



HAL
open science

Impact de l'infection par le virus Zika sur l'état clinique et la qualité de vie des patients à moyen terme. Étude descriptive sur un an au sein de la communauté de défense de Guyane (ZIFAG)

Hubert Henrys d'Aubigny

► To cite this version:

Hubert Henrys d'Aubigny. Impact de l'infection par le virus Zika sur l'état clinique et la qualité de vie des patients à moyen terme. Étude descriptive sur un an au sein de la communauté de défense de Guyane (ZIFAG). Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01908283

HAL Id: dumas-01908283

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01908283v1>

Submitted on 30 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Impact de l'infection par le virus Zika sur l'état clinique et la qualité de vie des patients à moyen terme. Etude descriptive sur un an au sein de la communauté de défense de Guyane (ZIFAG)

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 7 Novembre 2017

Par Monsieur Hubert HENRYS D'AUBIGNY D'ESMYARDS

Né le 23 mars 1991 à Suresnes (92)

Elève de l'Ecole du Val-de-Grâce – Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	Président
Monsieur le Professeur BROUQUI Philippe	Assesseur
Monsieur le Professeur DE LAMBALLERIE Xavier	Assesseur
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce AIGLE Luc	Assesseur
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce SIMON Fabrice	Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTEY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)
VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)
CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)

DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)

DISDIER Patrick (PU-PH)

DURAND Jean-Marc (PU-PH)

FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre

GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)

HARLE Jean-Robert (PU-PH)

ROSSI Pascal (PU-PH)

SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)

BRUNET Philippe (PU-PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)

BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS :

A MONSIEUR LE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le professeur Jean-Robert HARLE

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.
Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A MESSIEURS LES JUGES

Monsieur le professeur Philippe BROUQUI

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Monsieur le professeur Xavier de LAMBALLERIE

Vous avez consenti aimablement à faire partie de ce jury.
Permettez-moi de vous en remercier et de vous témoigner tout mon respect.

Monsieur le médecin en chef Luc AIGLE

Mon colonel, c'est un grand honneur de soutenir cette thèse devant vous. Je vous remercie pour le temps que vous avez accepté d'y consacrer.
Soyez aussi remercié pour votre engagement dynamique dans notre formation de médecins d'unités.

A MON DIRECTEUR DE THESE ET JUGE

Monsieur le médecin chef des services Fabrice SIMON

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez faite en me confiant ce travail de thèse sans me connaître. Merci de tout cœur pour votre disponibilité et le temps que vous m'avez accordé, vos conseils, vos relectures, votre patience et votre bienveillance. J'espère que vous aurez le courage de soutenir encore de nombreux thésards après moi.

A MON CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le médecin en chef Franck de LAVAL

Je vous adresse mes sincères remerciements pour m'avoir associé à vos travaux, m'avoir partagé vos résultats et dirigé patiemment ma thèse durant mes deux mois en Guyane. Vous m'avez apporté de précieux conseils, avez passé du temps à corriger mon document, et m'avez même dévoilé les premiers mystères d'Excel. Je vous remercie également pour votre accueil au CMIA de Cayenne.

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général inspecteur Jean-Didier CAVALLO

Directeur de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'honneur
Commandeur dans l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX

Directeur-adjoint de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES SAINTE-ANNE

Monsieur le Médecin Général Yves AUROY

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Médaille de la Défense Nationale – OR

Monsieur le Médecin Chef des Services de Classe Normale Thierry BRUGE-ANSEL

Médecin chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Spécialiste du service de santé des armées

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Monsieur le Médecin chef des services hors classe Philippe REY

Coordinateur pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chef du service de pathologie digestive

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

A MES CHEFS ET A MES COLLEGUES

A Monsieur le professeur DEFUENTES, pour la confiance que vous m'avez faites en me transmettant ce sujet de thèse, pour tous vos enseignements au lit du malade, pour votre patience et votre compréhension au long de mes six mois en médecine interne.

A David DELARBRE, mon anti-dépresseur durant six mois.

A Madame LE MORVAN, pour toute votre aide, votre disponibilité sans faille, votre gentillesse légendaire.

A Monsieur le médecin en chef PAPILLAULT des CHARBONNERIES, pour votre aide précieuse pour mon départ en Guyane.

A Monsieur le médecin en chef Christophe RENAUD, pour votre accompagnement en tant que tuteur.

A Monsieur le médecin en chef Sébastien BRIOLANT, pour votre rôle dans la création de ZIFAG et votre aide dans la relecture de cette thèse

A Monsieur le médecin chef des services BELLEOUD, à Madame le médecin en chef ANDRE, à toute l'équipe de la DIASS et du CMIA de Cayenne. Un immense merci, pour votre accueil chaleureux. Tout spécialement au Médecin commandant LE FLEM et à Enguerrane, à Thomas et Anne-Laure, à Noémie et Héloïse, à Arnaud et son initiation inoubliable au death metal et au ball trap, à Gil pour tous les weekends en carbet, à Michèle.

Je remercie infiniment toute l'équipe médicale et para-médicale du CMIA qui a assumé la charge du recueil des données. Je vous dois toute la matière qui a permis de produire cette thèse. Ce travail est le vôtre.

A MA FAMILLE

A mon Seigneur, médecin parfait, tu veilles sur moi sans relâche, avec une patience réellement admirable.

A mes parents, pour votre soutien sans faille tout au long de toutes ces années de médecine. Pour votre amour et tout ce que vous m'avez transmis. Je suis fier d'être votre fils.

A mon frère Arnaud, à Clotilde, à mes sœurs Inès et Raphaëlle, vous avez supporté avec patience mon stress et mes études, rythmées par la joie toujours nouvelle de vous revoir !

A mes grands-parents, sur terre ou au Ciel, pour vos accueils à bras ouverts à Lurcy, à Redon ou à Paris, véritables cures de repos, et conditions incontournables à la réussite de tant de partiels.

A mes parrains et marraines, pour votre présence à toutes les étapes importantes de ma vie.

A mon neveu et filleul bien-aimé Gaspard, à ma nièce Philou, vous êtes mes patients préférés. A vos bouilles et vos bêtises qui illuminent mes journées de travail.

A MES AMIS

A mes frères de galère : à Matthieu ami exemplaire, cothurne miséricordieux, ma référence médicale ; à JB, grand malade et camarade de délire, à l'humour détonnant, à la longue foulée, toujours en pointe vers les sommets ; PM, le gentleman-grimpeur bientôt papa, synthèse étonnante du singe et du lion (et à sa chère Nab, qui a eu le bon goût de choisir le meilleur des hommes). Pour votre amitié fidèle, votre sens si élevé du service, pour la joie d'avoir partagé cette coloc avec vous !
Vous m'avez toujours tiré vers le haut, même avec des skis aux pieds. Bravo !

A mes compagnons de misère du mois sans solde : Jeanne, Marie, Matthieu encore, Jean mon challenger ping-pong ! Plus qu'un mois, disait-on...

Au santards de mon coeur : Anne-Catherine, Marie, Claire-Marie et son cher JB, santard d'adoption et viking à jamais (à leur Maxou mon filleul et ma fierté !), Loulou et Cyril, Antoine, Anne-Vic, Edouard, Anne-Laure, Gaël et Anne-Cha, Caro et Jean-Eudes, Marie et Louis, Mo'gane et Guillaume, Tanneguy, Augustin, Nils. Vous êtes la crème de la crème !

A mon parrain d'élite Jerem', pour ton soutien en P1 !

Aux vieux grognards, toujours fidèles malgré la distance : JeanJean, Gus, Alex, Rocky, Nico, JR, Mathu, Déo, Paular... et aux grognardes : Violaine, Mouss, Mémé, Silou, Cécile, Camille...

A la Georgian'Team (JB notre chef à tous, le père Gaspard - bêtise Gaspard -, Noémie, Béné, Astrid, Anne-Vic, Sylvain, Hilaire, Octave, Omalo), à tous les Barbares, aux vikings de Norvège et mort aux rênes !, à la fine équipe du Thabor (Augustin dit Papa, Jean et Alex, Constance, Oriane), à Raoul et Gonzague les cousins, au gang des lyonnaises (Marie-Clo, Steph, Claire avec ma reconnaissance spéciale pour toutes les montées à la Pigières, Margot, Sophie...), aux internes marseillaises (Véro, Anne-Cé et Marie), aux marmar Thibault et Xavier, à Erwan prêt à m'héberger, aux toulonnais et marseillais si accueillant...

A tant d'autres et des meilleurs.

Merci pour votre amitié !

A Christophe GELLY, dit le grolonel, médecin en chef de l'armée de la France, avec toute mon amitié et mon respect éternels.

A mes colocs de la rue Marengo : Albane, Astrid et Constance, pour m'avoir accueilli et toléré pendant ces 6 mois, pour avoir encouragé mon travail et supporté chez vous un ours.

Aux padres qui m'ont tant porté : le P. Mathieu de Raimond toujours dispo et de bon conseil, le P. Marie-Van au big smile, le P. Gaborieau (advienne que pourra, la Dombes est là), le P. Pascal et tous les autres.

Aux camarades du stage Co, avec un souvenir ému de toutes nos longues nuits à dormir debout et des loose-topos partagées ! Bonne route !

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	2
II. MATERIEL ET METHODES	4
A. Schéma d'étude.....	4
B. Population et patients	4
1. Population d'étude.....	4
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	4
C. Visite d'inclusion	4
A. Suivi clinique	5
B. Qualité de vie.....	6
C. Suivi biologique, sérologique, virologique	7
D. Gestion des données et statistiques.....	7
1. Nombre de sujets nécessaires.....	7
2. Suivi et rappel des patients	8
3. Perdus de vus, gestion des données manquantes :	8
4. Outils de recueil de données.....	8
5. Anonymisation et sécurité des données	9
6. Outils statistiques.....	9
7. Réglementation / Ethique	9
III. RESULTATS	10
A. Population	10
B. Description clinique de la phase aiguë	12
C. Evolution des symptômes : recherche d'une chronicité :	17
1. Fièvre et adénopathies.....	17
2. Symptômes cutanéomuqueux	18
3. Céphalées	18
4. Signes digestifs	18
5. Signes articulaires	18
6. Signes neurologiques	19
D. Globalité du patient : psychisme, impact sociétal, qualité de vie, impact fonctionnel : phase initiale et évolution	20
1. Influence de l'infection par le Zika sur le psychisme :.....	20
2. Sport, travail et sommeil :	21
3. Impact sur le système de santé, sur la collectivité, les besoins médicaux :	21
4. Douleur, impact fonctionnel et qualité de vie :	23
E. Synthèse des résultats :	27
IV. DISCUSSION	28
V. CONCLUSION	36
ANNEXES.....	37
BIBLIOGRAPHIE	50
GLOSSAIRE	55
RESUME :	56
SERMENT	57

I. INTRODUCTION

Le début du XXI^{ème} siècle est marqué par une effusion d'émergences virales. Epidémiques voire pandémiques, elles sont un défi à la communauté médicale, comme en attestent les crises sanitaires dues à la grippe A (H5N1) en 2003 (1), ou la grippe A (H1N1) en 2009. Plus récemment, le virus Ebola par exemple, s'est étendu à 5 pays d'Afrique de l'Ouest en l'espace de 10 mois malgré les efforts pour la contenir ; le bilan humain a été lourd : 2296 décès, avec un taux de létalité estimé à 70,8% (2). Face à de tels enjeux, la réponse médicale doit alors être rapide, globale, allant de la connaissance des symptômes au développement d'une prévention, et nécessite des moyens techniques, financiers et humains qu'un état seul ne possède pas. L'action est nécessairement internationale, en réseau, coordonnées par des organismes comme le Règlement Sanitaire Mondiale (2005) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les arboviroses, virus transmis par des arthropodes, figurent en tête dans le peloton des émergences, tirés par quelques représentants célèbres. Il s'agit majoritairement de zoonoses dont le réservoir est animal et selvatique en Afrique. Le virus de la dengue (DENV), arbovirose historique devenue pandémique, est responsable de 284 à 528 millions de cas par an, et son incidence est en augmentation depuis plusieurs dizaines d'années (3). Le West-Nile Virus (WNV), découvert en Ouganda, s'est établi en l'espace de deux ans (1999-2001) dans toute la partie Est des Etats-Unis et sévit encore régulièrement sur l'ensemble du territoire américain (4). Après 50 ans de transmission discrète en Afrique et en Asie, le virus du chikungunya (CHIKV) s'est répandu depuis 2004 sur l'ensemble de la zone intertropicale et quelques régions tempérées (5). L'augmentation des émergences dans le temps et l'espace résulte aujourd'hui de la conjonction de plusieurs facteurs : accroissement des échanges internationaux des personnes et des biens, urbanisation anarchique et réchauffement climatique qui favorisent l'expansion de moustiques vecteurs. Le surpeuplement et l'inflation des déchets contribuent à la prolifération des moustiques anthropophiles et la diffusion rapide des épidémies (6). La prolifération incontrôlée des *Aedes*, particulièrement *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, est en cause dans les pandémies de DENV et de CHIKV, mais aussi dans l'expansion territoriale de la fièvre jaune au Brésil. La meilleure tolérance au froid d'*Ae. albopictus* a permis son installation dans de larges régions tempérées d'Europe et d'Amérique du Nord, dans des zones non colonisées par *Ae. aegypti*, élargissant ainsi les régions à risque de transmission autochtone (7).

Ce contexte propice aux arboviroses a permis l'émergence récente et inattendue d'un arbovirus jusqu'alors peu connu : le virus Zika. Il s'agit d'un flavivirus génétiquement très proche du virus de la dengue qui a été découvert en 1947 chez des primates en Ouganda dans la forêt qui lui donna son nom (8). Comme pour le CHIKV à son origine, ce virus était supposé presque inoffensif, responsable d'un syndrome dengue-like bénin (9). Pendant 50 ans, il était resté rare et limité à l'Afrique de l'Est et à l'Asie du Sud-Est : la littérature n'en décrivait que 13 cas entre 1947 et 2007 (10-13). Le virus émerge en 2007 dans la santé publique, avec une épidémie importante de cas bénins en Micronésie en 2007. C'est lors de l'épidémie en Polynésie française en 2013 que l'on découvre sa responsabilité dans la survenue de syndromes de Guillain-Barré avec une surincidence d'environ 20 fois l'incidence hors épidémie (14). Surtout, il se fait connaître dans le monde entier par l'explosion du nombre de cas de microcéphalies qu'il provoque lors de l'épidémie au Brésil en 2015-2016. Les données sont aujourd'hui convergentes et incontestées pour affirmer la responsabilité du ZIKV dans la genèse d'un syndrome malformatif fœtal spécifique, plus vaste encore (15-17). D'autres complications sont décrites : méningo-encéphalites, myélites, et uvéites, qui témoignent du neurotropisme du virus (18-21), mais aussi purpura thrombopénique (22), myocardite (23)...

La transmission du ZIKV est essentiellement vectorielle, par les moustiques *Aedes aegypti* ou *Ae. albopictus*, mais des cas de transmission sexuelle ont été décrits hors des régions épidémiques (24–26). La diffusion de l'épidémie en Amérique du Sud a été rapide et massive : au 1^{er} février 2016, le ministère de la santé du Brésil estimait entre 500 000 et 1 500 000 le nombre de cas brésiliens d'infection à ZIKV. Face à cette situation, l'OMS déclara l'épidémie « Urgence de santé publique de portée internationale » (27). Comme dans toute émergence, la recherche a été axée d'abord sur les complications dramatiques qui révèlent le pathogène en cause, même si leur incidence est très faible et leur prise en charge spécialisée. De fait, les formes cliniques les plus fréquentes, majoritairement bénignes, ne sont pas décrites ni étudiées avec la même acuité. Pourtant, la prise en charge des nombreux cas « simples » pose de nombreuses questions aux médecins de premiers recours, notamment en région épidémique pour plusieurs arbovirus et le paludisme : comment suspecter un cas Zika ? Faut-il une confirmation diagnostique pour tous ? Comment identifier les complications ? Quel traitement ? quel pronostic individuel à moyen terme ? Les réponses à ces questions ne pouvaient venir que d'études scientifiques conduites en population générale.

L'émergence du Zika en Guyane française a d'emblée généré ce type de questions pour les personnels du service de santé des armées autant que pour les centaines de militaires français et leurs proches présents sur place. Fort de son expérience en médecine tropicale, le Service de Santé des Armées (SSA) a activé rapidement son réseau multidisciplinaire pour élaborer un projet de recherche visant à répondre à un certain nombre de questions d'intérêt pour les forces armées en Guyane (FAG). (28)

A la lumière de l'expérience de l'épidémie de CHIK à la Réunion en 2005-2006 qui avait révélé une surmorbidity articulaire et psychique et une qualité de vie altérée à 6 ans chez les gendarmes infectés (29), il a été décidé de décrire les caractéristiques cliniques de la primo-infection par ZIKV et d'étudier leur potentielle persistance. En parallèle de cette description clinique, il a été jugé pertinent de mesurer l'impact immédiat et à distance sur la qualité de vie, la consommation médicale, la capacité opérationnelle, ainsi que le risque de transmission dans l'entourage. Le SSA a donc monté l'étude ZIFAG qui consiste en un suivi prospectif clinique, biologique et virologique d'une cohorte de patients infectés par le ZIKV, en s'appuyant sur les différentes compétences du SSA : médecins des forces des centres médicaux des armées en Guyane et en métropole, médecins de santé publique, chercheurs, infectiologues et virologues ; la valence pédagogique a également été impliquée en intégrant dans l'équipe un interne militaire de médecine générale qui en a fait son travail de thèse. Composante essentielle de l'étude ZIFAG, ce travail de thèse a pour but de décrire les aspects cliniques et le retentissement de l'infection par ZIKV au sein d'une cohorte de patients infectés suivis pendant une période minimale de trois mois.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Schéma d'étude

L'étude ZIFAG est une étude descriptive longitudinale des cas incidents d'infection au virus Zika au sein de la communauté de défense en Guyane, avec la collecte d'un ensemble de données cliniques, biologiques, immunologiques et virologiques de l'infection et un suivi sur une période d'un an.

La période d'inclusion s'étendait du 1er mars 2016 au 1er mars 2017.

Le cadre de cette thèse est le suivi de l'état clinique et de la qualité de vie. La saisie des données a été poursuivie jusqu'à atteindre un suivi d'au moins trois mois pour tous les patients. Cette date correspond au 22/04/17.

B. Population et patients

1. Population d'étude

La population cible était la population adulte générale majeure qui ne recourait pas à la consultation hospitalière et qui était prise en charge dans le réseau de soin de premier recours.

La population source comprenait les militaires des Forces Armées en Guyane (FAG) et de la Gendarmerie Nationale, les civils de la défense, ainsi que leur famille, consultant auprès des praticiens de médecine générale des centres médicaux interarmées en Guyane.

Tout patient consultant aux CMIA de Cayenne et de Kourou se voyait proposer une inclusion dans l'étude, selon les critères d'inclusion et d'exclusion.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour y être inclus, les patients devaient répondre aux critères suivants :

- Avoir un exanthème cutané, avec ou sans fièvre depuis moins de cinq jours,
- Être un ayant droit d'une caisse de sécurité sociale,
- Être âgé de 18 ans ou plus,
- Être volontaire pour participer à l'étude et avoir signé un consentement libre et éclairé,
- Ne pas présenter de grossesse évolutive.

C. Visite d'inclusion

Lors de la consultation initiale pour exanthème cutané, il était expliqué aux patients les diagnostics différentiels possibles selon les données épidémiologiques en Guyane et la forte probabilité d'une infection à ZIKV étant donnée la transmission épidémique de ZIKV à ce moment. L'étude ZIFAG était alors présentée, notamment l'intérêt individuel pour le patient de bénéficier d'une confirmation biologique du diagnostic d'infection à ZIKV, car en période épidémique, les examens de confirmation diagnostique de ZIKV n'étaient pas pris en charge ni par la Sécurité Sociale, ni par l'InVS (hors gravité, complication ou grossesse). Le consentement libre et éclairé était distribué et signé ainsi que le choix du niveau de participation au protocole ZIFAG (suivi clinique, biologique et sérologique +/- suivi sur sang capillaire +/- suivi sur sperme). Seul le suivi clinique, qui fait l'objet de ce travail de thèse et qui concernait tous les patients, sera détaillé ici.

Si le patient n'était pas consentant pour participer, il bénéficiait d'une prise en charge habituelle pour éruption fébrile.

Pour les patients consentants pour participer, une recherche diagnostique de ZIKV sur sérum et urine par RT-PCR était effectuée.

L'extraction de l'ARN à partir des échantillons de sérum, d'urine et de sperme a été traitée selon les instructions du fabricant à l'aide du kit QIAamp® Viral RNA (Qiagen, Hilden, Allemagne). L'amplification a été effectuée dans un appareil LightCycler® 2.0 Instrument (Roche Diagnostics GmbH, Suisse). Pour la détection, le kit de RT-PCR 1.0 (Altona Diagnostics GmbH, Hambourg, Allemagne) de RealStar® Zika a été utilisé comme décrit par D'Ortenzio et al., 2016 (30). La quantification de l'ARN du ZIKV utilisait comme référence la souche des Archives virales européennes du ZIKV (SKU: 001N-0164). La charge virale dans chaque échantillon a été estimée comme un nombre logarithmique de copies par mL, avec un spectre quantifié et diluée de surnageant issus des cultures de ZIKV.

Le reste du bilan à l'inclusion comprenait :

- Recherche de la dengue et du chikungunya (sur prélèvement veineux, par PCR si les symptômes étaient inférieurs à 5 jours, par sérologie sinon)
- Frottis sanguin et goutte épaisse à la recherche de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*
- Hématologie : NFS, Plaquettes, VS
- Bilan de coagulation (TP, TCA)
- Biochimie sanguine : CRP, CPK, ionogramme sanguin (Na, K), urée, créatinine, PAL, GGT, ASAT, ALAT, bilirubine totale, libre et conjuguée
- Biochimie urinaire : micro-albuminurie

La prescription de tout autre examen biologique était laissée à la discrétion du médecin en charge du patient dans le cadre de l'exploration d'exanthème cutané ou de fièvre en Guyane (sérologies leptospirose, fièvre Q, toxoplasmose...).

L'examen clinique initial était standardisé, et reposait sur la fiche 1 et 2 en annexe.

A. Suivi clinique

En cas de PCR ZIKV positive, le patient bénéficiait du suivi du protocole ZIFAG aux CMIA de Cayenne ou Kourou. Chaque patient inclus était suivi à J0, J3, J5, J7, J15, J21, J28, M2, M3, M6, M9, M12 (Tableau 1). La visite de J0 se confondait la plupart du temps avec J3 du fait d'un retard au recours au soin par rapport à la date de début des symptômes. En cas de retour en métropole, le suivi était poursuivi au niveau du centre médical des armées de rattachement.

