



Infections à virus Zika Données de la littérature

JRPI – 11/10/2016

Hélène BAZUS

Introduction



- Une épidémie en pleine expansion
.... à l'image de la bibliographie : 1350 publications référencées sur PubMed® dont plus de 1220 en 2016
- Émergence d'un virus découvert en 1947 en Ouganda, dans la forêt de Zika, chez un singe Rhesus
- 1^{er} cas humain en 1954
- Seulement 14 cas décrits entre 1964 et 1981

Zika Virus, D. Musso, Clin Microbiol Rev, Mars 2016

Zika Virus, L. Petersen, NEJM, Mars 2016

Virologie



- Arbovirose liée à un *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*
- Génome à ARN simple brin positif codant
 - 3 protéines structurelles (capside, membrane, enveloppe)
 - 7 protéines non structurelles (NS)
- Virus originaire d'Afrique avec 3 variants identifiées
 - 2 variants africains
 - 1 variant asiatique à l'origine des épidémies de Yap, de Polynésie Française et d'Amérique
 - Zika Virus, D. Musso, Clin Microbiol Rev, Mars 2016
 - Molecular evolution of Zika Virus during its emergence in the 20 th Century, O. Faye, Plos Negl Trop Dis, Janv 2014

Emergence du virus



- 14 cas décrits entre 1964 et 1981
- 1ere épidémie en Micronésie, sur l'île de Yap en 2007

- Vecteur : *Aedes hensilli*
- 49 cas confirmés ; 59 cas probables
- Taux d'attaque estimé : 73%
- Aucun cas grave ou décès

Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia, NEJM, Juin 2009

- Oct 2013-Avril 2014 : épidémie de Polynésie Française

- Vecteur : *Aedes polynesiensis*
- 30000 cas estimés (11,5% de la population) ; 383 cas confirmés
- Taux d'attaque estimé à 66% (séroprévalence à 0,8 % avant l'épidémie)
- 42 cas de syndrome de Guillain Barré
- 8 cas de microcéphalie

- Guillain-Barré (42 cases) during a Zika virus Outbreak in French Polynesia, L. Watrin, Medicine, Avril 2016

- Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15 : a retrospective study, Lancet, Mars 2016

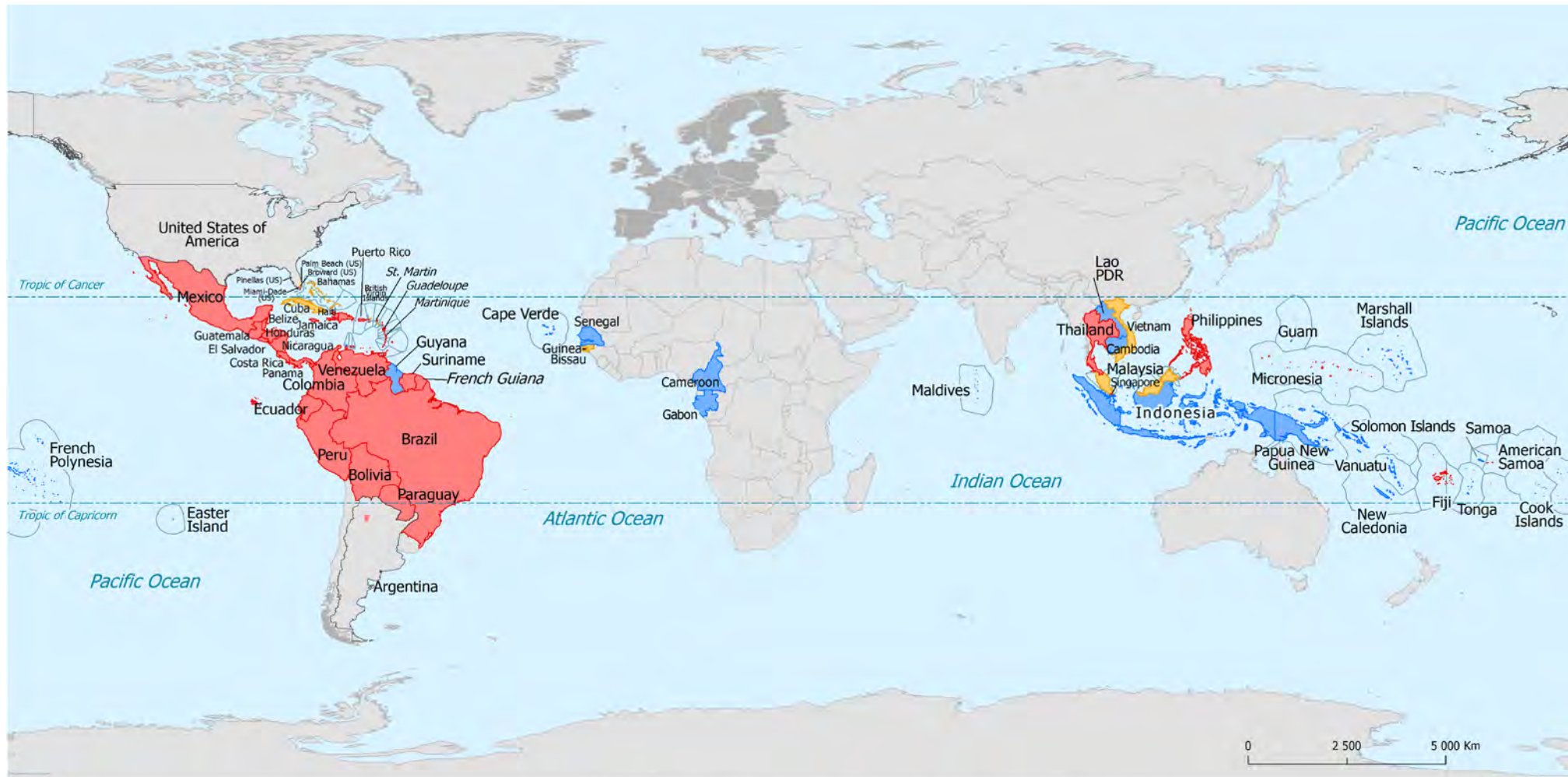
Emergence du virus



- 2014 : Nouvelle-Calédonie, Iles Cook, Ile de Pâques
- 2015 : Vanuatu, Iles Solomon, Samoa, Fidji
- Fin 2014 : cas rapportés d'exanthèmes au Brésil
 - Février 2015 : épidémie de maladie éruptive
 - Mai 2015 : 1^{er} cas autochtone d'infection à Zika identifié
 - Décembre 2015 : entre 440 000 et 1 300 000 cas suspects.
 - Vecteurs *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*
- Parallèlement, extension de l'épidémie en Amérique latine et dans les Caraïbes
 - Martinique : 1^{er} cas en Décembre 2015 > épidémie déclarée le 20/01/2016
 - Guadeloupe : 1^{er} cas en Janvier 2016 > épidémie déclarée le 29/4/2016



Figure 1. Areas in Which Zika Virus Infections in Humans Have Been Noted in the Past Decade (as of March 2016). Only sporadic infections have occurred in Southeast Asia, the Philippines, and Indonesia.



- Widespread transmission in the past three months
- Sporadic transmission in the past three months
- Past transmission (2007 – three months ago)

- EU/EEA Member States, including outermost regions
- Other countries and territories
- Maritime Exclusive Economic Zones for non-visible areas



ECDC. Map produced on 7 Oct 2016
 Map your data at: <https://emma.ecdc.europa.eu>

Emergence du virus : mécanismes ?



- Modifications du virus ?
 - Mise en évidence de recombinaisons et de glycosylations qui peuvent être impliquées dans la virulence et le potentiel infectant
 - Passage d'un cycle de transmission sylvestre limité à une transmission péri-urbaine
- Déplacements de population ?
 - Possible introduction du Zika au Brésil lors de la coupe du monde Canoé en 2014
 - Population non exposée auparavant
- Emergence et adaptation du vecteur
- Transmission non-vectorielle

- Molecular evolution of Zika Virus during its emergence in the 20 th Century, O. Faye, Plos Negl Trop Dis, Janv 2014
- Zika Virus, L. Petersen, NEJM, Mars 2016

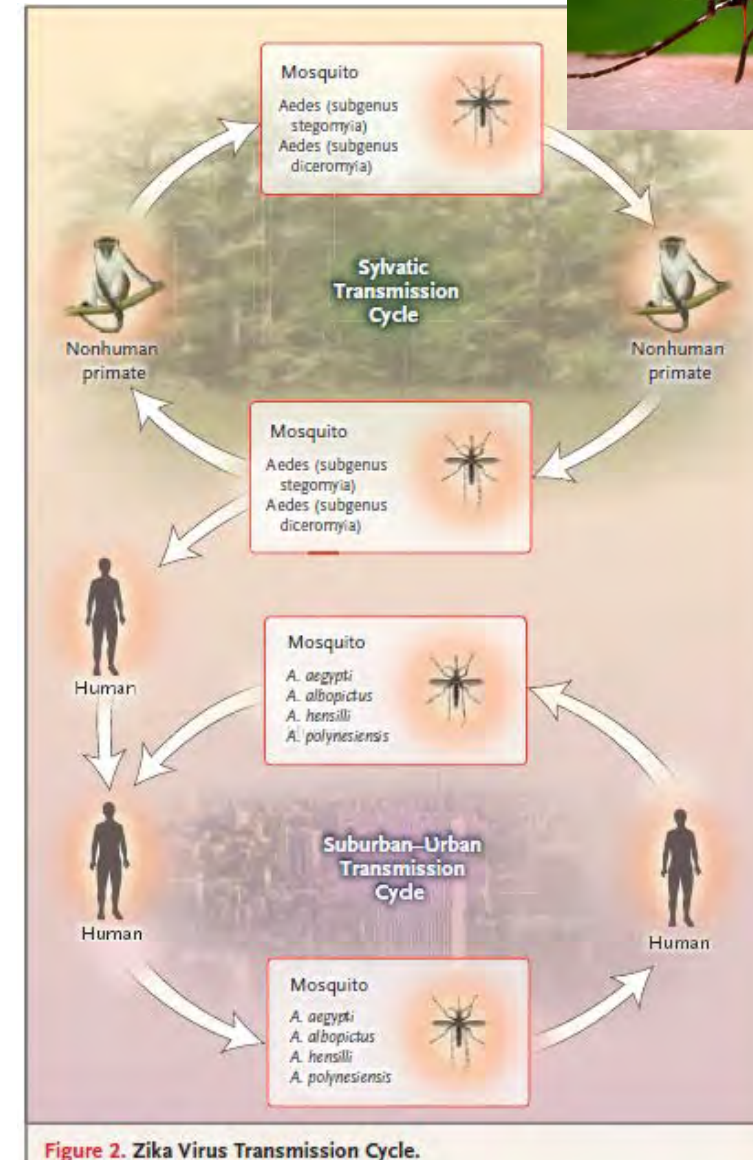


Figure 2. Zika Virus Transmission Cycle.

Transmission non vectorielle



- Transmission iatrogène par transfusion ?

- Cas rapporté au Brésil en décembre 2015
- Présence de virus dans le sang de donneurs asymptomatiques
- Nécessité de tester les poches de donneurs ayant voyagé en zone épidémique

- Potential for Zika virus transmission through blood tranfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, D. Musso, Eurosurveillance, avril 2014
- Zika Virus, D. Musso, Clin Microbiol Rev, Mars 2016

- Transmission sexuelle

- Cas clinique d'hématospermie au retour de voyage avec contamination de la compagne
- Plusieurs cas cliniques de contamination de conjoints au retour de zone épidémique
- Persistance prolongée du virus Zika dans le sperme (jusqu'à 188 jours)
 - Probable non vector-borne transmission of zika Virus, Colorado, USE, B.D. Foy, 2009
 - Sexual transmission of virus in an entirely asymptomatic couple returning from a zika epidemic area, E. Fréour, Eurosurveillance 2016
 - Persistent detection of zika virus RNZ in semenfor 6 months after symptoms onset in a traveller returning from Haiti to Italy, E. Nicastri, Eurosurveillance 2016

Aspects cliniques

- Asymptomatique dans 75 à 80 % des cas

Manifestations cliniques	Micronésie Polynésie	Martinique Cohorte CARBO ¹
Eruption cutanée / Prurit	80 - 93	100
Asthénie	78	72
Fièvre	65 - 72	55
Arthralgies / Myalgies	60 - 65	69
Conjonctivite	55 - 65	78
Œdèmes des extrémités	19 - 47	29
Céphalées	40 - 45	64
Douleurs rétro-orbitaires	16 - 39	35
Troubles digestifs	8 - 28	33
Polyadénopathies	15	23

¹69 cas de Zika confirmés (RT-PCR) avec éruption cutanée

Complications neurologiques

Syndrome de Guillain-Barré



- Epidémie de 2013 en Polynésie :
 - 1^{er} cas en novembre 2013, rapporté en mars 2014
 - 42 cas de syndrome de Guillain-Barré
 - Plutôt de type AMAN (neuropathie motrice axonale aiguë)
 - Précédé d'un syndrome arboviral en moyenne 6 jours avant dans 88% des cas
 - Forte association statistique avec le virus Zika avec un risque estimé à 0,24 SGB pour 1000 infection à virus zika
 - 16 admissions en réanimation ; 12 sous ventilation mécanique
 - Aucun décès
- Augmentation des cas en Colombie depuis août 2015, avec un pic en mars 2016

	viral RNA	IgM	IgG	Zika IgM/IgG				Zika virus positive	Neutralising antibodies	IgM Zika/IgM dengue			
				+/+	+/-	-/+	-/-			+/+	+/-	-/+	-/-
Guillain-Barré syndrome (N=42*)	0 (0)	39 (93%)	29 (69%)	27	12	2	1	41 (98%)	42 (100%)	8 (19%)	31 (74%)	0	3 (7%)
Control group 1 (N=98)	ND	17 (17%)	25 (26%)	7	10	18	63	35 (36%)	54 (56%)	6 (6%)	11 (11%)	8 (8%)	73 (75%)
Control group 2 (N=70)	70 (100%)	ND	5 (7%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Data are n (%) or n. *RT-PCR was only done for 41 patients with Guillain-Barré syndrome; tested samples for patients with Guillain-Barré syndrome are late samples (around 3 months after admission), except for the RT-PCR (admission sample). ND-not done. IFA-immunofluorescent assay. MIA-microsphere immunoassay.

Table 2: Detection of Zika RNA (by RT-PCR), Zika and dengue IgM (by IFA), Zika IgG (MIA), and neutralising antibodies

Complications materno-foetales

- Emergence de microcéphalies au Brésil
 - Décembre 2015 : passage de 1 à 2 cas pour 10000 naissances vivantes à 10 cas pour 10000 naissances vivantes
 - Contexte d'épidémie de Zika concomitante
- Polémiques initiales sur l'imputabilité
- Données rétrospectives de l'épidémie de 2013 en Polynésie Françaises :
 - 8 cas de microcéphalie formant le syndrome de Zika congénital, dont 5 interruptions de grossesse
 - Étude statistique montrant un risque de microcéphalie de 95 pour 10000 mères infectées pendant le 1^{er} trimestre
 - Risque plus élevé pour une infection précoce pendant la grossesse
- Imputabilité retenue en application des critères de Shepard (tératogénicité) et Bradford-Hill
 - Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy, Brazil 2015, MMWR
 - Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, S. Cauchemez, Lancet 2016

Complications materno-foetales

- Données actuelles au Brésil

- Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May 2016 : preliminary report of a case-control study, Araujo, Lancet Infect Dis 2016
 - > Forte association entre microcéphalie et confirmation du Zika dans le LCR ou le sérum par PCR ou sérologie (IgM spécifiques)
- Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro – Preliminary report, P. Brasil, NEJM 2016
 - > Etude prospective chez les femmes enceintes présentant un rash fébrile
 - > 29 % soit 12 cas (sur 42 ayant bénéficié d'un suivi échographique) présentait des anomalies : retard de croissance, microcéphalie, calcifications cérébrales)

- Emission de recommandations