



L'infection humaine par le virus Zika

F. MORINET¹

RÉSUMÉ

Le premier cas humain d'infection par le virus Zika a été rapporté par F.N. MacNamara en 1954 en Afrique de l'Ouest. Responsable de cas sporadiques, les premières épidémies sont survenues en 2007 en Micronésie, puis en 2013 en Polynésie française pour finir par atteindre le Brésil en 2015. Ce dernier est le pays d'Amérique du Sud le plus touché, ce qui pose des problèmes sanitaires quant au contrôle de cette épidémie ; c'est un véritable challenge pour le Brésil. Le virus Zika est un arbovirus transmis par un insecte vecteur au sein duquel il se multiplie, et jusqu'à présent, deux entités cliniques lui sont rattachées : le syndrome de Guillain-Barré et, pour la femme enceinte, la survenue de microcéphalie chez le fœtus. Compte tenu de ce « neurotropisme », il n'est pas exclu que, dans le futur, des cas de méningite ou de méningoencéphalite soient rapportés. Pour le moment, aucune contamination post-transfusionnelle n'a été notifiée. Le diagnostic virologique précoce repose sur la détection, par RT-PCR, de l'ARN génomique viral dans le sang et les urines ; plus tardivement, la sérologie, confirmée par le Centre National de Référence des Arbovirus, permet de relier la symptomatologie à une infection par le virus Zika. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement spécifique ni vaccin, même si les interférons α et γ inhibent la réplication virale *in vitro*.

MOTS-CLÉS : arbovirus, Zika, Guillain-Barré, grossesse, microcéphalie, diagnostic virologique, interféron.

I. - INTRODUCTION

Entre janvier 2014 et février 2016, 33 pays ont rapporté la transmission autochtone du virus Zika, tout particulièrement le Brésil, (entre 497 593 et 1 482 701 cas estimés), les autres pays étant la Colombie, le Venezuela, le Suriname, le Salvador, la Martinique, Hawaii et la Polynésie française ; en Afrique, le Cap-Vert est principalement touché avec environ 7 000 cas (1). Les États-Unis ont enregistré leurs premiers cas d'infection par le virus Zika, d'abord en Floride, tous les malades ayant voyagé antérieurement en Amérique du Sud, puis au Massachusetts chez un patient de retour du Costa Rica (2). Le risque d'arrivée en Europe de voyageurs infectés par ce virus augmente et des cas importés ont déjà été signalés par plusieurs nations (Organisation Mondiale de la Santé, 29 janvier 2016).

Cette revue a pour objectif de présenter les données les plus récentes relatives à l'épidémiologie et au pouvoir pathogène du virus Zika, détecté pour la première fois chez l'Homme en 1954 (3).

II. - ÉLÉMENTS DE VIROLOGIE

Le virus Zika fait partie de la famille des *Flaviviridae* et est transmis par des moustiques au sein desquels il se multiplie. Soixante-quinze % des flavivirus sont véhiculés par divers arthropodes, d'où leur qualificatif anglo-saxon d'*arthropod-borne virus* (arbovirus). Il est classique de distinguer trois entités parmi ces virus à ARN en fonction des manifestations cliniques qu'ils induisent chez l'Homme : ceux responsables de méningoencéphalite (par exemples, virus de l'encéphalite japonaise et de l'encéphalite à tiques), ceux à l'origine de fièvre hémorragique (virus de la fièvre jaune et de la dengue) et enfin ceux causant un syndrome associant fièvre-arthralgies-rash parmi lesquels

¹ Hôpital Saint-Louis, Pôle Biologie-Pathologie-Physiologie ; Université Paris Diderot.

figure le virus Zika. Celui-ci était responsable de cas sporadiques jusqu'à la survenue d'épidémies en Micronésie (2007) et en Polynésie française (2013). Sur le plan phylogénétique, il existe deux lignages majeurs, africain et asiatique.

L'infection humaine par le virus Zika résulte avant tout d'une piqûre par un moustique infecté, même si une transmission sexuelle a été parfois rapportée (4, 5) ; pour le moment, aucun cas consécutif à une transfusion sanguine n'a été décrit (6). Le premier isolement du virus Zika chez le moustique *Aedes africanus* a été rapporté en 1948 mais, avec le temps, le virus a été détecté par RT-PCR chez de nombreuses autres espèces de moustiques piquant l'Homme, notamment *Aedes aegypti*, et les autres primates (7). Comme pour le virus de la fièvre jaune, il n'est pas exclu que le virus Zika ait un cycle à la fois urbain et sylva-tique impliquant différentes espèces de moustiques ; la prudence s'impose donc.