Tableau 1 : programme de suivi des patients de l'étude ZIFAG :

	Pré-inclusion J0	Inclusion J0	Visite J3	Visite J5	Visite J7	Visite J15	Visite J21	Visite J28	Visite M2	Visite M3	Visite M6	Visite M9	Visite M12
Information du patient	✓	✓											
Examen clinique		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Prélèvement veineux		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Prélèvement sang capillaire		✓	✓	✓	✓								
Prélèvement sperme				✓		✓		✓					
Recueil des EI		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

A chaque visite, un médecin réalisait un examen clinique standardisé et systématique, appareil par appareil. L'étude attentive des signes généraux, cutanés, neurologiques et articulaires était demandée. Les données cliniques étaient relevées sur une fiche standardisée de recueil (Annexes 3 et 4). En complément, il était demandé au patient de relever quotidiennement ses symptômes et signes cliniques sur une fiche individuelle de suivi (Annexe 5) pendant les 21 premiers jours ainsi que le 28^e jour. Le bon usage de cette fiche était supervisé à chaque visite par le clinicien.

Les variables étudiées étaient les pourcentages de survenue de chaque symptôme ainsi que leur durée d'évolution pendant les 4 premières semaines, à partir de leur présence lors des visites de suivi et sur la fiche d'auto-évaluation. Lorsque les symptômes étaient notés présent à une date « n » et absent à la date « n+1 », leur durée était considérée comme celle correspondant à la date « n ». Seules les durées des gonflements des extrémités et du purpura ou saignement n'ont pas été évaluées.

L'asthénie était jugée présente dès lors que le patient auto-évaluait sa fatigue par un score supérieur à 0.

Il était aussi évalué la consommation de soin des patients : ce terme désignait toute consultation médicale (hormis le suivi ZIFAG), chirurgical, de psychiatrie, de psychothérapie, de kinésithérapie, ou d'imagerie médicale. Etaient également renseignés les arrêts de travail éventuel, la durée et la qualité du sommeil, le temps de travail par jour et le nombre d'heures de sport par semaines.

B. Qualité de vie

Un auto-questionnaire (annexe 6 et 7) portant sur la qualité de vie était rempli par le patient lors des visites de J0, J15, J28, M2, M3, M6, M9, M12. Il comprenait trois parties : trois échelles analogiques, un questionnaire SF-12 et un questionnaire RAPID-3. Le choix d'utiliser des questionnaires inventés pour l'étude de maladies inflammatoires articulaires a été fait dans l'hypothèse que ZIKV soit responsable d'arthralgies et d'une asthénie chronique. Ce postulat a justifié l'utilisation d'outils identiques à ceux utilisés dans ces maladies rhumatismales et dans les manifestations chroniques post-chikungunya, afin de permettre la comparaison de l'impact clinique de ces affections.

- **Trois échelles analogiques** (0-100) mesurant l'état de fatigue, les troubles de l'humeur et les difficultés de concentration. Un score à 100 indiquait un trouble maximal du paramètre étudié. Durant le premier mois, les patients évaluaient ce score trois fois (J0, J15 et J28). Pour l'analyse statistique du résultat du premier mois, seul le score le plus élevé des trois était considéré. Par ailleurs, lorsque le niveau d'asthénie était non nul, le patient était analysé comme présentant une asthénie.

- **Le questionnaire de qualité de vie SF-12** qui se décline en deux scores explorant les composantes physique et mentale de la qualité de vie. Le PCS (Physical Component Summary) explore les difficultés physiques causées par les douleurs, l'état de santé, les problèmes physiques. Le MCS (Mental Component Summary) détaille la vitalité, les troubles de la vie sociale, la limitation fonctionnelle, causées par les difficultés émotionnelles secondaires à la maladie. PCS et MCS sont standardisés pour que la moyenne de la population générale soit de 50 avec une déviation standard de 10. Un score élevé indique un meilleur état de santé.⁽³¹⁾
 Le score SF-12 est communément utilisé en population générale et dans les maladies rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, arthrose) en particulier ; il est d'efficacité comparable au SF-36 très largement employé et validé pour l'évaluation de la qualité de vie ⁽³²⁾, mais plus facile d'utilisation ; SF-12 est régulièrement utilisé en tant que « Self-reported health-related quality of life (HRQOL) » (auto-questionnaire de qualité de vie) dans des maladies variées, notamment infectieuses. Ce score a aussi été utilisé dans le chikungunya lors d'une étude de cohorte rétrospective pour déterminer l'existence d'une altération de la qualité de vie à distance de la phase aiguë de l'infection ⁽³³⁾.

- **Le questionnaire RAPID-3** est un composant du MDHAQ (Multidimensionnal Health Assessment Questionnaire) utilisé en pratique courante pour évaluer l'impact des maladies rhumatismales, en considérant la gêne fonctionnelle, la douleur et l'appréciation globale du malade sur sa maladie. Le MDHAQ est utilisé pour évaluer la qualité de vie globale du patient ayant une maladie rhumatismale ⁽³⁴⁾.

C. Suivi biologique, sérologique, virologique

Parallèlement au recueil des données cliniques présentées ci-dessus, l'étude ZIFAG comportait des suivis biologique, sérologique et virologique qui ne seront pas présentés dans cette étude ancillaire.

D. Gestion des données et statistiques

1. Nombre de sujets nécessaires

Pour l'ensemble de l'étude ZIFAG, un objectif de 100 patients avait été estimé nécessaire pour obtenir une précision suffisante pour répondre au premier objectif principal (délais d'apparition puis de disparition des IgM depuis la date de début des symptômes), en souhaitant une précision d'une dizaine de jours avec un écart type du délai d'apparition des IgM estimé à deux jours. Pour le suivi clinique qui concerne ce travail de thèse, en posant l'hypothèse que 95% des sujets n'auront plus de

symptômes à un mois d'évolution, le suivi de ces 100 sujets permettait une précision de 4% lors de l'examen de J28. Cependant le travail de thèse apparaissait justifié dès l'obtention d'une population supérieure à 30 patients, qui permettait une précision de 8% à l'examen de J28, par la formule suivante :

$$n \geq \frac{z_{\alpha/2}^2 (1-P)}{\varepsilon^2 P}$$

Avec n : taille de l'échantillon,

$Z_{\alpha/2}$: lu dans la table de la loi normale centrée réduite, pour une valeur de α égale au risque d'erreur consenti

P : pourcentage attendu

ε : précision (écart au pourcentage)

2. Suivi et rappel des patients

Le suivi en Guyane des patients inclus dans l'étude ZIFAG était effectué dans le cadre d'un créneau régulier de consultation spécialement dédié et assuré par un des médecins investigateurs du Centre Médical Interarmées, ou en son absence par les praticiens des forces. En cas de retour en métropole des patients avant la fin du suivi clinique programmé sur un an, la poursuite du suivi était assurée par les médecins des forces du CMA de rattachement, la supervision du recueil étant assurée par l'interne des hôpitaux des armées.

Les patients étaient rappelés par téléphone avant chaque rendez-vous de suivi afin d'assurer une bonne participation.

3. Perdus de vue, gestion des données manquantes :

Les patients étaient jugés perdus de vue lorsqu'ils ne s'étaient pas présentés à leur dernière consultation, à la date de fin de recueil des données, sans avoir répondu aux appels téléphoniques, ni donné d'explication. L'étude étant uniquement descriptive, toutes les données disponibles ont été analysées.

Les effectifs utilisés pour calculer les pourcentages des différentes variables correspondaient à la totalité des patients dont les données étaient disponibles à chaque date. Dans la présentation des résultats, les données étaient donc analysées per protocole. Dans certains cas, afin de mieux rendre compte de la proportion de patients ayant répondu, les données étaient analysées en intention de traiter, et les pourcentages des patients « sans réponses » ou de données « non renseignées » étaient alors présentées.

4. Outils de recueil de données

Les données individuelles, épidémiologiques et cliniques et de qualité de vie, étaient recueillies sur les fiches d'examen cliniques standardisées et les auto-questionnaires. Ces documents étaient

collectés dans un cahier unique d'observation, puis rentrés manuellement dans une base informatique. Les données numérisées étaient vérifiées par un deuxième lecteur.

5. Anonymisation et sécurité des données

La base de données citée en sus et le nom du patient correspondant étaient reliés par le numéro d'anonymat, identifiant unique pour chaque sujet inclus, déterminé par tirage au sort informatique.

Les échanges par courriel étaient cryptés en utilisant une messagerie sécurisée. La liste de correspondances noms/numéros étaient détenues par l'investigateur coordinateur. Elle a été conservée pendant toute la durée de l'étude et détruite à la fin.

6. Outils statistiques

Les indicateurs en population ont été estimés par intervalle de confiance à 95% à partir des mesures sur notre échantillon. Il n'y a pas de test statistique particulier dans cette étude descriptive. Le responsable de l'analyse était le docteur Franck de LAVAL, grâce aux logiciels Excel®, Epi-Info® et R®.

7. Réglementation / Ethique

Cette recherche a reçu les autorisations de la Direction centrale du service de santé des armées (financier et promoteur de l'étude), du Comité de protection des personnes (CPP) Sud Méditerranée 1 (Annexe 8), de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (Annexe 9), et conformément à la réglementation de la Commission nationale informatique et liberté (CNIL).

L'étude a été conduite en accord avec la déclaration d'Helsinki (modifiée à Fortaleza en 2013), et aux recommandations de bonnes pratiques cliniques (BPC, ICHE6).

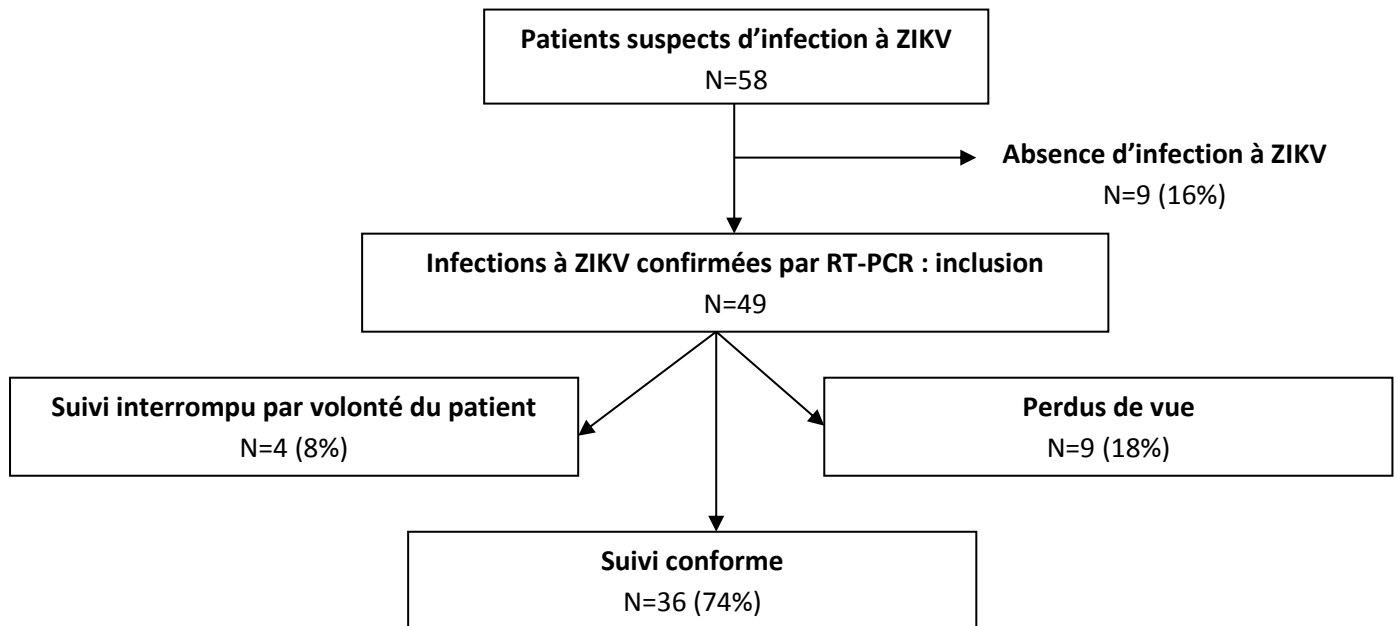
Dans les conditions fixées par l'article L 1121-10 du code de la Santé publique, l'Etat assumait l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche.

III. RESULTATS

A. Population

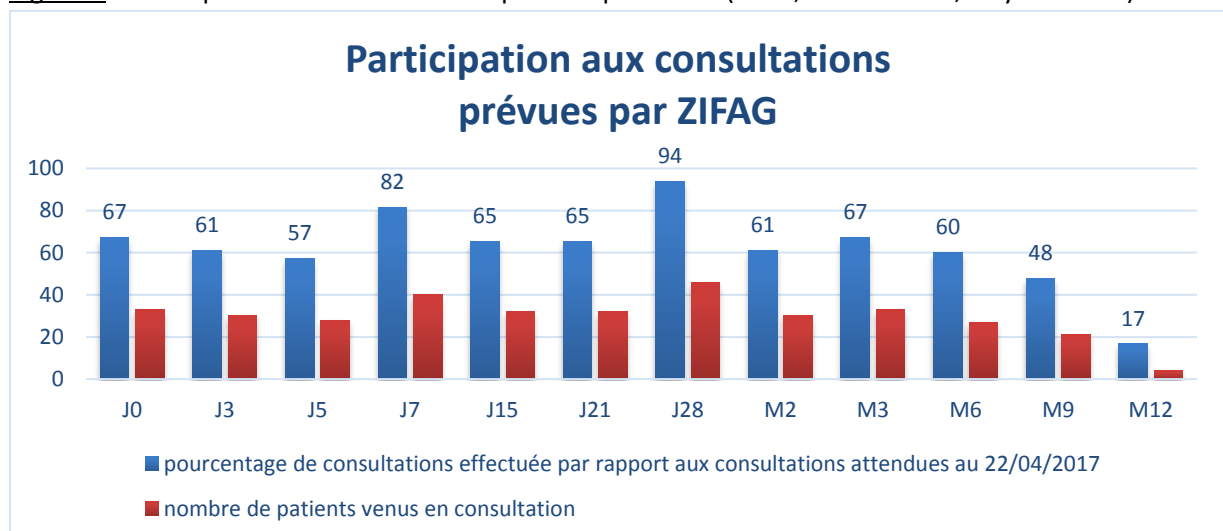
58 patients ont présenté une suspicion clinique d'infection à ZIKV. Parmi eux, neuf (16%) n'ont pas été confirmés biologiquement et ont donc été exclus. Au final, 49 patients ont donc été inclus. Quatre ont souhaité raccourcir le suivi et neuf ont été perdus de vue mais leurs données ont pu être exploitées.

Figure 1 : flow-chart (étude ZIFAG, Guyane 2016)



La figure 2 présente le niveau de participation aux différentes consultations. Le taux de présence aux consultations est supérieur à 60% à toutes les visites sauf celles de J5, M9 et M12. Les patients consultaient pour la première fois plus souvent à 24 ou 48h du début des symptômes qu'au J0 réel. Les weekends, les congés et les missions étaient les principaux motifs des absences à J3, J5 et J7.

Figure 2 : Participation aux consultations prévues par ZIFAG (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)



Douze patients provenant du 3^e Régiment Etranger d'Infanterie de Kourou et ont été inclus malgré une date de début de leur infection antérieure à la date de début d'inclusion dans le protocole. Leurs données de J0 à M2 sont donc rétrospectives et issues de leur dossier médical. Ils avaient bénéficié, lors du diagnostic de l'infection, d'un suivi rapproché (consultation à J0, J7 et J28), dans le cadre d'une investigation d'épidémie à ZIKV avec dépistage systématique clinique, virologique et sérologique de tous les exposés (35). Parmi eux, quatre étaient asymptomatiques et n'ont donc pas été comptabilisés dans la description des symptômes. Tous les autres patients étaient affectés et travaillaient à Cayenne.

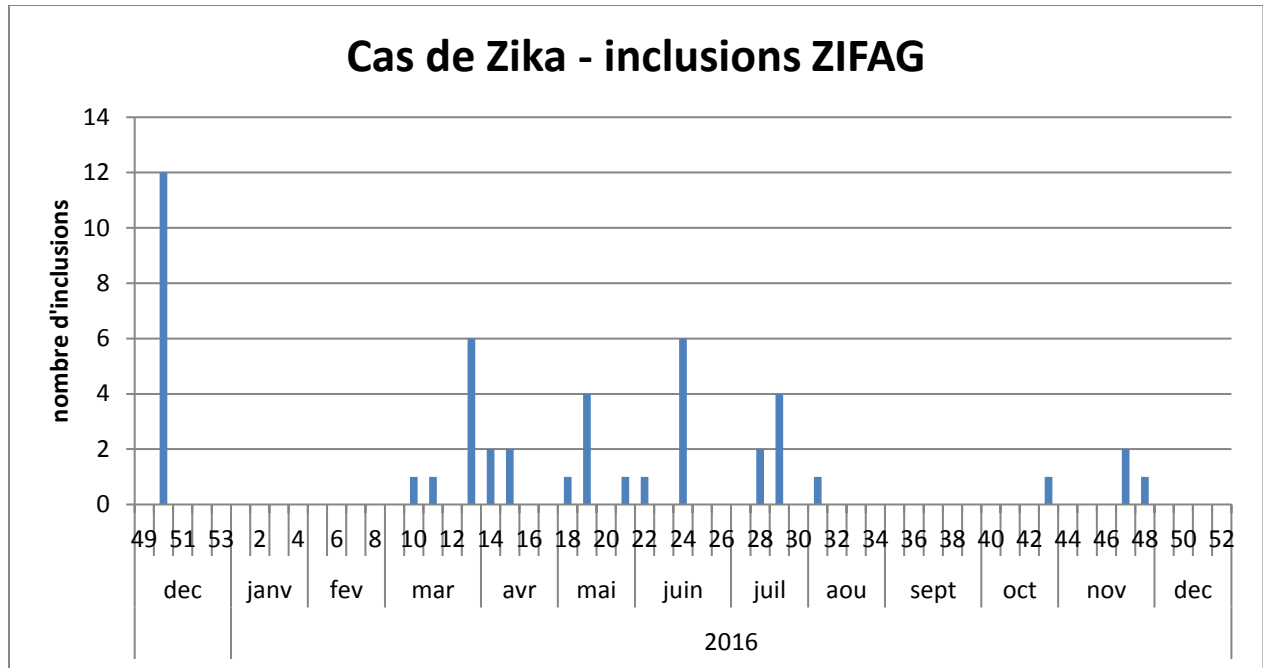
Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Il s'agissait en majorité d'hommes, 86% étaient des militaires. Plus de la moitié des patients avaient entre 30 et 45 ans. La moyenne d'âge était de 38 ans. Quatre présentaient des antécédents de dengue, et une co-infection par le chikungunya (PCR positive) a été identifiée à l'inclusion. Les questions concernant le temps de sport, de sommeil et la consommation de soins, n'ont pas été renseignées par respectivement 23, 35 et 14 patients.

Tableau 1 : caractéristiques des patients (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)

Sexe	n	%
Femmes	10	20
Hommes	39	80
Statut	n	%
Civil	7	14
Militaire	42	86
IMC (kg/m²)	Moyenne	min-max
	24,6	18,7-31,6
Age (années)	Moyenne	min-max
	38	21 - 64
Répartition par tranche d'âge	n	%
18-30 ans	11	20
31-45 ans	30	61,2
46-65 ans	8	16,3
Auto-appréciation de la qualité du sommeil	n	%
Normale	22	45%
Troubles modérés	7	14%
Troubles sévères	1	2%
Sans réponse	19	39
Dans les 3 mois précédant l'infection :	Moyenne	min-max
Durée du sommeil (h/nuit)	6,5	1,0 - 8,5
Sport (h/semaine)	2,5	1,0 - 7,0
Dans les 12 mois précédant l'infection :	Moyenne	min-max
Consommation de soin	5,9	0,0 - 56,0
Arrêt de travail (j)	1,4	0,0 - 21,0
Antécédents infectieux dans les 10 dernières années :	OUI	Absence de réponse
Dengue	4 (8%)	13 (27%)
Autre arbovirose	1 (2%)	15 (31%)
Paludisme	2 (4%)	2 (4%)
PCR positive à l'inclusion	n	%
Paludisme	0	0%
Dengue	0	0%
Chikungunya	1	2%

La figure 3 représente les inclusions de patients dans l'étude en fonction du temps, dont le groupe des 12 légionnaires ayant été infectés lors d'une mission au Surinam en décembre 2016. Les autres inclusions correspondent à l'évolution de l'épidémie en Guyane.

Figure 3 : Inclusions des patients selon le temps (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)

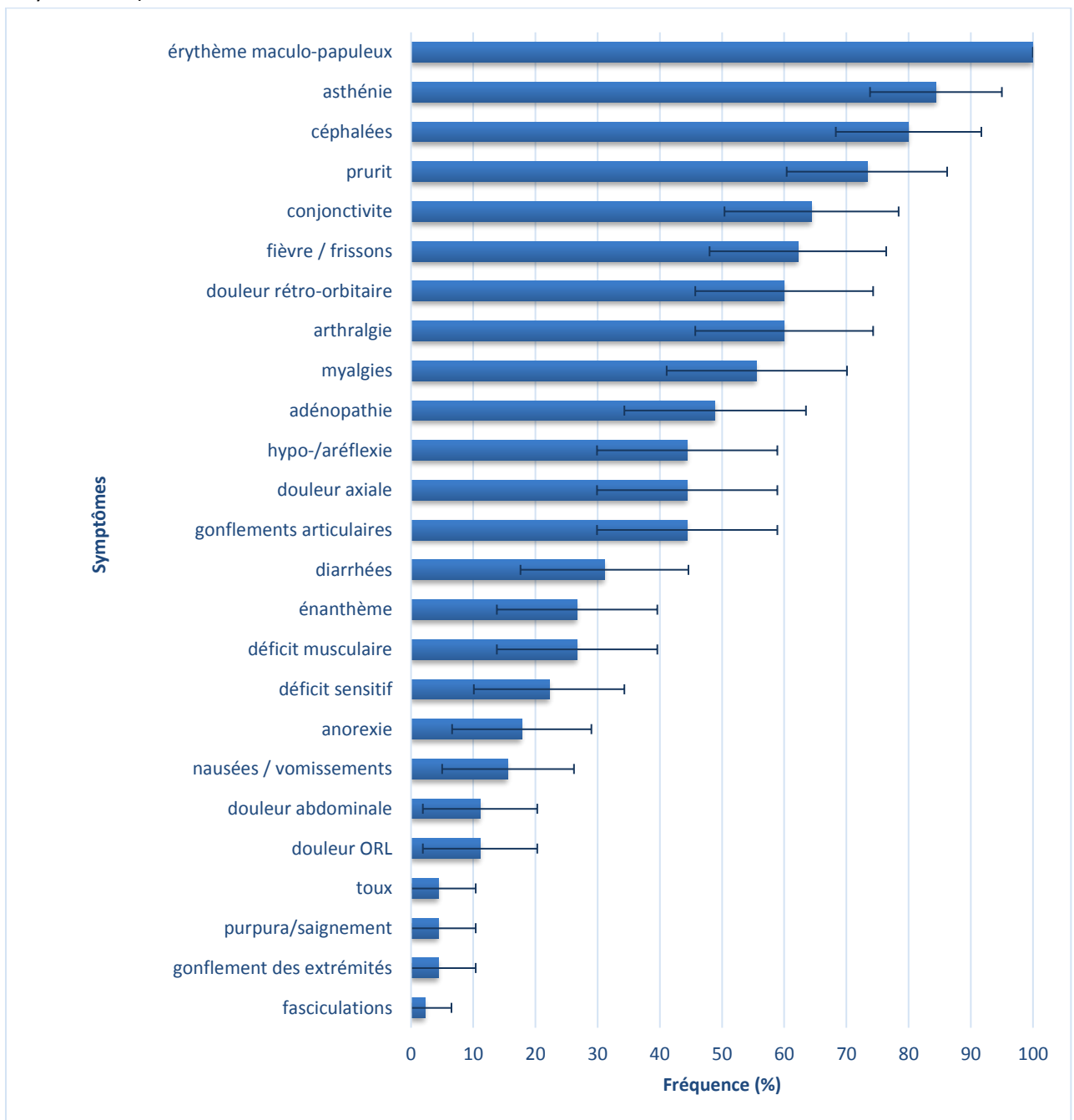


Trois patients avaient une pathologie active au moment de l'inclusion : deux patients avaient un trouble de l'humeur à type de syndrome dépressif chronique, l'un traité par sertraline, l'autre non traité et associé à un problème de couple, et à un changement anxiogène de situation professionnelle. Un patient se plaignait d'épisodes de sciatiques et lombalgies depuis un an avant l'infection par ZIKV.

