

Bulletin de veille sanitaire — N° 4 / Décembre 2016

Page 3 | Surveillance |
Histoire naturelle de l'infection à virus Zika

Page 7 | Investigation |
Le point sur la vaccination contre le virus Zika

Page 7 | Etude |
Balade en forêt de Zika (ou Ziika ?)

Page 9 | Etude |
Etude phylogénique du virus Zika

Page 10 | Etude |
Description des outils de surveillance du Zika déployés aux Antilles et en Guyane

Page 14 | Veille sanitaire |
Caractéristiques épidémiologiques des cas confirmés de Zika aux Antilles et en Guyane. Données de décembre 2015 à juin 2016

Page 19 | Etude |
Prise en charge des premiers cas de ZIKV en Guyane

Page 20 | Etude |
Interventions du CEDRE-LAV autour des premiers cas de Zika à la Martinique

Page 23 | Etude |
Dynamique et ampleur des épidémies de Zika en Martinique et en Guadeloupe de décembre 2015 à septembre 2016

Page 28 | Etude |
Surveillance des infections à virus Zika en France métropolitaine, 2015-2016 : un outil essentiel pour prévenir la transmission locale

Page 29 | Etude |
Epidémie de Zika et prise en charge médicale des femmes enceintes

Page 31 | Etude |
Etudes observationnelles des conséquences de l'infection à virus Zika au cours de la grossesse pendant l'épidémie des territoires français d'Amérique de l'année 2016

Page 32 | Etude |
Virus Zika et Syndrome de Guillain-Barré en Polynésie française

Page 35 | Etude |
Identification du ou des vecteurs du virus Zika aux Antilles-Guyane

Page 36 | Etude |
Connaissances, attitudes et pratiques de la population en vue de l'amélioration des actions de prévention de l'épidémie de Zika en Guadeloupe

Page 39 | Etude |
La gestion de l'épidémie de Zika au sein de l'ARS

Page 40 | Etude |
La communication lors de l'épidémie de Zika en Guyane

| Editorial |



Les équipes de la Cire Antilles et de la Cire Guyane vous présentent leurs meilleurs vœux pour l'année 2017, pleine de joie et de réussite dans la réalisation de vos projets.



Le virus Zika aux Antilles et en Guyane

Caroline Six, responsable scientifique de la Cire Antilles
Fabrice Quet, responsable scientifique de la Cire Guyane

Ce numéro du BVS est consacré à l'émergence du virus Zika dans les Antilles et en Guyane, émergence qui a eu lieu dans un contexte d'hyperendémicité de la dengue, et qui a fait suite à l'épidémie de chikungunya. Des points épidémiologiques présentant l'évolution de la situation épidémiologique dans les différents territoires vous sont envoyés régulièrement et ce BVS a pour vocation de faire un point sur les nombreuses études cliniques, entomologiques, sociologiques ou épidémiologiques menées sur le sujet et sur les actions de surveillance et de gestion mises en place. Ce BVS rassemble la contribution de divers et nombreux auteurs impliqués dans l'une ou l'autre de ces

thématiques. Il est donc particulièrement long mais d'un intérêt majeur, en raison de la diversité des sujets traités en lien avec l'épidémie de Zika.

Vous y trouverez tout d'abord un article sur l'histoire naturelle de la maladie, très riche en enseignements et pourvu d'une bibliographie très complète, balayant tous les aspects de cette maladie connus à ce jour. Cette maladie, considérée comme bénigne, il y a encore quelques années s'est révélée responsable de complications neurologiques graves, tant chez l'enfant que chez l'adulte qui ont été décrites la première fois suite à l'épidémie de Zika d'abord en Polynésie française, et ensuite au Brésil.

Les essais vaccinaux font l'objet d'un point particulier. Puis un retour sur les origines du virus du Zika, au travers d'une ballade dans la forêt de Zika nous est livré de manière très vivante. Cette ballade est complétée par l'étude phylogénétique du virus et nous montre qu'il était déjà présent en Haïti en 2014, un an avant son apparition au Brésil.

La surveillance épidémiologique des arboviroses, devenue presque routinière dans les Territoires Français d'Amérique (TFA), a été rendue complexe par la nécessité de suivre des complications chez le fœtus et le nouveau-né ainsi que des syndromes de Guillain-Barré (SGB) et autres complications neurologiques graves. Elle a d'ailleurs requis la participation de professionnels de santé spécialisés, pas ou peu impliqués habituellement dans la surveillance des épidémies d'arboviroses. Les articles sur les caractéristiques épidémiologiques de l'épidémie de Zika, sur sa dynamique et son ampleur nous enseignent en outre qu'en Martinique et en Guadeloupe, environ la moitié de la population aurait été immunisée contre la maladie.

La gestion de cette épidémie réalisée au sein de l'ARS, au-delà de la lutte anti-vectorielle, a nécessité également d'organiser les circuits de soins, d'adapter en permanence la réponse évoluant avec la progression des connaissances sur cette maladie. Le suivi des femmes enceintes exige une surveillance médicale renforcée pendant toute la grossesse. A ce stade, des inconnues qui subsistent encore sur la transmission materno-fœtale et la pathogénicité du virus, requièrent des études plus approfondies. Des projets de recherche sur les femmes enceintes et les enfants de mères exposées au virus du Zika pendant la période épidémique vous sont présentés.

Un retour sur les cas de SGB découverts suite à l'épidémie de Zika en Polynésie française est présenté. Leur expérience a permis, en temps utiles, de rajouter le virus du Zika à la liste des étiologies de SGB et d'alerter les pays touchés par l'épidémie à se préparer à la prise en charge de

ces patients complexes.

D'un point de vue entomologique, il faut s'assurer que d'autres espèces de moustiques, présentes sur les territoires impactés, ne soient pas aussi des vecteurs potentiels. Si cela devait être le cas, cela pourrait considérablement modifier les stratégies de lutte actuellement mises en œuvre. Des actions de recherche se poursuivent en Guadeloupe et en Guyane.

Dans le domaine de la communication, les résultats d'une enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques de la population guadeloupéenne a permis d'orienter les actions de communication et de les évaluer par la suite. La communication à destination du grand public et l'information des professionnels de santé en Guyane est illustrée dans un article.

Nous vous souhaitons une bonne lecture de ce BVS très riche et tenons à remercier tous les contributeurs, tant par leur action sur le terrain, que dans les actions de recherche, de surveillance ou de gestion mises en œuvre. C'est ensemble que nous progressons dans la lutte contre cette épidémie et dans les connaissances qu'elle peut nous apporter.



En cas de fièvre ou éruption cutanée ou conjonctivite ou douleurs musculaires ou articulaires chez la femme enceinte

Il est très important pour la femme enceinte de consulter rapidement face à l'apparition d'un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre ou éruption cutanée ou conjonctivite ou douleurs musculaires ou articulaires. En cas de suspicion d'infection par le Zika, la recherche du virus doit être réalisée dans les tous premiers jours : si le diagnostic est confirmé un suivi supplémentaire sera alors mis en place comportant entre autres 1 échographie mensuelle à la recherche d'anomalie du fœtus.

Les signes biologiques de l'infection par le Zika étant fugaces, il est très important pour la femme enceinte de consulter rapidement face à une fièvre.

Substances actives et concentration	Marque	Présentation et dénomination
DEET 30%	MOUSTIDOSE®	Lotion répulsive zones infectées
	MOUSTIFLUID®	Lotion haute protection zones à haut risque
IR3535 20%	MOUSTIKOLOGNE®	Lotion répulsive haute tolérance
	APAYSIL®	Lotion présentée sous forme de spray visage et corps (anti-moustique zone tropicale)
ICARIDINE 20%	APAYSIL®	Anti-moustique haute protection émulsion fluide sous forme de spray
	INSECT ECRAN®	Spray famille

Attention, Suivre les consignes notamment sur le nombre de pulvérisations par jour et demander conseil à son pharmacien. Cette liste n'est pas exhaustive mais tient compte des produits les plus disponibles dans les pharmacies de Martinique.



Histoire naturelle de l'infection à virus Zika

André Cabié^{1,2,3}, Sylvie Abel^{1,2}

¹ Service de maladies infectieuses et tropicales – Médecine polyvalente

² Université des Antilles, EA4537

³ INSERM CIC1424, CHU de Martinique, France

Introduction

Le virus Zika est un arbovirus du genre *Flavivirus* dont le vecteur est un moustique. Ce virus a été découvert en 1947 dans la forêt Zika en Ouganda à l'occasion de travaux de recherche sur la fièvre jaune. Le virus Zika a ensuite été détecté de façon sporadique pendant 60 ans en Afrique sub-saharienne et en Asie, avant de diffuser à la fin des années 2000 et au début des années 2010 dans le Pacifique et en Amérique sous forme épidémique. L'objectif de cet article est de faire le point sur les connaissances de l'histoire naturelle de l'infection par le virus Zika.

Contrairement à la dengue ou au chikungunya, très peu de travaux ont été menés sur ce virus avant le début des années 2010, et beaucoup d'aspects de l'infection par le virus Zika sont encore méconnus. La cohorte « arboviroses » (CARBO) et sa sous-étude « histoire naturelle des arboviroses » (ARBHITA) mise en place aux Antilles françaises et en France continentale ont pour objectif d'améliorer les connaissances sur l'infection par ce virus. Les aspects cliniques de l'infection par le virus Zika abordés à la fin de l'article ne sont pas détaillés, mais présentés seulement pour compléter la description de l'histoire naturelle de l'infection à virus Zika.

Histoire naturelle : devenir du virus après son entrée dans l'organisme

Le virus Zika est inoculé dans la peau avec la salive du moustique. Les événements qui conduisent quelques jours plus tard à la dissémination du virus par voie sanguine ne sont pas bien connus. Ce virus peut infecter et se répliquer dans les fibroblastes dermiques, les kératinocytes et les cellules dendritiques immatures (cellules de Langerhans) [1]. Il va ensuite gagner les ganglions lymphatiques régionaux, puis disséminer dans l'organisme par voie lymphatique et sanguine et atteindre de nombreux organes et systèmes comme le système nerveux central, l'œil, les organes génitaux, les reins, les muscles, le myocarde et le placenta chez la femme enceinte. Le virus Zika est capable de se répliquer dans les progéniteurs neuronaux corticaux [2] et dans les neurones immatures [3], entraînant le dysfonctionnement et l'apoptose de ces cellules. Le virus Zika a aussi un tropisme placentaire et peut se répliquer dans les fibroblastes et macrophages du côté maternel et dans les trophoblastes et d'autres cellules des villosités placentaires du côté fœtal [4]. De plus le virus Zika peut se répliquer dans les cellules du cordon ombilical au premier trimestre de la grossesse [4].

Le virus Zika a été isolé par RT-PCR et/ou culture dans de nombreux liquides biologiques : sang, urines, liquide cébro-spinal, larmes, salive, sécrétions pharyngées, sperme, sécrétions génitales féminines, liquide amniotique. En dehors de la grossesse, la durée moyenne de la virémie plasmatique est

de 5 jours (durée plus courte que pour la dengue ou le chikungunya) et peut durer jusqu'à 13 jours [5]. La virémie mesurée sur le sang total pourrait être plus prolongée, détectée par RT-PCR jusqu'à 58 jours après le début des symptômes [6]. Une réplication virale prolongée peut s'observer dans certains compartiments. Ainsi, le virus peut persister dans le système génito-urinaire et provoquer une excrétion prolongée du virus dans les urines, le sperme et les sécrétions génitales féminines. Dans le sperme, la concentration du virus Zika diminue avec le temps [7], et le virus a été détecté par RT-PCR chez 5 personnes plus de 30 jours après le début des symptômes et jusqu'à 188 jours chez une personne [8-11] ; en culture il a été détecté jusqu'à 69 jours [12]. De même, l'infection foeto-placentaire peut occasionner une virémie prolongée chez la femme enceinte, jusqu'à 10 semaines après le début des symptômes [3,13]. Une virémie prolongée (67 jours) a également été observée chez un nouveau-né atteint de syndrome de Zika congénital [14].

Histoire naturelle : contrôle de l'infection

L'infection par le virus Zika induit une réponse immunitaire innée puis adaptative permettant le contrôle de l'infection. L'immunité adaptative repose sur la production d'anticorps neutralisants. L'étude des capacités neutralisantes de sérum ou de plasma prélevés quelques semaines après une infection par le virus Zika a montré la présence d'anticorps neutralisants à un titre élevé et réagissant aussi bien avec des virus d'origine africaine qu'asiatique [15]. Contrairement à ce que l'on observe avec la dengue, il n'y a donc qu'un seul sérotype de virus Zika. A ce jour, cette immunité adaptative est considérée comme durable.

Les anticorps neutralisants sont dirigés contre la protéine d'enveloppe (protéine E) du virus. Cette protéine E du virus Zika est très proche de la protéine E des sérotypes du virus de la dengue. Après une infection par l'un des virus de la dengue, les anticorps produits ne peuvent neutraliser que le sérotype infectant. Ces anticorps reconnaissent les trois autres virus mais ne sont pas capables de les neutraliser. Au contraire, ils pourraient faciliter la réplication virale lors d'une infection ultérieure par l'un de ces trois sérotypes et provoquer une forme clinique plus grave : c'est le phénomène de facilitation immunologique. Au laboratoire, plusieurs équipes ont montré que des anticorps neutralisants spécifiques d'un des virus de la dengue pouvaient faciliter la réplication du virus Zika [15]. Les implications cliniques de ce phénomène ne sont pas encore connues, mais des antécédents de dengue pourraient modifier l'expression clinique de l'infection à virus Zika, et réciproquement. Cela pourrait avoir aussi des implications pour la vaccination dans des populations comme les nôtres où la dengue est endémo-épidémique.

Histoire naturelle : modes de transmission

L'infection par le virus Zika est essentiellement vectorielle, cependant d'autres modes de transmission ont été mises en évidence, en particulier la transmission sexuelle (Figure 1). Les modes de transmission non-vectorielle d'une arbovirose sont particulièrement difficiles à mettre en évidence dans les zones de circulation active du virus dans lesquelles le vecteur est omniprésent.

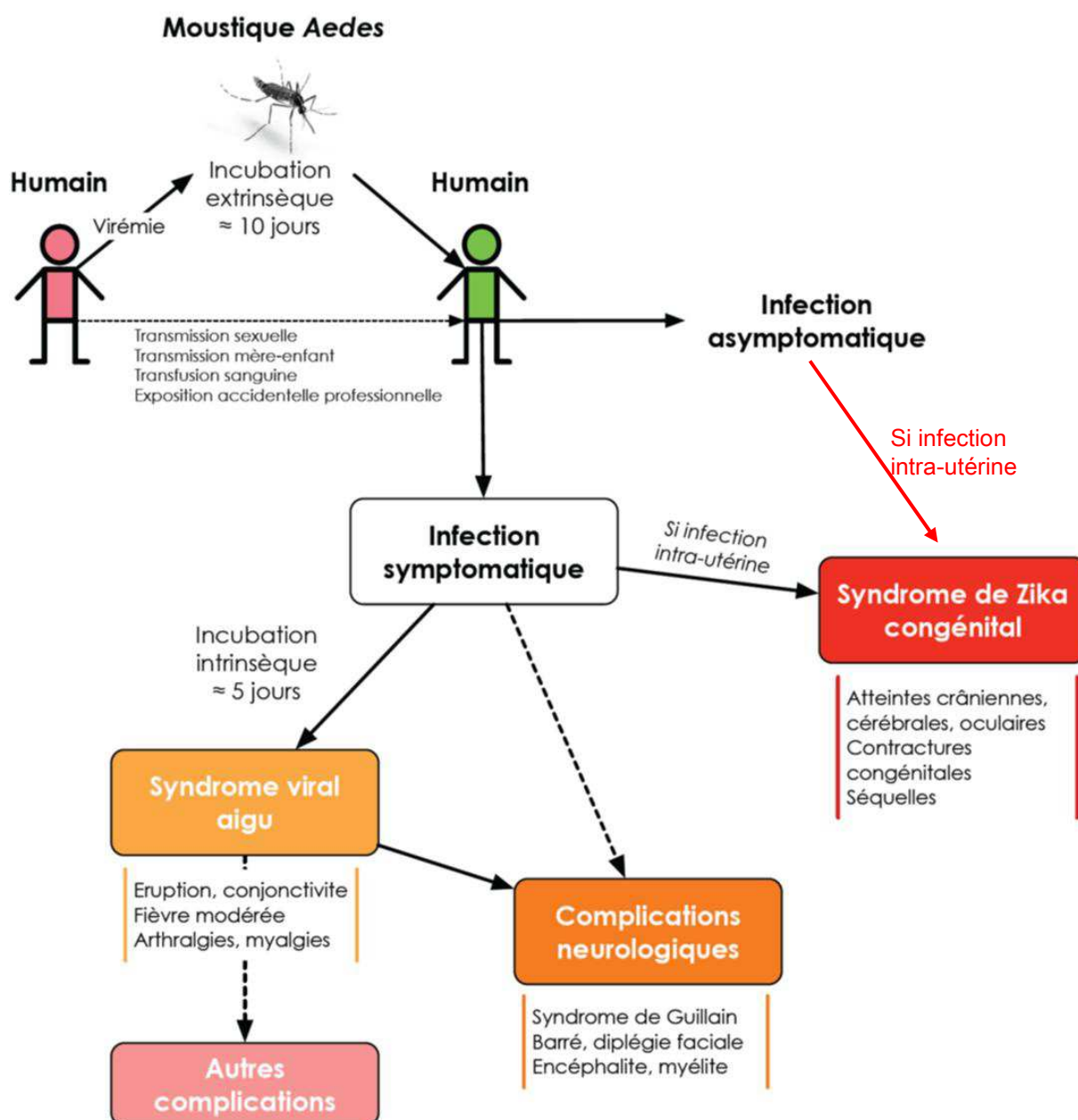
Transmission vectorielle

Les vecteurs responsables de la transmission du virus Zika sont des moustiques du genre *Aedes*. Le moustique s'infecte au cours d'un repas sanguin pris sur un humain ou un animal virémique (Figure 1). Le virus se multiplie dans les tissus du

moustique et se concentre dans les glandes salivaires : cette période correspond à l'incubation extrinsèque (8 à 12 jours pour le virus Zika). Le moustique peut alors transmettre le virus à un homme ou un animal réceptif au cours du repas sanguin suivant. Le moustique reste infecté toute sa vie et pourrait transmettre le virus à sa descendance. Le virus se maintient dans les zones forestières équatoriales grâce à un cycle selvatique impliquant des primates non humains et des *Aedes* selvatiques (absents des Antilles). L'homme peut être infecté au cours d'un déplacement en forêt et être à l'origine de l'établissement d'une transmission rurale puis urbaine impliquant l'homme et des *Aedes* anthropophiles comme *Aedes aegypti*. Le virus peut alors se transmettre de façon endémique et régulé ou au contraire sous forme épidémique, notamment dans des populations non immunes.

| Figure 1 |

Les différents modes de transmission du virus Zika



Transmission sexuelle

La survenue de cas d'infections à virus Zika chez des personnes vivant dans des zones géographiques où les vecteurs sont absents, mais dont le partenaire sexuel revenait d'une zone de transmission active du virus Zika, a permis de mettre en évidence la transmission sexuelle de ce virus. Dans les cas publiés, la transmission s'est produite majoritairement d'un homme vers une femme, dans un cas d'un homme vers un homme et dans un autre cas d'une femme vers un homme. Les cas index étaient tous symptomatiques sauf dans deux cas. Le délai le plus long entre le début des signes cliniques chez la personne index et la transmission était de 32 à 41 jours selon la durée d'incubation utilisée pour le calcul (3 à 12 jours) [16]. Les preuves biologiques sur lesquelles repose l'existence de ce mode de transmission sont d'une part l'excrétion prolongée de virus dans le sperme et les sécrétions génitales féminines, et d'autre part, la mise en évidence d'une quasi-identité génétique entre les souches virales isolées chez les deux partenaires sexuels. Le risque de transmission du virus Zika au cours de relations sexuelles n'est à ce jour pas quantifié. Par ailleurs, les données de surveillance épidémiologique issues du Brésil et de Porto-Rico montrent une fréquence plus élevée des infections à virus Zika chez les femmes que chez les hommes. Cette différence pourrait être expliquée en partie par une transmission sexuelle plus fréquente de l'homme vers la femme, associée à la transmission vectorielle. A ce jour, l'importance de la transmission sexuelle dans la dynamique des épidémies et son rôle éventuel dans la persistance du virus dans une population sans transmission vectorielle ne sont pas connues. La mise en évidence de cette transmission sexuelle a conduit les autorités sanitaires (Haut Conseil de la santé publique, Organisation mondiale de la santé, Centers for Diseases Control) à émettre des recommandations pour prévenir la transmission sexuelle du virus Zika.

Transmission mère-enfant

La transmission materno-fœtale du virus Zika peut survenir à tous les stades de la grossesse. L'infection intra-utérine par le virus Zika peut provoquer une embryofœtopathie grave, alors que lorsque la transmission survient au moment de l'accouchement l'infection est asymptomatique ou à l'origine d'un syndrome infectieux néonatal modéré et spontanément résolutif. Le virus Zika a été détecté par RT-PCR et par culture dans le lait maternel. Cependant, à ce jour, aucun cas de transmission du virus Zika par le lait maternel n'a pu être démontré. Le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas de dispositions particulières pour les femmes qui allaitent leur enfant, en cas d'antécédent d'infection à virus Zika, d'infection présente ou en cas d'exposition au risque dans une zone d'endémie. Les risques de transmission du virus Zika pendant la grossesse et au moment de l'accouchement ne sont à ce jour pas quantifiés.

Transmission transfusionnelle

La transmission du virus Zika par voie transfusionnelle est possible. Ce risque nécessite la mise en place de mesures préventives : exclusion temporaire des donneurs symptomatiques avant et après le don, et dépistage génomique du virus Zika sur les dons.

Transmission à la suite d'une exposition accidentelle à un liquide biologique

Plusieurs cas de transmission du virus Zika dans des laboratoires ont été décrits, alors qu'aucun cas de transmission d'un patient à un professionnel de santé ne l'a été. Le meilleur moyen de prévention est le respect systématique des précautions standard.

Histoire naturelle : manifestations cliniques

Le spectre clinique de l'infection par le virus Zika est large, allant des formes asymptomatiques aux formes graves : atteintes neurologiques et embryofœtopathies (Figure 1).

Les formes asymptomatiques

Les données de l'épidémie de l'île de Yap en Micronésie faisaient état de plus de 80% de formes asymptomatiques [17]. Cette proportion de personnes asymptomatiques paraît moins élevée au cours des épidémies touchant le continent américain. Chez les donneurs de sang en Martinique entre janvier 2016 et juin 2016, la proportion de personnes asymptomatiques était de 45,3% [18].

Syndrome viral aigu non compliqué

L'incubation est de 4 à 8 jours. Le début n'est pas brutal comme dans la dengue ou le chikungunya. Les symptômes initiaux sont polymorphes : arthralgies, rachialgies, céphalées, toux, rhinorrhée, asthénie. En quelques heures ou quelques jours survient la triade caractéristique de l'infection par le virus Zika : éruption cutanée, conjonctivite non purulente et fièvre modérée (parfois absente). D'autres symptômes ou signes peuvent être associés : œdèmes des extrémités, troubles digestifs, polyadénopathies. L'évolution est habituellement favorable en 5 à 7 jours. Une asthénie peut persister plusieurs semaines. Une réapparition des symptômes (éruption, fièvre) quelques semaines après un premier épisode a été décrit en Polynésie française et aux Antilles. Sa signification n'est pas connue.

Formes compliquées

Jusqu'à l'épidémie de Polynésie en 2013, l'infection par le virus Zika était réputée comme bénigne. Des complications, en particulier neurologiques ont été décrites en Polynésie française, puis dans les territoires du continent américain dans lesquels le virus Zika a émergé en 2015 et 2016.

Complications neurologiques

Chez l'adulte, la complication neurologique la plus grave de l'infection par le virus Zika est le syndrome de Guillain-Barré. Le risque de survenue de syndrome de Guillain-Barré a été estimé en Polynésie française à 0,24 pour 1000 infections par le virus Zika [19]. Au cours des épidémies à virus Zika qui ont touché le continent américain, l'incidence du syndrome de Guillain-Barré a augmenté de 2 à 9,8 fois dans les pays concernés [20]. Le délai médian de survenue de ce syndrome est de 5 à 7 jours après le début des signes d'infection à virus Zika [19,21]. Bien

que des décès aient été déclarés, l'évolution est le plus souvent favorable après plusieurs semaines d'hospitalisation et de rééducation.

D'autres atteintes neurologiques ont été décrites : encéphalites, encéphalopathies et myélites avec mise en évidence du virus Zika dans le liquide cébrospinal par RT-PCR et/ou culture, diplégies faciales, neuromyérite optique, syndrome cérébelleux, neuropathies périphériques.

Autres complications

D'autres complications ont été décrites : sepsis, purpura thrombopénique idiopathique.

Le syndrome de Zika congénital

En termes de santé publique, l'infection congénitale à virus Zika est certainement le principal problème posé par cette infection. La responsabilité du virus Zika dans la survenue d'anomalies congénitales ne fait plus l'objet de discussion. Il reste

néanmoins à quantifier le risque en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection, à déterminer les facteurs de risque de survenue d'une infection intra-utérine et à déterminer l'ensemble des manifestations cliniques à court, moyen et long terme. L'étude observationnelle Zika DFA menée en Guadeloupe, en Martinique et en Guyane a pour objectif de répondre à ces questions.

Le moment de la grossesse le plus à risque semble être le premier trimestre et le début du deuxième trimestre, même si des anomalies congénitales ont été observées dans les suites d'une infection du troisième trimestre de grossesse [22]. Le syndrome de Zika congénital est principalement constitué par l'association d'anomalies crâniennes (microcéphalie et collapsus crânien), cérébrales (atrophie corticale et calcifications sous corticales) et ophtalmologiques (cicatrices et pigmentations rétinienues), de contractures congénitales (pied bot et arthrogrypose) et de séquelles cognitives, motrices et sensorielles [22].