Le diagnostic de l'infection repose sur la détection de l'ARN génomique par RT-PCR dans le sang et les urines. La virémie semble être de courte durée (3 à 5 jours) après l'apparition des symptômes, alors que le virus peut être décelé dans les urines pendant 10 jours. La recherche d'ARN viral dans la salive des nouveau-nés pourrait rendre service lorsqu'il existe des difficultés à effectuer une prise de sang (8). La mise en évidence du virus Zika par microscopie électronique peut se révéler utile sur les tissus fœtaux prélevés après autopsie (9).

Au-delà des dix jours qui suivent l'apparition des symptômes, la recherche d'IgM et d'IgG spécifiques est utile ; néanmoins, des réactions croisées avec le virus de la dengue existent. Si ce sérodiagnostic s'avère positif, il doit être confirmé par le Centre National de Référence des Arbovirus (Institut de Recherche Biomédicale des Armées-Hôpital d'Instruction des Armées Laveran - Marseille ; Dr I. Leparco-Goffart) (10).

Pour le moment, il n'existe pas de vaccin ni de traitement spécifique ; néanmoins, il a été rapporté récemment que la répllication du virus Zika *in vitro* dans des fibroblastes cutanés était inhibée par les interférons de type I (INF α) et II (INF γ) (11).

III. - ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION À VIRUS ZIKA

À ce jour, il se dégage deux entités cliniques : le syndrome de Guillain-Barré, dont l'incidence a été multipliée par 20 dans la population polynésienne lors de l'épidémie de 2013, et la survenue de microcéphalie au cours de l'épidémie qui a frappé l'Amérique du Sud, notamment le Brésil, en 2015.

La liaison du syndrome de Guillain-Barré à une infection par le virus Zika a été fondée sur la présence dans le sérum des malades d'IgM spécifiques (12). L'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse, traitement classique du syndrome de Guillain-Barré, a été

efficace (13). Le lien entre une infection à virus Zika lors de la grossesse et la survenue d'une microcéphalie devient de plus en plus convaincant. L'observation la plus récente vient d'être rapportée chez deux brésiliennes ayant présenté, pour l'une à la 18^e et pour l'autre à la 10^e semaine de grossesse, un rash associé à des myalgies et à de la fièvre (14). Le génome viral a été détecté par RT-PCR dans le liquide amniotique prélevé à 28 semaines d'aménorrhée, sans autre agent infectieux ; il convient de souligner que l'ARN du virus Zika n'a pas été décelé dans le sang ni dans les urines de ces deux femmes. Les deux souches étaient phylogénétiquement apparentées à celles isolées dans l'Asie-Pacifique. Les deux nouveau-nés ont manifesté une microcéphalie associée à une ventriculomégalie et à une hypoplasie du cervelet, et l'infection congénitale par le virus Zika a été formellement établie par la présence, dans leur sang et leur LCR, d'ARN et d'antigène viral ainsi que d'anticorps anti-viraux neutralisants (15). L'association d'anomalies oculaires à la microcéphalie mérite d'être confirmée (16). Pour les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, qui vivent dans des zones indemnes de virus Zika et partent dans des zones où il sévit, il faut se reporter à l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 28 juillet 2015 revu le 20 janvier 2016 (17). Il convient toutefois de nuancer la connexion entre l'infection par le virus Zika de la femme enceinte et la survenue d'une microcéphalie fœtale (18) à la lumière d'un récent rapport brésilien (19) : parmi les 4 783 cas de microcéphalie fœtale suspectée lors d'échographies abdominales réalisées chez des brésiliennes enceintes entre le milieu de l'année 2015 et janvier 2016, uniquement 404 ont été confirmés et seulement 17 ont été associés à une infection par le virus Zika.