B. Description clinique de la phase aiguë

Les symptômes à l'inclusion et leur évolution durant le premier mois sont présentés dans le tableau 2. Les quatre éléments cliniques les plus fréquents étaient l'érythème maculo-papuleux (n=45, 100%), l'asthénie (n=38, 84%), les céphalées (n=36, 80%) et le prurit (n=33, 73%). Les arthralgies concernaient 27 patients (60%, IC95% 46-74). 20 patients (44%, IC95% : 30-59) avaient des gonflements articulaires. Chez 20 patients également (44%, IC95% : 30-59), on retrouvait une hypo- ou une aréflexie. Parmi eux, 5 semblent relever d'un biais de mesure car ils sont retrouvés de manière fluctuante ou non réversible durant le suivi (cf. paragraphe C.6).

Figure 4 : Fréquence des symptômes durant le premier mois de l'infection Zika (n=45, étude ZIFAG, Guyane 2016)



Les durées des symptômes sont présentées dans le tableau 2. Les trois symptômes qui ont duré le plus longtemps étaient l'hypo- ou aréflexie avec 26,3 jours en moyenne (IC 95% : 24-29), l'asthénie avec 19 jours en moyenne (IC 95% : 16-23), et l'érythème maculo-papuleux : 12 jours (IC 95% : 10-15).

Les arthralgies duraient en moyenne 9 jours (IC 95% : 5-12), de même que les gonflements articulaires (IC 95% : [3-15]). Les hypo- ou aréflexies persistaient 26 jours (IC 95% : [24-29]).

Tableau 2 : Incidence, fréquence, et durée des symptômes de l'infection à ZIKV au cours du premier mois (n=45, étude ZIFAG, Guyane 2016)

Symptômes	n (%)	IC (95%)	Durée moyenne (j)	IC (95%)
	45	[100 -		
Erythème maculo-papuleux	(100%)	100]	12	[10 - 15]
Asthénie	38 (84%)	[74 - 95]	19	[16 - 23]
Céphalées	36 (80%)	[68 - 92]	9	[6 - 12]
Prurit	33 (73%)	[60 - 86]	6	[4 - 8]
Conjonctivite	29 (64%)	[50 - 78]	9	[6 - 12]
Fièvre / Frissons	28 (62%)	[48 - 76]	3	[2 - 4]
Douleur rétro-orbitaire	27 (60%)	[46 - 74]	6	[4 - 9]
Arthralgie	27 (60%)	[46 - 74]	9	[5 - 12]
Myalgies	25 (56%)	[41 - 70]	5	[3 - 6]
Adénopathie	22 (49%)	[34 - 64]	9	[6 - 13]
Gonflements articulaires	20 (44%)	[30 - 59]	9	[3 - 15]
Douleur axiale	20 (44%)	[30 - 59]	6	[3 - 10]
Hypo-/aréflexie	20 (44%)	[30 - 59]	26	[24 - 29]
Diarrhées	14 (31%)	[18 - 45]	5	[2 - 9]
Enanthème	12 (27%)	[14 - 40]	4	[1 - 7]
Déficit musculaire	12 (28%)	[14 - 40]	9	[5 - 12]
Déficit sensitif	10 (22%)	[10 - 34]	3	[0 - 5]
Anorexie	8 (18%)	[7 - 29]	7	non réalisable (n=1)
Nausées / vomissements	7 (16%)	[5 - 26]	3	[0 - 6]
Douleur ORL	5 (11%)	[3 - 20]	3	[1 - 5]
Douleur abdominale	5 (11%)	[3 - 20]	3	[1 - 5]
Gonflement des extrémités	2 (4%)	[0 - 10]	nr	nr
Purpura/saignement	2 (4%)	[0 - 10]	nr	nr
Toux	2 (4%)	[0 - 10]	7	[0 - 19]
Fasciculatons	1 (2%)	[0 - 7]	1	non réalisable (n=1)

Le tableau 3 précise la localisation des arthralgies, des gonflements articulaires et de l'exanthème. L'exanthème atteint presque systématiquement le tronc et s'étend dans plus de trois quarts des cas à la tête et aux membres, du moins à leurs racines. Sa durée moyenne est de 12,4 jours (IC 95% : 9,6 – 15,1).

La figure 5 montre la fréquence des différents symptômes dans le temps, jour après jour. On observe que les symptômes apparaissent tous simultanément, et sont maximaux en fréquence vers J2.

Tableau 3: Localisation de l'exanthème, des gonflements articulaires, des arthralgies, des hypo-/aréflexies : (n=45, étude ZIFAG, Guyane 2016)

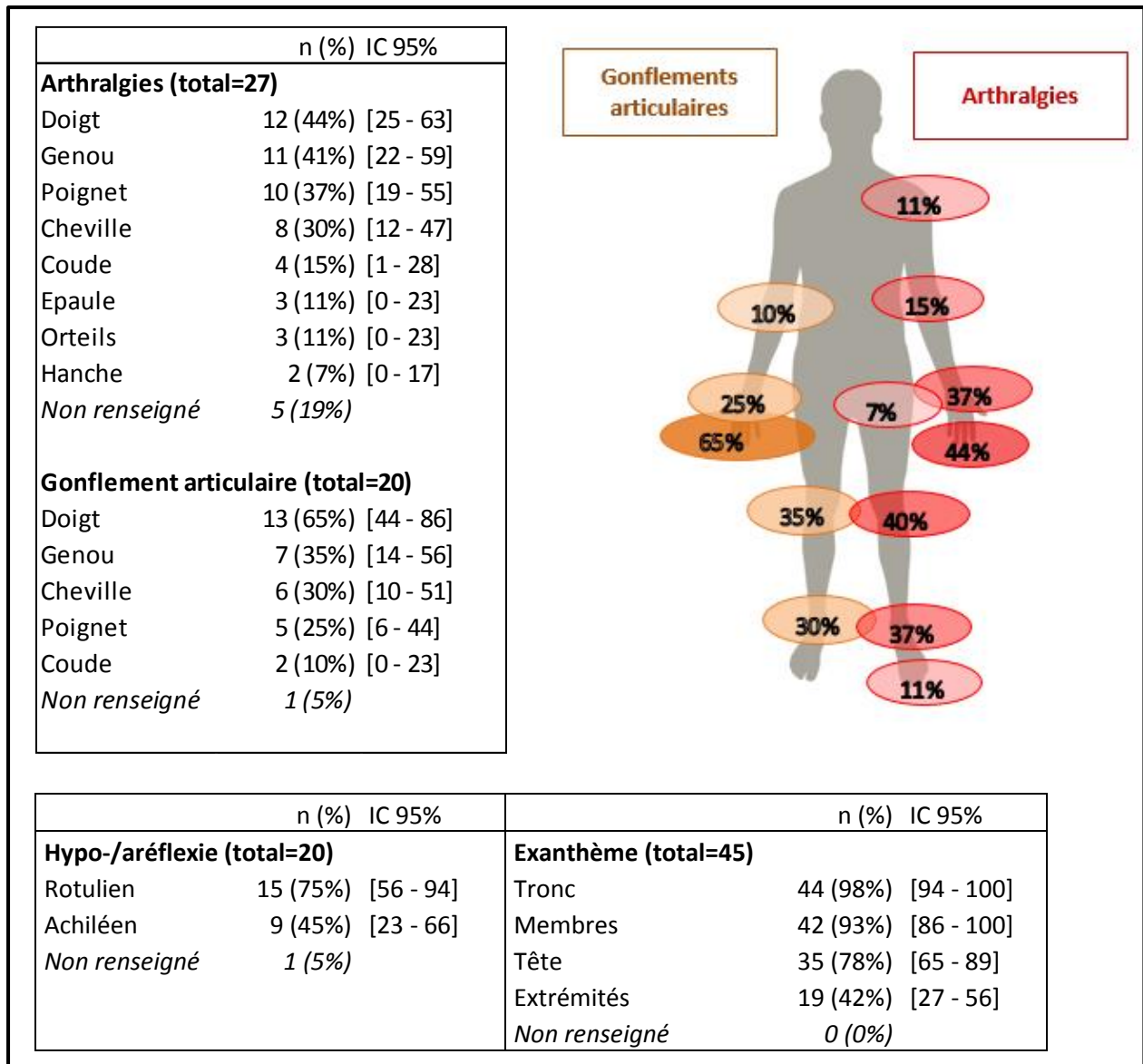
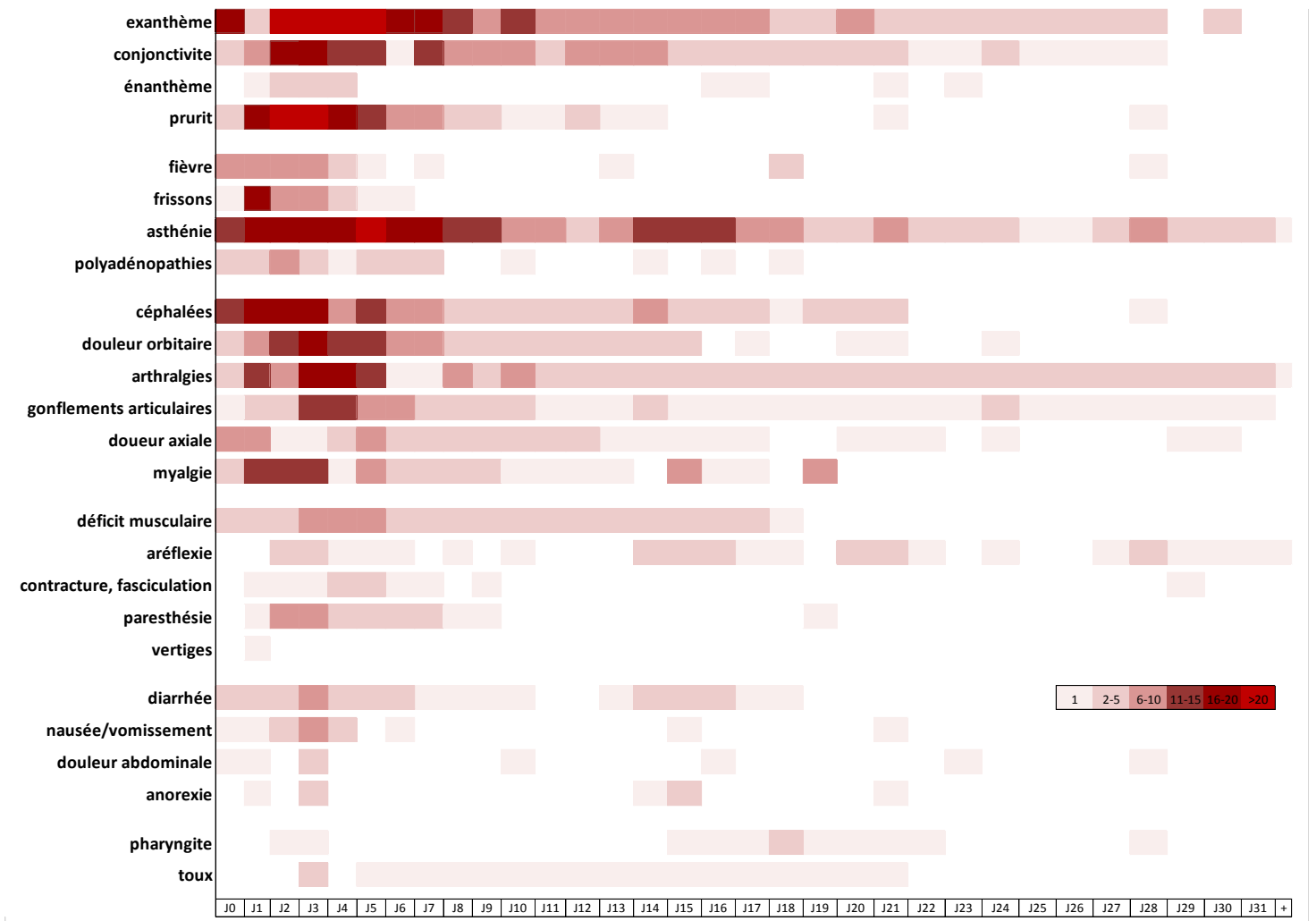


Figure 5 : Représentation des symptômes en fonction du jour et du nombre de patients concerné durant le premier mois. (n=45, étude ZIFAG, Guyane 2016)



En moyenne, la fièvre se situait à 38,4°C (IC 95% : 38,1 - 38,6).

Les données de 32 patients ont pu être exploitées pour obtenir la durée moyenne de la phase symptomatique du premier mois après l'infection : cette durée a été calculée à 17,2 jours (IC 95% : 14,3-20,1).

En synthèse, le tableau le plus fréquent du Zika dans cette cohorte est un syndrome dengue-like avec exanthème maculo-papuleux diffus et prurigineux, fièvre de faible intensité, céphalées et parfois douleurs rétro-orbitaires, myalgies et douleur axiales, arthralgies voire gonflement articulaire, et conjonctivite non purulente, avec une durée de l'ordre de deux à trois semaines.

C. Evolution des symptômes : recherche d'une chronicité :

Les résultats des examens cliniques à partir de M2 sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : incidence et fréquences des symptômes, de M2 à M12 (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016) :

Symptômes :	n (% , IC 95)				
	M2 (N=29)	M3 (N=33)	M6 (N=27)	M9 (N=21)	M12 (N=4)
Erythème maculo-papuleux	0	0	0	0	0
Asthénie	17 (59%, IC [41 - 77])	15 (46%, IC [29 - 63])	10 (37%, IC [19,55])	12 (57,1%, IC [36 - 78])	2(50%, IC [1-99])
Céphalées	2 (7%, IC [0-7])	0	1 (4%, IC [0 - 11])	2 (10%, IC [0 - 23])	0
Prurit	0	1 (3%, IC [0 - 9])	0	0	0
Conjonctivite	0	0	0	0	0
Fièvre / Frissons	1 (3%, IC [0 - 9])	3 (9%)	1 (4%, IC [0 - 11])	1 (5%, IC [0 - 14])	0
Douleur rétro-orbitaire	0	0	0	0	0
Arthralgie	1 (3%, IC [0 - 9])	0	4 (15%, IC [2 - 29])	3 (14%, IC [0 - 29])	0
Myalgies	0	0	0	0	0
Adénopathie	1 (3%, IC [0 - 9])	0	1 (4%, IC [0 - 11])	3 (14%, IC [0 - 29])	0
Gonflements articulaires	0	0	0	0	0
Douleur axiale	1 (3%, IC [0 - 9])	1 (3%, IC [0 - 9])	2 (7%, IC [0 - 17])	0	1 (25%, IC [0 - 67])
Hypo-/aréflexie	6 (21%, IC [0 -15])	5 (15%, IC [3 - 27])	3 (11%, IC [0 - 23])	4 (19%, IC [2 - 36])	1 (25%, IC [0 - 67])
Diarrhées	0	0	0	0	0
Enanthème	0	0	1 (4%, IC [0 - 11])	0	0
Déficit musculaire	0	1 (3%, IC [0 - 9])	0	0	0
Déficit sensitif	0	0	0	0	0
Anorexie	0	0	1 (4%, IC [0 - 11])	0	0
Nausées / vomissements	1 (3%, IC [0 - 9])	0	1 (4%, IC [0 - 11])	0	0
Douleur ORL	0	2 (6%, IC [0 - 14])	0	0	0
Douleur abdominale	1 (3%, IC [0 - 9])	0	0	0	0
Gonflement des extrémités	0	0	0	0	0
Purpura/saignement	0	0	0	0	0
Toux	0	1 (3%, IC [0 - 9])	1 (4%, IC [0 - 11])	0	0
Fasciculations	0	0	0	0	0

1. Fièvre et adénopathies

Au total 4 patients parmi les 49 de l'étude (8%) ont présenté de la fièvre au-delà du premier mois.

- L'un était associé à une pharyngite à M3.
- Un autre était subfébrile à M2, à 38,1°C, associé à des céphalées, une asthénie (en baisse par rapport au premier mois : 30/100 contre 60/100) et à des adénopathies. Il restait subfébrile à 38,2°C à M3 avec une appréciation stable de son asthénie (30/100), sans adénopathie. Il ne s'est pas présenté aux consultations suivantes.
- Le troisième était une fièvre isolée à M3 (38,3°C).
- Le 4^e, à M6, présentait une angine virale.

Des adénopathies étaient retrouvées chez 5 patients au-delà du premier mois (10%) : un patient à M2, un à M6, trois à M9 (alors associé pour l'un d'entre eux à une baisse du temps de sport depuis le début de l'infection Zika). Elles n'étaient alors jamais retrouvées à deux consultations successives chez un même patient.

2. Symptômes cutanéomuqueux

Ni exanthème, ni conjonctivite, ni purpura ou saignement n'ont été retrouvés après J28. Un patient tabagique présentait un érythème à M6 (soit 4% des consultants de M6). Un cas de prurit isolé était retrouvé chez un patient (3%) à M3.

3. Céphalées

Au total, 4 patients parmi les 49 de la cohorte (8,2%) ont signalé des céphalées à au moins deux reprises, dont 2 (4,1%) lors d'au moins 2 consultations successives. Les céphalées étaient isolées dans 50% des cas. Aucune douleur rétro-orbitaire ne fut retrouvée après le premier mois.

4. Signes digestifs

Un seul patient (2%) s'est plaint d'anorexie au-delà du premier mois : elle accompagnait l'angine virale à M6.

5. Signes articulaires

Concernant les arthralgies : huit patients (16%) ont été concernés pendant le suivi.

Un seul patient (2%) s'en est plaint à plus d'une consultation de suivi. Ses arthralgies en phase initiale (aux chevilles et genoux) avaient duré plus d'un mois, et étaient retrouvées aux visites de M2, M6 et M9 (M12 non effectuée), mais pas à M3. A ces trois visites, les gonalgies étaient toujours retrouvées, associées à des arthralgies au coude à M6, et au poignet à M9. A M3, il se plaignait d'une tendinopathie au poignet associée à une baisse de force de l'avant-bras concerné. Par ailleurs, ce patient côtoyait son asthénie à 30/100 au maximum pendant le premier mois, puis 50/100 à M6 et 30/100 à M9. Il n'a pas présenté d'autre signe clinique pendant son suivi.

Il avait eu une des phases initiales les plus sévères, ayant duré plus d'un mois, avec, en plus des arthralgies et de l'asthénie déjà signalées : gonflement du genou pendant 4 jours, myalgies, douleurs axiales, faiblesse motrice (site et type non précisé) durant 17j, adénopathies, asthénie, céphalées et douleurs rétro-orbitaires, fièvre, purpura, conjonctivite, prurit et exanthème maculo-papuleux diffus. Il se plaignait de n'avoir pas pu reprendre le sport pendant deux mois après son infection en raison de son état de santé.

Seul un patient n'ayant pas présenté d'arthralgies pendant le premier mois en a signalé pendant le suivi (site non précisé) : à M6, et dans un contexte post-infection palustre.

Les autres arthralgies retrouvées durant le suivi concernaient :

- à M6 : une gonalgie chez un patient lombalgique chronique, associée lors de cette visite à une adénopathie et une hypo-reflexie achilléenne. Un autre patient présentait des arthralgies au coude, poignet et épaule, pendant 5 jours, et a alors reçu un traitement par AINS, efficace. Enfin un patient se plaignait d'arthralgies de site non précisées, et isolées.
- A M9 : chez un patient une douleur isolée à l'épaule en lien avec une instabilité de l'articulation ; chez un deuxième, des arthralgies au poignet et hanche associées à une aréflexie achilléenne.

Aucun gonflement articulaire, et aucune myalgie, n'a été retrouvé durant le suivi des patients.

Les douleurs axiales concernaient 3 patients (6,1%) : l'un d'eux se plaignait de lombalgies chroniques depuis 6 mois avant l'infection Zika, et a présenté une sciatique à M3. Un autre, signalant des douleurs axiales à M2, se plaignait de sciatiques récurrentes depuis 2 ans. Le troisième, à M6, présentait par ailleurs une aréflexie rotulienne à cette même date ; le reste de son suivi était sans anomalie.

6. Signes neurologiques

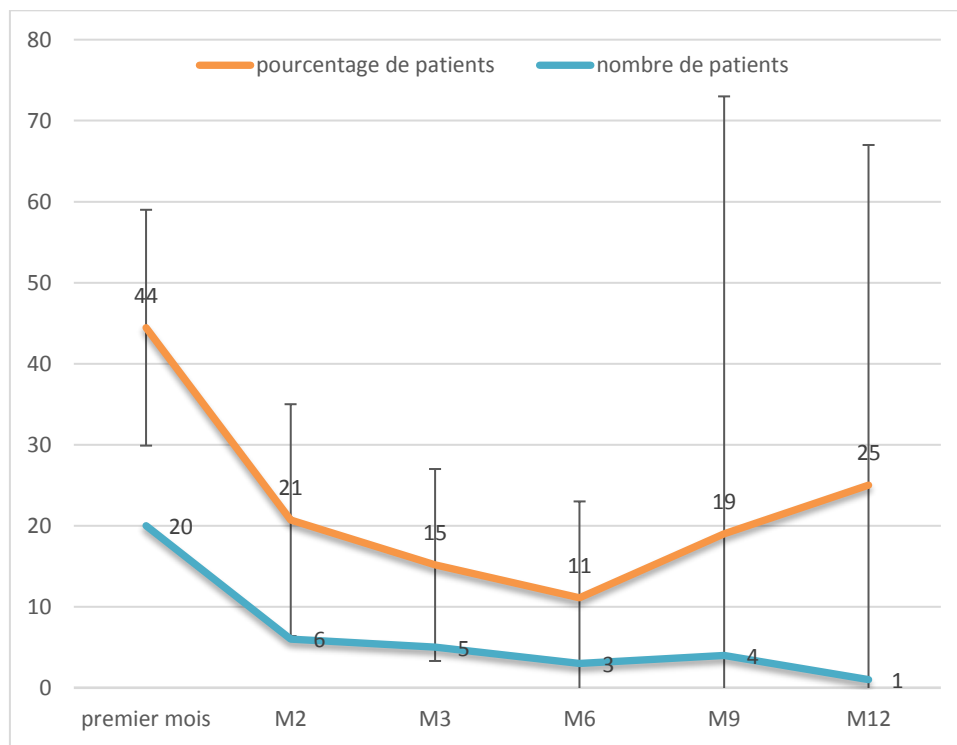
Le seul déficit moteur retrouvé concernait le patient présentant une tendinopathie au poignet à M3. Aucun déficit sensitif, aucune fasciculation, n'était retrouvé pendant le suivi.

