

Prise en charge médicale des personnes atteintes par le **virus Zika**

Collection
Avis et Rapports

Prise en charge médicale des personnes atteintes par le **virus Zika**

Le virus Zika est un arbovirus. La transmission est presque exclusivement vectorielle par les moustiques du genre *Aedes* qui sont également vecteurs de la dengue et du chikungunya.

Depuis 2007, des épidémies d'infections à virus Zika sont survenues en Micronésie, en Polynésie française, en Nouvelle-Calédonie et une épidémie, identifiée en mai 2015, sévit actuellement au Brésil.

Le HCSP fait le point des connaissances sur le virus Zika, les modalités de transmission, la situation épidémiologique, l'expression clinique des infections par ce virus et les moyens de diagnostic biologique.

Compte tenu de la présence des moustiques vecteurs et des flux de voyageurs, le HCSP a évalué le risque d'introduction de la maladie Zika et l'impact épidémique possible dans les départements français d'Amérique (DFA), à La Réunion, à Mayotte ainsi que dans les départements métropolitains où *Aedes albopictus* est implanté.

Le HCSP fait des recommandations en termes de stratégie de surveillance épidémiologique de la maladie Zika, de diagnostic biologique en distinguant les zones où co-circule le virus de la dengue, et de prise en charge des patients.

**Prise en charge médicale
des personnes atteintes par le virus Zika,
stratégie de surveillance épidémiologique,
stratégie de diagnostic**

Rapport

Juillet 2015

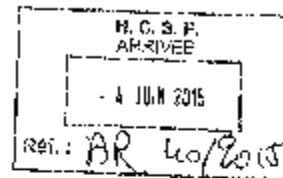
Ce rapport a été validé par le président du Haut Conseil de la santé publique le 28 juillet 2015.

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Introduction	7
2 - Le virus Zika	7
3 - L'épidémiologie des infections à virus Zika	8
3.1 - Vecteurs, modalités de transmission, présence du virus dans les liquides biologiques	8
3.1.1 - <i>Transmission vectorielle</i>	8
3.1.2 - <i>Transmission sexuelle</i>	8
3.1.3 - <i>Transmission par transfusion sanguine</i>	8
3.1.4 - <i>Transmission périnatale</i>	8
3.1.5 - <i>Présence du virus dans les liquides biologiques</i>	9
3.2 - Réservoir animal	9
3.3 - Historique des épidémies et répartition géographique	9
3.3.1 - <i>Epidémie sur l'île de Yap (Micronésie), 2007</i>	9
3.3.2 - <i>Epidémie en Polynésie française, novembre 2013 – février 2014</i>	9
3.3.3 - <i>Epidémies en Nouvelle-Calédonie, 2014 et 2015</i>	10
3.3.4 - <i>Epidémie au Brésil, 2015</i>	10
4 - L'expression clinique des infections par le virus Zika	11
5 - Les moyens de diagnostic biologique	12
5.1 - Diagnostic direct, détection du génome viral par RT-PCR	12
5.2 - Diagnostic indirect, détection d'anticorps IgM et IgG anti-Zika	13
6 - Thérapeutique	13
7 - Evaluation du risque de transmission	14
7.1 - Le risque d'introduction de la maladie Zika et l'impact épidémique possible dans les départements français d'Amérique	14
7.2 - Le risque d'introduction de la maladie Zika et de l'impact épidémique possible en métropole	14
7.3 - Le risque d'introduction de la maladie Zika et de l'impact épidémique possible dans les autres DOM : La Réunion, Mayotte	15
8 - Recommandations	15
8.1 - Une stratégie de surveillance épidémiologique de la maladie Zika	15
8.1.1 - <i>Objectifs</i>	15
8.1.2 - <i>La surveillance préconisée</i>	16
8.1.3 - <i>Un signalement</i>	16
8.1.4 - <i>Pour sa mise en œuvre</i>	16
8.2 - Une stratégie de diagnostic	17
8.2.1 - <i>Diagnostic simultané d'infections par les virus dengue, chikungunya et Zika</i>	17
8.2.2 - <i>Remarques générales quant aux difficultés spécifiques pour le diagnostic biologique</i>	17

8.3 - Une stratégie de prise en charge des patients	18
RÉFÉRENCES	19
GLOSSAIRE	23

SAISINE



DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Département des urgences sanitaires
Sous-direction de la prévention des risques infectieux

Paris, le

- 2 JUIN 2015

DGS/DUS/CORRUS/N° 15-22.46e

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Président
Haut Conseil de la Santé Publique

Objet : Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika

Le 14 mai 2015, le ministère de la santé du Brésil a confirmé publiquement la circulation autochtone du virus Zika dans les 2 États de Bahia et Rio Grande Norte (situés au Nord Est du Brésil). D'autres cas cliniquement compatibles ont été décrits dans 5 autres États ainsi qu'à Rio de Janeiro. Il s'agit donc de la première épidémie de Zika autochtone décrite au Brésil et sur le continent américain. Il existe un risque important de propagation dans les autres États du Brésil et dans d'autres pays ou territoires frontaliers, comme la Guyane, qui ont les mêmes vecteurs (*Aedes aegypti*) notamment avec une population naïve sur l'ensemble du continent.

Le retour d'expérience issu des épidémies liées au virus Zika, notamment en Nouvelle Calédonie ou en Polynésie française, objective l'intérêt de disposer de recommandations pour assurer la prise en charge médicale des patients atteints par ce virus.

Dans ce contexte, je souhaite pouvoir disposer d'un avis du HCSP pour la prise en charge médicale des patients atteints par le virus Zika : formes cliniques, indications du diagnostic biologique, prise en charge thérapeutique notamment des enfants, des femmes enceintes et des personnes âgées.

Je souhaite aussi pouvoir disposer, dans cet avis, d'une analyse de l'impact épidémiologique de cette maladie sur le territoire national en cas d'introduction du virus (département français d'Amérique, métropole) et de la stratégie de surveillance épidémiologique préconisée.

Je souhaite pouvoir disposer de ces éléments au plus tard pour le 30 juin 2015.

Mes services sont à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Je vous remercie de me tenir régulièrement informé de l'état d'avancement de ce dossier.

Le Directeur Général de la Santé,

Benoît VALLET

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Daniel CAMUS, HCSP-CMVI, président du groupe de travail

Eric CAUMES, HCSP-CMVI, président du CMVI

Florence FOUQUE, HCSP-CMVI

Sophie IOOS, InVS

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Isabelle LEPARC-GOFFART, CNR des Arbovirus, IRBA Marseille

Marie-Claire PATY, InVS

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration publique d'intérêt.