Références bibliographiques

1. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *Diamond MS*, ed. *J Virol*. 2015;89(17):8880-8896. doi:10.1128/JVI.00354-15.
2. Tang H, Hammack C, Ogden SC, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587-590.
3. Driggers RW, Ho C-Y, Korhonen EM, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2142-2151. doi:10.1056/NEJMoa1601824.
4. El Costa H, Gouilly J, Mansuy J-M, et al. ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy. *Nature*. 2016;6:35296. doi:10.1038/srep35296.
5. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1232-1239. doi:10.3201/eid1408.080287.
6. Lustig Y, Mendelson E, Paran N, Melamed S, Schwartz E. Detection of Zika virus RNA in whole blood of imported Zika virus disease cases up to 2 months after symptom onset, Israel, December 2015 to April 2016. *Eurosurveillance*. 2016;21(26):30265. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30269.
7. Matheron S, d'Ortenzio E, Leparc-Goffart I, Hubert B, Lamballerie X de, Yazdanpanah Y. Long-Lasting Persistence of Zika Virus in Semen. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1264. doi:10.1093/cid/ciw509.
8. Mansuy JM, Pasquier C, Daudin M, et al. Zika virus in semen of a patient returning from a non-epidemic area. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):894-895. doi:10.1016/S1473-3099(16)30153-0.
9. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1106-1107. doi:10.1016/S1473-3099(16)30336-X.
10. Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(32):30314. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30314.
11. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, et al. Infection dynamics in a traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(32):30316. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30316.
12. Arsuaga M, Bujalance SG, Díaz-Menéndez M, Vázquez A, Arribas JR. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1107. doi:10.1016/S1473-3099(16)30320-6.
13. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):724-730. doi:10.1097/AOG.0000000000001625.
14. Oliveira DBL, Almeida FJ, Durigon EL, et al. Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1202-1204. doi:10.1056/NEJMc1607583.
15. Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, et al. Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype. *Cell Rep*. 2016;16(6):1485-1491. doi:10.1016/j.celrep.2016.07.049.
16. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet*. 2016;387(10037):2501. doi:10.1016/S0140-6736(16)30775-9.
17. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-2543. doi:10.1056/NEJMoa0805715.
18. Gallian P, Cabié A, Richard P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors, Martinique: 2016. *Blood*. November 2016. doi:10.1182/blood-2016-09-737981.
19. Cao-Lormeau V-M, 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(10027):1531-1539. doi:10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
20. dos Santos T, Rodriguez A, Almirón M, et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1598-1601. doi:10.1056/NEJMc1609015.
21. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1513-1523. doi:10.1056/NEJMoa1605564.
22. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. November 2016. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3982.

Le point sur la vaccination contre le virus Zika

André Cabié

Service de maladies infectieuses et tropicales – Médecine polyvalente
Université des Antilles, EA4537, INSERM CIC1424, CHU de Martinique, France

Une véritable compétition pour le développement d'un vaccin contre le virus Zika a débuté en février 2016 lorsque le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que les cas groupés de microcéphalies et d'autres troubles neurologiques signalés au Brésil, faisant suite à des cas similaires en Polynésie française en 2014, constituait une urgence de santé publique de portée internationale. Il fallait en conséquence mettre en place une action internationale coordonnée pour améliorer la surveillance, la détection des infections, des malformations congénitales et des troubles neurologiques, pour intensifier la lutte contre les populations de moustiques et pour accélérer la mise au point de tests diagnostiques et de vaccins afin de protéger les populations à risque, notamment pendant la grossesse.

Les travaux menés précédemment sur d'autres vaccins contre des Flavivirus (fièvre jaune, encéphalite japonaise, infection à virus West Nile, dengue) ont permis de mettre en œuvre très rapidement la fabrication de candidats vaccins contre le virus Zika. Les technologies utilisées sont nombreuses : vaccins ADN codant pour des protéines de surface du virus, virus inactivés, virus vivant atténués, notamment en créant des virus chimériques avec les virus de la dengue ou de la fièvre jaune, ou encore vecteurs viraux exprimant des antigènes du virus Zika. Contrairement au virus de la dengue, le virus Zika ne présente qu'un seul sérotype. Le vaccin devra être dirigé contre un seul virus. Le vaccin doit être capable d'induire la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine d'enveloppe E du virus.

L'OMS a établi un profil type pour le développement d'un vaccin contre l'infection à virus Zika. En voici les principales caractéristiques. L'objectif principal de ce vaccin est de prévenir la transmission materno-fœtale du virus et ses conséquences. Il doit ainsi pouvoir être administré en priorité aux femmes en âge de procréer et éventuellement enceintes. Il devra, en réduisant la virémie, éviter les formes symptomatiques d'infection à virus Zika et leurs complications. Compte-tenu des résultats obtenus avec les autres vaccins anti-flavivirus, l'OMS considère que l'objectif d'éviter complètement l'infection a peu de chance d'être atteint. Ce vaccin devra être sûr et avoir une réactogénicité acceptable, et être efficace après une ou deux injections.

A la fin du mois de juillet 2016, près de 30 candidats vaccin avaient été enregistré par l'OMS, dont deux étaient en phase 1 de développement : il s'agit de deux vaccins ADN, le VRC ZIKV DNA développé par les National Institutes of Health (NIH) à Washington, et le GLS-8700 développé par GeneOne Life Science et Inovio Pharmaceuticals. Comme pour la vaccination contre le chikungunya, le centre d'investigation clinique Antilles-Guyane, INSERM CIC1424, s'est positionné pour participer à ces essais vaccinaux.

Références bibliographiques

WHO, Unicef. Zika virus vaccine target product profile for emergency use. 2016. http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/WHO_Zika_vaccine_TPP.pdf?ua=1
Pierson TC, Graham BS. Zika Virus: Immunity and Vaccine Development. Cell. 2016;167(3):625-631.

| Investigation |

Balade en forêt de Zika (ou Ziika ?)

André Yébakima

Centre de Démoustication et de Recherches Entomologiques/Lutte antivectorielle, (Collectivité Territoriale de la Martinique/Agence Régionale de la Santé), 97200 Fort-de-France / Martinique

En arbovirologie, l'année 2015 aura été marquée par l'émergence du Zika et la réémergence de la fièvre jaune. Au moment où je livre mon souvenir de ballade, la maladie Zika continue sa progression en gagnant plus de terrain avec pas mal d'inconnues. Quant à la fièvre jaune, l'épidémie qui a éclaté en Angola touche déjà l'immense territoire de la République Démocratique du Congo ; les « modestes » réserves mondiales de vaccin anti-amaril n'ont pas permis d'envisager de vacciner les 13 millions d'humains qui peuplent la mégapole-capitale Kinshasa.

Fièvre jaune et Zika ont tous les deux des points communs majeurs : les vecteurs en cause, les cycles selvatiques initiaux, les sites des travaux scientifiques qui ont permis de mieux

comprendre les modalités épidémiologiques pour l'un (le virus amaril) et de découvrir l'autre (le virus Zika).

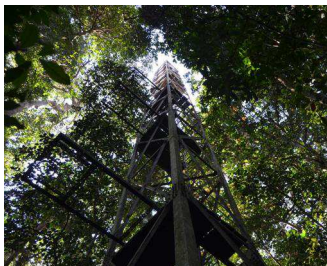
En fait, il faut se replacer dans le contexte des années 1940-1950 où la fièvre jaune constitue une préoccupation majeure dans les colonies françaises d'Afrique occidentale et les colonies anglaises d'Afrique de l'est. Parallèlement aux actions de lutte et de prévention contre la fièvre jaune, les nombreuses observations de terrain vont entre autre permettre la mise au point du célèbre indice de Breteau (nombre de gîtes avec larves d'*Aedes aegypti* pour cent maisons)- que nous devons au médecin français Monsieur Le Docteur Breteau- en Afrique occidentale. En Afrique de l'Est, les travaux pilotés par l'East African Virus Research Institute vont surtout porter sur la

compréhension des modalités épidémiologiques de la fièvre jaune ; pour ce faire, les chercheurs anglais, sous la houlette de A.J.Haddow, vont sélectionner des sites d'observations, notamment des blocs forestiers fréquentés par les singes car la fièvre jaune est avant tout une maladie des singes. L'un de ces sites sera la forêt de Zika : une forêt d'une superficie d'environ 2,5 km² située non loin d'Entebbe (deuxième ville de l'Ouganda), avec une flore et une faune riches et variées. Dans cette forêt de Zika, l'équipe de A.J.Haddow va bien sûr retrouver le virus amaril recherché sur des singes et des moustiques. Mais elle va aussi isoler un nouveau virus, d'abord chez un singe en 1947, puis rapidement chez le moustique *Aedes africanus* ; c'est presque tout naturellement que ce nouveau virus sera baptisé « virus Zika ». Il sera plus tard isolé chez l'Homme en Tanzanie (colonie anglaise voisine).

Les travaux de A.J.Haddow et ses collaborateurs en Ouganda faisaient partie des classiques de la formation des Entomologistes médicaux de l'Office pour la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer (ORSTOM, actuellement IRD/Institut de Recherches pour le Développement). Ainsi, lors de nos cours à Bondy en 1975, nos maîtres J. Mouchet, M. Germain, R. Cordellier nous tenaient en haleine pendant des heures en décortiquant l'éco-épidémiologie comparée de la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest, en Afrique de l'Est et en Amérique du Sud.

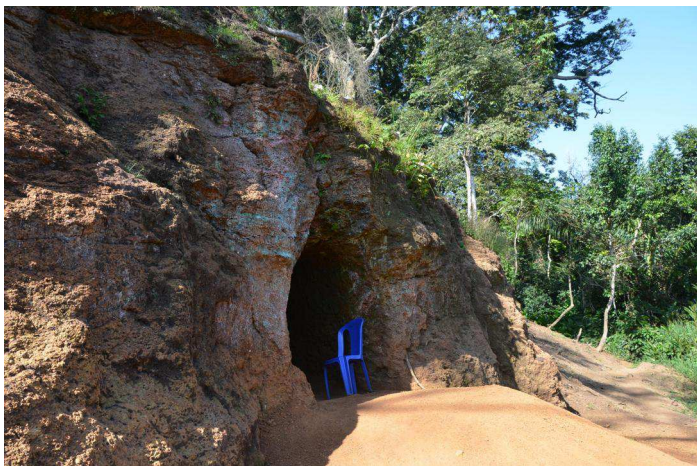
Il y a quelques temps, fort de mes souvenirs d'Elève ORSTOM, j'ai profité d'un séjour à Entebbe, pour visiter la forêt de Zika, non sans entraîner avec moi trois autres collègues (de Belgique, Italie et Singapour). Le site est actuellement propriété de l'Institut Ougandais de Virologie). Après les formalités d'usage (vérification des pièces d'identité et remplissage d'un registre) auprès des guides, ceux-ci (une dame et un monsieur ce jour-là) nous invitent à les suivre.

L'exposé introductif a lieu au pied de la « Tour d'acier », cette « Tour » en acier, qui culmine à 36,5m au milieu de la forêt et que l'équipe de A.J.Haddow a déplacée en 1961 de la forêt de MPanga (un autre site d'études entomologiques où la Tour fut montée en 1958). Pour étudier la distribution des espèces de moustiques en hauteur, les cages de captures avaient été placées en fonction des strates de la végétation et des principales essences végétales : au sol ; 6m ; 12 m ; 18 m ; 24 m ; 30,5 m ; 36,5 m.



Pour moi, le moment fort fut bien entendu l'escalade de cette « Tour » dont jusqu'à présent je n'avais qu'une connaissance livresque ! Le collègue belge m'a suivi dans cette escalade.

Après la Tour, la ballade et les commentaires se poursuivent au cœur de la forêt, avant un stop à « la grotte de l'espérance ».



Au bout de 2 heures ponctuées de haltes et anecdotes de nos guides, intarissables sur la forêt Zika, la visite se termine sous un hangar où une initiation au tambour est gracieusement proposée. Après quelques hésitations, les collègues d'Italie et de Singapour s'y mettent ; le collègue belge ne se fait pas prier. Quant au 4^e « balladeur », vous ne saurez pas....



Ce qu'il faut retenir, c'est que la forêt de Zika est un haut lieu de l'arbovirologie et de l'entomologie (avec plus de 50 espèces de *Culicidae* recensées) ; les chercheurs ougandais (jeunes et moins jeunes) ont efficacement pris le relais de leurs collègues britanniques. Ce site est beaucoup visité par des chercheurs du monde entier. Alors si un jour vous passez par là, demandez le guide !



Etude phylogénique du virus Zika

Antoine Enfissi, Séverine Matheus, Dominique Rousset
Centre National des Arbovirus, Institut Pasteur de Guyane

En novembre 2015, l'équipe du laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de la Guyane (IPG), Centre National de Référence des arbovirus pour la région Antilles-Guyane, a confirmé les cinq premiers cas autochtones d'infection par le virus Zika détectés au Surinam par le laboratoire de l'hôpital académique de Paramaribo. A partir de l'un des échantillons biologiques, la séquence génétique complète de ce virus émergent en Amérique a pu être établie. L'analyse de cette séquence génomique montre que ce virus dérive du lignage asiatique et qu'il présente plus de 99,7% d'homologie avec le virus responsable de l'épidémie en Polynésie française en 2013.

La première identification du virus Zika a été réalisée au Brésil en mars 2015. Cependant, rétrospectivement, ce virus a pu être isolé à partir de sérum de patients haïtiens prélevés en décembre 2014. Depuis, la circulation du virus Zika a été mise en évidence dans plusieurs pays d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud.

En Guyane où les premiers cas autochtones ont été détectés en décembre 2015, une première séquence virale complète a été établie à partir d'un prélèvement sanguin réalisé au cours du mois de décembre (KU758877.1). Désormais, des séquences génétiques complètes, de diverses origines, sont régulièrement publiées. Une analyse de ces informations, réalisées avec le logiciel CLC Main Workbench v6.9 Beta 4, permet d'établir l'arbre phylogénétique présenté ci-dessous.

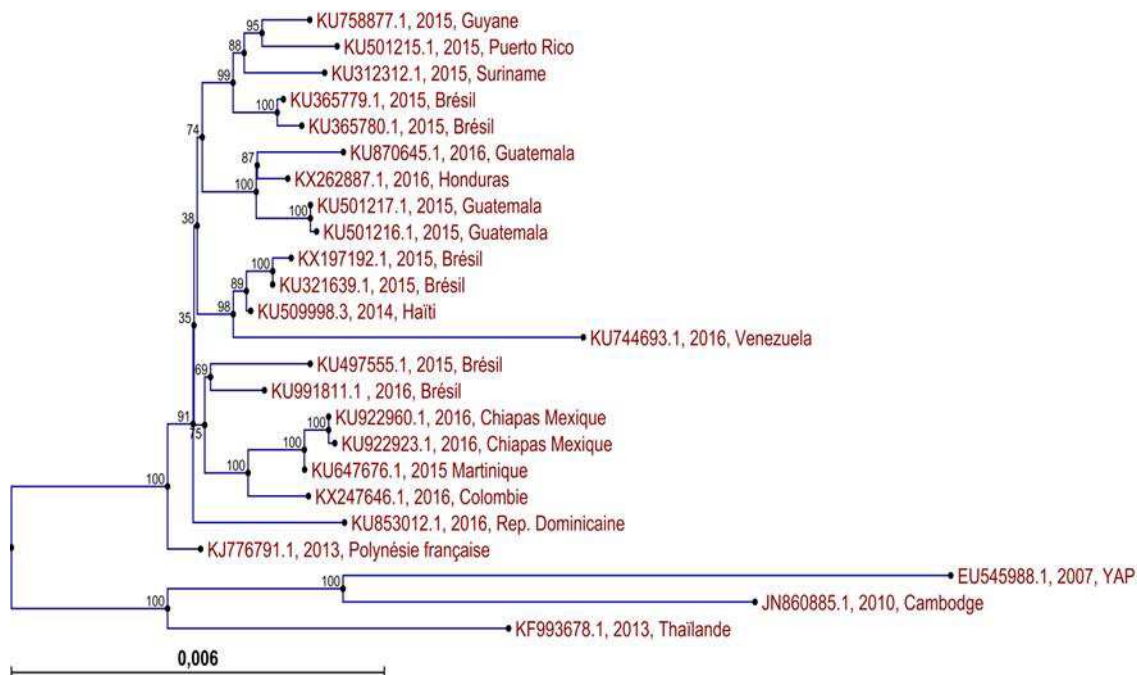


Figure : Relation phylogénétique entre les différentes séquences génétiques complètes des virus Zika circulant en Amérique

L'ensemble de ces données montre que les virus circulants dans les Amériques dérivent tous d'un lignage asiatique. De plus, à ce jour, la valeur de bootstrap (indiquée en face de chaque branche de l'arbre phylogénétique) qui évalue la robustesse de la construction, ne met pas en évidence une dérive génétique représentative du virus Zika au sein de la population virale étudiée.

Une analyse similaire réalisée sur des séquences partielles restreintes à la partie du génome codant pour l'enveloppe virale conduit à la même conclusion. Une étude comparative des séquences des génomes des virus ayant circulé en début, au cours et en fin d'épidémie permettra de suivre l'évolution moléculaire du virus Zika.

Description des outils de surveillance du Zika déployés aux Antilles et en Guyane

Vanessa Ardillon¹, Sylvie Cassadou², Elise Daudens-Vaysse², Audrey Andrieu¹, Lydéric Aubert², Marie Barrau², Luisiane Carvalho¹, Jean-Louis Corazza³, Audrey Diavolo², Frédérique Dorléans², Cécile Durand³, Elise Emeville², Laurent Filleul³, Noellie Gay², Céline Gentil², Guillaume Heuzé³, Marion Petit-Sinturel¹, Corinne Pioche³, Véronique Servas³, Lorenzo Subissi³, Claudine Suivant², Martine Ledrans²

¹ Cellule d'intervention en région Guyane - Santé publique France ; ² Cellule d'intervention en région Antilles - Santé publique France ; ³ Renfort Santé publique France

Contexte de l'émergence du Zika

L'infection par le virus du Zika émerge aux Antilles et en Guyane dans un contexte d'hyperendémicité de la dengue et d'une épidémie récente du chikungunya.

Pour faire face à la circulation sur un mode endémo-épidémique de la dengue, les Agences Régionales de Santé (ARS) et la Cellule d'intervention en région Antilles Guyane (Cire AG) ont mis en œuvre des Psage : « programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies ». Le Psage propose une mise en œuvre graduée des stratégies de surveillance et de contrôle de la dengue selon le risque épidémique, évalué à partir des résultats de la surveillance épidémiologique. Les stratégies d'action mises en place s'appuient sur une intégration des moyens de surveillance et de lutte contre le virus. Le Psage est donc conçu comme un outil facilitant l'intégration des multiples actions de surveillance et de contrôle. Les stratégies et les activités à mener sont structurées selon différentes phases opérationnelles correspondant à des situations épidémiologiques différentes.

Sur la base des Psage dengue, des Psage chikungunya étaient en cours de finalisation quand ce dernier a émergé en 2013 dans la zone Amérique. Les retours d'expérience (retex) menés aux Antilles après l'épidémie de chikungunya de 2013-2015 ont conclu que le Psage restait un outil pertinent pour mettre en œuvre une stratégie de lutte intégrée contre les arboviroses définie au niveau national par le Plan de lutte contre les arboviroses. Il était donc prévu de réaliser un document unique par territoire, le Psage arboviroses, déclinant d'une part la stratégie de lutte contre les arboviroses émergentes et d'autre part la stratégie contre les arboviroses endémiques.

En décembre 2015, le Zika émerge sans que le Plan national ou les Psage locaux aient pu être écrits ni validés par les différents acteurs. Mais le dispositif de surveillance mis en place à l'occasion de cette émergence reprend les principes de stratégie intégrée développés dans le plan national et les Psage.

Ce dispositif tient compte également des spécificités du Zika par rapport à la dengue et au chikungunya qui sont principalement :

- une propagation rapide du virus observée dans les épidémies de Polynésie et dans l'émergence en Amérique latine et centrale ;
- une proportion importante de cas asymptomatiques ou paucisymptomatiques pour cette infection ;
- un diagnostic biologique qui s'appuie en routine sur la recherche virale par RT-PCR dans le sang et l'urine pendant la phase de virémie. Cependant, du fait de la brièveté de la virémie, un résultat négatif de la PCR n'infirme pas le diagnostic de Zika. Le Centre National de Référence (CNR) des arbovirus peut compléter ce schéma diagnostique par

une recherche sérologique suivie ou non d'une séroneutralisation dans certains cas (mise en évidence de la circulation virale dans une zone indemne ou surveillance de populations particulières...) ;

- l'observation dans les dernières épidémies de complications neurologiques, en particulier des syndromes de Guillain-Barré et des malformations congénitales cérébrales, notamment des microcéphalies signalées en novembre 2015 et ayant conduit à l'alerte internationale par l'OMS.

Objectifs généraux de la surveillance épidémiologique

- détecter la circulation effective du virus sur le territoire ;
- orienter les mesures de lutte antivectorielle afin de retarder la phase épidémique ;
- suivre les tendances spatio-temporelles de la transmission de la maladie, être en mesure de déclarer la fin de la circulation (de l'épidémie le cas échéant) ;
- distinguer une co-circulation dengue, chikungunya et Zika et suivre les tendances des 3 arboviroses ;
- documenter l'impact de la maladie en cas d'épidémie (orientation de l'offre de soins) ;
- estimer le nombre de personnes ayant présenté des signes cliniquement évocateurs ;
- identifier et recenser les complications connues : syndrome de Guillain-Barré et malformations congénitales cérébrales (orientation de l'offre de soins) ;
- mettre en évidence d'éventuelles autres caractéristiques de la gravité du Zika.

Les phases du futur Psage arboviroses pour ce qui concerne les maladies émergentes

Phase 1 : Situation de base : absence de cas autochtone, pas de circulation virale détectée.

L'objectif de cette phase est d'éviter une infestation du vecteur *Aedes aegypti* par l'arbovirus émergent et le début d'une chaîne locale de transmission pouvant s'étendre progressivement et entraîner la survenue d'une épidémie. Dans les Antilles et en Guyane, des sous niveaux sont considérés en fonction de l'évaluation du risque d'importation :

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

- b: épidémie dans une zone « étrangère » avec des échanges importants de biens et de voyageurs ;
- c: épidémie dans un autre territoire des Antilles ou de la Guyane ou en métropole.

Phase 2 : Transmission autochtone débutante : un ou plusieurs cas biologiquement confirmés, isolés ou groupés : circulation virale détectée.

L'objectif au cours de cette phase est d'éviter la propagation du virus et de limiter ainsi le risque d'évolution vers une situation épidémique ou au moins de retarder la survenue de l'épidémie afin que les différents acteurs puissent se préparer au mieux à celle-ci.

Phase 3 : Epidémie

L'objectif de cette phase est alors de limiter l'ampleur et l'impact sanitaire de l'épidémie

Phase 4 : Fin d'épidémie et bilans

Une description complète de l'épisode est réalisée et des études complémentaires pourront être menées afin d'évaluer l'efficacité des mesures mises en œuvre, le niveau de mobilisation des partenaires et de la population.

Si ces différentes phases constituent une graduation de l'ensemble des actions selon la situation épidémiologique, l'expérience tirée tant de l'épidémie de chikungunya que des épidémies de dengue indique que c'est à la phase 2 qu'il faut déployer toutes les mesures de mobilisation sociale et de communication nécessaires afin d'éviter ou de limiter ou de retarder le développement de l'épidémie. A ce titre, la réactivité et l'implication de toutes les autorités locales est déterminante au cours de cette phase pour assurer une montée en puissance efficiente des actions.

Les outils de la surveillance pour le suivi de l'ampleur et de la dynamique de l'épidémie

En phase 1 : Absence de cas autochtone, pas de circulation virale détectée

L'objectif principal est d'identifier les cas importés de Zika et/ou de détecter la circulation du virus dans les Territoires Français d'Amérique (TFA).

Aux Antilles, la surveillance reposait sur le signalement sans délai à l'ARS par les professionnels de santé de tout cas cliniquement évocateur de Zika répondant à la définition de cas suspect. Cette surveillance s'appuyait sur l'ensemble des médecins de ville, des médecins hospitaliers (services d'accueil des urgences et services des maladies infectieuses et tropicales), des laboratoires de biologie médicale de ville (LBM), des laboratoires de virologie hospitaliers et du CNR arboviroses pour la région Antilles-Guyane qui doivent signaler à la Cellule de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire (CVAGS) de l'ARS tout cas suspect dont ils ont connaissance (du fait d'une consultation pour les médecins ou d'une demande de recherche du virus pour les laboratoires).

Elle s'appuyait également sur les enquêtes entomo-épidémiologiques réalisées dans l'environnement de chaque cas signalé, auprès de la famille du cas puis de proche en proche dans une zone entourant chaque logement où un cas

est identifié.

En Guyane, en juin 2015, le Comité d'experts des maladies à caractères épidémiques (CEMCE) a estimé qu'il n'était pas pertinent de signaler TOUS les cas cliniquement évocateurs de Zika à l'ARS étant donné que l'épidémie de chikungunya était encore en cours (elle s'est terminée fin octobre 2015) et que le virus de la dengue circulait également. Les signalements risquaient de submerger la CVAGS et la lutte anti-vectorielle sans qu'il ne soit possible de prioriser les actions à mener. La surveillance en phase 1 reposait sur le signalement à l'ARS par les professionnels de santé de tous les cas groupés, répondant à la définition de cas suspect de Zika et sur le CNR arbovirus de l'Institut Pasteur de Guyane (IPGne) qui réalisait le diagnostic biologique du Zika.

Définition de cas suspect

Un cas suspect de Zika est une personne présentant depuis moins de 7 jours :

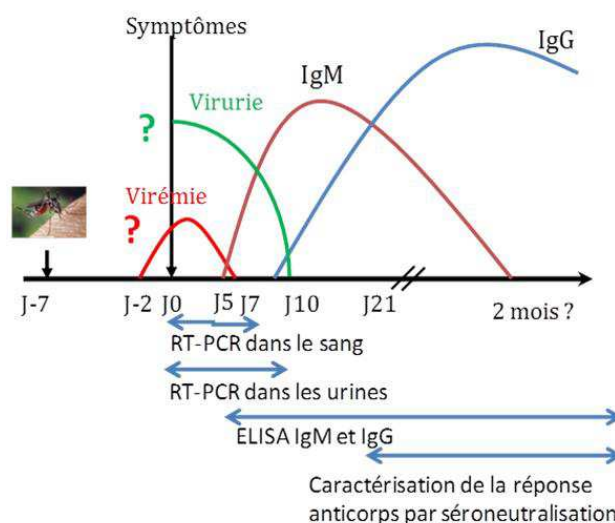
- un exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre ;
- et au moins deux signes parmi les suivants :
 - ✓ hyperhémie conjonctivale ;
 - ✓ arthralgies ;
 - ✓ myalgies ;

en l'absence d'autres étiologies.

Compte tenu de la circulation de la dengue et du chikungunya aux Antilles-Guyane, la conduite à tenir indiquée aux professionnels de santé indiquait que tout cas suspect devait faire l'objet d'une recherche diagnostique selon le schéma suivant :

- de J1 à J5 : prélèvements sanguin et urinaire pour RT-PCR Zika ;
- de J6 à J10 : prélèvement urinaire seulement pour RT-PCR Zika ;
- de J1 à J7 : prélèvement sanguin pour NS1, RT-PCR dengue et chikungunya ;
- à partir de J5 après la date de début des signes : prélèvement sanguin pour sérologies dengue et chikungunya : détection des IgM et des IgG.

La cinétique de la virémie et de l'apparition des anticorps est rappelée dans le schéma ci-dessous (source CNR des Arbovirus).



Aux Antilles-Guyane, la surveillance des cas biologiquement confirmés de Zika s'appuyait sur le réseau constitué par les laboratoires du CNR des arbovirus (Marseille et Cayenne), des laboratoires hospitaliers, de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (IPGpe), des laboratoires d'analyses et de biologie médicale qui sont préleveurs en ambulatoire.

Aux Antilles, les laboratoires préleveurs qui ne réalisaient pas l'analyse biologique du Zika, transmettaient néanmoins à la CVAGS de leur territoire, des informations (en particulier les coordonnées du patient) concernant les demandes de diagnostic de Zika. Cela permettait le repérage des cas suspects avant l'obtention des résultats qui pouvait prendre du temps. Ces laboratoires adressaient ensuite les résultats de ces diagnostics dès qu'ils étaient reçus. Parallèlement, les laboratoires du CNR à l'IPGne à Cayenne et à l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) à Marseille, ainsi que les laboratoires de virologie des CHU et l'IPGpe transmettaient au fil de l'eau les résultats des analyses à la Cire.

En Guyane, seul le CNR Arbovirus de l'IPGne avait les capacités d'effectuer la recherche de Zika. La conduite à tenir des laboratoires était donc de tester la dengue et le chikungunya dans un premier temps, puis, si les deux résultats étaient négatifs, de rechercher le Zika. Si une recherche de Zika était à réaliser, les laboratoires transmettaient les fiches d'informations arboviroses et les prélèvements au CNR Arbovirus de l'IPGne. Les résultats des recherches de Zika réalisées par le CNR Arbovirus de l'IPGne ainsi que les informations concernant la date de début des signes, le lieu de résidence et la notion de voyage dans les 15 jours précédents la date de début des signes, étaient transmis à la Cire au fil de l'eau pour les positifs et une fois par semaine pour l'ensemble des résultats.

Jusqu'à fin avril 2016, seuls l'IPGne et l'IRBA réalisait le diagnostic sérologique du Zika. Puis, l'introduction du kit Euro-immun fin avril 2016, a permis à d'autres laboratoires de réaliser ce diagnostic sérologique : laboratoires de virologie des CHU des Antilles, laboratoires Cerba et Biomnis en métropole.

Définition de cas confirmé

Un **cas confirmé** est un cas suspect chez lequel le génome viral du Zika a été mis en évidence sur le sang ou l'urine par RT-PCR ou séroneutralisation.

Définition de cas probable

Un **cas probable** est un patient ayant des IgM spécifiques à un niveau significatif sur un seul prélèvement.

En phase 2 : Transmission autochtone débutante

Les outils de surveillance mis en place en phase 1 étaient encore utilisés. Dans les trois TFA, compte tenu de la propagation très rapide attendue pour le Zika, le recueil des cas cliniquement évocateurs par les médecins sentinelles est organisé au cours de la phase 2 afin de disposer aussi par ce biais des informations sur l'évolution de la circulation du virus. Une estimation hebdomadaire du nombre de consultations pour

ce motif était alors calculée pour chacun des cinq territoires (Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin, Saint Barthélemy et Guyane).

La surveillance virologique mise en place en phase 1 s'est poursuivie en phase 2 et permettait de suivre l'évolution spatiale de la circulation virale en réalisant des cartographies des cas.

En début et en fin d'épidémie, le suivi du taux de positivité est intéressant pour mieux appréhender la réalité de la circulation virale par rapport aux diagnostics cliniques d'une part et le risque épidémique d'autre part. Il s'avère d'autant plus important en présence d'une circulation de la dengue aux Antilles et en Guyane. A ce titre, il a été préconisé aux prescripteurs la recherche des trois infections et de suivre en parallèle les taux de positivité de la dengue, du chikungunya et du Zika. Ainsi, en plus de la transmission des résultats positifs, les laboratoires transmettaient également le nombre hebdomadaire de demandes d'analyse pour chacune des arboviroses.

En phase 3 et 4 : Epidémie et fin d'épidémie

A partir de la phase 3, le virus circule sur un mode épidémique. Il n'est plus utile d'identifier individuellement chaque cas suspect, ni chaque cas confirmé, que ce soit pour la réponse (pour des raisons d'efficience, la lutte anti vectorielle se focalise essentiellement sur les zones de forte incidence de cas cliniquement évocateurs), ni pour la surveillance en elle-même. Cette dernière s'appuie sur le réseau de médecins sentinelles mis en place dans chaque territoire. En Guyane, elle est complétée par les données remontant du réseau des Centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS). La surveillance des cas cliniquement évocateurs permet alors le suivi à la fois temporel et spatial (cartographie). Ainsi, il a été recommandé aux prescripteurs de limiter le diagnostic aux seuls cas pour lequel celui-ci est nécessaire dans le cadre de la prise en charge (femmes enceintes, cas hospitalisés ou personnes avec facteurs de risque ou personnes présentant des troubles neurologiques).

A partir de la phase 3, le nombre des passages aux urgences pour Zika et les éventuelles hospitalisations qui en découlent sont également surveillés même si le nombre attendu de ces cas est faible : ces indicateurs complémentaires permettent d'apprécier l'impact de l'épidémie sur l'activité des établissements.

Les outils de la surveillance pour l'évaluation de la sévérité de l'épidémie

La surveillance des complications du Zika chez la femme enceinte

La mise en place d'un système de surveillance et d'alerte spécifique à la détection d'anomalies congénitales cérébrales a été recommandée par le HCSP¹.

Les indicateurs suivants ont été retenus pour cette surveillance :

- Nombre de femmes enceintes ayant eu un diagnostic biologique positif pour le Zika au cours de la grossesse ;
- Nombre de malformations cérébrales confirmées par les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Pré-Natal (CPDPN) aux Antilles ou un échographiste de niveau 2 en Guyane chez une femme ayant un diagnostic biologique positif pour le Zika au cours de la grossesse en distinguant microcéphalie et autres malformations cérébrales ;

- Nombre d'issues défavorables de grossesse (interruption médicale de grossesse, fausse couche spontanée, mort fœtale in utero) avec malformations cérébrale du fœtus chez les femmes ayant un diagnostic biologique positif pour le Zika au cours de la grossesse.

Les données recueillies pour suivre ces indicateurs sont issues des services de maternité-obstétrique des centres hospitaliers de Cayenne, Kourou et St Laurent pour la Guyane.

Pour les Antilles, les CPDPN signalent les malformations cérébrales chez les mères ayant un diagnostic biologique positif pour le Zika et l'accès à la base de données des modules 2 et 5 du programme de recherche ZIKA-DFA-FE permet de recenser les issues défavorables de grossesse en complément des informations recueillies via les CPDPN.

La surveillance des complications du Zika chez le nouveau-né

La surveillance des malformations cérébrales détectées à la naissance est en cours de déploiement. Elle implique les services de pédiatries des Centres Hospitaliers ou des cliniques ayant un service de maternité. Il est prévu de s'appuyer sur le module de recherche chez les nouveau-nés et de compléter les données par les services de pédiatrie pour les femmes ayant refusé l'inclusion dans l'étude ou les femmes accouchant dans des centres hospitaliers ou des cliniques ne participant pas à l'étude.

Ces sources d'information doivent être complétées par un accès aux certificats de santé, en particulier le premier complété après la naissance par le pédiatre de la maternité. Cette source dépendant des services de protection maternelle et infantile (collectivités départementales) permettra d'améliorer l'exhaustivité du recueil.

Les indicateurs suivants ont été retenus pour cette surveillance :

- Nombre de nouveau-nés ayant une malformation cérébrale ou une anomalie neurologique détectée à la naissance ou après consultation d'un neuropédiatre et réalisation de l'IRM (dans les 4 premiers mois de la vie)

La surveillance des syndromes de Guillain-Barré et autres syndromes neurologiques sévères

Contrairement aux complications précédentes cliniquement silencieuses, la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré conduit *a priori* à l'hospitalisation en raison du déficit moteur ou sensitivo-moteur des membres, voire de l'atteinte motrice des muscles respiratoires.

Dans ce contexte, la surveillance est basée sur :

- La participation des services hospitaliers susceptibles de prendre en charge ces patients : neurologie, maladie infectieuses, réanimation, pédiatrie ;
- Une sérologie Zika avec séroneutralisation à chaque patient hospitalisé pour syndrome de Guillain-Barré ou autre syndromes neurologique sévère pendant la durée de l'épidémie et un mois après la fin de celle-ci ;

Cette sérologie doit être complétée par une sérologie dengue et chikungunya, ainsi qu'une détection de la grippe, une sérologie

cytomégalo virus, virus Epstein Barr et *Campylobacter jejuni* en cas de diarrhées dans les 15 jours précédant l'apparition des signes neurologiques.

En pratique, les services hospitaliers concernés sont contactés chaque semaine afin de recenser les cas. Un questionnaire est alors complété par les cliniciens afin de décrire les formes cliniques et le niveau de sévérité de ces syndromes.

La surveillance des cas hospitalisés

Les seules complications de l'infection par le virus du Zika suspectées à ce jour sont celles décrites précédemment. En population générale, l'infection sera asymptomatique ou seulement accompagnée d'une éruption peu ou pas fébrile de quelques jours, des myalgies, des arthralgies, une hyperhémie conjonctivale. Ces tableaux cliniques ne conduisent pas à l'hospitalisation des patients.

Il ne semble donc pas pertinent de chercher à mesurer le niveau de gravité de l'épidémie par la surveillance des cas hospitalisés mais de concentrer les efforts de la surveillance sur les complications graves évoquées plus haut.

Surveillance des décès et de la mortalité

En l'état actuel des connaissances sur la maladie, des décès peuvent essentiellement survenir :

- chez des nouveau-nés atteints de malformations cérébrales majeures ;
- chez les patients atteints d'un syndrome de Guillain-Barré grave ou d'autres formes neurologiques atypiques.

Ces décès sont recensés et décrits grâce à la surveillance des complications elles-mêmes. En complément, la surveillance de la mention « Zika » dans les certificats de décès est réalisée.

Une classification des décès est mise en œuvre après expertise des cliniciens et des experts infectiologues pour statuer sur le lien entre le décès et l'infection : décès non lié, décès lié indirectement et décès lié directement au Zika.

Compléments de la surveillance : des enquêtes pour estimer l'impact général de l'épidémie

Les retex menés après l'épidémie de chikungunya ont pointé l'importance de mener, en parallèle à la surveillance continue d'indicateurs, des enquêtes visant à mieux estimer l'impact de l'épidémie, surtout lorsque le tableau clinique de la maladie est peu bruyant et n'amène qu'une partie de la population atteinte à consulter.

Deux types d'enquêtes peuvent être envisagés :

- Les enquêtes déclaratives en population générale afin de connaître la proportion de personnes qui déclarent avoir été symptomatiques à un moment donné et, parmi elles, la proportion de celles qui ont consulté. Ce type d'enquête peut être mené en porte à porte sur un échantillon aléatoire de foyers ou par téléphone en recourant à un institut de sondage (méthode des quotas) ;

¹ AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika 5 janvier 2016 revu le 20 janvier 2016

- Les études de séroprévalence qui permettent d'estimer le taux d'attaque de l'infection et donc la part des susceptibles restants dans la population. Pour le Zika dans les Antilles et en Guyane, ce type d'étude se heurte aux difficultés de disposer d'une sérologie spécifique dans le contexte de dengue endémique. Elle nécessite de recourir à la

séroneutralisation ce qui alourdit particulièrement les méthodes biologiques mises en œuvre. Ces enquêtes sont en cours chez les donneurs de sang en Martinique et en Guadeloupe comme elles l'ont été pour le chikungunya.

| Etude |

Caractéristiques épidémiologiques des cas confirmés de Zika aux Antilles et en Guyane. Données de décembre 2015 à juin 2016

Corinne Pioche¹, Sylvie Cassadou², Marie Barrau², Elise Daudens-Vaysse², Vanessa Ardillon³, Audrey Andrieu³, Luisiane Carvalho³, Audrey Diavolo², Frédérique Dorleans², Elise Emeville², Noëllie Gay², Céline Gentil², Marion Petit-Sinturel³, Martine Ledrans²

¹ Renfort Santé publique France ; ² Cellule d'intervention en région Antilles - Santé publique France ; ² Cellule d'intervention en région Guyane - Santé publique France

Résumé

Introduction : Depuis décembre 2015, les territoires français d'Amérique (TFA) : Guadeloupe, Guyane, Martinique et les Iles du Nord (Saint-Martin et Saint-Barthélemy), sont confrontés à une épidémie à virus Zika, qui s'étend sur la zone caribéenne, en Amérique du Sud et en Amérique centrale. La CIRE Antilles-Guyane a mis en place un dispositif de surveillance dont l'objectif est de décrire au fil de l'eau l'évolution temporo-spatiale de l'épidémie et son niveau de sévérité. Afin d'évaluer la pertinence de la définition de cas suspect utilisée pendant la phase d'émergence, les signes cliniques des cas confirmés avant le passage en phase épidémique sont décrits dans cet article.

Méthode : Un cas confirmé est défini comme toute personne ayant eu une RT-PCR Zika positive sur un prélèvement sanguin ou urinaire ou dont la séroneutralisation confirme la réaction immunitaire spécifique au virus. Un cas probable est défini comme un cas dont les IgM sont positifs vis-à-vis du virus. Les données épidémiologiques et clinico-biologiques ont été principalement recueillies au moment du prélèvement.

Résultats : Entre décembre 2015 et juin 2016, avant le passage en phase épidémique, 995 cas biologiquement confirmés de Zika ont été enregistrés par la CIRE Antilles-Guyane, 580 en Guadeloupe, 203 en Martinique et 54 en Guyane. Les îles du Nord enregistraient 158 cas. L'âge médian des patients était de 41 ans, les femmes étaient majoritaires (71%), quelque soit le territoire. Tous les patients étaient symptomatiques, un exanthème maculo-papuleux était présent chez 82% d'entre eux, des douleurs articulaires et musculaires, chez respectivement 67% et 58% des cas.

Conclusion : La surveillance des cas confirmés de Zika aux Antilles-Guyane a permis de détecter la circulation du virus dans les TFA, de suivre la dynamique de l'épidémie et de caractériser les premiers patients infectés. A ce jour, la surveillance épidémiologique se poursuit, en collaboration avec l'ensemble des professionnels de santé, afin de recenser les complications liées au Zika et d'anticiper l'impact sanitaire de l'épidémie.

Abstract

Epidemiological characteristics of confirmed cases of Zika in the West Indies and French Guiana – Data from December 2015 to June 2016

Introduction : Since December 2015, The French territories of America (FTA): Guadeloupe, French Guiana and Martinique, are exposed to a Zika's virus epidemic. This epidemic extends the Caribbean area, south and central America. The Regional Office of the French Public Health Agency has implemented a specific surveillance system to describe, the distribution in time and space of the epidemic and its level of severity, during the different phases. In order to evaluate the relevance of the case definition during the emergence phase, clinical signs of the confirmed cases before epidemic phase are described in this article.

Methods : a case is confirmed if RT-PCR is positive for Zika on blood or urine sample or when neutralising antibodies were found in serum. A probable case is defined as a case in which IgM are positive. Epidemiological, clinical and biological data were collected as when sampling.

Results : From December 2015 to June 2016, before epidemic phase, 995 cases were included : 580 in Guadeloupe, 203 in Martinique, 54 in French Guiana, and 158 in the northern islands of Guadeloupe. The median age was 41 years, female were the most frequent (71%), whatever the territory. All patients were symptomatic, the main reported clinical signs were maculopapular rash (82%), arthralgia (67%) and myalgia (58%).

Conclusion : The surveillance of Zika into FTA confirmed the circulation of the virus. It also permits to monitor the dynamic of the epidemic and to characterize the first infected patients. To date, monitoring goes on in collaboration with all health professionals in order to describe the complication associated to Zika and to anticipate the sanitary impact of the epidemic.

Introduction

Le virus du Zika comme celui de la dengue ou du chikungunya est un arbovirus, transmis par la piqûre d'un moustique infecté du genre *Aedes*, dont *Aedes aegypti*, largement implanté dans les Antilles et la Guyane.

En mai 2015, l'émergence du virus Zika a été confirmée en Amérique centrale, d'abord au Brésil, et aujourd'hui dans 40 pays d'Amérique, dans les Caraïbes et dans les départements et territoires français d'Amérique (TFA), infectant plus de 2 millions d'habitants [1].

Les TFA ont détecté leurs premiers cas autochtones d'infection par le virus Zika en décembre 2015, en Guyane et en Martinique, et en janvier 2016 en Guadeloupe.

Fin 2015, l'expérience de la Polynésie française montrait des symptômes de l'infection surtout caractérisés par une éruption cutanée (exanthème maculo-papuleux) avec ou sans fièvre. D'autres signes ont été décrits tels que : fatigue, douleurs musculaires et articulaires, conjonctivite, maux de tête et douleurs rétro-orbitaires mais il existe une proportion significative de personnes chez lesquelles l'infection par le virus du Zika ne provoque aucun symptôme [2]. Une définition de cas suspect a été élaborée sur cette base afin d'être en mesure de détecter l'émergence sur les territoires français d'Amérique : tout cas répondant à la définition de cas suspect devait bénéficier d'un prélèvement biologique afin de confirmer ou d'écarter le cas.

La surveillance des cas ayant un diagnostic biologique positif pour le Zika permet de : (i) détecter l'émergence et suivre l'extension géographique de la circulation virale avant la déclaration de l'épidémie généralisée dans un territoire et décrire les premiers cas ; (ii) une fois l'épidémie déclarée, la confirmation des cas concerne les personnes à risques ou présentant des complications, et permet d'assurer la surveillance de celles-ci. Complications qui peuvent se manifester à distance de la date de début des signes cliniques ou en l'absence de ces derniers (formes asymptomatiques). C'est dans ce contexte, que la CIRE Antilles-Guyane a mis en place, en collaboration avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) de chaque territoire, le recueil des cas confirmés s'appuyant sur les laboratoires de ville et hospitaliers et sur les CNR (Centre national de Référence) des arbovirus.

Cet article présente l'analyse descriptive des premiers cas confirmés enregistrés par la surveillance, entre l'émergence et le passage en phase épidémique, en Guadeloupe, Iles du Nord, Guyane et Martinique. Nous ne présentons pas ici les cas confirmés après le passage en épidémie et qui correspondent aux descriptions des femmes enceintes ou des complications neurologiques qui font l'objet de deux articles dans ce numéro [9,10].

Méthode

L'organisation du recueil d'information

La surveillance des cas biologiquement confirmés de Zika s'appuie sur le réseau des laboratoires de biologie médicale de

ville, l'Institut Pasteur de Guadeloupe, les laboratoires hospitaliers et hospitalo-universitaires de chacun des départements, ainsi que le CNR coordinateur des Arbovirus de l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) de Marseille et le CNR associé de l'Institut Pasteur de Guyane.

Définition de cas

Un cas suspect est défini comme 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, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autres étiologies. **Un cas confirmé** est défini comme toute personne ayant eu une RT-PCR positive pour Zika sur un prélèvement sanguin ou urinaire, réalisée dans des laboratoires de biologie médicale, ou par la détection des anticorps par séroneutralisation, dont la réalisation est menée dans des laboratoires hautement spécialisés, tels que le CNR des arbovirus de Marseille. **Un cas probable** est défini comme un cas dont les IgM sont positives vis-à-vis du virus. Dans cet article le terme « cas confirmé » englobe les cas confirmés et les cas probables.

Période d'étude

En raison des dates différentes de l'émergence et de la déclaration de l'épidémie, la période d'étude est différente selon le territoire. Ainsi, elle s'étend de décembre 2015 au 20 janvier 2016 en Martinique, de décembre 2015 au 22 janvier 2016 en Guyane et de janvier 2016 au 29 avril 2016 en Guadeloupe continentale et jusqu'au 07 juin 2016 pour les Iles du Nord de la Guadeloupe, Saint-Barthélemy et Saint-Martin, qui n'étaient pas entrées en phase épidémique, à la date de l'étude.

Variables recueillies

Les caractéristiques épidémiologiques (sexe, âge, date de naissance, commune et département de résidence, notion de grossesse, date du début des signes cliniques, date du prélèvement, nom du prescripteur et du laboratoire préleveur), biologiques (recherche du virus Zika sur les urines ou sur le sang ; sérologie avec séroneutralisation) et ainsi que cliniques sont recueillies principalement au moment du prélèvement. Le délai de prise en charge, exprimé en nombre de jour, est défini par la différence entre la date du prélèvement et la date de début des premiers signes cliniques.

Les résultats sont présentés soit par territoire, soit en globalité pour les Antilles et la Guyane. La plupart des données de la Guadeloupe englobent les îles du Nord (Saint Martin et Saint Barthélemy).

Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel Stata 14® (Stata Corporation, College Station, Texas, Etats-Unis). Les comparaisons des proportions et des moyennes ont été réalisées à l'aide du test Chi2 ou du test de Student avec un seuil de significativité à 5%.

Ethique

La surveillance s'inscrit dans le cadre des investigations mises en place en situation d'urgence de santé publique. Les données sont enregistrées dans un logiciel de saisie SISMIP, ayant reçu,

lors de sa mise en place, l'accord de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Résultats

Caractéristiques épidémiologiques des cas

Avant le passage en phase épidémique, 4 340 cas suspects ont été rapportés par les médecins sentinelles, 2 100 en Guadeloupe continentale, 1 255 en Martinique, et 245 en Guyane. Dans les Iles du Nord, qui n'étaient pas passées en épidémie à la date de l'étude, le réseau de médecins sentinelles de Saint-Martin et celui de Saint-Barthélemy avaient enregistré respectivement 690 et 50 cas suspects. Parmi les personnes testées pour la recherche du virus du Zika, 995 cas biologiquement confirmés ont été enregistrés dont 580 cas en Guadeloupe continentale, 203 en Martinique et 54 cas en Guyane. Les Iles du Nord de la Guadeloupe, Saint-Martin et Saint Barthélemy avaient enregistré, respectivement 146 et 12 cas.

Les personnes confirmées étaient majoritairement des femmes (71%) quel que soit le territoire, soit un sexe ratio f/h égal à 2,4 (Figure 1).

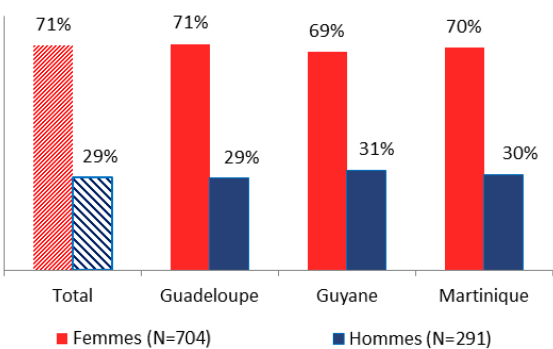
La moyenne d'âge des patients était de 40 ans (médiane 41 ans ; intervalle de 0 à 89 ans). Les femmes étaient plus âgées que les hommes, respectivement 41 ans vs 38 ans, sans que cette différence ne soit significative. Les personnes confirmées aux Antilles (Guadeloupe et Martinique) étaient plus âgées que celles confirmées en Guyane (médiane d'âge 42 ans vs 35 ans).

Parmi les 995 cas confirmés, 51 d'entre eux avaient moins de 9 ans (28 filles et 23 garçons) dont 1 nourrisson de moins de 1 an (1 mois). La classe d'âge des 40-49 ans étaient la plus représentée (20% ; 196/990). Les personnes âgées de 70 ans et plus représentaient 5% (53/990) des effectifs (Figure 2).

Rapportée à la population de la Guadeloupe continentale, population pour laquelle le nombre de cas confirmés était le plus important, l'incidence des cas confirmés de Zika est deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Tableau 1) et jusqu'à trois fois dans la classe d'âge des 20-39 ans. Chez les 75 ans et plus, l'incidence est également élevée chez les femmes, toutefois les effectifs des cas confirmés dans cette classe d'âge sont très faibles.

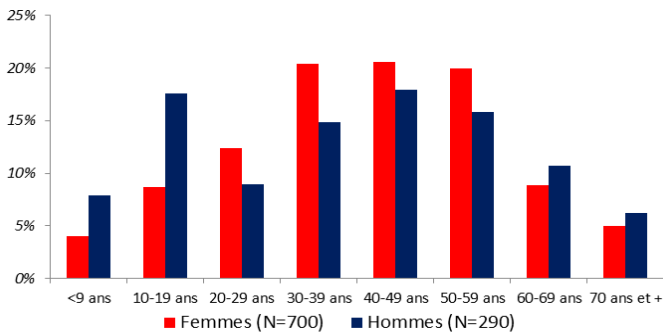
| Figure 1 |

Répartition des cas confirmés de Zika par sexe, selon le territoire - Données Antilles-Guyane de décembre 2015 à juin 2016



| Figure 2 |

Distribution par sexe et classes d'âges des cas confirmés de Zika – Données Antilles-Guyane de décembre 2015 à juin 2016



| Tableau 1 |

Incidence des cas biologiquement confirmés de Zika en Guadeloupe continentale, selon le sexe et la classe d'âge – Données janvier à juin 2016

Classe d'âge	Population	Femmes		Hommes		Ratio F/H
		Zika confirmés	Incidence pour 10 000 habitants	Zika confirmés	Incidence pour 10 000 habitants	
Tous âges	216 039	422	19,5	184 093	158	2,3
0 à 19 ans	53 363	60	11,2	54 301	44	1,4
20 à 39 ans	44 122	121	27,4	35 395	32	3,0
40 à 59 ans	67 194	177	26,3	55 092	53	2,7
60 à 74 ans	33 433	53	15,9	27 726	28	1,6
75 ans et plus	17 927	11	6,1	11 579	1	6,8

Caractéristiques cliniques des cas et délai de prise en charge

Une information sur les signes cliniques était disponible pour 90% des cas confirmés (90% en Guadeloupe, 100% en Martinique et chez 61% des cas en Guyane). La plupart étaient symptomatiques, seules trois personnes ne présentaient aucun symptôme et ils étaient 46% à rapporter plus de trois signes cliniques.