L'évolution des hypo- ou aréflexie est présentée dans la figure 6. La proportion de patients concernés baisse jusqu'à M6 puis semble en hausse à M9 et M12 mais le nombre absolu reste faible et le pourcentage repose sur une faible population (4 patients seulement à M12). Parmi les 20 patients présentant ce signe clinique durant le premier mois, sept (35%) en présentaient également à leur première visite de suivi au-delà du premier mois. Six cas d'aréflexie étaient retrouvés à M2, (dont un cas non connu au premier mois et non retrouvé aux visites ultérieures) sans que l'on puisse y rattacher une cause mécanique, et ils étaient isolés ou uniquement associés à une asthénie non nulle.

Les patients les plus symptomatiques ont bénéficiés d'un électromyogramme sans que des troubles de conceptions soient mis en évidence.

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le fait d'être en hypo- ou aréflexie durant le premier mois et celui d'avoir une difficulté à marcher 3km ($p=0,101$ selon le test exact de Fischer).

Figure 6 : Nombre et pourcentage de patient présentant une hypo-/aréflexie parmi les patients vus en consultation (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016) :



Certains patients, n'ayant pas de déficit des réflexes ostéotendineux au cours du premier mois, apparaissent aréflexiques au cours du suivi, sans visite de contrôle ultérieure permettant d'évaluer la réversibilité ou non du symptôme. Il est peu probable que ces cas soient de réelles aréflexies liées au ZIKV mais ils ont tout de même été prises en compte : 1 à M3, 1 à M6 et 2 à M9.

En somme aucune complication de type Guillain-Barré n'est apparue dans la cohorte ZIFAG.

D. Globalité du patient : psychisme, impact sociétal, qualité de vie, impact fonctionnel : phase initiale et évolution

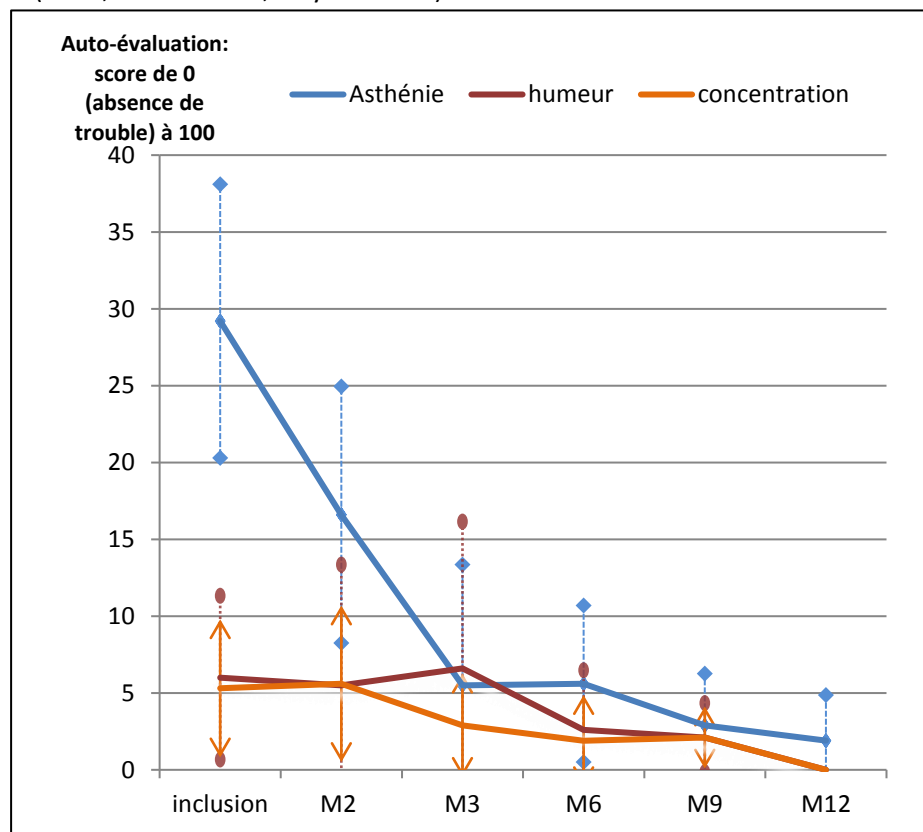
1. Influence de l'infection par le Zika sur le psychisme :

L'évolution des scores d'asthénie, de concentration et de l'humeur (auto-évaluation sur une échelle de 0 à 100) est présentée dans la figure 7.

Le score moyen d'asthénie est de 29,2/100 (IC95% : 20,3-38,1) à l'inclusion (deux patients donnant un score à 80/100). Il régresse dès le deuxième mois à 16,6 (IC95% : 8,3-24,9), et se stabilise après le 3^e mois.

Les scores de concentration et d'humeur ne varient pas de manière significative et restent à un niveau bas.

Figure 7 : Moyennes et intervalles de confiance de l'auto-évaluation de l'asthénie, de l'humeur et de la concentration : (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)



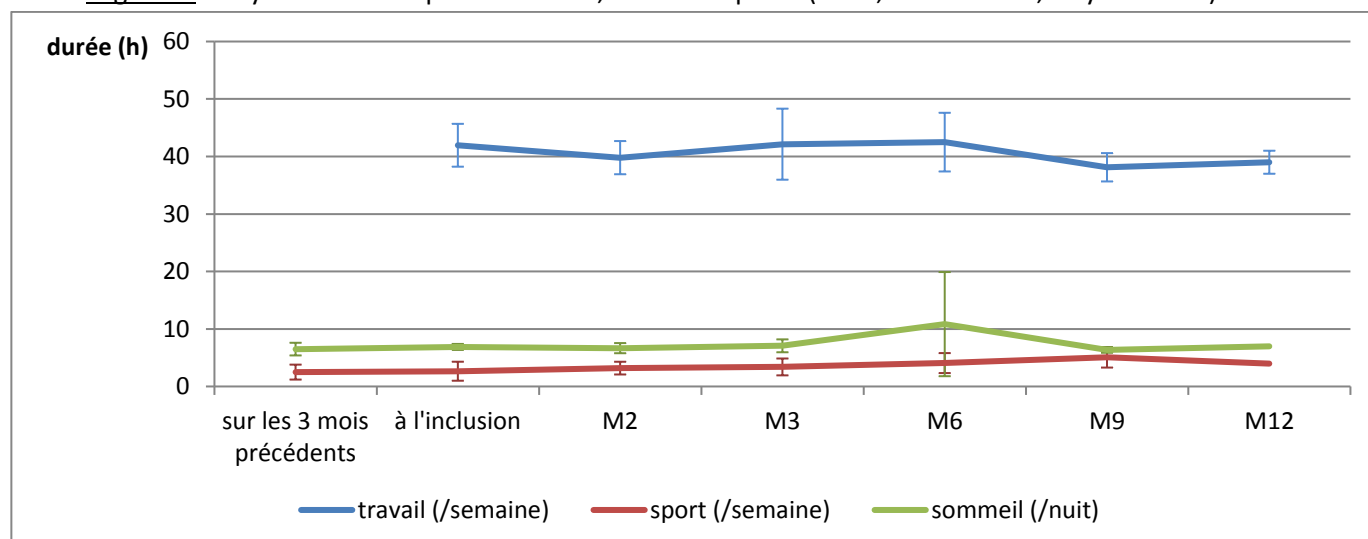
2. Sport, travail et sommeil :

En phase aiguë : 6 patients (20%) disaient avoir réduit leur durée hebdomadaire de travail, mais parmi eux la durée moyenne de travail restait supérieure à celle de la cohorte, à 47,8 h/semaines. L'évolution du temps de travail de ces 6 patients est trop peu renseignée pour être exploitée. 10 patients (32%) ont bénéficié d'un arrêt de travail de courte durée (0 jours en médiane pour l'ensemble de la cohorte).

Au-delà de la phase aiguë : il n'y avait pas d'atteinte de la capacité de travail.

Seulement 18 (56%) patients disaient avoir dû réduire leur activité sportive, et 9 (27%) leur quantité de sommeil.

Figure 8 : moyenne des temps de sommeil, travail et sport : (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)



3. Impact sur le système de santé, sur la collectivité, les besoins médicaux :

La consommation de soin (consultations, actes d'imagerie, kinésithérapie) ne varie pas (figure 9). Le nombre moyen de jours d'arrêt de travail par patient (figure 10) augmente lors du premier mois avec une moyenne de 1,9 jour par patient (IC 95% : 0,5-3,2) en ayant bénéficié, pour revenir à la normale dès M2. Pour ces deux paramètres (consommation de soins et jours d'arrêt de travail), il existe à M6 et M9 une tendance à l'augmentation qui n'est pas statistiquement significative.

L'évolution de la proportion de patients ayant consommé des médicaments apparaît dans la figure 9.

Durant la phase aiguë : 22 patients (49%) ont consommé des médicaments. Parmi eux, 20 (90%) ont consommé du paracétamol, quatre (18%) ont consommé des anti-histaminiques, un (5%) a consommé des AINS, un (5%) de la sertraline pour des troubles de l'humeur pré-existant au Zika, et 2 (9%) n'ont pas précisé la nature du médicament consommé. La consommation d'AINS était expliquée

par une contracture du trapèze associé à des irradiations dans le membre supérieur droit à type de névralgies intermittentes.

Durant le suivi : la sertraline était retrouvée sans augmentation ; une consommation d'AINS, ainsi qu'une consommation de corticoïdes, se retrouvaient à M3 en raison d'une sciatique. Il apparaissait une consommation à M6 d'AINS, et à M9 de prednisone, sans raison précisée. Une consommation d'anti-histaminique était signalée par un patient à M3, sans raison précisée, et un autre patient à M9 en association avec la prednisone, sans raison là non plus.

Le reste de la consommation médicamenteuse reposait sur le paracétamol : 8 patients (90% de la consommation médicamenteuse) à M2, 7 patients (78%) à M3, 4 patients (80%) à M6, 5 patients (83%) à M9, 1 patient (100%) à M12.

La proportion de patients ayant consommé des médicaments (figure 9) et celle ayant bénéficié d'un arrêt de travail (figure 10) retrouve un niveau stable dès M2. Ce niveau correspond à celui des mois précédant l'infection à ZIKV pour les arrêts de travail (information non disponible pour la consommation de médicaments).

Figure 9 : consommations de soins moyennes, et pourcentage de patients ayant eu recours à des médicaments (parmi ceux vus en consultations, et en excluant les cas d'absence de réponse) : (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)

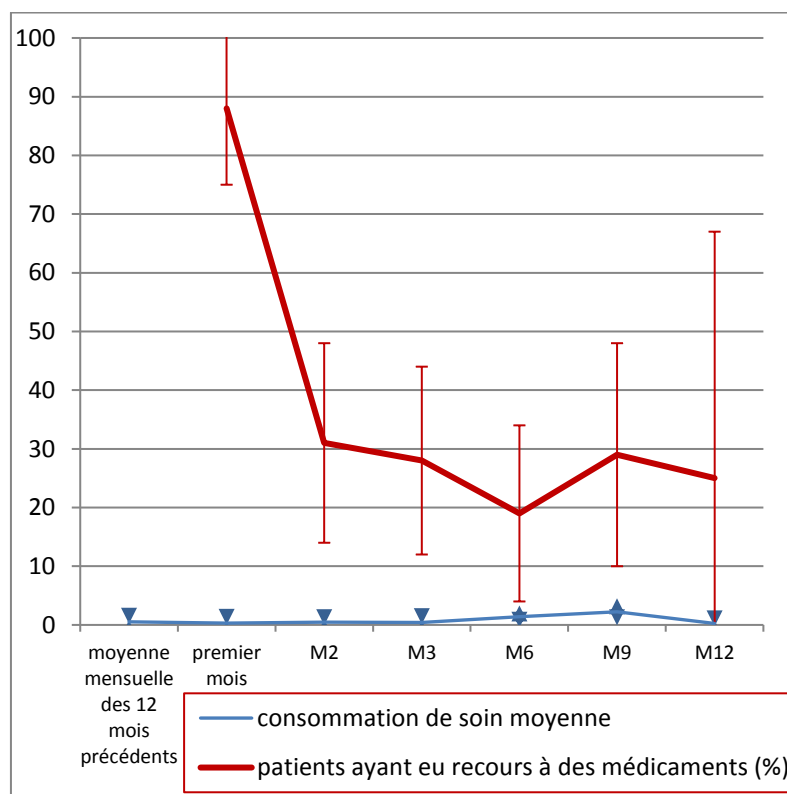
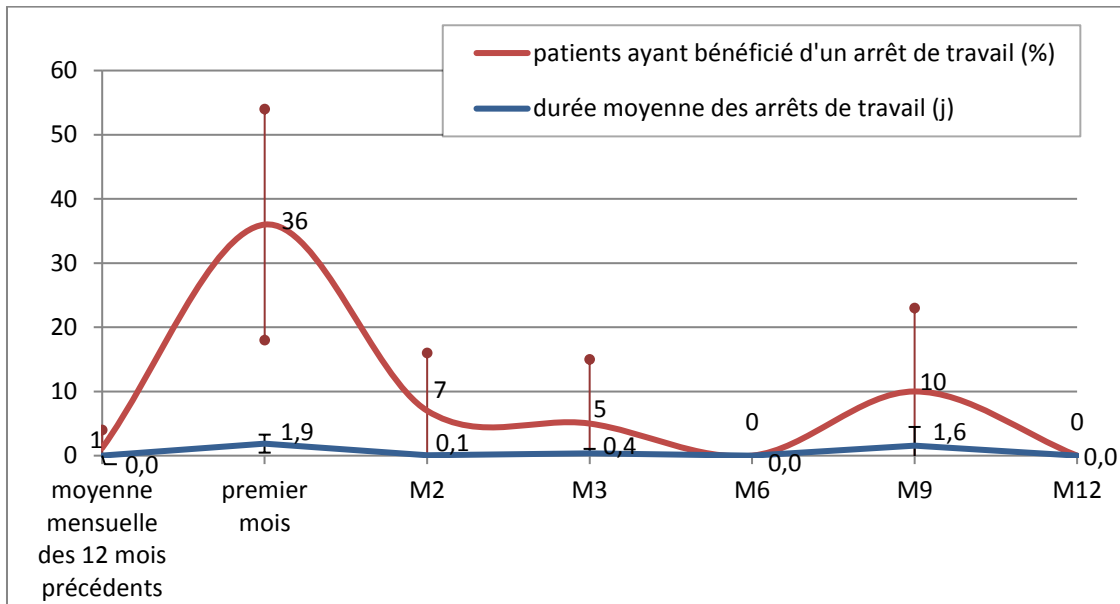


Figure 10 : Pourcentage de patients ayant bénéficié d'un arrêt de travail, depuis la dernière consultation, et durée moyenne des arrêts de travail par patient (parmi ceux vus en consultations, et en excluant les cas d'absence de réponse) : (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)



4. Douleur, impact fonctionnel et qualité de vie :

a) Score RAPID 3 : impact fonctionnel :

Dès J15, la moyenne du score RAPID 3 (figure 11) ne variait plus de manière statistiquement significative même si une tendance à la baisse existait entre J15 et J28, pour rester stable ensuite. Il en était de même pour l'auto-évaluation de la douleur (figure 12). Le niveau du score RAPID 3 à la visite d'inclusion était de 6,4 (IC 95% : 4,7-8,1). La douleur était évaluée par la majorité des patients à l'inclusion entre 2 et 3,5 (0 correspondant à l'absence totale de douleur).

Figure 11 : Moyenne des scores RAPID 3 (échelle : 0-30) (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)

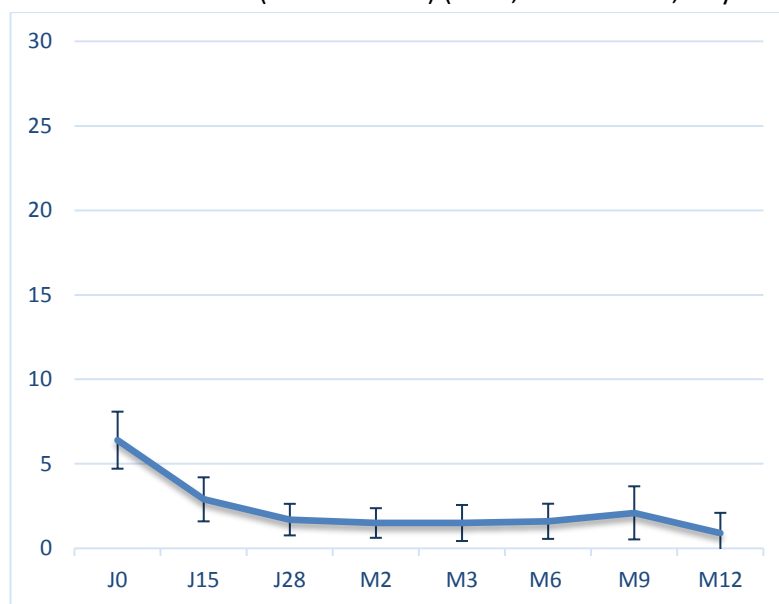
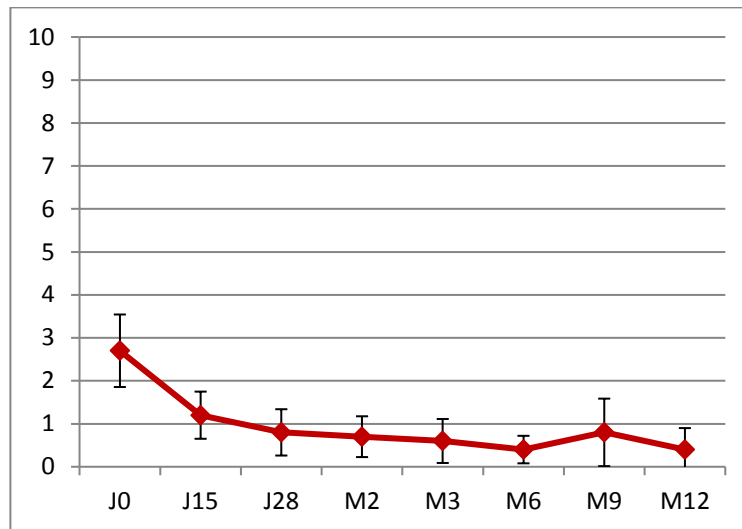


Figure 12 : Auto-évaluation de la douleur ressentie au cours de la semaine (échelle : 0-10) (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)



Le score RAPID 3 est détaillé ci-contre (figure 13). Seuls les items où il existait au moins une réponse « avec une grande difficulté » sont présentés. En raison de l'absence de variation à partir de M2, les résultats des consultations suivantes n'ont pas été développés. On observe que pendant la première semaine d'infection, plus de 10% des patients déclaraient avoir une grande difficulté voire être dans l'impossibilité d'accomplir au moins un des actes suivants : marcher trois kilomètres, participer à des sports ou loisirs qu'ils aiment, se baisser pour ramasser un objet, faire une bonne nuit de sommeil.

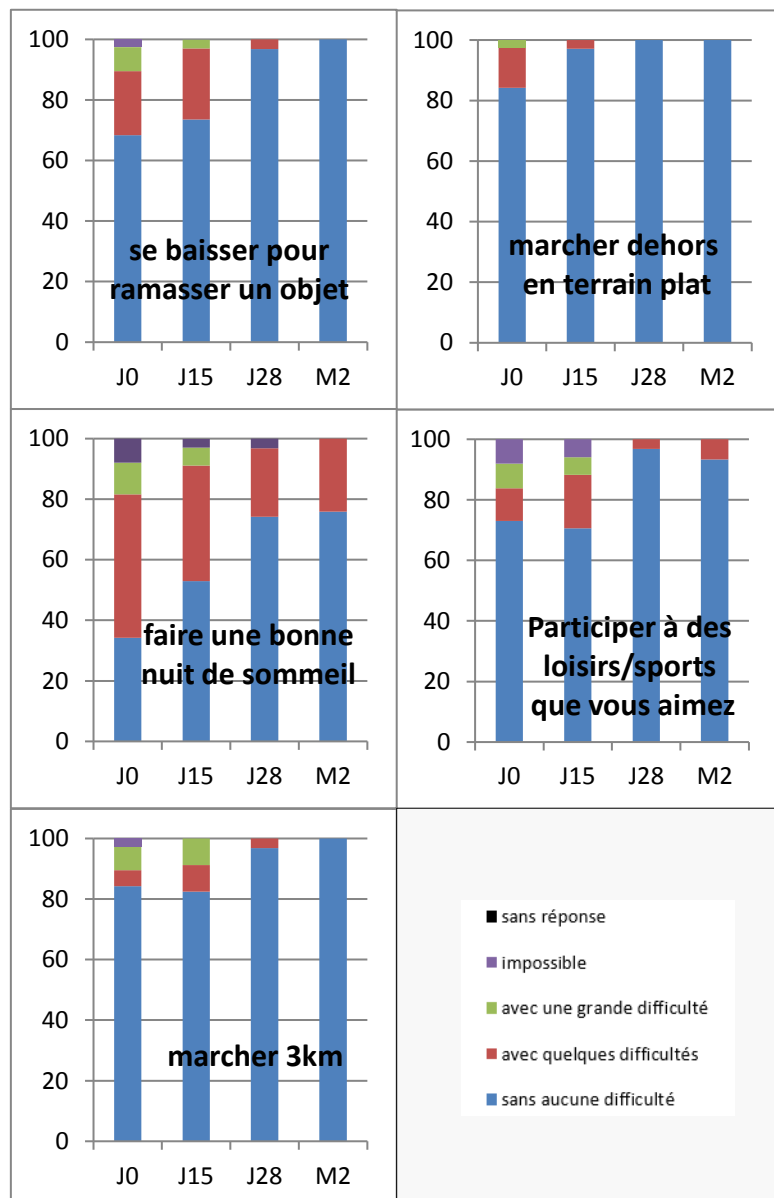
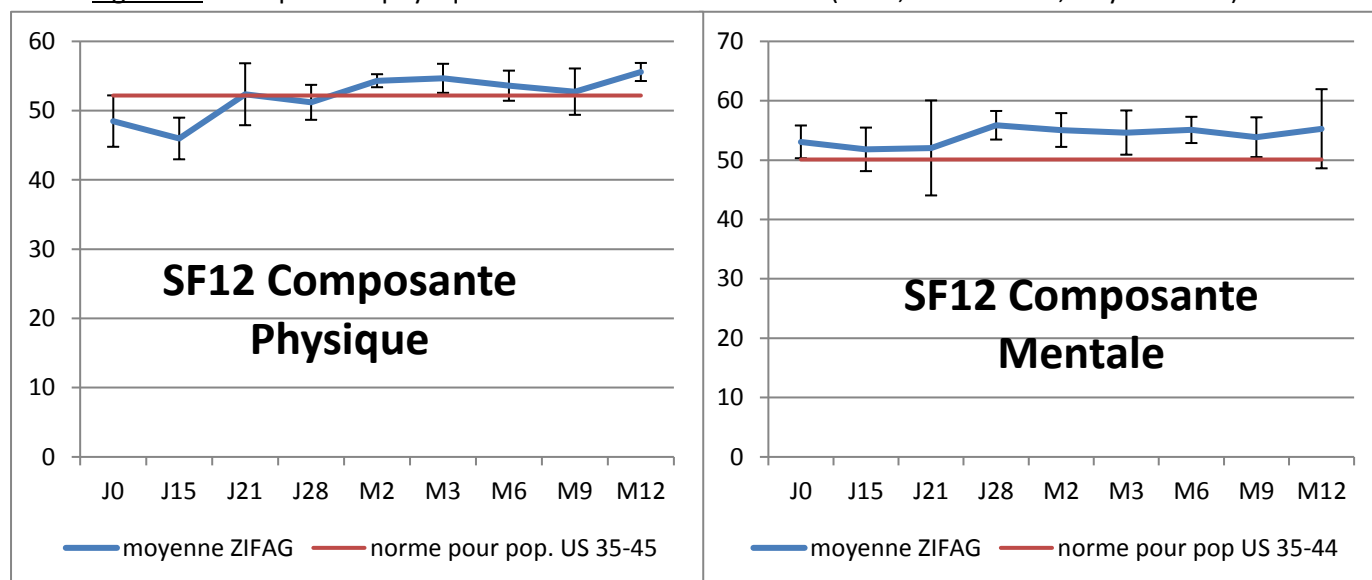


Figure 13 : détail du score RAPID 3 (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016) :

b) Score SF12 : qualité de vie :

Le score SF12 (figure 14) concernant la qualité de vie évaluée par les patients eux-mêmes, retrouvait un niveau normal dès J21, que ce soit dans sa composante physique ou dans sa composante mentale. Il n'y a pas de variation en ce qui concerne la composante mentale. De plus, celle-ci reste toujours supérieure ou égale au score de référence.

