des anticorps anti-DENV reviennent négatifs. Les symptômes étant compatible avec ceux du ZIKV (rash maculopapuleux, fièvre, maux de tête, douleurs oculaires et articulaires,

myalgies) ; les sérums sont testés à la recherche d'ARN de ZIKV. Le séquençage de l'ARN retrouvé est sans appel, il s'agit d'une souche de ZIKV de la lignée asiatique [45].

Le moustique *Aedes aegyptii* est déjà un vecteur connu pour transmettre la Dengue et le Chikungunya. De juin 2015 à mai 2016, des captures de moustiques sont réalisées à l'intérieur et à proximité des habitations où des cas de Zika sont suspectés. Il est alors constaté qu'effectivement, les moustiques *Aedes aegypti* sont bien vecteurs du virus Zika. De plus, des traces de ZIKV ont été retrouvées chez un moustique mâle à Rio de Janeiro démontrant ainsi la transmission verticale du virus. Cependant, aucun cas d'*Aedes albopictus* infecté n'est référencé durant cette étude. Ceci n'exclut pas pour autant la capacité de ce dernier à être un vecteur possible de la maladie au Brésil [46].

**Entre février et avril 2015**, à Salvador (état de Bahia proche du Rio Grande do Norte) : 6807 cas suspects de maladie se caractérisent par un exanthème possiblement associé au Zika, à la dengue ou au Chikungunya. Le **14 mai 2015**, le Brésil annonce la circulation du virus Zika sur son territoire et le 16 juin : 34 cas sont confirmés et 8 états sont touchés : Bahia, Rio Grande do Norte, état de Sao Paulo, Alagoas, Para, Roraima et état de rio de Janeiro.

C'est **en juillet 2015** que les autorités brésiliennes reportent des cas de syndromes neurologiques chez des patients avec une infection récente au ZIKV. Dans l'état de Bahia, 76 cas de complications neurologiques sont détectés dont 42 cas confirmés de syndrome de Guillain-Barré. Sur ces 42 cas de SGB, 62% ont eût les symptômes d'une infection par ZIKV.

**En octobre 2015**, le ministère de la santé brésilien déclare une augmentation des cas de microcéphalie dans l'état de Pernambuco. En moyenne, cet état enregistre 11 cas par an. Du 1er janvier 2015 au 11 novembre 2015, 141 cas de microcéphalie ont été détectés. Dans l'état du Rio Grande do Norte en seulement 4 mois, d'août à novembre, 35 cas sont déclarés. En tout 1248 cas de microcéphalie incluant 7 décès ont été reportés au 30 novembre 2015 dans 14 états brésiliens (cf. figure 23).

C'est à ce moment précis que la communauté internationale va arrêter de considérer le virus Zika comme une maladie bénigne. C'est l'implication des cas de microcéphalie qui va faire évoluer le statut du virus Zika.



Figure 23 : Distribution des cas de microcéphalies associés au virus Zika au Brésil

C'est dans cette optique qu'une étude rétrospective est lancée sur l'épidémie en Polynésie Française pour savoir si l'épidémie du Brésil est la première à expérimenté cette complication. La confirmation du lien entre les épidémies de Zika et la recrudescence de microcéphalie est alors avéré. En effet une augmentation de malformation du système nerveux est observée aussi pour l'épidémie de PF [40]. Cependant le droit et l'accès à l'avortement a sûrement joué un rôle dans l'absence de détection de ces complications lors de l'épidémie.

**Le 11 novembre 2015**, le Brésil déclare l'épidémie de Zika comme une urgence de santé publique nationale.

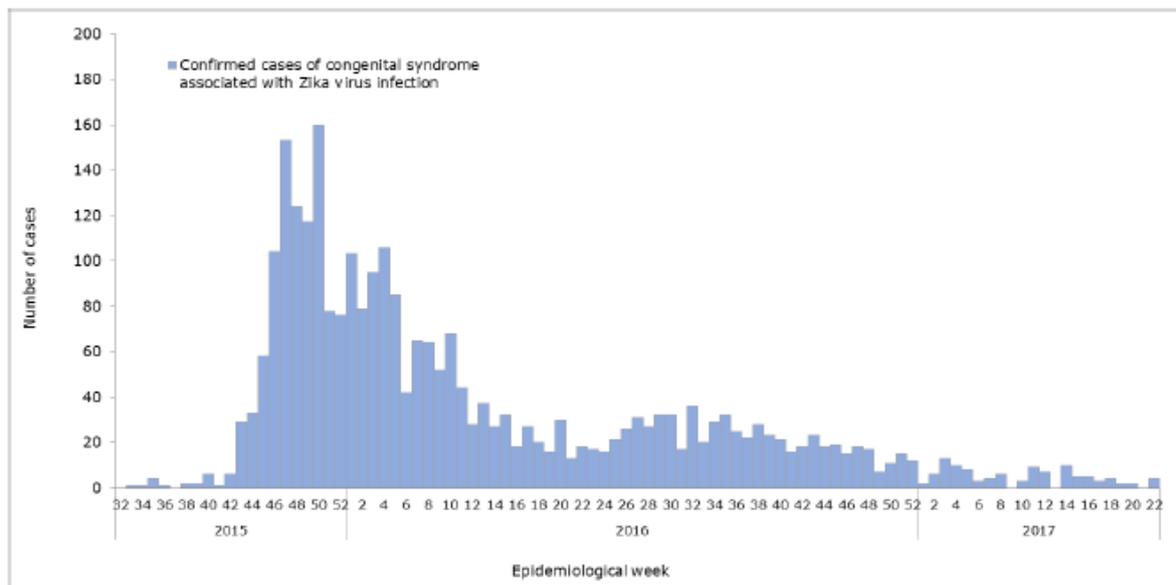
**Le 17 novembre 2015**, le laboratoire en virologie de l'institut d'Osvaldo Cruz indique avoir isolé de l'ARN viral dans le liquide amniotique de 2 femmes enceintes. De plus, le gouvernement annonce l'apparition d'autres malformations du système nerveux chez les fœtus.

Les premières victimes du virus sont reportées dans l'alerte épidémiologique du **28 novembre 2015** ; il s'agit de deux adultes et d'un nouveau-né.

A la fin de l'année 2015, plus d'1 million de cas de virus Zika sont suspectés et au moins 14 états touchés.

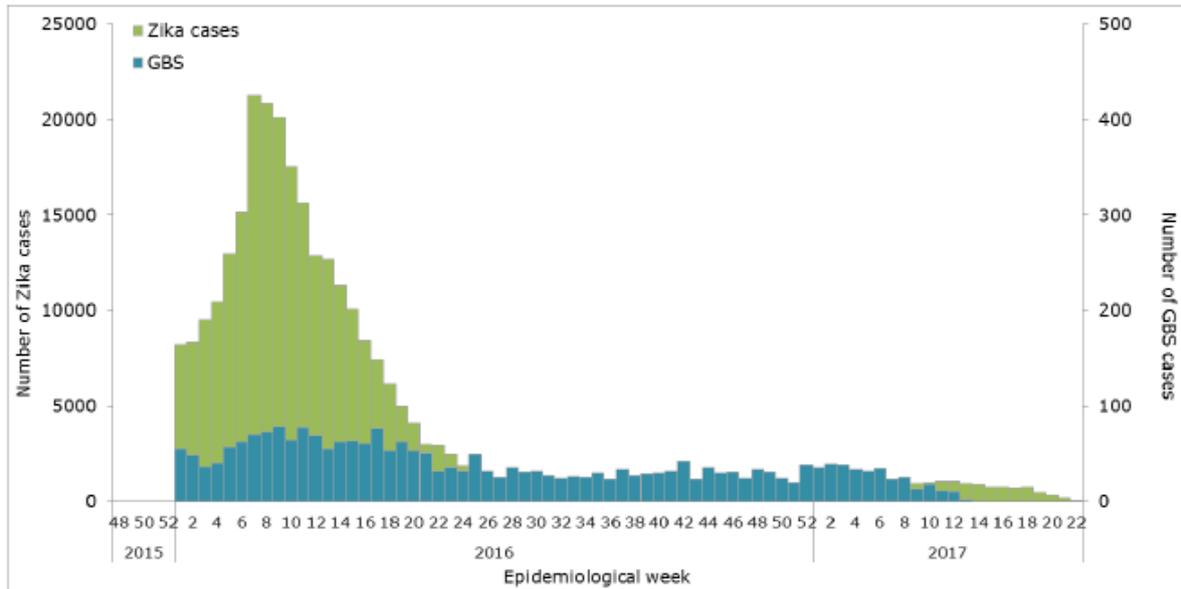
**Le 1er février 2016** l'OMS déclare que l'association entre les infections par le ZIKV et les complications d'ordres neurologique ou de microcéphalie fait l'objet d'une urgence de santé publique de portée internationale.

Au dernier décompte, entre août 2015 et juin 2017, le nombre cas de microcéphalie repérés s'élève à 13 914. Parmi ces cas, il y en a 2775 qui répondent aux définitions et aux protocoles d'identification de cas de microcéphalies et 928 de ces derniers sont confirmés par RT-PCR ou analyse sérologique.



Source: Data provided by the Brazil Ministry of Health to PAHO/WHO<sup>10</sup>

Figure 24 : Total des cas de syndrome congénital associé au ZIKV d'août 2015 à juin 2017



Source: Data provided by the Brazil Ministry of Health to PAHO/WHO<sup>2</sup>

Figure 25 : Total des cas de ZIKV et SGB au Brésil de janvier 2016 à juin 2017 [47]

Le Brésil a notifié l'augmentation de cas de syndromes de Guillain-Barré avec 1708 cas en 2015. Les cas de SGB sont historiquement précédés par des infections par le virus de la Dengue. Depuis, la notification de cas ne cesse de décroître.

L'épidémie du Brésil a aussi soulevé le problème du droit des femmes. Il est connu que les pays pauvres sont plus enclins à subir des épidémies majeures qu'un pays développé avec un système de santé efficace. Aujourd'hui plus de 20% de la population brésilienne vit sous le seuil de pauvreté, ce qui se traduit en ville par le regroupement de ces personnes dans des quartiers, les Favelas. L'eau courante n'existe pas, le ramassage des déchets non plus et la densité humaine y est très élevée. Le moustique a donc tous les facteurs de développement dont il a besoin et peut ainsi propager un virus extrêmement rapidement.

De plus, le Brésil est un pays très catholique avec de nombreux mouvement évangélistes plus ou moins radicaux ; la conduite à tenir des femmes face à l'homme, au sexe et à la procréation est très stricte et est soumise à beaucoup de pression sociale.

Malgré l'accès au planning familial (qui est un droit constitutionnel au Brésil), le manque d'information réduit grandement son impact. Le droit à l'avortement y est extrêmement restreint ; il est légal s'il y a des complications mettant en danger la vie de la mère, en cas de viol, ou de présence d'un fœtus anencéphale. Donc en cas de test positif à la contamination par le virus Zika durant la grossesse, elles ne pourront de toute façon pas avorter. Dans la réalité, une femme sur cinq de moins de 40 ans a eu recours à un accouchement et dans la plupart des cas en toute illégalité. L'avortement illégal est une des principales causes de mortalité des femmes au Brésil.

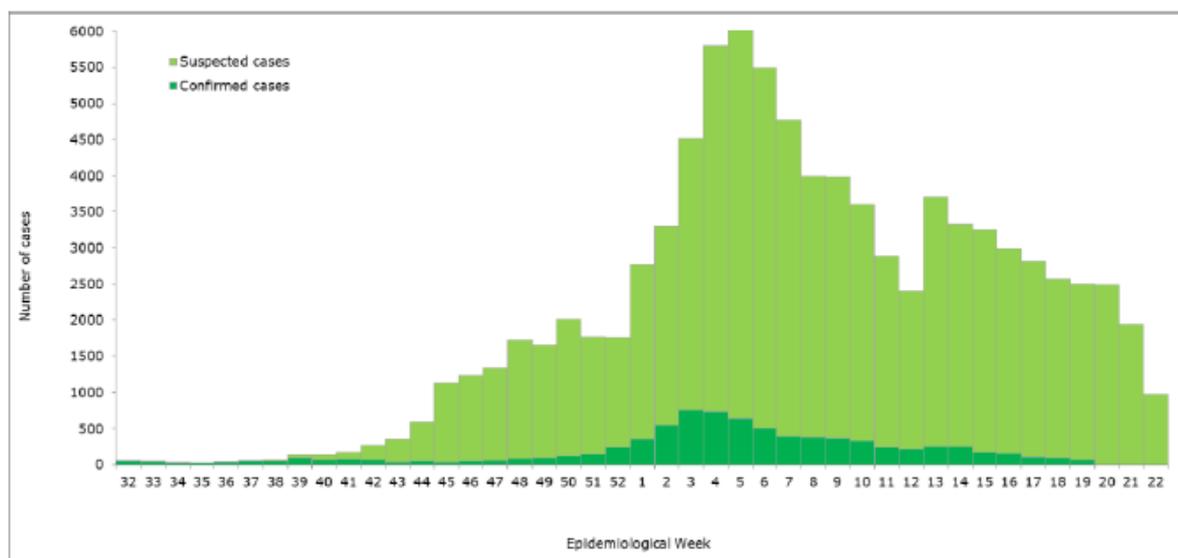
C'est dans ce climat de pauvreté, de violence sexuelle, de dénis d'accès aux soins de santé, que des messages de conseils sanitaires comme "éviter de tomber enceinte ou différer la grossesse" ou

"utiliser des moyens de contraception", sont transmis aux populations. Alors que les femmes ne sont pas en mesure de décider librement et de façon autonome leur grossesse, l'annonce du syndrome congénital dû au virus Zika instaure un réel climat de peur et de craintes chez ces femmes. Une étude réalisée en 2012, "Naitre au Brésil" montre que 55% des femmes enceintes n'avaient pas planifié de grossesse [48].

## 2. Colombie

Le 8 octobre 2015, la Colombie déclare son premier cas d'infection autochtone au ZIKV et publie une étude rétrospective sur des archives cliniques. Depuis le mois de juillet des cas cliniquement évocateurs d'une infection au virus Zika circulent irrégulièrement dans le pays.

D'août 2015 à juin 2016 un total de 97 628 cas est reporté dont 8650 confirmés par des tests en laboratoire. Parmi les cas confirmés, on dénombre 5747 femmes enceintes.



Source: Data provided by the Colombia Ministry of Health to PAHO/WHO

Figure 26 : Nombre de cas suspects et confirmés d'infection au ZIKV en Colombie de juin 2015 à juin 2016 [49]

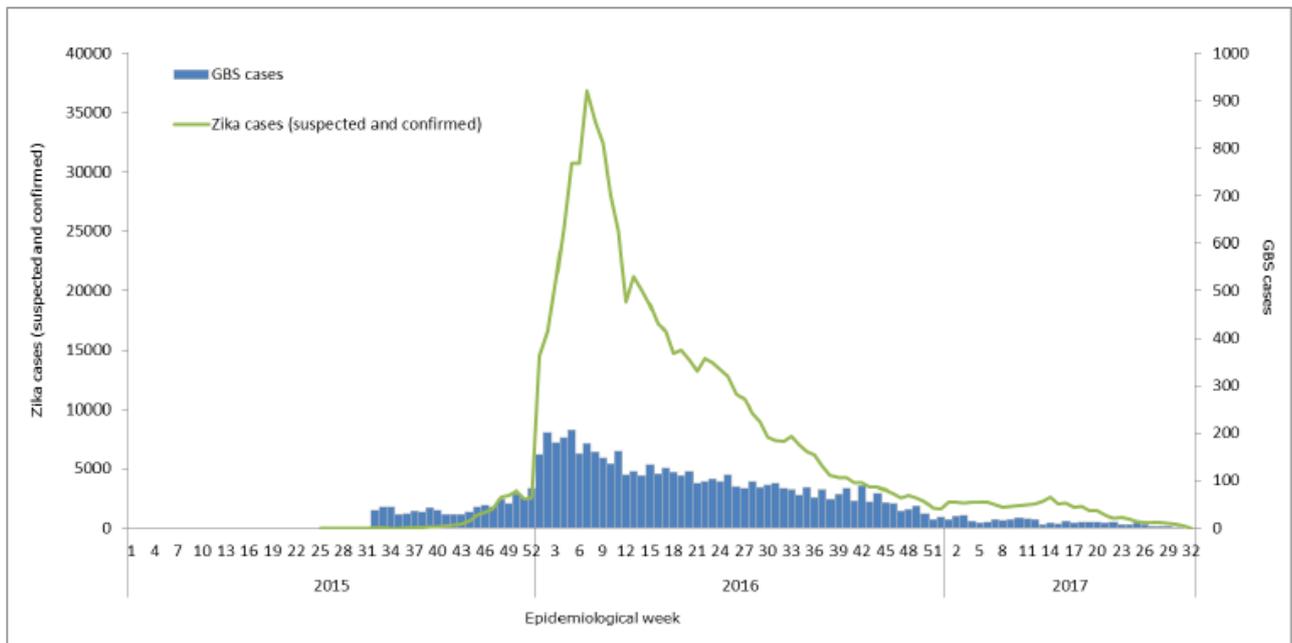
597 cas de complications neurologiques de types SGB, polyneuropathies ascendantes ou autres sont reportés.

De début 2016 à juin 2016, seuls 16 cas de microcéphalie sont déclarés mais la surveillance reste de mise dans les mois suivant la fin de l'épidémie proprement dite.

## 3. Autres pays

Le virus va voyager du Brésil aux pays voisins. Tout d'abord il va remonter dans le nord pour coloniser le nord de l'Amérique du sud avec notamment la Colombie (vu précédemment), le Suriname et le Venezuela, puis toute l'Amérique centrale jusqu'au Guatemala.

Le pic épidémique concernant l'Amérique est atteint la deuxième semaine de février 2016 avant de rapidement décroître.



**Source:** Data provided by the countries/territories of the Region of the Americas and reproduced by PAHO/WHO

Figure 27 : Distribution des cas confirmés de ZIKV et SGB aux Amériques de 2015 à 2017

## D. Réintroduction en Afrique

L'arrivée du virus aux portes de l'Afrique met en alerte la communauté internationale.

Le 5 octobre 2015, les autorités de santé du Cap-Vert, commencent à déclarer des cas d'éruption cutanée associés ou non à de la fièvre. Dès le 14 octobre, l'hôpital de Praia, sur l'île de Santiago, reporte 165 cas soupçonnés d'infection au ZIKV. Des échantillons de 64 cas sont analysés à l'Institut Pasteur de Dakar au Sénégal ; les résultats donnent 17 cas positifs dont 15 par détection d'anticorps (IgM) anti-Zika et 2 par RT-PCR.