Chez les 901 personnes confirmées pour lesquelles une information sur les signes cliniques était disponible, un exanthème maculo-papuleux était présent chez 82% d'entre elles, des douleurs articulaires et musculaires étaient rapportées chez respectivement 67 et 58% des cas (Tableau 2). Une hyperhémie conjonctivale était rapportée chez 49% des cas et un épisode de fièvre chez 56%. La fiche de recueil permettait également de recueillir des signes cliniques

« autres », qui n'étaient pas listés spécifiquement mais pouvaient être rapportés en clair dans la rubrique « Autres signes ». Parmi les 155 personnes (17%) qui avaient indiqué un autre signe clinique, une céphalée était principalement retrouvée (Figure 3).

L'exanthème maculo-papuleux était plus souvent rapporté chez les jeunes patients (classe d'âge 10-19 ans) que chez les patients les plus âgés (classe d'âge 70 ans et plus), respectivement (96/107) 90% vs (33/46) 72% $p=0,005$, plus souvent chez les femmes que chez les hommes, respectivement 84% vs 78% ; $p=0,031$ (Tableau 2) et plus souvent aux Antilles (Guadeloupe et Martinique) qu'en Guyane respectivement (721/868) 83% vs (18/33) 55% ; $p<10^{-3}$.

Plus de 56% des personnes confirmées positives ont réalisé le prélèvement pour la recherche de Zika entre 0 et 3 jours après le début des signes cliniques. Le délai moyen entre le début des signes et le prélèvement était ainsi estimé à 3,5 jours.

| Tableau 2 |

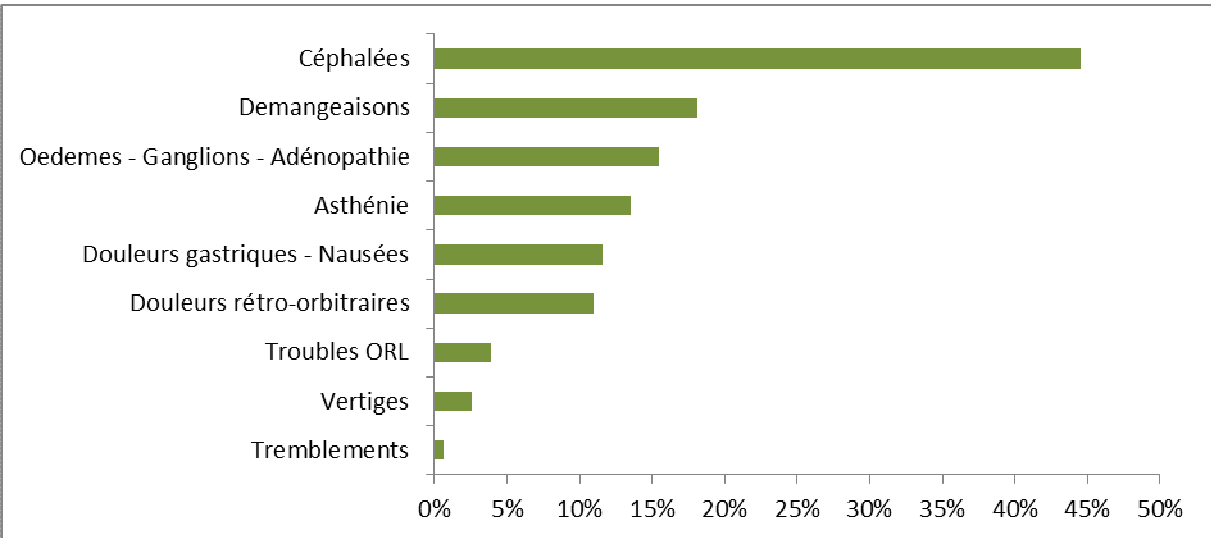
Répartition des signes cliniques des personnes confirmées selon le sexe – Données Antilles-Guyane de décembre 2015 à juin 2016

Signes cliniques	Total N = 901	Femmes N = 641	Hommes N = 260	p
Exanthème maculo-papuleux	739 (82%)	537 (84%)	202 (78%)	0,031
Arthralgies	600 (67%)	436 (68%)	164 (63%)	NS
Myalgies	526 (58%)	378 (59%)	148 (57%)	NS
Fièvre	505 (56%)	335 (52%)	170 (65%)	$<10^{-3}$
Hyperhémie conjonctivale	445 (49%)	320 (50%)	125 (48%)	NS
Autres signes*	155 (17%)	107 (17%)	48 (18%)	NS

*Autres signes (céphalées, démangeaisons, œdèmes, asthénie, nausées, douleurs rétro-orbitaires,...)

| Figure 3 |

Répartition des autres signes cliniques chez les cas confirmés de Zika – Données Antilles-Guyane de décembre 2015 à juin 2016 (N=155)



Plusieurs réponses possibles, total > 100%

Discussion

Au cours de la période comprise entre l'émergence du virus Zika et le passage en épidémie avérée, 995 personnes infectées par le virus du Zika ont été biologiquement confirmées.

Les caractéristiques épidémiologiques de ces personnes étaient semblables, en termes d'âge, de signes cliniques et délai de prise en charge aux Antilles (Martinique, Guadeloupe et Iles du Nord). En Guyane, les personnes infectées par le virus du Zika étaient plus jeunes et les signes cliniques étaient différents que ceux rapportés aux Antilles, avec un exanthème maculopapuleux moins souvent rapporté. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où la population guyanaise est plus jeune que la population antillaise et que l'information concernant les signes cliniques pour les personnes prises en charge en Guyane était moins souvent disponible.

Quel que soit le territoire, les patients étaient majoritairement des femmes (71%). Dans l'étude de Dirlikov and al. [3] réalisée en avril 2016 à Puerto Rico, 64% des patients infectés par le virus du Zika étaient des femmes. Ces données sont cohérentes avec l'étude de surveillance du Zika, réalisée en Colombie en 2015 [4] qui montrait une incidence du virus du Zika plus importante chez les femmes que chez les hommes, dans presque toutes les classes d'âges, avec un sex-ratio des cas incidents (f/h) de 1,99. Cependant, les auteurs soulignaient que dans les classes d'âges des jeunes adultes, ces résultats étaient probablement liés à un dépistage plus important chez les femmes en âge de procréer, en raison de l'inquiétude que représente l'infection par le Zika pendant la grossesse. Cette hypothèse pourrait également être envisagée sur nos données où la différence entre les sexes concerne essentiellement les classes en âge de procréer. Mais une autre hypothèse peut être faite devant ces données. Au Brésil, dans une étude réalisée en 2016 (Coelho and al.), les auteurs rapportaient une incidence des cas de Zika confirmés également plus élevée chez les femmes, notamment chez celles appartenant à la classe d'âge sexuellement active. Selon les auteurs, la transmission sexuelle du virus du Zika, des hommes vers les femmes, pourrait aussi expliquer cette surreprésentation des femmes confirmées [5].

Une troisième hypothèse est envisageable. Dans l'épidémie de Zika sur les îles de Yap en 2007, parmi les 185 cas suspects de Zika, 61% étaient des femmes [6]. Dans cette étude, les auteurs soulignaient toutefois, que concernant la séroprévalence des anticorps IgM contre le virus du Zika, le rapport de risque entre les deux sexes était de 1,1, ce qui tendrait à penser que la maladie est plus souvent symptomatique chez les femmes. La présence plus fréquente chez les femmes de l'érythème maculopapuleux dans la population des Antilles et de Guyane est cohérente avec cette hypothèse.

Par ailleurs, dans les données de la surveillance de l'épidémie de chikungunya qui a sévi en Guadeloupe en 2014, on observait également une prédominance féminine, même si elle était moins importante que celle observée dans l'infection par le virus du Zika. Ainsi, parmi les 1 460 personnes infectées par le virus du chikungunya enregistrées entre janvier et avril 2014, 856 (59%) étaient des femmes (données non publiées). De

même, en 2005, dans l'épidémie de Chikungunya à la Réunion, 60% des patients infectés par le virus du Chikungunya étaient des femmes [7]. Devant les différentes hypothèses évoquées pour expliquer la surincidence chez les femmes et bien que les femmes consultent plus souvent leur médecin que les hommes, des études spécifiques sont nécessaires pour mieux caractériser la possible susceptibilité plus accrue à l'infection par le virus du Zika, chez la femme que chez l'homme.

Notre surveillance montre que le délai de prise en charge dans le système de soins des personnes infectées est relativement court, moins de quatre jours après le début des signes. La population des Antilles et de Guyane semble bien informée sur les symptômes de la maladie et ses possibles complications et, lorsqu'elle consulte un médecin, le fait assez rapidement. Une étude d'impact sur l'efficacité des messages diffusés auprès de la population, réalisée pour l'ARS de Guadeloupe en mai 2016 [8] montrait que 99% des personnes interrogées avaient entendu parler du Zika, 92% d'entre elles connaissaient le mode de transmission et toutes les personnes ou presque connaissaient au moins un symptôme de la maladie. L'enquête pointait, toutefois, des manquements dans les comportements de prévention et la nécessité d'intensifier les campagnes de communication autour de la lutte anti-vectorielle.

Lors de l'épidémie de Yap en 2007 [6] ou celle de la Polynésie française en 2013-2014 [2], les personnes confirmées pour le Zika présentaient, principalement, un exanthème maculopapuleux, respectivement 90% et 93% et des douleurs articulaires, 65% dans les deux études. Les signes cliniques rapportés par les personnes confirmées aux Antilles, principalement des éruptions cutanées (82%), des douleurs musculaires (58%) et articulaires (67%), sont cohérentes avec ces données et valident la définition de cas initialement élaborée. Néanmoins, les résultats des Antilles et de la Guyane sont sans doute incomplets. En effet pendant la période d'étude, les recommandations de prescription, à partir de la définition de cas suspect et les items contenus dans la fiche de renseignements accompagnant le prélèvement, tendaient à limiter la déclaration de signes autres que ceux mentionnés, même si une ligne « autres signes » permettait au prescripteur de compléter la description. Ainsi, la présence de céphalées, de prurit, d'œdèmes, d'asthénie importante est sans doute sous estimée ici.

Notre surveillance comporte des limites, en effet, seules les personnes qui ont eu une consultation médicale et ont bénéficié d'un prélèvement pour la recherche du virus du Zika sont comptabilisées, les personnes asymptomatiques ou paucisymptomatique qui pouvaient avoir été infectées par le virus du Zika, sans le savoir, n'ont pas été prises en compte. Par ailleurs, notre surveillance n'est pas à l'abri de possibles défauts de transmission de l'information par les partenaires. Cependant, cette surveillance repose sur la totalité des professionnels de santé qui réalisent la confirmation biologique de l'infection (laboratoires de ville, hospitaliers et CNR des arbovirus) et d'une forte implication de l'ensemble des professionnels de santé sur les trois départements permettant ainsi d'avoir une très bonne représentation de la situation épidémiologique et biologique de l'émergence du Zika aux Antilles et en Guyane.

Conclusion

La surveillance des cas confirmés de Zika aux Antilles-Guyane, avant la phase épidémique, a permis de confirmer la circulation virale du virus sur nos territoires, de décrire les premiers cas et de suivre les tendances spatio-temporelles de la transmission de la maladie et ainsi d'orienter les mesures de lutte anti-vectorielle. C'est la forte implication de l'ensemble des professionnels de santé sur les trois départements qui a permis ce résultat. Elle a ainsi rempli ses objectifs qui ne sont pas, il faut le rappeler, l'estimation de l'incidence réelle de la maladie dans la population.

La surveillance épidémiologique se poursuit en phase épidémique avec des modalités différentes mais l'enregistrement des cas biologiquement probables ou confirmés reste essentielle afin de 1- suivre l'évolution du taux de positivité des prélèvements qui est un indicateur important pour détecter la phase de décroissance de l'épidémie ; 2- suivre le nombre de complications de la maladie, indicateur de la sévérité de l'épidémie.

Remerciements

Nous remercions les Cellules de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire (CVAGS) des ARS de Guyane et de Martinique et de l'Agence de Santé de Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy, ainsi que les biologistes, les virologues, les cliniciens, l'association SOS Médecins et les médecins sentinelles pour leur collaboration active.

Références bibliographiques

1. Anderson KB, Thomas SJ, Endy TP. The Emergence of Zika Virus: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2016.
2. Henri-Pierre Mallet A-LV, 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. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; (20-21). 2016.
3. Dirljikov E, Ryff KR, Torres-Aponte J, Thomas DL, Perez-Padilla J, Munoz-Jordan J, et al. Update: Ongoing Zika Virus Transmission - Puerto Rico, November 1, 2015-April 14, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(17):451-5.
4. Pacheco O, Beltran M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016.
5. Flavio Codeço Coelho BD, Valeria Saraceni, Cristina Lemos, Claudia Torres Codeço, Sabrina Camargo, Luiz Max de Carvalho, Leonardo Bastos, Denise Arduini, Daniel A.M. Villela, Margaret Armstrong. Sexual transmission causes a marked increase in the incidence of Zika in women in Rio de Janeiro, Brazil. *bioRxiv.* 2016.
6. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-43.
7. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2007;77(4):727-31.
8. Etude d'impact des communications de prévention et d'information sur le Zika. Ipsos Antilles, ARS Guadeloupe, Saint Martin, Saint Barthélemy. mai 2016;53 p.
9. Carles G. Epidémie de Zika et prise en charge médicale des femmes enceintes. *BVS n° 3.* Octobre-novembre 2016 (p 29 de ce numéro).
10. Dub T, Cao-Lormeau VM, Mallet HP, Ghawché F, Fontanet F. Virus Zika et syndrome de Guillain-Barré en Polynésie française. *BVS n° 3.* Octobre-novembre 2016 (p 33 de ce numéro).

Prise en charge des premiers cas de ZIKV en Guyane [1]

de Laval F¹, Matheus S², Maquart M³, Yvrand E³, Barthes N⁴, Combes C⁴, Rousset D², Leparç-Goffart I³, Briolant S^{1,2}

¹ Direction interarmées du service de santé en Guyane, ² CNR des Arbovirus-Institut Pasteur de Guyane, ³ CNR des Arbovirus-Institut de recherche biomédicale des Armées, Marseille France, ⁴ Centre médical interarmées, Kourou Guyane

En décembre 2015, le premier cas d'importation de ZIKV était diagnostiqué au sein d'un groupe de 136 voyageurs revenant du Surinam. A cette époque, la Guyane était indemne de Zika et une investigation fut alors réalisée pour dépister tous les cas dans le groupe, les prendre en charge et les protéger des vecteurs afin d'éviter la survenue de cas secondaires.

La recherche active de cas a été réalisée en organisant un dépistage systématique clinique et biologique des 136 voyageurs au retour, puis 10 et 30 jours après. Un cas était confirmé en cas de détection de l'ARN viral par RT-PCR dans le sang ou les urines, ou si la sérologie IgM pour ZIKV avec la séroneutralisation était positive.

Dix cas étaient positifs pour ZIKV dans les urines et deux également dans le sérum. La détection dans les urines allait de J-1 à J16 du début des symptômes. Ceci confirmait la validité du diagnostic urinaire jusqu'à deux semaines après le début des signes.

La sérologie confirmait ces dix cas et permettait de rattraper un cas supplémentaire. Les IgM apparaissaient en cinq jours environ après la survenue des symptômes; une réaction croisée avec les anticorps IgM de la dengue étaient observés chez un patient seulement.

Le taux d'attaque était de 8% (11/136). Sur ces 11 cas, seulement trois étaient asymptomatiques (27%, IC95%= 6-61), ce qui était inférieur au taux généralement admis. L'incubation médiane était de 9,5 jours (IIQ=7,5-11,0). Les signes cliniques étaient les suivants: érythème cutané (8/8), fièvre (7/8), myalgies (4/8), asthénie (4/8), céphalées (3/8), conjonctivite (2/8), prurit (2/8), diarrhée (1/8), douleurs rétro orbitaires (1/8), adénopathie (1/8). Un patient présentait une thrombopénie.

Dix patients ont accepté de réaliser une RT-PCR ZIKV sur un prélèvement de sperme entre 128 et 146 jours du début des signes; aucun n'était positif, ce qui est inférieur aux durées extrêmes déjà publiées.

L'application stricte de mesures anti vectorielles autour des cas associée à une protection des rapports sexuels, a permis de n'avoir aucun cas secondaire.

¹ Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. de Laval F, Matheus S, Maquart M, Yvrand E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparç-Goffart I, Briolant S. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):868. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31429-5.

Interventions du CEDRE-LAV autour des premiers cas de Zika à la Martinique

Manuel Étienne, Fabrice Sonor, Marie-Julie Sellaye, Philippe Padoly, Éric Bouquety, Yann Nitharum, Said Crico, Danielle Pléjos, Joseph Castendet, Serge Totila, Joël Arnaud, Denis D'abadie-De-Lurbe, Clara Desportes, Georges Tépie, Marie-Michelle Clémenté & André Yébakima
CEDRE-LAV Martinique

Introduction

La survenue des premiers cas de Zika au Brésil en mars 2015 a mis toute la zone des Amériques en alerte. Ainsi, à la Martinique, des dispositifs de surveillance de cette nouvelle arbovirose ont immédiatement été mis en place afin de permettre la détection précoce des cas et mettre en place une réponse de lutte antivectorielle adaptée.

Entre mars et novembre 2015, quelques cas suspects de Zika ont été sporadiquement rapportés sur le territoire, tous isolés et sans confirmation biologique. Les événements se sont précipités à partir du mois de décembre avec une augmentation du nombre de signalements, dont certains regroupés dans une même zone et à quelques jours d'intervalle. Ces cas, d'abord suspects puis confirmés, ont conduit le Centre de Démoustication et de Recherches Entomologiques/Lutte Antivectorielle (CEDRE-LAV) à multiplier les interventions afin de tenter de circonscrire ces foyers avant-coureurs de la future épidémie.

Premier foyer de cas suspects - Commune du Robert

Le signalement d'un premier foyer de cas suspects est parvenu au CEDRE-LAV le 14 décembre 2015 : il concernait trois membres d'une même famille (un père et ses deux fillettes) et un cas supplémentaire dans le voisinage. Tous les quatre résidaient au quartier Sable Blanc (commune du Robert), présentaient un tableau clinique conforme à celui du Zika avec toutefois des résultats d'examens biologiques douteux (toutes les PCR étaient négatives mais certaines recherches d'IgM et IgG positives). La décision de réaliser une enquête entomo-épidémiologique (EEE) élargie dès le lendemain a été prise conjointement par le CEDRE-LAV, la Direction de la Veille et Sécurité Sanitaire (DVS2) et la Cellule d'Intervention en Région Antilles-Guyane (CIRE AG) de Santé Publique France (SPF) (ex-InVS).

Le 15 décembre, une équipe de 14 agents relevant des trois

structures s'est déployée dans les rues de Sable Blanc à la rencontre des résidents afin d'administrer des questionnaires pour la détection de nouveaux cas suspects, supprimer les gîtes larvaires rencontrés, sensibiliser la population à la protection individuelle et l'inviter à consulter en cas d'apparition de symptômes correspondant au Zika. Sur la centaine de bâtiments recensés approximativement dans le quartier seuls 19 ont pu être visités (les autres étant fermés ou inoccupés) : Sable Blanc est en effet un quartier dont la plupart des résidents permanents sont actifs (sur leurs lieux de travail au moment de l'enquête) et qui compte de nombreuses résidences secondaires.

Les investigations conjointes ont permis de repérer deux nouveaux cas suspects au sein des ménages interrogés. De nombreux gîtes larvaires d'*Aedes aegypti* (le moustique vecteur) étant retrouvés dans les maisons investiguées, l'équipe du CEDRE-LAV a procédé à la pose de trois genres de pièges au niveau des quatre maisons abritant des cas suspects :

- Deux dispositifs de piégeage capturant des moustiques adultes : BG-Sentinel (pendant 4 jours dans une maison et 2 jours dans 2 autres maisons) et Mosquitito (pendant 5 jours).
- Un type de piège ciblant les œufs du moustique vecteur : pondoir-piège (pendant 5 jours).

La présence du moustique vecteur de Zika a pu être confirmée dans toutes les maisons de cas suspects, avec une densité comprise entre environ 3 et 20 femelles capturées en moyenne par jour et entre 19 et 39 œufs par jour.

Ces résultats ont motivé la mise en place de pulvérisations spatiales (à base de deltaméthrine) par les équipes du CEDRE-LAV :

- En intradomiciliaire dans deux des quatre maisons abritant des cas suspects le 17 décembre.
- En autoporté dans toutes les rues des deux quartiers les 18 et 21 décembre.

Au cours des semaines qui ont suivi, aucun nouveau cas suspect n'a été signalé dans ce foyer.

| Tableau 1 |

Moyennes d'œufs ou d'adultes *Aedes aegypti* collectés par type de piège dans les quatre maisons de cas suspects

<i>Aedes aegypti</i>						
ADULTES						ŒUFS
Maison	Nombre de cas	BG-Sentinel (1 piège/maison)		Mosquitito (1 piège/maison)		Pondoir-piège
		Mâles	Femelles	Mâles	Femelles	
N°1	1	14,5	15,5	5,4	3,4	39
N°2	1	21	19,5	-	-	-
N°3	1	-	-	3,4	5	18,8
N°4	3	3,25	3,25	-	-	-

Premier cas confirmé - Commune de Schœlcher

Le 18 décembre 2015, le premier cas confirmé biologiquement a été identifié à Schœlcher (lotissement les Flamboyants). La découverte de ce premier cas autochtone avéré a motivé la mobilisation rapide d'une équipe du CEDRE-LAV. Ainsi, dès le samedi 19 décembre, une équipe de quatre agents est intervenue de 8h00 à 14h00 au domicile du cas et dans 14 maisons voisines. Sur les 15 maisons, 10 ont pu être investiguées (recherche et suppression de gîtes larvaires, administration de questionnaire épidémiologique, éducation sanitaire) ; quatre étaient fermées et l'accès à l'une d'elles a été refusé par le résident.

Cette enquête entomo-épidémiologique élargie (EEE) a permis de détecter un cas suspect supplémentaire de Zika et de repérer 36 gîtes en eau dont 12 comportaient des larves et nymphes du moustique vecteur.

L'action du CEDRE-LAV s'est complétée dans la soirée du même 19 décembre par une pulvérisation d'insecticide (pulvérisateur monté sur pick-up 4x4) dans les rues de ce quartier. Une seconde pulvérisation de ce type a été également réalisée dans la soirée du 21 décembre.

Des investigations complémentaires ont été menées dans ce quartier de résidence du premier cas de Zika confirmé le 22 décembre 2015, par une équipe conjointe CEDRE-LAV/CIRE-AG. Les enquêteurs ont pu se rendre dans 63 domiciles (sur les 104 recensés par cartographie dans le quartier). Parmi les personnes investiguées, les équipes n'ont décelé qu'un seul cas suspect, un homme de 54 ans ayant présenté une éruption cutanée en novembre 2015.

Cas suspect - Commune du Lamentin

Le 18 décembre 2015, soit le même jour du signalement du premier cas confirmé à Schœlcher, un cas suspect a également été notifié au CEDRE-LAV au lotissement Habitation Mahault au Lamentin.

Une EEE a été conduite le 22 décembre par une équipe conjointe du CEDRE-LAV et de la CIRE AG.

Sur les 70 bâtiments identifiés sur carte dans le quartier, 38 logements ont été investigués : 26 maisons fermées ; deux refus ; 10 maisons visitées.

Au sein de ces 10 maisons visitées, un seul résident avait présenté un épisode fiévreux récent associé à des douleurs musculaires et articulaires toutefois sans éruption cutanée associée.

Foyer (3 cas suspects) - Commune du Lamentin

Suite au signalement d'un premier cas suspect de Zika au quartier Morne Roches (Lamentin), une enquête autour du cas a été réalisée le 24 décembre 2015. Au cours de cette enquête, deux cas suspects supplémentaires sont mis en évidence chez

des voisins immédiats du cas. Le CEDRE-LAV a décidé dès lors le lancement d'une Opération Coup de Poing (OCP) dans le quartier. L'OCP inclut les mêmes actions que l'EEE, avec toutefois en sus des pulvérisations intradomiciliaires systématiques ciblant les moustiques vecteurs adultes potentiellement infectants présents dans les maisons du quartier.

Le samedi 26 décembre 2015, une équipe mixte de huit agents, composée de membres du CEDRE-LAV, de la CIRE AG et de l'ARS, s'est déployée dans les rues de Morne Roches. Sur les 38 maisons abordées dans le quartier, 20 ont consenti à la réalisation d'une pulvérisation intradomiciliaire (parmi lesquelles les maisons des trois cas suspects). Onze maisons étaient fermées au moment du passage des équipes. Les résidents des sept maisons restantes ont refusé les pulvérisations intradomiciliaires pour des motifs divers (handicap rendant complexe toute sortie du domicile, réactions allergiques aux insecticides, objection, ...). Il a tout de même été possible de procéder au moins au contrôle et à la suppression des éventuels gîtes larvaires dans six de ces sept maisons. Chez trois d'entre elles, il a été possible de disposer à défaut des pièges à moustiques adultes. Une seule résidente a catégoriquement refusé l'intégralité des actions proposées (pas de pulvérisation, ni contrôle de gîtes, ni pose de pièges).

Foyer (1 cas confirmé et 2 cas suspects) - Commune du Robert

La notification d'un foyer au quartier Four à Chaux, incluant un cas confirmé et deux cas suspects de Zika, est parvenu au CEDRE-LAV le 31 décembre 2015. Le samedi 2 janvier 2016, une OCP a été mise en place dans cette localité.

Vingt-six maisons ont été visitées au cours de cette opération, les pulvérisations intradomiciliaires étant effectuées dans 21 d'entre elles. Les investigations entomologiques ont mis en évidence 49 gîtes en eau parmi lesquels 24 comportaient des larves et des nymphes d'*Aedes aegypti*. Les questionnaires épidémiologiques ont permis de déceler 12 cas suspects supplémentaires.

Face à cette situation, le CEDRE-LAV a décidé, conjointement avec la mairie du Robert, de réaliser des visites domiciliaires renforcées (VDR) le 5 janvier dans ce même quartier. Les VDR reprennent le même concept que les EEE, avec le renfort d'agents municipaux pour la réalisation des investigations. Au cours de cette action, 53 maisons ont été visitées, 110 gîtes en eau ont été relevés dont 46 étaient positifs en larves et nymphes du vecteur. Onze nouveaux cas suspects de Zika ont pu être repérés, confirmant l'ampleur grandissante de la circulation virale.

Foyer (2 cas suspects) - Commune de Ducos

Le signalement de deux cas suspects de Zika, résidant tous deux au quartier Vaudrancourt dans la commune de Ducos, est transmis au CEDRE-LAV le 30 décembre 2015. Les partenaires municipaux ont immédiatement été contactés et l'organisation d'une VDR a été conjointement décidée pour le 4 janvier 2016.