Figure 14 : Composante physique et mentales du score SF12 : (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)



c) Perception de sa santé par le patient :

Les patients ont été interrogés sur leur perception de leur santé par rapport à leur dernière visite (figure 15).

A M2, 2 patients percevaient une aggravation de leur santé :

- Pour l'un, cette perception pouvait s'expliquer par une asthénie maintenue à un niveau élevée (ses scores d'asthénie étant à J0, J15, J28 et M2, respectivement à 50, 40, 10, puis 35). Il ne considérait pas que son problème d'alors fût lié à l'infection Zika (ressenti individuel sur l'origine des symptômes, figure 16).

- Pour l'autre, elle se comprenait dans un contexte de douleurs abdominales avec des nausées ou vomissements. Il ne considérait pas que c'était en lien avec l'infection par le virus Zika (figure 16).

Il n'y avait pas d'autre signe clinique chez ces patients.

A M3, un seul patient percevait une aggravation, en lien avec une pharyngite, dans un état fébrile.

A M6, cette perception d'altération concernait 5 patients.

- Dans un cas, sans symptôme clinique, cette altération était à rattacher à une sensation de fatigue (score à 30 contre 5 durant le premier mois), dans un contexte de tristesse de l'humeur préexistante à l'infection par Zika. Le patient considérait qu'il n'y avait pas de lien avec son infection passée.
- Un autre cas concernait le patient ayant conservé des arthralgies à M2, M6 et M9 : il avait également un niveau d'asthénie élevée (50 contre 0 à M2), et travaillait 70 heures par semaine. Selon lui cet état de santé et l'infection Zika étaient liés.

- Un autre cas avait récemment eu une infection palustre, et présentait des arthralgies.
- Pour le 4^e les données cliniques n'étaient pas disponibles, mais il ne considérait pas de lien entre son état de santé et l'infection par le Zika.
- Le 5^e cas correspondait à une angine virale.

A M9 et M12, aucun patient ne se plaignait d'une aggravation de son état de santé

Figure 15 : Perception d'un changement : (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)

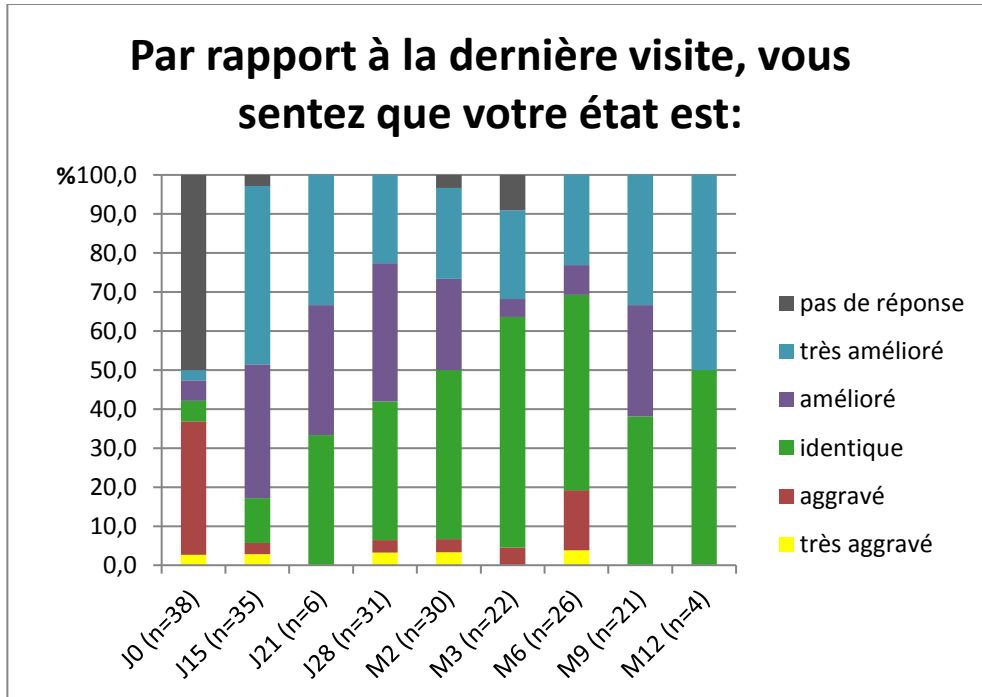
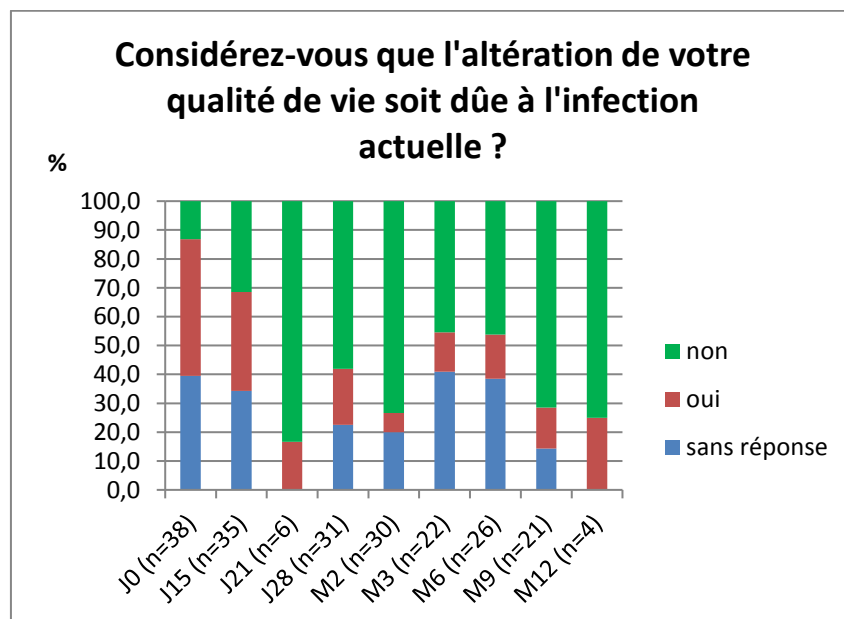


Figure 16 : ressenti individuel sur l'origine des symptômes (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016) :



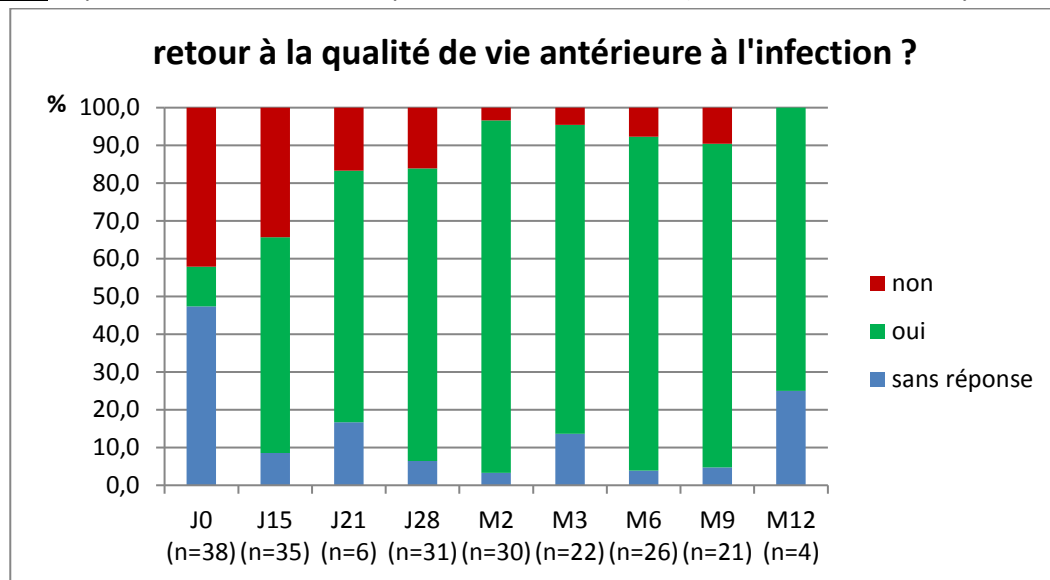
La question du retour à la qualité de vie antérieure à l'infection (figure 17) a suscité une seule réponse négative à M2 : le patient souffrait d'épisode de sciatique depuis 2 ans, il présentait à M2 une douleur lombaire. Toutefois il considérait n'avoir pas retrouvé sa qualité de vie antérieure à l'infection par le virus Zika. Toutes ses réponses antérieures à cette question avaient également été négatives.

A M3, M6 et M9, le patient ayant des arthralgies persistantes, déjà cité précédemment, avait également répondu NON. A noter que sa réponse à M2 était qu'il avait retrouvé son état de santé antérieur. Il existe donc une amélioration suivie d'une altération dans le cas de ce patient.

Un deuxième patient avait répondu non à M6, sans que l'on puisse y rattacher une cause.

A M9, le deuxième patient ayant donné une réponse négative était celui qui avait eu une infection palustre aux alentours du 6^{ème} mois post-Zika. Il s'était par ailleurs fait une entorse de cheville peu de temps avant la consultation. Ces deux derniers patients n'avaient pas pu avoir les visites de suivi classiques antérieur à M6, ce qui empêche de chercher une évolution.

Figure 17 : impression de retour à une qualité de vie antérieure (n=49, étude ZIFAG, Guyane 2016)



E. Synthèse des résultats :

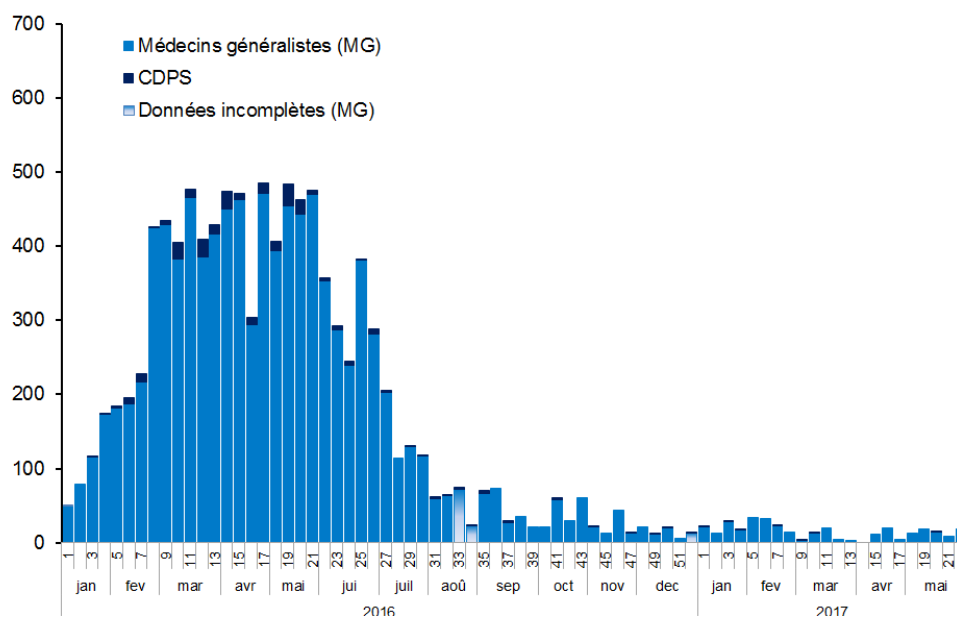
En somme, notre étude ne retrouve pas d'altération de la qualité de vie ni de symptomatologie clinique au-delà du premier mois après l'infection par le virus Zika. Seul un patient a présenté des arthralgies chroniques sans autre cause identifiée, mais déclarait au deuxième mois avoir retrouvé son état de santé antérieur à l'infection. La composante physique du score de qualité de vie retrouve son niveau de base après le premier mois et la composante mentale n'en est pas affectée. L'impact fonctionnel est peu intense et devient négligeable dès le deuxième mois.

IV. DISCUSSION

L'émergence du Zika dans plusieurs régions du monde a généré de nombreuses interrogations, en particulier sur le plan clinique. Des réponses ont été apportées par la réalisation d'études sur les complications neurologiques (14,18,21,36-38). Les formes symptomatiques non compliquées ont été décrites par quelques séries rétrospectives cliniques en zone épidémique, initialement sur l'île de Yap puis dans d'autres régions (9,39). La description de cas de Zika chez des voyageurs ont contribué à une meilleure connaissance du tableau clinique (40,41). Notre étude prospective conduite sur une cohorte de patients en Guyane française avait l'ambition de décrire de manière détaillée l'expression clinique initiale et surtout d'évaluer les conséquences éventuelles du Zika à moyen terme : persistance des symptômes, impact sur la qualité de vie. A notre connaissance, il s'agit de la première étude de ce type avec un suivi à un an pour cette affection.

Le suivi clinique rigoureux initial des 49 patients inclus a permis une description détaillée des manifestations cliniques. Un effectif supérieur était attendu, mais l'évolution épidémique locale avec une cassure rapide et franche de l'incidence de nouveaux cas en juin 2016 (figure 18) a entravé l'inclusion de nouveaux patients.

Figure 18: Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de Zika, Guyane (Situation épidémiologique du zika en Guyane. Point au 9 juin 2017. CIRE Guyane).

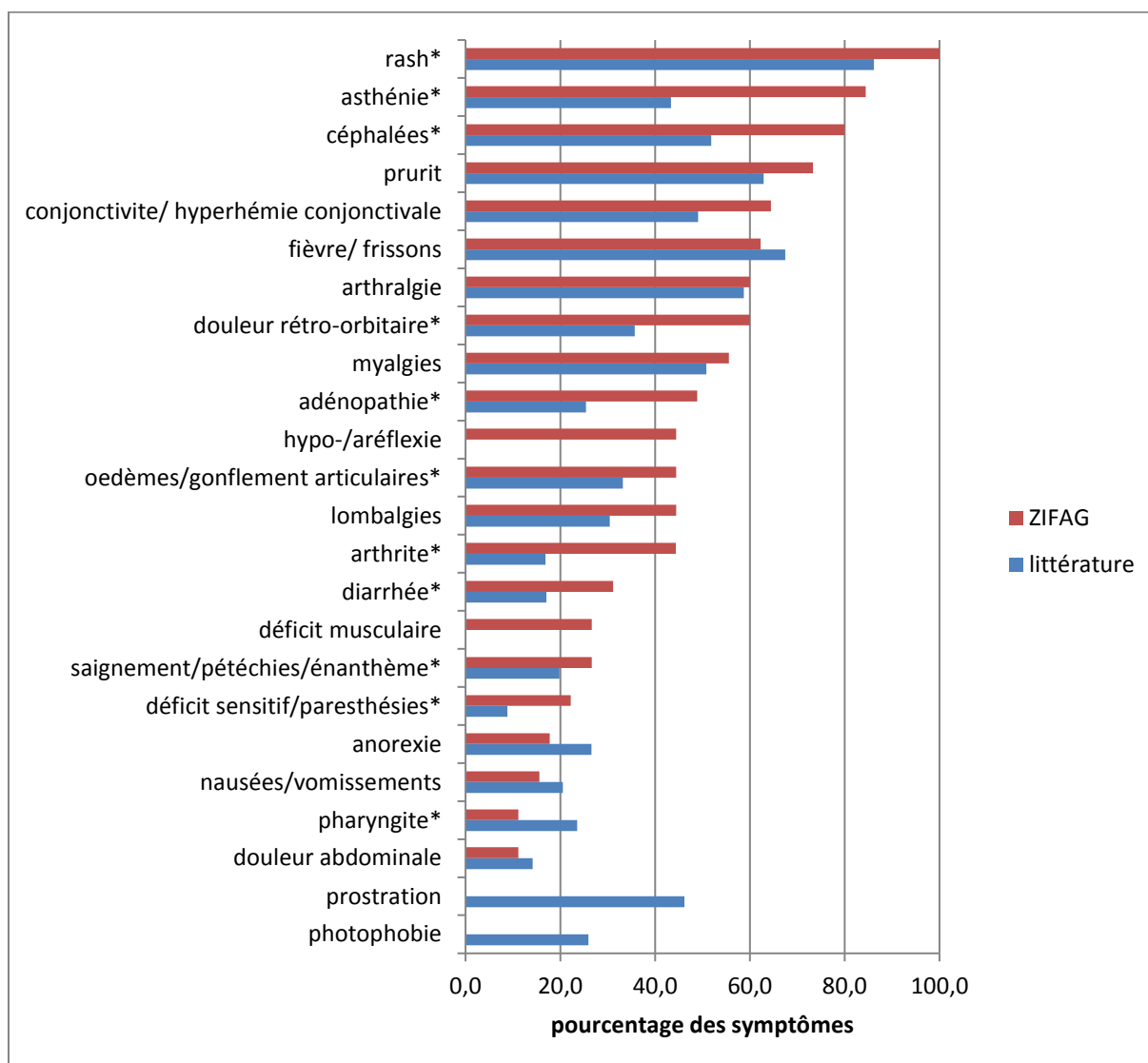


Il existe un biais de recrutement liée à la population étudiée, puisque les patients étaient presque exclusivement des militaires en séjour outre-mer courts, avec peu d'antécédents de dengue (8,1% des cas). Nos résultats ne sont donc pas extrapolables à la population guyanaise, mais seraient logiquement plus proches de ceux issues de séries de voyageurs atteints par le Zika.

Notre méthodologie explique pour partie les différences avec les données d'autres études cliniques récentes s'appuyant souvent sur des données obtenues sur un interrogatoire rétrospectif de patients atteints de Zika et pour une durée non précisée. La figure 19 présente les pourcentages des

différents symptômes présentés dans la littérature, sur une base de 1078 patients (37,39,42–52). Cette revue de la littérature a repris les résultats de celle précédemment citée publiée dans Médecine et Santé Tropicale (280 patients), en y ajoutant les descriptions de 4 « cases reports » (26 patients au total), et de 7 études de cohorte dont deux rétrospectives (Annexe 12). Cette revue ne prétend pas être exhaustive.

Figure 19 : comparaison des fréquences des symptômes lors d’une infection par le ZIKV, selon l’étude ZIFAG et selon la littérature. (* différence statistiquement significative)



Les différences portent essentiellement sur certaines manifestations cliniques dont l’incidence est supérieure dans notre cohorte : éruption cutanée, asthénie, céphalée, douleur rétro-orbitaire, adénopathies, gonflement en région articulaire, arthrite, diarrhée, signes muqueux et saignement, troubles nerveux sensitifs.

La présence constante d’une éruption cutanée est intrinsèque au protocole, puisqu’il s’agit d’un critère obligatoire pour le recrutement des cas. Dans une revue de la littérature, ce signe était rapporté chez 92,1% des patients (43), tandis qu’il n’était observé que dans chez la moitié des 14 enfants décrits dans une étude observationnelle et prospective à Singapour (53).

En ce qui concerne les autres symptômes et signes significativement plus présents dans notre série, il est vraisemblable que la surreprésentation reflète principalement l'exhaustivité de leur recherche et la durée du suivi clinique par les praticiens généralistes impliqués dans l'étude.

En synthèse, nos données confirment que l'infection aiguë symptomatique par le virus Zika est majoritairement bénigne en population générale adulte saine. Le profil clinique peut être qualifié de « dengue-like » par abus de langage. Ce terme est toutefois plus approprié pour la clinique que le terme inapproprié de syndrome arboviral, le cadre des arboviroses n'étant qu'un concept de santé publique. Le terme de syndrome algo-éruptif conviendrait tout autant.

A la différence de ce qui est observé dans les formes symptomatiques de la dengue et du chikungunya, la fièvre n'est pas au premier plan dans le Zika. Elle n'est présente que dans deux tiers des cas et est alors de faible intensité, en moyenne à 38,4°C. Les autres principaux symptômes sont par ordre de fréquence l'érythème maculo-papuleux, l'asthénie, les céphalées, le prurit, la conjonctivite, la douleur rétro-orbitaire, les arthralgies (60%), les myalgies. L'absence de groupe contrôle asymptomatique est un point faible dans notre étude pour établir le degré d'imputabilité du Zika dans les manifestations cliniques. Comme cela a pu être observé dans la dengue, puis dans le chikungunya, on note l'incidence non négligeable de symptômes digestifs et des adénopathies. Des gonflements périarticulaires, essentiellement aux mains, ont été observés dans 2 cas sur 5 sans que l'on puisse affirmer l'existence d'une arthrite sous-jacente 9 fois sur 10 et de la discordance avec l'existence d'une douleur contemporaine.

Par notre approche clinique systématique, nous avons mis en évidence pour la première fois une possible atteinte nerveuse périphérique asymptomatique. L'abolition ou la diminution transitoire des réflexes ostéo-tendineux et une faiblesse musculaire ont été observés dans plus de deux tiers des cas au cours de la phase aiguë du Zika chez des patients sans pathologie neurologique ancienne ou évolutive connue. La déclaration de paresthésies vient renforcer l'idée d'une atteinte des fibres nerveuses distales en lien avec le neurotropisme connu du virus Zika. Néanmoins, du fait des contraintes de réalisation de l'étude, le processus lésionnel n'a pu être objectivé par électromyographie. Notre constat incite à conduire des études spécifiques sur l'existence d'atteinte nerveuse périphérique en phase aiguë du Zika. Aucun cas de photophobie, ni de prostration n'ont été observés dans notre cohorte.