Entre septembre et décembre 2016, le nombre de cas suspects constaté est de 4 744 et aucune complication d'ordre neurologique n'est relevée. Le 8 mai 2016 ce bilan s'élève à 7557 cas suspects et 3 cas de microcéphalie.

Le 20 mai 2016 l'Institut Pasteur de Dakar finit le séquençage du virus Zika circulant au Cap-Vert. Il s'agit bien de la même souche issue de la lignée asiatique qui est responsable de l'épidémie américaine. Le virus a vraisemblablement été importé depuis le Brésil dû au trafic aérien soutenu entre les 2 pays.

C'est la première fois que l'Afrique va être confrontée à une nouvelle souche du virus. Les épidémies africaines antérieures causées par une lignée africaine ne connaissaient pas de complications neurologiques ou de syndromes congénitaux.

L'épidémie de Zika de la région américaine et surtout celle du Brésil a impacté les recommandations de l'OMS et de l'organisation panaméricaine de la santé (PAHO). Des recommandations de surveillance importante des syndromes neurologiques et des malformations congénitales sont publiées. De plus, le suivi des femmes enceintes et des nouveau-nés en zones endémiques fait partis des lignes directrices pour suivre l'évolution du virus.

## E. Départements et Territoires Français des Amériques

Après le Brésil et l'Amérique Centrale, les connaissances sur le ZIKV avancent. Les études confortent le lien entre une infection par le virus Zika et la majoration du risque d'apparition d'un syndrome de Guillain-Barré. La France est en alerte et plus particulièrement de ses territoires français d'Amériques

Les Départements Français d'Amérique (DFA) sont composés de la Guadeloupe, la Martinique et la Guyane. Ils sont plus ou moins reliés aux collectivités territoriales d'outre-mer (CTOM), Saint-Martin, Saint-Barthélemy et Saint-Pierre-et-Miquelon. A l'exception de Saint-Pierre-et-Miquelon, ces territoires se situent dans les Antilles, entre l'Océan Atlantique et la Mer des Caraïbes.



Figure 28 : Carte des DFA et CTOM

Le climat sous ces latitudes est de type tropical où les températures ne descendent jamais en dessous de 18°C et marqué par une saison "sèche" et "humide". Les fortes températures et la bonne pluviométrie en font un climat idéal pour le développement de populations de moustiques. Le moustique *Aedes aegypti*, vecteur du virus Zika est présent sur ces territoires.

Les épidémies dues à un arbovirus n'y sont pas nouvelles. Néanmoins, on note une recrudescence des cas de dengue et de Chikungunya lors de ces dernières décennies.

Le ministère de la santé a vite mis en place une surveillance particulière pour ces îles et territoires. L'institut de veille sanitaire (InVS) et le directeur général de l'ARS sont à la tête de Cellules interrégionales d'Epidémiologie (Cire). Les Cire ont une grande proximité avec le terrain et ont permis de mettre en place ou de consolider les réseaux de surveillance.

En mars 2006, la circulation des 4 sérotypes de dengue est confirmée en Martinique. Une mobilisation efficace et urgente a permis la mise en place du programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies (Psage) pour la Dengue [50].

Le Psage arbovirose permet de qualifier l'épidémie en termes de phase et d'y répondre par les stratégies adaptées. Une épidémie peut amener à employer 4 phases opérationnelles [51] :

- Phase 1 : Phase inter épidémique

C'est l'absence de cas autochtone, pas de circulation virale détectée.

Cette phase vise à éviter le développement de la transmission. Elle est repartie en 3 sous-niveau :

a - pas d'épidémie dans une zone avec des échanges importants de biens et de voyageurs

b - épidémie dans un pays avec des échanges importants de biens et de voyageurs

c - épidémie ou circulation dans un territoire des Antilles et de la Guyane ou en métropole

Objectifs : Détecter la survenue de tous les cas confirmés et suspectés. Confirmer la survenue de foyers épidémiques. Alerter les autorités municipales, les professionnels de santé et la population.

- Phase 2 : Phase de début d'épidémie

La phase 2 est annoncée lorsque les indicateurs dépassent les seuils épidémiques 2 semaines consécutives. Il y a une transmission autochtone débutante.

Objectifs : documenter le plus rapidement l'épidémie en termes d'informations virologiques et épidémiologiques afin de préparer le déclenchement et le suivi des plans d'urgences.

- Phase 3 : Phase d'épidémie avérée

Si, après 2 semaines d'évolution des indicateurs, ceux-ci continuent de progresser, la phase 3 est déclarée. Les plans d'interventions sont déclenchés et coordonnés par la cellule de gestion des phénomènes épidémiques. Une équipe d'experts se réunit régulièrement pour faire le point, exprimer des difficultés, faire des recommandations.

Il y a 3 sous-niveaux :

a - phase épidémique appelant des mesures de gestion habituelles.

b - phase épidémique appelant des mesures particulières ou exceptionnelles du fait du nombre de cas ou de la présence de signes de gravité (phase éventuelle)

c - décrue de l'épidémie

Objectifs : Documenter l'évolution de l'épidémie pour définir des secteurs prioritaires dans la lutte antivectorielle, le diagnostic et la prise en charge des patients.

- Phase 4 : Phase de fin d'épidémie

Les indicateurs de surveillance reviennent en dessous des seuils épidémiques, à savoir un nombre de cas cliniquement évocateurs inférieur ou égal à 10 pendant quatre semaines consécutives

Objectifs : Faire un bilan complet de l'épisode épidémique, évaluer l'efficacité des mesures et choix qui ont été pris dans le but d'améliorer la surveillance et le contrôle en vue de futures épidémies.

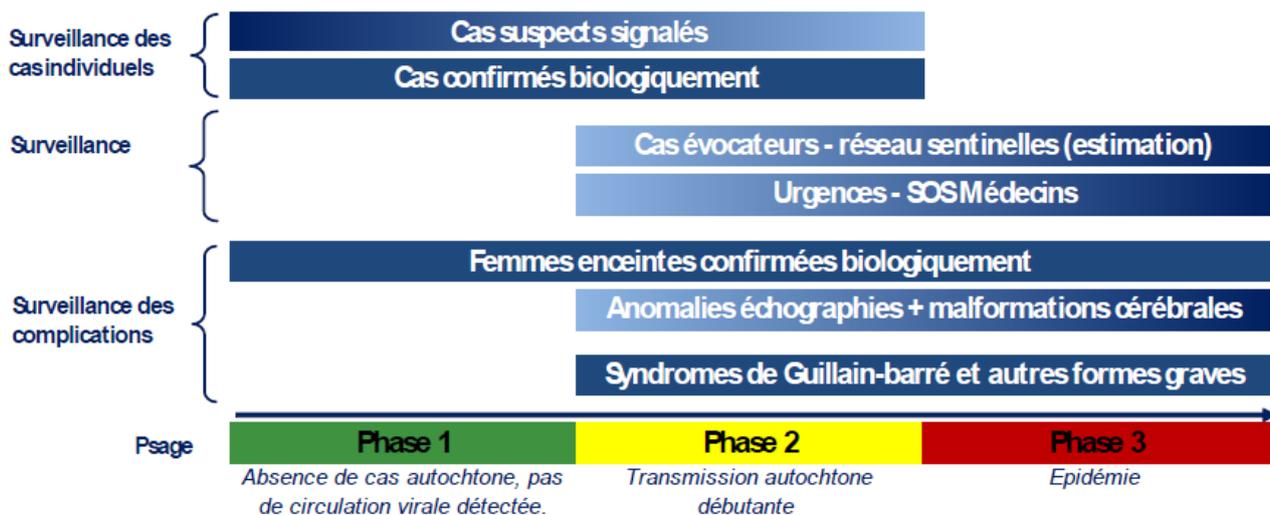


Figure 29 : Les différentes phases du Psage Zika, source Invs

Les définitions de cas émanant du Cire Antilles Guyane diffèrent un peu de ceux émises par l'OMS :

- cas cliniquement suspect d'infection par le virus Zika

C'est une personne présentant depuis moins de 7 jours : un Exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgie, myalgies.

- cas confirmé

C'est un cas suspect chez lequel le génome viral du Zika a été mis en évidence dans le sang ou les urines par RT-PCR.

De plus, en prenant en compte la circulation de la Dengue et du Chikungunya dans les Antilles et en Guyane, les recherches diagnostiques doivent être effectuées pour les 3 virus.

L'utilisation depuis plus de 10 ans de ce programme a permis, aujourd'hui, d'avoir un outil optimal de surveillance et de contrôle des épidémies. Dès l'alerte donnée par le Brésil, d'avril à novembre 2015 les DFA sont passés en phase 1b avec une surveillance renforcée.

Les données concernant les épidémies sur les territoires français sont issues de la surveillance du Virus Zika aux Antilles Guyane par l'ARS et ses points épidémiologiques de 2015 et 2016 [52] [53].

## **1. Martinique**

La date de début des signes la plus ancienne remonte au 24 novembre 2015 où les premiers cas suspects furent examinés. Un regroupement de 5 cas a été signalé sur la commune du Robert le 4 décembre 2015 à l'ARS. C'est parmi ces cas, que le 21 décembre 2015, le premier cas de transmission autochtone du virus Zika est confirmé biologiquement. C'est le premier cas confirmé pour la Martinique mais aussi pour les îles des Caraïbes.

Au 7 janvier, 12 cas ont pu être confirmés biologiquement par les laboratoires du Centre national de référence (CNR) des arbovirus. Les consultations médicales pour des cas suspectés de virus Zika se multiplient fin décembre pour atteindre 150 cas suspects dans la semaine du 28 décembre 2015 au 3 janvier 2016, ce qui fait passer la Martinique en phase 2 du Psage.

La situation est en constante évolution, au 20 janvier, la Martinique a enregistré 102 cas confirmés, 6 femmes enceintes et 1 SGB confirmés infectés par le ZIKV. Le report des cas cliniquement suspects, par le réseau de médecin sentinelle, passe de 460 à 560, puis à 1064 cas respectivement lors des trois premières semaines de janvier. Le niveau 3a Psage est atteint.

La phase d'épidémie avérée est donc annoncée fin janvier. Cela s'en suit une modification du protocole diagnostique. L'épidémie est en cours, il n'y a plus d'intérêt majeur à confirmer biologiquement tous les cas suspects. Les autorités vont donc réserver la confirmation biologique de l'atteinte par le ZIKV uniquement pour les populations à risque lors d'une épidémie de Zika, les femmes enceintes et les patients avec des formes graves ou présentant des complications.

La semaine 11 de 2016, du 9 au 13 mars 2016, est le pic de l'épidémie avec 1760 cas de consultation chez le médecin pour un cas suspect d'infection au ZIKV.

Le premier cas de microcéphalie a été découvert le 9 mars lors de l'échographie de routine de la 22<sup>ème</sup> semaine. Des prélèvements de sang, d'urine et de liquide amniotique ont été envoyés au CNR et c'est seulement lors de la confirmation de l'infection au virus Zika que l'information a été rendue publique le 22 mars. L'échographie suivante, une semaine plus tard, confirme les anomalies observées, à savoir, calcifications intracrâniennes, et atrophie du corps calleux.

Des cas de SGB sont suspectés depuis début février mais il faudra attendre le 24 mars pour que le premier cas soit confirmé biologiquement. Le 7 avril, sur 13 cas suspectés, 6 sont confirmés biologiquement, 1 invalidé et 5 en cours d'investigation. De plus, 3 autres formes neurologiques sévères ont été confirmées au virus Zika.

Lors du bilan épidémiologique du 9 juin, on apprend une diminution des consultations pour cas évocateur de Zika depuis 3 semaines sur la globalité de la Martinique. Malheureusement le premier décès imputable à une infection au virus Zika y est aussi annoncé. Il s'agit d'un homme âgé de 84 ans, il a déclaré un SGB fulgurant et malgré le transfert en soins intensifs, il succombera après avoir passé une dizaine de jours en réanimation.

Après 10 mois d'épidémie, c'est le 13 octobre 2016 que la préfecture déclare que la Martinique a réussi à endiguer la circulation du virus Zika. Les critères de fin d'épidémie ont été atteints fin septembre avec moins de 200 consultations par semaine pour des cas suspect de zika pendant les 2 dernières semaines. La Martinique passe en phase 4 du Psage "fin d'épidémie", dorénavant chaque cas suspect devra être biologiquement confirmé.

Le nombre total de cas suspectés d'infection au Zika est de 36 680 pendant cet épidémie.

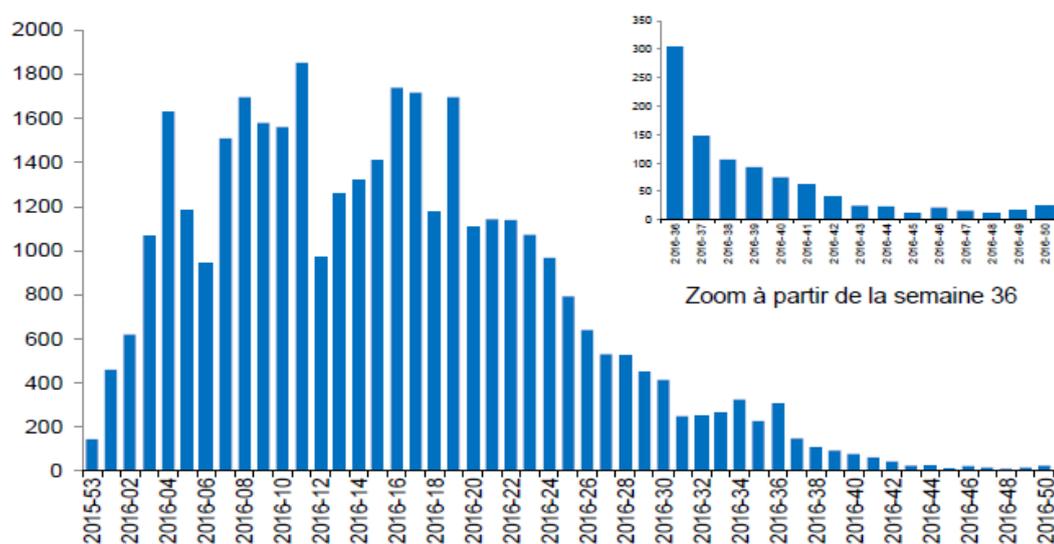


Figure 30 : Répartition du nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de zika en Martinique du 28/12/15 au 16/12/16 [54]

Concernant les complications associées au ZIKV on dénombre pour cette épidémie 32 patients ayant déclarés des SGB dont 28 confirmés biologiquement. En parallèle, 5 autres formes neurologiques ont été confirmées biologiquement. Le décès du mois de juin reste unique.

Comme lors des épidémies précédentes le virus n'a pas épargné les femmes enceintes ; 624 cas de femmes enceintes ont été confirmés biologiquement. La surveillance du fœtus de ces femmes enceintes révèle la présence de 8 cas de microcéphalie et 9 autres malformations cérébrales. De plus une anomalie est détectée après la naissance chez le bébé d'une mère confirmée biologiquement.

## **2. Guyane**

C'est en même temps que la Martinique que les premiers cas de Zika arrivent en Guyane. Le 14 décembre 2015, le premier cas biologiquement confirmé est importé du Suriname.

D'autres cas importés également du Suriname sont identifiés rapidement et le 15 janvier, 15 cas de transmission autochtones sont enregistrés. La Guyane est alors en phase 2 du Psage où la confirmation biologique est obligatoire pour tous cas suspecté, on dénombre alors un total de 27 cas confirmés. Les communes identifiées où il y a circulation du virus sont concentrées dans la bordure littorale au nord département : Rémire-Montjoly, Matoury, Kourou, Sinnamary, Mana et Saint-Laurent.

Au 21 janvier 2016, les consultations pour cas évocateurs chez les médecins sentinelles ont augmenté sur les 2 dernières semaines avec 50 et 114 cas respectivement. Cela marque une nette progression du ZIKV et le passage en phase 3a du Psage pour les communes du littoral mais pas pour le reste du territoire.

La phase 3 du Psage contraint les tests biologiques aux cas suspectés pour les femmes enceintes symptomatiques, les patients présentant des formes graves ou des complications, et les patients présentant des cas suspects résidant hors du secteur épidémique.

En date du 29 janvier, 59 cas sont confirmés biologiquement et 245 cas cliniquement évocateurs sont référencés. On dénombre aussi 7 cas de femmes enceintes infectées par le ZIKV et aucune autre complication. La circulation du virus reste cantonnée dans les mêmes territoires.

La surveillance des complications associées à une infection par le virus Zika ont permis d'identifier en février 3 suspicions de SGB survenues au cours du mois de janvier. 1 cas a été invalidé par le retour négatif des résultats biologiques. Fin mars, au moins 2 cas de SGB sont revenus positifs à l'infection au virus Zika.

A partir du 4 mars, le virus commence à être détecté en dehors du secteur littoral. En effet, 2 cas confirmés de Zika ont été identifiés à St George, 1 cas a pu être identifié comme autochtone et non résultant d'un déplacement. Puis, peu de temps après, on voit l'apparition du virus sur le Maroni et dans la commune de Régina avec la détection d'un cas autochtone. Le comité d'experts des maladies à caractère épidémique est sollicité pour inscrire la commune en phase 2 du Psage.

En avril 2016, 343 cas probables ont été confirmés et le nombre de cas cliniquement évocateurs s'élève à 3 620. La commune de St Georges est, elle, passée en phase 3 du Psage avec 22 cas cliniquement évocateurs pour 3 855 habitants. Le virus commence alors à se propager dans les terres.