Ce jour, l'équipe du CEDRE-LAV renforcée par des agents municipaux s'est déployée dans les rues de Vaudrancourt et a visité un total de 54 maisons. Cent-vingt-deux gîtes en eau ont été détectés dont 59 positifs en larves et nymphes du vecteur. Six patients ont présenté un tableau clinique conforme avec celui du Zika.

Premier cas hospitalisé - Commune du Lamentin

À la mi-janvier 2016, le CEDRE-LAV a reçu le signalement d'un patient dont l'infection au Zika venait d'être confirmée alors qu'il était hospitalisé depuis le 4 janvier suite à des complications d'ordre neurologique (syndrome de Guillain-Barré). Le patient

était un jeune homme résidant au lotissement Habitation Mahault, dans une maison immédiatement voisine de celle du premier cas suspect recensé dans ce quartier (investigation conjointe CEDRE-LAV/CIRE-AG du 22 décembre 2015).

En réaction à ce nouveau cas grave, une équipe de trois agents du CEDRE-LAV a de nouveau été déployée dans ce lotissement le samedi 16 janvier 2016, afin d'y réaliser une OCP. Sur les 20 maisons voisines du cas, 14 ont pu être visitées (cinq fermées, un refus). Sur les 50 gîtes larvaires en eau recensés, 13 comportaient des larves et nymphes du moustique vecteur de Zika. Les pulvérisations intradomiciliaires ont pu être réalisées dans 12 des 14 maisons visitées. Les questionnaires épidémiologiques ont permis de mettre en évidence l'existence de huit cas suspects ou confirmés supplémentaires sur le total des 41 personnes vivant dans ces 14 maisons.

| Tableau 2 |

Tableau récapitulatif des interventions autour des foyers de cas réalisées par le CEDRE-LAV avant le passage en épidémie.

Commune	Quartier	Date d'intervention	Actions effectuées
Robert	Sable Blanc/Pointe Hyacinthe	15 déc. 2015	EEE avec la CIRE + pulvérisations autoportées.
Schœlcher	Lot. les Flamboyants	19 et 22 déc. 2015	EEE + pulvérisations autoportées.
Lamentin	Lot. Mahault	22 déc. 2015	EEE
Lamentin	Morne Roches	26 déc. 2015	OCP
Robert	Four à chaux	2 et 5 janv. 2016	OCP + VDR + pulvérisations autoportées.
Ducos	Vaudrancourt	4 janv. 2016	VDR
Lamentin	Lot. Mahault	16 janv. 2016	OCP

EEE : enquête entomo-épidémiologique
VDR : visites domiciliaires renforcées

OCP : opération « coup de poing »



Conclusion

Le CEDRE-LAV a fait preuve de réactivité et d'une grande capacité de mobilisation (bien que celle-ci, en attendant une révision des dispositifs administratifs, se soit faite sur la base du volontariat) dans ses tentatives de circonscription des foyers naissants de Zika sur le territoire de la Martinique. Tous les signalements de cas suspects ou confirmés de cette arbovirose ont généré des réponses opérationnelles graduées en fonction de la situation (EEE, OCP, VDR, pulvérisations autoportées), dans de courts délais (entre 1 et 4 jours maximum) et effectuées y compris durant les week-ends et jours fériés.

Conformément aux préconisations émises en France pour la LAV et la prévention des maladies vectorielles, une lutte intégrée a été opposée au moustique vecteur, mettant l'accent entre autres sur une forte mobilisation sociale, une information de toutes les couches de la population et surtout sur un recours raisonné aux insecticides chimiques.

L'ensemble de ces mesures, pourtant appliquées de façon très réactive, n'est pas parvenu à circonscrire les foyers et prévenir l'évolution défavorable de la situation sur le plan

épidémiologique : ainsi, le 20 janvier 2016, le passage en épidémie de Zika était déclaré.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cet échec :

- La circulation du virus, sans doute bien antérieure aux premiers signalements et probablement plus intense que décelée (notamment par rapport à la grande proportion de cas asymptomatiques du Zika).
- La forte résistance du moustique vecteur aux pyréthrinoides (la seule famille d'insecticides autorisée pour les traitements anti-adultes en France).
- La mobilisation sociale qui doit encore être améliorée, avec l'impérieuse nécessité d'une prise de conscience en matière de responsabilité de chacun dans la création et dans la suppression des gîtes larvaires de ce moustique vecteur singulier.

La résolution de ces deux derniers points constitue un préalable indispensable pour maximiser les chances de succès des très probables futures tentatives de circonscription de foyers émergents de maladies vectorielles à la Martinique.

Dynamique et ampleur des épidémies de Zika en Martinique et en Guadeloupe de décembre 2015 à septembre 2016

Martine Ledrans¹, Lorenzo Subissi², Sylvie Cassadou¹, Yvette Adelaide³, Lydéric Aubert¹, Marie Barrau¹, Alain Blateau³, Sylvie Boa⁴, Jean-Louis Corazza², Elise Daudens-Vaysse¹, Magguy Davidas³, Audrey Diavolo¹, Frédérique Dorléans¹, Cécile Durand², Elise Emeville¹, Katia Faure⁴, Noellie Gay¹, Céline Gentil¹, Joël Gustave⁴, Guillaume Heuzé², Corinne Locatelli-Jouans³, Mathilde Melin⁴, Annabelle Preira⁴, Corinne Pioche², Marie-José Romagne³, Anne-Lise Senes⁴, Véronique Servas², Claudine Suivant¹, Laurent Filleul², Harold Noël⁵

¹ Cellule d'intervention en région Antilles - Santé publique France ; ² Renfort Santé publique France ; ³ Agence régionale de santé de Martinique ;

⁴ Agence régionale de santé de Guadeloupe ; ⁵ Santé publique France

Résumé

Le Zika a brutalement émergé au Brésil en avril 2015 et s'est propagé rapidement à une grande partie de l'Amérique du Sud et centrale, y compris dans la Caraïbe. Dès l'annonce de cette émergence, un dispositif de surveillance renforcée a été mis en place aux Antilles. En Martinique, l'émergence du ZIKV a été détectée le 4 décembre 2015. En Guadeloupe, l'émergence a été détectée le 15 janvier 2016. Des épidémies se sont ensuite développées dans ces deux régions. Cet article vise à : 1) présenter l'évolution générale des épidémies de Zika survenues en Martinique et en Guadeloupe à travers l'utilisation de l'indicateur habituellement utilisé dans la surveillance des arboviroses, 2) discuter des différences observées dans leur déroulement entre les deux régions, 3) évaluer le nombre réel de personnes touchées à travers les données disponibles à ce jour concernant le recours à la consultation des personnes symptomatiques et le taux d'asymptomatiques et enfin, 4) présenter, grâce à ces données, de nouvelles courbes épidémiques basées sur l'estimation des incidences relatives du nombre de personnes infectées.

L'émergence du Zika aux Antilles

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus de la famille des flavivirus, proche des virus de la dengue et de la fièvre jaune. Isolé en 1947 dans la forêt Zika en Ouganda, on lui connaît deux lignages : un africain et un asiatique. Ses vecteurs sont des moustiques de la famille des *Aedes* (*aegypti* principalement, *albopictus*,...). Aux Antilles, seul l'*Aedes aegypti* est présent et le virus responsable de l'émergence sur l'ensemble du continent américain appartient au lignage asiatique [1]. La transmission arbovirale est le mode de transmission principal dans les pays où un vecteur est implanté, d'autres voies de transmission sont actuellement avérées : transmission sexuelle, materno-fœtale, materno-neonatale et par transfusion sanguine. Il n'est pas exclu que d'autres voies puissent exister [2].

Au cours des dix dernières années, la circulation virale, jusqu'alors documentée de manière sporadique en Afrique et en Asie, est décrite dans le Pacifique. Une première épidémie est survenue à Yap en 2007 (Iles de Micronésie, 7 400 habitants) [3]. Une épidémie est survenue ensuite en Polynésie française (270 000 habitants) entre octobre 2013 à avril 2014. Au total, 11,5% de la population (32 000 habitants) aurait consulté pour une infection attribuée au virus Zika et le taux d'attaque fut estimé à plus de 50% [4]. Une épidémie, assez peu documentée, a sévi ensuite en Nouvelle Calédonie (262 000

habitants) d'abord de janvier à août 2014 et puis de janvier à novembre 2015, avec des cas sporadiques. En Amérique, le Zika a émergé au Brésil en avril 2015 et s'est propagé rapidement à une grande partie de l'Amérique du Sud et centrale, y compris dans la Caraïbe [5].

Dès l'annonce de cette émergence, un dispositif de surveillance renforcée a été mise en place aux Antilles. Il a été basé sur l'élaboration d'une définition de cas suspect et d'une incitation pour les médecins généralistes à demander une recherche biologique du ZIKV chez tout cas suspect vus en consultation [6].

En Martinique, l'émergence du ZIKV a été rapportée le 18 décembre 2015. En Guadeloupe, l'émergence a été détectée le 15 janvier 2016.

Pour rappel les deux régions ont des populations assez comparables : 385 550 habitants pour la Martinique contre 402 119 pour la Guadeloupe (données du recensement de l'Insee au 1^{er} janvier 2013). Toujours en 2013, l'espérance de vie était de 76 et 79 ans chez les hommes, respectivement en Guadeloupe et en Martinique, tandis qu'elle était de 85 ans chez les femmes des deux régions. Le secteur tertiaire domine l'économie des deux territoires, économie largement dépendante de la France continentale. Le secteur public est l'employeur le plus important (42% des travailleurs salariés), les taux de chômage atteignant 25,5 en Guadeloupe et 22,0% en Martinique.

Indicateur utilisé pour suivre la dynamique épidémique

A la suite de l'émergence du Zika en Martinique, un dispositif de surveillance épidémiologique basé principalement sur un réseau de médecins sentinelles, de laboratoires et de services hospitaliers a été mis en place. Ce dispositif s'appuie sur les principaux outils déjà développés pour la surveillance de la dengue et du chikungunya dans le cadre des Psages [7].

Sur l'ensemble de la durée de l'épidémie, les objectifs de la surveillance sont de 1) suivre les tendances spatiotemporelles et l'ampleur de l'épidémie, 2) estimer sa gravité, 3) détecter un changement dans la gravité ou les caractéristiques des cas.

En phase épidémique, il n'est plus possible, ni utile de confirmer l'ensemble des cas. Les ressources d'analyses biologiques sont alors dédiées aux patients chez lesquels le diagnostic biologique est nécessaire pour la prise en charge médicale ainsi que pour

la surveillance spécifique des complications de l'infection (i.e. pour le Zika, femmes enceintes, fœtus et nouveaux nés, complications neurologiques conduisant à l'hospitalisation, diagnostic différentiel vis-à-vis d'une autre pathologie...).

L'indicateur habituel du suivi de l'évolution de l'épidémie est alors le nombre de consultations chez le généraliste ayant conduit à un diagnostic clinique de l'arbovirose surveillée. Ce nombre étant estimé à partir des déclarations de médecins sentinelles [8,9].

Cet article vise à :

- 1) présenter l'évolution générale des épidémies de Zika survenues en Martinique et en Guadeloupe à travers l'utilisation de l'indicateur habituellement utilisé dans la surveillance des arboviroses ;
- 2) discuter des différences observées dans leur déroulement entre les deux régions ;
- 3) évaluer le nombre réel de personnes touchées à travers les données disponibles à ce jour concernant le recours à la consultation des personnes symptomatiques et le taux d'asymptomatiques ;
- 4) présenter, grâce à ces données, de nouvelles courbes épidémiques basées sur l'estimation des incidences relatives du nombre de personnes infectées.

Des dynamiques différentes entre la Martinique et la Guadeloupe

Déroulement de l'épidémie de Zika entre les deux régions

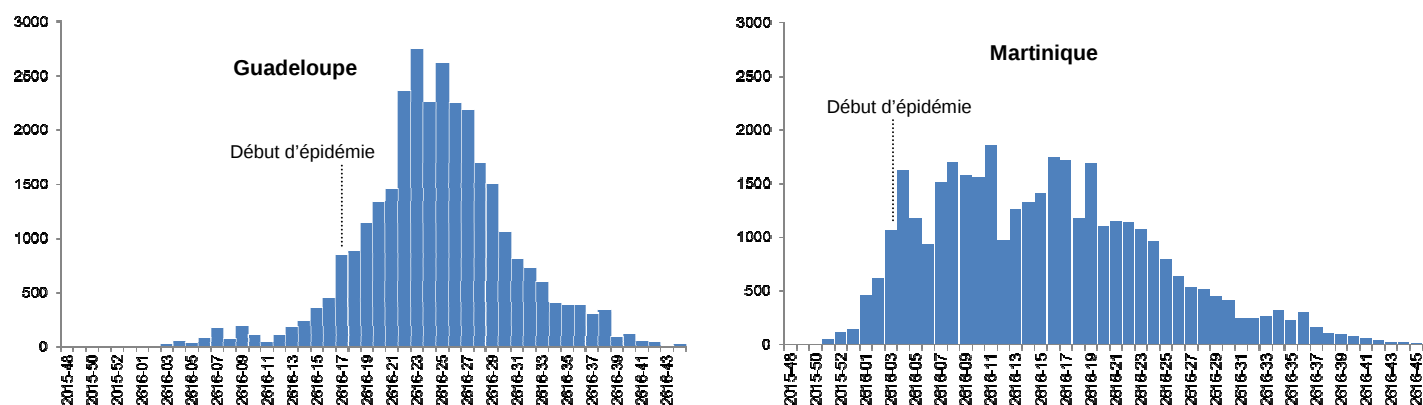
La figure 1 montre l'évolution de l'épidémie dans les deux régions. En Martinique, l'épidémie a été déclarée le 20 janvier 2016 (semaine 2016-3), soit 7 semaines après la détection de l'émergence alors que le nombre hebdomadaire estimé de cas de Zika vus en consultation par un médecin généraliste était de 1050. En Guadeloupe, l'épidémie a été déclarée le 29 avril (semaine 2016-17), soit 15 semaines après la détection de l'émergence alors que le nombre hebdomadaire estimé de cas de Zika vus en consultation par un médecin généraliste était de 850.

Le pic épidémique a été atteint respectivement la troisième semaine de mars (semaine 2016-11) avec 1850 cas en Martinique et la première semaine de juin (semaine 2016-22) avec 2760 cas en Guadeloupe.

À la deuxième semaine de septembre (semaine 2016-36), la Martinique atteignait le seuil des 200 cas choisi comme critère de fin de situation épidémique alors que la Guadeloupe l'atteignait deux semaines plus tard.

| Figure 1 |

Nombre hebdomadaire estimé de consultations pour Zika en médecine de ville en Guadeloupe et en Martinique de décembre 2015 à octobre 2016



Dès l'émergence de la circulation virale, un décalage a été observé dans la dynamique épidémique entre les deux régions, un premier décalage de près de 6 semaines dans la détection de l'émergence puis un deuxième décalage dû à une durée plus longue de la phase pré épidémique en Guadeloupe. En revanche, la croissance épidémique a été plus rapide et plus intense en Guadeloupe, avec une épidémie qui a débuté 15 semaines plus tard en Guadeloupe et un pic épidémique, qui est passé seulement 6 semaines plus tard. La phase de décroissance a été plus rapide en Guadeloupe. Il résulte de cette dynamique une allure différente de chaque courbe, avec une courbe plus étalée et présentant un plateau irrégulier pour la Martinique contre une courbe plus ramassée avec un pic épidémique net pour la Guadeloupe.

Des biais de surveillance peuvent-ils expliquer ces dynamiques apparemment différentes ?

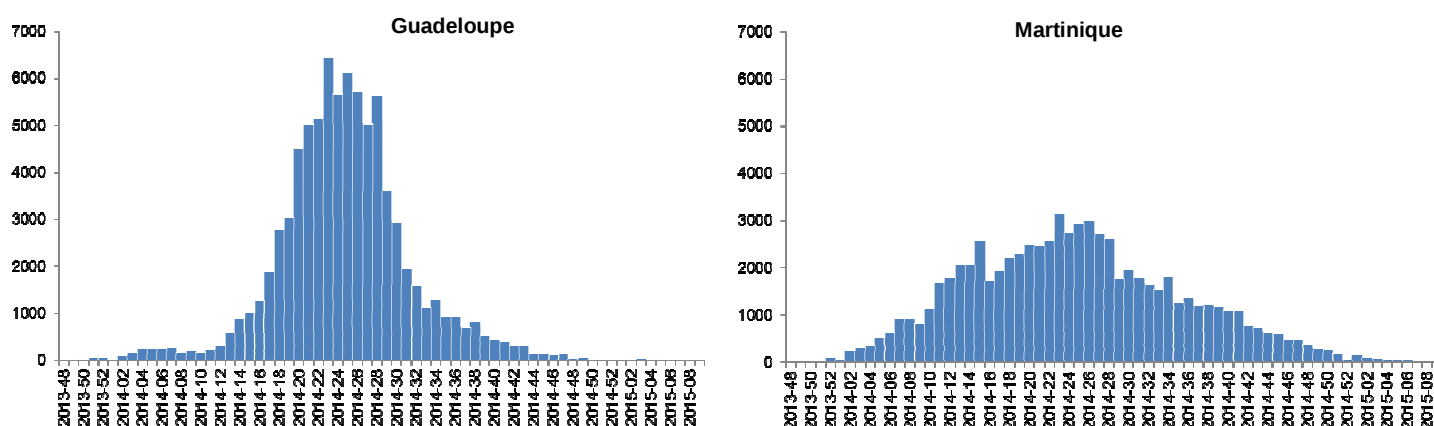
Il convient tout d'abord de rappeler que les méthodes de surveillance sont homogènes entre les deux régions. Elles sont basées sur les réseaux de médecins sentinelles de représentativité comparable [8,9], utilisant la même définition de cas. De plus, les deux arguments suivants ne sont pas en faveur de l'existence de biais majeurs de surveillance à l'origine les différences observées :

Un scénario déjà vu lors de l'épidémie de chikungunya

Ce phénomène n'est pas nouveau. Quelques mois avant l'épidémie de Zika, les Antilles ont connu l'émergence du chikungunya, arbovirose également transmise par *Aedes aegypti* pour laquelle des moyens identiques de lutte antivectorielle avaient été déployés. Les courbes épidémiques du chikungunya présentées en figure 2 montre que la dynamique de la circulation du chikungunya était assez semblable à ce qui a été ensuite observé pour le Zika.

[Figure 2]

Nombre hebdomadaire estimé de consultations pour Chikungunya en médecine de Ville en Guadeloupe et en Martinique de décembre 2013 à février 2015



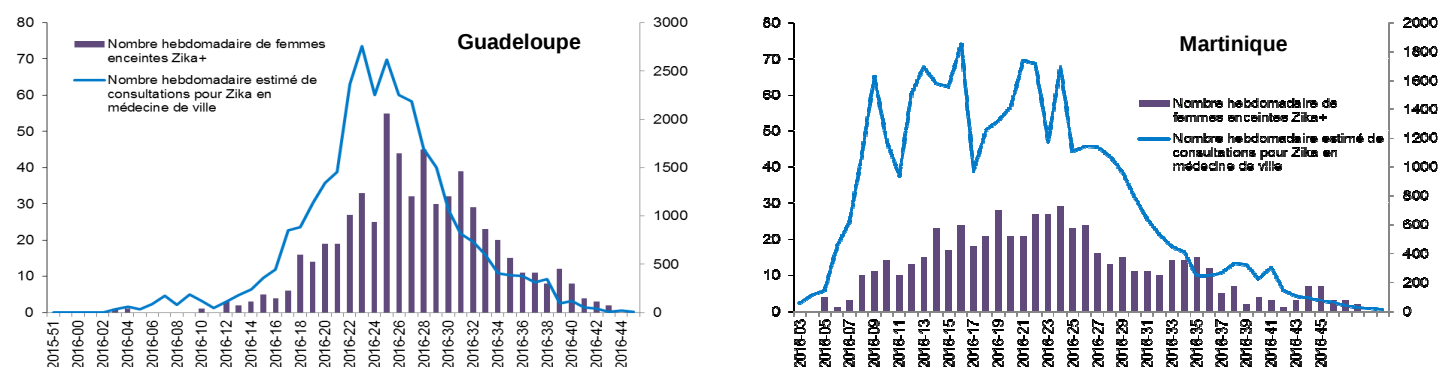
L'évolution du nombre de femmes enceintes diagnostiquées biologiquement est cohérente avec l'évolution du nombre de consultations en médecine de ville

Compte tenu des complications potentielles pouvant survenir chez le fœtus d'une mère exposée au ZIKV, une attention particulière a été portée sur les femmes enceintes pour lesquelles la recherche du ZIKV était recommandée dès l'apparition des symptômes. Le nombre de femmes enceintes ayant une confirmation biologique pour le Zika à la suite d'un épisode infectieux a donc fait l'objet d'un suivi particulier. La figure 3 montre l'évolution hebdomadaire de ce nombre ainsi

que la courbe épidémique établie à partir des données de la médecine de ville dans chacune des deux régions. Elle montre une bonne cohérence dans l'évolution temporelle des deux indicateurs jusqu'au début de septembre (semaine 2016-36), date à laquelle le diagnostic sérologique systématique du Zika au cours du neuvième mois ou à l'accouchement est progressivement mis en place. En conséquence, à partir de cette date, une part des femmes enceintes diagnostiquées n'étaient pas en phase aiguë symptomatologiques et le nombre de diagnostics biologiques chez les femmes enceintes n'est plus comparable à la courbe épidémique.

[Figure 3]

Nombre hebdomadaire de femmes enceintes biologiquement diagnostiquée pour Zika en Guadeloupe et en Martinique de décembre 2015 à octobre 2016



Quels facteurs peuvent expliquer ces dynamiques différentes ?

A l'inverse des maladies virales directement contagieuses d'homme à homme comme la grippe ou la rougeole, la transmission d'une arbovirose dépend non seulement du virus et de l'Homme mais aussi d'un moustique vecteur et de l'écosystème qui l'entoure. Cet écosystème - température, pluviométrie, géographie de la population, densité des prédateurs et probablement de nombreux autres facteurs mal connus - est susceptible d'agir sur la capacité du moustique d'abord à s'infecter lui-même, ensuite sa capacité intrinsèque à reproduire le virus et enfin sa capacité à transmettre le virus à un nouvel être humain [10].

Ainsi, la répartition géographique des populations, les caractéristiques de l'habitat, les voies de communication jouent

sans doute un rôle important dans la rapidité de dissémination d'un arbovirus. Ces nombreux facteurs qui peuvent être différents entre la Martinique et la Guadeloupe, comme par exemple, la répartition géographique de la population, peuvent expliquer les différences de dynamique épidémique dans la population humaine.

Des épidémies d'ampleur finalement comparables

Ces différences de dynamique temporelle ne préjugent en rien du bilan final de l'épidémie puisque le bilan de l'épidémie de chikungunya montre que près de 73 000 personnes ont consulté pour cette maladie en Martinique contre un peu plus de 81 000 cas estimés en Guadeloupe.

De même, à la fin de l'épidémie de Zika, le nombre cumulé de consultations pour Zika s'élevaient à 36 100 en Martinique contre 30 500 en Guadeloupe soit un taux cumulé de

consultants dans la population de respectivement 9,4 % et 7,5 % (Tableau 1).

| Tableau 1 |

Repères clés de la dynamique des épidémies de Chikungunya (Décembre 2013 à janvier 2015) et de Zika (décembre 2015 à octobre 2016) en Martinique et en Guadeloupe

	Zika		Chikungunya	
	Martinique	Guadeloupe	Martinique	Guadeloupe
Durée de la phase pré épidémique en semaines	7	15	3	14
Nombre de consultations au cours de la semaine du pic	1 850	2 760	3 150	6 440
Durée totale de l'épidémie en semaine	34	22	54	50
Nombre total estimé de consultations durant l'épidémie	36 100	30 500	72 500	81 200
Taux brut de personnes ayant consulté pour la maladie*	9,4 %	7,6 %	18,8 %	20,2 %

Quel est l'impact réel de l'épidémie en termes de personnes symptomatiques et quel est le niveau d'immunité de la population ?

La surveillance mise en place ne permet pas d'estimer « en temps réel » le fardeau de l'épidémie au fil de l'eau, ni l'immunité acquise par la population au cours ou à la fin de l'épidémie.

Concernant le fardeau de l'épidémie (i.e. le nombre de personnes malades), il existe une part des personnes symptomatiques qui ne consultent pas de médecin généraliste. Cette part a fait l'objet d'une estimation à 8% pour la dengue lors de l'épidémie de 2001-2002 [11] et de 50 % pour le chikungunya lors de l'épidémie de 2013-2014 [12]. Le nombre de consultations en médecine de ville ne constitue donc pas, en l'état, un estimateur fiable de l'incidence de la maladie symptomatique dans la population.

Le Zika a largement diffusé dans une population naïve occasionnant plusieurs cas simultanés dans une même famille (ce qui avait déjà été observé pour le chikungunya). Contrairement à la dengue pour laquelle la crainte de survenue brutale au décours de la maladie d'une forme grave dite «dengue hémorragique» peut conduire à la consultation médicale, le tableau clinique peu bruyant et rapidement résolutif du Zika a peu conduit à la consultation surtout si un des membres de la famille avait déjà bénéficié des conseils médicaux lors d'une consultation. Pour l'ensemble de ces raisons, il est plausible que la part de non consultants soit supérieure lors de cette épidémie de Zika à celle observée lors des épidémies de dengue et, dans une moindre mesure, de chikungunya. Lors d'une enquête réalisée au début de l'épidémie en Guadeloupe, le taux de consultation chez les symptomatiques a pu être estimé à un sur trois (33%) [13]. Cette estimation est rendue fragile par la période à laquelle elle a été faite (phase pré-épidémique) et par la faible taille de l'échantillon

des personnes interrogées (qui plus est, adultes seulement). Néanmoins, cette proportion de consultants est cohérente avec des estimations rétrospectives conduites en Polynésie Française [3] et avec le caractère bénin de la maladie. Si on estime que ce taux est resté constant à 33% et identique dans les deux régions, **l'incidence des personnes symptomatiques dans la population serait respectivement de 28 % en Martinique et de 23 % en Guadeloupe.**

Concernant le taux d'attaque de l'infection, l'incidence de cas symptomatiques évoquée ci-dessus ne tient pas compte des cas d'infections asymptomatiques, c'est-à-dire des personnes infectées par le virus mais chez lesquelles la maladie passe inaperçue. Si la part des personnes infectées non symptomatiques ne rentre pas dans le fardeau sanitaire entraîné par l'épidémie, elle contribue en revanche à l'immunité collective acquise qui est un indicateur important pour anticiper la dynamique épidémique et, surtout, l'évolution potentielle de la circulation virale après l'épidémie. La question se pose, en effet, de savoir si l'immunité collective acquise à la suite de l'épidémie sera suffisante pour prévenir de nouvelles flambées épidémiques à court ou moyen terme.