Nous avons également montré qu'un suivi clinique systématique, régulier et prolongé sur plusieurs semaines révélait une durée plus longue de l'épisode clinique : 17,2 jours en moyenne *versus* 7 jours cités par l'OMS (27). On peut évoquer un biais de déclaration dans le recueil des données par auto-questionnaires, mais celui-ci reste limité du fait de son contrôle par le clinicien référent des sujets inclus. Pour ce qui est de l'allongement de la durée de l'observation d'une éruption cutanée, il résulte de sa recherche appliquée par les cliniciens autant que du phototype clair de la plupart des sujets. En ce qui concerne l'asthénie, on évoque une interprétation inappropriée d'une question ambiguë, ayant entraîné une sur-déclaration au cours du premier mois, ainsi que la trop grande rigueur de la définition (toute cotation non nulle sur 100 était considérée comme asthénie en l'absence de groupe contrôle).

Pour les généralistes cliniciens de premier recours, en particulier en période épidémique, se pose la question du diagnostic clinique du Zika, notamment en zone tropicale avec co-circulation des virus de la dengue et du chikungunya. La proximité de l'expression clinique de ces trois infections s'avère un facteur limitant. Le tableau 5 en présente les principales caractéristiques cliniques.

Tableau 5 : Principales caractéristiques cliniques du Zika, de la dengue et du chikungunya (48,54–57).
(+++ : 70-100% ; ++ : 40-70% ; + : 10-40% ; +/- : 1-10% ; - : 0%)

Principaux symptômes	Zika	Dengue	Chikungunya
Exanthème	+++	++	++
fièvre > 38,5°C	+	+++	+++
céphalées	++	++	++
douleur rétro-orbitaire	++	++	+
conjonctivite	++	+	+
myalgie	++	+++	++
arthralgie	++	++	+++
gonflement articulaire	++	-	+++
ténosynovite	+/-	-	+++
nausées/vomissement	+	++	++
diarrhée	+	+/-	+
hépatomégalie	-	-	+
manifestations hémorragiques	+/-	+	+/-
complications	Syndrome de Guillain-Barré Méningo-encéphalite Syndrome malformatif fœtal	Dengue sévère, état de choc ou hémorragie sévère, décès	Syndrome de Guillain-Barré Méningo-encéphalite Arthralgie sub-aigues et chroniques Syndrome dépressif, asthénie chronique

Plusieurs études ont comparé les trois infections au sein de cohortes de patients suspects d'être infectés par une arbovirose pour aider à mieux prédire l'infection à partir du tableau clinique. Dans une étude conduite au Nicaragua, les diagnostics cliniques pré-test étaient corrects pour le CHIKV à 41,2%, pour la dengue à 66,7%, et pour le ZIKV à 45,7% (48). Dans une étude brésilienne portant sur 100 patients fébriles avec un diagnostic clinique initial de dengue, la biologie moléculaire a révélé qu'il s'agissait en réalité de 39 cas de dengue, de 13 infections par le ZIKV, d'un chikungunya et de 47 patients sans diagnostic d'arbovirose (52). Une étude panaméenne rétrospective récente, portant sur les échantillons de 276 patients ayant consulté pour des symptômes « évocateurs d'une arbovirose », pour lesquels une RT-PCR CHIKV, DENV et ZIKV a été pratiquée, retrouvait 50 infections par ZIKV, 22 infections par DENV et deux infections par CHIKV; il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques cliniques des 3 virus ou du groupe « test négatif » (58). Ces études concluent toutes au manque de spécificité et sensibilité de la clinique pour discriminer Zika, dengue et chikungunya. Elles ne retrouvent pas de différence significative entre les différents symptômes hormis l'exanthème (48), la fièvre et la conjonctivite. La fièvre sera souvent absente ou modérée dans le Zika, à l'inverse de la dengue symptomatique, tandis que l'exanthème et la conjonctivite non purulente sera plus évocatrice du Zika (48,58). Les gonflements articulaires et synovites n'existent pas dans l'infection à DENV, ce qui pourrait constituer un bon argument pour éliminer ce diagnostic s'ils sont retrouvés, mais leur présence dans l'infection à ZIKV reste inconstante et une co-infection est toujours possible. Entre le CHIKV et le ZIKV, la différence se situe essentiellement sur l'intensité des symptômes, beaucoup plus marqués dans l'infection à CHIKV.

Ces limites du diagnostic clinique peuvent avoir des conséquences cliniques du fait du risque de confusion entre les trois infections, tant pour la prise en charge individuelle (négligence du risque de fuite capillaire en cas de dengue) que pour la santé publique (difficulté de la surveillance des épidémies). C'est pourquoi diverses organisations nationales ou internationales ont proposé des définitions cliniques des cas suspects d'infection par le Zika, afin de guider le recours aux examens complémentaires (Tableau 6).

Tableau 6 : présentation des différentes définitions cliniques des cas suspects d'infection par le ZIKV :

Center for Disease Control and Prevention (CDC, USA)	Fièvre aiguë, ou exanthème maculo-papuleux, ou arthralgie, ou conjonctivite. (59)
OMS	Exanthème ou fièvre + [arthralgie ou arthrite ou conjonctivite non-purulente] (60)
Centre Européen pour la prévention et le Contrôle des maladies (CEPCM)	Exanthème + [arthralgie ou arthrite ou conjonctivite ou myalgie] (61)
Pan American Health Organization (PAHO)	Exanthème + au moins 2 symptômes parmi : fièvre, conjonctivite (non-purulente, ou hyperhémique), arthralgie, myalgie, œdème péri-articulaire. (62)
Ministère de la Santé de Singapour	Exanthème + fièvre + [arthralgie, ou myalgie, ou céphalées, ou conjonctivite non purulente] (63)
Ministère Brésilien de la Santé	Exanthème maculo-papuleux prurigineux + au moins 2 symptômes parmi : fièvre, conjonctivite non purulente, polyarthralgie, œdème périarticulaire (64)

Les définitions du CDC, de l'OMS, du CEPCM, et de la PAHO, ont été comparées successivement avec celles du Ministère de la Santé de Singapour et à celle du ministère Brésilien de la Santé dans deux études distinctes (46,63).

Dans celle se rapportant à Singapour, zone de co-endémie de dengue, c'est la définition du ministère de la santé local qui avait le plus fort rapport de vraisemblance positive et négative : respectivement 2,2 (IC95% : 1,7-3) et 0,6 (IC95% : 0,5-0,7). La sensibilité était de 54%, la spécificité de 76%. La définition européenne arrivait en seconde place avec une sensibilité de 56%, une spécificité de 74%, des rapports de vraisemblance positive à 2,1 (IC 95 [1,6-2,8]) et un rapport de vraisemblance négative identique à la définition Singapourienne. Quoi qu'il en soit, ces deux définitions méconnaissent entre 44 et 46% des cas de Zika de côté (63). L'étude brésilienne a l'intérêt de concerner une population exposée simultanément aux virus de la dengue, du Zika et du chikungunya. Dans ce contexte de co-endémie, elle établit un score prédictif d'une fiabilité supérieur à toutes les définitions décrites précédemment définit ainsi :

Symptômes	Nombre de points (à additionner)
Exanthème maculo-papulaire	7
Température < 37,5°C	6
Prurit	4,5
Absence d'anorexie	2,5
Absence de pétéchies	2
Hyperhémie conjonctivale	1

Un total supérieur ou égal à 7,5 définit un cas suspect d'infection par le ZIKV. Ce score présente une sensibilité de 86,6% (IC95% : 79,4-92,0) et une spécificité de 78,3% (IC95% : 74,2-82,1).

En contexte de co-infection par le chikungunya et la dengue, ce score apparaît donc comme la définition la plus pertinente de suspicion d'infection par le virus du ZIKV. Nous ne l'avons pas testé rétrospectivement sur notre cohorte.

Les résultats médiocres de toutes ces études sur la prédiction clinique du diagnostic d'une arbovirose et le risque de co-infection renforcent l'importance de la mise au point et de la diffusion large de tests multiplex pour ces trois arboviroses. (48,54-57)

Le suivi prolongé de notre cohorte apporte des informations inédites sur l'évolution clinique au-delà de la phase aiguë, en dépit de quelques sujets perdus de vue (fin de mission en Guyane). L'effectif de 49 sujets inclus, inférieur au projet scientifique, étant relativement faible pour détecter des événements cliniques rares, il n'est pas surprenant de n'avoir identifié aucune complication neurologique tel qu'un syndrome de Guillain-Barré, ni aucune autre complication d'organe. L'absence de groupe contrôle de la même population mais non infectée par le Zika est également un point faible de notre étude pour la connaissance du bruit de fond en matière de symptômes, de qualité de vie et de consommation médicale. La force d'une étude antérieure du SSA sur le chikungunya résidait dans cette comparaison, permettant de définir le différentiel et d'appréhender l'imputabilité à l'infection (29,65).

Notre étude apporte tout d'abord des informations sur la persistance de certains symptômes et signes cliniques. La figure 5 permet de mieux représenter l'évolution individuelle qu'une série de prévalences et de comprendre la résolution progressive des différents éléments cliniques. Au-delà de 3 semaines, seuls l'exanthème, les yeux rouges, l'inconfort articulaire et musculaire et l'asthénie peuvent persister. Un seul patient a mentionné des douleurs au niveau des moyennes et grosses articulations pendant plusieurs mois de suivi, sans autre cause retrouvée que son infection à ZIKV ; lui et un autre patient ont mentionné la diminution de leur temps de sport ou une difficulté à la récupération sportive depuis l'infection. En général, la cotation de l'asthénie était déclarée comme relativement élevée pendant la durée des symptômes cliniques, auto-évaluée en moyenne à 29,2 (IC 95% : 21-37,4) sur une échelle de 100. Elle persistait à un niveau plus élevé que la normale pendant le deuxième mois, avant de retourner à son niveau de base. Dans notre étude, les paramètres suivants n'étaient pas impactés à moyen terme par le Zika : concentration, humeur, temps de travail, de sport et de sommeil, consommation de soins. La consommation de médicaments (majoritairement du paracétamol) revenait à un niveau stable dès le deuxième mois. Si un peu plus d'un tiers des patients a bénéficié de la prescription d'un arrêt de travail (deux jours en moyenne) au début des symptômes, il n'y a pas eu d'augmentation des arrêts de travail dans les mois suivants. Le score de qualité de vie SF12 montrait une baisse minime dans sa composante physique, avec un retour à la normale dès la fin de la troisième semaine. La douleur consistait en des myalgies, céphalées, arthralgies et lombalgies. Elle était évaluée de faible intensité par les patients lors de l'apparition des symptômes, en moyenne à 2,7 (IC 95% : 1,9-3,5) sur une échelle à 10, et diminuait rapidement pour revenir à un niveau de base dès J28. L'impact fonctionnel était limité et diminuait jusqu'à un état de base à J28. La composante mentale n'était pas modifiée par l'infection. Cette étude n'a donc pas retrouvé de complications ou d'altération de la qualité de vie persistant plus d'un mois dans l'infection par le virus Zika. En cela, le Zika a un impact clinique tardif plus limité que celui de la dengue, qui peut s'accompagner d'un syndrome de fatigue chronique dans 25% des cas (66), et nettement inférieur à celui du chikungunya dont on sait l'impact clinique général et locomoteur jusqu'à 6 ans après l'infection (29). En l'état actuel des connaissances et au vu de nos résultats, on peut écrire que le Zika n'entraîne pas de conséquences tardives pour des tableaux cliniques aigus non compliqués d'emblée.

Dans le cadre de l'exercice des médecins des forces, le Zika a donc posé et pose encore quelques questions d'ordre clinique, mais également de santé publique pour la collectivité militaire et au-delà. La formation initiale spécialisée et continue des médecins militaires comporte plusieurs heures de formation sur la prise en charge et la prévention des arboviroses, infections fréquentes chez les militaires en opérations extérieures et en outre-mer.

Tout d'abord, se pose la question de la prise en charge d'un syndrome algo-éruptif plus ou moins fébrile en zone d'endémie ou dans les 3 semaines qui suivent le retour. Le chevauchement des tableaux cliniques -déjà évoqué- expose à des erreurs de diagnostics dont les conséquences peuvent être préjudiciables au patient et à son entourage militaire et familial. La possibilité de co-infections vient complexifier la possibilité de discrimination clinique (47,48). Poser un diagnostic clinique de Zika par excès expose essentiellement à minimiser le suivi du fait de sa bénignité majoritaire et, par là-même, à méconnaître l'hypothèse de la dengue dont l'évolution à la défervescence thermique peut être défavorable, voire létale, en l'absence de traitement précoce par remplissage vasculaire approprié. C'est en effet entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour que peut s'installer la phase critique avec fuite capillaire, risque hypotensif et hémorragique. La recherche des signes cliniques d'alerte de la dengue grave doit être systématique pour orienter et traiter les patients, même en l'absence de confirmation diagnostique (67). C'est aussi dans les 4 semaines qui suivent un syndrome algo-fébrile compatible avec une arbovirose que le praticien doit s'attacher à dépister des petits signes neurologiques (faiblesse des membres inférieurs, fausse route alimentaire, paralysie faciale) qui peuvent révéler une évolution défavorable d'un Zika vers un syndrome de Guillain-Barré. La durée moyenne entre le début des symptômes cliniques et les premiers symptômes neurologiques est de l'ordre de 7 jours (IC95% 95 : 3-10), soit plus précoce que pour les SGB liés à un autre pathogène (37). Nous recommandons également d'explorer les réflexes ostéo-tendineux si la suspicion épidémiologique de Zika est plus forte. La réalisation d'un électrocardiogramme à la recherche d'une myocardite doit être faite en cas de douleur thoracique ou de dyspnée récente (23).

Du point de vue thérapeutique, la prise en charge des cas suspects d'arbovirose est assez univoque : examen physique répété, détection de la fuite capillaire à partir de 3^{ème} jour, hydratation renforcée, admission des cas complexes, éviction des médicaments hémorragipares est obligatoire jusqu'au 10^{ème} jour. Notre étude atteste que le Zika est une affection dont la prise en charge clinique est le plus souvent simple et peu coûteuse, s'appuyant sur des traitements symptomatiques et du repos.

L'absence de diagnostic biologique à ce stade est une situation commune pour les médecins des forces en centre médical des armées et sur le terrain du fait de la diffusion restreinte des tests de diagnostic rapide pour la dengue et le rendu différé des sérologies effectués sur papier buvard. Le contexte épidémique peut s'accompagner d'une restriction d'un accès immédiat aux outils diagnostiques que sont la sérologie et la biologie moléculaire. Les sérologies sont d'interprétation complexe en raison des réactions croisées entre les différents flavivirus (dont dengue et ZIKV) en co-circulation, et nécessitent des tests de séro-neutralisation peu disponibles. L'intérêt de la RT-PCR porte sur la possibilité d'un diagnostic précoce de la virémie dans les 5-7 premiers jours des symptômes, période à laquelle une transmission secondaire peut avoir lieu notamment par voie vectorielle, mais aussi sanguine, voire sexuelle.

Au plan militaire, l'expérience de l'anadémie de Zika chez des légionnaires infectés au Surinam et des cas observés dans les forces armées guyanaises atteste d'un faible impact opérationnel de cette infection sur les missions. Le médecin des forces qui est le conseiller du commandement peut donc le rassurer sur le maintien d'un bon niveau de la capacité opérationnelle immédiate et future. Cependant, la survenue de cas groupés avec fièvre, douleurs et diarrhée est possible du fait d'un taux d'attaque élevé des épidémies de Zika (68-70). Une telle anadémie peut perturber une mission en conditions dégradées comme en forêt profonde en Guyane. Toute fièvre, même modérée, peut favoriser la

survenue d'un coup de chaleur d'exercice en climat tropical. Le score RAPID 3 traduit les difficultés générées au début de l'infection : plus de 10% des patients déclaraient avoir une grande difficulté, voire être dans l'impossibilité d'accomplir au moins un des actes suivants : marcher trois kilomètres, participer à des sports ou loisirs qu'ils aiment, se baisser pour ramasser un objet, faire une bonne nuit de sommeil. Ces difficultés justifiaient durant l'étude la prescription d'arrêts de travail d'en moyenne deux jours, à 35,7% des patients. En revanche, le risque d'avoir une requête pour complication tardive au décours d'un Zika contracté en mission (maladie en service) paraît très faible ; à ce jour, aucun dossier d'ouverture de droits à pension n'a été déposé pour le Zika. Néanmoins, dans l'intérêt des militaires administrés, le médecin des forces est tenu de noter l'infection Zika dans le dossier du personnel.

Dans leur mission de prévention, les médecins d'unité insistent au quotidien sur la détection et la déclaration des cas suspects, la qualité de leur isolement contre les moustiques, et évidemment sur la lutte anti-vectorielle individuelle et collective dans les armées. Les mesures anti-vectorielles en zone à risque sont classiques : destruction des gîtes larvaires des moustiques (vieux pneus, drainage des gouttières...) par l'application de produits larvicides, pulvérisation d'insecticides, port de vêtements longs et amples la journée, moustiquaires de lit (imprégnées, sauf pour les enfants en bas âge qui pourraient les porter à la bouche) et moustiquaires aux fenêtres, utilisation de répulsifs cutanés et textiles, particulièrement à la tombée de la nuit. L'exemple de l'anadémie de Zika dans une unité du 3^e REI en retour de mission au Surinam a prouvé l'efficacité de ces mesures (35).

Si l'épidémie de Zika a finalement posé très peu de problèmes dans les forces armées (*stricto sensu*) en Guyane, elle a généré une grande émotion du fait de la présence des familles en lien avec la possibilité de transmission materno-foetale de ZIKV et l'incertitude sur les modalités de transmission par voie sexuelle. Le grand défi a été surtout la formation des soignants pour mieux communiquer sur la maladie vers le commandement, les militaires et leurs familles. Le Zika concerne pleinement les Armées, via le personnel féminin et les familles de militaires. Le surrisque de survenue de microcéphalie ou d'autres malformations nerveuses centrales ou oculaires en cas d'infection par le ZIKV dans les premiers mois de début de grossesse a rapidement été évoqué, confirmé (15) et médiatisé, générant des interrogations chez les familles de militaires avec projet d'enfants. Aucun sujet de notre cohorte n'était dans cette situation, mais il est certain que l'émotion générée dans la collectivité locale de défense et l'appréhension de transmettre le ZIKV par voie sexuelle ont contribué à une plus grande participation au protocole ZIFAG, y compris pour les prélèvements sanguins et génitaux tardifs (non traité dans ce travail de thèse). Près de 18 mois après le début de l'épidémie de Zika en Guyane, on sait qu'une excrétion du ZIKV est possible dans les voies génitales mâles et femelles jusqu'à 6 mois, sans certitude sur la durée de la contagiosité (26). De ce fait, le Zika vient alourdir le risque d'importation d'arbovirose en métropole en ajoutant le risque prolongé de transmission sexuelle au risque bien connu de transmission vectorielle par les *Aedes albopictus* présents dans un tiers des départements de métropole (71-73). A notre connaissance, aucune émergence d'arbovirus en France métropolitaine n'a été rattachée à l'infection d'un militaire de retour de mission à l'étranger ou en France d'outre-mer. Les militaires sont sensibilisés à ces risques, avec des recommandations de consultation rapide en cas de symptômes au retour de mission et l'information sur les précautions pour limiter la transmission sexuelle du Zika conformément aux recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (74). Pour les familles présentes en permanence en zone de transmission du virus Zika, il est recommandé de reporter une éventuelle grossesse tant que le risque infectieux perdure. L'impact pour les familles, qu'elle que soit leur situation géographique, est donc important en termes de contrainte

dans la vie de couple, et d'anxiété. Le virus Zika apparaît donc comme un élément supplémentaire de fragilisation des familles des militaires, à l'heure où les opérations Sentinelles et Barkhane les mettent déjà à rude épreuve.

Au retour de mission en zone infestée, la surveillance doit être poussée au minimum jusqu'à 7 jours après la fin de l'exposition : une étude portant sur 197 patients contaminés par piqûre de moustique retrouvait une durée moyenne d'incubation de 6,0 ou 6,4 jours selon la méthode utilisée (respectivement IC 95% : 5,7–7,0 et 5,2–6,8), avec des symptômes survenant dans 50% des cas avant la fin de la première semaine et dans 99% des cas avant la fin de la seconde (75). La durée de transmissibilité du virus par l'intermédiaire d'un moustique dépend de la durée de la virémie dans le sang capillaire. Celle-ci est en cours d'évaluation dans le cadre du versant biologique de l'étude ZIFAG. On peut déjà s'appuyer sur la durée de persistance de la virémie dans le sang veineux qui est évaluée en moyenne à 14 jours (IC 95% : 11-17) (26), pour proposer durant ces deux semaines un isolement sous moustiquaire imprégnée ou au moins une utilisation renforcée des répulsifs et une vigilance particulière des patients. Cependant la prévention ne sera jamais qu'incomplète en raison du pourcentage d'infection asymptomatiques. Selon une étude portant sur 4129 dons de sang testés par Rt-PCR, dont 76 étaient positifs au virus Zika, la proportion de patients asymptomatiques s'élève à 45,3% (76), ce qui concorde avec les 30% de cas asymptomatiques retrouvés lors de l'analyse systématique des 136 militaires du 3^e REI touchés par une épidémie : sur les 11 infectés retrouvés, 3 étaient asymptomatiques (35). La notion communément admise des 81% d'asymptomatiques reposant sur l'étude rétrospective de l'île de Yap apparaît donc surestimée (9).

V. CONCLUSION

Malgré les contraintes de mise en œuvre des études scientifiques lors de toute émergence, l'équipe multidisciplinaire du Service de Santé des Armées en Guyane a réussi à étudier la présentation clinique initiale et l'évolution à moyen terme de l'infection par le virus Zika chez les militaires français. Ceci devrait permettre une meilleure approche clinique en pratique de médecine générale, tant pour le diagnostic positif que pour le diagnostic différentiel en zone co-endémique pour d'autres arboviroses. Cette étude sur un petit effectif montre que si les signes cliniques sont plus présents qu'initialement décrit dans la littérature, la maladie n'en demeure pas moins bénigne et peu invalidante. Nous avons néanmoins observé une fréquence anormale d'aréflexies transitoires qui posent question sur le neurotropisme mais pour autant n'est pas du niveau de gravité des syndromes de Guillain-Barré. Le suivi des patients a montré une résolution relativement rapide des signes physiques, et une persistance de l'asthénie pour quelques semaines chez certains patients. Ceci permet de dire que l'impact professionnel et opérationnel de l'épidémie de Zika se situe bien en dessous de celui du chikungunya comme découvert dans les suites de l'épidémie de la Réunion de 2006. Quelques interrogations persistent sur la transmission au partenaire sexuel et le niveau de risque de transmission vectorielle par des militaires asymptomatiques au retour d'une région épidémique. Cette expérience scientifique de réponse à une émergence contribue sans aucun doute à consolider la préparation des forces à l'inattendue.