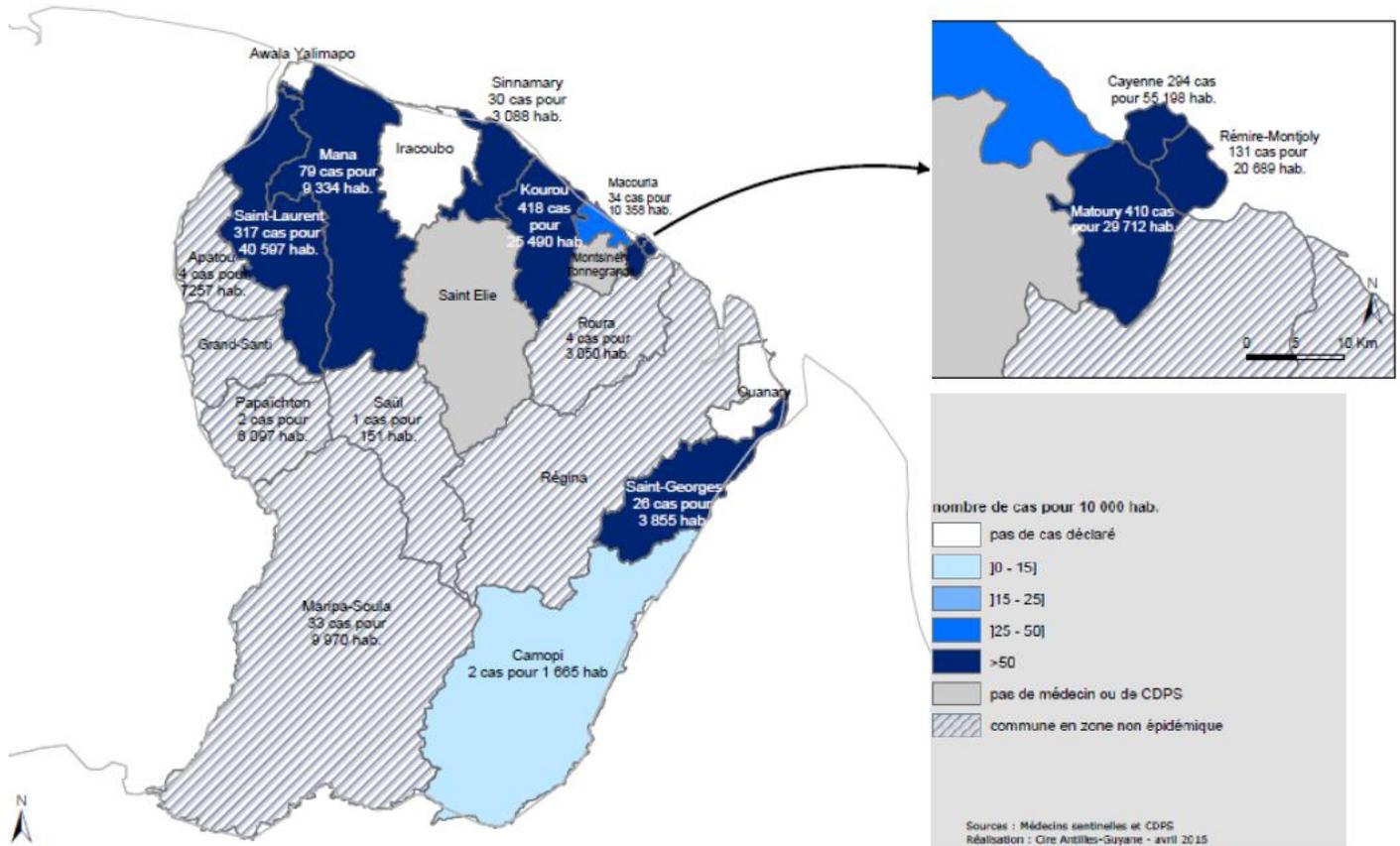


Figure 31 : Répartition géographique des cas cliniquement évocateurs de Zika en Guyane du 14/03/16 au 08/04/17

Depuis fin février, le nombre hebdomadaire de cas suspects reste stable malgré une répartition géographique plus grande. Une diminution est apparue fin juin pour se confirmer en juillet. Le secteur de St George repasse en phase 2, le 8 juillet, alors qu'il était rentré en phase 3 le 1er avril. A ce stade, le virus perd du terrain.

On comptabilise fin juillet quatre cas de SGB et une forme neurologique sévère imputable à l'infection au virus Zika. Parmi les 156 femmes enceintes ayant eu une confirmation biologique de l'infection par ZIKV, deux fœtus ont présenté des malformations cérébrales, dont une microcéphalie.

S'en suit une période de faibles signalements de cas évocateurs, probablement dû aux vacances d'été et l'absence de nombreux médecins. La prudence étant de mise, il faut attendre de voir la situation en septembre.

Le 9 septembre le comité de gestion décide du passage en phase 4, fin d'épidémie des secteurs de l'Ouest (Saint-Laurent, Mana, Sinnamary) et de Kourou. Seul le secteur de Cayenne reste en phase 3.

Le 18 octobre 2016, c'est le secteur de Cayenne qui est sorti de la phase épidémique. L'épidémie de Zika est terminée sur l'ensemble du territoire guyanais depuis la fin du mois de septembre. Ainsi, tous les cas cliniquement évocateurs peuvent maintenant faire l'objet d'une confirmation biologique systématique.

Cette surveillance a permis d'identifier deux nouveaux foyers épidémiques ; 2 cas confirmés à Cayenne et 2 autres à Remire-Montjoly. Suite à cette recrudescence, le comité de gestion va étudier le fait de mettre en phase 1 les secteurs de l'Ouest et de Kourou pour réagir le plus rapidement possible si une nouvelle flambée d'épidémie est détectée ; mais aussi le passage en phase 2 du secteur de Cayenne et Remire-Montjoly pour contenir ces nouveaux foyers épidémiques.

Le bilan de l'épidémie de Guyane, qui a duré 36 semaines, comptabilise 9700 cas cliniquement évocateurs ou probables le 24 novembre 2016.

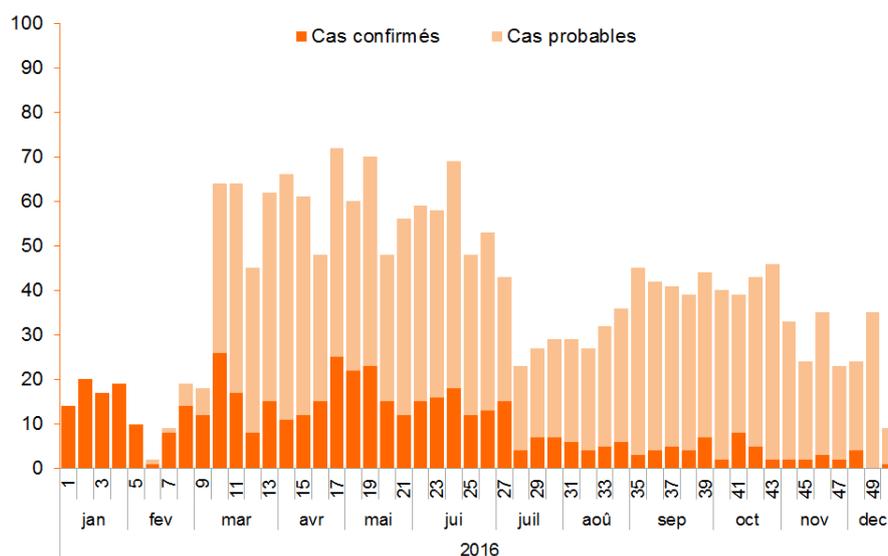


Figure 32 : Répartition du nombre hebdomadaire de cas probables ou confirmés de Zika en Guyane du 01/01/16 au 16/12/16 [55]

Plusieurs complications sont aperçues durant cette épidémie : il a été recensé 1 373 femmes enceintes ayant eu une infection par le ZIKV confirmée biologiquement ; en décembre 2016, on dénombre 16 malformations cérébrales chez les fœtus de mère infectées par le ZIKV, et parmi ces cas, 4 microcéphalies.

Cinq cas de SGB ont été répertoriés ainsi que 3 autres formes de complications neurologiques sévères. La responsabilité de l'infection par le virus Zika dans toutes les complications ci-dessus n'est à ce jour pas formellement établie.

Aucun décès n'est à déplorer durant l'épidémie Guyanaise ; mais en décembre le secteur de Cayenne était toujours en phase 2 du Psage arboviroses. La circulation virale est toujours active sur le territoire et impose le maintien des mesures de prévention usuelles et la surveillance active des complications associées.



La réunion du comité d'expert des maladies infectieuses et émergentes (CEMIE) du 28 avril 2016 propose le passage en phase 3a du Psage pour la Guadeloupe, effectif au 29 avril. En effet, le réseau des médecins sentinelles évoque une hausse depuis 3 semaines consécutives du nombre de consultations pour cas cliniquement évocateurs avec respectivement 180, 245 et 349 cas estimés.

Début mai, l'épidémie prend de l'ampleur, les cas suspects ne sont désormais plus soumis au diagnostic biologique. La surveillance de l'évolution de l'épidémie va se faire dorénavant grâce au réseau de médecins sentinelles et au report des cas cliniquement évocateurs. L'incidence par commune est d'en moyenne 23 cas pour 10 000 habitants. Les incidences les plus élevées sont reportées sur la côte sous-le-Vent (Deshaies, Bouillante, Vieux Habitants, Baillif) et sur les îles des Saintes.

Lors de la première semaine de mai, onze nouveaux cas de femmes enceintes ont eu une confirmation biologique portant le nombre total de cas à 29 depuis le début de l'épidémie. Aucune nouvelle anomalie neurologique ou malformative congénital n'est annoncée.

Le point du 2 juin confirme l'état croissant de l'épidémie et la survenue d'une nouvelle complication neurologique sévère imputable au ZIKV.

Le pic de l'épidémie est atteint lors de la semaine 23, du 6 au 10 juin, avec 2 355 cas cliniquement évocateurs de virus Zika référencés en médecine de ville. Cela porte le nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs estimé à 10 180 avec une incidence moyenne communale de 100 cas pour 10 000habitants. Aucun des 4 cas de SGB n'a pu être confirmé biologiquement comme étant causé par une infection au virus Zika. Un nouveau cas de forme neurologique sévère dont l'infection est confirmée est à ajouter aux 2 précédents. Et 1 décès d'un patient ayant eu le virus Zika confirmé biologiquement sans que le lien entre le Zika et la survenue du décès n'ait pu être établie.

Depuis mi-juin, l'épidémie est en constante décroissance avec une diminution du nombre hebdomadaire estimé de cas évocateurs chez les médecins généralistes.

Concernant les complications neurologiques, le 11 août 2016, 18 patients atteints de SGB et 12 autres cas de complications neurologiques graves ont été confirmés biologiquement pour le virus Zika.

Un patient atteint d'un SGB et ayant été confirmé biologiquement positif à une infection par le virus Zika est décédé début août. Il aura fallu 2 semaines pour annoncer le 25 août que ce décès est directement lié à l'infection au ZIKV.

Le CEMIE déclare le 10 novembre que les critères de fin d'épidémie sont atteints depuis la fin de mois de septembre et a conclu au passage en phase 4 "fin d'épidémie" le 28 octobre 2016.

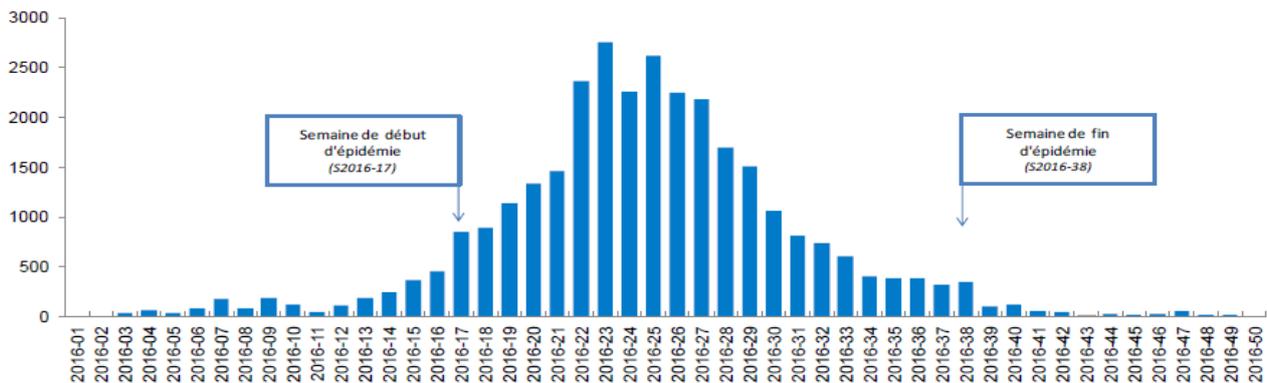


Figure 34 : Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de Zika, Guadeloupe de janvier à décembre 2016 [57]

Les niveaux hebdomadaires de cas cliniquement évocateurs depuis la fin de l'épidémie sont inférieurs à 25 et traduisent une circulation de type sporadique sur l'ensemble du territoire guadeloupéen. De janvier à novembre 2016, le nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs s'élève à 28 345, le nombre de formes neurologiques sévères à 68 dont 39 cas de SGB. 2 Décès sont survenus dont un cas mentionnant le virus Zika sur le certificat de décès et un autre pour lequel l'infection au virus Zika n'a pu être lié à la survenue du décès.

Malgré la confirmation biologique de 626 cas de femmes enceintes infectées par le virus Zika, les premiers cas de microcéphalie sont détectés seulement en octobre. Le premier cas est observé chez un fœtus de femme enceinte ayant contracté l'infection en début de grossesse. Depuis, cinq autres cas de microcéphalie ont été identifiés avant la naissance, 2 en octobre, 2 en novembre et 1 autre au mois de décembre.

#### 4. Saint-Martin

Au matin du 7 janvier, l'île de Saint-Martin est au niveau 1c du Psage arbovirose : pas de circulation virale autochtone avérée avec circulation virale en Martinique et en Guyane. Néanmoins 3 cas cliniquement évocateurs d'une infection par le virus Zika ont été identifiés. Les résultats sont en attente.

Au 15 janvier le premier cas autochtones de transmission du virus est biologiquement confirmé et un cas importé de Martinique est suspecté. Une semaine plus tard le CEMIE déclare le début de la phase 2 du Psage à Saint-Martin, circulation virale autochtone débutante.

Un mois après la détection du premier cas confirmé, 7 cas de Zika ont été confirmés biologiquement, dont un cas de femme enceinte.

Le 24 février l'activation de réseau de médecins sentinelles est déclaré. 7 à 8 médecins généralistes effectueront la surveillance, on y dénombre déjà 58 cas.

Durant le mois de mai les indicateurs épidémiologiques sont stables avec en moyenne une vingtaine de consultations hebdomadaires pour des cas cliniquement évocateurs de Zika. Une augmentation de cet indicateur débute fin mai et se poursuit en juin avec respectivement 105 et 155 cas.

Le 15 juin 2016, suite à la hausse des cas cliniquement évocateurs la situation à Saint-Martin passe en alerte épidémique avec la phase 3a du Psage. L'épidémie se poursuit avec un nombre de nouveau cas hebdomadaire stable mais élevé, entre 155 et 170 par semaine.

Dès août, l'épidémie marque le pas puis entame une décroissance la deuxième semaine avec seulement une cinquantaine de consultations hebdomadaire chez un médecin généraliste pour un tableau cliniquement évocateur du virus Zika. Cette décroissance ne se confirme pas, car les 2 dernières semaines d'août montrent une augmentation du nombre hebdomadaire estimé de cas évocateurs de Zika.

Cette tendance avec une légère diminution puis légère augmentation est typique de l'évolution de l'épidémie à Saint-Martin. C'est en conservant cette dynamique que, malgré une diminution progressive depuis octobre, jusqu'en décembre 2016, l'île est toujours en phase 3a du Psage.

A posteriori le CEMIE déclare que l'épidémie est terminée à Saint-Martin depuis la semaine de 26 décembre 2016. Le nombre cumulé des cas cliniquement évocateurs depuis l'émergence est de 3.215. Concernant les complications, une seule forme neurologique sévère est diagnostiquée et aucun cas de syndrome congénital du Zika n'est répertorié en février 2017.

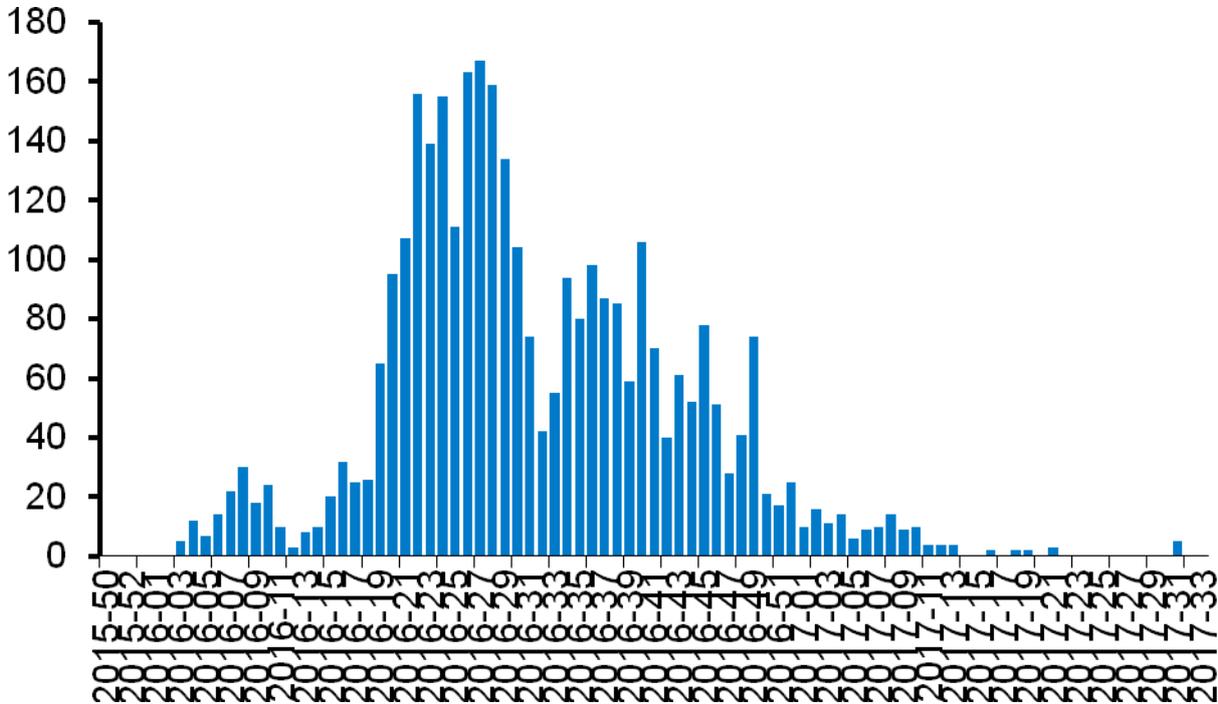


Figure 35 : Nombre de cas cliniquement évocateurs cumulés à Saint-Martin du 08/12/15 au 14/08/17. Source Cire Antilles-Guyane.

## 5. Saint Barthélemy

Sur cette île, le repérage clinique de cas de Zika est rendu difficile par une épidémie de dengue du sérotype 1 se déroulant depuis janvier 2016.