Le pourcentage d'infections par le ZIKV asymptomatiques, s'il est réputé important, n'est pas précisément connu. Il a été estimé à environ 80% par une investigation rétrospective après l'épidémie de 2007 à Yap [3]. Cependant, le taux d'infections asymptomatiques peut varier d'une épidémie à l'autre en fonction de l'agressivité de la souche virale et de la représentation en santé au sein de la population touchée. En Polynésie française, il a été estimé à 50 % dans une enquête de séroprévalence chez les donneurs de sang [4]. Les médecins généralistes ont signalé de nombreux clusters familiaux de Zika en Martinique, clusters pouvant affecter plus de la moitié des membres d'une même famille. En Guadeloupe, la longue période pré-épidémique a conduit le service de lutte antivectorielle de l'ARS à réaliser de nombreuses enquêtes entomopathologiques dans les foyers où un cas biologiquement confirmé avait été signalé. Ces enquêtes ont concerné au total 465 foyers correspondant à 1016 personnes parmi lesquelles

biologiquement confirmés). Si l'on fait l'hypothèse maximaliste que l'ensemble des personnes de ces foyers étaient contaminées, la part des cas asymptomatiques serait alors de 54%. Une partie des personnes sans symptôme n'étant en réalité pas contaminée, la part des cas asymptomatiques sera sans doute plus faible. Finalement, il apparaît plausible de considérer un taux de 50% pour les Antilles.

En affectant une valeur de 50% au taux d'asymptomatiques et de 33% au taux de consultation de la part des personnes symptomatiques, on peut estimer que 17% des personnes infectées vont consulter un médecin généraliste. **Dans ce cas de figure, l'immunité acquise dans la population à la fin de l'épidémie, serait de 55% en Martinique et de 45% en Guadeloupe.** L'incertitude de ces estimations n'est pas négligeable car celles-ci reposent sur de nombreuses hypothèses et n'indiquent qu'un ordre de grandeur de l'immunité à laquelle on peut s'attendre.

Pour être en mesure d'évaluer correctement l'incidence réelle de l'infection dans la population, il faudrait mener des enquêtes de séroprévalence à la fin des épidémies. La conduite de telles études était déjà une des recommandations tirées du retour d'expérience mené pour l'épidémie de chikungunya [14].

Présentation des courbes épidémiques en calculant les incidences relatives du nombre de personnes infectées

L'utilisation du ratio des consultants parmi les infectés ainsi estimé (17%) permet également d'étudier la dynamique épidémique en termes d'incidence relative et non plus en termes de nombre estimé de consultation. En effet, dès lors que l'épidémie s'intensifie, l'incidence relative du Zika, (i.e le nombre de nouvelles infections survenues divisée par le nombre de personnes non immunisées) devient un meilleur indicateur de l'intensité de la circulation virale car il permet de prendre en compte la diminution régulière au fur et à mesure de la progression de l'épidémie du nombre de personnes susceptibles à l'infection. Chaque semaine, le nombre de nouvelles infections est estimé à partir du nombre hebdomadaire de consultations pour Zika et du ratio consultations/infections. Le nombre de personnes non immunisées est estimé en soustrayant du total de la population, le nombre cumulé de nouvelles infections estimées depuis le début de l'épidémie. La figure 4 présente les deux courbes épidémiques obtenues par l'évolution hebdomadaire de l'incidence relative du Zika en Martinique et en Guadeloupe en faisant l'hypothèse que le ratio du nombre de consultants sur le nombre total de personnes infectées est resté constant tout au long de l'épidémie au niveau de 17%.

Cette méthode plus précise pour estimer la dynamique de l'épidémie révèle des allures identiques aux courbes épidémiques établie grâce à l'indicateur utilisé pour la surveillance « au fil de l'eau » de l'épidémie.

Conclusion

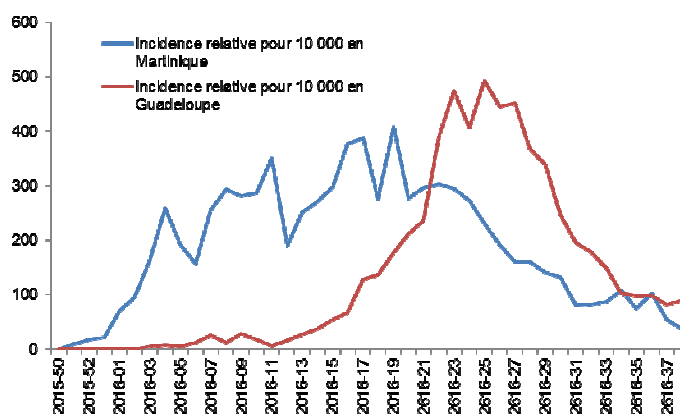
La surveillance épidémiologique mise en place suite à l'émergence du Zika en décembre 2015 s'est appuyée sur l'estimation hebdomadaire du nombre de consultations en médecine de ville pour suivre l'évolution temporelle des épidémies qui se sont développées en Guadeloupe et en Martinique. L'évolution de cet indicateur a montré des dynamiques épidémiques différentes dans les deux territoires.

En Martinique, l'épidémie a démarré rapidement après la détection de la circulation virale pour atteindre un plateau qui a duré plusieurs mois avant de décroître alors qu'en Guadeloupe, après une phase pré-épidémique plus longue, la dynamique fut plus explosive présentant un véritable pic épidémique. Les deux épidémies se sont achevées presque simultanément et le nombre cumulé de consultations était plus élevé de 20 % en Martinique alors que l'épidémie avait duré 12 semaines de plus. Les raisons de cette hétérogénéité seraient à rechercher dans les nombreux facteurs qui gouvernent la transmission des arboviroses et qui ont pu différer entre les deux régions.

Le nombre de consultations en médecine de ville ne permet cependant que d'apprécier le « sommet de l'iceberg » du nombre total de personnes touchées par l'infection. Sous l'hypothèse qu'une personne sur deux soit asymptomatique et que seulement une personne sur trois parmi les personnes symptomatiques soit allée consulter, ce serait un peu plus de la moitié de la population qui aurait été immunisée au cours de cette épisode épidémique en Martinique et un peu moins de la moitié en Guadeloupe. Des enquêtes de séroprévalence seraient à mener pour préciser le niveau d'immunité dans la population.

| Figure 4 |

Incidence relative hebdomadaire du Zika en Martinique et en Guadeloupe entre décembre 2015 et septembre 2016 en supposant que les consultations pour Zika représentent 17% des infections par le Zika



Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les médecins sentinelles de Guadeloupe et de Martinique ainsi que les collègues des CVAGS qui les interrogent chaque semaine.

Références bibliographiques

1. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, et al (2016) Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 387(10015):227-8
2. Cabié A, Abel S. Histoire naturelle de l'infection à virus Zika. BVS n° 3. Octobre-novembre 2016 (p 3 de ce numéro)
3. Duffy, et al. Zika virus outbreak on Yap Islands. *Federated States of Micronesia. N Engl J Med* 2009;360:24.
4. H. Mallet, Emergence du virus Zika en Polynésie Française, in: 15^{ème} Journées Nationales d'Infectologie, Bordeaux-France, 2014, pp. 28.
5. Hennessey, M, Fischer, M, and Staples, JE, Zika Virus Spreads to New Areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016. 65(3): p. 55-8.
6. Ledrans M, Cassadou S, Boucau S, Huc Anais P, Leparç Goffart I, Prat C, Flusin O, Stegmann Planchard S, Petit Sinturel M, Rosine J, Dorleans F, Blateau A, Daudens E, Vincent J, Locatelli Jouans C, Cesaïre R, Najioullah F, Cabié A, Courcier D, Saint Martin P, Guyomard Rabenirina S, Herrmann C, Hoen B, Ardillon V, Carvalho L, McKenzie AM, Rousset D, Matheus S, Quenel P, Djossou F, Michel R, Noel H, Paty MC, Gallay A, Cardoso T, de Valk H, et le groupe de surveillance épidémiologique. Emergence du chikungunya dans les départements français d'Amérique : organisation et résultats de la surveillance épidémiologique, avril 2014. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;(21-22):368-79.
7. Pioche C, Cassadou S, Barrau M, Daudens-Vaysse E, Ardillon V, Andrieu A, Carvalho L, Diavolo A, Dorléans F, Emeville E, Gay N, Gentil C, Petit-Sinturel M, Ledrans M. Caractéristiques épidémiologiques des cas confirmés de Zika aux Antilles et en Guyane. Données de décembre 2015 à juin 2016. BVS n° 3. Octobre-novembre 2016 (p 14 de ce numéro)
8. Blateau A, Davidas M., Romagne MJ., Anglio J., Suivant C., Rosine J. Le réseau de médecins sentinelles de Martinique en 2011. *Bulletin de veille sanitaire des Antilles Guyane* 2011;5:5-7.
9. Cassadou S. Le réseau de médecins sentinelles en Guadeloupe. *Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane* 2008;10:3-4.
10. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, et al. (2016) Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 10(3): e0004543. Doi: 10.1371/journal.pntd.0004543.
11. S. Merle, J. Rosine, V. Boudan, V. Cicchelerio, P. Chaud. Estimation de l'ampleur de l'épidémie de dengue en Martinique, 2001-2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2004.45 ; 215-6.
12. Blateau A, Cassadou S, Vincent J, Daudens-Vaysse E, Gustave J, Camy D, Rosine J, Ledrans M. Epidémie de chikungunya en Guadeloupe et en Martinique : deux estimations de l'incidence des formes cliniques de la maladie au cours de l'épidémie. BVS n° 3-4-5. Septembre-novembre 2014
13. Gustave J, Cornely V, Noel C, Ebring L, Lietard C, Melin M, Denin S, Thole Y, Saint-Martin P, Bradamantis F, Philibert A. Connaissances, attitudes et pratiques de la population en vue de l'amélioration des actions de prévention de l'épidémie de Zika en Guadeloupe. BVS n° 3. Octobre-novembre 2016 (p 37 de ce numéro)
14. Rosine J. Retour d'expérience sur les épidémies de chikungunya ayant touché les Antilles en 2014. BVS n°10. Novembre 2015.

Surveillance des infections à virus Zika en France métropolitaine, 2015-2016: un outil essentiel pour prévenir la transmission locale

Harold Noël, Alexandra Septfons, Stella Laporal, Anita Balestier, Henriette de Valk, Marie-Claire Paty
Santé publique France

Depuis 2015, la diffusion du virus Zika (ZIKV) dans les Amériques qui y inclut les territoires français d'Amérique (TFA) reste ininterrompue. Il existe un risque d'introduction et de transmission locale du virus pour la France métropolitaine du fait de la présence large du moustique vecteur *Aedes albopictus* et du nombre importants de voyageurs revenant des TFA où des épidémies sévissent encore. Un dispositif de surveillance des infections à ZIKV et ses complications a été mis en place dès janvier 2016 en France métropolitaine. Il prend en compte les nouvelles voies de transmission et manifestations cliniques des infections à ZIKV identifiées lors de sa diffusion dans les Amériques comme les issues de grossesses défavorables et les malformations congénitales et les syndromes de Guillain-Barré. Ce dispositif a pour but de détecter précocement les cas, prévenir une transmission locale du virus et accompagner le suivi médical des femmes infectées pendant leur grossesse.

Comme pour le chikungunya et la dengue, autres arboviroses transmises par les moustiques du genre *Aedes*, la surveillance du virus Zika est adaptée au risque vectoriel.

Pour l'ensemble des départements métropolitains, la surveillance inclut (i) la déclaration obligatoire par les médecins prescripteurs et les laboratoires des cas confirmés par la détection d'IgM spécifique, d'IgG validées par séroneutralisation, une séroconversion ou d'acide nucléique viral par RT-PCR ; (ii) la notification en lien avec les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal de microcéphalies ou d'autres anomalies chez des fœtus ou nouveau-nés de femmes infectées ou exposées pendant leurs grossesses à une transmission sexuelle ou vectorielle du virus.

Dans les 30 départements métropolitains colonisés par *Ae. albopictus*, il existe également une surveillance renforcée du 1^{er} mai au 30 novembre, période d'activité du vecteur. Cette surveillance repose sur le signalement des cas cliniquement évocateurs au retour de zone de circulation connue du virus sans attendre la confirmation biologique afin de guider la mise en œuvre rapide de mesures de lutte antivectorielle.

En métropole, entre le 1^{er} janvier et le 29 septembre 2016, une infection à Zika virus a été confirmée biologiquement chez 1037 personnes revenant de zone de circulation du virus Zika, dont 32 femmes enceintes et 5 cas de complications neurologiques ; 39% (404) de ces cas ont été détectés depuis le 1^{er} mai chez des personnes résidant dans la zone d'implantation d'*Ae. albopictus*. Plus de 84% des cas importés de Zika provenaient d'un territoire français d'Amérique. Aucun cas de transmission vectorielle locale n'a été identifié à ce jour. Dix cas d'infection à Zika virus par transmission sexuelle ont également été confirmés en métropole. Aucun cas de malformation congénitale liée à une infection Zika n'a été rapporté à ce jour.

Le risque de transmission locale et de formes graves d'infection à virus Zika justifie une surveillance rapprochée des cas de transmission vectorielle autochtone ou materno-fœtale en France métropolitaine. Des mesures de lutte anti-vectorielle doivent être mises en œuvre autour des cas détectés dans les zones d'implantation d'*Ae. albopictus* jusqu'à la fin de sa période d'activité.

Epidémie de Zika et prise en charge médicale des femmes enceintes

Gabriel Carles

Centre hospitalier de l'Ouest guyanais, Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane

Le virus Zika, Flavivirus proche du virus de la dengue a provoqué plusieurs épidémies dans le Pacifique et il se répand actuellement en Amérique centrale et du Sud et dans les Caraïbes.

Ce virus, considéré jusqu'il y a peu comme pourvoyeur de pathologies bénignes, s'est révélé responsable de complications plus graves : manifestations neurologiques chez l'adulte et malformations cérébrales chez les fœtus de mères contaminées.

Sa transmission est vectorielle par les moustiques du genre *Aedes* et une transmission interhumaine par voie sexuelle a été observée récemment.

Lors des épidémies recensées auparavant, notamment en Polynésie française et au Brésil, la maladie s'est caractérisée par :

- Une forte proportion de cas asymptomatiques (70 à 80%)
- Une morbidité moins marquée que celle de la dengue et du chikungunya mais une fréquence inhabituelle en cas de grossesse d'anomalies cérébrales fœtales notamment à type de microcéphalies mais également de fausses couches et de mort in utero.

Le taux de transmission materno-fœtale varie selon les séries rapportées. En se basant sur les chiffres polynésiens, on peut estimer le taux de malformations cérébrales graves autour de 6 à 8 pour mille mais tout reste à découvrir concernant d'éventuelles autres atteintes cérébrales moins visibles. Il apparaît que le retentissement fœtal soit plus sévère en cas d'infection au 1^{er} trimestre de la grossesse par atteinte des zones germinatives neuronales.

Le virus a été retrouvé dans le liquide amniotique et le cerveau des nouveau-nés malformés ce qui confirme la responsabilité de celui-ci.

La gravité potentielle de cette infection durant la grossesse nous oblige à améliorer la surveillance notamment échographique de toutes les grossesses de nos départements et à un suivi plus rapproché des femmes enceintes contaminées. Parallèlement, s'est mise en place dans les 3 DFA une étude prospective sur l'ensemble des femmes enceintes des 3 départements afin de mieux comprendre la transmission materno-fœtale et la pathogénicité de ce virus.

Prise en charge en cas de suspicion d'infection pendant la grossesse

Une patiente présentant à des degrés divers, éruption cutanée, fièvre, myalgies, hyperhémie conjonctivale, céphalées et arthralgies doit être adressée dans le service compétent le plus proche où seront pratiqués :

- Un examen clinique général et obstétrical avec échographie

- Un bilan biologique selon le protocole du service à la recherche d'autres infections
- Une recherche d'infection à virus Zika :
 - . recherche de virus par RT-PCR :
 - dans le sang si symptômes depuis moins de 5 jours
 - dans les urines si symptômes depuis moins de 10 jours
 - . sérologie Zika associée à une recherche de :
 - dengue (NS1 + sérologie)
 - chikungunya (PCR + sérologie)

En cas de fièvre > à 38°, possibilité de prescrire une antibiothérapie après prélèvements par amoxicilline 3g/j (à arrêter après 48h si bilan en faveur d'une virose).

Le traitement sera symptomatique par hydratation et paracétamol.

Prise en charge en cas d'infection à virus Zika confirmée par PCR

- Information de la patiente sur les risques supposés liés à ce virus (autour de 1% de malformations graves)
- Surveillance échographique mensuelle avec recherche ciblée d'anomalies cérébrales effectuée par un échographiste référent
- A domicile la patiente devra se protéger de nouvelles piqûres de moustiques
- A la naissance : RT-PCR Zika sur sang de cordon + urines + placenta
sérologie Zika et dengue

L'enfant devra être pris en charge pour une surveillance pédiatrique spécifique.

Prise en charge en cas d'anomalies découvertes à l'échographie

L'infection par le virus Zika peut entraîner une microcéphalie, définie à l'échographie par :

- un PC < 3^{ème} percentile, mais d'autres anomalies ont été observées : calcifications cérébrales
- hypoplasie du corps calleux ou du cervelet, ventriculomégalie, anomalies de la gyration, anasarque fœtal, hydramnios, etc...

L'échographiste de niveau 1 devra adresser cette patiente à un échographiste référent pour confirmer et préciser cette anomalie. La patiente devra alors être informée des risques en rapport avec l'anomalie découverte.

Un bilan étiologique adapté au type de malformation sera demandé :

- Recherche d'autres causes infectieuses (CMV, toxoplasmose, rubéole, herpès...) ou toxiques (alcool) ou génétiques.
- RT-PCR Zika + sérologie Zika + dengue
- Proposition à la patiente après avis du Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) de pratiquer une amniocentèse pour : recherche de virus Zika par RT-PCR et d'autres infections virales

Surveillance échographique rapprochée :

- IRM cérébral fœtal entre 30 et 34 SA
- A la naissance : RT-PCR Zika au cordon + urines + placenta
Sérologie Zika + dengue au cordon
Histologie placentaire

Puis examens paracliniques adaptés à chaque cas : échographie transfontanellaire, scanner cérébral, IRM, fond d'œil, bilan auditif.

En cas d'anomalies sévères, une interruption médicale de grossesse sera possible après avis du CPDPN.

En cas d'avortement ou de mort fœtale in utero

Dans un contexte d'épidémie, une recherche systématique d'infection à virus Zika sera proposée :

- RT-PCR Zika sang et urines chez la mère + sérologie Zika + dengue
- RT-PCR Zika sur placenta + prélèvement fœtal + histologie placentaire

Surveillance des grossesses durant l'épidémie

La proportion importante de formes asymptomatiques rend nécessaire une information et un dépistage systématiques chez toutes les femmes en zone d'endémie.

En cas de retard de règles, faire rapidement un test de grossesse et mises en œuvre de mesure de protection et de surveillance.

Information des patientes sur les risques encourus : autour de 1% pour les formes graves.

Mise en place de mesures drastiques contre les moustiques : répulsifs, moustiquaires

Information sur les signes cliniques évocateurs du Zika.

Information sur les risques de transmission sexuelle et la nécessité de rapports protégés.

Programmer une surveillance renforcée :

- Sérologie Zika aux 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre
- Sérologie Zika à l'accouchement et au sang du cordon chez toutes les accouchées et les nouveau-nés en zone d'endémie
- Renforcer la surveillance échographique :
 - programmer l'échographie du 2^{ème} trimestre plus tôt vers 20-22 SA
 - ajouter une échographie vers 26-28 SA et vers 36-38 SA axée sur le cerveau fœtal

Transmission par le lait maternel :

Une transmission du virus présent dans le lait au nouveau-né a été décrite mais il s'agirait toujours de formes bénignes. L'OMS recommande, dans l'état actuel des connaissances, le maintien de l'allaitement maternel chez les femmes contaminées durant leur grossesse.

L'épidémie de Zika représente un défi pour le système sanitaire dans nos départements, notamment en Guyane où seulement une femme sur deux bénéficie d'un suivi conforme aux recommandations et nous devons nous organiser pour pouvoir renforcer la surveillance en particulier échographique.

Les DFA représentent dans la région Amérique du sud-Caraïbes un des systèmes de santé les plus performants. Nos départements ont donc la responsabilité de faire progresser les connaissances sur cette maladie au cours de la grossesse, d'où la nécessité de participer à l'étude en cours chez toutes les femmes enceintes.

Références bibliographiques

1. Haut Conseil à la Santé Publique : Avis relatif à la prise en charge des personnes atteintes par le virus Zika. 20 janvier 2016
2. Jouannic JM, Friszer S, Leparç-Goffart I et al. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet* S 0140-6736(2016) 00625-5
3. Mlakar J, Korva M, Tul N, Zika virus associated with microcephaly. *New Engl J Med* 2016 ;374 :951-8
4. Rubin EJ, Greene FC, Baden LR. Zika virus and microcephaly. *New Engl J Med* 2016 ;374 :984-5
5. Oladapo OT, Souza JP, De Mucio B WHO interim guidance on pregnancy management in the context of Zika virus infection . WHO Guideline Deoart Group *Lancet* 2016 may
6. Doi.org/10-2016/S2214-109X(16)30098-5
7. Haut Conseil à la Santé Publique : Avis relatif à la transmission du virus Zika par voie sexuelle. 8 février 2016.
8. World Health Organisation. Breastfeeding in the context of Zika virus. 25 february 2016
9. Epelboin I, Douine M, Carles G, Villemant N, Nacher M, Rousset D, Djossou F, Mosnier E. Epidémie de virus Zika en Amérique Latine : quels enjeux pour la Guyane en avril 2016 ? *Bull Soc Pathol Exot* 2016 ;109 :114-125
10. Picone O, Vauloup-Fellous C, D'Ortenzio E, Huissoud C, Carles G, Benachi A, Faye A, Ayoubi JM, Yazdanpanah Y, Mandelbrot L, Matheron S. Zika virus infection during pregnancy. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2016 May ;45 :415-23
11. Lissauer D, Smit E, Lilby MD Zika virus and pregnancy *BJOG* 2016 Jul ;23 :1258-63

Etudes observationnelles des conséquences de l'infection à virus Zika au cours de la grossesse pendant l'épidémie des territoires français d'Amérique de l'année 2016

Centre d'Investigation Clinique (CIC) Antilles-Guyane, Inserm 1424

Jusqu'à la fin octobre 2015, date des premiers messages diffusés par le ministère de la santé du Brésil, le virus Zika (ZIKV) n'avait pas été décrit comme responsable de microcéphalies ou d'autres anomalies congénitales du nouveau-né à la suite d'une infection de la mère en cours de grossesse.

Les cas de microcéphalies néonatales rapportés au Brésil coïncident avec la survenue de l'épidémie de Zika. Il n'a pas été rapporté d'autres causes infectieuses ou toxiques connues pouvant expliquer cette recrudescence de cas de microcéphalie. Le rapprochement spatio-temporel est en faveur de l'hypothèse d'une relation entre l'augmentation des cas de microcéphalie et l'épidémie à ZIKV. Une analyse de causalité basée sur les critères de Hill a montré que les critères majeurs de causalité sont réunis : force de l'association, cohérence et temporalité [1]. Plus récemment, sur la base des informations disponibles, la causalité du lien entre infection à ZIKV au cours de la grossesse et anomalies du développement embryonnaire du système nerveux central a été considérée comme indiscutable [2]. L'effet cytopathogène du ZIKV sur des progéniteurs des cellules neurales a par ailleurs été démontré in vitro [3]. Enfin, plusieurs études cliniques ont montré de façon indiscutable les conséquences d'une infection à ZIKV au cours de la grossesse sur le développement du cerveau embryonnaire et fœtal [4,5]. Cependant, la poursuite d'études épidémiologiques et physiopathologiques est indispensable pour :

- quantifier le risque de survenue d'anomalies du développement cérébral,
- préciser les éléments constitutifs de ce risque (date de survenue de l'infection au cours de la grossesse, impact des manifestations cliniques observées, impact de l'amplitude de la virémie au moment de l'infection,...),
- au-delà de la microcéphalie, décrire précisément les anomalies du développement cérébral,
- identifier d'éventuels cofacteurs liés à l'hôte et/ou à l'environnement, susceptible de moduler le risque de complications neurologiques en cas d'infection à ZIKV au cours de la grossesse.

C'est pour répondre à ces objectifs cognitifs que 2 projets de recherche ont été montés pour être conduits dans les territoires français d'Amérique pendant la durée de l'épidémie de Zika :

Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy, Guyane, Martinique.

Il s'agit de 2 projets complémentaires, le premier concerne les femmes enceintes (ZIKA-DFA-FE) et le second les enfants de mères exposées au virus Zika pendant la période épidémique (ZIKA-DFA-BB). Ces 2 projets ont pour promoteur l'INSERM et sont conduits par le CIC Antilles-Guyane (INSERM CIC 1424).

ZIKA-DFA-FE

L'étude ZIKA-DFA-FE comporte 5 modules, dont les objectifs sont résumés ci-après :

Module 1 : identification et suivi des femmes enceintes développant des signes cliniques d'infection aiguë due au ZIKV, à quelque terme que ce soit de la grossesse

Module 2 : suivi des femmes enceintes chez lesquelles une embryofœtopathie est suspectée dans le cadre du suivi échographique de la grossesse

Module 3 : constitution d'une collection biologique de sérum une fois par trimestre, à l'occasion d'un bilan de suivi standard, chez toutes les femmes enceintes pendant la période de l'épidémie de Zika

Module 4 : constitution d'une collection biologique de sang maternel et de sang de cordon prélevés le jour de la naissance chez toutes les parturientes et leur bébé dans les 3 DFA jusqu'à la fin de l'épidémie

Module 5 : constitution d'une collection biologique de sang maternel et de tissus fœtaux chez les femmes enceintes dont la grossesse débutée au cours de l'épidémie de Zika, se termine par un avortement spontané, une IMG ou une mort fœtale in utero

L'étude ZIKA-DFA-FE a été mise en place dans les 3 DFA au cours du mois d'avril 2016. Elle est financée par la DGOS sur une enveloppe MERRI. Le fonctionnement de cette étude est satisfaisant comme le montre le tableau de recrutement ci-après, mis à jour le 21 juin 2016.

Régions	Guadeloupe				Martinique			Guyane		Total général par module (3 DFA)
	CHU Pointe à Pitre	CH Basse Terre	CH St Martin	Total 1	CHU Fort de France	Total 2	CH Cayenne (CHAR)	CH St Laurent (CHOG)	Total 3	
Module 1	226	6	11	243	341	341	52	296	348	932
Potentielles inclusions à venir	170	10	3	183	162	162	ND	ND	0	345
Module 2	4	0	0	4	29	29	17	73	90	123
Potentielles inclusions à venir	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Module 3 (Patientes)				2553	61	61			0	2614
Module 4	417	39	0	456	177	177	682	NA	682	1315
Module 5	15	0	0	15	28	28	19	49	68	111

ZIKA-DFA-BB

L'étude ZIKA-DFA-BB consiste à monter 3 cohortes d'enfants pour répondre aux objectifs suivants :

- Décrire les anomalies cliniques éventuelles et assurer le suivi clinique des enfants nés de mères ayant eu une infection à ZIKV confirmée biologiquement pendant la grossesse, dans le cadre d'une étude de cohorte (Cohorte 1)
- Assurer le suivi clinique des enfants nés de mères exposées au ZIKV pendant la grossesse et présentant des anomalies congénitales à la naissance de façon à préciser les conséquences de ces anomalies, en particulier en termes de développement psychomoteur (Cohorte 2)
- Quantifier le lien entre l'infection à ZIKV pendant la grossesse et les anomalies congénitales du système nerveux central, en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection à ZIKV et de cofacteurs éventuels. Pour ce dernier objectif, une cohorte d'enfants nés de mères non infectées par le virus Zika sera constituée (cohorte 3)

L'étude est prête à fonctionner (toutes les autorisations administratives ont été obtenues) et devrait être lancée le plus vite possible car les premiers bébés exposés in utero au ZIKV

ont commencé à naître, notamment en Guyane et en Martinique, mais aussi, depuis peu, en Guadeloupe. Il est prévu une montée en charge progressive, centrée dans un premier temps sur les bébés dont les mères ont fait une forme clinique symptomatique de Zika confirmée biologiquement.

Références bibliographiques

1. Hill AB. The environment and disease: association or causation? 1965. *J R Soc Med* 2015;108:32-37.
2. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016.
3. Tang H, Hammack C, Ogden SC et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*.
4. Mlakar J, Korva M, Tul Na et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016.
5. Brasil P, Pereira J, Raja Gabaglia C et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016.

| Investigation |

Virus Zika et Syndrome de Guillain-Barré en Polynésie française

Timothée Dub¹, Van-Mai Cao-Lormeau², Henri-Pierre Mallet³, Frédéric Ghawché⁴, Arnaud Fontanet⁵

¹ Institut Pasteur, Paris, France ; ² Institut Louis Malardé, Tahiti, Polynésie française ; ³ Direction de la Santé de Polynésie française, Tahiti, Polynésie française ; ⁴ Centre Hospitalier de Polynésie française, Tahiti, Polynésie française ; ⁵ Institut Pasteur et Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France

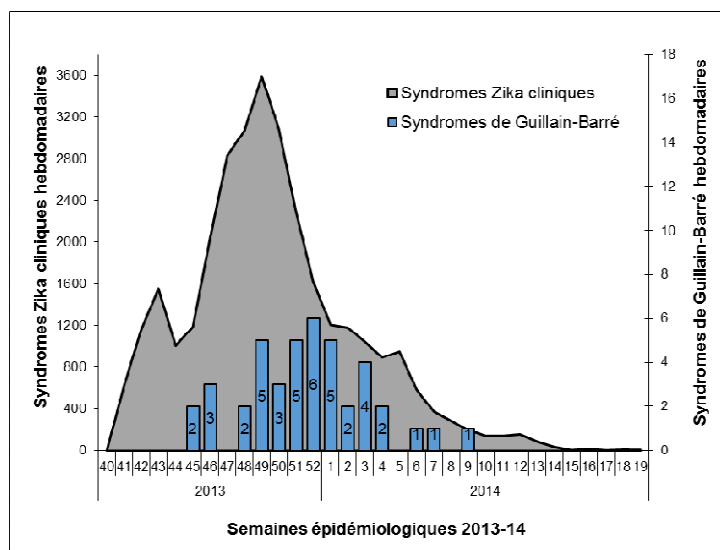
La Polynésie française a connu une épidémie d'infections par le virus Zika de grande ampleur d'octobre 2013 à avril 2014 [1]. Lors d'une enquête sérologique en fin d'épidémie, il a été estimé que 50% à 66% de la population avait été infectée, soit environ 130 à 180 000 personnes. De fait, il a été possible d'observer en Polynésie française des complications rares de l'infection qui n'avaient pas été documentées lors de la seule épidémie notable antérieure, celle de l'île de Yap (Etats fédérés de Micronésie) en 2007, où environ 5000 personnes avaient été infectées. Parmi ces complications, les syndromes de Guillain-Barré (SGB) ont tenu une place tout à fait prépondérante, et ont fait l'objet d'une publication dans The Lancet dont les principaux éléments sont rapportés ici [2].

Les SGB sont des atteintes aiguës inflammatoires du système nerveux périphérique caractérisées par une faiblesse bilatérale des membres, une aréflexie, et dans les formes sévères des troubles respiratoires et de la déglutition pouvant engager le pronostic vital. Leur incidence est estimée entre 0,8 et 1,9 cas pour 100 000 personnes-années, et leur survenue fait souvent suite à un épisode infectieux viral ou bactérien dans les semaines qui précèdent. Les infections typiquement associées aux SGB sont respiratoires (ex : influenza), digestives (ex : *Campylobacter jejuni*), ou dues au cytomégalo virus ou au virus d'Epstein-Barr. Des SGB ont également été documentés au décours d'arboviroses, comme la fièvre du Nil occidental, l'encéphalite japonaise, le chikungunya, ou la dengue, mais de façon plus anecdotique.

En novembre 2013, un mois après le début de l'épidémie liée au virus Zika en Polynésie française, les premiers cas de SGB étaient signalés par le service référent du Centre Hospitalier de Polynésie française. Alors qu'environ 5 cas de SGB étaient rapportés chaque année dans le même service, 26 cas étaient hospitalisés entre novembre et décembre. Au total, 42 cas furent diagnostiqués pendant la période épidémique, soit une multiplication de l'incidence habituelle par un facteur 17 (Figure 1). Rapportés à la population infectée, cela correspond à une incidence de 2,4 pour 10000 infections par le virus Zika, proche de ce qui est observé avec le *C. jejuni* (2,5 à 6,5 pour 10000 infections).

| Figure 1 |

Courbe épidémique des cas de syndrome de Guillain-Barré durant la circulation du virus Zika en Polynésie française

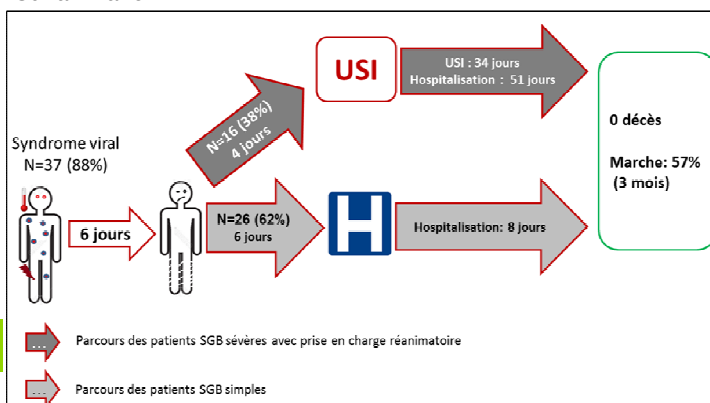


Description clinique des cas

L'âge médian (étendue inter-quartile) des patients était de 42 (36-56) ans, et près de trois-quarts (74%) d'entre eux étaient des hommes. La présentation clinique était typique, avec une faiblesse musculaire bilatérale (64% à l'admission et 79% au pic de la maladie) et une incapacité à marcher (44% et 62%). Plus inhabituelle était la proportion élevée de paralysies faciales (64% et 79%), et la rapidité d'aggravation des symptômes : la durée médiane (EIQ) entre le début des symptômes neurologiques et l'admission n'était que de 4,5 (2-8) jours, et entre l'admission et le pic de la maladie de 1 (0-2) jours. 38% des patients ont été admis en réanimation pour troubles respiratoires (29%) et/ou de la déglutition (29%). L'évolution était rapide, avec une phase de plateau de 4 (3-10) jours, et une récupération jugée satisfaisante pour la majorité des patients puisque 57% d'entre eux pouvaient marcher sans assistance 3 mois après la sortie de l'hôpital (Figure 2). Tous patients confondus, la durée de séjour était de 11 (7-20) jours. Cependant, pour les patients admis en soins intensifs, la durée d'hospitalisation a été de 51 (16-70) jours. Tous les patients ont reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse, et un patient a été traité en plus par plasmaphérèse.

| Figure 2 |

Parcours chronologique des patients ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré



Comment fut établi le lien avec le virus Zika ?

La première difficulté a été de confirmer le lien entre les SGB et le virus Zika. Il y avait à l'évidence une coïncidence spatiale et temporelle entre les deux épidémies. Mais comment établir le lien au niveau de chaque patient ? La première information disponible était un antécédent d'infection d'allure virale en médiane (EIQ) 6 (4-10) jours avant le début des symptômes neurologiques chez 88% des patients avec SGB. Ce syndrome viral comprenait une éruption cutanée (81%), des arthralgies (74%), une fièvre (58%), et une conjonctivite (48%), et était donc très évocateur d'une infection par le virus Zika. Idéalement, il aurait fallu mettre en évidence, par RT-PCR, la présence d'ARN viral dans le sang des patients. Malheureusement, la durée de la virémie étant faible, cela n'a pas été possible. Une recherche dans les urines aurait peut-être permis de détecter le virus, la durée de la virurie pouvant atteindre deux semaines en phase aiguë, cependant cette notion n'était pas connue à l'époque. Nous nous sommes donc tournés vers des approches sérologiques. La recherche d'IgM en immunofluorescence indirecte a permis de mettre en évidence des IgM anti-Zika chez 93% des patients, dont quelques-uns (19%) avaient également des IgM anti-dengue. La possibilité de réactions croisées avec la dengue ne peut donc être écartée, cependant nous avons observé qu'aucun patient SGB ne présentait d'IgM anti-dengue sans IgM anti-Zika. Ce qui conforte l'hypothèse d'une infection récente par le virus Zika. La confirmation est venue par la séroneutralisation, positive chez 100% des patients SGB, alors que seuls 56% des patients du groupe témoin 1 (patients venus consulter pour une affection non fébrile et appariés sur âge, sexe, date et résidence) avaient des anticorps anti-Zika par séroneutralisation ($p < 0.0001$). L'ensemble de ces éléments est donc très en faveur d'un lien de causalité entre l'infection par le virus Zika et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré.

La dengue a-t-elle joué un rôle favorisant dans la survenue des SGB ?

Nous nous sommes ensuite interrogés sur le rôle possible du virus de la dengue comme facteur favorisant des SGB chez les patients infectés par le virus Zika. En effet, la forte similitude antigénique entre les deux virus pourrait être à l'origine de phénomènes d'interactions affectant la réponse immunitaire, comme celui d'« anticorps facilitants » décrit entre les sérotypes du virus de la dengue et possiblement lié aux formes graves de cette autre arbovirose. Nous avons donc comparé la prévalence des anticorps anti-dengue entre les patients avec SGB et des témoins choisis parmi les patients avec infection par le virus Zika confirmée (RT-PCR positifs), mais sans complications neurologiques, et appariés sur l'âge. Les deux groupes avaient une prévalence très élevée d'anticorps anti-dengue (>80%), mais non différente, ne nous permettant pas de conclure à la participation d'une dengue antérieure dans la survenue des SGB.

Classification des SGB et rôle des anticorps antigangliosides

L'analyse électromyographique (EMG) a permis de classer les SGB vus dans cette étude comme des formes AMAN (neuropathie motrice axonale aiguë). Ces formes sont typiquement rencontrées en Asie (à la différence des formes démyélinisantes vues en Europe), et font suite à une infection par *C.jejuni* avec production d'anticorps anti-gangliosides anti-GM1 ou anti-GD1. Ces formes à prédominance motrice sont connues pour leur phase d'extension rapide et une récupération rapide par levée des blocs de conduction comme observé chez les patients de Polynésie française. Il n'a cependant pas été possible de mettre en évidence des anticorps anti-gangliosides de façon systématique, et le mécanisme d'apparition de ces SGB n'a donc pas été élucidé.

Qu'a-t-on appris depuis sur les SGB post-Zika ?

Cette étude constitue à ce jour la plus grande série publiée de SGB en relation avec le virus Zika. Elle a permis de rajouter le virus Zika aux étiologies des SGB, et d'alerter les pays touchés par l'épidémie pour se préparer à la prise en charge médicale de ces patients complexes. Cette étude a bénéficié des conditions d'une épidémie bien caractérisée dans le temps et dans l'espace grâce à des enquêtes sérologiques réalisées dans la population de Polynésie française en amont et en fin d'épidémie, une prise en charge médicale centralisée ainsi qu'une collaboration efficace entre les cliniciens, les acteurs de la santé publique et les chercheurs. Depuis, 13 pays/territoires sur les 70 touchés par l'épidémie de Zika ont rapporté une augmentation de l'incidence des SGB. Même si sept pays d'Amérique du Sud ont récemment publié de façon conjointe des analyses statistiques mettant en relation l'épidémie de Zika les ayant touchés et l'augmentation de la survenue des cas de SGB [3], seules deux séries détaillées de cas ont à ce jour été rapportées : 19 patients entre décembre 2015 et avril 2016 en Colombie [4], et 34 patients entre janvier et juillet 2016 à Porto-Rico [5], sans confirmation virologique de la présence du virus Zika dans la série colombienne. Les éléments communs sont la fréquence des formes symptomatiques de l'infection aiguë par le virus Zika chez les patients qui développent des SGB, le court délai entre l'infection aiguë et l'apparition des signes neurologiques, et la fréquence des paralysies faciales. Des divergences persistent dans la classification des SGB : formes AMAN en Colombie, et démyélinisantes à Porto-Rico, sur un nombre limité de patients ayant eu des EMG dans les deux séries. Il est utile de rappeler à ce titre que plusieurs SGB considérés comme des formes démyélinisantes en Polynésie française ont été reclassés comme AMAN lors de l'EMG de suivi à trois mois, qui semble important pour une bonne caractérisation. On ne comprend toujours pas le mécanisme physiopathologique à l'origine de ces SGB : atteinte neuronale directe liée au virus, mimétisme antigénique à médiation humorale ou cellulaire, rôle des anticorps facilitants issus d'une infection antérieure par la dengue... L'étude des cas de SGB diagnostiqués aux Antilles et en Guyane lors de l'épidémie de Zika permettra, nous l'espérons, d'avancer sur la caractérisation de ces complications neurologiques de l'infection.

Remerciements

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre le Centre Hospitalier de Polynésie Française (Tahiti), de l'Institut Louis Malardé (Tahiti), du Bureau de Veille Sanitaire (Tahiti), du Service de Santé des Forces Armées (Tahiti), de l'Université de Glasgow, de l'Hôpital La Pitié-Salpêtrière (Paris), de l'Université de l'Île de la Réunion, et de l'Institut Pasteur (Paris).

Références bibliographiques

1. Mallet HP, Berry AL Emergence du virus Zika en Polynésie française, novembre 2013-avril 2014. Bulletin de Veille Sanitaire CIRE Antilles Guyane 2014;2:9-12
2. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A (corresponding author), Neil J, Ghawché F. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet. 2016;387 (10027):1531-9.
3. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. N Engl J Med [Internet]. 2016 Aug 31 ; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1609015>
4. Arias A, Torres-Tobar L, Hernandez G, et al. Guillain-Barré syndrome in patients with a recent history of Zika in Cucuta, Colombia, a descriptive case series of 19 patients from December 2015 to March 2016. J Crit Care, 2016 doi: [10.1016/j.jcrc.2016.08.016](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.08.016)
5. Dirlikov E, Major CG, Mayshack M, et al. Guillain-Barré syndrome during ongoing Zika virus transmission – Puerto Rico, January 1-July 31st, 2016. MMWR 2016;65

Identification du ou des vecteurs du virus Zika aux Antilles et en Guyane

Yvon Perrin¹, Arnaud Cannet¹, Sandrine Chantilly^{1,2}, Romain Girod^{1,3}, Joël Gustave^{1,4}, Frédéric Jourdain¹, Christophe Paupy^{1,6}, Anubis Vega-Rua^{1,5}, Fabrice Chandre^{1,6}

¹ Centre National d'Expertise sur les Vecteurs

² Collectivité Territoriale de Guyane, Direction de la Démoustication et des Affaires Sanitaires

³ Institut Pasteur de la Guyane

⁴ Agence Régionale de Santé de la Guadeloupe, Service de Lutte Anti-Vectorielle

⁵ Institut Pasteur de Guadeloupe

⁶ UMR MIVEGEC, IRD-CNRS-UM

Le virus Zika a été isolé pour la première fois en 1947 dans la forêt du même nom, en Ouganda. Les espèces de moustiques impliquées dans le cycle selvatique sont les mêmes que pour la dengue et le chikungunya et appartiennent très majoritairement au genre *Aedes* et plus précisément aux sous-genres *Aedimorphus*, *Diceromyia* et *Stegomyia*. La détection du virus a été réalisée chez des *Aedes* mais également chez d'autres espèces (*Anopheles*, *Eretmapodites*, *Mansonia* et *Culex*) (Grard et al., 2014). En milieu urbain, *Aedes aegypti* est considéré comme le vecteur principal de Zika.

Cependant, la communauté scientifique n'a que peu de recul sur ce virus et la transmission par d'autres espèces ne peut être exclue. En effet, très peu d'articles existaient avant l'épidémie de Yap (2007) et celle qui toucha plus largement le Pacifique dont la Polynésie française (2013-2014). Parmi ceux-ci quelques-uns seulement concernent les aspects entomologiques, et bien souvent émettent plus d'hypothèses qu'ils n'apportent de réponses sur les vecteurs de ce virus. Ainsi, *Ae. polynesiensis* (Musso et al., 2014) et *Ae. hensilli* (Duffy et al., 2009) sont suspectés d'avoir pu jouer un rôle dans la transmission de ce virus au sein des territoires du Pacifique où ils sont présents, sans pour autant que la présence du virus dans ces espèces n'ait été mise en évidence ou que des travaux d'évaluation de la compétence vectorielle aient confirmé l'aptitude intrinsèque de ces espèces à transmettre le virus. Une investigation entomologique menée au Gabon en 2007 a permis de détecter le virus dans plusieurs lots d'*Ae. albopictus* collectés à Libreville à proximité directe de personnes infectées par le virus (Grard et al., 2014). *A contrario*, aucun lot d'*Ae. aegypti* n'était positif. Dans le cadre de l'émergence américaine du virus Zika, les autorités mexicaines ont également rapporté la détection du virus dans des spécimens d'*Ae. albopictus* collectés aux environs de Mexico (PAHO, 2016).

La compétence vectorielle a été évaluée et mise en évidence pour des populations d'*Ae. aegypti* (Boorman & Portfield, 1956 ; Cornet et al., 1979 ; Li et al., 2012) et d'*Ae. albopictus* (Wong et al., 2013). Plus récemment, l'évaluation de la compétence vectorielle vis à vis de souches du virus Zika proches de celles circulant actuellement a également été réalisée pour des populations d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus* d'Amérique (Chouin-Carneiro et al., 2016) et d'Europe (Jupille et al., 2016 ; Di Luca et al., 2016).

Au cours d'un atelier international sur le virus Zika organisé au Brésil en mars 2016, une équipe brésilienne a présenté une étude visant à évaluer la compétence vectorielle de *Culex quinquefasciatus*. Le virus a été détecté dans les glandes salivaires 7 et 15 jours après un repas de sang infectant à

hauteur de 100% et 67% respectivement. Les détails de l'expérimentation ne sont pour autant pas encore disponibles (Franca et al., 2016).

L'arrivée dans un nouvel environnement, avec des vecteurs et des hôtes potentiels naïfs d'un point de vue immunologique, peut « révéler » la capacité vectorielle d'espèces qui n'auraient jusque là pas été en contact avec un agent pathogène donné. C'est le cas par exemple avec l'arrivée du virus West Nile en Amérique du Nord, où *Culex tarsalis* s'est avéré être un vecteur efficace (Reisen, 2012). La phylogénie des Flavivirus montre que le virus Zika est génétiquement très proche de Flavivirus connus pour être transmis par les *Culex* comme par exemple les virus de l'encéphalite japonaise, du West Nile ou encore Bagaza (Grard et al., 2010).

Ainsi, par précaution et parce que le recul par rapport aux vecteurs du virus est insuffisant, il est nécessaire de s'assurer que d'autres espèces présentes sur le territoire ne sont pas également des vecteurs potentiels, ce qui pourrait modifier considérablement les stratégies de lutte actuellement mises en œuvre (*Culex sp.* par exemple).

C'est dans cette optique que le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé a saisi le Centre National d'Expertise sur les Vecteurs (CNEV) pour coordonner des actions de recherche de terrain dans les départements français d'Amérique (DFA), plus particulièrement en Guadeloupe et en Guyane.

L'objectif de cette étude est de récolter un nombre important de moustiques sur le terrain, au plus proche des foyers actifs dans le temps et dans l'espace, afin de rechercher ensuite la présence du virus Zika dans le compartiment moustique. Les deux espèces les plus abondantes en milieu urbain sont *Ae. aegypti* et *Cx. quinquefasciatus*. La détection du virus dans l'une, l'autre ou les deux espèces permettra de disposer d'informations fondamentales pour une meilleure compréhension de la transmission vectorielle de ce virus dans les DFA et, le cas échéant, adapter les stratégies de lutte antivectorielle.

Toutefois la détection d'un virus dans une population de moustiques n'est pas un élément suffisant pour incriminer l'espèce. L'étude de la compétence vectorielle, réalisée au laboratoire, peut apporter des éléments complémentaires permettant de renforcer le faisceau de conviction.

La phase de capture est en cours en Guadeloupe et en Guyane. La Martinique n'a pas été retenue dans le cadre de cette étude en raison du stade déjà avancé de l'épidémie, au moment de l'étude, ce qui rend difficile l'obtention de données précises sur la localisation des foyers actifs. Les résultats sont attendus pour le dernier trimestre 2016.

Références bibliographiques

- Boorman JP, Porterfield JS (1956) A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 50(3):238-42.
- Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M (2015) The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int*; 2015:376230. doi: 10.1155/2015/376230. Review.
- Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, Dupont-Rouzeyrol M, Lourenço-de-Oliveira R, Failloux AB (2016) Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis*; 10(3):e0004543. doi: 10.1371/journal.pntd.0004543.
- Cornet M, Robin Y, Adam C, Valade M, Calvo MA (1979) Transmission expérimentale comparée du virus amaril et du virus Zika chez *Aedes aegypti*. *L Cahiers ORSTOM série Entomologie médicale et Parasitologie* ; pp. 47–53.
- Di Luca M, Severini F, Toma L, Boccolini D, Romi R, Remoli ME, Sabbatucci M, Rizzo C, Venturi G, Rezza G, Fortuna C (2016) Experimental studies of susceptibility of Italian *Aedes albopictus* to Zika virus. *Euro Surveill*; 21(18). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.18.30223.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, et al. (2009) Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* ; 360: 2536–2543. doi: 10.1056/nejmoa0805715
- Franca RFO, Neves MHL, Ayres CFJ, Melo-Neto OP, Filho SPB (2016) First International Workshop on Zika Virus Held by Oswaldo Cruz Foundation FIOCRUZ in Northeast Brazil March 2016 – A Meeting Report. *PLoS Negl Trop Dis* 10(6): e0004760. doi:10.1371/journal.pntd.0004760
- Grard G, Moureau G, Charrel RN, Holmes EC, Gould EA, de Lamballerie X (2010) Genomics and evolution of Aedes-borne flaviviruses. *J Gen Virol*; 91(Pt 1):87-94. doi: 10.1099/vir.0.014506-0.
- Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. (2014) Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* ; 8(2): e2681. doi:10.1371/journal.pntd.0002681
- Jupille H, Seixas G, Mousson L, Sousa C, Failloux AB (2016) Zika virus, a new threat for Europe? *BioRxiv* ; doi: http://dx.doi.org/10.1101/048454
- Li MI, Wong PS, Ng LC, Tan CH (2012) Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*; 6: e1792. doi: 10.1371/journal.pntd.0001792
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. (2014) Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect*;20(10):O595–6. doi: 10.1111/1469---0691.12707. pmid:24909208
- PAHO (2016) Zika Epidemiological Update, 21 April 2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016
- Reisen WK (2012) The contrasting bionomics of *Culex* mosquitoes in western North America. *J Am Mosq Control Assoc*;28(4 Suppl):82-91
- Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH (2013) *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis* ; 7: e2348. doi: 10.1371/journal.pntd.0002348

| Investigation |

Connaissances, attitudes et pratiques de la population en vue de l'amélioration des actions de prévention de l'épidémie de Zika en Guadeloupe

J. Gustave¹, V. Cornely², C. Noel², L. Ebring¹, C. Lietard³, M. Melin³, S. Denin⁴, Y. Thole¹, P. Saint-Martin³, F. Bradamantis⁵, A. Philibert⁶

¹ Agence de Santé Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy, service de Lutte anti-vectorielle

² Observatoire Régional de la Santé de Guadeloupe.

³ Agence de Santé Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy, Cellule de Veille d'Alerte et de Gestion Sanitaire.

⁴ Agence de Santé Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy, service Promotion, Education Pour la Santé.

⁵ Agence de Santé Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy, pôle Santé Publique.

⁶ Agence de Santé Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy, pôle Offre de Soins.

Introduction

En mai 2015, une épidémie de Zika débutait au Brésil. C'était la première fois que le virus était signalé dans le continent Américain. En décembre, les premiers cas étaient signalés en Martinique. Le 20 janvier 2016, le premier cas de Zika était confirmé biologiquement en Guadeloupe. Le virus est essentiellement transmis dans la région par *Aedes aegypti*, moustique domestique se reproduisant principalement dans les petites collections d'eau claire. Il pique préférentiellement durant la journée, ses piqûres sont peu douloureuses et il a développé de fortes résistances aux insecticides. La transmission du virus

par le liquide séminal a par ailleurs été confirmée dans le courant de l'année. Compte tenu des densités de vecteurs, des densités de populations humaines, de l'absence d'immunité au sein de ces populations humaines, des contacts étroits entre ces deux populations, une épidémie de grande ampleur était prévisible et redoutée. Toutefois, sa gravité était estimée modérée. Les préoccupations majeures des autorités sanitaires concernaient d'une part la prise en charge des complications neurologiques (prise en charge hospitalière des formes graves et soins de suite en matière de kinésithérapie) et d'autre part et surtout, les risques malformatifs cérébraux pour les fœtus et les nouveaux nés.

En Guadeloupe, les indices de dispersion et de densité du moustique vecteur du Zika sont variables au cours de l'année, mais relativement élevés :

- Indice de Maison : pourcentage de maisons dans lesquelles des larves d'*Aedes aegypti* sont mises en évidence compris entre 31 et 59% (Médiane = 38%) ;
- Indice de Breteau : nombre de gîtes contenant des larves d'*Aedes aegypti* pour 100 maisons visités compris entre 50 et 216 (Me = 96).
- Indice de Maison Nymphes : pourcentage de maisons dans lesquelles des nymphes sont mises en évidence compris entre 6 et 29% (Me = 19%)
- Indice de Breteau Nymphes : nombre de gîtes contenant des nymphes pour 100 maisons visitées compris entre 9 et 85 (Me = 34).

Ces deux derniers indices reflètent assez bien la situation au niveau des moustiques adultes. En effet, les nymphes qui constituent le stade aquatique succédant aux larves, se transformeront en moins de 48 heures en moustiques adultes qui chercheront à piquer. Ces nymphes sont présentes en moyenne dans près d'une maison sur cinq. Les principaux gîtes larvaires sont constitués par des petits récipients susceptibles d'accumuler des eaux pluviales, des coupelles de pots à fleurs et dans une moindre mesure des fûts. Ces deux premiers gîtes larvaires représentent plus de 50% des lieux de ponte du vecteur.

Du fait de la nature anthropique du vecteur du Zika, les actions de communication visant à informer la population et induire des comportements adaptés jouent un rôle essentiel dans la stratégie de prévention. Dans le cadre de la gestion des épidémies vectorielles, le coût de ces actions peut constituer le poste budgétaire le plus élevé devant l'achat des insecticides et représenter plusieurs centaines de milliers d'euros (350 000 € lors de l'épidémie majeure de chikungunya en 2014, 218 000 € pour l'épidémie de Zika). Dans ces conditions, s'il n'est pas toujours possible de le faire avant de lancer une campagne de communication dans des contextes d'urgence, des évaluations concernant les connaissances, les attitudes et les pratiques de la population sont nécessaires pour adapter ou ajuster les actions de communication d'une part et en évaluer l'efficacité d'autre part.

Méthodes

Deux populations cibles ont été retenues :

1/ Population générale : un échantillon de 504 individus de 15 ans et plus a été tiré au sort selon la méthode des quotas (sexe, âge et catégorie socioprofessionnelle). L'enquête comportait un volet épidémiologique concernant le recours aux consultations médicales. Elle a été réalisée par IPSOS Antilles et conduite par téléphone entre le 19 et le 29 avril 2016.

2/ Population des femmes enceintes vivant en Guadeloupe au moment de l'enquête. La population source correspondait aux femmes enceintes n'ayant pas contracté le Zika et venues en consultation prénatale dans les établissements publics ou privés, les cabinets de gynécologie et sage-femme et dans les services de Protection Maternelle et Infantile (PMI). Les femmes venues pour la première consultation de grossesse (confirmation de

grossesse) n'ont pas été retenues. La sélection s'est faite sur le principe d'un échantillon de convenance et 584 femmes enceintes ont été interrogées entre 26 mai et le 17 juin par des élèves infirmiers formés et encadrés par l'Observatoire Régional de la santé de Guadeloupe (ORSaG). Au total, 534 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude. Le traitement et l'analyse des données a été réalisé par l'ORSaG.

Résultats

Connaissance sur le Zika : 99% des guadeloupéens ont déjà entendu parler du Zika, 92% savent que le virus est transmis par les piqûres de moustiques et 80% s'estiment bien informés sur la maladie. En revanche, moins d'une femme enceinte sur deux s'estime correctement informée sur la maladie. Les symptômes de la maladie ne sont toutefois pas très bien connus. Seul un tiers de la population cite l'éruption cutanée (idem chez les femmes enceintes) et 11% les yeux rouges. Concernant les complications, 78,3% des femmes enceintes ont connaissance des risques neurologiques pour les bébés (71,3% le risque de microcéphalies ou de malformations). En population générale, la microcéphalie est également la complication la plus connue (55%), les complications neurologiques ne sont citées que chez 12% des interviewés.

Perception de la nuisance par les femmes enceintes : 41% des femmes enceintes considèrent les densités de moustiques faibles ou nulles à leur domicile, 21% les considèrent élevées. Les femmes enceintes ayant une activité professionnelle (56% de l'ensemble des femmes enquêtées) considèrent les densités de moustiques faibles ou nulles sur leur lieu de travail.

77% des femmes enceintes déclarent être piquées rarement ou de temps en temps, 19% tout le temps ou souvent. Parmi ces dernières, 28% déclarent être piquées plutôt le jour (soit 5,2% de l'ensemble des femmes enquêtées) et 47% aussi bien le jour que la nuit (soit 8,8% de l'ensemble des femmes enquêtées).

Utilisation des moyens de prévention : En population générale, les moyens de prévention sont globalement connus. Cependant, un peu plus de la moitié des interviewés citent les répulsifs (52%). Ils sont 29% à les utiliser tout le temps ou souvent. Les principaux motifs de non utilisation sont le fait de ne pas y penser (22%), le caractère nocif (22%) ou la sensation désagréable sur la peau (15%). Le coût n'est pas apparu comme un obstacle en population générale (3% l'estiment trop élevé). Quant aux moustiquaires, 26% en utilisent tout le temps. Les principales causes de non utilisation sont des difficultés à supporter ce type d'équipements (38%) ou la présence d'une climatisation (26%). Le port de vêtements longs tout le temps est cité par 14% des interviewés.

L'utilisation des moyens de protection individuelle est beaucoup plus développée chez les femmes enceintes ; 79% des femmes enceintes déclarent utiliser des répulsifs (19,4% tous le temps, 59,6% tous les jours ou presque), 45% porter des vêtements longs (27,6% tous les jours ou presque), 38% utiliser des moustiquaires. Cependant, seuls 37,8% des femmes enceintes renouvellent les applications de répulsifs dans la journée et 26,1% n'en appliquent uniquement que le soir ou au coucher. Les principales causes de non utilisation des répulsifs sont l'oubli (75,6%), l'inconfort (36,6%), la nocivité (23,2%), le coût (18,3%) et le manque d'efficacité (12,2%). Concernant la

moustiquaire, les principales causes de non utilisation sont la présence de climatiseurs (36,2%) ou l'inconfort (22,5%).

Protection contre la transmission sexuelle : 21,5% des femmes enceintes ont déclaré ne pas avoir de rapports sexuels depuis le début de l'épidémie. Parmi les femmes, 70,4% n'utilisent jamais de préservatifs. 34,6% des femmes ayant des rapports sexuels sans préservatif ne savaient pas que cela était nécessaire. 31,8% ont déclaré que leur partenaire ou elle-même était opposé ou peu convaincu de son utilité.

Expérience de la maladie, projet de grossesse : En population générale, depuis le début de l'année, 3% des personnes interrogées ont déclaré avoir eu des signes évocateurs du Zika, 1% a consulté un médecin. Parmi les 584 femmes enceintes enquêtées, 29 avaient contracté le Zika (5%). Enfin, 3,8% des femmes enquêtées ont déclaré avoir pensé reporter leur projet de grossesse.

Impact de la campagne de communication : En population générale, 3 interviewés sur 4 se souviennent avoir vu, lu ou entendu des messages de prévention sur le Zika au cours des semaines précédant l'enquête. Les spots TV sont les plus cités (66%), suivis des spots radio (44%), des affiches (18%), d'internet ou des réseaux sociaux (15%, dont 5% sur le site de l'ARS ou ses pages sur les réseaux sociaux). Cependant, 20% des personnes interrogées pensent que le message sur la maladie n'était pas assez clair pour informer sur la maladie et 17% pas assez clair pour pousser à agir et se protéger contre le Zika. Toutefois, la campagne a, selon les déclarants, induit des changements sensibles de comportements puisque 22% des personnes interrogées estiment avoir changé de comportement en partie grâce à la campagne.

Influence du profil socio démographique : des différences sensibles ont été mises en évidence selon le profil socio démographique des personnes enquêtées. Globalement, le niveau de connaissance est plus important chez les catégories les plus aisées. L'impact de la campagne est plus limité chez les moins de 35 ans et les inactifs qui sont respectivement 38 et 32% à ne pas se souvenir de la campagne *versus* 18 et 22% respectivement chez les 35-60 ans et les actifs. Les moins de 35 ans considèrent la clarté de l'information sur la maladie insuffisante (29% vs 19% pour l'ensemble de l'échantillon). En revanche, ils sont plus enclins à changer de comportement (44% vs 30% pour l'ensemble de l'échantillon).

Chez les femmes enceintes, les femmes au chômage, d'origine étrangère (Haïti et République Dominicaine essentiellement) ou âgée de moins de 25 ans étaient les moins bien informées. Il s'agissait essentiellement de femmes suivies par les centres de PMI. Ces femmes sont également celles qui adoptent moins bien les comportements de prévention et ont en particulier un plus faible recours aux répulsifs.

Discussion

En population générale, le Zika bénéficie d'une très bonne notoriété et son principal mode de transmission, contrairement à ce qui avait été observé pour la chikungunya (enquête IPSOS, septembre 2014), est bien connu alors même que l'enquête IPSOS de 2016 a été réalisée au début de la circulation virale du Zika et que la phase épidémique n'a pas été déclarée. Même si le sentiment d'information est bon, la connaissance de la maladie reste assez vague. Par ailleurs, le recours aux

protections individuelles et en particulier, aux répulsifs demeure limité. La campagne sur le Zika n'a été mémorisée que par 3 Guadeloupéens sur 4 contre 95% pour la campagne de chikungunya. Cependant, les enquêtes ont été réalisées à des stades très différents de l'épidémie. L'enquête chikungunya a en effet été réalisée bien après le pic épidémique. Par ailleurs, il est probable que la population se soit également sentie plus concernée par le chikungunya que par le Zika du fait de gravités perçues très différentes. Les moyens les plus efficaces pour faire passer les messages demeurent classiques (spots TV, spots radio). On note toutefois un score intéressant du numérique, même si la consultation du site de l'Agence demeure encore assez réduite.

Chez les femmes enceintes plus directement concernées par la maladie, en dépit d'une meilleure connaissance de la maladie et de ses complications, le sentiment d'information apparaît moins bon. Le recours aux protections individuelles est bien plus important qu'en population générale. Toutefois, l'utilisation des répulsifs n'est pas toujours correcte ou adaptée (application du répulsif en dehors de la période de piqûre du moustique vecteur, pas de renouvellement des applications). Il y a, par ailleurs, une méconnaissance forte de la transmission sexuelle du virus. Les femmes sans emploi (au chômage ou inactives) ou d'origine étrangère sont les moins bien informées et celles qui ont moins recours aux protections individuelles.

Concernant l'expérience de la maladie, l'étude IPSOS présente les limites inhérentes à ce mode d'enquête. Elle a montré que 2 personnes ayant déclaré avoir contracté le Zika sur 3 n'avaient pas consulté un médecin. Les estimations concernant le recours aux consultations médicales étaient cohérentes avec celles de la CIRE Antilles.

Conclusion

Ces deux études ont permis de recadrer les actions de communication en ciblant des segments de la population moins réceptifs, en recentrant la communication sur les aspects les plus pertinents au regard des connaissances et des attitudes de la population, ou en renforçant ou en développant de nouveaux moyens d'information plus adaptés aux cibles. Cette modification s'est articulée autour de plusieurs axes :

Renforcement de la communication à l'attention des femmes enceintes, particulièrement celles pour lesquelles l'information était la moins accessible. Ainsi, de jeunes infirmiers diplômés d'Etat assurent des actions de communication interpersonnelle dans les centres de PMI ou certains cabinets de gynécologie ou de sage-femme.

- Renforcement global de la communication à destination des populations ayant du mal à intégrer l'information : intensification des messages et spots ou d'émissions sur les radios ou TV écoutées ou regardées par ces populations. Traduction des messages en anglais, espagnol et créole haïtien.
- Renforcement de la communication vers les jeunes : adaptation des messages, utilisation de radios à plus forte audience « jeunes », utilisation d'événementiels destinés aux jeunes (spectacles, concerts), communication dans les salles de cinéma, renforcement de la présence sur les réseaux sociaux.

- Recentrage des messages sur la bonne utilisation des répulsifs et l'utilisation des préservatifs durant la grossesse.

La campagne de communication mise en place en début d'épidémie a pu faire évoluer les comportements. Une autre évaluation sera réalisée début octobre à distance de l'acmé. Elle permettra d'estimer l'impact global des actions de communication et d'évaluer la part de la population ayant manifesté des signes évocateurs du Zika.

Références bibliographiques

1. HCSP. Actualisation de l'avis du 8 février 2016 relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle. 2à juin 2016.
2. IPSOS Antilles. Etude d'impact des communications de prévention et d'information sur le Zika. Mai 2016.
3. ORSaG. Zika, connaissance et prévention des femmes enceintes en Guadeloupe en contexte épidémique
4. Cire Antilles-Guyane. Points Epidémiologiques

La gestion de l'épidémie de Zika au sein de l'ARS de Martinique

Alain Bateau¹, Patricia Blondel¹, Nathalie Duclovel-Pame¹, Martine Ledrans²

¹ Agence régionale de santé (ARS) de Martinique, ² Cellule d'intervention en région Antilles - Santé publique France

Le Zika est une arbovirose dont les épidémies seraient gérées comme celle de dengue ou de chikungunya s'il n'y avait des complications particulièrement graves qui ont obligé à revoir les modalités de surveillance et de gestion de cette maladie.

Pour gérer les épidémies d'arboviroses, l'ARS met classiquement en œuvre le Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion (PSAGE) avec une surveillance permanente de l'ampleur de l'épidémie, menée avec la Cire (dans ce BVS : Description des outils de surveillance du Zika déployés aux Antilles et en Guyane). Cette surveillance est basée sur les données des médecins sentinelles et des laboratoires, une expertise menée avec le CEMIE (Comité d'expert pour les maladies infectieuses et émergentes) activé par la Cire. La gestion de l'épidémie est pilotée d'abord par le Directeur Général de l'ARS puis par le Préfet avec le soutien d'une cellule de gestion regroupant tous les partenaires susceptibles d'intervenir dans la lutte. Le changement de pilote s'effectue, conformément au protocole d'accord entre le DG ARS et le Préfet, dès lors que l'épidémie est déclarée.

Dès l'identification des premiers cas de Zika, cette organisation habituelle a été mise en place et a permis de suivre et de gérer les formes classiques de Zika.

La particularité du Zika, telle qu'elle apparaît à l'issue des rares épidémies bien documentées précédemment, est la survenue de complications graves au niveau neurologique, tant chez l'adulte que chez le fœtus. Il a donc fallu que les autorités sanitaires prennent en compte cette spécificité et sorte du cadre classique du PSAGE.

Dès le début de l'épidémie et au regard des informations recueillies au cours de l'épidémie de Zika de Polynésie Française, le risque de survenue d'un nombre important de cas de Syndrome de Guillain Barré et autres complications neurologiques a dû être étudié. La prise en charge des patients concernés est particulièrement lourde avec souvent une hospitalisation, qui peut être longue, en service de réanimation, avec assistance respiratoire.

Au moment où l'épidémie de Zika s'est développée, la Martinique était encore touchée par l'épidémie de grippe 2015-2016 qui était caractérisée par un nombre important de cas graves. Ces cas graves relevaient aussi, pour une part d'entre eux, d'une prise en charge en réanimation qui, à ce moment-là, ne disposait que de 15 lits.

Très rapidement, il a été décidé d'anticiper une augmentation de la capacité du service de réanimation en la portant à 20 lits. Ceci a pu se faire en mobilisant des moyens nationaux tant en matériels (respirateurs) qu'en personnel (renfort de la réserve sanitaire) et des moyens internes au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique. Même si la tension a été vive à certaines périodes, il n'y a pas eu de débordement du système de santé pour la prise en charge des complications neurologiques chez l'adulte.

Pour la prise en compte des complications pouvant apparaître au cours de la grossesse, il a été mis en place un comité de pilotage pour le suivi des femmes enceintes (Copil). Ce comité regroupe les partenaires de la veille sanitaire pour la surveillance et la gestion des arboviroses (médecins généralistes, infectiologues, biologistes, épidémiologistes, entomologistes), mais aussi des praticiens spécialistes (gynécologues, échographistes et pédiatres) et des sages-femmes, qui ne sont pas impliqués habituellement dans le suivi des épidémies d'arbovirose. Il a donc fallu dans un premier temps apprendre à travailler ensemble.

Pour le suivi des femmes enceintes, il a été décidé de doubler le nombre d'échographies au cours de la grossesse. Au prix d'une forte implication des échographistes privés et du renforcement du service public par des échographes pris en charge par l'Etat, ce suivi a pu être mis en place sans trop de difficulté.

Le suivi des nourrissons est par contre beaucoup plus compliqué. Les examens prévus comportent des examens cliniques d'évaluation neurologiques qui peuvent être longs et qui demandent une compétence particulière, mais aussi des évaluations de l'audition et de la vue qui font appel à des appareils spécialisés qui ne sont pas encore disponibles à hauteur des besoins en Martinique. Ces difficultés accrues avec la baisse de la démographie médicale en Martinique font que le suivi "normal" des nourrissons en période "normale" est difficile. L'arrivée d'un nombre plus importants de bébés à risque, avec les enfants nés de mère ayant contracté le Zika au cours de leur grossesse rend la situation encore plus difficile et appelle la mise en œuvre d'une stratégie adaptée avec une synergie renforcée de tous les acteurs de santé au plan régional en lien avec la mission nationale d'appui Antilles-Guyane. Le secteur public (Hôpital, PMI) et le secteur privé (Cliniques, libéraux) doivent travailler ensemble pour prendre en charge les enfants nés et à naître au cours de cette épidémie de Zika. Tous y travaillent au sein du Copil dont la compétence a été étendue au suivi des nourrissons. La réflexion est en cours de finalisation, des pistes sérieuses sont explorées pour les consultations nécessaires puissent être assurées dans de bonnes conditions avec le secteur public, la PMI et le secteur libéral.

En conclusion, la gestion de cette épidémie, qui est terminée pour sa phase aiguë mais dont les impacts se feront sentir encore longtemps, a demandé et demande encore un suivi permanent. Les responsables ont dû adapter en permanence la réponse apportée au fur et à mesure que la maladie et la connaissance sur la maladie évoluaient. Nul doute que le Retex qui sera organisé à l'issue de cette épidémie permettra encore de progresser dans la prise en charge des futures épidémies d'arboviroses.

La communication lors de l'épidémie de Zika en Guyane

Valérien Gratpain, Isabelle Batany

Agence régionale de santé (ARS) de Guyane

Lors du 1^{er} cas importé de Zika en Guyane, le 16 décembre 2015, la région venait de sortir depuis quelques mois seulement d'une épidémie de chikungunya, ayant duré près de 2 ans. Ce court intervalle de temps n'a pas permis de réaliser un retour d'expérience suite à cette épidémie nouvelle en Guyane, ni de préparer l'arrivée de cette nouvelle arbovirose. Les supports de la prévention ont donc tous été créés après les premiers cas et leur validation a parfois pris un certain temps.

Ainsi, entre le 1^{er} cas importé (16/12) et le passage en phase épidémique (22/01), les actions suivantes ont été réalisées :

- Conférence et communiqué de presse le 17 décembre,
- Mise en place d'affiches à l'aéroport et aux points d'entrée le 18 décembre,
- Communiqué de presse commun aux onze premiers cas le 21 décembre,
- Mise en ligne d'une page zika sur le site de l'ARS Guyane le 22 décembre,
- Diffusion d'un spot radio sur Guyane 1^{ère} le 13 janvier.

Communication vers le grand public

Suite au premier cas, la première urgence a été d'informer les voyageurs entrant et sortant de Guyane par rapport au Zika et aux moyens de se protéger et de protéger son entourage. Ceci avait pour but d'éviter l'introduction trop rapide de cas importés en Guyane. Malheureusement, une diffusion rapide de la maladie a vite été constatée.

Au regard de ce constat, la nécessité a alors été de freiner la propagation du virus en communiquant rapidement au niveau local, via les supports d'information habituels : TV, radio et internet. Concernant le message radio, celui-ci a été travaillé conjointement par la collectivité territoriale de Guyane, opérateur de la démoustication matérielle et l'ARS, comme l'ensemble des autres documents de communication détaillés ci-dessous.

Le 22 janvier 2016, soit seulement un peu plus d'un mois après le premier cas, le passage en phase épidémique a été décidé. Celui-ci implique que la préfecture devienne pilote en matière de stratégie à apporter, et ceci dans tous les domaines.

Différents supports de communication ont vu le jour suite à ce passage en phase épidémique : flyers pour la population générale et flyers pour les femmes enceintes (mars 2016), spot au cinéma ou encore encarts dans des magazines Guyanais.

A part le flyer destiné aux femmes enceintes, les autres documents ne se sont pas limités à la lutte contre le Zika mais bien à la lutte contre *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue, du chikungunya et du Zika en Guyane. En effet, il a été constaté que les supports de communication des épidémies précédentes (chikungunya et dengue) étaient encore présents dans les lieux recevant du public et stipulaient qu'une épidémie était en cours.

La quasi-totalité des supports et documents de communication a été financée par l'ARS. L'action de la préfecture s'est concentrée sur l'élaboration d'opérations de terrain, plus ou moins médiatisées. Celles-ci consistaient en un ramassage de VHU (Véhicules Hors d'Usage) et de déchets ainsi que des passages aux portes à portes par des équipes composées d'agents de l'ARS, de la communauté d'agglomération et de la collectivité territoriale de Guyane (CTG). Ces actions de porte à porte ont peu à peu laissé place à des réunions grand public et des interventions dans les écoles. L'ensemble de ces actions a été un succès et leur renouvellement hors épidémie, donc sans le pilotage par la préfecture, pourrait exister.

Globalement, la mobilisation de la population aurait pu être plus entreprenante concernant la lutte contre le Zika. Cela s'explique peut-être par différents facteurs :

• La faible gravité du Zika (hors femmes enceintes) par rapport à la dengue ou au chikungunya

Les personnes ayant côtoyé des malades (symptômes par ailleurs pas toujours visibles) n'ont pas eu peur d'attraper cette maladie le plus souvent bénigne, et n'ont donc pas adopté de gestes de précaution particuliers (ex : répulsifs, vêtements longs, moustiquaire...).

• La proximité temporelle de l'épidémie de Zika avec celles de chikungunya et de dengue a peut-être aussi créé un certain fatalisme chez le grand public, acteur principal de la lutte contre le moustique.

• Un manque de connaissance de la population concernant le moustique et son développement

Il a ainsi été observé lors des actions de terrain que la relation entre moustiques et eau claire est peu connue. Or, c'est celle-ci qui démontre que le moustique se développe au sein des habitations, très souvent à cause des activités humaines, et non pas dans des canaux ou des marécages. Il est nécessaire que cette relation soit connue et comprise pour responsabiliser les habitants dans la lutte contre le moustique. Ceux-ci ont ainsi peut-être trop laissé agir les acteurs comme la collectivité territoriale pour lutter contre le moustique. Or, la lutte chimique ne sera jamais efficace si elle n'est pas accompagnée d'un changement de comportement des habitants.

Il semble qu'aujourd'hui celui-ci doit se faire chez tous les habitants de Guyane, et non pas uniquement dans des quartiers prioritaires dans lesquelles il pourrait exister des problèmes liés à l'habitat.

• L'absence d'une filière VHU et pneus pérenne en Guyane

Ainsi, alors que ces déchets sont montrés du doigt notamment dans des reportages télévisés, il n'existe pas de filière permettant leur enlèvement. Ainsi certains habitants peuvent ne pas comprendre pourquoi il leur est nécessaire de supprimer leurs petits déchets alors qu'une voiture hors d'usage se trouve à proximité de leur domicile.

Information des professionnels de santé

L'ARS a participé à la transmission aux professionnels de santé des documents qu'elle avait ou non confectionnés : Flyers femmes enceintes, Document « Repères pour votre pratique » spécial Femmes enceintes et Zika élaborés par Santé Publique France...

Trois conférences sur le virus ZIKA, à destination des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, sage-femmes...) se sont déroulées les 18 et 19 février 2016 à Cayenne, Kourou et St Laurent du Maroni. Le programme était le suivant : Généralités sur la maladie due au virus Zika : clinique, diagnostic, prévention et épidémiologie – surveillance épidémiologique, recommandations pour le diagnostic, prise en charge en dehors de la grossesse et un focus sur Zika et grossesse.

La participation de membres du corps médical au sein du comité d'experts (réuni en moyenne toutes les trois semaines) a été un

plus pour la transmission des informations et pour obtenir des premiers retours d'expérience.

La communication envers ce public, pilotée principalement par l'ARS, a donc été un succès.

Conclusion

La modification des comportements des habitants de Guyane est essentielle dans le cadre de la lutte contre les moustiques. Or, celle-ci est complexe et sera longue. Une stratégie claire entre acteurs est fondamentale pour arriver à ce changement. Le prochain retour d'expérience suite aux épidémies de chikungunya et de Zika sera une base pour créer cette stratégie commune, notamment en période inter-épidémique, pendant laquelle la lutte est la plus fondamentale, puisque elle permettra à terme d'éviter ou de ralentir la propagation d'un virus.



Remerciements

La Cire Antilles et la Cire Guyane remercient l'ensemble des auteurs ayant contribué à ce numéro spécial Zika :

le Service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Martinique, le Centre de Démoustication et de Recherches Entomologiques/ Lutte antivectorielle de la Collectivité Territoriale et de l'Agence Régionale de Santé de Martinique, le Centre interarmées de Kourou, Guyane, le Centre d'Investigation Clinique (CIC) Antilles-Guyane, le Centre national des Arbovirus de l'Institut Pasteur de Guyane, le Centre national des Arbovirus de l'IRBA à Marseille, le Centre hospitalier de l'Ouest guyanais, la Direction de Démoustication et des affaires sanitaires de la Collectivité Territoriale de Guyane, la Direction interarmées du service de santé en Guyane, l'Institut Pasteur de Paris, l'Institut Pasteur de Guadeloupe, le Centre National d'Expertise sur les Vecteurs, l'Agence de Santé Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy, le Service de Lutte antivectorielle de l'Agence régionale de santé de Guadeloupe, l'Agence régionale de santé de Martinique et l'Agence régionale de santé de Guyane, Santé publique France

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur : <http://www.santepubliquefrance.fr>