

■ Revues générales

Dernière épidémie de Zika : les leçons à retenir

RÉSUMÉ : Le virus Zika (ZIKV) est un pathogène émergent du 21^e siècle et ses épidémies depuis 2013 ont permis de décrire sa tératogénicité. Lorsque qu'une femme enceinte contracte l'infection au premier semestre de sa grossesse, l'atteinte fœtale peut être gravissime avec des lésions cortico-sous-corticales et périphériques (arthrogrypose), voire systémique (anasarque, RCIU...). Devant ces lésions fœtales majeures, des mesures d'urgence sanitaires avaient été déclarées par l'OMS en février 2016, aboutissant à de vastes mesures de prévention individuelle et collective de l'infection à ZIKV dans les pays endémiques. D'allure bénigne, la plupart du temps, ce virus peut donc être responsable chez le fœtus du syndrome du Zika congénital, dont le spectre complet est encore mal connu, mais les séquelles neurocognitives dramatiques.



M. BESNARD
Service de Néonatalogie,
Centre Hospitalier de Polynésie
Française.

L'épidémie de Zika a démarré en Polynésie Française en septembre 2013, précédant celle d'Amérique Latine en 2015 et des départements français d'Amérique en 2016. Initialement rapportée comme bénigne lors de l'épidémie en 2007 à Yap, en Micronésie, elle a surpris la communauté scientifique par son neurotropisme majeur avec, d'une part les syndromes de Guillain-Barré (SGB) chez l'adulte [1], et d'autre part, son effet tératogène sur le système nerveux, faisant décrire le syndrome du Zika congénital (SZC). Une déclaration d'état d'urgence de santé publique internationale de l'OMS a été faite en février 2016 lorsque le lien entre les microcéphalies et le virus Zika (ZIKV) a été suspecté et a permis de renforcer les moyens de prévention et d'information des populations exposées. La prévention par la lutte antivectorielle est devenue primordiale et le suivi des femmes enceintes des zones à risque a été bien défini. Nous allons décrire l'histoire de cette arbovirose émergente : épidémiologie, clinique, complications, examens diagnostiques, prévention.

■ Épidémiologie

Le ZIKV est un virus enveloppé à ARN, de la classe des *Flavivirus*. Il a été isolé initialement chez un macaque rhésus d'Ouganda en 1947, puis chez l'homme en 1954. Il a la même épidémiologie que la dengue et le chikungunya. Une vaste épidémie a touché la Polynésie Française en septembre 2013-avril 2014 avec un très fort taux d'attaque (80 %) et au moins 11 % de la population atteinte. Début 2015, le Brésil rapporta ses premiers cas, suivi par la Colombie et le Pérou. Fin 2016, plus de 80 pays ont une transmission autochtone du ZIKV et des cas d'importation ont été décrits dans les pays non-endémiques.

■ Transmission

Le mode primaire de transmission à l'homme est la piqûre par un moustique femelle infecté de la famille *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Africa Aedes* et *yellow head Aedes mosquitoes*, qui sévissent largement dans les zones tropicales, subtropicales et tempérées mais la

Revue générale

pathogénèse de l'infection à ZIKV chez l'homme reste mal comprise.

D'autres modes de transmission ont été décrits :

- **sexuelle** : avec isolation du virus dans le sperme 2 semaines à 2 mois après un Zika clinique ;
 - **transfusionnelle** : 3 % des donneurs de sang polynésiens avaient une PCR ZIKV positive ;
 - **périnatale [2] et congénitale** (liquide amniotique et tissus fœtaux [3]).
- Le ZIKV est aussi présent dans la salive, les urines, le lait maternel [4].

Clinique

L'incubation est de 2 à 12 jours après la piqûre de moustique infecté. 20 % des cas seront symptomatiques (*rash* cutané parfois prurigineux, fébricule, arthralgies, œdèmes, conjonctivite, troubles digestifs...), pendant 2 à 7 jours. Un cas clinique est suspect de Zika devant la présence d'un *rash* fébrile avec arthralgies ou myalgies ou conjonctivite non-purulente. Un cas clinique est confirmé avec des IgG ou des IgM positives, une PCR ZIKV positive dans le sang ou la salive, après exclusion de la dengue ou d'autres *Flavivirus*, et une circonstance épidémiologique dans les 12 jours précédant les symptômes.

Complications

>>> Les malformations cérébrales congénitales et microcéphalies : plusieurs études ont confirmé la causalité entre l'association de malformations cérébrales congénitales graves, responsables de microcéphalies sévères et le ZIKV [3,5,6], notamment lorsque l'infection a lieu au premier trimestre ou début du deuxième trimestre [7,8]. Cliniquement, on peut voir une séquence de "*fetal brain disruption*" avec une microcéphalie sévère < -3 DS, un chevauchement des sutures, un occiput proéminent, un scalp redondant, une disproportion crânio-faciale et des lésions cérébrales. Ainsi a été décrit le

SZC [9], qui repose sur 5 critères majeurs (microcéphalie sévère avec collapsus cérébral, cortex épais avec calcifications cortico-sous-corticales, maculopathie, contractures et hypertonie extrapyramidale). Mais le spectre clinique peut être très large [10], allant des microcéphalies extrêmes à des formes modérées, parfois avec une microcéphalie post-natale ou une hydrocéphalie, une hypertonie et irritabilité, une épilepsie, des troubles de déglutition sévères [11], une arthrogrypose, une surdité neurosensorielle et des anomalies rétinienues (atrophie maculaire, chorioretinite, hypoplasie du nerf optique, microphthalmie, calcifications oculaires). L'évolution post-natale du SZC est grave avec tétraparésie spastique, dysphagie sévère, cécité, surdité, épilepsie, troubles relationnels...

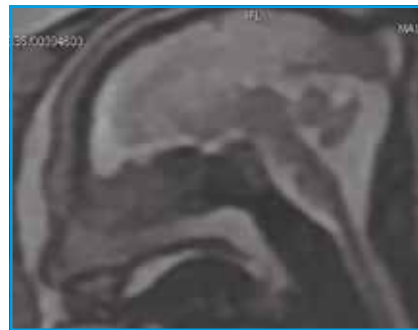


Fig. 1 : IRM coupe sagittale en T2 : front court, occiput proéminent, diminution du volume cérébral, élargissement des espaces péri-cérébraux, ventriculomégalie, atrophie vermielle.

L'imagerie retrouve des lésions caractéristiques [12] à l'échographie et à l'IRM cérébrale :

- une réduction du volume cérébral aboutissant à une microcéphalie sévère < -3DS et une rupture de la continuité du crâne occipito-frontal (**fig. 1**) ;
- des anomalies de la gyration avec un ruban cortical épais et lisse ou une polymicrogyrie (**fig. 2**) ;
- une dilatation ventriculaire et des espaces péri-cérébraux ;
- une hypoplasie du tronc cérébral et du cervelet ;
- une agénésie du corps calleux et du septum lucidum ;
- des calcifications cortico-sous-corticales ;
- des pseudo-kystes sous-épendymaires occipitaux et frontaux (**fig. 3**).

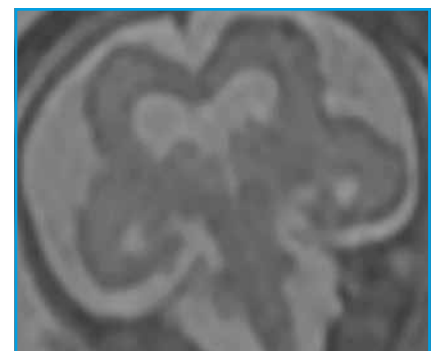


Fig. 2 : IRM cérébrale en T2 : polymicrogyrie, anomalie de l'operculation de la vallée sylvienne, ventriculomégalie.

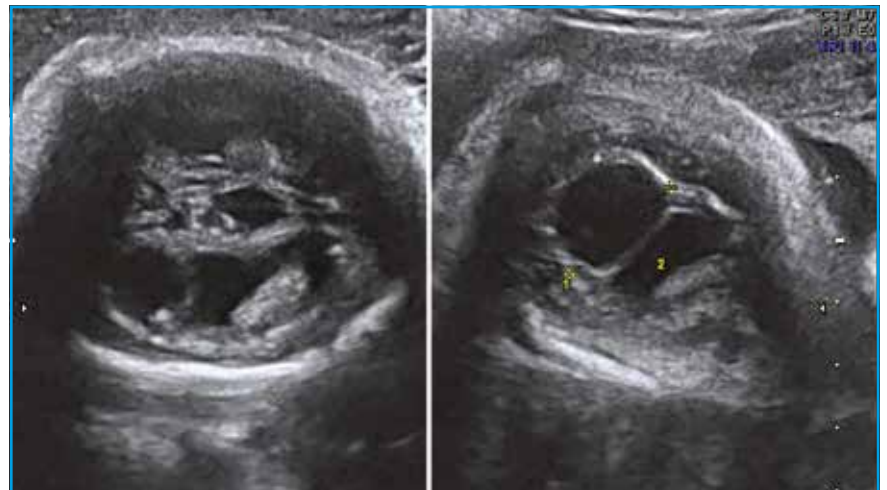


Fig. 3 : Échographie anténatale : pseudo-kystes occipitaux.

Il peut y avoir des lésions extra-cérébrales associées : calcifications placentaires, péritonéales, hépatiques, arthrogrypose, anasarque...

>>> **Des polyradiculonévrites** chez l'adulte (multiplié par 20 en Polynésie Française [1]).

>>> **Autres atteintes neuro-ophtalmologiques** liées au ZIKV : encéphalite, méningoencéphalite, myélite, névrite optique...

■ Examens complémentaires

La détection du virus à ARN par RT-PCR dans le sérum de patients dont le début des symptômes date des 7 derniers jours est la méthode la plus sensible et spécifique pour le diagnostic de l'infection à ZIKV. La PCR salivaire peut augmenter le taux de détection du virus en phase aiguë. Les urines peuvent rester positives plus de 10 jours après la maladie. La RT-PCR est particulièrement intéressante dans les zones de co-circulation virale (dengue, chikungunya...).

Cependant, la virémie peut être transitoire dans le liquide amniotique et sa négativité n'élimine pas le diagnostic [13]. Le génotypage de la souche montre que celle qui prédomine dans les épidémies d'Amérique du Sud et du Pacifique, est la souche asiatique. Les sérologies devraient être réalisées sur des échantillons recueillis > 4 jours après le début des symptômes. Des faux-positifs et négatifs en IgM existent et leur demi-vie peut être très longue. En cas de doute, demander une séroneutralisation pour éliminer les arboviroses croisées.

■ Diagnostic différentiel

La dengue et le chikungunya sont facilement confondus avec le Zika en cas de diagnostic clinique non-concluant ou de sérologie douteuse (**tableau I**).

POINTS FORTS

- Toute malformation cérébrale fœtale sévère chez une femme enceinte exposée au ZIKV doit faire évoquer un SZC et justifier d'une prise en charge spécifique.
- Le SZC entraîne des lésions cérébrales majeures avec séquelles neurologiques graves.
- Renforcer la lutte antivectorielle dans les zones endémiques pour protéger les fœtus.
- La pathogénèse de la transmission materno-fœtale et l'évolution post-natale du SZC à long terme restent inconnus.

■ Traitement

Il n'existe pas actuellement de vaccin antiviral spécifique, ni de traitement étiologique et la prise en charge est principalement symptomatique (repos, antipyrétiques, antalgiques, hydratation, antihistaminiques, répulsifs anti-moustiques afin de réduire la transmissibilité pendant 15 jours). Les anti-inflammatoires ou les salicylés sont contre-indiqués en raison du risque hémorragique en cas de dengue.

Si suspicion de SGB, admission en soins intensifs, plasmaphèreses et immunoglobulines.

Conduite à tenir en cas de SZC [14,15] :

- en anténatal, une écho mensuelle.

Si anomalies morphologiques, ponction du liquide amniotique pour recherche de RT-PCR ZIKV, CMV, toxoplasmose et dengue, caryotype, sérologie maternelle IgM ZIKV et avis auprès d'un CPDPN ;
– en post-natal, si symptomatique : sérologie ZIKV, PCR sanguine et dans le LCR, imagerie, bilan ophtalmologique et auditif, suivi du retard développemental par le CAMSP et les différents spécialistes (épilepsie, troubles relationnels, nutrition, ORL, ophtalmologique). Une imagerie annuelle permet de suivre l'évolutivité des lésions durant les premières années de vie ;
– si la mère a été exposée *in utero* et était séronégative, avec des échographies anténatales normales et un nourrisson asymptomatique : un suivi clinique, ophtalmologique et neurologique, avec PEA

	Zika	Dengue	Chikungunya
Asymptomatiques	80 %	14- 53 %	3-37 %
Signes cliniques	Fièvre modérée, céphalées, <i>rash</i> maculo-papuleux prurigineux, conjonctivite, arthralgies, œdèmes	Fièvre élevée, céphalées, douleurs rétro-orbitaires, <i>rash</i> maculo-papuleux, arthralgies, myalgies	Fièvre élevée, <i>rash</i> , myalgies, polyarthrite, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, asthénie
Complications	SGB, myélite, encéphalite, SZC, microcéphalie	Fuite capillaire, hémorragies, défaillance multiviscérale	Conjonctivite, uvéite, méningo-encéphalite, myocardite, hépatite, défaillance multiviscérale

Tableau I : Comparaison des arboviroses : Zika, dengue et chikungunya.

I Revues générales

à la naissance est préconisé. Si elle était séropositive, il est conseillé de faire une ETF à un mois, voire une IRM cérébrale.

L'allaitement maternel reste conseillé malgré le passage du virus dans le lait car ses bénéfices sont supérieurs au risque de contamination post-natale [2,4].

■ Mesures de contrôle

Suite à la déclaration d'urgence de santé publique le 1/2/2016 de l'OMS, la prévention du ZIKV suit les règles des autres maladies vectorielles, de l'éducation du public, de leur prise de conscience des piqûres de moustiques, de l'isolement drastique des patients en phase aiguë. Toutes les voyageuses enceintes ou susceptibles de l'être doivent être dissuadées d'aller dans les zones endémiques en raison de la preuve tangible du lien entre ZIKV et microcéphalie, fausses couches spontanées et autres séquelles [8]. Si le voyage ne peut être reporté, des mesures drastiques contre les piqûres de moustiques doivent être prises jour et nuit (protection individuelle avec les chemises à manches longues et pantalons, les moustiquaires imprégnées de répulsifs, les répulsifs et moustiquaires sur les portes et fenêtres). On préconisera l'exclusion des personnes ayant voyagé récemment en zone endémique du don de sang, d'organe et de sperme. La transmission sexuelle est possible 4 mois après l'infection. Les autorités proposent aux sujets asymptomatiques que la contraception mécanique soit de 28 jours après le retour et de 6 mois après la guérison clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CAO-LORMEAU VM, BLAKE A, MONS S *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia : a case-control study. *Lancet*, 2016;387:1351-1359.
2. BESNARD M, LASTÈRE S, TEISSIER A *et al.* Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia. *EuroSurv* ; 2014;19.
3. MLAKAR J, KORVA M, TUL N *et al.* Zika virus associated with microcephaly. *New Engl Journ Med*, 2016;374: 951-958.
4. DUPONT-ROUZEYROL M, BIRON A, O'CONNOR O *et al.* Infectious Zika Virus particles in 6 breastmilk. *Lancet*, 2016;201:1051.
5. RASMUSSEN SA, JAMIESON DJ, HONEIN MA *et al.* Zika virus and birth defects—Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
6. BESNARD M, EYROLLE-GUIGNOT D, GUILLEMETTE-ARTUR P *et al.* Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013-2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surv*, 2016;21.
7. CAUCHEMEZ S, BESNARD M, BOMPARD P *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-5 : a retrospective study. *Lancet*, 2016;387:2125-2132.
8. KRAUER F, RIESEN M, REVEIZ L *et al.* Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome : systematic review. *PLOS Medicine*, 2017. DOI :10.1371/journal.pmed.1002203.
9. MOORE CA, STAPLES JE, DOBYNS WB *et al.* Characterizing the pattern of anomalies in Congenital Zika Syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*, 2017;171:288-295.
10. VAN DER LINDEN V, PESSOA A, DOBYNS W *et al.* Description of 13 infants born during October 2015-January 2016 with Congenital Zika virus Infection without microcephaly at birth-Brazil. *MMWR* ; 2016;65:1343-1348.
11. LEAL M, VAN DER LINDEN V, BEZERRA T *et al.* Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital Zika virus infection, Brazil 2015. *Emerging Infectious Diseases*, 23,8:1253-1259.
12. GUILLEMETTE-ARTUR P, BESNARD M, EYROLLE-GUIGNOT E *et al.* Prenatal brain MRI of fetuses with Zika Virus infection. *Pediatr Radiol*, 2016;46: 1032-1039.
13. SCHAUB B, VOUGA M, NAJOULLAH N *et al.* Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses : a prospective case series. *Lancet*, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30102-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30102-0)
14. ABEDANJO T, GODFRED-CATO S, VIENS L *et al.* Update : interim guidance of the diagnosis, evaluation, and management of infants with possible Congenital Zika virus Infection, USA oct 2017. *MMWR*, 2017;66:1089-1099.
15. Haut Conseil de la santé publique du 21/3/2016. Avis relatif à la prise en charge médicale et au suivi des nouveau-nés et nourrissons ayant présenté ou ayant pu présenter une infection par le virus Zika in utero, ou présentant une infection congénitale à virus Zika.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.