Comme toutes les îles du Nord, la collectivité de Saint Barthelemy a été mise dès janvier 2016 en phase 1c du Psage arbovirose concernant la surveillance du Zika.

Il faut attendre le 28 avril 2016 pour que le premier cas autochtone repéré début avril soit confirmé biologiquement. La situation épidémiologique évolue à la phase 2 du Psage, cas sporadique de transmission autochtone débutante.

Au 2 juin 2016, 5 nouveaux cas sont confirmé biologiquement et le réseau des médecins sentinelles estime le nombre total de consultation pour un cas cliniquement évocateur de Zika à 40 cas depuis le depuis l'émergence du premier.

Durant les 2 premières semaines de juillet, le nombre de cas cliniquement évocateur de Zika est stable et élevé, respectivement 40 et 45 cas. Les indicateurs recommandent donc le passage au niveau épidémique, en phase 3 du Psage le 19 juillet 2016. Les résultats d'une femme enceinte suspectée d'infection au virus Zika fin juin sont revenus positifs, c'est le premier cas de femme enceinte confirmé à Saint Barthelemy.

Depuis septembre, le nombre de cas évocateurs est en baisse pour atteindre des valeurs inférieures à celles observées lors des cinq dernières semaines avec seulement 36 cas lors de la semaine 36, en comparaison aux 55 cas la semaine précédente.

A partir du mois de novembre, la situation se stabilise sans pour autant descendre en dessous des critères de fin d'épidémie. En décembre, on totalise près de 975 cas estimés cliniquement évocateurs en médecine de ville, 10 cas confirmés biologiquement de femmes enceintes, et aucune malformation de nature neurologique ou congénitale.

Le CEMIE a acté le passage en "fin d'épidémie", phase 4 du Psage, le 26 janvier 2017. Rétrospectivement, les critères de fin d'épidémie sont atteints dans la semaine du 5 décembre 2016.

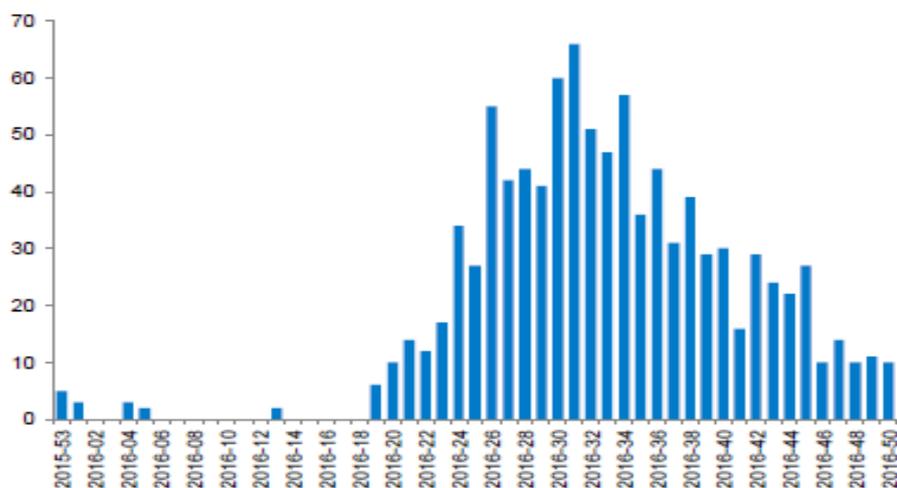


Figure 36: Nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de Zika, Saint-Barthélemy, 28/12/15 au 16/12/16

Le bilan de l'épidémie dénombre 993 cas estimés cliniquement évocateurs de Zika vus en médecine de ville. Aucun cas de SGB ou d'autres complications neurologiques n'est détecté. Depuis le début de l'épidémie de Zika, le virus est confirmé biologiquement chez 10 femmes enceintes et aucune malformation congénitale ni d'anomalie détectée à la naissance en lien avec le virus n'a été déclarée.

	<b>Guyane</b>	<b>Guadeloupe</b>	<b>Martinique</b>	<b>Saint-Barthélemy</b>	<b>Saint-Martin</b>
Semaine de début d'épidémie	2016-01	2016-17	2016-03	2016-24	2016-19
Durée de l'épidémie (semaines)	36	22	39	26	34
Semaine de fin d'épidémie	2016-36	2016-38	2016-41	2016-49	2016-52
Semaine du ou des pics épidémiques	2016-17 et 19	2016-23	2016-11	2016-31	2016-27
Nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs	9 700	28 345	35 190	990	3 215
Nombre cumulé de formes neurologiques sévères (dont nb cumulé de SGB)	8 (5)	67 (38)	37 (32)	0	1 (0)
Nombre cumulé de femmes enceintes positives Zika	1301	607	568	10	44
Nombre de décès	0	2	1	0	0

**Tableau 4 : Bilan des épidémies terminées de Zika**

Les épidémies dans les territoires et départements français d'outre-mer sont aujourd'hui terminées. Néanmoins il faut garder un niveau de vigilance élevé pour anticiper toute recrudescence de cas d'infection au virus Zika car la périodicité de ses épidémies n'est pas encore connue.

De plus on peut considérer que tous les pays jusqu'alors épargnés par le virus, mais abritant sur leur territoire des moustiques du genre *Aedes*, et plus particulièrement *Aedes albopictus* dans les zones tempérées, sont susceptibles d'être victimes d'une épidémie au virus Zika.

## **VII. Traitement**

Il n'y a pas de traitement spécifique. On va se contenter de soigner les symptômes et d'y associer des mesures hygiéno-diététiques.

### **1. Règles hygiéno-diététiques**

La première des choses est de mettre la personne au repos. La résolution des symptômes est généralement rapide donc quelques jours de repos suffisent tout en veillant à garder une bonne hydratation. On conseillera aussi d'enlever les bijoux serrés au corps tel que les bagues pour éviter les problèmes si l'œdème est important.

En cas de rash cutané l'exposition au soleil sera déconseillée et une application de crèmes hydratantes sera conseillée pour diminuer le prurit existant.

### **2. Allopathie**

Pour soulager la fièvre et la douleur, on utilisera en première intention le paracétamol. L'association à la vitamine C, dans certaines spécialités, rencontre un certain succès pour lutter contre la fièvre, les courbatures et la fatigue.

Si cela ne suffit pas, on peut passer aux antalgiques de niveau 2 ( $\pm$  codéine, tramadol, opium) ou plus rarement de niveau 3 (morphine ou apparentés) pour soulager les patients subissant des douleurs souvent articulaires plus aiguës. Lors de la délivrance à la pharmacie, on observe que le recours à un traitement plus puissant est souvent requis chez des patients ayant déjà subi une infection par DENV ou CHIKV.

Le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est à éviter à cause du risque hémorragique s'il y a co-circulation de DENV et du risque de syndrome de Reye chez les enfants.

L'utilisation de corticoïdes est également à proscrire du fait de leur composante immunodépressive pouvant être dangereuse dans un contexte infectieux fébrile. En effet l'affaiblissement des défenses immunitaires pourrait permettre le développement aigu du virus ou le développement sous-jacent d'autres types d'infections (bactériennes, fongiques, ou parasitaires).

On pourra aussi trouver des prescriptions d'antihistaminiques pour soulager le prurit.

- "screening" de molécules potentiellement actives contre le ZIKV [58].

➤ Emericasan

C'est une molécule développée par le laboratoire Pfizer®. Actuellement en phase 2 d'essai clinique pour la réduction de lésions hépatiques ou de fibrose hépatique, cette molécule possède une activité inhibitrice de caspase qui va permettre d'éviter le processus apoptotique.

Au niveau de son intérêt pour l'infection à virus Zika, c'est cette activité anti-caspase 3 qui va être mise en évidence dans un rôle de protection des cellules nerveuses.

L'emricasan n'a pas de rôle anti-prolifératif.

➤ Niclosamide

La niclosamide est un médicament déjà sur le marché comme antihelminthique et en particulier contre les ténias. C'est un médicament qui ne présente pas de risque pour le fœtus, l'OMS considère que le niclosamide n'est pas mutagène, tératogène ni embryotoxique [59].

Cette molécule est connue pour sa faculté à inhiber certains virus in-vitro. Elle empêcherait la réplication de l'ARN viral une fois le virus entré dans la cellule cible.

### **3. Traitements alternatifs**

Le virus Zika ne causant pour la plus grande partie de la population que des symptômes mineurs, la consultation chez le médecin ne se fait plus systématiquement en période épidémique.

Le principal médicament prescrit est le paracétamol. Il peut être également délivré sans ordonnance ce qui affranchit souvent d'un avis médical.

Ainsi le rôle du pharmacien trouve toute sa place dans le conseil des différents traitements symptomatiques plus ou moins alternatifs.

### ***a) La phytothérapie***

Le "Zèb à pic", herbe à pic ou *Neurolaena lobata* est connue de la population amérindienne et antillaise pour soigner toute forme de refroidissement. Cela inclut les états fébriles ou pseudo-grippaux.



C'est sur cette utilisation traditionnelle que de nombreuses études sont menées sur cette plante.

La composition chimique des extraits alcooliques de feuilles est complexe : 11 lactones sesquiterpéniques, des sesquiterpènes (neurolénines B, C et D, lobatine B) et d'autres composés chimiques secondaires. Ensemble ils possèdent différentes activités : anti-trypanosomes, anti-leishmanies, antipaludéen, anti-inflammatoire, antalgique, anti-ulcère, antibactérienne, antifongique et antivirale.

Fort de ces données scientifiques et de l'usage empirique de cette plante, le laboratoire Phytobôkaz, en Guadeloupe, a créé une spécialité à base de Zeb à Pik : le Virapic®.



Ce produit est un « best-seller » lors des pathologies hivernales et son usage lors des précédentes épidémies de dengue a renforcé la perspicacité du conseil de cette spécialité pour soigner les symptômes du virus Zika. Il est composé d'alcool de canne à sucre et sera donc proscrit chez les enfants et la femme enceinte. Il est utilisé à une posologie d'une cuillère à café, deux fois par jour, lors du traitement symptomatique et à la posologie d'une cuillère une fois par semaine en prévention de différentes infections.

L'herbe à pic, qui pousse naturellement en Guadeloupe, peut être récoltée directement par la population. Les feuilles peuvent être congelées pour une utilisation ultérieure.

Elles sont utilisées sous forme de macérât alcoolique ; la dose étant d'une dizaine de feuilles dans 1L de rhum.

*Nota bene : le goût n'est pas des plus délicats.*

### ***b) L'aromathérapie***

De nos jours, l'utilisation de thérapies alternatives est de plus en plus fréquente. C'est naturellement que la place de l'aromathérapie grandit dans le traitement symptomatique ou curatif de certaines pathologies.

Dans le cas du virus Zika, on va s'orienter vers des activités antivirales, stimulantes immunitaires, et anti-inflammatoires. Pour obtenir ces différentes indications on va s'approcher des huiles essentielles (HE) contenant majoritairement des phénols, des oxydes ou des monoterpénols.

#### i. Les phénols

Ils se caractérisent par un pouvoir anti-infectieux puissant à large spectre d'action permettant de lutter contre les virus, bactéries et champignons.

Il ne faut pas les appliquer pures, ne pas les utiliser chez la femme enceinte, l'enfant de moins de 7 ans et les personnes épileptiques.

Les principaux phénols utilisés sont :

- le thymol (HE *Thymus vulgaris* CT *thymol* - Thym à thymol)

Thym commun, l'expression de thymol étant dépendante de son lieu de culture.

- le carvacrol (HE *Origanum compactum* - Origan, HE *Satureja montana* - Sariette de montagne)
- l'eugénol (HE *Eugenia caryophyllus*- Giroflier et HE *Cinnamomum verum* - Cannelier de Ceylan)

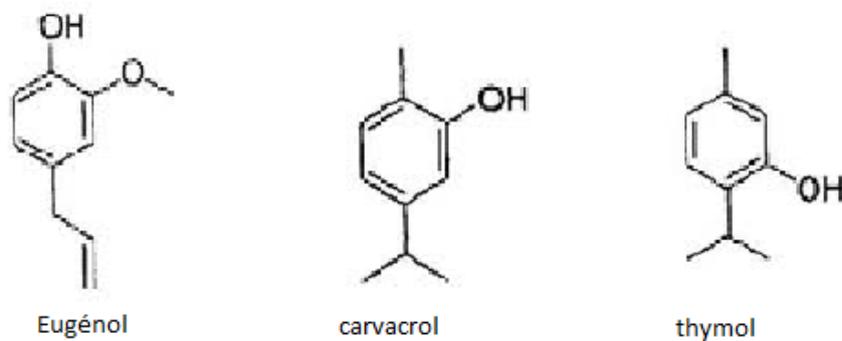


Figure 37 : Structure de l'eugénol, du carvacrol et du thymol

L'usage qui nous intéressera ici en cas d'infection par ZIKV est la voie orale, 2 gouttes d'HE d'origan, de sarriette des montagnes ou de giroflier dans de l'huile végétale, du miel, du sucre ou de la mie de pain.

## ii. Les oxydes

C'est le 1,8 cinéole ou eucalyptol qui fait partit de cette famille. Il possède une activité anti-infectieuse, tonique générale et stimulante des défenses immunitaires.

Il est déconseillé chez les personnes épileptiques et asthmatiques.

Il est présent dans la composition des HE antivirales les plus fréquentes :

- HE de ravintsara (*Cinnamomum camphora* CT cinéole)
- HE de niaouli (*Melaleuca quinquinervia* CT cinéole)
- HE de laurier noble (*Laurus nobilis*)
- He d'eucalyptus radié (*Eucalyptus radiata*)

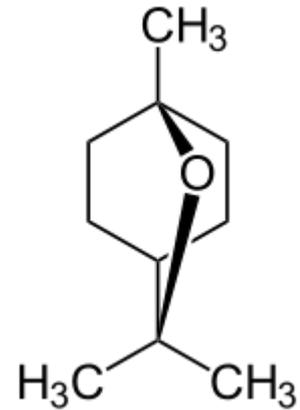


Figure 38 : Structure du 1,8 cinéole

## iii. Les monoterpénols

Du fait de leur action tout en douceur, les monoterpénols sont très appréciés en aromathérapie. Ils agissent comme anti-infectieux à large spectre (virus, bactérie, champignon), toniques nerveux et stimulants du système immunitaire.

On retrouvera principalement :

- L'Alpha-terpinéol

C'est un puissant anti-infectieux avec des propriétés anti-inflammatoires et hypotensives permettant la relaxation.

On le retrouve dans ces différentes HE :

Cajeput, Thym à feuille de sarriette, Ravintsara, Eucalyptus radié, Laurier Noble, Niaouli, Petit Grain Bigarade et Marjolaine Sylvestre.

- Le Terpinène-4-ol

Ce composé est utilisé principalement pour ses activités anti-inflammatoires et antibactériennes puissantes.

C'est le composant principal de la célèbre huile essentielle d'Arbre à Thé ou Tea-Tree. Mais il est aussi présent dans la Marjolaine à Coquilles et le Thym à thujanol.

On utilisera une huile essentielle avec sa propre posologie. Il faudra alors respecter le dosage en nombre de gouttes et le nombre de prises par jour pour chaque HE utilisées, ce qui peut s'avérer laborieux et dangereux.

Le plus simple est de se reporter sur les spécialités à base d'HE disponible sur le marché.

Le complexe regroupant le plus d'huiles essentielles capables de lutter contre une infection à virus Zika se trouve commercialisé par le laboratoire Pranarôm© sous le nom OLEOCAPS 4. Il contient des HE de Ravintsara, Tea-tree, Thym à feuilles de sarriettes, Eucalyptus radié et Giroflier. Les recommandations d'utilisations sont de 3 capsules matin, midi et soir pendant les repas durant 2 jours, puis 2 capsules 3 fois par jours aux repas durant 2 jours. Il est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans, la femme enceinte et l'épileptique.

### *c) L'homéopathie*

Lors d'une suspicion de cas d'infection par le virus Zika au comptoir, le conseil homéopathique reste pertinent dans l'attente d'une confirmation médicale du diagnostic. Le traitement homéopathique reste uniquement symptomatologique.

Les dilutions n'excéderont jamais 15CH pour ne pas prendre de risque et les posologies seront dégressives en fonction de la diminution des symptômes.

#### i. Traiter la fièvre

**Ferrum phosphoricum 15 CH** : si la fièvre est modérée.

**Belladonna 15CH** : si la fièvre est plus élevée et accompagnée de sueurs ou de sensibilités sensorielles exacerbées.

**Eupatorium perfoliatum 9CH** : si en plus de la fièvre il y a une douleur des globes oculaires.

#### ii. Traiter l'œdème et/ou le prurit

**Apis mellifica 15CH** : va être utile pour lutter contre le syndrome inflammatoire en soulageant les différentes douleurs et démangeaisons.

**Bovista gigantea 15CH** : utilisé pour le traitement des œdèmes des extrémités avec urticaire.

iii. Traiter les arthralgies

**Bryonia 15CH** : particulièrement efficace contre les douleurs dues à un état inflammatoire des articulations.

**Rhus toxicodendron 15CH** : pour les raideurs au niveau articulaire soulagé par le mouvement.

Les traitements ci-dessus seront utilisés avec une posologie de 5 granules 4 à 6 fois par jour à espacer suivant l'amélioration des symptômes.

iv. Lutter contre la fatigue

Pour une fatigue modérée, on va utiliser du **Kalium phosphoricum 15CH** ; mais pour une fatigue plus intense, ce sera plutôt le **Phosphoricum acidum 15CH**.

Durant l'état sévère, on utilisera 5 granules plusieurs fois par jour et on peut poursuivre le traitement durant la phase de convalescence à hauteur de cinq granules deux fois par jour.

## **VIII. Stratégie de prévention**

La plus efficace des méthodes de prévention est d'éviter de se faire piquer, ce qui n'est jamais simple à réaliser.

Un autre moyen de lutte est de s'attaquer directement aux moustiques pour en diminuer la population et tendre le plus possible vers une éradication de l'espèce. Mais avec quelles conséquences ?

Une autre possibilité serait d'utiliser la prévention en se vaccinant, mais où en est-on aujourd'hui dans la recherche et le développement de vaccin ?

La prévention repose donc sur une réponse de santé publique coordonnée, multilatérale et compréhensive du grand public.

### **A. Protection individuelle**

Il faut se protéger contre la piqûre du moustique femelle. Les moustiques qui transmettent le virus Zika sont actifs durant la journée, en particulier en début et fin de journée. Il est recommandé de :

- Se couvrir : porter des vêtements de couleurs claires ou blancs, amples et longs. Les vêtements doivent couvrir les bras jusqu'aux poignets et les jambes jusqu'aux chevilles. Il faut aussi porter des chaussures fermées et un chapeau. Ainsi, on laisse le moins de surface possible aux moustiques pour se poser sur la peau et nous piquer.

- Utiliser des répulsifs cutanés sur les parties de peau exposées.

- Utiliser des vêtements imprégnés en zones de prolifération intense.

- A l'intérieur des maisons : utiliser des moustiquaires, des diffuseurs électriques, des bandeaux collants imprégnés d'insecticides.

- Ventiler ou climatiser les lieux de vie.

Genres de moustiques vecteurs potentiels	Anophèles et Culex <i>Piquent souvent la nuit</i>	Aedes <i>Piquent souvent le jour</i>
Maladies potentiellement transmises	Paludisme, Filarioses, Arboviroses	Arboviroses (Dengue, Zika, Chikungunya) Filarioses
Moyens		
Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette...pour un enfant avant l'âge de la marche	++++	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++	+++
Répulsifs cutanés	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Raquettes électriques	+	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides	+	+

Tableau 5 : Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques. Source : pasteur lutte contre les piqûres, insecticides

## 1. Les répulsifs cutanés

Un répulsif est une substance qui perturberait le comportement des insectes dans sa recherche de l'hôte ou tout produit synthétique ou naturel utilisé par l'homme pour se protéger des piqûres ou morsures d'insectes.

On classe les répulsifs en 5 catégories :

- répulsif vrai : repousse le moustique sans qu'il y ait besoin de contact direct.
- irritant de contact : repousse le moustique après un contact direct.
- dissuasif : inhibe le repas sanguin ou la ponte d'œufs à un lieu donné.
- cache odeur : bloque l'attraction du moustique à l'odeur corporelle humaine.
- bloqueur visuel : perturbe le signal visuel émanant de l'hôte.

L'application d'un répulsif s'est montré pratique, économique et efficace dans la prévention de la transmission de virus du moustique à l'homme. Cependant, il y a plusieurs facteurs qui déterminent si un répulsif est approprié et pertinent : le type de répulsif (ingrédient actif, formulation, ...), facteurs environnementaux (température, humidité, vent, ...), propriété du répulsif (point d'ébullition, odeur, solubilité, ...), le mode d'application, la sensibilité du moustique au répulsif etc. Idéalement, le répulsif protège des piqûres d'insectes pour la durée la plus longue possible sans causer d'effets indésirables.

Le moustique est repoussé par l'émanation d'un répulsif volatile depuis son hôte. Le point d'ébullition du composé est important car il détermine l'évaporation depuis la peau et ainsi la distance de protection. Généralement, cette "barrière de répulsif" s'étend à quelques centimètres de la surface de la peau. L'efficacité du répulsif est déterminée par la durée de protection qu'il induit.

Dans un climat chaud, humide et fortement venteux la durée d'efficacité du répulsif est plus courte.

La femelle moustique suit un protocole pour pouvoir piquer son hôte. Tout d'abord, il y a la reconnaissance olfactive avec l'activation de récepteurs olfactifs en volant à contrevent jusqu'à arriver au niveau de la peau. Pendant le trajet séparant le moustique de sa cible, le moustique va constamment discriminer les différentes odeurs d'hôtes potentiels pour choisir son repas. Cette sélection est très sensible ; un récepteur olfactif peut repérer plusieurs odeurs et une odeur peut être détectée par plusieurs récepteurs.

L'exhalation de dioxyde de carbone et l'émanation de ce dernier depuis la peau est reconnu comme être un facteur de distinction pour le moustique. Il va être responsable de la "décision" du moustique de voler jusqu'à son hôte.

Une grande variété d'odeurs corporelles contribue au mécanisme d'attraction rapprochée :

- La présence ou l'absence d'une microflore au niveau de la peau dégage une odeur particulière qui est interprétée par le moustique.

- La présence de molécules odorantes sécrétées à la surface de la peau : acide lactique, acide carboxylique, ammoniacque.

- Le métabolisme de l'individu : plus le métabolisme d'un individu est élevé, plus il va produire de chaleur, de dioxyde de carbone, et d'émanations de produits volatiles.

Certains paramètres non olfactifs rentrent aussi en jeu tels que le degré d'humidité, la température, le mouvement et les stimuli visuels.

La durée de protection varie de 4 à 8 heures selon les facteurs environnementaux et individuels. L'application de répulsif doit être renouvelée après chaque baignade. Dans le cas d'utilisation concomitante de crème solaire, le répulsif est appliqué 20 min après la crème solaire.

Il faudra éviter l'application sur les muqueuses ou sur la peau lésée et bien se laver les mains après application.

## **a) Répulsifs utilisés majoritairement**

### **i. Répulsifs synthétiques**

#### **a. Le DEET**

DEET correspond au N,N-diethyl-3-methylbenzamide. C'est le répulsif le plus populaire et le plus utilisé contre les insectes du genre *Aedes*, *Anopheles* et *Culex*. Le DEET va inhiber les récepteurs olfactifs et ainsi repousser le moustique.

Le DEET est largement utilisé depuis plus de 60 ans mais il n'a pas eu un grand succès dans les contrôles épidémiques des régions endémiques car il est plutôt cher, ne sent pas bon et provoque des effets indésirables dus à une application prolongée (bloque les canaux ioniques au sodium et au potassium). De plus, des résistances ont été retrouvées chez certains moustiques et notamment chez *Aedes aegypti* [60].

On remarque que pour une concentration de 4 à 15% de DEET on obtient une protection variant de 1h à 7h30 contre *A. aegypti* et de 5 à 8h contre *A. albopictus* au laboratoire. Une concentration de DEET de 19 à 25% procure une protection de 3 à 9.7h en laboratoire et de 2 à 6h en intérieur. Les concentrations supérieures à 25% ne montrent pas de meilleure protection [61].

La protection dépend de la concentration cependant on remarque qu'au-delà de 50%, elle n'augmente plus. L'agence nationale pour la sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM) recommande chez les enfants à partir de 2 ans, une concentration de 20 à 35% et de 50% chez l'adulte [62].

Néanmoins, on trouve des spécialités à base de DEET à 10 % pour les enfants de 6 mois à 2 ans comme le Moustidose tropical®. Ce dernier peut être utilisé en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle. On va respecter une seule application par jour pour une durée de protection de 2h30 à 4h30.

Chez l'enfant de 2 à 12 ans, les concentrations de DEET recommandées vont jusqu'à 30% pour 2 applications par jour et une protection de 5 à 8 heures.

Pour la femme enceinte, la concentration maximale utilisée reste de 30% mais l'application peut être renouvelée 3 fois.

A partir de 12 ans, on utilisera la concentration maximale à 30% avec 3 applications par jour pour une protection optimale.

b. L'IR3535

L'IR3535 ou le N-Acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle est assez récent et semble peu nocif selon les autorités européennes en date du 1er novembre 2015, mais toutes les spécialités contenant l'IR3535 doivent demander une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Cette substance démontre une bonne efficacité contre les moustiques. A de faible concentration, l'IR3535 est aussi efficace que le DEET pour repousser les moustiques *Anopheles* et *Culex*. Mais à une concentration de 10%, le DEET est plus efficace que l'IR3535 contre le moustique *Aedes*.

A une concentration de 20%, l'IR3535 est plus efficace que le DEET contre *Aedes* et *Culex* apportant une protection moyenne de 10h contre *Aedes aegypti*.

On utilisera la concentration à 20% pour la femme enceinte en 3 applications par jour. A partir de 6 mois en 1 application par jour puis dès que l'enfant marche et jusqu'à 12 ans, 2 applications par jour.

Chez l'enfant de plus de 2 ans on pourra choisir une concentration plus élevée, 25, 30 voire 35% en fonction du risque d'exposition aux moustiques.

c. L'icaridine - KBR 3023

L'icaridine ou l'hydroxyethyl-isobutyl-piperidine-carboxylate est développée par le laboratoire Bayer. Ce nouveau produit est aussi efficace que le DEET sans avoir une mauvaise odeur et sans problème de toxicité. De plus il s'évapore plus lentement de la surface cutanée que le DEET et l'IR3535. Il présente donc une bonne alternative.

Il existe en 20% pour les femmes enceintes en 3 applications par jour.

Chez les enfants, il est contre-indiqué en-dessous de 24 mois.

Pour les enfants de 2 à 12 ans, il est utilisé à 25% en 2 applications par jours et à partir de 12 ans en 3 applications par jour.

Substance active et concentration	Nom commercial et présentation du produit (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif et ne constituant pas une recommandation officielle des produits)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).					
		A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Des que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes	
DEET <sup>2,3</sup> (N,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	Derm'Alpes King ® gel insectifuge Biovectrol® Tropic 2 ; 50% (en instruction) Bushman® répulsif (roll-on-gel, dry-gel ou atomiseur), :34%(en instruction) Care Plus® anti-insect DEET spray 50% ; (en instruction) Care Plus® anti-insect DEET Spray 40% ; (en instruction) Derm'Alpes King ® Lotion -ou Spray- insectifuge 34%; (en instruction)	1	2	2	3	3
	30 à 50%	Insect Ecran® zones infestées adultes (spray 50%) dispose d'une AMM Moustifluid® zones à hauts risques (spray), 30% (en instruction) Répulsif Anti-moustiques corporel Spring®, 30% ; dispose d'une AMM Ultrathon® répulsif insectes 34% (crème ou spray) (en instruction) Verotex® Antimoustique, 30% - dispose d'une AMM			Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. Posologie en fonction des préconisations du fabricant
IR3535 <sup>4</sup> (N-acétyl-N-butyl-β-alanine d'éthyle)	20%	Apaari® répulsif moustique Aptonia® spray antimoustique Biovectrol® Famille Cinq sur Cinq® famille Flash frais anti moustique Quies®  Kapo® répulsif corporel (spray)  Label® Spray répulsif anti-moustiques Marie Rose® spray Anti-moustique 2en1 Marie Rose® spray répulsif antimoustique 6h Medicels® Spray répulsif anti-moustiques Moustifluid® lotion zone tempérée, Moustifluid® jeunes enfants, Moustifluid® lingettes, Moustikill® spray antimoustique Moustikologne® haute tolérance (lotion), Moustrol® antimoustiques Parazeet® Zones Tropicales Peaux Sensibles Piscol® anti-moustiques, PicSun Antimoustiques Prebuta® lait corporel répulsif Pyrel® lotion anti-moustiques SagaCaribes® Tropic lotion repulsive insectes piqueurs Vapo Les Botaniques® insectes (spray), Vendome® adultes (spray) Vulcano® spray anti moustiques,	1	2	2	3	3
	25%	Akipik® lotion anti insectes Cinq sur Cinq® zones tempérées (lotion), Cinq sur Cinq Tropic enfants (lotion) Manouka® lotion (ou roll-on) zone tropicale Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales et à risques Prebuta® gel roll'on répulsif extrême zones tropicales, Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on) Sterpan® Anti-moustiques			2	3	
	30%	Bouclier Insect® spray Medicels® Spray répulsif anti-moustiques tropique Moustifluid® zone tropicale et à risque lotion haute protection, Moustifluid® kit de protection extrême Stopiq® bouclier extrême			2	3	
	35%	Cinq sur Cinq® Tropic (lotion)			2	3	
KBR3023 <sup>4</sup> (Carboxylate de Sec-butyl)	20%	Apaari® répulsif moustiques haute protection Autan® Protection Plus lotion, Autan® active spray Centaura® (spray)			2	3	3
2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / icaridine)		Doctan® classique Insect écran® familles ; Insect Free® Moskito guard® (spray) Répuls' Total® (émulsion) Skin2P Body®					
	25%	Doctan® ultra Insect Ecran® spécial tropiques (spray) Mousticologne® special zones infestées (lotion) Moustidose® lait répulsif famille (lait) Moustikologne® protection extrême (lotion) Prebuta® lotion répulsive spécial voyageurs Anti-pique Puressebel® (spray)			2	3	
PMDRBO <sup>4</sup> (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexaneméthanol	19 à 20%	Biovectrol® naturel (spray) Mousticare® spray peau, spray famille, lingettes répulsives, Orphea® antimoustique (lotion et spray) Phytosun aroms® répulsif moustiques (spray),	1	2	2	3	
	25%	Mosi-guard® naturel (spray et stick) Mousticare® zones infestées (spray), Spray peau Penn'yté Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3	

<sup>1</sup> Disponible sur <http://www.medicine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>

<sup>2</sup> En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des Plasmodium, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

<sup>3</sup> Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance a été autorisée au 1<sup>er</sup> août 2012, avec une restriction d'usage émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

<sup>4</sup> La substance IR3535a été autorisée au plan européen au 1<sup>er</sup> novembre 2015 et les produits qui en contiennent doivent désormais demander une AMM. Les substances picardine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Tableau 6: Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) ministère des affaires sociales et de la sante [63]

## ii. Répulsifs d'origine naturel

### Le Citriodiol - PMDBRO - PMD

Le PMDBRO est un mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol. Cette substance synthétique d'origine naturelle est actuellement en cours d'évaluation au niveau européen. Elle est dérivée des feuilles d'eucalyptus citronné. Sa nature monoterpénique permet à cette substance d'être très peu volatile. C'est un produit efficace contre *Aedes aegypti* mais encore plus contre les genres *Anopheles* et *Culex*. Une étude américaine de 2006 démontre néanmoins que les produits à base de mélanges naturels seraient plus efficaces que ceux synthétisés par la chimie [61].

Le citriodiol peut également être irritant pour la peau.

Une concentration de 30% (19% PMD) permet une protection de 6 heures.

## iii. Répulsifs naturels

De nombreuses études ont été réalisées sur des extraits de plantes et leur protection contre les moustiques. Malheureusement, bon nombre d'extraits de plantes ou d'huiles essentielles se sont révélées efficaces seulement pendant une courte durée. Cela s'explique par la forte volatilité des composés des huiles essentielles et donc leur évaporation rapide de la surface cutanée.

*Aedes aegypti* s'est retrouvé tolérant à un bon nombre de substances répulsives. Néanmoins, quelques plantes montrent une bonne efficacité contre les moustiques du genre *Aedes*, *Anopheles* et *Culex*.

Parmi les plantes actives, on va retrouver : le celeri (*Apium graveolens*), les Népétas - herbe à chat (*Nepata cataria*), le romarin (*Rosmarinus officinalis*), le cajeput (*Melaleuca leucadendron*), et le niaouli (*Melaleuca quinquenervi*).

Dans certains cas, la durée de protection contre *Ae. aegypti* a atteint 8 heures.

Concernant les huiles essentielles en application cutanée, on va retrouver principalement la citronnelle, le géranium odorant, l'eucalyptus citronné et le lemongrass.

Les composés chimiques principalement retrouvés sont des alcools : géranol et citronellol ou des aldéhydes monoterpéniques : géranial et citronellal.

Ces composés, en plus d'être volatiles, peuvent être dermocaustiques ce qui est le cas du géranol ou irritant pour le citronellal ; il faudra toujours utiliser ces huiles de manière diluée. On évitera aussi tout usage chez la femme enceinte depuis moins de 3 mois.

De manière générale, l'utilisation d'huiles essentielles pour la protection antivectorielle n'est pas recommandée par la société de médecine des voyages et par la société française de parasitologie ; en cause une efficacité inférieure à 20min et des effets indésirables cutanés [64].

Seules quelques huiles essentielles ont été évaluées et autorisées par les autorités européennes. Les seules listées sont les huiles essentielles de menthe et de lavande. Les produits autorisés sont ceux contenant du citronellal, du géranol ou du citriodiol, les extraits de lavandin et de *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Les autres substances et huiles essentielles citées précédemment tel que l'HE de citronnelle ne peuvent revendiquer au niveau légal la propriété de répulsif.

## **2. Autres moyens de protection**

### ***a) L'imprégnation de vêtements, tissus ou moustiquaires***

On retrouvera principalement la perméthrine comme substance active dans les produits d'imprégnation.

C'est un insecticide, répulsif pyréthrinoïde. Il est dérivé du pyrèthre, isolé des plantes du genre *Tanacetum* : *T. cinerariifolium*, *T. parthenium* et *T. coccineum*.

De nos jours, c'est l'insecticide le plus commun utilisé pour les vêtements, les moustiquaires mais aussi dans le jardin car c'est un excellent insecticide de contact. La substance va bloquer les canaux sodiques nerveux de l'insecte et va ainsi le paralyser.

Le contact direct est nécessaire pour que le produit soit efficace ce qui fait que la perméthrine n'est pas utilisée comme répulsif cutané. De plus elle procure une meilleure protection contre les espèces *Aedes* et *Anopheles* que contre l'espèce *Culex*.

La méthode d'imprégnation est aussi importante ; on remarque que les tissus ou moustiquaires prétraités par l'industrie offrent une meilleure protection que ceux traités individuellement par vaporisation ou trempage. Il faudra renouveler l'application de perméthrine tous les 5 lavages.

La toxicité de la perméthrine sur l'homme reste faible si on respecte le bon usage du produit. Cependant un mésusage peut entraîner neurotoxicité avec des tremblements, perte de la coordination, hyperactivité, et paralysie. De plus, les pyréthrinoïdes font partie des perturbateurs endocriniens et sont mortels pour les chats et animaux à sang froid comme les poissons et batraciens.

Malheureusement, la haute capacité du moustique à s'adapter à son environnement lui a permis de développer une résistance relative à cet insecticide.

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

Tableau 7 : Liste de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires [62]

Il existe également des produits d'imprégnation pour moustiquaire ou pour vêtements autorisés qui ne contiennent pas d'insecticide (pyréthrianoïde) mais une substance uniquement répulsive : il s'agit de Manouka ® Spray moustiquaire Baby, vaporisateur pour moustiquaire (à base de *PMDRBO*) et Univers ® Lotion tissus vêtement (à base d'IR3535).

Cette liste de produits est extraite de l'inventaire de déclaration des produits biocides du Ministère en charge de l'environnement. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché ou dans le nom des produits, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition [63].

***b) L'utilisation de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide***

La perméthrine est la substance active la plus couramment utilisée. Même si l'utilisation d'une moustiquaire pour se protéger d'un moustique diurne peut paraître paradoxale ; les recommandations internationales et la littérature prouvent que cette utilisation permet de freiner d'une manière importante la transmission de maladies vectorielles. La moustiquaire trouve son importance dans l'isolation du malade et va permettre la protection de l'entourage.

<b>Substance active</b>	<b>Nom commercial</b>
<i>Perméthrine</i>	Moskitul ®
	Hamaca®Moustiquaire
	Moustiquaire imprégnée
	Moustifluid ® moustiquaire
	Cabin ® Moustiquaire
	Treck ® Moustiquaire
	Travel ® moustiquaire
	Totem ® moustiquaire
Christiansen ® moustiquaire imprégnée	
<i>Cypermethrine</i>	Interceptor ®

Tableau 8: Liste de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide [63]

C'est dans le contexte de résistance grandissante à la perméthrine que dernièrement un avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a autorisé l'utilisation par dérogation de moustiquaires imprégnées à la deltaméthrine dans les départements français d'Amérique dans le contexte de l'épidémie de Zika [65].

Produits	Substances actives	Types de moustiquaire et doses d'imprégnation	Sociétés
DAWAPLUS 2.0	Deltaméthrine	Moustiquaire en multifibres de polyester. La deltaméthrine est incorporée directement dans les fibres à la dose de 80 mg/m <sup>2</sup>	TANA NETTING DUBAÏ
LIFENET	Deltaméthrine	Moustiquaire en multifibres de polypropylène. La deltaméthrine est incorporée dans les fibres à la dose 340 mg/m <sup>2</sup>	BAYER CropScience France
PANDA NET 2.0	Deltaméthrine	Moustiquaire en monofibres de polyéthylène haute densité (HDPE). La deltaméthrine est incorporée dans ces fibres à la dose 76 mg/m <sup>2</sup>	LIFE IDEAS TESXTILES COMPANY Ltd Chine
PERMANET 2.0	Deltaméthrine	Moustiquaire en multifibres de polyester. La deltaméthrine est incorporée dans une résine qui est ensuite enduite sur les fibres à la dose de 55 mg/m <sup>2</sup>	VESTERGAARD FRANSDEN  Suisse
PERMANET 3.0	Deltaméthrine + PBO	Moustiquaire en monofibres de polyéthylène et en multifibres de polyester. La deltaméthrine et le PBO sont incorporés directement dans les monofibres aux doses suivantes : - deltaméthrine : 4 g/kg - PBO : 25 g/kg  La deltaméthrine est ensuite incorporée dans les multifibres à la dose de 2,8 g/kg. Le PBO n'est pas incorporé sur ces multifibres.  Destinée à la lutte contre les moustiques résistants à la deltaméthrine	VESTERGAARD FRANSDEN  Suisse
YAHE	Deltaméthrine	Moustiquaire en multifibres de polyester. La deltaméthrine est incorporée dans une résine qui est ensuite enduite sur les fibres à la dose de 55,5 mg /m <sup>2</sup>	FUJIAN YAMEI INDUSTRY  CHINE
YORKOOL	Deltaméthrine	Identique au PERMANET 2.0 (second nom commercial)	TIANJIN YORKOOL INTERNATIONAL TRADING Co., Ltd

Tableau 9: moustiquaires imprégnées à la deltaméthrine disponibles sur le marché mondial pour une utilisation en LAV et recommandées par l'OMS [65]

### ***c) Répulsifs intérieurs***

Cela se caractérise par la pulvérisation ou la diffusion spatiale de substances insecticides et/ou répulsives. Ces produits sont des biocides et doivent être autorisés par l'agence européenne des produits chimiques (ECHA). A cet effet, ils doivent d'après le règlement européen n°528/2012 :

- "contenir des substances actives approuvées pour l'usage revendiqué. Une évaluation est réalisée au niveau européen pour apprécier les risques pour l'homme, les animaux et l'environnement mais également pour examiner son action contre le ou les organismes nuisibles. A la suite de cette évaluation, la substance est approuvée ou non ;
- ne pas présenter de risques pour la santé humaine, animale ou pour l'environnement et être efficace. Une évaluation est réalisée au niveau national pour estimer les risques que le produit peut présenter en termes de santé humaine, animale et pour l'environnement mais également pour examiner son efficacité. A la suite de cette évaluation, le produit est autorisé ou non."

#### **i. Diffuseurs électriques ou "prises"**

Ils se présentent sous la forme d'un dispositif électrique permettant l'insert de plaquette chauffante ou d'un liquide. Ils permettent une diffusion en continu d'un insecticide de type pyréthrianoïde.

Il faudra se référencer au cas par cas sur chaque produit pour avoir les recommandations d'utilisation, les contre-indications, et le temps maximal d'exposition etc.

Leur utilisation n'est pour autant pas reconnue comme mesure de protection efficace.



**Figure 39 : Photo d'un diffuseur électrique**

## ii. Bombe aérosol insecticide

Ces aérosols contiennent des insecticides de la famille des pyréthrinoïdes et sont donc d'une efficacité redoutable.

L'utilisation se fait par vaporisation pendant une dizaine de secondes sur le plafond et les murs de la pièce, puis une attente d'environ 15min avant d'aérer la pièce. Bien entendu, la vaporisation est proscrite en présence d'enfants, de personnes sensibles et est contre-indiquée chez la femme enceinte.

## iii. Bougie et diffuseur d'huile essentielle

Une étude publiée dans *Journal of Vector Ecology* en juin 2009 compare l'efficacité du géranol, du linalol et de la citronnelle présents dans les bougies ou diffuseurs sur le marché.

Les tests réalisés sur la citronnelle sous forme de bougies ou diffuseurs révèlent une activité répulsive d'approximativement 5% à l'intérieur et n'entre pas dans les critères pour être qualifiée de répulsif (un minimum de 50% d'activité répulsive est requis pour obtenir l'appellation répulsif).

Les diffuseurs au linalol permettent un taux de répulsion de 93% en intérieur et 58% en extérieur. Ils sont donc de bons répulsifs à moustiques.

Concernant le géranol, on peut le trouver sous forme de bougie ou diffuseur et il obtient un résultat de 97% de protection à l'intérieur pour le diffuseur et 50% pour la bougie [66].



Figure 40 : Photo d'une bougie aux huiles essentielles répulsives Bug 0%

#### ***d) Répulsifs extérieurs***

Les spirales fumigènes répulsives anti-moustique font partie des recommandations dans la lutte contre les arbovirus. Elles contiennent soit des pyréthrinoïdes soit des substances naturelles. Elles ne sont utilisables qu'en extérieur et pour bénéficier de son effet de protection il faut se trouver proche de la source.

Cependant, cette méthode n'est pas dénuée d'effets indésirables. En effet des cas d'intoxications ont été reportés en Asie du sud-est. La moitié des patients a reporté des symptômes irritants mineurs (gêne respiratoire, irritation ORL et céphalées). On retrouve aussi des conséquences plus graves comme l'apparition de cancers qui ont été diagnostiqué à cause de l'inhalation chronique de spirales fumigènes [67].



**Figure 41 : Spirale fumigène anti-moustique avec son boîtier de diffusion.**

## **B. Protection collective**

La lutte anti vectorielle est essentielle dans la prévention de la transmission des maladies par le moustique. Associée à l'utilisation à large échelle de moustiquaires à imprégnation durable (MID), la pulvérisation intra domiciliaire (PID) permet de réduire ou d'interrompre la propagation du paludisme et par extrapolation de toutes arboviroses.

### **1. L'éradication des gîtes larvaires**

Il faut éliminer les lieux de pontes ou gîtes larvaires pour éviter la multiplication des moustiques dans l'environnement proche des maisons. Toutes les eaux stagnantes étant concernées.

Il faut supprimer tous les réceptacles soumis à la pluie : les sous-pots, vases, coupelles, les objets abandonnés (pneus usagés, mobilier de jardin...), les bassins, bâches et les poubelles.

Il faut vérifier l'écoulement des eaux de pluies : entretenir les gouttières, les collecteurs d'eau et les évacuations bouchées.

Entretenir les espaces verts car les moustiques aiment se reposer à l'ombre des feuilles.

Il faut ainsi vérifier tous ces gîtes après chaque pluie.

Ces mesures sont relayées par les autorités de santé sous tous les supports qui leurs sont disponibles : affichage, spot télévisuel ou radio au niveau local. Ces messages d'informations sont diffusés à la radio quotidiennement en phase épidémique et dans les langues locales (à Saint-Martin, les messages étaient en français, espagnol, anglais et créole). Les affichages prennent places dans tous les lieux accueillant le public, dès l'aéroport, dans les structures publiques (Générale des eaux, EDF, établissements collectifs, etc), dans les salles d'attentes des professionnels de santé et les pharmacies.

#### ***a) Lutte biologique***

##### **i. Golomines**

Traiter les cuves et citernes récoltant les eaux de pluies ou mettre des moustiquaires au niveau des arrivées d'eau. Pour traiter les réserves d'eau, l'ARS met à disposition de petits poissons qui mangent les larves de moustiques, les "golomines" ou "guppys".

##### **ii. Association larvicide naturel et copépodes**

Une autre solution est l'instauration de petits crustacés (les copépodes, *Megacyclops formosanus*) en synergie avec l'implantation de gingembre sauvage (*Hedychium coronarium*) dont les racines synthétisent des nanoparticules d'argent. Le petit crustacé est le seul prédateur de larves de

moustiques connu parmi les copépodes. En comparaison aux poissons, les crustacés peuvent survivre dans des environnements bien plus hostiles. Ce sont les larves les plus jeunes (stades 1 et 2) qui sont les plus sensibles à la prédation de *M. formosanus*.

L'extrait de rhizome d'*H. coronarium* montre une forte toxicité pour les stades larvaires de 1 à 4 et même sur la puppe.

La synergie entre l'extrait de plante et le prédateur opère grâce aux nanoparticules qui vont réduire la mobilité des larves et favoriser ainsi leur prédation [68].

### iii. Champignon entomopathogène

Ces champignons se fixent sur la surface externe du corps des insectes et vont coloniser la cuticule. Finalement, ils vont pénétrer à l'intérieur du corps jusqu'à la mort de l'insecte.

Les champignons *Beauveria bassiana* et *Metarhizium anisopliae* ont démontré en laboratoire une activité larvicide et adulticide sur *Aedes aegypti* [69].

### iv. Bacillus thuringiensis var. israelensis (Bti) et *Lysinibacillus sphaericus* (Lsph)

Ce sont des larvicides microbiens déjà très utilisés de nos jours ; de nombreux produits sur le marché contiennent du Bti ou une association *Bti* et *Lsph*. Leur activité larvicide est due à des toxines sécrétées qui seront absorbées par la larve du moustique et qui vont perturber les membranes cellulaires de la larve.

C'est un procédé qui implique l'utilisation de nombreuses protéines évitant l'apparition de mécanismes de résistance. Néanmoins, *Lsph* ne va synthétiser qu'une seule toxine donc on évitera son utilisation seule.

Des études menées en Amérique, en Asie et en Australie montrent que l'introduction de *Bti* dans un conteneur, détruit toute la population de larves en 24 heures. Des effets résiduels sont mesurés jusqu'à 4 semaines après l'application [69].

A Singapour, la pulvérisation de *Bti* a permis de réduire significativement la population d'*Aedes albopictus*.

### v. Le spinosad

C'est un produit dérivé obtenu grâce à la présence d'une bactérie vivant dans le sol : *Saccharopolyspora spinosa*. Il contient 2 toxines sécrétées par la bactérie : les spinosynes A et D. Le produit va rentrer en contact direct avec le moustique et il va agir comme une neurotoxine en stimulant les récepteurs nicotinique et GABA provoquant ainsi une excitation du système nerveux suivi d'une paralysie mortelle.

Des études réalisées au Mexique montrent une protection de 6 à 8 semaines sur les larves d'*Ae. aegypti*, d'*Ae. albopictus* et de *Culex* [70].

Le problème de spinosad est qu'il n'est pas spécifique aux larves de moustiques et va ainsi attaquer d'autres espèces.

vi. Les huiles essentielles larvicides.

Les HE peuvent agir en tant que régulateur de croissance ou avoir une action neurotoxique. C'est l'association complexe des composés chimiques (monoterpènes, phénols, sesquiterpènes) qui vont lui procurer son activité. Une étude publiée en 2014 compare l'efficacité larvicide de plus de 361 huiles essentielles sur des larves d'*Ae. aegypti* [71]. Les HE les plus efficaces sont :

*Callitris glaucophylla* // *Juniperus virginiana* L. (Cédre de virgine) // *Thymus serpyllum* L. (serpolet) et *Amyris balsamifera* L.

vii. La bactérie *Wolbachia pipientis*

Cette bactérie intracellulaire est très courante dans la nature. On la retrouve dans 40% des espèces d'insectes mais elle n'est naturellement pas présente chez le moustique.

La bactérie *Wolbachia* va infecter les gonades du moustique et sera transmise aux générations suivantes uniquement par voie maternelle.

Les *Wolbachia* vont altérer la reproduction de leur hôte par différentes voies :

- les mâles mourront ou seront féminisés
- apparition d'une parthénogenèse (un gamète femelle non fécondé va se diviser pour donner un descendant)
- incompatibilité cytoplasmique

La particularité de cette bactérie est qu'elle va provoquer une incompatibilité cytoplasmique. Cela se traduit par la non viabilité des embryons obtenus par le croisement d'un mâle infecté et d'une femelle non infectée ou infectée par une souche de *Wolbachia* incompatible. Les mâles infectés ne peuvent donc avoir de descendance qu'avec des femelles possédant une souche de *Wolbachia* compatible.

Alors que la femelle infectée peut avoir une descendance viable avec un mâle infecté ou non, à l'exception de l'incompatibilité des souches.

C'est grâce à cela que l'on favorise la reproduction de femelles infectées et donc la transmission de la bactérie.

De plus *Wolbachia* peut limiter la capacité de transmission de pathogènes (virus, bactéries). Il est déjà prouvé qu'il limite la capacité d'*Ae. aegypti* à transmettre les virus de la dengue, du chikungunya et de la fièvre jaune [72]. Cette interférence dans la compétence vectorielle de son hôte

est appelée interférence avec le pathogène. Cette propriété a été observée pour la souche wMel *Wolbachia* sur *Aedes aegypti*. Elle permet une inhibition de l'infection au ZIKV dans l'abdomen du moustique, une dissémination réduite dans la tête et le thorax et diminue la présence du virus dans la salive [73].

Cette bactérie permet donc d'obtenir un contrôle de la population de moustique encourageant.

Cependant, pour avoir une efficacité optimale, cette méthode doit être employée dans une zone où il n'y a qu'un seul moustique vecteur de la maladie.

## ***b) Lutte chimique***

### **i. Régulateur de croissance d'insectes (RCI)**

Les composés utilisés dans la lutte larvicide sont : le pyriproxyfène, méthoprène et diflubenzuron. Ils vont aussi avoir une propriété qui peut inhiber l'éclosion des œufs en fonction de leur mode d'action, des doses appliquées et de l'espèce de moustique. Les RCI sont grandement utilisés dans les actions de lutte contre le moustique et ils se sont révélés être respectueux des organismes non ciblés.

L'émergence d'*Aedes albopictus* a été fortement contrôlée par l'action du pyriproxifène et encore plus inhibée par le diflubenzuron.

Une nouvelle approche consiste à favoriser l'autodissémination du pyriproxifène par des moustiques adultes contaminés. Ces derniers se contaminent dans une station de dissémination et les femelles contaminent les œufs lors de la ponte. Cette méthode démontre chez *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* une mortalité au stade de puppe du moustique.

Les avancées dans ce domaine reposent sur l'évolution des stations de dissémination et de combinaison de l'utilisation de produits RCI avec larvicides ou insecticides d'autres types.

L'union européenne n'autorise pour la lutte anti larvaire que les 3 RCI cités précédemment et l'utilisation des bactéries entomopathogènes *Bti* et *Lsph*.

## 2. La lutte contre le moustique adulte

De nos jours, les pyréthriinoïdes sont les seuls adulticides à activité rémanente utilisés en Europe. Ils sont vaporisés pour réduire rapidement la population de moustiques et leur relative sûreté pour l'homme en fait l'outil indispensable pour lutter contre les épidémies.

Le point négatif est leur toxicité sur les organismes non ciblés notamment sur les autres espèces d'insectes et sur la faune aquatique.

En Europe, c'est l'utilisation sur les supports (sols, bâtiments) qui est utilisée et leur pulvérisation aérienne est proscrite sauf en cas d'urgence de santé publique. Cependant, cette technique n'est utilisée qu'en été pour limiter la population de moustiques.

L'efficacité de la pulvérisation est fonction des conditions météorologiques (température et vent), du moment de la pulvérisation (diurne ou nocturne) et de la taille des gouttelettes pulvérisées dans le brouillard.

Le moment de pulvérisation est crucial dans la lutte contre le moustique du genre *Aedes*. L'action est optimale pour une utilisation diurne ou au crépuscule, au moment de l'activité des moustiques, mais la présence humaine dans la zone de pulvérisation à ces heures réduit grandement cette possibilité.

Il existe aussi la pulvérisation de ces insecticides à l'intérieur des maisons ; c'est la pulvérisation intra domiciliaire (PID). La PID consiste à pulvériser une dose efficace d'insecticide à effet rémanent prolongé. La durée d'action est de quelques mois en fonction des substances utilisées. L'insecticide va être pulvérisé sur les surfaces intérieures (murs, plafonds, placard...) et tout endroit où le moustique est susceptible de se poser.

Le système OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES) recommande l'utilisation de 15 composés chimiques (Tableau 10). Parmi toutes ces molécules, le choix doit se faire en fonction de la rémanence du produit, de son coût, de son innocuité, de la nature des surfaces à pulvériser et de l'apparition de résistances.

Insecticides // formulations	Classe	Mode d'action	Rémanence en mois
DDT // WP	OC	Contact	>6
Malathion // WP	OP	Contact	2-3
Fenitrothion // WP	OP	Contact et aérien	3-6
Primiphos-méthyl // WP, EC	OP	Contact et aérien	2-3
Primiphos-méthyl // CS	OP	Contact et aérien	4-6
Bendiocard // WP, WP-SB	C	Contact et aérien	2-6
Propoxur // WP	C	Contact et aérien	3-6
Alpha-cyperméthrine//WP,SC	PY	Contact	4-6
Alpha-cyperméthrine// WG-SB	PY	Contact	Jusqu'a 4
Bifenthrine // WP	PY	Contact	3-6
Cyfluthrine // WP	PY	Contact	3-6
Deltaméthrine // SC-PE	PY	Contact	6
Deltaméthrine // WP, WG, WG-SB	PY	Contact	3-6
Etofenprox // WP	PY	Contact	3-6
Lambda-cyhalotrine // WP, CS	PY	Contact	3-6

Tableau 10 : Recommandation de l'OMS pour la pulvérisation intérieure d'insecticide

Formulation :

(DDT) dichlorodiphényltrichloroéthane

(WP) wet powder - poudre mouillable

(EC) émulsifiable concentré - concentré émulsifiable

(CS) capsule suspension

(WP-SB) wettable powder in sealed water soluble bags - poudre mouillable en sachet soluble

(SC) suspension concentré - suspension concentrée

(WG-SB) water dispersible granules in sealed water-soluble bags - granule soluble en sachet soluble

(SC-PE) polymer enhanced suspension concentré - polymère amélioré de suspension concentrée

(WG) water dispersible granules - granule soluble

Classe :

(OC) organochlorines, (OP) organophosphates, (C) carbamates, (PY) pyrethroids, pyréthrinoïdes.

### 3. La Résistance aux insecticides

Le développement de résistances aux insecticides par les moustiques *Aedes* est le plus gros challenge dans l'utilisation d'insecticides. Dans les caraïbes, *Aedes aegypti* est devenu très résistant à l'usage de pyréthrinoïdes et l'utilisation de deltaméthrine ou de pyréthrines naturelles n'a montré aucun impact sur la population adulte ou larvaire [74].

Cette augmentation de la résistance a commencé en Afrique où l'usage d'insecticides a été très lourde. Cette utilisation massive a imposé une pression sélective sur les moustiques. Sur des millions de moustiques, quelques-uns peuvent posséder un matériel génétique différent leurs permettant ainsi de résister à l'insecticide. Le reste de la population est éradiqué par l'insecticide mais les résistants survivent et une caractéristique de résistance qui était propre à quelques moustiques se transmet alors à la descendance et une population résistante va alors proliférer.

Pour lutter contre la recrudescence des résistances aux insecticides l'OMS prévoit des mesures dans le cadre d'un plan d'action mondiale. Ces mesures sont les suivantes :

- planifier et appliquer des stratégies de maîtrise de la résistance aux insecticides dans les pays d'endémie
- veiller à assurer en temps utile et correctement le suivi entomologique, la surveillance de la résistance et la gestion efficace des données
- élaborer des outils novateurs de lutte anti vectorielle
- combler les lacunes dans la connaissance des mécanismes de résistance aux insecticides et de l'impact des stratégies actuelles de maîtrise des résistances
- veiller à mettre en place des mécanismes (plaidoyer, ressources humaines et financières) créant des conditions favorables

Cela se traduit en pratique par une rotation des insecticides dans le temps et une utilisation de différents composés sur les territoires, en mosaïque ou un mélangeant plusieurs insecticides.

On remarque que dorénavant, le développement de résistances s'explique par une combinaison de facteurs procurant au moustique une innocuité totale face à un ou plusieurs insecticides à des doses 10 000 fois supérieurs de la dose létale usuelle. Les chercheurs se penchent sur le mécanisme de résistance pour mieux le comprendre avec l'espoir d'identifier des activités enzymatiques pour ensuite développer les inhibiteurs spécifiques à ces enzymes. L'ajout de ces inhibiteurs enzymatiques aux insecticides lors de leur pulvérisation pourrait alors diminuer la résistance et maintenir l'efficacité de ces derniers.

## 4. La lutte génétique

### i. La technique de l'insecte stérile (TIS)

La technique de l'insecte stérile consiste à la libération dans la nature de mâles stériles. Les mâles sont rendus stériles à l'aide de rayonnements ionisants ou en utilisant des composés chimiques. Ces moustiques vont entrer en concurrence avec les moustiques sauvages pour s'accoupler avec les femelles.

Cette technique est développée par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) en partenariat avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Le principal challenge qu'il reste encore à surmonter est la séparation des moustiques mâles et femelles avant l'irradiation. On ne peut pas se permettre de relâcher des moustiques femelles car même stériles ces dernières pourront être vecteurs de maladies.

C'est en Italie que les premiers essais ont eu lieu. Entre 2005 et 2009, dans 3 villages pilotes il y a eu une libération de 900 à 1500 moustiques mâles d'*Aedes albopictus* par hectare et par semaine. Le niveau de stérilité mesuré dans les populations locales a atteint 70-80% et la densité d'œufs a nettement baissé [75].

Le couplage de cette technique avec des larvicides en auto-dissémination comme le pyriproxifène ou d'autres agents de contrôle pourrait donner des résultats intéressants.

### ii. L'utilisation de moustiques génétiquement modifiés

Pour obtenir un moustique génétiquement modifié, on va utiliser la technique dite de la transgénèse. On va mettre le gène d'intérêt dans un transposon. Les transposons sont des éléments génétiques capables de s'exciser, de se transposer et de réintégrer un génome grâce à l'activité d'une enzyme : la transposase.

L'*Aedes aegypti* a été le premier moustique à avoir été transformé génétiquement en 1998 et *Aedes albopictus* plus récemment en 2010.

### a. Le forçage génétique

Le forçage génétique consiste à augmenter l'héritabilité d'un gène par rapport à son héritabilité naturelle. Il existe naturellement dans la nature et permet la sélection d'un gène d'intérêt pour son porteur et la transmission de celui-ci à sa descendance.

Dans la lutte anti vectorielle, 2 objectifs sont ciblés :

- L'élimination d'une population

Pour cela, le forçage génétique consiste en une modification génétique conduisant à l'expression d'une protéine induisant l'infertilité ou induisant l'inactivation d'un gène de fertilité provoquant le même résultat.

- Réduire la capacité vectorielle

C'est à dire que l'on pourrait être capable de modifier la population vectorielle pour la rendre résistante à la transmission d'un pathogène.

### b. La technique RIDL

RIDL signifie "release of insects with dominant lethality", ce qui peut se traduire par la libération d'insectes porteurs d'un caractère de létalité dominante.

C'est cette technique qui est utilisée par Oxitec pour élaborer ses moustiques génétiquement modifiés.

Oxitec a créé plusieurs souches de moustiques *Aedes aegypti* en utilisant cette méthode et notamment la souche OX513A. Les moustiques OX513A sont porteurs d'un transgène d'origine synthétique codant principalement pour la protéine tTAV (tetracycline repressible activator variant), une fusion entre TetR (Tet repressor protein) et VP16 (virion protein 16 transcriptional activator). En plus de cela, ce transgène possède un marqueur de fluorescence permettant l'identification des moustiques transgéniques.

La protéine tTAV possède une activité de facteur de transcription perturbant l'expression d'autres gènes du moustique et entraînant sa mort. Cette protéine est régulée par le système Tet. En l'absence de tétracycline, tTAV va s'exprimer et en présence de tétracycline celui-ci va être inactivé.

La lignée OX513A a été sélectionnée car elle présente 2 avantages non négligeables :

- une létalité tardive

Contrairement aux insectes stériles où l'impact arrive au moment embryonnaire pour les moustiques OX513A, la létalité intervient au stade larvaire voir de puppe.

C'est un avantage dans le sens où les populations de moustiques sont limitées par la disposition de sites de pontes et de nutriments pour les larves dans les eaux. Ce sont des facteurs de compétition

entre les larves de moustiques et celles d'autres insectes. C'est à cause de l'absence d'impact sur cet environnement que la technique des insectes stériles n'obtient pas les résultats escomptés.

- un taux de pénétrance élevé

Le taux de pénétrance est la proportion de moustiques transgéniques qui expriment le phénotype que le transgène est supposé leur donner c'est à dire le taux de moustique qui est réellement transgénique. On s'aperçoit en laboratoire qu'il y a un échappement de 3 à 4% de la population.

Les essais réalisés par Oxytec montrent une efficacité à une échelle locale et de durée limitée sur la réduction des populations de moustiques. A ce jour, aucune donnée ne peuvent avérer l'impact de cette technique sur la transmission des maladies vectorielles.

La lutte génétique aussi prometteuse soit-elle se base sur le lâché de moustiques mâles et se confronte encore au problème de triage des moustiques mâle et femelle lors de la phase de l'élevage. Malgré le dimorphisme sexuel des *Aedes* (puppe mâle plus petite que la puppe femelle) permettant un triage par tamisage, seuls 30% des mâles sont récoltés et un taux résiduel de 1.2% de femelle est relevé.

De plus, le facteur de compétitivité entre mâle transgénique et mâle sauvage pour féconder les femelles sauvages est crucial. L'efficacité de cette méthode est plus élevée lorsque la population en moustique sauvage est faible car il y a moins de concurrence pour le moustique transgénique. Or, on ne peut pas introduire une quantité illimitée de moustiques mâles transgéniques car la production n'est pas encore assez efficace. Ainsi, cette technique ne pourra pas être utilisée efficacement lorsque les moustiques sont déjà trop nombreux.

Dans les zones épidémiques, bien qu'un vecteur principal soit souvent identifié, il est rare de ne trouver qu'un seul vecteur. En ce sens, la libération de moustiques transgéniques *Aedes aegyptii* souche OX513A d'Oxytec ou de moustiques stérilisés par irradiation, doit être associée à des moyens de lutte contre les autres vecteurs présents sur la zone du lâché de moustiques.

## **5. Risque pour la santé et l'environnement**

Les techniques utilisées pour réduire ou éliminer une population de moustique se basant sur les lâchés de moustiques sont spécifiques de l'espèce ciblée et n'entraîne pas de risque pour les organismes non ciblés et pour notre santé contrairement à l'usage d'insecticides ou autres biocides.

Cependant, l'impact sur l'écosystème de la disparition d'une espèce en particulier reste à évaluer. Il faut évaluer la place du moustique à l'état adulte et larvaire dans son environnement. Il est aussi possible que la disparition d'une espèce vectrice favorise l'émergence d'une autre.

Les mécanismes de résistance du moustique face aux anciennes et nouvelles techniques de lutte ne sont pas à sous-estimer. La sélection de moustiques résistants caractérisés par des compétences de transmission plus élaborées ou capables de transmettre de nouveaux pathogènes, est à surveiller.

## C. Un vaccin, où en est-on ?

Depuis 2016, avec la déclaration d'urgence sanitaire de l'OMS concernant le virus Zika, de nombreuses équipes de chercheurs travaillent sur l'élaboration d'un vaccin.

Des recherches étaient déjà en cours concernant la vaccination contre d'autres flavivirus transmis par le moustique DENV et CHIKV. A ce jour, de nombreux vaccins en sont aux phases d'essais cliniques [76].

Les différentes phases d'un essai clinique d'après le ministère de la santé sont :

Phase 1 : sur 10 à 100 personnes : première administration chez l'homme (qui se fait toujours chez l'adulte en bonne santé même si le vaccin concerne l'enfant). On étudie la tolérance et la production des anticorps (pouvoir immunogène) en fonction des doses que l'on administre.

Phase 2 : sur 50 à 500 personnes : on étudie la tolérance avec la formulation finale du vaccin et le nombre de doses retenues (schéma de vaccination) dans la population à laquelle cette vaccination sera recommandée.

Phase 3 : on étudie l'efficacité vaccinale et la tolérance à grande échelle chez plusieurs milliers de personnes.

Phase 4 : ces études sont réalisées après la mise sur le marché du vaccin. Elles permettent de vérifier qu'à grande échelle et chez des personnes pouvant présenter des affections chroniques, l'innocuité et l'efficacité du vaccin sont assurées et qu'il n'y a pas d'effets indésirables à long terme sur la survenue d'autres maladies.

L'élaboration d'un vaccin contre le virus Zika se base sur la prévention de son effet indésirable le plus grave : le syndrome congénital. Pour éviter cela, il faut alors protéger une population cible : les femmes en âge de procréer.

L'obtention d'un tel vaccin est probable lorsqu'on se base sur les réussites dans le développement d'autres vaccins contre d'autres virus semblables.

### 1. West Nile Virus

Pour WNV, il y a 5 vaccins à l'étude :

Les premiers vaccins ont été les vaccins vivants atténués : un développé par Sanofi Pasteur et l'autre par le NIAID (institut national des allergies et maladies infectieuses). Celui de Sanofi Pasteur s'appuie sur une base de virus de la fièvre jaune avec des protéines E et prM de WNV. Il a franchi les phases 1 d'essais cliniques avec une bonne tolérance et un très bon taux d'immunisation et la phase 2 est prometteuse chez les jeunes adultes et les plus âgés.

Une équipe de l'université d'Oregon a mis au point un vaccin inactivé. Ainsi, grâce au soutien de la NIAID, le vaccin est arrivé en phase 1 d'essai clinique.

L'utilisation de recombinants est la dernière technique utilisée pour élaborer des vaccins contre WNV. Des vaccins utilisant un plasmide avec de l'ADN exprimant des protéine E et prM de WNV a déjà passé la phase 1 en 2005. En plus, ils ont voulu refaire un second plasmide induisant une réponse immunitaire bien supérieure à celle de leur premier essai et tout aussi bien toléré par l'homme.

## **2. Dengue**

Concernant le vaccin pour DENV, c'est plus compliqué étant donné que le virus possède 4 sérotypes. Des chercheurs travaillent sur ce vaccin depuis des décennies et c'est seulement en 2015 que le premier vaccin est enregistré et autorisé par 11 pays pour être utilisé dans certaines zones endémiques. Les 11 pays ayant enregistré le vaccin sont : Mexique, Philippines, Brésil, Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Pérou, Indonésie, Thaïlande et Singapour.

Ce vaccin développé par Sanofi Pasteur, est un vaccin vivant atténué tétravalent qui porte le nom de Dengvaxia®. Il est composé d'une base du virus de la fièvre jaune avec des protéine prM et E de chaque sérotype.

Les essais cliniques de phase révèlent sur 30 000 enfants une efficacité de 66% et on remarque que l'efficacité contre le sérotype 2, DENV2, n'est que de 43%. De plus les hospitalisations inexplicables, pour des cas de Dengue sévère, d'enfants de moins de 9 ans vaccinés est en hausse par rapport aux enfants non vaccinés. C'est pourquoi le vaccin n'est pas recommandé aux enfants de moins de 9 ans.

Outre ce vaccin déjà commercialisé, il y a encore 5 vaccins en phase d'études cliniques.

Deux autres vaccins vivants atténués sont en phase 3 d'essai clinique : au Brésil pour l'un et en Asie et Amérique latine pour l'autre. Ils montrent des taux de séroconversion très prometteurs.

Le vaccin développé par GlaxoSmithKline est un vaccin inactivé purifié et tétravalent. Il est actuellement testé à Puerto Rico et aux Etats-Unis en phase 1.

Contrairement aux vaccins à base de recombinants chez WNV, les recombinants protéiniques ou à base de plasmide contenant de l'ADN ne se montrent guère efficaces dans l'induction d'une réponse immunitaire à grande échelle chez l'homme.

## **3. ZIKV**

Fort de l'expérience apportée depuis des décennies sur le travail d'élaboration de vaccins contre les virus WNV et DENV, la création des premiers vaccins contre le virus Zika a été plutôt rapide.

La première génération de vaccin créés est comme pour les autres obtenue à partir du virus que l'on a désactivé pour en faire un antigène : le vaccin désactivé.

Le Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), laboratoire de recherche biomédical du département de la défense américain a mis au point un vaccin purifié inactivé pour le virus Zika (ZPIV). En partenariat avec le NIAID, il est actuellement testé en phase 1 d'essai clinique. Des tests

réalisés en laboratoire sur des singes rhésus démontrent une efficacité de 100% d'immunisation des singes vaccinés. De plus, la majorité des singes vaccinés développe une modeste réaction cellulaire à l'inoculation du vaccin corrélé par l'augmentation de l'activité interféron [77].

Deux autres vaccins sont actuellement en phase 1. Ce sont des vaccins recombinants avec un ADN exprimant les protéines prM et E du virus Zika. Une étude réalisée avec les souches du virus Zika trouvé au Brésil démontre l'efficacité de ce vaccin par le fait qu'il induit un taux de séroconversion élevée et protège complètement les souris utilisées dans l'expérience [78].

Récemment, un nouveau type de vaccin a été mis en place par un groupe de recherche de l'université de Pennsylvanie, USA. Il s'agit d'un vaccin à ARN messager (ARN<sub>m</sub>). Le but est d'injecter directement cet ARN<sub>m</sub> dans l'organisme ce qui va induire automatiquement une traduction des protéines codées par cet ARN<sub>m</sub> c'est à dire des protéines prM et E.

La recherche pour trouver un vaccin efficace et ayant une sécurité suffisante est en bonne voie. Les efforts internationaux dans le partage d'informations et la collaboration dans la production de vaccins candidats permettront la mise sur le marché d'un vaccin assez rapidement. La première génération de vaccins pourrait être disponible d'ici 2 à 3 ans.

## **IX. Conclusion**

Malgré le fait que le virus Zika est connu depuis plus de 50 ans, il aura fallu attendre 2016 et la déclaration de l'OMS considérant le Zika comme une « urgence de santé publique internationale » pour en apprendre plus sur ce virus. En effet, cette mise en avant a permis aux équipes d'épidémiologistes, de virologues, d'entomologistes et autres équipes de chercheurs de se voir attribuer les moyens nécessaires pour faire avancer nos connaissances sur le sujet.

L'infection au virus Zika était connue comme asymptomatique dans la plupart des cas et ne causant qu'une légère fièvre accompagnée de myalgie ou arthralgie dans d'autres cas. C'est pourquoi lors des dernières épidémies ayant touché des populations bien plus grandes, avec des organismes de surveillance efficace, des complications graves ont été détectées et imputées à l'infection par le virus Zika. Chez les adultes, il est depuis, reporté des formes de complications neurologiques graves et exceptionnellement mortelles pour certains cas de syndrome de Guillain-Barré.

Mais ce qui a mis la communauté internationale en alerte c'est l'atteinte du développement des fœtus chez les mères enceintes ayant contracté une infection au virus Zika. Dans un premier temps, ce sont les cas de microcéphalies chez les nouveau-nés au Brésil qui inquiètent. Puis lors de recherches supplémentaires, les scientifiques découvrent que la diminution du périmètre crânien des nourrissons n'est qu'une complication parmi d'autres, qui sont regroupées aujourd'hui sous le terme de syndrome de Zika congénital, impactant la neurogenèse du fœtus.

Du fait de ces nouvelles complications et de la transmission directement interhumaine de cette arbovirose, la communauté scientifique est en alerte. Notamment les cellules interrégionales des agences régionales de santé pour communiquer et endiguer le plus rapidement possible toutes nouvelles épidémies.

Le rôle de l'ARS est essentiel dans la lutte contre les virus transmis par le moustique pour prendre les dispositions nécessaires à l'échelle régionale, et surtout à la sensibilisation des populations pour la lutte contre le moustique. C'est uniquement avec une prise de conscience individuelle en concert avec des actions à plus grande échelle, que la menace d'épidémie de maladies vectorielles transmises par les moustiques peut être diminuée.

Aujourd'hui nous en savons davantage sur le virus Zika. Il reste néanmoins des moyens de prévention spécifique à développer et des études à mener autant sur la physiopathologie du virus que sur l'impact des mesures prises pour éradiquer les vecteurs en cause.

Cependant plusieurs questions restent en suspens :

Quels vont être les conséquences à long terme d'une infection fœtale par le virus Zika chez ces enfants nés avec des complications neurologiques plus ou moins marquées ?

La disparition d'une population capable de transmettre un virus ne ferait-elle pas faire apparaître un nouveau modèle de contagion ?

Enfin, connaissant la capacité d'adaptation phénoménale des virus et de ses vecteurs à quoi peut-on s'attendre dans le futur ?

## Bibliographie

- [1] Andrew D. Haddow, Amy J. Schuh, Chadwick Y. Yasuda, Matthew R. Kasper, Vireak Heang, Rekol Huy et al. Genetic characterization of Zika virus strains : Geographic expansion of the Asian lineage. *Plos Negl Trop Dis*. Février 2012 ; 6 (2) : e1477
- [2] Oumar Faye, Caio C. M. Freire, Atila Iamarino, Ousmane Faye, Juliana Velasco C. de Oliveira, Mawlouth Diallo, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20<sup>th</sup> century. *Plos Negl Trop Dis*. Janvier 2014 ; 8 (1) e2636
- [3] F. N. Macnamara. Zika virus : a report on three cases of human infection during epidemic of jaundice in Nigeria. *Transaction of the Royal society of Tropical Medicine and Hygiene*. Mars 1954 ; 48 (2) : 139-145
- [4] D. I. H. Simpson. Zika virus infection in man. *Transaction of the Royal society of Tropical Medicine and Hygiene*. Juillet 1964 ; 58 (4) : 335-338
- [5] Tu-Xuan Nhan, Didier Musso. Emergence du virus Zika. *Virologie* 2015 ; 19 (5) : 225-235
- [6] Robert S. Lanciotti, Amy J. Lambert, Mark Holodniy, Sonia Saavedra, Leticia del Carmen Castillo Signor. CDC. Mai 2015 ; 22 (5) : 933-935
- [7] Mark R. Duffy, D.V.M., M.P.H., Tai-Ho Chen, M.D., W. Thane Hancock, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federate States of Micronesia. *N ENGL J MED*. 11 juin 2009 ; 360 (24) : 2536-2543
- [8] Goro Kuno, Gwong-Jen J. Chank, K. Richard Tsuchiya, Nick Karabatsos et C. Bruce Cropp. Phylogeny og the Genus Flavivirus. *J Virol*. Janvier 1998 ; 72 (1) : 73-83
- [9] basicmedicalkey. Flaviviridae. <https://basicmedicalkey.com/flaviviridae/>, consulté le 05/03/17
- [10] Anonyme. Comment le virus Zika infecte les cellules humaines. *Actualité scientifique IRD*. Juillet 2015 n°483
- [11] Hamel R, Dejarnac O, Wicht S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol* juin 2015 ; 89 :8880-8896
- [12] Manuel Perera-Lecoin, Laurent Meertens, Xavier Carnec et Ali Amara. Flavivirus entry receptors : an update. *Viruses* 2014 ; 6 : 69-88
- [13] Harnel R, Dejarnac O, Wicht S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertop N et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. 2015. *J Virol* ; 89 : 8880-8896
- [14] Brett D. Lindenbach, Heinz-Jürgen Thiel, Charles M. Rice. *Flaviviridae* : The viruses and their replication. *Fields virology*, 5th edition. 2007 : 1101-1152
- [15] Brett D. Lindenbach et Charles M. Rice. *Molecular biology of flaviviruses*. *Advances in virus research*. 2003 ; 59

- [16] Victor A. Kostyuchenko, Elisa X. Y. Lim, Shuijun Zhang, Guntur Fibriansah, Thiam-Seng Ng, Justin S.G. Ooi et al. Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature* 2016 : 1-6
- [17] Marieke Pingen, Michael A. Schmid, Eva Harris et Clive S. McKimmie. Mosquito biting modulates skin response to virus infection. *Trends in parasitology*, août 2017 : 33 (8) p645-657
- [18] Xuefeng Duan, Shihua Li, Gary Wong, Dongfang Wang, Haoyu Wang, Jiao Lu et al. Natural Killer cells are activated and play a protective role against Zika virus infection in mice. *Science Bulletin* 2017, doi : <http://dx.doi.org/10.1016/j.scib.2017.06.013> ,consulté le 05/03/17
- [19] Matthew T. Aliota, Dawn M. Dudley, Christina M. Newman, Emma M. Mohr, Dane D. Gellerup, Meghan E. et al. Heterologous protection against Asian Zika virus challenge in rhesus macaques. *BioRxiv* : juin 2016 ; doi : <http://dx.doi.org/10.1101/059592> ,consulté le 05/03/17
- [20] Hirsch AJ, Smith JL, Haese NN, Broeckel RM, Parkins CJ, Kreklywich C, et al. Zika virus infection of rhesus macaques leads to viral persistence in multiple tissues. *PLoS Pathog* 2017 : 13 (3) ; e1006219. doi :10.1371/journal.ppat.1006219
- [21] Barry Atkinson, Pasco Hearn, Babak Afrough, Sarah Lumley, Daniel Carter, Emma J. Aarons et al. Detection of Zika virus in semen. *CDC/Emerging Infectious Diseases* mai 2016 ; 22 (5) : 940
- [22] Jean Michel Mansuy, Marine Dutertre, Catherine Mengelle, Camille Fourcade, Bruno Marchou, Pierre Delobel et al. Zika virus : high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen. *Lancet* avril 2016 : 16 ; 405
- [23] Brian D. Foy, Kevin C. Kobylinski, Joy L. Chilson Foy, Bradley J. Blitvich, Amelia Travassos da Rosa, Andrew D. Haddow et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *CDC/Emerging Infectious Diseases* mai 2011 : 17 (5) ; 880-882
- [24] OMS, Fièvre de la vallée du Rift. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs207/fr>. Juillet 2017
- [25] O. Picone, C. Vauloup-Fellous, E. D'Ortenzio, C. Huissoud, G. Carles, A. Benachi et al. Infection par le virus Zika chez la femme enceinte. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jygn.2016.03.005>
- [26] 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.* 2014 : 19 (4) ; pii=20761
- [27] A. Valderrama, Y. Diaz, S. Lopez-Verges. Interaction of Flavivirus with their mosquito vectors and their impact on the human health in the Americas, *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.050>
- [28] G. W. A. Dick, S. F. Kitchen, A. J. Haddow. Zika virus isolations and serological specificity. *Tropical medicine and hygiene.* Septembre 1952 : 46 (5)
- [29] Assane Guèye Fall. Techniques de capture et d'identification des moustiques (Diptera : Culicidae) vecteurs de la fièvre de la vallée de Rift. Novembre 2013 à ISRA/LNERV, Dakar-Sénégal

- [30] IFMT-MS-Paludisme-Entomol-2007, [http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Entomologie\\_4-Moustiques\\_vecteurs.pdf](http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Entomologie_4-Moustiques_vecteurs.pdf) visité le 05/07/17
- [31] Faye O, Freir CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014 ; 8 : e2636
- [32] Benjamin M. Althouse, Kathryn A. Hanley, Mawlouth Diallo, Amadou A. Sall, Yamar Ba, Ousmane Faye et al. Impact of climate and mosquito vector abundance on sylvatic arbovirus circulation dynamics in Senegal. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2015 ; 92 (1) : 88-97
- [33] Moritz UG Kraemer, Marianne E Sinka, Kirsten A Duda, Adrian QN Mylne, Freya M Shearer, Christopher M Barker et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. Albopictus*. 30 juin 2015. *eLife* ; 4 : e08347. Doi :10.7554/eLife.08347
- [34] Illustration wikipedia, [https://fr.wikipedia.org/wiki/Aedes\\_aegypti](https://fr.wikipedia.org/wiki/Aedes_aegypti) visité le 05/07/17
- [35] Sylvie Mécharles, Cécile Herrmann, Pascale Poullain, Tuan-Huy Tran, Nathalie Deschamps, Grégory Mathon et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016 ; 387 : 1481
- [36] OMS, Maladie à virus Zika, Définitions de cas provisoires. 12 février 2016. WHO/ZIKV/SUR/16.1
- [37] Sara Salinas, Vincent Foulogne, Fabien Loustalot, Chantal Fournier-Wirth, Jean-Pierre Molès, Laurence Briant et al. Le virus Zika, l'émergence d'une menace. *Médecine/sciences* avril 2016 ; 32 (4) : 378-386
- [38] Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique. Virus Zika et femme enceinte ou en âge de procréer. Version 1.3 du 3 février 2016.
- [39] Henri-Pierre Mallet, Anne-Laure Vial, Didier Musso. Bilan de l'épidémie à virus Zika survenue en Polynésie Française entre octobre 2013 et mars 2014. De la description de l'épidémie aux connaissances acquises après l'évènement. *BEH* 20-21. 5 juillet 2016 : 367-373
- [40] Simon Cauchemez, Marianne Besnard, Priscilla Bompard, Thimotée Dub, Prisca Guillemette-Artur, Dominique Eyrolle-Guignot, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15 : a retrospective study. *Lancet* 2016 ; 387 : 2125-2132
- [41] M Besnard, D Eyrolle-Guignot, P Guillemette-Artur, S Lastère, F Bost-Bezeaud, L Marcelis, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill.* 2016 ; 21 (13) : pii=30181
- [42] Daniel Camus, Eric Caumes, Florence Fouque, Sophie Loos, Corinne Le Goaster, Isabelle Leparç-Goffart. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika, stratégie de surveillance épidémiologique, stratégie de diagnostic. Rapport juillet 2015 Haut conseil de la Santé Publique.
- [43] Pan American Health Organization / World Health Organization. Zika – Epidemiological Report. United States of America. Juin 2017.
- [44] Pan American Health Organization / World Health Organization. Zika – Epidemiological Update, 25 août 2017.

- [45] Camila Zanluca, Vanessa Campos Andrade de Melo, Ana Luiza Pamplona Mosimann, Glauco Igor Viana dos Santos, Claudia Nunes Duarte dos Santos, Kleber Luz. First report of autochthonous transmission of Zika in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Juin 2015 ; 110 (4) : 569-572
- [46] Anielly Ferreira-de-Brito, Ieda P Ribeiro, Rafaella Moraes de Miranda, Rosilainy Surubi Fernandes, Stéphanie Silva Campos, Keli Antunes Barbosa da Silva et al. First detection of natural infection of *Aedes aegypti* with Zika virus in Brazil and throughout South America. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Octobre 2016 ; 111 (10) : 655-658.
- [47] Pan American Health Organization / World Health Organization. Zika – Epidemiological Report Brazil, juin 2017.
- [48] Maria do Carmo Leal, Antônio Augusto Moura da Silva, Marcos Augusto Bastos Dias, Silvana Granado Nogueira de Gama, Daphne Rattner, Maria Elizabeth Moreira et al. Birth in Brazil : national survey into labour and birth. Reproductive Health 2012 ; 9 : 15
- [49] Pan American Health Organization / World Health Organization. Zika – Epidemiological Update, 16 juin 2016
- [50] Pascal Chaud, Andre Yébakima. Programme de surveillance d’alerte et de gestion des épidémies de Dengue (Psage Dengue) en Martinique. Version 1.2 du 10 juillet 2006
- [51] Ledrans Martine. Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, situation épidémiologique. Le point épidémiologique N°1 - 7 janvier 2016 au N°42
- [52] Ledrans Martine. Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, situation épidémiologique. Le point épidémiologique N°1 - 7 janvier 2016 au N°42 – 22 décembre 2016
- [53] Ledrans Martine. Surveillance du virus Zika dans les Iles du Nord, situation épidémiologique. Le point épidémiologique N°2 – 10 février 2017
- [54] Ledrans Martine. Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, situation épidémiologique. Le point épidémiologique N°42 – 22 décembre 2016
- [55] Ledrans Martine. Surveillance du Zika. Bulletin mensuel : Période du 21 novembre au 18 décembre 2016. Le point épidémiologique N°42 – 23 décembre 2016
- [56] Ledrans Martine. Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, situation épidémiologique. Le point épidémiologique du 17 mars 2016 - N°10
- [57] Ledrans Martine. Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane, situation épidémiologique. Le point épidémiologique du 22 décembre 2016 - N°42
- [58] Miao Xu, Emily M Lee, Zhexing Wen, Yichen Cheng, Wei-Kai Huang, Xuyu Qian et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing. Nature medicine 29 août 2016 ; doi :10.1038/nm.4184
- [59] OMS, médicaments utilisés en parasitologie deuxième édition, Genève 1997

- [60] Rengina Vorou. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide : what we know and what we should investigate. *International Journal of Infectious Diseases* 2016 ; 48 : 85-90
- [61] Eleonora Lupi, Christoph Hatz, Patricia Schlagenhauf. The efficacy of repellents against *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* and *Ixodes* spp. – A literature review. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2013 ; 11 : 374-411
- [62] Haut conseil de Sante Publique. Recommandations d'utilisation des répulsifs et biocides contre les moustiques. Version du 31/12/15
- [63] Ministère des affaires sociales et de la santé. Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères). Version du 1<sup>er</sup> mars 2016.
- [64] Société de médecine des voyages et Société Française de Parasitologie. Protection personnelle anti vectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et le tiques. 29 septembre 2010.
- [65] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Opportunité de permettre l'utilisation par dérogation de moustiquaires imprégnées à la deltaméthrine dans les départements français d'Amérique dans le contexte de l'épidémie de Zika. Le 12 février 2016.
- [66] Günter C. Müller, Amy Junnila, Jerry Butler, Vassiliy D. Kravchenko, Edita E. Revay, Robert W. Weiss et Yosef Schlein. Efficacy of the botanical repellents geraniol, linalool, and citronella against mosquitoes. *Journal of Vector Ecology*. Juin 2009 ; 34 (1) : 2-8
- [67] Patricia Boltz. Expositions aux spirales fumigènes anti-moustiques enregistrées dans la BNCI. Décembre 2009
- [68] Kandasamy Kalimuthu, Chellasamy Panneerselvan, Chi Chou, Li-Chun Tseng, Kadarkarai Murugan, Kun-Hsien Tsai et al. Control of dengue and Zika virus vector *Aedes aegypti* using predatory copepod *Megacyclops formosus* : Synergy with *hedygium coronarium*-synthesized silver nanoparticles and related histological changes in targeted mosquitoes. *Process Safety and Environmental Protection* 2017 ; 109 : 82-96
- [69] Ritchie SA, Rapley LP et Benjamin S, *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (*Bti*) provides residual control of *Aedes aegypti* in small containers. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 1053–1059.
- [70] Hertlein MB, Mavrotas C, Jousseume C, Lysandrou M, Thompson GD, Jany W et al. A review of spinosad as a natural product for larval mosquito control. *J Am Mosq Control Ass* 2010; 26:67–87.
- [71] Clarice Noleto Dias, Denise Fernandes Coutinho Moraes. Essential oils and their compounds as *Aedes aegypti* L. (Diptera : Culicidae) larvicides : review. *Parasitol Res*. 2014 ; 113 : 565-592
- [72] Baldacchino F, Caputo B, Chandre F, Drago A, della Torre A, Montarsi F, et al. Control methods against invasive *Aedes* mosquitoes in Europe : a review. *Pest Manag Sci* 2015 ; doi : 10.1002/ps.4044
- [73] Heverton Leandro Carneiro Dutra, Marcele Neves Rocha, Fernando Braga Stehling Dias, Simone Brutman Mansur, Eric Pearce Caragate et Luciano Andrade Moreira. *Wolbachia* blocks currently

circulating Zika virus isolates in Brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes. *Cell hosts & Microbe* juin 2016 ; 19 :771-774.

[74] Marcombe S, Darriet F, Tolosa M, Agnew P, Duchon S, et al. Pyrethroid resistance reduces the efficacy of space sprays for Dengue control on the island of Martinique (Caribbean). *PLoS Negl Trop Dis* ; 5 (6) : e1202. Doi : 10.1371/journal.pntd.0001202

[75] Bellini R, Medici A, Puggioli A, Balestrino F and Carrieri M, Pilot field trials with *Aedes albopictus* irradiated sterile males in Italian urban areas. *J Med Entomol* 2013; 50: 317–325.

[76] Iris Scherwitzl, Juthathip Mongkolsapaja et Gavin Screaton. Recent advances in human flavivirus vaccines. *Current Opinion in Virology* 2017 ; 23 : 95-101

[77] Peter Abbink, Rafael A. Larocca, Rafael A. De La Barrera, Christine A. Bricault, Edward T. Moseley, Michael Boyd et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* 2016 ; <http://science.sciencemag.org>. Consulté le 05/06/17

[78] Larocca R.A., Abbink P., Peron J.P.S., Zanotto P.M. de A., Lampietro M.J., Badamchi-Zadeh A. et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature* 2016. <http://dx.doi.org/10.1038/nature18952>

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2016/2017

**Nom : Bukowski**

**Prénom : Thomas**

**Titre de la thèse : Le virus Zika, retour sur les dernières épidémies**

**Mots-clés : Zika, moustique, arbovirus, microcéphalie, syndrome de Guillain-barré, insecticide, Brésil, Antilles, infection, immunité, vaccin**

---

**Résumé :**

**Le virus Zika n'est pas un nouveau virus, c'est un flavivirus transmis par une piqûre de moustique. Il est responsable de plusieurs épidémies de grandes ampleurs notamment en Amérique du Sud qui ont permis de détecter des complications graves jusqu'alors inconnues tel que le syndrome de Guillain-Barré ou le syndrome de Zika congénital. Suite à ces découvertes, l'épidémie de Zika a été reconnue comme une urgence de santé publique internationale en 2016. Dans cette thèse bibliographique, il va être relaté les connaissances sur le virus Zika et ses vecteurs, les moyens de lutte et une rétrospective sur les épidémies de 2015-2016.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Neut Christel, Docteur en Pharmacie, enseignant-chercheur habilité

**Assesseur(s) :** Carnoy Christophe, Docteur en Pharmacie, enseignant-chercheur habilité

**Membre(s) extérieur(s) :** Parent Nathalie, Pharmacien d'officine