IV. - LE PERSONNEL SOIGNANT EST-IL À RISQUE D'INFECTION NOSOCOMIALE À VIRUS ZIKA ?

Il est légitime de s'interroger sur le risque infectieux encouru par le personnel soignant les patients contaminés par le virus Zika. Les accidents d'exposition au sang (AES), dus principalement à la manipulation d'aiguilles concernent essentiellement les soins infirmiers (48 %) et les actes chirurgicaux (20,7 %). Les examens de laboratoire ne sont en cause que dans 1,4 % des AES et les blessures par des couteaux lors de la dissection de tissus sont les plus fréquentes (20). Les sages-femmes suivant les grossesses de femmes infectées par le virus Zika méritent une attention particulière. Il convient de se souvenir que, lors de l'épidémie à virus Ébola qui vient de sévir en Afrique de l'Ouest, 500 personnels de santé sont décédés dont un tiers de sages-femmes ; le manque de spécificité du tableau clinique de l'infection à virus Ébola chez la femme enceinte en est le principal responsable. Qu'en est-il pour le virus Zika ? Pour l'instant, il n'existe pas de ligne de conduite clairement définie, si ce n'est peut-être de suggérer un sérodiagnostic systématique chez toute femme enceinte résidant dans une contrée épidémique ou revenant d'un pays où l'épidémie à virus Zika sévit ?

V. - L'ÉPIDÉMIE À VIRUS ZIKA EST UN CHALLENGE POUR LE BRÉSIL

Le Brésil est classé par la Banque mondiale dans la tranche supérieure des pays à moyenne ressource comme ses voisins, la Colombie, l'Équateur, le Paraguay et le Pérou ; c'est une déception pour le Brésil, et celle-ci est majorée par le fait que ses rivaux, l'Argentine et le Venezuela, sont classés comme des pays à haute ressource (21). Très provocant est le livre de Patrice Bourdelais intitulé « Les épidémies terrassées. Une histoire de pays riches » (22) ; il faut donc comprendre que le Brésil sera considéré comme un pays riche s'il est capable d'enrayer l'épidémie à virus Zika ?

Un autre problème sociétal se pose à ce pays : l'interruption (médicale ?) de grossesse devant une microcéphalie détectée *in utero*, reliée de manière solide à une infection à virus Zika ; celle-ci est très discutée au Brésil et n'est appliquée que lorsqu'il y a eu viol ou devant un tableau d'anencéphalie (23). Ceci contraste avec le fait que les femmes brésiliennes jouissent d'une grande liberté pour la procréation médicalement assistée et la chirurgie esthétique (24). Face à ces deux attitudes, peut-on parler de « Biopouvoir » ? (25).

VI. - PERSPECTIVES

En dehors du challenge auquel est exposé le Brésil, l'épidémie à virus Zika nous rappelle qu'il faut être prudent quant à l'émergence ou la résurgence des épidémies virales. Au XX^e siècle, nous avons été confrontés au virus du SIDA ; parmi les principaux virus responsables d'épidémies au tout début du XXI^e siècle figurent les coronavirus, le virus du chikungunya, le virus *influenza* et le virus Ébola. Nous ne sommes pas à l'abri d'autres virus exotiques tels les arbovirus Alkhumura et Mayaro qui sévissent en Arabie Saoudite et le risque d'arrivée en Europe de voyageurs infectés par ce virus augmente. Des cas importés ont d'ailleurs été signalés dans plusieurs pays européens et en Amérique du Sud (26). À mon sens, les arboviroses constituent un difficile challenge pour les cliniciens, du fait le plus souvent d'une symptomatologie peu spécifique et de possibles multiples co-infections (27), ce qui renforce le rôle prépondérant des laboratoires de diagnostic et de référence en virologie.

Remerciements

Je tiens à remercier très vivement Madame le Docteur Isabelle Leparc-Goffart, responsable du Centre National de Référence des Arbovirus, pour la relecture soignée de cette revue.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Zwizwai R. Infection disease surveillance update. *Lancet Infect Dis* 2016 ; **16** : 157.
- (2) Chen LH. Zika virus infection in a Massachusetts resident after travel to Costa Rica: a case report. *Ann Intern Med* 2016 ; Feb 10. Doi: 10.7326/L16-0075.
- (3) MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954 ; **48** : 139-45.
- (4) Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, *et al.* Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 ; **65** : 120-1.
- (5) Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, *et al.* Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011 ; **17** : 880-2.
- (6) Pozzetto B, Garraud O. New viral risks in blood transfusion by 2016. *Transfus Clin Biol* 2016 ; **23** : 20-7.
- (7) Ayres CF. Identification of Zika virus vectors and implications for control. *Lancet Infect Dis* 2016 ; Feb 4. Pii: S1473-3099(16)00073-6. Doi: 10.1016/S1473-3099(16)00073-6.
- (8) Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015 ; **68** : 53-5.
- (9) Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovi M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, *et al.* Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016 ; Feb 10. [Epub ahead of print].
- (10) Ios S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Méd Mal Infect* 2014 ; **44** : 302-7.
- (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* 2015 ; **89** : 8880-96.