1 - Introduction

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu de la Direction générale de la santé le 2 juin 2015 une saisine relative à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika.

Il est demandé au HCSP de rendre un avis sur :

- la prise en charge médicale des patients atteints par le virus Zika : formes cliniques, indications du diagnostic biologique, prise en charge thérapeutique notamment des enfants, des femmes enceintes et des personnes âgées ;
- l'impact épidémique de cette maladie sur le territoire national en cas d'introduction du virus (départements français d'Amérique, métropole) et de la stratégie de surveillance épidémiologique préconisée.

2 - Le virus Zika

Le virus Zika appartient à la famille des *Flaviviridae* du genre *Flavivirus* comme ceux de la dengue et de la fièvre jaune. Ce virus appartient au sérocomplexe Spondweni. C'est un virus enveloppé, à ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb.

Les analyses phylogénétiques montrent qu'il existe deux lignages : un lignage Afrique qui se subdivise en deux sous-lignages et un lignage Asie [1,2].

Ce virus a été isolé pour la première fois d'un singe Rhésus en 1947 en Ouganda dans la forêt Zika. Ce virus a été isolé chez l'homme en 1952 en Ouganda et Tanzanie.

Le virus Zika, bien que découvert depuis longtemps et circulant en Asie et en Afrique a émergé récemment provoquant quatre grandes épidémies : en Micronésie sur l'île de Yap en 2007, en Polynésie française en octobre 2013, en Nouvelle Calédonie en janvier 2014 et au Brésil en mai 2015.

Ces quatre épidémies sont dues à des souches du lignage Asie et ont eu lieu dans des zones géographiques où le virus n'avait jamais circulé, donc au sein de populations immunologiquement naïves.

Pour ce virus comme pour la plupart des *Flavivirus*, il n'existe pas d'antiviraux, ni de vaccin. Ce virus est de classe 2¹ selon les réglementations française et européenne mais aussi américaine.

Il n'existe aucune donnée concernant les caractéristiques physico-chimiques et la sensibilité aux désinfectants du virus Zika. Cependant, un parallèle peut être réalisé avec les données établies pour les virus de la dengue qui appartiennent au même genre que le virus Zika². Les virus de la dengue sont inactivés par le phénol-guanidine isothiocyanate (TRIZOL® LS) et les sels chaotropiques (AVL Buffer), réactifs utilisés pour l'extraction de l'ARN. Ils sont également sensibles aux agents suivants : hypochlorite de sodium 1 % (eau de Javel), glutaraldéhyde 2 %, acide peracétique 2 %, éthanol 70 %, et peroxyde d'hydrogène 3-6 %. Ces virus sont sensibles à la chaleur humide (121°C au moins 15 minutes), à la chaleur sèche (160-170°C pendant 1 heure) et sont inactivés à pH3.

¹ Les agents biologiques sont classés en quatre groupes de risque en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent. La classe 2 (ou groupe 2) concerne les agents biologiques qui peuvent provoquer des maladies chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est peu probable. Il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.

² Le virus de la dengue appartient à la classe 3 selon les réglementations française et européenne et à la classe 2 selon les réglementations américaine et canadienne [3].

3 - L'épidémiologie des infections à virus Zika

3.1 - Vecteurs, modalités de transmission, présence du virus dans les liquides biologiques

La transmission du virus Zika est presque exclusivement vectorielle mais il existe d'autres voies possibles qui restent des événements très rares.

3.1.1 - Transmission vectorielle

La transmission vectorielle est réalisée par des moustiques appartenant à la famille des *Culicidae* et au genre *Aedes* (transmission sylvatique et urbaine) dont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* (transmission urbaine). D'autres espèces ont été décrites comme vecteurs secondaires et/ou sylvatiques telles que *Ae. polynesiensis*, *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*. Le vecteur *Ae. hensilli* de l'île de Yap a été retrouvé compétent pour le virus Zika en laboratoire [4]. Le virus est transmis aux arthropodes hématophages lors de leur repas sanguin. Le virus se multiplie chez l'hôte vecteur sans l'affecter et reste présent chez l'insecte durant toute sa vie puis est de nouveau transmis aux animaux réservoirs au repas suivant.

3.1.2 - Transmission sexuelle

Un cas de transmission sexuelle a été rapporté aux Etats-Unis. Un patient malade de retour du Sénégal a contaminé sa femme qui n'avait pas voyagé alors que le virus Zika n'est pas présent aux Etats-Unis [5]. Cette observation est cohérente avec la mise en évidence du génome viral et de particules infectieuses dans le sperme lors de l'épidémie du virus Zika en Polynésie française [6].

3.1.3 - Transmission par transfusion sanguine

Cette transmission n'a jamais été mise en évidence pour le virus Zika mais le risque ne peut être écarté.

Musso *et al.* rapportent 42 dons positifs sur 1 505 dons (soit 2,8 %) [7]. Cependant, l'analyse des résultats montre que seuls 28 dons sont positifs avec les deux tests de RT-PCR en temps réel décrits par Lanciotti *et al.* [8]. Or les auteurs recommandent de ne définir un échantillon positif que si les résultats des deux tests sont positifs. Ce point est également précisé dans une publication de Besnard *et al.* [9]. Sur cette base, les données sur les dons de sang en Polynésie française montrent donc une prévalence de dons positifs de 1,9 %. Cette étude sur les dons de sang révèle également que 74 % des patients infectés sont asymptomatiques. Ce résultat est proche de celui de 81 % décrit pour l'épidémie du virus Zika sur l'île de Yap [10]. La détection d'ARN viral dans le sang suggère que le virus détecté dans le sang pourrait être infectieux puisque du virus infectieux a été détecté dans trois dons sur 34 échantillons testés [7].

Aucune donnée de charge virale dans les dons de sang n'a été publiée permettant d'évaluer la charge virale chez les sujets asymptomatiques et pendant la période d'incubation avant l'apparition des symptômes.

Les données de diagnostic décrites dans le chapitre suivant montrent que la virémie est faible et furtive au moment de l'apparition des symptômes.

3.1.4 - Transmission périnatale

Lors de l'épidémie en Polynésie française, deux cas de transmission périnatale ont été décrits [9]. Les mamans et les enfants ont présenté des signes cliniques classiques d'infection par le virus Zika et la maladie a évolué favorablement. Le génome viral a été détecté dans le sang, les urines de la mère et du nouveau-né et aussi dans le lait maternel. Toutefois, les investigations réalisées n'ont pas permis de mettre en évidence du virus infectieux dans le lait (le virus n'a pas pu être isolé). L'infection des nouveau-nés est supposée s'être produite par voie transplacentaire ou lors de la délivrance. La transmission par le lait n'a pas été démontrée mais la question reste posée par analogie avec ce qui a été rapporté avec deux autres virus de la même famille : le virus de la dengue et le virus West-Nile [11,12].