ANNEXES

Annexe 1 : examen clinique standardisé initial (recto):

<p>Etude descriptive prospective de la maladie à virus Zika Au sein de la communauté de défense des Forces Armées en Guyane - ZIFAG Examen clinique initial</p>

Numéro d'identification :

Nom :

Date de début des symptômes :

Date de description des symptômes:

Description des symptômes aigus = EXAMEN CLINIQUE EXHAUSTIF « EN SLIP », AVEC PRISE DE LA TEMPERATURE

Caractéristiques rhumatologiques								
Douleur articulaire Oui/Non (incluant les douleurs tendineuses)	épaule	coude	poignet	doigts	hanche	genou	cheville	orteils
	présence au moment du diagnostic : Oui/Non durée jusqu'à disparition en jours :							
Articulations gonflées O/N	épaule	coude	poignet	doigts	hanche	genou	cheville	orteils
	présence au moment du diagnostic : Oui/Non si non, durée en jours :							
Epanchement articulaire prouvé O/N	Epaule	coude	poignet	doigts	hanche	genou	cheville	orteils
	présence au moment du diagnostic : Oui/Non durée jusqu'à disparition en jours :							
Douleur axiale O/N	cervicale		dorsale		thoracique		lombo-sacrée	
	présence au moment du diagnostic : Oui/Non durée jusqu'à disparition en jours :							

Caractéristiques non rhumatologiques								
Température maximale	normale	38-38.9°C	>39°C	durée de la fièvre en jours :			frissons O/N	
Cutanée O/N	éruption O/N		type d'éruption (ex : érythème morbiliforme) :					
	visage	thorax	abdomen	dos	membres sup	membres inf	extrémités	
	élanthème O/N		conjonctivite O/N	prurit	purpura	hémorragie des muqueuses		
Epanchement séreux O/N	ascites	pleural	péricardique	œdème		gonflement des extrémités		
Adénopathie O/N	cervicale	axillaire	inguinale	autre localisation :				
Trouble neurologique O/N	céphalées	douleur rétro-orbitaire	polyradiculonévrite (syndrome de Guillain-Barré)	dysesthésies distales	absence de réflexes ostéo-tendineux O/N lesquels			
	confusion	convulsions	Babinski O/N	paresthésies distales	diminution de la force musculaire O/N précisez			
	si autres symptômes, précisez :							
Cardiaque ou pulmonaire O/N	douleur thoracique	signes d'insuffisance cardiaque	hypotension	choc réfractaire au remplissage		détresse respiratoire		
Troubles digestifs O/N	anorexie	dysgueusie	nausée	vomissement x1 // >1		douleur abdominale / contracture		
	diarrhée	hémorragie digestive		ictère		hépatomégalie > 2cm sous la ligne chondro-costale		
Autres signes O/N	malaise	myalgie	anémie	insuffisance rénale		hématurie		
	anxiété	syndrome dépressif	avortement spontané	transmission néonatale		microcéphalie congénitale (précisez le PC)		
	autre insuffisance d'organe :							

Classification par spécialiste : ZIKA non compliqué // Zika avec complication (syndrome de Guillain-Barré, microcéphalie congénitale, autre)

Annexe 2 : examen clinique standardisé initiale (verso)

Numéro d'identification :
Nom :

Informations personnelles			
Taille (m)	Poids (kg)		
Grossesse évolutive au moment de l'infection O/N	terme en mois	date prévue de fin de terme : ... / ... / ...	
Mode de vie dans les 3 mois précédents l'infection			
profession :	étudiant / actif / chômage / retraité		nb d'heures/semaine =
sport / activité physique :			nb d'heures/semaine =
sommeil :	normal	troubles modérés	troubles sévères
			durée moyenne = . heures
Consommation en soins dans les 12 derniers mois			
visite médicale	n =	psychiatrie / psychothérapie	n =
kinésithérapie	n =		
imagerie médicale	n =	arrêt de travail (AT) O/N	nb de jours d'AT au total =

Antécédents médicaux				
Antécédent confirmé d'infection dans les 10 dernières années				
Chikungunya	année	dengue	année	Zika
paludisme <i>P. falciparum</i>	année	paludisme non falciparum	année	année
Comorbidités				
diabète	insuffisance rénale chronique	insuffisance cardiaque	insuffisance respiratoire	cirrhose
hypertension	consommation excessive d'alcool	infection VIH	maladie hématologique	psoriasis
autre :				
Pathologies musculo-squelettiques				
polyarthrite rhumatoïde :	périphérique / axial	active / inactive	traitement en cours O/N	
spondylarthrite :	périphérique / axial	active / inactive	traitement en cours O/N	
goutte / chondrocalcinose :		active / inactive	traitement en cours O/N	
ostéoporose O/N :	antécédent de fracture ostéoporotique O/N		traitement en cours O/N	
tendinite chronique	localisation =	active / résolu	traitement en cours O/N	
syndrome canalair	carpien / autre	actif / résolu	traitement en cours O/N	
arthrose O/N				
autre :				
Troubles de l'humeur				
syndrome dépressif		actif / résolu	traitement en cours O/N	
trouble anxieux		actif / résolu	traitement en cours O/N	
intention suicidaire O/N	nb de tentatives de suicide =			
autre :				

Traitements (plus de 2 prises par semaine pendant plus de 3 semaines dans l'année)					
antalgiques	AINS (dont aspirine)	paracétamol	corticoïdes	opioïdes	autre :
immuno-modulateur/suppresseur	méthotrexate	hydroxy-chloroquine	biothérapies (anti-TNF...) précisez :		
psychotropes	anxiolytiques précisez :		antidépresseurs précisez :		
homéopathie O/N					
autre :					
kinésithérapie	localisation :				

Annexe 3 : examen clinique standardisé de suivi (recto)

Etude descriptive prospective de la maladie à virus Zika
Au sein de la communauté de défense des Forces Armées en Guyane - ZIFAG
 Questionnaire de suivi J15, J21, J28, M2, M3, M6, M9, M12

Numéro d'identification :

Nom :

Date de la visite :

Consultation (J15, J21, J28, M2, ...) :

Poids :

Grossesse O/N	date des dernières mensurations	périmètre crânien :	diamètre bipariétal (BIP) :	périmètre abdo :
terme ou DDR :	fœtales :	longueur fémorale :	longueur cranio-caudale :	

Consommation de soin et événements médicaux depuis la dernière consultation de suivi					
visite médicale	n =		précisez :		
visite chirurgicale	n =		précisez :		
psychiatrie / psychothérapie	n =		précisez :		
homéopathie	n =				arrêt de travail (AT) O/N nb de jours d'AT au total =
kinésithérapie	n =				
imagerie médicale	n =				
hospitalisation	nb de jours =		précisez :		
autre soin :					
rechutes cliniques ou complications de Zika :			autre infection :		autre événement :
Traitement dans les 3 dernières semaines					
antalgiques	AINS (dont aspirine)	paracétamol	corticoïdes	opioïdes	autre :
immuno-modulateur/suppresseur	méthotrexate	hydroxy-chloroquine	biothérapies (anti-TNF...) précisez :		
psychotropes	anxiolytiques précisez :		antidépresseurs précisez :		
homéopathie O/N	médecine alternative O/N précisez :				
autre thérapie chronique	précisez :				
kinésithérapie O/N	localisation :				
Activités de la vie courante des 3 dernières semaines					
travail :	nb d'heures/semaine =	inchangé	adaptation :		reduction
	changement en rapport avec Zika :				
sport / activité physique :	nb d'heures/semaine =	inchangé	adaptation :		reduction
	changement en rapport avec Zika :				
loisir :	nb d'heures/semaine =	inchangé	adaptation :		reduction
	changement en rapport avec Zika :				
sommeil :	nb d'heures/semaine =	inchangé	adaptation :		reduction
	changement en rapport avec Zika :				

Annexe 4: examen clinique standardisé de suivi (verso)

Numéro d'identification :

Date de la visite :

Consultation (J15, J21, J28, M2, ...):

Nom :

Evaluation Clinique = EXAMEN CLINIQUE EXHAUSTIF « EN SLIP », AVEC PRISE DE LA TEMPERATURE										
signes généraux	asthénie échelle 0-100 :		tristesse échelle 0-100 :		trouble de la concentration 0-100 :					
	sensation fébrile		céphalées		anorexie		malaise			
	nausée		dyspepsie		alopécie		éruption		urticaire	
autre :										
tendinopathie	épaule	coude	poignet	genou	cheville		tendon achilléen			
	en cours O/N		durée jusqu'à disparition en jours :							
arthralgie	épaule	coude	poignet	doigts	hanche	genou	cheville	orteils		
en cours O/N		si non, durée en jours :								
douleur axiale	cervicale		thoracique			lombosacrée				
en cours O/N		si non, durée en jours :								
raideur articulaire	périphérique / axiale									
épanchement	épaule	coude	poignet	doigts	hanche	genou	cheville	orteils		
articulaire prouvé		en cours O/N								
dysesthésies distales / paresthésies O/N précisez			diminution de la force musculaire O/N précisez							
neurologie	Babinski O/N			absence de réflexes ostéo-tendineux O/N lesquels						
	autre :									
Nouveau diagnostic de troubles musculo-squelettiques										
arthrite	monoarthrite clinique // synovite échographique				oligoarthrite (2-3)		polyarthrite (>3)			
	précisez :									
tendinopathie	tendinite	syndrome canalaire		rupture tendineuse		bursite				
	précisez :									
déconditionnement à l'effort :	activité normale			efforts de la vie quotidienne			alitement			
goutte (articulaire / périarticulaire)	fracture précisez :			autre :						
Nouveau diagnostic d'un trouble de l'humeur										
syndrome dépressif	traitement :									
anxiété	traitement :									
évènement social notable (licenciement, divorce, tentative de suicide...):							date :			

Autre :

Etude descriptive prospective de la maladie à virus Zika
Au sein de la communauté de défense des Forces Armées en Guyane - ZIFAAG

Fiche de suivi individuel

Nom :

Date de naissance :

Prénom :

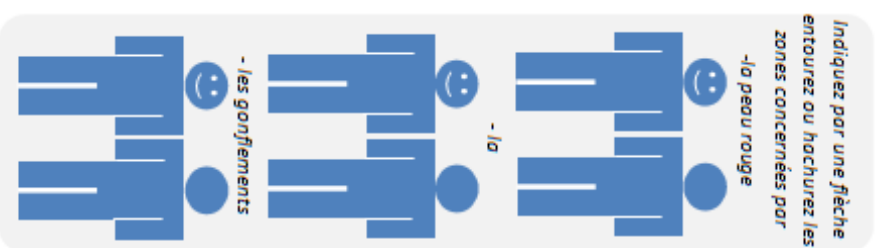
Date du début des signes :

METTRE LES DATES DANS LES CASES ET REMPLIR CHAQUE JOUR LE TABLEAU CLINIQUE, EN METTANT UNE CROIX DANS LES CASESCORRESPONDANTESAUX SYMPTOMES PRESENTS.

LES JOURS EN GRAS CORRESPONDENT AUX VISITES MEDICALES A HONORER = AMENER VOTRE FICHE A CETTE OCCASION POUR REMPLIR CES JOURS-LA PAR LE MEDECIN.

date	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J28	
température/notes/la																								
frisson																								
fatigue																								
mal de tête																								
douleur des yeux																								
diarrhée																								
vomissement																								
peau rouge																								
yeux rouges																								
grattage																								
douleur articulaire																								
gonflement articulaire																								
douleur de dos																								
douleur musculaire																								
faiblesse musculaire																								
trouble de la sensibilité																								
autre :																								
autre :																								
autre :																								
autre :																								

Commentaire libre



Annexe 6 : questionnaire de qualité de vie : RAPID 3 dont auto-évaluation de la douleur :

Numéro d'identification :

Date de la visite :

Consultation (J 0, J15, J28, M2, ...):

Nom :

Vie courante - score RAPID3 (auto-questionnaire)

(1 FN) Entourez LA case correspondant le mieux à votre capacité actuelle

Sur les 7 derniers jours, étiez-vous capable de :	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec une grande difficulté	Impossible
S'habiller soi-même, incluant lacets et boutons	0	1	2	3
Entrer et sortir du lit	0	1	2	3
Porter un verre plein à vos lèvres	0	1	2	3
Marcher dehors en terrain plat	0	1	2	3
Se laver et se rincer soi-même	0	1	2	3
Se baisser pour ramasser les objets au sol	0	1	2	3
Ouvrir ou fermer un robinet	0	1	2	3
Monter et descendre d'une voiture, d'un car, train, avion	0	1	2	3
Marcher 3 km	0	1	2	3
Participer à des loisirs ou sports que vous aimez	0	1	2	3
Faire une bonne nuit de sommeil (ne pas comptabiliser les points)	0	1,1	2,2	3,3
Gérer son anxiété ou sa nervosité (ne pas comptabiliser les points)	0	1,1	2,2	3,3
Gérer sa tristesse/mélancolie (ne pas comptabiliser les points)	0	1,1	2,2	3,3

(2 PN) Quel niveau de douleur avez-vous ressenti durant la semaine dernière en raison de votre état de santé ? Cocher l'indicateur correspondant au niveau de votre douleur (0 = pas de douleur / 10 = douleur maximale imaginable) :

0
 0.5
 1.0
 1.5
 2.0
 2.5
 3.0
 3.5
 4.0
 4.5
 5.0
 5.5
 6.0
 6.5
 7.0
 7.5
 8.0
 8.5
 9.0
 9.5
 10

(3 PTGE) En considérant toutes les manières par lesquelles votre condition de santé ou votre maladie peuvent vous affecter en ce moment, indiquez ci-dessous comment vous vous sentez (0 = très bien / 10 = très mal) :

0
 0.5
 1.0
 1.5
 2.0
 2.5
 3.0
 3.5
 4.0
 4.5
 5.0
 5.5
 6.0
 6.5
 7.0
 7.5
 8.0
 8.5
 9.0
 9.5
 10

1. FN (0-10):

1=0.5 16=5.3
 2=0.7 17=5.7
 3=1.0 18=6.0
 4=1.3 19=6.3
 5=1.7 20=6.7
 6=2.0 21=7.0
 7=2.3 22=7.3
 8=2.7 23=7.7
 9=3.0 24=8.0
 10=3.3 25=8.3
 11=3.7 26=8.7
 12=4.0 27=9.0
 13=4.3 28=9.3
 14=4.7 29=9.7
 15=5.0 30=10

2. FN (0-10):

3. PTGE (0-10):

RAPID3 (0-30)

Annexe 7 : perception d'un changement et score SF12

Numéro d'identification :

Nom :

Date de la visite :

Consultation (J 0, J15, J28, M2, ...) :

Perception d'un changement

Par rapport à la dernière visite, vous sentez que votre état est:

très aggravé / aggravé / identique / amélioré / très amélioré

Retour à la qualité de vie antérieure à l'infection ? O/N

Considérez-vous que l'altération de votre qualité de vie soit due à l'infection actuelle ? O/N

Qualité de vie - score SF-12 (auto-questionnaire)

Ce questionnaire vous interroge à propos de votre vision de votre santé. Cette information nous aidera à suivre votre ressenti et votre capacité à assurer vos activités quotidiennes. Répondez à chaque question en choisissant une seule réponse à chaque fois.

1/ De manière générale, diriez-vous que votre santé est :						
<i>excellente</i>	<i>très bonne</i>	<i>bonne</i>	<i>médiocre</i>	<i>mauvaise</i>		
Les questions suivantes concernent des activités que vous pourriez être amené à faire dans une journée type. Est-ce que votre état de santé vous limiterait durant ces activités ? Si oui, avec quelle intensité ?						
		Oui, très limité	Oui, un peu limité	Non, pas limité		
2/ Activités modérées comme mettre le couvert, passer l'aspirateur, jouer à la pétanque, au golf						
3/ Monter plusieurs étages						
Durant les 4 dernières semaines, avez-vous ressenti quelques problèmes, lors de votre travail ou d'une autre activité de la vie courante, due à votre état de santé physique ?						
4/ Réduction de la fréquence / de la quantité / du volume de l'activité			OUI	NON		
5/ Limitation dans le type de travail/activité			OUI	NON		
Durant les 4 dernières semaines, avez-vous ressenti quelques problèmes dans votre travail ou les activités de la vie courante, dû à un problème émotionnel (comme de la dépression ou de l'anxiété) ?						
6/ Réduction de la fréquence / de la quantité / du volume de l'activité			OUI	NON		
7/ Faire un travail ou une activité moins prudemment que d'habitude			OUI	NON		
8/ Durant les 4 dernières semaines, avec quelle intensité la douleur a-t-elle interféré avec votre travail habituel (que ce soit sur le lieu de travail ou chez vous) ?						
pas du tout		un petit peu	modérément	beaucoup	énormément	
Les prochaines questions vous interrogent sur comment vous vous êtes senti <u>durant les 4 dernières semaines</u> : Cocher la case la plus juste à chaque proposition. Combien de fois vous êtes-vous senti...						
	tout le temps	la plupart du temps	une bonne partie du temps	quelquefois	peu de fois	jamais
9/ ... calme et en paix ?						
10/ ... plein d'énergie ?						
11/ ... découragé et triste ?						
Durant les 4 dernières semaines, combien de fois votre état de santé physique et psychique a-t-il interféré avec votre vie sociale (comme rendre visite à un ami, équilibre relationnel ...) ?						
tout le temps		la plupart du temps	parfois	rarement	jamais	

Annexe 8 : accord du Comité de Protection des Personnes

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

AVIS

Collège technique Personnes qualifiées en recherche

Yves JAMMES
Jean-Christophe DUBUS (Pédiatre)
Jean GAUDART (méthodologiste)
Jean-Louis ROMETTE

Marc GAINIER
Patrice ROLL
Stéphane RANQUE (méthodologiste)
Stéphane BERDAH
Médecins généralistes
Gérard SPANO

Pharmaciens hospitaliers
Nicole ROATTINO
Pierre BERTAULT PERES

Infirmières
Dominique CHANAUD
Carine HAUCK

Collège social

Personnes qualifiées en éthique
Christine ASSAIANTE
Agnès BOYER-CHAMARD

Psychologues
Pierre DE ALCALA
Christian BOCCARDI

Travailleurs sociaux
Christine FAURE

Juristes

Jean-Pierre BINON
Anagrazia ALTAVILLA
Andrée MELLIET
Caroline BERLAND BENHAZM

Représentants d'associations et usagers
Françoise MOULARD
Marie-Odile MEYER

Le Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée I, agréé par arrêté ministériel en date du 12 juin 2012, constitué selon l'arrêté du Préfet de la Région Provence Alpes Côte d'Azur en date du 25 juin 2015,

en application du code de la santé publique et de la réglementation en vigueur relative aux recherches biomédicales ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique

ayant été saisi par un courrier du Service de Santé des Armées promoteur d'un dossier de recherche biomédicale intitulée :

« ETUDE DESCRIPTIVE PROSPECTIVE DE LA MALADIE A VIRUS ZIKA AU SEIN DE LA COMMUNAUTE DE DEFENSE DES FORCES ARMEES EN GUYANE (ZIFAG) »

Identifié sous le numéro ID RCB : 2016-A00394-47 dont l'investigateur (coordinateur) est M. le Médecin chef des Services Sébastien BRIOLANT

ayant, après vérification de la conformité réglementaire, enregistré ce dossier le **29 février 2016** sous la référence interne **16 31**

Lors de sa séance plénière du **17 février 2016** au cours de laquelle
Mesdames : A. BOYER-CHAMARD, D. CHANAUD, M-O MEYER, N. ROATTINO
Messieurs : P. DE ALCALA, J-C DUBUS, Y. JAMMES, S.RANQUE, P. ROLL

Après avoir entendu le rapporteur du collège technique, le rapporteur du collège social et l'avis du méthodologiste ont délibéré,

Le Comité ayant examiné le dossier de recherche ainsi constitué :

- Courrier de demande d'avis datée et signée du 29 février 2016
- Formulaire de demande d'autorisation datée et signée du 29 février 2016
- Autorisation d'action au nom du promoteur datée et signée du 26 février 2016
- Document additionnel daté et signé du 29 février 2016
- Protocole de recherche version 3 du 23 février 2016
- Résumé de la recherche version 3.0 du 23 février 2016
- Notice d'information version 1 du 25 janvier 2016
- Formulaire de consentement version 1 du 25 janvier 2016
- Indemnisation des conséquences dommageables d'une recherche biomédicale pour les personnes qui s'y prêtent - Document datée du 26 février 2016
- Liste des investigateurs et CVs afférents

Hôpital Sainte Marguerite
270 Bd Sainte-Marguerite 13274 MARSEILLE
Tél. : 04.91.74.42.56 - Fax : 04.91.74.42.25 - E-mail : cppsudmed1@gmail.com
Site Internet : <http://www.cppsudmediterraneel.fr>

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

a émis un **AVIS FAVORABLE**

à la mise en œuvre de cette recherche biomédicale, considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, étaient réunies.



Pr Yves JAMMES

Annexe 9 : Autorisation ANSM

05/04/2016 11:38 +33155873402

ANSM/INFHEP

PAGE 01/01



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 05 AVR. 2016

Identifiants de l'essai clinique					
Titre	Etude descriptive prospective de la maladie à virus Zika au sein de la communauté de défense des Forces Armées en Guyane - ZIFAG				
Promoteur	Direction centrale du Service de Santé des Armées		Réf. CPP	Non disponible	
Réf. Promoteur	2016RC10 ZIFAG	N° ID RCB	2016-A00394-47	Réf. ANSM	160330B-41
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)			
ANSM / Direction Produit INFHEP/ Equipe Equipe maladies infectieuses		François THIBALT, Direction centrale du Service de Santé des Armées 01 41 93 26 87			
Dossier suivi par : Joanna Guirao Tél : 33 (0) 1 55 87 38 09 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 42 Mel : joanna.guirao@ansm.sante.fr		Fax			01 60 84 21 61
CPP destinataire en copie Sud-Méditerranée I (Marseille 1)		Fax	04.91.74.42.25	Code 12	

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

La chef produits maladies infectieuses
Direction des médicaments antimicrobiens, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie, maladies métaboliques rares

Nathalie MORGENSZTEJN

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Ansm pour information : **MSI/ Réf ANSM du dossier**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/ Réf ANSM du dossier**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe MALINF au : 33 (0) 1 55 87 34 04.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

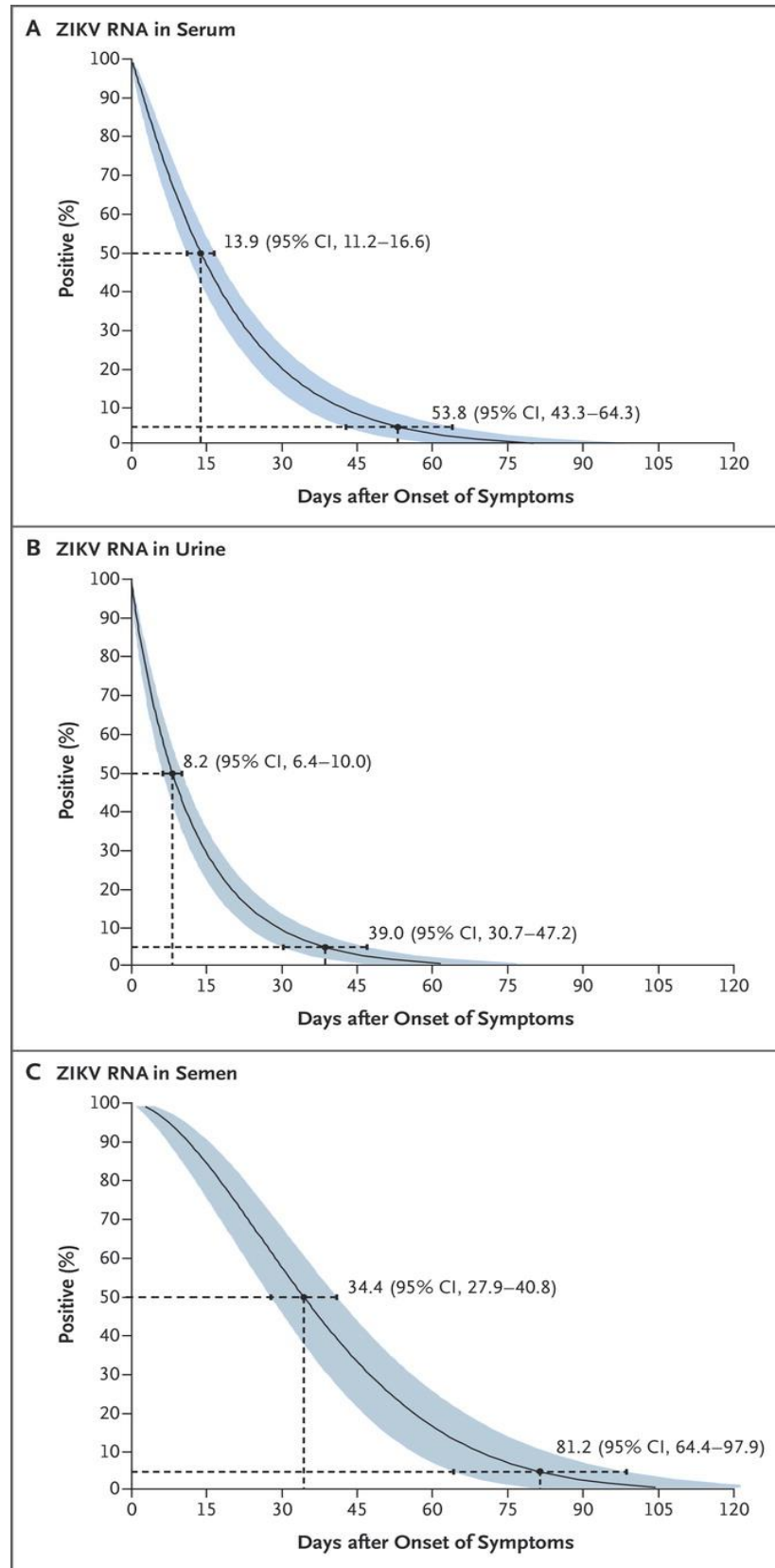
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

code : Q16CDOC004 v01

Page 1 sur 1

Annexe 11 : Durée de la clairance de l'ARN du virus Zika dans le sérum, l'urine et le sperme (Figure extraite de *Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Preliminary Report*, Gabriela Paz-Bailey et al.)



Annexe 12 : description d'infection à ZIKV dans la littérature (case-reports)

article	commentaire	nombre de cas symptomatiques avec données exploitables selon les différents symptômes / n° patient si case report																								
		rash	fièvre	arthralgie/arthrite	arthrite (distinguee des arthralgies)	céphalées	conjonctivite/ hyperémie conjonctivale	pharyngite	ADP	myalgies	asthénie	prurit	douleur rétro-orbitaire	diarrhée	prostration	oedèmes	anorexie	lombalgies	photophobie	nausées/vomissements	saignement/pétéchies/éruption	aphte	paresthésie	frissons	douleur abdominale	
A series of Zika virus cases imported into the UK 2016: Comparative epidemiological and clinical features	case report: 5 cas	1	1	1	1	1																				
		2	1	1	1																					
		3	1	1	1		1																			
		4	1	1	1			1																		
		5	1	1	1	1	1		1																	
Seven Cases of Zika Virus Infection in South Florida	case report: 7 cas	1	1	1	nr																					
		2	1	1	1	nr					1															
		3	1	1	1	nr	1				1															
		4	1	1	1	nr	1						1													
		5	1	1	1	nr		1																		
		6	1	1	1	nr		1					1													
		7	1	1	1	nr							1													
Cutaneous Eruption in a U.S. Woman with Locally Acquired Zika Virus Infection	case report: 1 cas	1	1	1	nr			1		1		1									1					
													1													
Clinical and laboratory profile of Zika virus infection in dengue suspected patients: A case series	case report, parmi patients suspects de dengue : 13 cas	1	1	1	nr	1				1			1													
		2	1	1	nr	1				1			1													
		3	1	1	nr	1				1			1									1				
		4	1	1	nr	1				1			1													
		5	1	1	nr	nr				1				1								1				
		6	1	1	nr	nr				1												1				
		7	1	1	1	nr				1																
		8	1	1	nr	nr				1																
		9	1	1	nr	nr	1			1				1												
		10	1	1	1	nr	1			1			1													
		11	1	1	nr	nr	1			1				1												
		12	1	1	nr	nr	1			1													1			
		13	1	1	nr	nr	1			1																0

Annexe 12 bis : description d'infection à ZIKV dans la littérature

article	commentaire	nombre de cas symptomatiques avec données exploitables selon les différents symptômes / n° patient si case report	rash	fièvre	arthralgie/artrite	arthrite (distingüées des arthralgies)	céphalées	conjonctivite/hyperhémie	pharyngite	ADP	myalgies	asthénie	prurit	douleur rétro-orbitaire	diarrhée	prostration	oedèmes	anorexie	lombalgies	photophobie	nausées/vomissements	saignement/pétéchies/éranthème	aphte	paresthésie	frissons	douleur abdominale
Clinical Manifestations of Zika Virus Infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015	rétrospectif, non systématique	57	56	38	46	13	38	22			28	nr	32	23	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Outbreak of Zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological, and clinical analysis	prospectif systématique	149	139	118	34	nr	35	35	nr	63	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia	rétrospectif, sur une population atteinte de Syndrome de Guillain Barré (total = 68), avec 17 infections confirmées, 18 probables, 33 suspectées	66	40	47	15	nr	23	17	nr	23	nr	nr	nr	6	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Infection à Virus Zika (Médecine et Santé Tropicales, de Laval)	revue de la littérature, publié en avril 2016	280	258	125	173	nr	157	149	44	79	144	57	169	113	42	97	75	62	61	59	40	3	27	49	35	35
http://ins.santepubliquefrance.fr/be/2016/20-21/pdf/2016_20-21_3.pdf BEH bilan épidémie Zika en Polynésie fr	surveillance épidémiologique, pas de méthodologie systématique	297	276	214	193	nr	137	187	?	45	131	232	nr	50	?	nr	140	nr	nr	nr	nr	?	nr	nr	nr	nr
Local Transmission of Zika Virus – Puerto Rico, November 23, 2015–January 28, 2016	surveillance épidémiologique, pas de méthodologie systématique ("Clinicians in Puerto Rico should report all patients with fever, joint pain, rash, or conjunctivitis")	30	23	22	22	nr	19	8	12	nr	23	nr	nr	20	7	nr	nr	nr	nr	nr	10	nr	nr	20	nr	
Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics	données prospectives	138	65	90	96		95	74	45	55	86	nr	110	74	34	108	31	56	74	56	36	42	nr	61	31	31
Dengue-like illness in Pernambuco, Brazil, Revealed a Cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue Virus	observationnel, longitudinal, 77 cas avec symptômes d'arbovirus recrutés, puis diagnostic biologique	31	26	20	20	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Type 1.			32			nr	nr	18	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus.	rétrospectif, 37 patients au total, données non disponibles pour tous.	35 22 35 34 30 31 27 26 17 17 17	32 28	28	21	nr	27	nr	nr	20	nr	nr	nr	13	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	2
total : 1078 patients dont 26 case re ports	somme des cas présentant le symptôme	929	727	633	633	14	543	514	104	180	532	290	315	297	92	205	246	118	135	115	96	3	27	131	68	
total patient ayant données exploitables selon les symptômes (tous les cas re ports systématiquement pris en compte pour chaque symptôme)		1078	1078	1078	1078	83	1047	1047	441	708	1047	669	501	832	540	444	741	444	444	444	485	306	306	500	481	
%	%	86,2	67,4	58,7	16,9	16,9	51,9	49,1	23,6	25,4	50,8	43,3	62,9	35,7	17,0	46,2	33,2	26,6	30,4	25,9	19,8	1,0	8,8	26,2	14,1	

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Grippe aviaire A(H5N1) affectant l'homme et les volailles au Viet Nam [Internet]. WHO. [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/don/2004_01_13/fr/
2. Ebola Virus Disease in West Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *N Engl J Med*. 16 oct 2014;371(16):1481-95.
3. WHO | Dengue and severe dengue [Internet]. WHO. [cité 9 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
4. Gubler DJ. The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 oct 2007;45(8):1039-46.
5. Chikungunya--coming to America. *Lancet Lond Engl*. 8 févr 2014;383(9916):488.
6. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ*. 1 sept 2016;94(9):675-86C.
7. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQN, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife*. 30 juin 2015;4:e08347.
8. Dick GW, Haddow AJ, Kitchen SF. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509-520.
9. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. juin 2009;360(24):2536-43.
10. Simpson DI. ZIKA VIRUS INFECTION IN MAN. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. juill 1964;58:335-8.
11. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arthropod-borne+viral+infections+of+man+in+Nigeria>
12. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman null, Triwibowo null. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981;75(3):389-93.
13. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis*. févr 2012;18(2):349-51.
14. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016 Febr 29.
15. Brasil P, Pereira JPJ, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. décembre 2016;375(24):2321-34.
16. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016 Doi 10.1016/S0140-6736(16)00651-6.

17. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. mai 2016;374(20):1981-7.
18. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016 March 3.
19. Rozé B, Najjioullah F, Signate A, Apetse K, Brouste Y, Gourgoudou S, et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 21 avr 2016;21(16).
20. Carteaux G. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016.
21. Furtado JM, Espósito DL, Klein TM, Teixeira-Pinto T, da Fonseca BA. Uveitis Associated with Zika Virus Infection. *N Engl J Med*. 22 juin 2016;375(4):394-6.
22. Chraïbi S, Najjioullah F, Bourdin C, Pegliasco J, Deligny C, Résière D, et al. Two cases of thrombocytopenic purpura at onset of Zika virus infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. oct 2016;83:61-2.
23. Aletti M, Lecoules S, Kanczuga V, Soler C, Maquart M, Simon F, et al. Transient myocarditis associated with acute Zika virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 10 déc 2016;
24. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*. févr 2014;8(2):e2681.
25. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Le Guillou-Guillemette H, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *The Lancet*. 387(10037):2501.
26. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Preliminary Report. *N Engl J Med*. février 2017;0(0):null.
27. Garcia E, Yactayo S, Nishino K, Millot V, Perea W, Briand S. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations. *Organisation Mondiale de la Santé, Relevé épidémiologique hebdomadaire*, No 7, 2016, 91, 73–88. FÉVRIER 2016;
28. d'Aubigny H, Labrousse T, Martinez-Lorenzi E, André N, Barthes N, Le Flem F-X, et al. La recherche biomédicale en médecine des forces — Exemple de l'étude de l'infection par le virus Zika. *Médecine et Armées*. 2017;153.
29. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin Microbiol Infect*. 1 juill 2015;21(7):688-93.
30. D'Ortenzio E. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *N Engl J Med* April 2016.
31. Ware J, Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;(34):220-33.

32. Hemingway H, Stafford M, Stansfeld S, Shipley M, Marmot M. Is the SF-36 a valid measure of change in population health? Results from the Whitehall II Study. *BMJ*. 15 nov 1997;315(7118):1273-9.
33. Soumahoro M-K, Gérardin P, Boëlle P-Y, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact of Chikungunya Virus Infection on Health Status and Quality of Life: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* [Internet]. 11 nov 2009 [cité 15 oct 2016];4(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771894/>
34. Pincus T. A multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for all patients with rheumatic diseases to complete at all visits in standard clinical care. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(2):150-60.
35. de Laval F, Matheus S, Maquart M, Yvrard E, Barthes N, Combes C, et al. Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *The Lancet*. août 2016;388(10047):868.
36. Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, Zogbi HE, Calvet GA, Souza RV de, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *The Lancet*. 2 avr 2016;387(10026):1482.
37. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med*. 20 oct 2016;375(16):1513-23.
38. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. avril 2016;374(16):1595-6.
39. Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Souza TML, Parreira V, Wittlin BB, Durovni B, et al. Clinical Manifestations of Zika Virus Infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. juill 2016;22(7):1318-20.
40. Maria AT, Maquart M, Makinson A, Flusin O, Segondy M, Leparç-Goffart I, et al. Zika virus infections in three travellers returning from South America and the Caribbean respectively, to Montpellier, France, December 2015 to January 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016;21(6).
41. Meltzer E, Leshem E, Lustig Y, Gottesman G, Schwartz E. The Clinical Spectrum of Zika Virus in Returning Travelers. *Am J Med*. 1 oct 2016;129(10):1126-30.
42. Ho ZJM, Hapuarachchi HC, Barkham T, Chow A, Ng LC, Lee JMV, et al. Outbreak of Zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological, and clinical analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 17 mai 2017 [cité 1 juill 2017];0(0). Disponible sur: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30249-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30249-9/abstract)
43. de Laval F, Leparç-Goffart I, Meynard J-B, Daubigny H, Simon F, Briolant S. Zika virus infections. *Med Sante Trop*. 1 mai 2016;26(2):145-50.
44. 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 - 2016_20-21_3.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/20-21/pdf/2016_20-21_3.pdf

45. Thomas DL, Sharp TM, Torres J, Armstrong PA, Munoz-Jordan J, Ryff KR, et al. Local Transmission of Zika Virus--Puerto Rico, November 23, 2015-January 28, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 19 févr 2016;65(6):154-8.
46. Braga JU, Bressan C, Dalvi APR, Calvet GA, Daumas RP, Rodrigues N, et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. *PLOS ONE.* juin 2017;12(6):e0179725.
47. Pessôa R, Patriota JV, Lourdes de Souza M de, Felix AC, Mamede N, Sanabani SS. Investigation Into an Outbreak of Dengue-like Illness in Pernambuco, Brazil, Revealed a Cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue Virus Type 1. *Medicine (Baltimore).* mars 2016;95(12):e3201.
48. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 déc 2016;63(12):1584-90.
49. Wong N, Ahmed A, Ahmed O, Elsanousi F, Veater J, Osborne J, et al. A series of Zika virus cases imported into the UK 2016: Comparative epidemiological and clinical features. *J Infect.* 23 mars 2017;
50. Khawar W, Bromberg R, Moor M, Lyubynska N, Mahmoudi H. Seven Cases of Zika Virus Infection in South Florida. *Cureus [Internet].* [cité 5 mai 2017];9(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392035/>
51. Chen L, Hafeez F, Curry CL, Elgart G. Cutaneous Eruption in a U.S. Woman with Locally Acquired Zika Virus Infection. *N Engl J Med.* 26 2017;376(4):400-1.
52. Fernanda Estofolete C, Terzian ACB, Parreira R, Esteves A, Hardman L, Greque GV, et al. Clinical and laboratory profile of Zika virus infection in dengue suspected patients: A case series. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* août 2016;81:25-30.
53. Li J, Chong CY, Tan NW, Yung CF, Tee NW, Thoon KC. Characteristics of Zika Virus Disease in Children: Clinical, Hematological, and Virological Findings from an Outbreak in Singapore. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2017;64(10):1445-8.
54. Paniz-Mondolfi AE, Rodriguez-Morales AJ, Blohm G, Marquez M, Villamil-Gomez WE. ChikDenMaZika Syndrome: the challenge of diagnosing arboviral infections in the midst of concurrent epidemics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 22 juill 2016;15(1):42.
55. Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gómez WE, Franco-Paredes C. The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. *Travel Med Infect Dis.* juin 2016;14(3):177-9.
56. Thiberville S-D, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e2004.
57. Schaller A, Moulin E, Cherpillod P, Kaiser L, De Vallière S, Boillat-Blanco N. [Emerging arboviruses]. *Rev Med Suisse.* 4 mai 2016;12(517):889-94.
58. Araúz D, De Urriola L, Jones J, Castillo M, Martínez A, Murillo E, et al. Febrile or Exanthematous Illness Associated with Zika, Dengue, and Chikungunya Viruses, Panama. *Emerg Infect Dis.* août 2016;22(8):1515-7.

59. Zika Virus Disease and Zika Virus Infection | 2016 Case Definition, Approved June 2016 [Internet]. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: /nndss/conditions/zika/case-definition/2016/06/
60. WHO | Zika virus disease [Internet]. WHO. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en/>
61. Interim case definition for surveillance of Zika virus infection [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/zika-virus-infection/surveillance-and-disease-data/case-definition>
62. Sanchez JD. PAHO WHO | Zika Resources: Case Definitions [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11117:zika-resources-case-definitions-&catid=8424:contents&Itemid=41532&lang=en
63. Chow A, Ho H, Win M-K, Leo Y-S. Assessing Sensitivity and Specificity of Surveillance Case Definitions for Zika Virus Disease. *Emerg Infect Dis.* avr 2017;23(4):677-9.
64. ACOMPANHAMENTO DO PROGRAMA DE CONTROLE DA DENGUE - Nota-Informativa-zika.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/07/Nota-Informativa-zika.pdf>
65. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin J-P, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. *Medicine (Baltimore).* juill 2012;91(4):212-9.
66. Seet RCS, Quek AML, Lim ECH. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* janv 2007;38(1):1-6.
67. DHF_guidelines_COVER.indd - dengue-diagnosis.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
68. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 1 oct 2014;20(10):O595-6.
69. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* juin 2014;20(6):1085-6.
70. Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Roche C, et al. Zika Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis.* avr 2017;23(4):669-72.
71. Medlock JM, Hansford KM, Schaffner F, Versteirt V, Hendrickx G, Zeller H, et al. A Review of the Invasive Mosquitoes in Europe: Ecology, Public Health Risks, and Control Options. *Vector Borne Zoonotic Dis.* juin 2012;12(6):435-47.
72. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis.* oct 2013;11(5):274-84.
73. Akiner MM, Demirci B, Babuadze G, Robert V, Schaffner F. Spread of the Invasive Mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Black Sea Region Increases Risk of Chikungunya, Dengue, and Zika Outbreaks in Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* avr 2016;10(4):e0004664.

74. HCSP. Prévention de la transmission sexuelle du virus Zika - Actualisation [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 juin [cité 8 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=565>
75. Al ERK-L et. Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease - Volume 23, Number 5—May 2017 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. [cité 5 mai 2017]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/5/16-1715_article
76. Gallian P, Cabié A, Richard P, Paturel L, Charrel RN, Pastorino B, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. Blood. 12 janv 2017;129(2):263-6.

GLOSSAIRE

SSA : Service de Santé des Armées

DIASS : Direction interarmées du Service de Santé

ZIKV : virus Zika

DENV : virus de la dengue

CHIKV : virus du chikungunya

CDC : Center for Disease Control and Prevention

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CEPCM : Centre Européen pour la prévention et le Contrôle des maladies

PAHO : Pan American Health Organization

SGB : syndrome de Guillain-Barré

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

FAG : Forces Armées en Guyane

3^e REI : 3^e régiment étranger d'infanterie

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction

RESUME :

INTRODUCTION :

Le virus Zika (ZIKV) est une des émergences du XXI^e siècle. Transmis par piqûre de moustique mis aussi par voie sexuelle, il était, jusqu'en 2007, seulement connu pour causer un syndrome dengue-like bénin. Son expansion a révélé l'existence de complications à type de syndrome de Guillain-Barré et de malformations fœtales. Les conséquences à moyen terme d'une infection bénigne à ZIKV sont ignorées. La discrimination clinique entre les virus de la dengue, du chikungunya et du Zika, souvent en situation de co-endémie, est difficile et nécessite une connaissance précise des symptômes. Cette thèse, qui s'inscrit dans le projet de recherche ZIFAG, a pour but d'établir une description clinique de l'infection à ZIKV, et de déterminer si elle comporte une phase chronique et si elle cause à moyen terme une altération de la qualité de vie.

MATERIEL ET METHODE :

ZIFAG est une étude descriptive longitudinale des cas incidents d'infection au virus Zika au sein de la communauté de défense en Guyane. Les patients ont été suivis pendant trois mois à un an. L'inclusion (du 01/03/16 au 01/03/17) concernait les patients majeurs présentant un exanthème, hormis les femmes enceintes. L'infection à ZIKV devait être confirmée par RT-PCR. Les données cliniques étaient recueillies d'après un examen standardisé, et par une auto-description quotidienne des symptômes pendant le premier mois. La qualité de vie était évaluée par auto-questionnaire (échelles analogiques, RAPID 3 et SF12).

RESULTATS :

Quarante-neuf patients ont été inclus. Les principaux symptômes, avec leurs durées et intervalles de confiance (IC) à 95%, étaient : l'exanthème (100%), 12 jours (IC 10-15) ; l'asthénie (84%, IC 74-95), 19 jours (IC 16-23) ; les céphalées (80%, IC 68-92), 9 jours (IC 6-12) ; le prurit (73%, IC 66-86), 6 jours (IC 4-8) ; la conjonctivite (64%, IC 50-78), 9 jours (IC 6-12), la fièvre (62%, IC 48-76), 3 jours (IC 2-4) ; les arthralgies (60%, IC 46-74), 9 jours (IC 5-12). Seize patients (33%, IC 18-47) étaient concernés par des aréflexies réversibles. Seul un patient (2%) a présenté des symptômes chroniques (arthralgies). Du score SF-12, seule la composante physique était altérée, faiblement. Tous les paramètres de qualité de vie revenaient à un niveau stable dès le deuxième mois au plus tard, et l'impact fonctionnel était faible. Aucune complication n'a été retrouvée.

CONCLUSION :

Dans sa forme habituelle, l'infection par le ZIKV n'a qu'un impact très limité sur la santé des patients. Le syndrome dengue-like durent deux à trois semaines. Les hypo- ou aréflexies sont fréquentes, et témoignent du neurotropisme du virus. Seules les arthralgies semblent pouvoir se prolonger dans de rares cas, ainsi que l'asthénie durant quelques semaines. Il n'existe pas d'altération de la qualité de vie à moyen terme. Une étude comparative et à plus grande échelle serait nécessaire pour préciser la prévalence des signes neurologiques (paresthésies, aréflexies, diminution de la force) et leurs valeurs prédictives de complications.

MOTS-CLEFS : Zika, Guyane, descriptif, clinique, médecine générale, aréflexie

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »