

Gynécologie et obstétrique

Zika – une pandémie due à un virus tératogène et sexuellement transmissible

Prof. Dr méd. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern

Le virus Zika fait partie des flavivirus, famille comprenant également les virus responsables de la dengue, de la fièvre jaune et de la méningo-encéphalite verno-estivale.

Le virus

Bien qu'il ait été découvert et décrit dès 1947 chez un singe de la forêt de Zika en Ouganda, le virus Zika (ZIKV) a pendant des décennies uniquement été considéré comme une simple curiosité scientifique [1]. Après une épidémie de moindre ampleur due au virus Zika en 2007 dans un archipel du sud du Pacifique (Polynésie française) et transmise par les moustiques *Aedes aegypti* (moustique-tigre égyptien) et *Aedes albopictus* (moustique-tigre asiatique), une épidémie a déferlé sur les régions tropicales et subtropicales d'Amérique (Amérique du Sud, Amérique centrale et Caraïbes) à la fin de l'année 2014. L'épidémie s'est alors rapidement propagée, pour aboutir à une pandémie. Depuis lors, l'infection par le ZIKV a suscité un vif intérêt, ce qui se reflète dans l'explosion du nombre de publications scientifiques qui lui ont été consacrées (environ 1400 publications depuis le milieu de l'année 2015). Déjà pour les cas d'infection à ZIKV survenus en Polynésie, le lien avec le syndrome de Guillain-Barré avait été décrit. En 2015, les annonces alarmantes évoquant un possible lien de causalité entre l'augmentation des infections à ZIKV au Brésil et la hausse du nombre de cas de nouveau-nés atteints de microcéphalie congénitale se sont multipliées. Par la suite, les soupçons se sont renforcés au sein de la communauté scientifique et des modèles expérimentaux ont permis de comprendre le lien, qui est désormais établi [2].



Daniel Surbek

La pandémie et ses conséquences

Alarmée par l'ampleur et la vitesse de propagation de la pandémie due au virus ZIKV, et inquiète des possibles

conséquences (tératogénicité), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) l'a classée le 1^{er} février 2016 comme «urgence de santé publique de portée internationale» («public health emergency of international concern [PHEIC]»), comme elle l'avait fait pour l'épidémie d'Ebola en 2014 [3]. Par la suite, les efforts de recherche intensifs déployés ont permis des progrès rapides dans la compréhension des modes de transmission (notamment par voie sexuelle via le sperme), de la physiopathologie de la transmission verticale et de ses conséquences (microcéphalie, autres anomalies du système nerveux central et malformations d'organes, retard de croissance intra-utérin), ainsi que de l'immunité. Actuellement, plus de 40 vaccins potentiels contre le ZIKV sont déjà en développement, parmi lesquels certains sont déjà testés dans des essais cliniques de phase I. On peut s'attendre à ce qu'un vaccin efficace (du moins chez les femmes qui ne sont pas enceintes) soit disponible d'ici 2-3 ans. On ignore cependant totalement la tournure que prendra la pandémie dans les prochaines années [4].

Toutefois, de nombreuses questions centrales relatives à la physiopathologie de l'infection à ZIKV pendant la grossesse demeurent totalement ouvertes, en particulier quant à la fréquence de la transmission verticale, au degré de sévérité et au spectre des manifestations cliniques de l'infection à ZIKV chez le fœtus, aux conséquences à long terme, etc.

Présence géographique

A l'heure actuelle, des infections à ZIKV ont déjà été constatées dans plus de 60 pays. Dans environ la moitié de ces pays, des cas de microcéphalie congénitale

et/ou de syndrome de Guillain-Barré en rapport avec le ZIKV ont été décrits. Une transmission active a été démontrée notamment en Amérique du Sud et en Amérique centrale, aux Caraïbes, au Cap-Vert, en Nouvelle-Calédonie, aux Iles Fidji et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Toutefois, la propagation du virus change rapidement à l'heure actuelle. Parallèlement à l'épidémie en Amérique du Sud et en Amérique centrale, des cas isolés d'infection à ZIKV sont également observés en Asie du Sud-Est (Vietnam, Thaïlande, Indonésie, etc.).

Mode de transmission

Les piqûres de moustique du genre *Aedes* représentent le principal mode de transmission du ZIKV. La transmission materno-fœtale (verticale) durant la grossesse constitue un autre mode de transmission majeur. Par ailleurs, il existe des cas bien documentés de transmission par voie sexuelle, principalement de l'homme à la femme, mais également de la femme à l'homme. Le virus peut être mis en évidence par PCR dans le sperme durant des mois après une infection. Une transmission par transfusion sanguine est également possible. De même, une transmission par morsures de singe semble probable.

Sur la base de ces modes de transmission potentiels, diverses expositions au ZIKV peuvent être définies:

- séjour dans une région où le ZIKV est transmis de manière active;
- rapport sexuel avec un homme chez qui l'infection à ZIKV a été établie;
- rapport sexuel avec un homme ayant séjourné au cours des 6 derniers mois dans une région où le ZIKV est transmis de manière active.

Durée d'incubation, évolution de la maladie

La durée d'incubation n'est pas encore précisément connue, mais elle est comprise entre 3 et 11 jours. Dans la plupart des cas (env. 80%), l'infection à ZIKV est asymptomatique. Chez une minorité de cas, des symptômes non spécifiques et peu sévères apparaissent pour une durée d'1 à 2 semaines au maximum. Parmi ceux-ci: fièvre, exanthème maculo-papuleux, conjonctivite, ainsi que troubles musculaires et articulaires. Le syndrome de Guillain-Barré survient rarement, donnant lieu à des parésies passagères.

Chez les femmes enceintes, l'infection à ZIKV avec transmission verticale peut être à l'origine d'un avortement spontané précoce, d'un accouchement prématuré, d'un retard de croissance intra-utérin et, typiquement, d'une microcéphalie fœtale prononcée. D'autres mal-

formations fœtales, anomalies cérébrales (ventriculo-mégalie, calcifications) et anomalies d'autres organes ont également été décrites.

Concernant les infections à ZIKV chez les femmes enceintes, on ne connaît toujours pas à ce jour la fréquence des transmissions verticales, ni la proportion d'infections intra-utérines entraînant des dommages cliniquement pertinents pour le fœtus, avec des conséquences à long terme. En cas d'infection symptomatique chez la femme enceinte, le risque de transmission verticale semble être d'environ 30%. Parmi les fœtus touchés, environ 25% sont atteints de microcéphalie. En cas d'infection asymptomatique, le risque de transmission verticale semble nettement plus faible, mais demeure toujours inconnu.

Diagnostic

Le virus peut être directement mis en évidence par RT-PCR dans le sang ou les urines. Une sérologie avec détermination des anticorps IgM et IgG est également possible; les IgM deviennent positifs environ 1 semaine après l'apparition des symptômes. Des réactions croisées avec d'autres flavivirus (virus de la dengue et de la fièvre jaune) sont cependant possibles. La sensibilité et la spécificité du diagnostic de l'infection à ZIKV demeurent toutefois incertaines. Par conséquent, un test négatif (sérologie et/ou RT-PCR) n'exclut pas avec certitude une infection à ZIKV et il convient éventuellement de renouveler le test de dépistage par la suite (4 semaines plus tard).

Recommandations (d'après [5])

Il convient de déconseiller à toutes les femmes enceintes ou envisageant une grossesse de se rendre dans une zone d'endémie où le ZIKV est transmis de manière active. Si le voyage ne peut être évité, il faudra le préparer au cours d'une consultation de voyage circonstanciée. Outre le risque, il conviendra en particulier d'expliquer comment se protéger au mieux des piqûres de moustiques. Il est conseillé de porter des t-shirts et pantalons longs, de couleur claire et imprégnés d'insecticide, ainsi que d'utiliser des moustiquaires et des répulsifs efficaces.

Concernant le risque pour le fœtus en cas d'exposition au ZIKV pendant la grossesse, il est recommandé aux femmes enceintes de se faire suivre dans un centre de médecine prénatale spécialisé.

Dans les scénarios suivants relatifs au désir d'enfant ou à la grossesse, il convient d'observer les recommandations suivantes:

- Le couple a un projet d'enfant et la femme a effectué un séjour dans une zone où le ZIKV est endémique:

Il convient d'attendre au moins 3 cycles menstruels (3 mois) avant d'envisager la conception. En cas d'infection symptomatique par le virus ZIKV ou si le partenaire masculin a séjourné dans une zone où le ZIKV est endémique, il est recommandé d'attendre 6 mois.

- La femme est enceinte et a séjourné avant ou pendant la grossesse dans une zone endémique: Une analyse laboratoire peut être envisagée pour la femme, en gardant à l'esprit qu'un test négatif n'exclut pas l'infection (RT-PCR dans le sérum et les urines, sérologie IgM/IgG). Si la sérologie IgM/IgG et la PCR sont négatives au cours des 4 semaines suivant le retour, il faudra renouveler la sérologie et la PCR dans le sérum/plasma et les urines après 4 semaines.
Echographies: A partir de la 16^e–18^e semaine de grossesse, examen échographique détaillé toutes les 4 semaines (croissance fœtale, y compris croissance crânienne, échographie Doppler, volume de liquide amniotique, signes d'infection du fœtus tels que calcifications, signes d'hydrops fœtal, altérations cérébrales).
- La femme est enceinte et infectée par le ZIKV: Echographie toutes les 2–3 semaines; une amniocentèse avec recherche du ZIKV dans le liquide amniotique par RT-PCR devrait être proposée en fonction des résultats et après des conseils individuels.
- La femme est enceinte et son partenaire a séjourné dans une zone où le ZIKV est endémique: En cas de rapports sexuels, l'usage du préservatif est recommandé pendant toute la durée de la grossesse.

partient au genre des flavivirus et est transmis par les moustiques *Aedes* ou par voie sexuelle. Il existe un lien établi entre l'infection à ZIKV au cours de la grossesse et la survenue d'une microcéphalie et d'autres anomalies chez le fœtus et le nouveau-né. D'autre part, chez les sujets adultes infectés, des complications neurologiques telles que le syndrome de Guillain-Barré ont été observées. De nombreuses infections évoluent cependant de manière asymptomatique ou n'entraînent que des symptômes légers et passagers semblables à ceux d'une infection grippale. Les connaissances actuelles sur la physiopathologie et l'évolution clinique de l'infection à ZIKV sont limitées. Il convient de déconseiller à toutes les femmes enceintes ainsi qu'aux femmes envisageant (ou n'excluant pas) une grossesse de se rendre dans une zone où le ZIKV est endémique et à transmission active. Si une femme enceinte a séjourné dans une zone où le ZIKV est endémique, elle devrait se faire examiner dans un centre spécialisé pour écarter toute infection à ZIKV. Des échographies spécialisées et répétées sont en particulier nécessaires. Si le partenaire d'une femme enceinte a séjourné dans une zone où le ZIKV est endémique, un préservatif devrait être utilisé lors des rapports sexuels pendant toute la durée de la grossesse.

Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Editorial. The next steps on Zika. *Nature*. 2016;530:5.
- 2 Rasmussen SA, et al. Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016;374:1981–7.
- 3 Lessler J, et al. Assessing the global threat from Zika virus. *Science*. 2016;353:663.
- 4 Maurice J. The Zika virus public health emergency: 6 months on. *Lancet*. 2016;388:449–50.
- 5 Aebi-Popp, et al. Zikavirus und Schwangerschaft. Expertenbrief SGGG, juin 2016, consultable en ligne sur www.sggg.ch

Correspondance:
Prof. Dr méd. Daniel Surbek
Universitätsklinik für
Frauenheilkunde
Inselspital
Effingerstrasse 102
CH-3010 Bern
[daniel.surbek\[at\]insel.ch](mailto:daniel.surbek[at]insel.ch)

Conclusions

La pandémie due au ZIKV s'est propagée en quelques mois et a été classée par l'OMS comme urgence de santé publique de portée internationale. Le ZIKV ap-