A noter que ces transmissions périnatales pour le virus Zika ont été sans conséquence notable pour la santé des nouveau-nés.

3.1.5 - Présence du virus dans les liquides biologiques

En dehors du sang et du sperme, le génome viral a aussi été détecté dans la salive avec la même cinétique que celle du virus dans le sang [13]. Enfin le génome viral a été détecté dans les urines alors que le virus n'était plus détectable dans le sang et ceci deux à trois semaines après le début des signes cliniques [14].

3.2 - Réservoir animal

Ce virus a été isolé pour la première fois d'un singe Rhesus en 1947 en Ouganda [15].

Des anticorps anti-Zika ont été trouvés chez des primates en Afrique et en Asie, suggérant l'existence d'un cycle selvatique pour ce virus [16].

3.3 - Historique des épidémies et répartition géographique

La présence du virus a d'abord été mise en évidence à l'occasion de cas sporadiques, puis lors d'épidémies ou dans le cadre d'enquêtes de séroprévalence. Sa présence a été identifiée en Afrique (Sénégal, Ouganda, Nigeria, Côte d'Ivoire, Gabon, Tanzanie, Egypte, République centrafricaine, Sierra Leone...), en Asie (Cambodge, Inde, Indonésie, Malaisie, Pakistan, Philippines, Singapour, Thaïlande et Vietnam) et plus récemment en Océanie, dans le Pacifique (Micronésie/Yap, Polynésie française, Nouvelle-Calédonie, Iles Cook, Salomon, île de Pâques) [17-20]. Une épidémie, identifiée en mai 2015, sévit actuellement au Brésil (voir ci-dessous).

3.3.1 - Epidémie sur l'île de Yap (Micronésie), 2007

Seuls 14 cas humains avaient été décrits jusqu'en 2007, année où une épidémie à virus Zika a sévit à Yap, en Micronésie. La population de l'île de Yap est de 7 391 habitants (recensement de l'année 2000). Le signalement d'une épidémie de syndromes éruptifs avec conjonctivite et arthralgies, ne correspondant pas à de la dengue, a conduit à l'identification du virus Zika, lignage Asie, comme responsable de cette épidémie [8].

Une enquête réalisée du 1^{er} avril au 31 juillet 2007 a associé une recherche active de cas dans les structures de santé et une étude de séroprévalence en population générale (échantillon aléatoire de 200 foyers). La recherche active a identifié 185 cas cliniquement évocateurs de Zika et documentés biologiquement (RT-PCR ou sérologie) dans 9 des 10 municipalités de Yap. L'âge médian était de 36 ans. L'enquête de séroprévalence a estimé la prévalence des patients porteurs d'anticorps dans la population générale âgée de 3 ans et plus à 73 %, IC95 [68 %-77 %]. La proportion de patients asymptomatiques a été estimée à 81 %. Une étude entomologique réalisée en parallèle a rapporté la présence majoritaire d'*Ae. hensilli* dans de nombreux gîtes mais le virus Zika n'a pas pu être isolé chez le moustique [10].

3.3.2 - Epidémie en Polynésie française, novembre 2013 – février 2014

La Polynésie française est une collectivité d'outre-mer de la République française, composée de cinq archipels comprenant 118 îles dont 67 habitées. Sa population est de 268 270 habitants selon le recensement de 2012. Le 30 octobre 2013, alors que la Polynésie française était confrontée depuis plusieurs semaines à une épidémie de dengue due aux sérotypes 1 et 3, les autorités sanitaires ont identifié pour la première fois une épidémie de Zika, à la suite du signalement par plusieurs médecins de syndromes éruptifs subfébriles, différents des « syndromes dengue-like » habituels. L'épidémie qui a débuté sur les archipels de la Société, des Marquises et des Tuamotu a diffusé ensuite à l'ensemble des archipels [18,21]. Elle a duré d'octobre 2013 à avril 2014. Le bilan fait état de 8 750 cas cliniquement évocateurs rapportés par le réseau de médecins sentinelle conduisant à estimer à 32 000, le nombre de patients ayant consulté pour une infection attribuée au virus Zika (soit environ 11,5 % de la population). Sur 885 cas prélevés, 52 % ont été confirmés par RT-PCR. Environ 72 formes

sévères à type de manifestations neurologiques graves ont été notifiées. Parmi celles-ci, 42 syndromes de Guillain-Barré ont été diagnostiqués en trois mois (contre cinq par an habituellement). Cependant, l'imputabilité directe du virus Zika sur la survenue de ces formes sévères est encore en cours d'exploration. Aucun décès en lien avec l'infection n'a été rapporté [22].

Des cas d'infections à virus Zika ont été importés en Nouvelle-Calédonie, sur l'île de Pâques [23], au Japon [24], en France métropolitaine (Leparç-Goffart, communication personnelle) et en Norvège [25] à partir de l'épidémie en Polynésie française.

Une transmission locale s'est ensuite développée en Nouvelle-Calédonie, sur les îles Cook et sur l'île de Pâques.

3.3.3 - Epidémies en Nouvelle-Calédonie, 2014 et 2015

Une première épidémie à virus Zika s'est développée en Nouvelle-Calédonie de janvier à août 2014, à la suite de cas importés de Polynésie française (fin novembre 2013) ; 1 400 cas ont été confirmés par RT-PCR [23,26]. Le virus Zika détecté appartenait au lignage Asie [26].

En janvier 2015, une reprise de circulation du virus a été mise en évidence, la situation devenant épidémique en mai 2015. Au 12 juin 2015, 111 cas autochtones ont été confirmés biologiquement depuis janvier 2015 [27].

3.3.4 - Epidémie au Brésil, 2015

En mai 2015, le ministère de la santé brésilien a informé la communauté internationale de la circulation autochtone du virus Zika dans les Etats de Bahia et Rio Grande do Norte (situés au nord-est du Brésil). Seize cas avaient été confirmés par le laboratoire de référence Evandro Chagas (8 cas pour Bahia et 8 cas pour le Rio Grande Norte).

Ces identifications faisaient suite à de nombreux signalements de fièvre éruptive émanant de sept Etats du nord-est du Brésil : Bahia, Maranhão, Piauí, Pernambouc, Rio Grande do Norte, Sergipe et Paraíba depuis février 2015 (Cf. carte). Au 29 avril 2015, un total de 6 807 cas suspects avait été rapporté.

Le 15 juillet 2015, l'extension géographique de l'épidémie liée au virus Zika était confirmée dans douze Etats : Roraima, Alagoas, Bahia, Para, Rio Grande do Norte, Rio de Janeiro, Maranhão, São Paulo, Pernambuco, Ceará, Paraíba et Paraná (Cf. carte). Ces Etats sont répartis sur l'ensemble du pays, hormis l'ouest et le nord-ouest. Au moins 34 cas ont été confirmés par le laboratoire de référence Evandro Chagas. L'Etat d'Amapa, frontalier avec la Guyane française n'a pas déclaré de cas à ce jour.

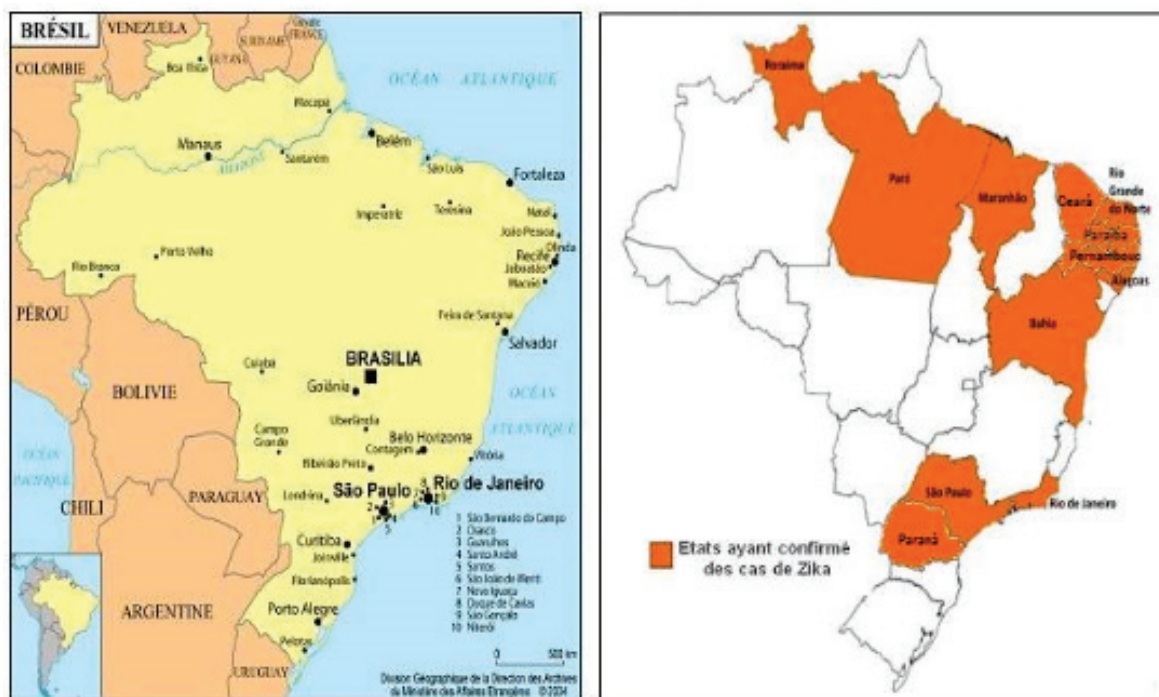


Fig. 1 - Carte générale du Brésil et Etats ayant rapporté des cas confirmés de Zika au 15 juillet 2015
(Source : Ministère des affaires Etrangères-France et Ministerio Saude Brazil)

Les premiers cas diagnostiqués ont été décrits dans deux articles publiés en mai et juin 2015. La souche isolée appartient au lignage Asie [28,29].

Le système de surveillance mis en place vise à la détection de l'émergence du virus dans les Etats jusqu'alors indemnes, ainsi qu'à la détection de formes atypiques. Les cas sévères présentant des symptômes neurologiques sont également testés.

La circulation concomitante des virus de la dengue et du chikungunya dans ces Etats du Brésil complique le diagnostic clinique et biologique. La dengue étant de la même famille que le virus Zika – *Flaviviridae*, genre *Flavivirus* - les tests sérologiques sont sujets à des réactions croisées importantes.

Il s'agit de la première épidémie de virus Zika décrite au Brésil et sur le continent américain

4 - L'expression clinique des infections par le virus Zika

La maladie est mal connue [19,30]. La première épidémie d'importance (185 cas) a été décrite en 2007 dans les îles de Yap en Micronésie [10]. Entre l'épidémie de Polynésie française (Pf) en novembre 2013-mars 2014 et celle de Yap, très peu de cas ont été rapportés. Des cas ont de nouveau été rapportés depuis le début de l'épidémie au Brésil [29].

La maladie apparaît être asymptomatique dans 74 à 81 % des cas [7,10]. L'étude de la séroprévalence chez les donneurs de sang pendant l'épidémie en Polynésie française a montré que 74 % des donneurs séropositifs n'avaient pas été symptomatiques [7].

La durée d'incubation varie de 3 à 12 jours [30].

Les formes symptomatiques sont caractérisées par un syndrome pseudo grippal et une éruption cutanée diffuse. Dans l'expérience de l'épidémie de Polynésie française (297 cas), le principal signe clinique était un exanthème maculo-papuleux (92 %) [22]. Il avait été auparavant bien décrit, par un médecin malade, comme une éruption cutanée érythémateuse d'évolution descendante, du visage aux extrémités des membres, prédominant au tronc, et prurigineuse [31]. Les autres signes décrits dans cette épidémie étaient : asthénie (78 %), fièvre ou plutôt fébricule (72 %), arthralgies (65 %), céphalées, possiblement rétro-orbitaires

(46 %), myalgies (44 %), conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale (63 %) et, plus tardivement œdème des extrémités (47 %) [22]. La fièvre apparaît peu élevée et transitoire.

Dans l'épidémie de Yap la durée médiane de l'exanthème était de 6 jours (2-14 jours) et celle des arthralgies de 3,5 jours (1-14 jours) [10]. La persistance de douleurs articulaires est néanmoins à surveiller car elles peuvent se prolonger jusqu'à 21 jours chez un patient ainsi que rapporté dans l'étude préliminaire au Brésil [28,29].

La gravité n'est pas immédiate mais plutôt liée à la survenue de complications neurologiques, dont 42 cas de syndromes de Guillain-Barré (SGB) rattachés sur le plan temporel à l'épidémie de virus Zika en Polynésie française [22]. Seul un cas de SGB post-Zika a été publié à ce jour [32]. Le SGB survient de 2 à 23 jours après un syndrome viral du type virus Zika. La durée médiane d'hospitalisation a été de 11 jours ; 10 patients ont été hospitalisés en réanimation pendant une durée de médiane de 45 jours. D'autres complications auto-immunes (purpura) ou neurologiques (encéphalite, myélite, névrite optique, méningo-encéphalite) possiblement liées au virus Zika ont été décrites [22].

Il n'y a pas de données biologiques précises, faute d'investigation chez un grand nombre de patients. Néanmoins, la leucopénie et la thrombopénie semblent absentes ce qui différencierait, dans une certaine mesure, le Zika du chikungunya et de la dengue [30,33].

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres causes d'exanthème fébrile dont les principales, dans un contexte tropical, sont la dengue, le chikungunya et la leptospirose, auxquelles il faut ajouter les étiologies plus cosmopolites comme la rougeole, la mononucléose infectieuse, la rubéole, et d'autres causes moins fréquentes d'exanthème [33].

5 - Les moyens de diagnostic biologique

Les moyens de diagnostic biologique restent classiques avec un diagnostic direct par détection du génome viral par RT-PCR et un diagnostic indirect par détection des anticorps.

5.1 - Diagnostic direct, détection du génome viral par RT-PCR

Il n'existe aujourd'hui aucun kit diagnostique pour la détection du génome viral disposant d'un marquage CE. Il existe deux techniques décrites dans la littérature de RT-PCR en temps réel spécifiques pour le virus Zika et utilisées pour le diagnostic [8,34]. La technique développée par Lanciotti nécessite de réaliser deux investigations différentes qui doivent être toutes deux positives pour confirmer la détection de génome du virus Zika. Le Centre national de référence des arbovirus (IRBA) a aussi développé un test de détection du génome du virus Zika spécifique, mais sa sensibilité varie en fonction du lignage. Le système est plus sensible pour le lignage Asie que pour le lignage Afrique.

Pour de nombreuses arboviroses la détection du génome viral dans les prélèvements précoces est un réel atout pour le diagnostic, de par la charge virale lors de la virémie et du fait de sa durée dans le temps. Pour le virus Zika, les données de la littérature sur le diagnostic de patients lors des épidémies récentes montrent que la virémie lors de l'infection par le virus Zika est faible en charge virale et courte [13,14].

Le virus peut être détecté dans le sérum jusqu'à 3 à 5 jours après l'apparition des premiers symptômes. De même, il a été montré lors de l'épidémie de Polynésie française que le virus peut être présent dans la salive et ainsi être détecté par RT-PCR mais il n'est pas présent plus longtemps que dans le sang et la charge virale n'est pas connue [13]. Les données les plus intéressantes pour le diagnostic direct, sont celles obtenues lors de l'épidémie de Nouvelle-Calédonie montrant que le génome viral peut être détecté dans les urines, avec une charge virale plus élevée que dans le sang et une présence au moins jusqu'à 10 jours après le début des symptômes [14].

Il faut cependant prendre en compte le fait que toutes les données de la littérature présentées dans ce chapitre reposent sur des tests réalisés sur un nombre relativement restreint de patients.

5.2 - Diagnostic indirect, détection d'anticorps IgM et IgG anti-Zika

Aujourd'hui, il n'existe aucun kit sérologique (immunofluorescence, Elisa ou test rapide) commercialisé et disposant d'un marquage CE. La technique Elisa développée par le Centre national de référence des arbovirus (IRBA) et utilisant pour antigène du virus précipité et inactivé, permet de détecter des IgM et IgG anti-Zika. Ces anticorps peuvent présenter des réactions croisées avec d'autres anticorps dirigés contre les *Flavivirus* dont le virus de la dengue. Ce problème de réaction croisée ne se pose pas avec les infections par le virus chikungunya qui appartient à une autre famille, *Togaviridae*, genre *Alphavirus*). La spécificité des anticorps détectés par Elisa peut être déterminée par une technique de séroneutralisation, technique lourde non réalisable en diagnostic de routine.

En conséquence, en cas d'émergence du virus Zika dans une zone où le virus de la dengue est endémique, la sérologie ne pourra pas permettre de différencier une infection par le virus de la dengue d'une infection par le virus Zika.

6 - Thérapeutique

Il n'existe pas de traitement spécifique ou de vaccin [19,30] actifs sur les virus Zika.

Le traitement est symptomatique, antalgique sans recours aux anti-inflammatoires tant qu'une dengue n'a pas été éliminée puisqu'une circulation concomitante des deux virus dans un même territoire est possible.

Il n'y a pas de spécificité thérapeutique pour l'enfant, les personnes âgées ou la femme enceinte chez lesquels le traitement sera symptomatique.

Au total, les éléments disponibles à ce jour, peuvent se résumer de la manière suivante :

- le virus Zika, proche des virus de la dengue et de la fièvre jaune, a provoqué plusieurs épidémies dans le monde, notamment depuis 2007 ;
- la transmission est presque exclusivement vectorielle par les moustiques du genre *Aedes* qui sont également vecteurs de la dengue et du chikungunya ; il existe de plus une transmission sylvatique confirmée en Afrique, et fortement suspectée en Asie qui rend le virus endémique dans ces zones et donc impossible à éradiquer ;
- une épidémie d'importance s'est déclarée au Brésil en 2015 ;
- la maladie est mal connue mais dans toutes les épidémies recensées, elle s'est caractérise par :
 - une proportion importante de cas asymptomatiques ;
 - une morbidité moins marquée que celle de la dengue ou du chikungunya mais l'observation d'une fréquence inhabituelle de complications neurologiques à type de syndrome de Guillain-Barré, incite à une vigilance spécifique en cas d'épidémie par le virus Zika ;
 - une absence de mortalité directe ;
 - une difficulté à la diagnostiquer cliniquement, notamment lorsque coexistent d'autres arboviroses ;
 - une difficulté à la diagnostiquer biologiquement car :
 - le diagnostic direct par RT-PCR se heurte à une virémie de courte durée (la virurie est toutefois de plus longue durée) ;
 - le diagnostic indirect par recherche d'anticorps se heurte à l'existence de réactions croisées avec le virus de la dengue. La technique de séroneutralisation améliore la spécificité mais sa technicité est trop complexe pour une mise en œuvre en diagnostic de routine.
 - il n'existe pas de kit diagnostique commercialisé ;
- **il n'existe qu'une thérapeutique symptomatique ; il n'y a pas de vaccin disponible.**

7 - Evaluation du risque de transmission

7.1 - Le risque d'introduction de la maladie Zika et l'impact épidémique possible dans les départements français d'Amérique

Les conditions pour une transmission autochtone du virus Zika sont réunies dans les Départements français d'Amérique (DFA). Le moustique *Ae. aegypti*, vecteur du virus Zika, impliqué dans l'épidémie brésilienne (et vecteur principal de la dengue et du chikungunya) est implanté et abondant dans ces départements où la dengue est endémique et où une épidémie de chikungunya a sévi de 2013 à 2015 [35].

Les flux de voyageurs entre les DFA et les zones actuelles de circulation du virus Zika au Brésil rendent probable l'entrée d'un patient virémique pour le virus Zika, qui pourrait être à l'origine d'une transmission locale. C'est non seulement le cas pour le département de la Guyane où existe une circulation transfrontalière avec le Brésil mais également le cas pour les îles antillaises.

Au regard de ces éléments, le risque de transmission du virus Zika dans les DFA est élevé et concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant.

Il existe un dispositif de surveillance de la dengue et du chikungunya dans chacun de ces territoires, faisant partie intégrante des Plans de surveillance d'alerte et de gestion des épidémies (PSAGE) dengue et PSAGE chikungunya [36].

Il n'existe pas actuellement de dispositif de surveillance du virus Zika dans les DFA.

7.2 - Le risque d'introduction de la maladie Zika et de l'impact épidémique possible en métropole

Les conditions pour une transmission autochtone du virus Zika en métropole sont réunies, dans les départements où le moustique vecteur est présent. Le moustique *Ae. albopictus*, est un vecteur démontré des virus de la dengue, du chikungunya et du lignage africain du virus Zika [17] et il est compétent pour le lignage asiatique [37]. Il est implanté en métropole depuis 2004 et s'y étend. Sa période d'activité s'étend de mai à novembre. En juin 2015, il était implanté dans 20 départements métropolitains³.

Les flux de voyageurs entre la métropole et le Brésil rendent possible l'arrivée d'une personne virémique pour le virus Zika dans les départements où *Ae. albopictus* est implanté. Le risque serait accru en cas de transmission autochtone dans les DFA. Le trafic de voyageurs entre la France métropolitaine et les DFA est important, avec plus de deux millions et demi de passagers aériens (chiffres 2013).

Un dispositif de surveillance renforcée du chikungunya et de la dengue est mis en œuvre chaque année de mai à novembre dans les départements où *Ae. albopictus* est implanté. Il fait partie intégrante du « Guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole » piloté par le ministère chargé de la santé [38].

Ce dispositif a permis de documenter l'impact en métropole des épidémies survenues dans les DFA. En 2010, alors que sévissait une épidémie de dengue dans les Antilles : 171 cas importés de dengue ont été identifiés dans les sept départements métropolitains où *Ae. albopictus*, était implanté, pendant sa période d'activité. De mai à novembre 2014, pendant l'épidémie de chikungunya dans les DFA, 454 cas importés de chikungunya ont été identifiés dans les 18 départements métropolitains où *Ae. albopictus* était implanté alors qu'il avait été au maximum de 6 les années précédentes. La courbe d'évolution du nombre de cas importés a

³ Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence, Var, Haute-Corse, Corse-du-Sud, Bouches-du-Rhône, Vaucluse, Gard, Hérault, Aude, Pyrénées-Orientales, Haute-Garonne, Gironde, Lot-et-Garonne, Drôme, Ardèche, Isère, Rhône, Savoie et Saône-et-Loire.

suivi celle de l'épidémie dans les DFA [39]. La quasi-totalité de ces cas provenaient des DFA (87 %).

Ce dispositif a aussi permis d'identifier plusieurs épisodes de transmission autochtone de dengue et de chikungunya, majoritairement en août et septembre. En septembre 2010, deux cas autochtones de dengue sont survenus à Nice et deux cas autochtones de chikungunya à Fréjus. En octobre 2013, un cas de dengue a été identifié près d'Aix-en-Provence. En août et septembre 2014, quatre cas de dengue ont été identifiés à Aubagne et Toulon. Enfin, un foyer de 11 cas confirmés de chikungunya est survenu dans l'agglomération de Montpellier entre août et octobre 2014 [40].

Le risque de transmission du virus Zika dans les départements métropolitains où *Ae. albopictus* est implanté à sa période d'activité de mai à novembre, est réel, notamment en cas de circulation du virus dans les DFA. Il concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant.

7.3 - Le risque d'introduction de la maladie Zika et de l'impact épidémique possible dans les autres DOM : La Réunion, Mayotte

Les conditions pour une transmission autochtone du virus Zika sont réunies à La Réunion et Mayotte où les vecteurs sont implantés et actifs toute l'année. *Ae albopictus* est implanté à La Réunion et Mayotte. *Ae aegypti* est aussi implanté à Mayotte.

Les flux de voyageurs avec les îles de La Réunion et Mayotte, notamment en provenance des DFA et de Nouvelle-Calédonie rendent possible l'arrivée d'un patient virémique pour le virus Zika.

Le risque de transmission du virus Zika à La Réunion et Mayotte est réel, notamment en cas de circulation du virus dans les DFA. Il concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant.

Il existe déjà un dispositif de surveillance de la dengue et du chikungunya à La Réunion et Mayotte, dans le cadre des « plans Orsec départementaux de lutte contre la dengue et le chikungunya » de La Réunion et Mayotte⁴.

8 - Recommandations

8.1 - Une stratégie de surveillance épidémiologique de la maladie Zika

8.1.1 - Objectifs

La proportion importante de cas pauci et asymptomatiques et la fréquente bénignité du tableau clinique rendent peu vraisemblable l'identification du premier cas autochtone. Les objectifs de cette surveillance seront de :

- Selon la situation entomologique
 - soit éviter l'instauration d'un cycle de transmission autochtone ou d'en limiter l'ampleur en guidant des mesures de lutte antivectorielle (LAV) autour des cas importés et des cas autochtones ;
 - soit limiter les conséquences d'une circulation ou d'une épidémie de Zika en orientant les mesures de prévention et de LAV.

⁴ http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Actualites/orsec/DP_ORSEC.pdf
http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Actualites/Dengue_Mayotte/2014/DP_dengue_mayotte_26042014.pdf

- En cas d'épidémie
 - identifier d'éventuelles formes graves et des complications telles que le syndrome de Guillain-Barré (et autres manifestations neurologiques ou immunologiques) et documenter la clinique et la gravité de l'infection à virus Zika ;
 - suivre les tendances spatio-temporelles du virus Zika et être en mesure de déclarer la fin de la l'épidémie ;
 - distinguer une co-circulation de chikungunya, de dengue et de virus Zika et suivre les tendances des trois arboviroses.

8.1.2 - La surveillance préconisée concerne :

- Les cas importés.
- Les cas groupés autochtones de Zika.

Définition de cas à visée de surveillance épidémiologique :

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

8.1.3 - Un signalement des cas suspects d'infection par le virus Zika à la plateforme régionale de veille et d'urgences sanitaires de l'ARS

L'hypothèse forte de lien entre l'infection à virus Zika et syndromes de Guillain-Barré soulevée lors de l'épidémie en Polynésie française devra impliquer de rechercher le diagnostic d'infection par le virus Zika dans la démarche étiologique de syndromes de Guillain-Barré (SGB). Toutefois, le diagnostic biologique de l'infection ne pouvant, dans ce cas, reposer que sur la sérologie il sera difficile d'établir une relation Zika-SGB dans les zones endémo épidémiques de dengue comme les DFA.

Malgré les difficultés mentionnées ci-dessus, il sera cependant nécessaire, en cas d'épidémie de Zika, de mettre en place une surveillance des SGB et/ou de réaliser des études spécifiques.

8.1.4 - Pour sa mise en œuvre, le dispositif de surveillance du virus peut prendre appui sur les dispositifs déjà mis en place pour la surveillance des arboviroses dans les différents départements (dans le cadre des PSAGE dans les DFA, plan Orsec à La Réunion et Mayotte⁵, plan antidissémination du chikungunya et de la dengue en métropole).

⁵ http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Actualites/orsec/DP_ORSEC.pdf
http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Actualites/Dengue_Mayotte/2014/DP_dengue_mayotte_26042014.pdf

8.2 - Une stratégie de diagnostic

Au vu des données de la littérature, pour le diagnostic des infections par le virus Zika, la stratégie suivante est recommandée.

8.2.1 - Diagnostic simultané d'infections par les virus dengue, chikungunya et Zika

➤ Dans les départements où la dengue est endémique :

- **prélèvement de sérum** pour le diagnostic des infections de la dengue et du chikungunya en suivant la stratégie de diagnostic nationale : détection du génome viral par RT-PCR de J0 à J7 après la date de début des signes et détection des IgM et des IgG à partir de J5.
Ce prélèvement servira aussi à la recherche du génome viral Zika dans les 5 jours qui suivront l'apparition des symptômes en complément des analyses réalisées sur les urines.
- **prélèvement d'urines** jusqu'à J10 après le début des signes cliniques pour une recherche du génome du virus Zika par RT-PCR.

Remarque : la recherche d'anticorps dans le sérum ne pourra pas permettre de différencier entre une infection par le virus de la dengue et le virus Zika.

➤ Dans les départements où la dengue ne circule pas

- **prélèvement de sérum** pour le diagnostic des infections de la dengue et du chikungunya en suivant la stratégie de diagnostic nationale : détection du génome viral par RT-PCR de J0 à J7 après la date de début des signes et détection des IgM et des IgG à partir de J5.
Sur ce sérum une recherche des IgM et IgG anti-Zika pourra être réalisée.
Ce prélèvement servira aussi à la recherche du génome viral Zika dans les 5 jours qui suivront l'apparition des symptômes en complément des analyses réalisées sur les urines ;
- prélèvement d'urines jusqu'à J10 après le début des signes cliniques pour une recherche du génome du virus Zika par RT-PCR.

La population dans les départements où la dengue ne circule pas est en grande majorité immunologiquement naïve. Donc, en plus du diagnostic direct sur les urines et le sang, un diagnostic indirect par la recherche d'IgM et d'IgG anti-Zika pourrait être opportun. La cinétique d'apparition des anticorps étant peu décrite dans la littérature, cette recherche d'anticorps pourrait être réalisée sur le sérum quel que soit la date du prélèvement.

8.2.2 - Remarques générales quant aux difficultés spécifiques pour le diagnostic biologique

Plusieurs difficultés sont prévisibles en lien avec la prise en charge ambulatoire des patients et le recours probable aux laboratoires de biologie médicale alors que le diagnostic n'est disponible qu'auprès du CNR Arbovirus et ses deux laboratoires associés :

- L'organisation de l'acheminement des prélèvements.
- Une délocalisation du diagnostic impliquerait de résoudre ces questions d'acheminement des prélèvements, ainsi que les questions de transfert technologique et de financement.
- Le CNR Arbovirus et ses deux laboratoires associés ont des capacités et des moyens financiers limités pour faire face à un afflux important de prélèvements.
- Seul le laboratoire du CNR de l'IRBA Marseille dispose actuellement des ressources biologiques pour réaliser la détection des IgM et IgG anti-Zika.

8.3 - Une stratégie de prise en charge des patients

Compte tenu du manque de connaissances sur la maladie mais des similitudes épidémiologiques et cliniques avec d'autres arboviroses, il est recommandé de transposer, pour l'instant, les « Recommandations nationales sur la prise en charge du chikungunya » [41] y compris les mesures pour la prévention de la dissémination à l'entourage. Tout malade présentant une maladie à virus Zika suspectée ou confirmée doit être isolé pendant la période fébrile sous moustiquaire ou dans un local avec fenêtres fermées, afin d'éviter la contamination de nouveaux moustiques vecteurs.

Ces données sont susceptibles d'évoluer en fonction des connaissances et de la situation épidémiologique.

RÉFÉRENCES

- [1] Haddow AD, *et al.* Genetic characterization of zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6: 1477.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289602/pdf/pntd.0001477.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [2] Faye O, *et al.* Molecular evolution of zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(1): e2636. doi: 10.1371/journal.pntd.0002636. eCollection 2014.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888466/pdf/pntd.0002636.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [3] Public Health Agency of Canada, Dengue fever virus (DEN 1, DEN 2, DEN 3, DEN 4) - Pathogen Safety Data Sheet.
Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds50e-eng.php#footnote18> (consulté le 8/07/2015).
- [4] Ledermann JP. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(10):e3188. doi: 10.1371/journal.pntd.0003188
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191940/pdf/pntd.0003188.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [5] Foy BD, *et al.* Probable non-vector-borne transmission of zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.*, 2011, 17: 880.
Disponible sur <http://dx.doi.org/10.3201/eid1705.101939> (consulté le 8/07/2015).
- [6] Musso D, *et al.* Potential sexual transmission of zika virus. *Emerg Infect Dis.*, 2015, 21: 359.
Disponible sur <http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141363> (consulté le 8/07/2015).
- [7] Musso D, *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.: 20761.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761> (consulté le 8/07/2015).
- [8] Lanciotti RS, *et al.* Genetic and serologic properties of zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.*, 2008, 14:1232.
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287_article (consulté le 8/07/2015).
- [9] Besnard M, *et al.* Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014, 19(13): 20751.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751> (consulté le 8/07/2015).
- [10] Duffy MR, *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.*, 2009, 360: 2536.
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805715> (consulté le 8/07/2015).
- [11] Barthel A, *et al.* Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis.* 2013; 57(3): 415-17.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/57/3/415.long> (consulté le 8/07/2015).
- [12] Center for Disease Control and prevention. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding--Michigan, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51(39): 877-78.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5139a1.htm> (consulté le 8/07/2015).
- [13] Musso D. *et al.* Detection of zika virus in saliva. *J Clin Virol.* 2015; 68: 53.

- [14] Gourinat AC, *et al.* Detection of zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.*, 2015; 21: 84.
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-0894_article (consulté le 8/07/2015).
- [15] Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep; 46(5): 509-20.
- [16] Wolfe ND, *et al.* Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64: 310-16.
Disponible sur <http://www.ajtmh.org/content/64/5/310.long> (consulté le 8/07/2015).
- [17] Grard G, *et al.* Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: 2681.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916288/pdf/pntd.0002681.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [18] Direction de la santé, Polynésie française. Note d'information à destination des professionnels de santé sur le virus zika et sur l'épidémie en cours en Polynésie française, 30 octobre 2013.
Disponible sur http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/info_professionnels_zika_30-10-13.pdf (consulté le 8/07/2015).
- [19] Hayes, E.B. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.*, 2009 ; 15: 1347.
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442_article (consulté le 8/07/2015).
- [20] Heang V, *et al.* Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18: 349-51
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/2/11-1224_article (consulté le 8/07/2015).
- [21] Institut de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire international, BHI n°424.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-hebdomadaire-international/Tous-les-numeros/2013/Bulletin-hebdomadaire-international-du-30-octobre-au-5-novembre-2013.-N-424> (consulté le 8/07/2015).
- [22] Mallet HP, *et al.* Bilan de l'épidémie à virus zika en Polynésie française, 2013-2014. Bises (Bulletin d'Information sanitaires, épidémiologiques et statistiques) 2015; N°13: 1-5.
Disponible sur http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_mai_2015_zika.pdf (consulté le 8/07/2015).
- [23] Roth A, *et al.*, Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Euro Surveill.*, 2014, 19:20929.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20929> (consulté le 8/07/2015).
- [24] Kutsuna S, *et al.* Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December to January 2013. *Eurosurveillance* 2014; 19(4): 20683.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20683> (consulté le 8/07/2015).
- [25] Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection after travel to Tahiti, December 2013 [letter]. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(8): 1412-14.
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/8/14-0302_article (consulté le 8/07/2015).
- [26] Dupont-Rouzeyrol M, *et al.*, Co-infection with zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.*, 2015 ; 21: 381.
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/2/14-1553_article (consulté le 8/07/2015).
- [27] Bulletin sentinelle grippe arbovirus DASS Nouvelle Calédonie
Disponible sur http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/observatoire_sante/veille_sanitaire/R%E9s_eau%20sentinelle%20grippearbo (consulté le 8/07/2015).

- [28] Zanluca C, *et al.*, First report of autochthonous transmission of zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015; 110: 569.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501423/pdf/0074-0276-mioc-110-4-0569.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [29] Campos GS, *et al.* Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis., 2015.
Disponible sur <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847> (consulté le 8/07/2015).
- [30] Iosifidis S, *et al.* Current zika virus epidemiology and recent epidemics. Med Mal Infect 2014; 44: 302-7.
- [31] Simpson DI. Zika virus infection in man. Trans R Soc Trop Med Hyg 1964; 58: 335-38.
- [32] Oehler E, *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014 Mar 6; 19(9). pii: 20720
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20720> (consulté le 8/07/2015).
- [33] Hochedez P, *et al.*, Management of travelers with fever and exanthema, notably dengue and chikungunya infections. Am J Trop Med Hyg 2008; 78: 710-13.
Disponible sur <http://www.ajtmh.org/content/78/5/710.long> (consulté le 8/07/2015).
- [34] Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. Virol J. 2013; 10: 311
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016539/pdf/1743-422X-10-311.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [35] Emergence du chikungunya aux Antilles-Guyane : études cliniques, entomologiques, épidémiologiques et actions de gestion. Bulletin de veille sanitaire Cire Antilles Guyane, 2014; N°3-4-5 : 1-46.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/Bulletin-de-veille-sanitaire-Antilles-Guyane.-n-3-4-5-Septembre-Novembre-2014> (consulté le 8/07/2015).
- [36] InVS. PSAGE
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2006/psage_dengue_martinique/index.html (consulté le 8/07/2015).
- [37] Wong PS, *et al.* Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse): A Potential Vector of zika Virus in Singapore. PLoS Negl Trop Dis., 2013; 7(8): 2348.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731215/pdf/pntd.0002348.pdf> (consulté le 8/07/2015).
- [38] Instruction N° DGS/RI1/2015/125 du 16 avril 2015 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole
Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_et_Guide_chik_dengue_16_avril_2015.pdf (consulté le 8/07/2015).
- [39] Paty M-C, *et al.* Large number of imported chikungunya cases in mainland France, 2014: a challenge for surveillance and response. Euro Surveill. 2014; 19(28): pii=20856.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20856> (consulté le 8/07/2015).
- [40] Delisle E, *et al.* Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. Euro Surveill. 2015; 20(17): pii=21108.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21108> (consulté le 8/07/2015).

[41] Recommandations nationales sur la prise en charge du chikungunya (Formes aiguës, formes persistantes). Réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé du 18/07/2014. SPILF, novembre 2014.

Disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-Chikungunya-recommandations.pdf> (consulté le 8/07/2015).

GLOSSAIRE

ARS	Agence régionale de santé
CMVI	Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation
CNR	Centre national de référence
DFA	Départements français d'Amérique
DGS	Direction générale de la santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IRBA	Institut de recherche biomédicale des armées
InVS	Institut de veille sanitaire
IPG	Institut Pasteur de Guyane
LAV	Lutte antivectorielle
LBM	Laboratoire de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PSAGE	Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies
SDB	Syndrome de Guillain-Barré
SG-HCSP	Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique