



HAL
open science

Stratégies innovantes de lutte anti-Zika

Juliette Ruby

► **To cite this version:**

Juliette Ruby. Stratégies innovantes de lutte anti-Zika. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01989291

HAL Id: dumas-01989291

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01989291>

Submitted on 22 Jan 2019

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.

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le Lundi 11 Septembre 2017

Par **Juliette RUBY**

**STRATÉGIES INNOVANTES DE LUTTE
ANTI-ZIKA**

JURY

Président :

Docteur François HELLE, MCU, Université de Picardie Jules Verne

Membres :

Docteur Anne GOFFARD, MCU-PH, Université Lille 2

Docteur Etienne BROCHOT, MCU-PH, Université de Picardie Jules Verne

Docteur Gilles DUVERLIE, PU-PH, Université de Picardie Jules Verne

Thèse n° 3155

REMERCIEMENTS

À Monsieur François HELLE, maître de conférences, pour l'aide qu'il m'a apportée et sa disponibilité à mon égard dans l'encadrement de ce travail. Merci d'avoir accepté la direction de cette Thèse et la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

À Monsieur Etienne BROCHOT, maître de conférences et pharmacien praticien hospitalier, pour avoir manifesté de l'intérêt pour mon travail, et avoir répondu positivement à ma demande de participer à ce jury.

À Monsieur le professeur Gilles DUVERLIE, doyen de la Faculté de Pharmacie d'Amiens et pharmacien praticien hospitalier ; ainsi qu'à Madame Anne GOFFARD, maître de conférences et médecin praticien hospitalier, qui me font l'honneur de participer à mon jury de Thèse.

À mes parents, pour leur soutien indéfectible, leur amour et leur patience.

À mes amis, pour tous les bons moments passés en leur compagnie et ceux à venir ! Merci pour vos encouragements et votre optimisme.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	i
SOMMAIRE	ii
LISTE DES FIGURES	iv
ABRÉVIATIONS	vi
INTRODUCTION	1
PARTIE I : PRÉSENTATION DU VIRUS ZIKA	2
1. Classification et Structure	2
2. Épidémiologie	4
3. Modes de transmission	6
3.1. Transmission vectorielle	6
3.1.1. Cycle de vie des moustiques	6
3.1.2. Cycle du virus chez le moustique	7
3.1.3. Caractéristiques des principaux vecteurs du Zika	8
3.2. Transmission sexuelle	9
3.3. Transmission verticale : de la mère à l'enfant.....	10
3.4. Transmission percutanée.....	11
4. Symptômes et prise en charge	12
5. Complications	14
5.1. Microcéphalies chez les fœtus et nouveau-nés.....	14
5.2. Syndrome de Guillain-Barré	17
5.3. Autres complications	18
6. Diagnostic	20
6.1. Diagnostic clinique et différentiel	20
6.2. Méthodes actuelles de diagnostic virologique	21
6.2.1. Diagnostic direct : détection de l'ARN du virus Zika (RT-PCR).....	21
6.2.2. Diagnostic indirect : détection des anticorps anti-Zika (ELISA, immunofluorescence)	22
7. Mesures de prévention individuelles et collectives	22
7.1. Lutte antivectorielle (LAV).....	22
7.1.1. Lutte écologique.....	23
7.1.2. Lutte larvicide.....	24
7.1.3. Lutte adulticide	25
7.2. Protection chez l'Homme	26
7.2.1. Protection physique	27
7.2.2. Protection chimique.....	27
PARTIE II : STRATÉGIES INNOVANTES DE LUTTE ANTI-ZIKA	30
1. Candidats vaccins	30
1.1. Isolement d'anticorps anti-Zika	30
1.2. Candidats vaccins testés chez le singe.....	31
2. Outils de diagnostic	32
2.1. Test de détection développé par Tanaka	32
2.2. Test de détection « Point of Care » (RT-LAMP)	34
3. Techniques de contrôle des vecteurs	36
3.1. Moustiques génétiquement modifiés.....	37
3.2. Wolbachia	38
CONCLUSION GÉNÉRALE	43
BIBLIOGRAPHIE	44

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organisation génomique du virus Zika	2
Figure 2 : Structure du virus Zika	3
Figure 3 : Structure des protéines E et M du virus Zika (A : dimère E-E et B : dimère E-M) ..	3
Figure 4 : Cycle de vie du moustique	6
Figure 5 : Cycle du virus chez le moustique.....	7
Figure 6 : Photo d'un moustique <i>Aedes aegypti</i>	8
Figure 7 : Photo d'un moustique <i>Aedes albopictus</i>	9
Figure 8 : Transmission materno-foetale du virus Zika au cours du 1er trimestre de grossesse	11
Figure 9 : Exanthème provoqué par le virus Zika.....	12
Figure 10 : Hyperhémie conjonctivale due au virus Zika.....	13
Figure 11 : Comparaison des symptômes des virus de la Dengue, du Chikungunya et du Zika	13
Figure 12 : Courbe de croissance du périmètre crânien (PC)	14
Figure 13 : Comparaison d'un nouveau-né avec microcéphalie (à gauche) et sans microcéphalie (à droite)	15
Figure 14 : Nouveau-né atteint de microcéphalie	16
Figure 15 : Syndrome de Guillain-Barré	17
Figure 16 : Nouveaux-nés atteints d'arthrogrypose	20
Figure 17 : Cinétique de l'infection par le virus Zika	21
Figure 18 : Soucoupe contenant de l'eau, susceptible d'être un gîte larvaire de moustiques <i>Aedes</i>	23
Figure 19 : Pneus usagés pouvant contenir de l'eau, favorable au développement de larves d' <i>Aedes</i>	24
Figure 20 : Pulvérisations spatiales d'insecticides, au nébulisateur à dos.....	26
Figure 21 : Serpentin fumigène sur son support	29

Figure 22 : Représentation schématique d'un test d'immunochromatographie.....	33
Figure 23 : Bandelettes du test de détection du virus Zika (résultat négatif à gauche et positif à droite).....	33
Figure 24 : Schéma de la cuve utilisée pour le système de détection du virus Zika.....	35
Figure 25 : Puce microfluidique utilisée pour le système de détection du virus Zika.....	35
Figure 26 : Réacteurs d'amplification isotherme avant (A) et après (B) incubation pendant 40 minutes dans la cuve chauffée	36
Figure 27 : Effets de la bactérie Wolbachia sur la prévalence du virus Zika	39
Figure 28 : Taux d'infection, de dissémination et de transmission des moustiques (COL) _w Mel et WT infectés par voie orale avec du virus Zika (4,74 log ₁₀ PFU/ml)	40
Figure 29 : Taux d'infection, de dissémination et de transmission des moustiques (COL) _w Mel et WT infectés par voie orale avec du virus Zika (6,02 log ₁₀ PFU/ml)	41
Figure 30 : Taux d'infection, de dissémination et de transmission des moustiques (COL) _w Mel et WT infectés par voie orale avec du virus Zika (8,00 log ₁₀ PFU/ml)	42

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ARN : Acide ribonucléique

Bs : Bacillus sphaericus

Bti : Bacillus thuringiensis israelensis

CDC : Centers for Disease Control and Prevention (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies)

ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Dosage immuno-enzymatique sur support solide)

FDA : Food and Drug Administration (Agence américaine des aliments et des médicaments)

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IgG/IgM : Immunoglobulines de type G/Immunoglobulines de type M

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LAMP : Loop-mediated isothermal amplification (amplification isotherme)

LAV : Lutte antivectorielle

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MCRU : Cayman Mosquito Research and Control Unit (Unité de recherche et de contrôle des moustiques, des îles Caïmans)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCM : Phase Change Material (Matériau à changement de phase)

PFU : Plaque-Forming Unit (Unité Formant Plaque)

PIV : Vaccin inactivé purifié

RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction (Transcriptase inverse – Amplification génique par polymérisation en chaîne)

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SNC : Système Nerveux Central

TCID : Tissue Culture Infectious Dose

USA : United States of America (États-Unis d'Amérique)

ZIKV : Virus Zika

INTRODUCTION

Le virus Zika a été déclaré comme étant une urgence de santé publique internationale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de Février à Novembre 2016, en raison de l'importance et de la gravité des troubles neurologiques auxquels il a été associé en Polynésie Française et au Brésil (Syndrome de Guillain-Barré, microcéphalies et autres malformations congénitales).

Découvert à la fin des années 1940 en Ouganda (dans la forêt Zika) chez un singe Rhésus et isolé pour la première fois chez l'Homme dans les années 1950, le virus Zika est principalement transmis par les moustiques du genre *Aedes* (en particulier *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*). Il est responsable de nombreuses épidémies à travers le monde, dont les plus importantes sont l'épidémie de l'île de Yap en Micronésie (2007), celle de Polynésie Française (2013) et du Brésil (2015). Dans la majorité des cas, les patients infectés sont asymptomatiques, mais de graves complications sont survenues dans certains cas.

Nous présenterons, d'une part, le virus Zika : sa structure, les modes de transmission du virus, les symptômes et complications qu'il engendre, les méthodes de diagnostic actuellement disponibles, mais également les moyens de lutte antivectorielle employés pour éliminer les moustiques.

D'autre part, différentes stratégies innovantes de lutte anti-Zika, issues d'études scientifiques récentes seront évoquées. À ce titre, nous exposerons, les résultats de deux études menées en 2016 sur des candidats vaccins anti-Zika, ainsi que le fonctionnement de deux nouvelles méthodes de détection du virus Zika, qui se révèlent être plus rapides que les méthodes traditionnelles de détection.

Enfin, nous décrirons les techniques novatrices de lutte antivectorielle mises à l'essai dans plusieurs pays.

PARTIE I : PRÉSENTATION DU VIRUS ZIKA

1. Classification et Structure

Le virus Zika (ZIKV) appartient au genre des Flavivirus et à la famille des *Flaviviridae*. C'est un arbovirus (de l'anglais « arthropod-borne viruses »), ce qui signifie qu'il est transmis par des vecteurs arthropodes hématophages (qui se nourrissent de sang) [1,2]. Il existe 2 lignées du virus Zika : Africaine et Asiatique [2], qui regroupent de multiples souches. Cependant le virus circule sous un sérotype unique [3].

C'est un virus sphérique, enveloppé, de 40 à 50 nm de diamètre, qui possède une capsidie icosaédrique. Cette capsidie est entourée par une bicouche lipidique issue de la membrane plasmique cellulaire et contient le génome sous forme d'ARN monocaténaire, non-segmenté (à polarité positive) de 10 794 nucléotides [1,4–6].

Cet ARN présente un seul cadre de lecture ouvert (en anglais : ORF, pour « *Open reading frame* »), qui code pour la synthèse d'une polyprotéine de 3419 acides aminés [2], délimité par les extrémités 5' et 3' non codantes (UTR : « *Untranslated regions* ») [6].

La polyprotéine est clivée par une protéase virale (à sérine : NS3 qui a pour co-facteur NS2B) et par une protéase cellulaire en 3 protéines structurales : la protéine de capsidie (C), le précurseur de la protéine de membrane (prM) et la protéine d'enveloppe (E) à l'extrémité N-terminale ; ainsi qu'en 7 protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) à l'extrémité C-terminale (Figure 1), qui ont un rôle dans la réplication et l'assemblage du virus [7,8].

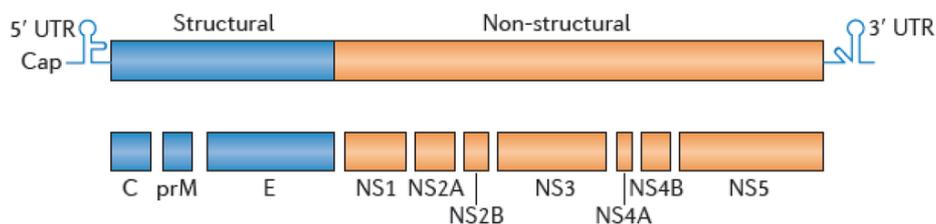


Figure 1 : Organisation génomique du virus Zika

(<http://www.mdpi.com/1660-4601/10/11/6049/htm>)

La surface du ZIKV mature, est constituée par 90 dimères de protéines E (protéine d'enveloppe) et M (protéine de membrane). Elles sont ancrées dans la bicouche lipidique par l'intermédiaire de leurs domaines transmembranaires. Les dimères sont regroupés par 3 et disposés de manière parallèle, l'un par rapport à l'autre (Figure 2).

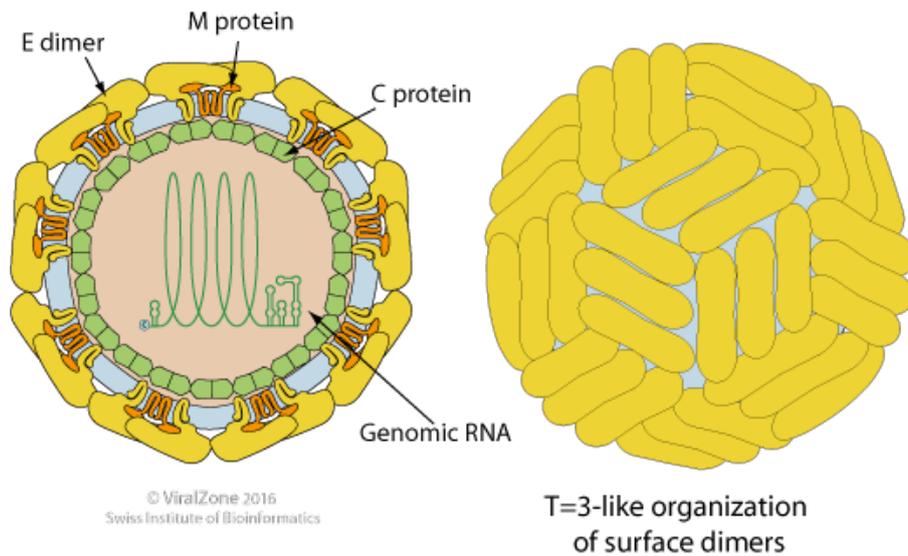


Figure 2 : Structure du virus Zika

(http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6756.html)

La protéine E joue un rôle important dans la liaison aux récepteurs membranaires de la cellule cible. Elle est composée de 4 domaines (Figure 3) : le domaine transmembranaire (rose) qui permet l'ancrage à l'intérieur de la membrane ainsi que 3 autres domaines, constitués essentiellement de feuillets β : le domaine I (rouge), le domaine II (jaune) et le domaine III (bleu). Lors de l'infection, la boucle de fusion (vert) permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

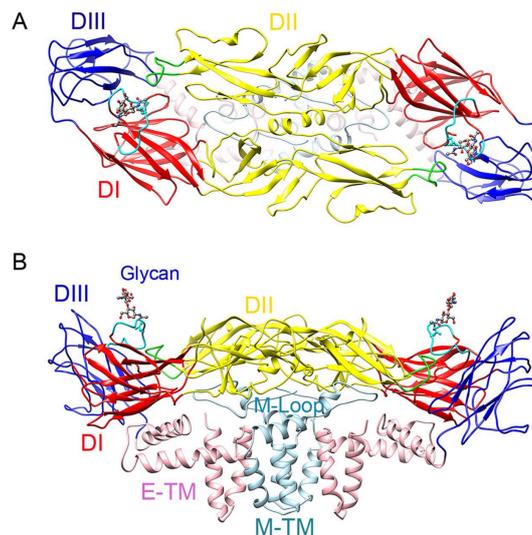


Figure 3 : Structure des protéines E et M du virus Zika (A : dimère E-E et B : dimère E-M)

(<https://d2ufo47lrtsv5s.cloudfront.net/content/sci/early/2016/03/30/science.aaf5316/F2.large.jpg>)

Chaque protéine E du ZIKV comporte un seul site de glycosylation, au niveau du résidu Asn154, dans une boucle (150-loop) adjacente à la boucle de fusion (en bleu clair sur la Figure 3). La protéine de membrane M présente une boucle (M-loop) et un domaine transmembranaire (M-TM) [4,9,10].

En termes de caractéristiques physico-chimiques, le ZIKV peut être inactivé par le permanganate de potassium (KMnO₄), les températures supérieures à 60°C, un pH inférieur à 6,2 ou supérieur à 7,8 et par l'éther. Par contre, il n'est pas inactivé par l'éthanol (10 %) et reste stable lorsqu'il est incubé à 40°C [2,6,9].

2. Épidémiologie

Tout débute en 1947, lorsqu'une équipe de scientifiques effectuant des recherches sur les moustiques vecteurs du virus de la fièvre jaune en Ouganda (Afrique), isolent le ZIKV dans des échantillons de sang d'un singe Rhésus, vivant en captivité dans la forêt Zika. En 1948, ils découvrent que le moustique *Aedes africanus* est un vecteur du ZIKV. En 1952, les premiers cas humains sont identifiés en Ouganda et en Tanzanie, puis en 1954, le cas d'une fillette infectée ainsi que celui de deux autres personnes, sont rapportés au Nigeria.

Le chercheur David I.H. Simpson tombe malade, après avoir été exposé, dans son laboratoire en Ouganda, à des isolats de ZIKV provenant de moustiques infectés. Il présente une éruption cutanée généralisée, associée à de la fièvre et des céphalées. Il décrit ces signes cliniques dans un article publié en 1964, dans la revue *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*.

Après la découverte du ZIKV, dans les années 1950 et au cours des années qui suivirent, de nombreux cas humains sporadiques furent détectés, au cours d'études virologiques et entomologiques, dans différents pays d'Afrique (Sénégal, Sierra Leone, Nigeria, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Cameroun, Gabon, République centrafricaine) et d'Asie (Inde, Malaisie, Indonésie, Pakistan, Cambodge, Thaïlande, Viêtnam, Philippines).

C'est en 2007, qu'apparaît la première épidémie du ZIKV, sur l'île de Yap, en Micronésie, dans le Pacifique. Selon des études sérologiques, la population contaminée par le virus est estimée à 73 % (parmi les personnes âgées de plus de 3 ans). Par ailleurs, 49 cas d'infections sont confirmés. Toutefois, les personnes touchées ne présentent pas de complications neurologiques et aucun cas d'hospitalisation ou de décès n'est rapporté. Par la suite, 2 lignées distinctes du ZIKV sont identifiées : une lignée Africaine et une lignée Asiatique. Des études tendent à démontrer que cette épidémie proviendrait d'Asie [6,11–13].

Au mois d'Octobre 2013, dans un contexte d'épidémie de dengue, la Polynésie Française (collectivité d'Outre-Mer en Océanie) est à son tour touchée, par l'épidémie de ZIKV, jusqu'en Avril 2014. Sur 885 cas suspects, 383 (52 %) ont été confirmés. Les principales manifestations cliniques rapportées sont de la fièvre, une asthénie (fatigue intense), des

arthralgies (douleurs aux articulations), des myalgies (douleurs musculaires), une éruption cutanée, des céphalées, des œdèmes des mains et des pieds et une hyperhémie conjonctivale (vasodilatation excessive des vaisseaux de la conjonctive oculaire, qui provoque un rougissement de l'œil). En outre, des formes sévères de l'infection sont découvertes, et plus particulièrement des complications neurologiques : des microcéphalies et anomalies du développement cérébral chez les fœtus et nouveau-nés, 42 cas de Syndrome de Guillain-Barré (SGB), des encéphalites et méningo-encéphalites, des myélites, des paralysies faciales et des paresthésies (troubles de la sensibilité) [14,15].

Le virus se propage ensuite en Nouvelle Calédonie. Les premiers cas décelés en Novembre 2013 proviennent de Polynésie Française, alors que les premiers cas autochtones n'apparaissent qu'en Janvier 2014. L'épidémie de ZIKV y sévit jusqu'en Août 2014 et touche 1400 personnes [14]. Le ZIKV atteint également l'île de Pâques (51 cas confirmés) et les îles Cook en 2014 (50 cas confirmés) [8].

D'autres pays sont aussi touchés : l'Australie (premier cas rapporté d'Indonésie en 2012), la Nouvelle Zélande (au 1^{er} Juillet 2014, 29 cas y avaient été confirmés), les îles Fidji, Vanuatu, les îles Salomon, les Samoa, les îles Marshall et les Tonga [6,16].

Une épidémie de ZIKV de grande ampleur, éclate au Brésil en 2015. Les premiers cas étant rapportés en Avril 2015, au mois de Décembre 2015, le bilan est lourd. Il est estimé entre 500000 et 1 500000 cas par le Ministre de la Santé Brésilien [17]. Durant cette épidémie, on décèle à nouveau des complications neurologiques : Syndrome de Guillain-Barré, microcéphalies et anomalies du développement cérébral chez les fœtus et les nouveau-nés, dont le lien est probable avec le ZIKV.

Le virus continue de se propager et à partir du mois d'Octobre 2015, il est retrouvé en Amérique du Sud, Amérique Centrale et dans les Caraïbes : Colombie, El Salvador, Guatemala, Mexique, Paraguay, Suriname, Venezuela, Guyane Française, Honduras, Martinique, Panama, Porto Rico, Bolivie, République Dominicaine, Costa Rica, Guadeloupe, Saint Martin, Equateur, Guyane, Jamaïque, Haïti... [6,14].

En Novembre 2015, au Cap-Vert (Afrique de l'Ouest) une circulation du ZIKV est confirmée, les premiers cas autochtones y sont détectés. Au début du mois de Décembre 2015, plus de 4700 personnes sont suspectées d'être contaminées par le ZIKV [14,18,19]. Au début du mois de Février 2016, 7362 cas sont rapportés, sans qu'aucune complication neurologique ne soit décelée.

Dans un contexte d'épidémies de ZIKV, survenant depuis 2007 de manière successive à travers différentes régions du monde, de nombreux voyageurs de retour de zones endémiques, se retrouvent contaminés. Ainsi, des cas sont identifiés en Amérique du Nord (USA, Canada), au Japon et en Europe : Irlande, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France, Suisse, Portugal, Espagne, Norvège, Finlande, Suède, Pays-Bas, Danemark, Autriche et Slovénie [6,20].

3. Modes de transmission

Le ZIKV est principalement transmis par les moustiques (transmission vectorielle). Toutefois, il existe d'autres modes de transmission de ce virus : la transmission sexuelle, la transmission périnatale et la transmission percutanée.

3.1. Transmission vectorielle

Les moustiques sont des arthropodes, ils possèdent des pattes articulées et leur corps est recouvert d'une cuticule formant un squelette externe. Ils appartiennent à la classe des insectes (individualisation distincte au stade adulte entre tête/thorax/abdomen, 3 paires de pattes), à l'ordre des diptères (une unique paire d'ailes) et forment la famille des *Culicidae*. Leurs ailes sont recouvertes d'écailles et ils sont dotés d'une trompe. Les moustiques adultes se nourrissent de nectar de fleurs et de jus de fruits. Ils y puisent ainsi, les substances nutritives nécessaires à leurs fonctions vitales (vol, nutrition...) [21].

3.1.1. Cycle de vie des moustiques

Le cycle de vie chez les moustiques comporte plusieurs étapes : l'œuf, la larve, la nymphe et l'adulte (Figure 4). Il débute tout d'abord par l'accouplement, durant lequel les spermatozoïdes du mâle sont stockés dans les spermathèques de la femelle, jusqu'au moment de la ponte où ils sont alors relâchés pour féconder les œufs.

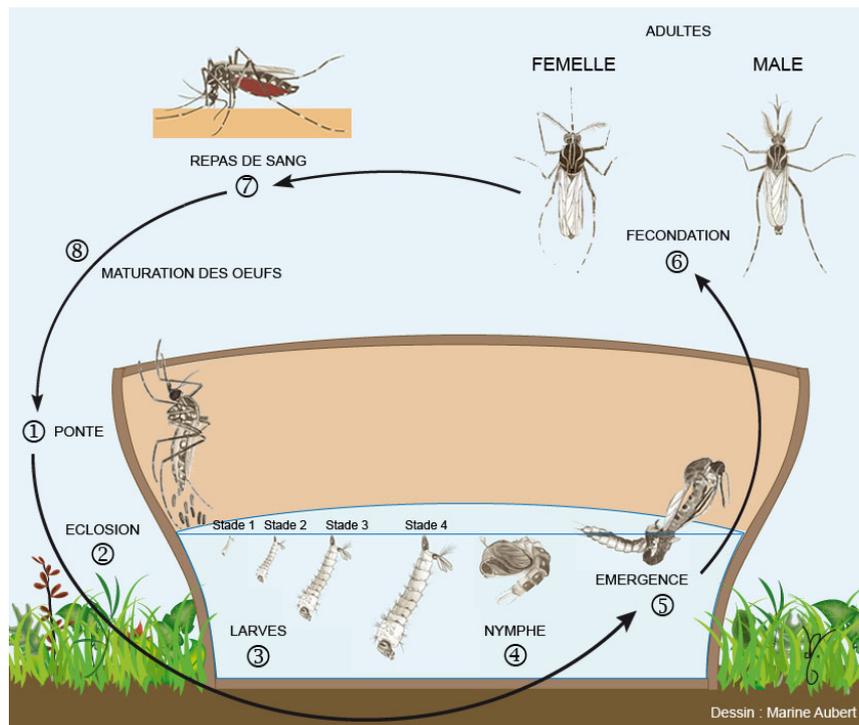


Figure 4 : Cycle de vie du moustique

(<http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/>)

Après accouplement, la femelle part à la recherche d'un hôte vertébré à piquer (animal, homme), afin de se nourrir de sang, qui lui apporte les protéines nécessaires à la maturation de ses œufs.

La ponte se fait généralement à la surface de l'eau, ou à proximité. La femelle *Aedes* pond en moyenne 100 à 200 œufs. Les œufs éclosent en 1 ou 2 jours. Ils donnent naissance à des larves, qui se développent au cours de 4 stades, séparés à chaque fois par une mue. Les larves vivent uniquement dans l'eau et se nourrissent de matière organique en décomposition et de plancton. Elles respirent grâce à un siphon, situé à l'extrémité de leur abdomen.

Une fois la période larvaire terminée (d'une durée d'environ 6 à 10 jours), la larve se transforme en nymphe. Elle respire par l'intermédiaire de 2 trompettes situées sur la face dorsale du céphalothorax. À l'extrémité de l'abdomen, des palettes natatoires lui permettent de se déplacer. Elle se nourrit à partir des réserves constituées au stade larvaire. Ce stade dure habituellement de 24 à 48 heures. L'émergence est l'ultime étape, au cours de laquelle la nymphe se métamorphose en un moustique adulte (mâle ou femelle). Cette étape dure de 3 à 4 minutes. Il y a également passage, à cette étape d'un mode vie aquatique à un mode de vie aérien. Le développement du moustique, de l'œuf à l'adulte, est d'environ 10 jours. Il dépend également de la température et de l'hygrométrie. Plus elles sont élevées (dans les zones tropicales, par exemple), plus le développement est rapide [21–24].

3.1.2. Cycle du virus chez le moustique

Le ZIKV est transmis d'une personne à une autre, au cours d'une piqûre de moustique. En effet, lorsqu'une femelle (initialement saine) prélève du sang contaminé d'un malade en phase de virémie (Figure 5, n°1), celui-ci traverse l'œsophage (n°2) pour atteindre ensuite l'estomac (n°3). Le virus résistant aux sucs gastriques, franchit la paroi de l'estomac pour se répliquer dans tout l'organisme du moustique (n°4). Pendant cette phase, les glandes salivaires sont aussi touchées (n°5).

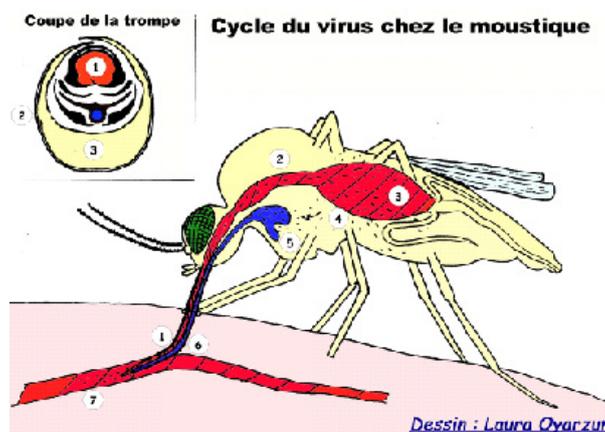


Figure 5 : Cycle du virus chez le moustique

(<http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/>)

La durée entre la phase 1 et la phase 5 est de 10 à 14 jours environ. Il s'agit de la période d'incubation extrinsèque, c'est à dire l'intervalle de temps séparant l'infection du moustique par un repas sanguin (moustique infecté) et l'infection des glandes salivaires (moustique infectant).

Lors de la prise d'un autre repas de sang chez une personne saine (nouvel hôte), la femelle injecte en parallèle de la salive, pour fluidifier le sang (afin de pouvoir l'aspirer plus facilement), ainsi que des particules virales [21,25].

3.1.3. Caractéristiques des principaux vecteurs du Zika

Les principaux vecteurs du ZIKV sont les moustiques du genre *Aedes*, et plus particulièrement les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Ce sont de petits moustiques de 5 mm de long environ.

Aedes aegypti est considéré comme étant le principal vecteur du ZIKV dans le monde. Il est originaire d'Afrique. Il peut être marron foncé, voire quasiment noir. Il porte des bandes blanches au niveau des pattes et un dessin en forme de lyre sur le thorax (Figure 6) [23,26,27].



Figure 6 : Photo d'un moustique *Aedes aegypti*

(<https://media1.britannica.com/eb-media/35/123235-004-6661250A.jpg>)

Originaire des forêts tropicales d'Asie du Sud-Est, *Aedes albopictus* (appelé aussi « moustique tigre ») est le vecteur secondaire du ZIKV. Il a également des marques blanches au niveau des pattes, mais contrairement à *Aedes aegypti*, il est de couleur noire et présente une ligne blanche centrale, au niveau du thorax (Figure 7). Ces caractéristiques physiques permettent d'ailleurs, de les différencier [27].



Figure 7 : Photo d'un moustique *Aedes albopictus*

(http://citybugs.tamu.edu/files/2014/07/Aedes-albopictus-IMG_9387-585x305.jpg)

Aedes aegypti et *Aedes albopictus* vivent initialement dans les milieux forestiers, leurs gîtes larvaires se trouvaient généralement dans des trous d'arbres ou dans des plantes susceptibles de retenir l'eau (broméliacées). Au fil du temps, ils se sont adaptés à la présence humaine (milieux ruraux et urbains), et colonisent désormais des réservoirs artificiels créés par l'Homme : vases, soucoupes des fleurs, récipients de stockage des eaux de pluies, bidons, gouttières, gobelets en plastique usagés, bouchons de bouteilles. Ces gîtes sont appréciés des *Aedes*, car ils contiennent généralement de l'eau stagnante et claire (peu polluée) [23,28–30]. C'est pourquoi ils se déplacent peu, et restent souvent à proximité des habitations, dans lesquelles ils rentrent pour piquer ou se reposer [21,31]. *Aedes aegypti* est un moustique endophage (repas de sang pris de préférence à l'intérieur des habitations) et endophile (se repose à l'intérieur entre ses repas sanguins) ; tandis qu'*Aedes albopictus* est plutôt exophage (repas de sang pris à l'extérieur) et exophile (se repose hors des habitations entre ses repas de sang). Mais leur comportement peut différer d'une région à une autre [8,30].

Les moustiques *Aedes* sont diurnes, cela signifie qu'ils piquent le jour. Le pic d'activité ayant lieu le matin et en fin de journée [21,31].

Le commerce international de marchandises, et tout particulièrement celui des pneus usagés, a permis la dispersion des moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, à travers le monde entier. En effet, ces derniers abritent des petites collections d'eau et sont donc des lieux de ponte de choix pour les moustiques. Les œufs pondus sont alors transportés de l'Asie vers l'Afrique, les USA et l'Europe [23,31]. En outre, chez les moustiques *Aedes*, les œufs peuvent survivre à une période de dessiccation (assèchement) et rester viables plusieurs mois sans eau. Cela facilite donc leur transport. Ils peuvent également stopper leur développement, lorsque les conditions climatiques sont défavorables (par exemple en hiver, dans les régions tempérées) sous forme d'œufs en dormance. C'est la diapause (hibernation) [21,28,29].

3.2. Transmission sexuelle

Le premier cas de transmission sexuelle du ZIKV décrit, est celui d'un américain ayant contaminé sa femme, au retour d'un voyage au Sénégal, en 2008. En janvier 2016, au Texas,

un autre cas a été observé : celui d'une femme ayant contracté l'infection par le ZIKV, suite à des relations sexuelles avec son compagnon, de retour du Venezuela [32].

La transmission sexuelle du ZIKV a été confirmée par une étude réalisée par des chercheurs de l'INSERM et de l'Hôpital Bichat de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), en collaboration avec l'Université d'Aix-Marseille et du CNR (Centre National de Référence des Arbovirus). Cette étude porte sur deux personnes infectées par le ZIKV, au mois de Février 2016 : un homme et sa compagne avec laquelle il a eu des rapports sexuels, de retour d'un voyage au Brésil. Le ZIKV a été retrouvé par RT-PCR, dans des échantillons d'urine et de salive chez la patiente. D'autre part, le test de détection d'anticorps anti-Zika (IgM) s'est révélé positif. Chez le patient, le ZIKV a été détecté par RT-PCR dans l'urine, ainsi que dans le sperme en quantité importante (jusqu'à 290 millions de copies par ml). Les scientifiques ont donc mis en évidence, une homologie (de 100 %) entre les séquences génétiques du ZIKV, présent dans les échantillons de sperme du patient et dans ceux provenant de la salive de la patiente [33,34].

D'autres cas de transmission sexuelle ayant été documentés [7], le HCSP recommande d'éviter tout rapport sexuel non protégé avec un partenaire (homme ou femme) susceptible d'être infecté par le ZIKV (en zone de circulation active du ZIKV ou de retour d'un voyage d'une zone de circulation active du ZIKV) [35].

3.3. Transmission verticale : de la mère à l'enfant

Le ZIKV peut être transmis de la mère au fœtus, par le placenta. Ceci a effectivement été démontré, par le fait que le ZIKV a été associé à de nombreuses malformations congénitales (microcéphalies et autres troubles neurologiques), lors des épidémies, notamment en Polynésie Française et au Brésil. Le virus a d'ailleurs été isolé par immunohistochimie dans des échantillons de tissus cérébraux de nourrissons décédés, qui étaient atteints de microcéphalie. De plus, le ZIKV a été retrouvé dans le liquide amniotique et le placenta, chez certaines mères ayant eu un enfant atteint de microcéphalie [6,7,12,36]. Bien que le mécanisme exact de transmission materno-fœtale du ZIKV reste pour le moment relativement méconnu [7], des études récentes suggèrent que le virus s'attaque au placenta au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, en infectant les cellules de Hofbauer (ou macrophages de Hofbauer), les cytotrophoblastes et les syncytiotrophoblastes au niveau des villosités (Figure 8) [37,38], mais également les cytotrophoblastes extravilloux, qui permettent de remodeler les artères de l'utérus, afin d'assurer un flux sanguin suffisant dans l'espace intervilloux contenant le sang maternel [38].

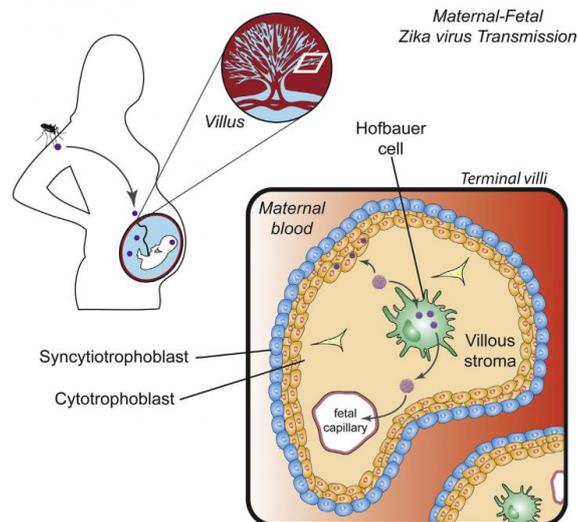


Figure 8 : Transmission materno-foetale du virus Zika au cours du 1er trimestre de grossesse

([http://www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128\(16\)30211-6](http://www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128(16)30211-6))

En outre, le ZIKV ciblerait les fibroblastes, les macrophages et les trophoblastes de la caduque basilaire (portion de la muqueuse utérine à l'origine de la partie maternelle du placenta, située entre l'embryon et le myomètre), ainsi que les cellules souches mésenchymateuses présentes dans la paroi du cordon ombilical (dans la « gelée de Wharton »), capables de se différencier en différents types cellulaires (ostéocytes, cellules nerveuses...). La différenciation anormale de ces cellules souches, suite à l'infection par le ZIKV, serait donc la cause probable des microcéphalies et autres malformations congénitales [38].

Compte-tenu de ce risque, il est donc vivement recommandé aux femmes enceintes de reporter leur voyage si elles prévoient de partir dans une zone à risque de transmission [39].

Selon le HCSP, la présence du ZIKV a pu être également mise en évidence (par RT-PCR et culture cellulaire) dans le lait de femmes contaminées, lors de cas de transmissions périnatales (au cours de la grossesse). Cependant à l'heure actuelle, il n'y a aucun cas confirmé de transmission du virus par le lait maternel [40].

3.4. Transmission percutanée

Étant donné le fait que le ZIKV peut être présent dans le sang d'une personne contaminée, plusieurs jours avant le début des symptômes, il existe un risque de transmission par transfusion sanguine. Peu de données sont disponibles à ce sujet. Ce mode de transmission a principalement été documenté, durant l'épidémie de ZIKV en Polynésie Française. Dans le but de prévenir la transmission du virus par transfusion, un dépistage du ZIKV (par RT-PCR) avait été effectué chez les donneurs. De Novembre 2013 à Février 2014, environ 3 % des

donneurs de sang asymptomatiques sont retrouvés positifs pour le ZIKV. Parmi ces derniers, 26 % déclarent un syndrome de type Zika, de 3 à 10 jours après leur don [8,41].

Par ailleurs, deux cas de transmission de ZIKV par transfusion sanguine, ont été confirmés par les autorités brésiliennes [12,42]. Le ZIKV pourrait être aussi transmis par transplantation d'organes ou de tissus [43]. Néanmoins, aucun cas n'a été décrit jusqu'à présent.

4. Symptômes et prise en charge

Le ZIKV a une période d'incubation de 3 à 12 jours, il s'agit du délai entre la contamination par le virus et l'apparition des premiers symptômes. L'infection par le ZIKV est asymptomatique dans environ 80 % des cas. Les autres personnes touchées présentent en général, un syndrome de type grippal : fièvre, asthénie, anorexie, céphalées, arthralgies, myalgies et sensation de malaise.

D'autres symptômes sont également observés : une éruption cutanée diffuse (Figure 9) (au niveau du visage, du cou, du tronc, des membres supérieurs et inférieurs et qui peut être accompagnée de démangeaisons), une conjonctivite (caractérisée par une hyperhémie conjonctivale, Figure 10), des douleurs rétro-orbitaires et des œdèmes ; ainsi que des troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales).



Figure 9 : Exanthème provoqué par le virus Zika

(<https://max-media.imgix.net/transfers/2016/6/23/8f7651f117ccdc1e8868b8c8b676d24dd753cb36.jpg>)



Figure 10 : Hyperhémie conjonctivale due au virus Zika

(<http://www.urgences-serveur.fr/infections-a-virus-zika,2171.html>)

La guérison est habituellement spontanée en 3 à 7 jours.

Les manifestations cliniques sont semblables à celles d'une infection par le virus de la Dengue ou du Chikungunya [6,8] (Figure 11).

Tableau 1 – Tableaux cliniques comparatifs Dengue, Chikungunya et Zika*			
Symptômes	Dengue	Chik.	Zika
Fièvre	++++	+++	+++
Myalgies/arthralgies	+++	++++	++
Eruption maculopapulaire	++	++	+++
Douleurs rétro-orbitaires	++	+	++
Conjonctivites	0	+	+++
Lymphadénopathies	++	++	+
Hépatomégalie	0	+++	0
Leucopénie/thrombopénie	+++	+++	0
Hémorragies	+	0	0

* Adapté de Halstead SB et al. Am J Trop Med Hyg,¹ et de la plaquette du Yap State Department of Health Services²

Figure 11 : Comparaison des symptômes des virus de la Dengue, du Chikungunya et du Zika

(<http://www.urgences-serveur.fr/infections-a-virus-zika,2171.html>)

Il n'existe actuellement aucune thérapie contre le ZIKV. La prise en charge est uniquement symptomatique. Il est conseillé de se reposer et de bien s'hydrater. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur la prise d'antalgiques et d'antipyrétiques (tels que le paracétamol) pour soulager les douleurs et la fièvre. Par ailleurs, des antihistaminiques peuvent être prescrits (éruptions cutanées) mais aussi des anti-inflammatoires, en cas de douleurs articulaires.

À ce sujet, il est important de préciser qu'il faut éviter la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS : aspirine, ibuprofène, diclofénac). En effet, si une contamination par le

virus de la dengue est suspectée, leur effet antiagrégant plaquettaire peut provoquer une augmentation du risque de syndrome hémorragique [2,44].

Outre les symptômes précédemment mentionnés, le ZIKV peut être aussi responsable de graves complications (neurologiques, ophtalmologiques...), en particulier chez les femmes enceintes et les nourrissons.

5. Complications

5.1. Microcéphalies chez les fœtus et nouveau-nés

Une microcéphalie est une anomalie du développement cérébral intra-utérin, caractérisée par une croissance trop faible du crâne et du cerveau. Le périmètre crânien normal d'un enfant doit se situer et évoluer au cours du temps, dans un « couloir » déterminé par les courbes de référence spécifiques à son âge et à son sexe, entre -2 et +2 DS (déviations standard ou écart-type) (Figure 12). La microcéphalie est diagnostiquée lorsque le périmètre crânien est inférieur à -3 déviations standard (< -3 DS), en d'autres termes, s'il est plus petit que la normale (Figure 13).

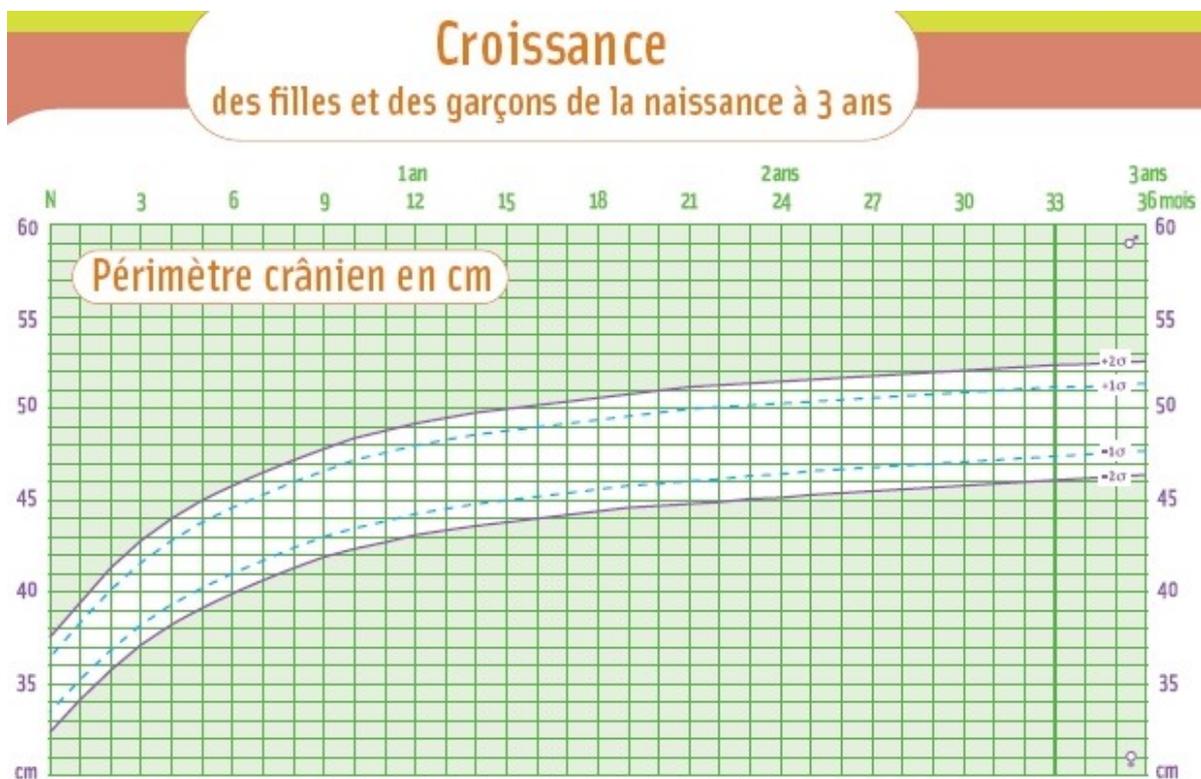


Figure 12 : Courbe de croissance du périmètre crânien (PC)

(<http://www.bebesante.fr/croissance/courbes-de-croissance/courbes-du-carnet-de-sante>)

En conséquent, le périmètre crânien d'un nouveau-né avec une microcéphalie est d'environ 24 à 29 cm, alors que le périmètre crânien normal observé à la naissance est de l'ordre de 32 à 35 cm. La microcéphalie peut être diagnostiquée avant la naissance, par échographie ou après la naissance, en mesurant le périmètre crânien du nouveau-né [17,45,46].

Les principales causes chez la femme enceinte, à l'origine d'une microcéphalie chez le fœtus, sont :

- une infection (cytomégalovirus, VIH, rubéole, toxoplasmose, herpès, syphilis, varicelle)
- une consommation d'alcool, de tabac ou de drogues
- une malnutrition sévère
- une exposition à des substances toxiques (métaux lourds, rayonnements).

Elle peut être due aussi à une maladie génétique de l'enfant [17,46].

Elle peut être accompagnée de troubles mentaux (retard mental, déficit intellectuel) et moteurs (handicap physique) chez l'enfant atteint. Il n'existe aucun traitement spécifique de la microcéphalie [17,45,46].



Figure 13 : Comparaison d'un nouveau-né avec microcéphalie (à gauche) et sans microcéphalie (à droite)

(<http://www.itele.fr/content/upload/redactor/images/56d9ef17b48c4microc-phalie.jpg>)

De nombreuses femmes enceintes ont été exposées au ZIKV, au cours des épidémies qui ont frappé la Polynésie Française et le Brésil. Le ZIKV a donc été rapidement mis en cause, dans la subite recrudescence en 2015 des microcéphalies (Figure 14) et des autres complications neurologiques retrouvées chez les fœtus et les nourrissons dans ces pays. Ainsi, en Polynésie Française, une augmentation des malformations congénitales a été notifiée en Août 2015, chez des enfants nés entre le 15 Mai 2014 et le 18 Mai 2015. Des cas de microcéphalies ainsi que d'autres malformations neurologiques fœtales (dysfonctionnement néonatal du tronc

cérébral - DNTC) ont été découverts, certains d'entre-eux aboutissant à une interruption de grossesse.

Au Brésil, durant l'année 2015, le nombre de cas de microcéphalies était fortement augmenté par rapport aux années précédentes. Ainsi, au mois de Décembre 2015, plus de 2700 cas (suspects ou confirmés) de microcéphalies ont été rapportés, dont 40 décès. Par ailleurs, en Novembre 2015, le génome du ZIKV est retrouvé dans le liquide amniotique de femmes enceintes, dont les fœtus étaient atteints de microcéphalie, ainsi que dans le sang et les tissus lors de l'autopsie d'un nourrisson atteint de microcéphalie [17].

En Avril 2016, des chercheurs des CDC (Centres américains pour la prévention et le contrôle des maladies), établissent un lien entre l'infection des femmes enceintes par le ZIKV et les malformations neurologiques des fœtus, dont la microcéphalie [5].

Une microcéphalie survient chez un fœtus, généralement en début de grossesse (1^{er} trimestre) et concerne à peu près 1 % des femmes enceintes [5].



Figure 14 : Nouveau-né atteint de microcéphalie

http://ichef.bbci.co.uk/news/ws/624/amz/worldservice/live/assets/images/2016/05/16/160516210551_zika_small_head_baby_512x288_epa_nocredit.jpg

D'autres anomalies cérébrales ont également été rapportées : des calcifications du cerveau (cortex, substance blanche sous-corticale) des calcifications ventriculaires, des anomalies de la gyration, une ventriculomégalie et une hydrocéphalie (circulation anormale du LCR entraînant son accumulation au niveau du système ventriculaire ou de l'espace sous-arachnoïdien) [6].

Ces complications neurologiques peuvent aussi être associées à de graves atteintes non neurologiques : malformations ophtalmologiques (anomalies de la rétine et du nerf optique, colobome de l'iris), insuffisances placentaires, hydramnios (excès de liquide amniotique

pendant la grossesse, pouvant entraîner des accouchements prématurés), retards de croissance *in utero*, morts fœtales [5,6,8,17,47].

5.2. Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une polyneuropathie aigue inflammatoire démyélinisante. Il s'agit d'une destruction de la gaine de myéline (Figure 15) qui entoure les nerfs périphériques (sensitifs et moteurs), par le système immunitaire (auto-anticorps) du malade. La myéline permet la rapidité de l'influx nerveux, cela se traduit donc par un ralentissement, voire un arrêt du message nerveux, pouvant parfois entraîner la mort, dans les cas les plus graves [6,48].

La maladie débute par des paresthésies (engourdissements, sensations de décharges électriques, picotements), puis une faiblesse musculaire ou une paralysie s'installe progressivement, des membres inférieurs vers les membres supérieurs (de manière symétrique et bilatérale), jusqu'à atteindre le cou et la tête. À ce stade, le patient est généralement hospitalisé, en fonction de la sévérité des manifestations cliniques de la maladie. En effet, il peut souffrir de nombreuses complications, suivant les nerfs touchés (sensitifs, moteurs ou autonomes) : perte des réflexes, insuffisance respiratoire, difficulté pour parler, trouble de la déglutition (avec risque de fausse route), paralysie des muscles du visage, troubles cardiaques (bradycardie, tachycardie) et de la tension artérielle (hypotension, hypertension), ralentissement du transit (constipation).

Les symptômes se stabilisent ensuite, puis régressent peu à peu. La récupération est généralement totale, en 6 à 12 mois, car la gaine de myéline est reconstituée à nouveau. Néanmoins, des séquelles peuvent persister après guérison, lorsque des lésions de la fibre nerveuse (axone) se sont produites [48].

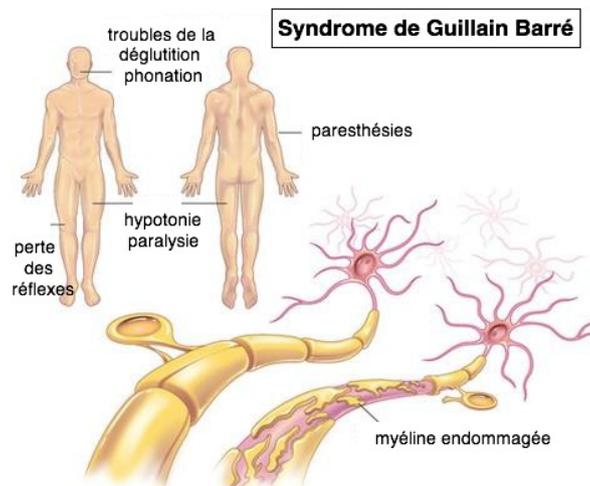


Figure 15 : Syndrome de Guillain-Barré

(<http://recap-ide.blogspot.fr/2014/11/le-syndrome-de-guillain-barre-sgb.html>)

Le diagnostic du syndrome de Guillain-Barré repose avant tout sur les signes cliniques évocateurs de la maladie. Des examens complémentaires (ponction lombaire, électromyogramme) permettent de le confirmer [48].

Dans la grande majorité des cas, le SGB fait suite à une infection virale (cytomégalovirus, virus d'Epstein Barr, virus de la grippe) ou bactérienne (*Campylobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*), mais d'autres causes, telles que la chirurgie ou la vaccination, peuvent également engendrer ce syndrome [48,49].

La prise en charge du patient vise d'une part, à soulager ses symptômes et à maintenir ses fonctions vitales (traitement de la douleur par des antalgiques, ventilation assistée, nutrition par sonde naso-gastrique, kinésithérapie, rééducation, prévention des escarres et des phlébites liées à la position couchée) ; d'autre part, à éliminer ses auto-anticorps, en remplaçant son plasma par le plasma d'un donneur (plasmaphérèse) ou en lui injectant des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) par perfusion [48].

Le syndrome de Guillain-Barré fait partie des complications neurologiques décrites, selon plusieurs études, comme étant en corrélation directe avec l'infection par le ZIKV. Lors de l'épidémie en Polynésie Française, l'incidence du SGB est multipliée par 20 : 42 malades sont diagnostiqués sur une période de 4 mois (entre Novembre 2013 et Décembre 2014) [5].

De plus, en ce qui concerne l'Amérique Latine, le SGB est en forte augmentation par rapport aux années précédentes. Ainsi, l'OMS fait état de [12,50] :

- 1708 cas au Brésil décelés entre Janvier et Novembre 2015,
- 46 cas au Salvador, du 1^{er} Décembre 2015 au 6 Janvier 2016,
- 86 cas en Colombie entre le 14 Décembre 2015 et le 17 Janvier 2016,
- 252 cas au Venezuela durant le mois de Janvier 2016.

Pour finir, l'infection par le ZIKV peut engendrer non seulement des malformations congénitales et des SGB, mais peut entraîner aussi, d'autres complications que celles vues précédemment. Parmi celles-ci, nous citerons la myélite, la méningo-encéphalite et l'arthrogrypose.

5.3. Autres complications

La myélite est un syndrome neurologique, au cours duquel il y a une inflammation de la moëlle épinière. Il existe 2 types de fibres nerveuses qui traversent la moelle épinière :

- les fibres nerveuses sensibles transmettent le message nerveux des récepteurs sensoriels vers le SNC,
- les fibres nerveuses motrices transmettent le message nerveux du SNC aux muscles, afin de commander les mouvements volontaires ou involontaires.

Lors de l'inflammation de la moelle épinière, ces messages nerveux sont stoppés. Cela peut donc engendrer principalement des douleurs dorsales, une diminution de la force musculaire, une altération des fonctions digestive et urinaire et des troubles sensoriels [51].

Au mois de Janvier 2016, en Guadeloupe, le ZIKV est retrouvé (en concentration importante) dans le sang, l'urine et le liquide céphalo-rachidien d'une jeune fille de 15 ans. Celle-ci présentait depuis plus d'une semaine, les signes évocateurs d'une myélite aiguë : une hémiparésie gauche (faiblesse du bras et de la jambe gauches), une lombalgie, des troubles urinaires (dysurie, rétention urinaire), mais également des lésions de la moelle épinière (cervicale et thoracique). Les principales causes de la myélite aiguë (neuromyérite optique, syphilis, maladie de Lyme, dengue, chikungunya, virus d'Epstein-Barr, VIH, cytomégalovirus...) sont de surcroît, écartées, les unes après les autres [52].

La méningo-encéphalite est une inflammation cérébrale, touchant l'encéphale et les méninges. Ces dernières constituent l'enveloppe qui protège l'encéphale, et sont constituées de la dure-mère, de l'arachnoïde et de la pie-mère (adhérant directement à l'encéphale).

Une méningo-encéphalite est diagnostiquée, lorsque le patient présente les critères suivants :

- une fièvre supérieure à 38 °C ou un épisode fébrile dans le mois précédent
- un liquide céphalo-rachidien (LCR) anormal (leucocytes : > 4/mm³, protéines > 0,4 g/L)
- au moins un signe clinique évocateur d'une atteinte cérébrale (troubles de la conscience, convulsions...) [53].

Au mois de Mars 2016, le cas d'une méningo-encéphalite liée au ZIKV, est décrit par les médecins de l'Hôpital Henri-Mondor, à Créteil. L'article est publié dans la revue *The New England Journal of Medicine*. Il s'agit d'un homme de 81 ans, admis en Janvier 2016, dans l'unité de soins intensifs, en raison de signes cliniques inquiétants. Il est fébrile (fièvre supérieure à 39 °C), présente des troubles de la conscience (état comateux), une hémiplégie gauche (paralysie du côté gauche du corps), une faiblesse musculaire au niveau du bras droit et un LCR anormal (avec élévation des leucocytes et des protéines). Le diagnostic est confirmé par une IRM du cerveau. Des analyses complémentaires du LCR révèlent, par ailleurs, la présence de ZIKV, chez ce patient, qui revenait d'une croisière d'un mois dans le Pacifique (Nouvelle Calédonie, Vanuatu, îles Salomon et Nouvelle Zélande) [7,54,55].

En outre, une équipe de chercheurs brésiliens a décrit dans un article, publié dans la revue intitulée *British Medical Journal*, des cas d'arthrogrypose chez des enfants nés entre Octobre et Novembre 2015 et contaminés *in utero* par le ZIKV. Une arthrogrypose se caractérise par des raideurs articulaires congénitales (Figure 16), affectant au moins 2 régions du corps. Chez les nouveau-nés, elle se manifeste par des déformations au niveau des jambes (genoux fixés en flexion, hyper-extension des genoux, pieds bots), de la hanche (fixée en position de flexion, adduction ou rotation externe) et des bras (poignets et doigts fixés en flexion, coude fixé en extension ou en flexion, adduction et rotation interne des épaules).



Figure 16 : Nouveau-nés atteints d'arthrogrypose

(http://cdn-ibb.ladmedia.fr/var/ibb/storage/images/media/images/121413_web/13698649-1-fre-FR/121413_web_reference.jpg)

Certains d'entre-eux présentent également des atteintes cérébrales (calcifications cérébrales, ventriculomégalie, hypoplasie du tronc cérébral et du cervelet, microcéphalie...) et des déficiences visuelles ou auditives. Selon cette étude, le ZIKV est responsable de l'arthrogrypose, car il endommage les neurones moteurs centraux et périphériques, directement ou par l'intermédiaire d'une atteinte vasculaire [56,57].

De ce fait, suite aux nombreux troubles neurologiques (Syndrome de Guillain-Barré, microcéphalies et autres malformations congénitales...) survenus en Polynésie Française et au Brésil, et compte-tenu de leur gravité, l'OMS a déclaré le 1^{er} Février 2016, que le ZIKV était une urgence de santé publique internationale [58].

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic clinique et différentiel

Une contamination d'une personne par le ZIKV est suspectée, selon l'avis du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique), lorsque celle-ci présente un exanthème maculo-papuleux (éruption cutanée) avec ou sans fièvre (même modérée), et au moins 2 autres signes cliniques parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autres étiologies [59].

Il est important d'effectuer un diagnostic différentiel d'une infection par le ZIKV, car d'autres causes possibles engendrent des manifestations cliniques semblables [60] :

- la Dengue

- le Chikungunya et les autres Alphavirus (Ross River virus, virus O'nyong-nyong, virus de Mayaro...)
- le Paludisme
- les Bactéries Rickettsies
- les Streptocoques du groupe A
- la Rubéole
- la Rougeole
- les Parvovirus
- les Entérovirus
- les Adénovirus
- la Leptospirose.

6.2. Méthodes actuelles de diagnostic virologique

Le diagnostic virologique du ZIKV repose sur deux principales méthodes :

- le diagnostic direct : détection de l'ARN du virus par RT-PCR
- le diagnostic indirect : détection des anticorps anti-Zika (IgM et IgG).

Le choix de la méthode employée dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des symptômes (Figure 17).

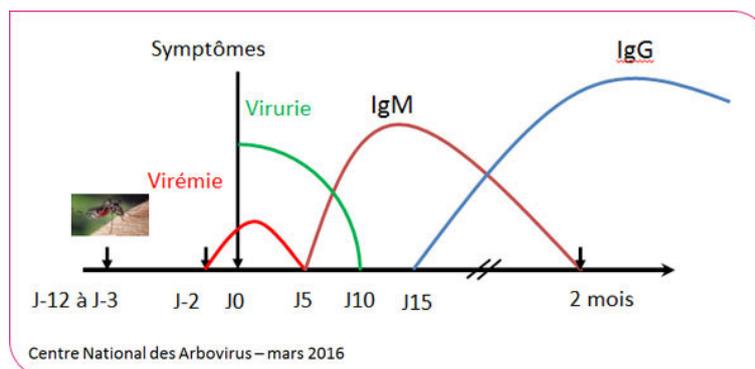


Figure 17 : Cinétique de l'infection par le virus Zika

(<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika/Points-sur-les-connaissances>)

6.2.1. Diagnostic direct : détection de l'ARN du virus Zika (RT-PCR)

Les symptômes apparaissent au bout de 3 à 12 jours, après infection par le ZIKV (suite à une piqûre ou à un autre mode de transmission). Les particules virales peuvent être détectées par RT-PCR sur le sang, jusqu'à 5 jours après le début des symptômes (J5), voire jusqu'à 7 jours, selon le CNR (Centre national de référence des arbovirus). Dans les échantillons d'urine, elles peuvent être détectées jusqu'à 10 jours après (J10). La RT-PCR (Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction) consiste en une étape de transcription inverse (RT), qui

transforme l'ARN du ZIKV en ADNc (ADN complémentaire) et une étape d'amplification de l'ADNc du virus (PCR). Elle doit permettre de détecter les 2 lignées du ZIKV [61,62]. Cependant, aucune précision n'est apportée quant à la possibilité de les différencier directement par RT-PCR [63,64]. Le résultat est exprimé de manière qualitative (positif ou négatif). Il est important de préciser qu'un résultat positif pour le ZIKV, par RT-PCR (sang ou urines), confirme le diagnostic d'infection par le virus ; alors qu'au contraire, un résultat négatif n'infirmes pas le diagnostic. Il faut dans ce cas, effectuer un test de détection d'anticorps anti-Zika [61,62].

Par ailleurs, plusieurs organisations de santé recommandent d'effectuer un test de détection (par RT-PCR) du ZIKV, de la dengue et du chikungunya. Ces tests sont effectués en parallèle (en même temps) ou de manière séquentielle (l'un après l'autre), chez les personnes suspectées d'être contaminées par le ZIKV. Cela s'explique par le fait que les manifestations cliniques déclenchées par ces virus sont relativement communes et qu'il existe des régions endémiques de co-circulation entre ces trois flavivirus [61,62].

En outre, le diagnostic par RT-PCR peut être réalisé sur d'autres liquides biologiques (salive, LCR, liquide amniotique, lait maternel). Une recherche par RT-PCR peut aussi être effectuée sur des tissus, tels que le placenta (par exemple, dans le cas de mères contaminées par le ZIKV ou d'anomalies du fœtus visibles à l'échographie et évoquant une infection par le ZIKV) [17,40,65].

6.2.2. Diagnostic indirect : détection des anticorps anti-Zika (ELISA, immunofluorescence)

Il est possible de détecter les IgM au delà de J5, et les IgG au delà de J15, dans le sang, par technique ELISA ou immunofluorescence. Ces techniques manquent cependant de fiabilité, en raison des éventuelles réactions croisées entre les anticorps anti-Zika et ceux ciblés contre d'autres arbovirus, tels que la dengue ou le chikungunya, en particulier dans les régions de co-circulation avec le ZIKV. Ainsi, un résultat positif pour la recherche d'anticorps anti-Zika, ne confirme pas le diagnostic d'infection par le ZIKV. Il est alors nécessaire de réaliser un titrage des anticorps neutralisants, par séroneutralisation [61,62].

7. Mesures de prévention individuelles et collectives

7.1. Lutte antivectorielle (LAV)

Les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* occupent surtout de petits gîtes (naturels ou artificiels). Ils sont souvent très nombreux, et il est difficile de les traiter et de les éliminer [66]. Lors des opérations de LAV, différentes méthodes peuvent être employées pour éradiquer les moustiques vecteurs du ZIKV, à tous les stades de vie (œufs, larves, moustiques adultes).

7.1.1. Lutte écologique

Tout d'abord, la destruction des lieux de ponte et des gîtes larvaires est la première méthode à employer pour éliminer œufs et larves d'*Aedes*. Elle permet également de limiter l'emploi de produits larvicides [24].

Elle consiste en une modification de l'environnement, afin qu'il ne soit plus propice au développement des moustiques :

- assèchement des points d'eau stagnante (bassins)
- changement de l'eau des soucoupes des plantes en pot, au moins une fois par semaine (Figure 18)
- élimination de l'eau des vases (il est possible de la remplacer par du sable humide)
- protection des bidons et des citernes, en les recouvrant par une moustiquaire ou une bâche
- élimination des déchets (conserves, pneus (Figure 19), carcasses de voitures)
- nettoyage et entretien des gouttières (il faut vérifier que l'eau des gouttières s'écoule normalement [67,68]).



Figure 18 : Soucoupe contenant de l'eau, susceptible d'être un gîte larvaire de moustiques *Aedes*

(https://www.ird.fr/var/ird/storage/images/media/ird.fr/dic/fas/semestre2_2012/fas-412/gite-larvaire/400956-1-fre-FR/gite-larvaire.jpg)



Figure 19 : Pneus usagés pouvant contenir de l'eau, favorable au développement de larves d'*Aedes*

(http://itg.author-e.eu/Generated/pubx/173/mm_files/do_2940/co_67953/Cd_1044_058c.jpg)

7.1.2. Lutte larvicide

Les gîtes larvaires qui ne peuvent pas être détruits et qui subsistent doivent être traités par des produits larvicides. Ils doivent être utilisés en complément de la lutte écologique [24]. Les larvicides peuvent être distingués en 3 catégories : les larvicides biologiques, les biopesticides et les larvicides chimiques.

➤ Larvicides biologiques

Les larvicides biologiques couramment employés, sont les poissons larvivores (ex : guppies, gambusies), que l'on introduit dans des bassins d'agrément ou dans d'autres réserves d'eau (puits, citernes) [69]. Le principal inconvénient de ces larvicides, est qu'ils risquent de s'attaquer à la faune non cible (crustacés, zooplancton, œufs d'autres poissons) et donc de perturber la biodiversité [24,70].

➤ Biopesticides

Les biopesticides les plus utilisés contre les moustiques *Aedes*, sont les bactéries *Bacillus thuringiensis*, sérotype *israelensis* (Bti) et *Bacillus sphaericus* (Bs). Les spores de ces bactéries, tuent les larves par empoisonnement, car elles renferment une endotoxine sous forme de cristaux, qui détruit leurs cellules intestinales lorsqu'elles sont ingérées. Ces bactéries sont très actives sur les larves de moustiques et sont sans danger pour l'homme et la faune non cible. Ce qui en fait d'ailleurs, des produits larvicides de choix pour la lutte antivectorielle, y compris dans les eaux de boisson [71]. Néanmoins, elles présentent l'inconvénient de ne pas être actives sur les nymphes (elles n'agissent pas par contact) et leur efficacité est de courte durée : environ un mois dans les petits gîtes larvaires fermés (citernes, bidons...). Cela nécessite donc une utilisation régulière de ces produits [24,30,72].

Le spinosad est aussi un bio-larvicide, dont l'usage est recommandé par l'OMS, à des doses comprises entre 0,1 à 0,5 mg/L [73]. Des études réalisées en laboratoire et sur le terrain, ont d'ailleurs montré son efficacité sur les larves d'*Aedes aegypti* [71]. Il est constitué par l'association de 2 métabolites bactériens issus de *Saccharopolyspora spinosa* : les spinosynes A et D. Il agit par ingestion et contact, sur le système nerveux, en activant les récepteurs GABA et nicotiques, ce qui entraîne des contractions involontaires des muscles, aboutissant à la paralysie et à la mort de la larve [30,72,74]. Sa durée d'action est plus longue que celle des bactéries Bti et Bs (de l'ordre de 10 à 12 semaines). Il est par ailleurs, peu toxique sur la faune non cible et l'environnement [71].

➤ Larvicides chimiques

Les premiers larvicides chimiques à être utilisés sont les huiles (huile de vidange, huiles végétales, gazole). Elles sont déposées à la surface de l'eau et forment un film empêchant les larves et les nymphes de respirer. Les gîtes traités ne doivent pas contenir de l'eau destinée à la consommation ou à l'irrigation et ils doivent être protégés du vent, pour éviter que le film ne se rompe [24].

Il existe par ailleurs, plusieurs produits larvicides recommandés par l'OMS et utilisés en pratique courante sur les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Parmi ceux-ci, on peut citer le téméphos et le diflubenzuron.

Le téméphos (organophosphoré) est utilisé à un dosage de 56 à 112 g/ha [73]. Il est très efficace sur les moustiques et présente l'avantage d'être très peu toxique pour la faune non cible, il peut donc être utilisé dans les eaux où il y a des poissons mais aussi dans les eaux destinées à la consommation humaine (à faible dose : 1mg/L). Il agit par contact, au niveau du système nerveux de la larve, en inhibant la cholinestérase, enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine (neuromédiateur du SNC), ce qui engendre une accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique, qui bloque l'influx nerveux et entraîne sa paralysie et sa mort [24,30].

Le diflubenzuron (benzoyl-urée) est recommandé par l'OMS à un dosage de 25 à 100 g/ha [73]. C'est un inhibiteur de croissance, qui entraîne la mort de la larve (ou de la nymphe) en stoppant la synthèse de la chitine (constituant de la cuticule du moustique), après une mue. Il ne doit pas être utilisé dans les eaux contenant des crustacés (crabes, crevettes), au risque d'inhiber leur développement [24,30,72].

7.1.3. Lutte adulticide

Les insecticides adulticides peuvent être aussi bien, répandus sur les murs à l'intérieur des habitations (aspersions intradomiciliaires), qu'à l'extérieur des habitations (pulvérisations spatiales). Les pulvérisations spatiales doivent être effectuées en début de matinée ou en fin de soirée, afin que l'insecticide reste au sol et ne soit pas dilué par le vent. La dispersion d'insecticides est réalisée par nébulisation (à chaud ou à froid), grâce à des nébulisateurs à dos

d'homme (Figure 20) ou disposés sur un véhicule, et par épandage aérien si les surfaces à traiter sont vastes [24].



Figure 20 : Pulvérisations spatiales d'insecticides, au nébulisateur à dos

(http://www.pourquoidocteur.fr/media/article/thunbs/uploded_reunionzika-1458238908.jpg)

La deltaméthrine est indiquée par l'OMS, pour la lutte contre les moustiques adultes, à l'intérieur (de 0,05 à 0,5 g/1000 m³) et à l'extérieur des maisons (de 0,5 à 1 g/ha) [71,75]. C'est un pyréthrianoïde de synthèse. Elle provoque un choc neurotoxique par contact, qui permet d'assommer et de tuer les moustiques, grâce au blocage de la transmission de l'influx nerveux, par inhibition de la fermeture des canaux sodium voltage dépendant (perturbation de l'équilibre entre les ions Na⁺ et K⁺). Ce qui conduit à la paralysie du moustique. C'est l'effet KD ou Knock-down. En revanche, elle est très peu toxique pour les mammifères [24,30] et elle a une longue durée d'action (3 à 6 mois) [24]. Il s'agit de la substance adulticide la plus utilisée en France [72].

Le malathion est recommandé par l'OMS, uniquement pour les pulvérisations spatiales (à chaud ou à froid) à l'extérieur, à la dose de 112 à 600 g/ha [75]. Il fait partie de la famille chimique des organophosphorés (comme le téméphos), il agit donc par contact, au niveau du système nerveux du moustique, en bloquant l'influx nerveux, par inhibition de la cholinestérase [24,30]. Contrairement à la deltaméthrine, sa rémanence (persistance d'action) n'est que de quelques semaines. En outre, il peut donner un isomère très toxique (l'isomalathion), s'il est altéré (stockage à température élevée, mauvaise formulation), pouvant entraîner des accidents mortels chez les agents pulvérisateurs. Son antidote est l'atropine [24]. Cependant, il a l'avantage de présenter une faible toxicité pour les mammifères, et de se dégrader très vite dans l'environnement [71,72].

7.2. Protection chez l'Homme

Outre les mesures collectives de LAV, permettant de réduire la densité des moustiques, les moyens de protection individuelle visent, quant à eux, à diminuer le contact homme/moustiques.

7.2.1. Protection physique

De nombreuses techniques de protection constituent une « barrière physique » pour les moustiques, car elles les empêchent d'atteindre leurs cibles.

Ce sont :

- le port de vêtements longs et amples [39],
- l'installation de moustiquaires au niveau des lits, des berceaux et des poussettes (il est important de s'assurer qu'elles ne présentent pas de déchirures) [76],
- la mise en place de grillages aux portes et aux fenêtres (dont les trous doivent mesurer au maximum 1,45 mm de diamètre) [24],
- la climatisation, qui rafraîchit l'air des pièces ventilées et occasionne une gêne pour le vol des moustiques [76].

7.2.2. Protection chimique

Les répulsifs (répulsifs cutanés, diffuseurs électriques), les insecticides pour l'imprégnation des tissus et les serpentins fumigènes forment, quant à eux, une « barrière chimique » contre les moustiques, en les éloignant.

➤ Répulsifs

✓ Répulsifs cutanés

Les répulsifs cutanés sont à appliquer sur tout le corps (visage compris), en prenant soin d'éviter les muqueuses (bouche, yeux).

Le DEET (diéthyltoluamide) est le répulsif cutané le plus utilisé. Son emploi est recommandé pour des concentrations comprises entre 20 % et 50 %. Il n'est pas indiqué chez les enfants en bas âge (jusqu'à 2 ans), sauf si le risque de transmission vectorielle d'une infection est important. Il est alors nécessaire de respecter les conditions d'application chez l'enfant, prévues à cet usage [24,77].

D'autres substances que le DEET, entrant dans la composition des répulsifs cutanés, et ayant également eu un avis favorable de la HAS (Haute Autorité de Santé), sont l'IR 3535 (de 20 à 35 %), le KBR 3023 (ou picaridine, utilisé à des concentrations comprises entre 20 et 25 %) et le PMBRDO (de 19 à 20 %) [77,78].

Un répulsif, pour pouvoir être utilisé sur la peau, ne doit pas être toxique ou provoquer des irritations ou des allergies. C'est pourquoi il est déconseillé d'utiliser certaines huiles essentielles (citronnelle) directement en application cutanée [30]. Les répulsifs cutanés ne doivent pas être appliqués sur une plaie ou sur une peau irritée. En cas d'utilisation de crème solaire, celle-ci doit être appliquée au moins 20 minutes avant le répulsif cutané [78].

Il est préférable de ne pas utiliser des méthodes répulsives, qui se sont révélées inefficaces, telles que la vitamine B1, les bracelets anti-moustiques, les raquettes électriques, les appareils sonores à ultrasons, l'homéopathie, ainsi que les rubans gluants sans insecticides [78].

✓ Diffuseurs électriques

Les diffuseurs électriques sont utilisés à l'intérieur des maisons, pour diffuser l'insecticide sur une longue période : de 45 à 50 nuits ou durant 15 jours en diffusion continue [24,79]. Les insecticides couramment employés dans les diffuseurs sont des pyréthrinoïdes (ex : transfluthrine, prallethrin).

➤ **Insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus et moustiquaires**

Les insecticides de la famille des pyréthrinoïdes (deltaméthrine, perméthrine, cyperméthrine) sont généralement utilisés pour l'imprégnation des vêtements, des tissus (rideaux, couvertures) et des moustiquaires [77]. Ils sont commercialisés sous forme de solution à diluer dans de l'eau pour trempage ou sous forme de spray, à pulvériser sur les tissus [76]. Ils peuvent être efficaces à peu près jusqu'à 2 mois, même après 5 à 6 lavages à 40°C [80]. Les femmes enceintes peuvent les utiliser [39]. Ils sont non seulement, dotés d'un effet dissuasif (ils empêchent les moustiques d'entrer dans les maisons), mais ils sont également très toxiques pour les moustiques. Ils tuent les moustiques en agissant sur leur système nerveux (inhibition de la transmission de l'influx nerveux).

Par ailleurs, des moustiquaires préalablement imprégnées d'insecticide sont conçues par des industriels, en partenariat avec l'OMS. Elles ont une longue durée d'action (plusieurs années) et permettent de renforcer l'action de la simple moustiquaire [24,30,81].

➤ **Serpentins fumigènes**

Également appelés « spirales anti-moustiques », les serpentins fumigènes (Figure 21) peuvent être utilisés à l'intérieur des maisons, dans une pièce bien ventilée ou en plein air (balcons, terrasses, camping).

Ils sont constitués :

- d'un support (à base de sciure de bois, par exemple) dont la combustion est lente, associé à d'autres composants : un colorant, un antifongique, une substance odorante (ex : huile essentielle de citronnelle) et un liant (amidon)
- d'un insecticide (ex : un pyréthrinoïde tel que la d-alléthrine).

Les serpentins fumigènes, lorsqu'ils se consomment, libèrent l'insecticide de manière constante pendant 6 à 8 heures, et éloignent ainsi les moustiques. Toutefois, il est nécessaire de prévenir les éventuelles irritations au niveau des voies respiratoires qu'ils pourraient provoquer, en évitant de les disposer à proximité de personnes fragiles (nourrissons, personnes âgées, personnes asthmatiques) [24,30,82].



Figure 21 : Serpentin fumigène sur son support
(http://guadeloupe97.blogspot.fr/p/blog-page_9073.html)

PARTIE II : STRATÉGIES INNOVANTES DE LUTTE ANTI-ZIKA

Les nombreux moyens de lutte mis en œuvre contre les vecteurs du ZIKV, malgré leur efficacité, restent insuffisants face à la gravité des épidémies, d'autant qu'il n'existe pour l'heure, aucun vaccin ni traitement disponible.

Afin d'enrayer la menace due au ZIKV, de nouvelles stratégies se mettent donc progressivement en place, telles que la recherche de candidats vaccins, la mise au point de nouveaux tests de diagnostic rapides et faciles à utiliser, ainsi que le renforcement de la LAV par des techniques innovantes (moustiques infectés par la bactérie *Wolbachia*, libération de moustiques génétiquement modifiés produits par la firme Oxitec).

1. Candidats vaccins

1.1. Isolement d'anticorps anti-Zika

Une équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS (Centre national de la recherche scientifique), a isolé des anticorps neutralisant les 4 sérotypes du virus de la dengue (prélevés chez des patients infectés par le virus de la dengue), qui se sont également révélés efficaces contre le ZIKV. Leurs travaux sont parus dans la revue *Nature*, le 4 Août 2016 [10].

La protéine d'enveloppe est la principale cible des anticorps neutralisants chez les Flavivirus. L'épitope FLE (Fusion-loop epitope), au niveau de la boucle de fusion, est l'un des principaux sites antigéniques de la protéine E. Les anticorps contre ce site agissent par un mécanisme de médiation du complément, mais sont relativement peu neutralisants. De nombreux anticorps, isolés chez les patients infectés par le virus de la dengue, ciblent cet épitope. Cependant, les chercheurs se sont davantage intéressés à d'autres anticorps, ciblant l'épitope EDE (E-dimere epitope), situé à l'interface entre 2 sous-unités de protéine E, au niveau d'un dimère (Annexe 1, e et f). Ils ont ainsi pu distinguer 2 sous-groupes d'anticorps EDE : EDE1 et EDE2.

Les scientifiques ont observé que les anticorps EDE1 neutralisaient mieux la souche Africaine HD 78788 non glycosylée du ZIKV (fournie par l'Institut Pasteur), par rapport à la souche Asiatique PF13 glycosylée en position 154 (isolée chez un patient, en Polynésie Française en 2013) ; tandis que les anticorps EDE2 ne sont pas influencés par la présence de glycane.

Au cours de l'étude, les anticorps EDE1 ont montré une meilleure affinité pour le ZIKV que les anticorps EDE2 ($K_d(\text{EDE1}) = 9 \text{ nM}$ et $K_d(\text{EDE2}) = 840 \text{ nM}$) (Annexe 2) et sont également plus efficaces sur les deux souches testées du ZIKV (Annexe 3, Annexe 4).

En outre, les anticorps EDE1 ont un plus fort pouvoir neutralisant sur le ZIKV que sur le virus de la dengue (Annexe 3, Annexe 4).

Les anticorps FLE n'ont pas neutralisé le ZIKV dans l'expérience (Annexe 3, Annexe 4), malgré leur affinité plus élevée pour le virus ($K_d(\text{FLE}) = 1,6 \text{ nM}$) que les anticorps EDE1 (Annexe 2).

Suite à ces résultats, les chercheurs se sont donc davantage focalisés sur les anticorps EDE1 et ont déterminé, de manière plus précise, leur site de fixation sur le ZIKV et sur le virus de la dengue. Pour cela, ils ont effectué une étude cristallographique, afin de produire des cristaux renfermant le complexe « anticorps-protéine d'enveloppe ». Puis, ils ont reconstitué en 3D (3-dimensions), le site de fixation au niveau de la protéine d'enveloppe des deux virus.

Il s'est avéré que l'épitope ciblé au niveau du complexe formé par les anticorps EDE1 avec le ZIKV, était similaire à celui situé sur le virus de la dengue.

En effet, les principaux sites d'interaction des anticorps EDE1 au niveau de la protéine d'enveloppe du ZIKV, se situent au niveau du domaine II, sur le feuillet βb (Annexe 1, b et c) et sur la boucle de fusion (Annexe 5), qui sont aussi leurs principaux sites antigéniques au niveau du virus de la dengue (Annexe 1, e et f). Par ailleurs, certaines séquences d'acides aminés de la protéine d'enveloppe au niveau de l'épitope EDE1 sont identiques sur le ZIKV et sur le virus de la dengue (colorées en orange - Annexe 1, d). Les autres sites de fixation des anticorps EDE1 sur le ZIKV, se situent : sur la boucle ij du domaine II (Annexe 6) et au niveau du domaine I (Annexe 6) et III de la protéine E, au niveau du feuillet βE (Annexe 5, b), qui permettent de stabiliser leur interaction principale avec le domaine II.

Pour conclure, les résultats de cette étude tendent à montrer qu'il serait possible de développer un vaccin protecteur contre le ZIKV et le virus de la dengue, à partir de l'épitope ciblé par les anticorps EDE1, situé sur la protéine d'enveloppe de ces deux virus. Ce vaccin pourrait être utilisé en prévention chez la femme enceinte, notamment si elle risque de contracter une infection par le ZIKV et ainsi éviter l'apparition de complications neurologiques chez le fœtus (microcéphalies).

Les anticorps EDE1 sont en effet, mieux adaptés au développement d'un vaccin que les anticorps EDE2 (qui ont une affinité moins élevée pour la protéine E du ZIKV – Annexe 2 – et qui sont moins neutralisants – Annexe 3). Ils ciblent le feuillet βb de la protéine d'enveloppe (E), qui est une région stable (sans insertion ni délétions) présentant peu de risque de mutations et neutralisent également les 4 sérotypes du virus de la dengue (Annexe 3) [10,83].

1.2. Candidats vaccins testés chez le singe

Des études pré-cliniques chez des singes Rhésus, portant sur 3 types de candidats vaccins anti-Zika, ont été effectuées par une équipe internationale de scientifiques. Les résultats ont été publiés le 4 Août 2016, dans la revue *Science*.

D'une part, une étude a été réalisée sur un vaccin inactivé purifié (PIV). Dans ce type de vaccin, le virus est inactivé afin de dénaturer les protéines virales (sans endommager les fractions antigéniques) et d'empêcher ainsi la multiplication virale. Au cours de l'étude, 8 singes ont été immunisés par le candidat vaccin PIV et 8 autres singes ont reçu un placebo (vaccin factice). Quinze jours après la vaccination, les singes ayant reçu le vaccin PIV, ont développé des anticorps anti-Zika (anticorps neutralisants et anticorps de liaison à la protéine d'enveloppe du ZIKV). Les 16 singes ont ensuite été infectés expérimentalement par le ZIKV. Les 8 singes immunisés ont été protégés contre le ZIKV, celui-ci n'étant pas détectable dans les liquides biologiques. Tandis que chez les autres singes, des particules virales ont été décelées (sang, urine, LCR).

D'autre part, des essais ont porté sur un vaccin à ADN et sur un vaccin recombinant à adénovirus (Ad) vivant atténué. Le vaccin à ADN est à base de plasmides (molécules d'ADN pouvant se répliquer de manière autonome), qui comportent des gènes codant pour la synthèse de protéines virales (précurseur de membrane prM et protéine d'enveloppe E) indispensables au déclenchement d'une réaction immunitaire. Le vaccin recombinant à adénovirus vivant atténué est un vaccin dans lequel un adénovirus de singe Rhésus de sérotype 52 (RhAd52) joue le rôle de vecteur viral, c'est à dire qu'il a subi des manipulations génétiques, afin d'exprimer des gènes codant pour la synthèse de particules virales (prM et E). Ce type de virus engendre une infection « naturelle » mais asymptomatique et permet d'induire une réaction immunitaire. Néanmoins l'adénovirus n'est pas pathogène.

Les vaccins ont été administrés à 12 singes de la manière suivante :

- 4 singes ont été immunisés par le vaccin à ADN
- 4 singes ont été immunisés par le vaccin à adénovirus
- 4 singes témoins ont reçu un vaccin factice.

Les vaccins à ADN et à adénovirus ont induit tous les deux des anticorps neutralisants anti-Zika, et ont permis aux singes d'être complètement protégés, après infection expérimentale par le ZIKV. Ceci a de nouveau été confirmé par l'absence de particules virales détectables.

Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été détecté pour ces 2 vaccins [1,84].

Ces résultats prometteurs chez les singes, permettent donc d'espérer le développement d'un vaccin anti-Zika chez l'Homme, dans les années à venir.

2. Outils de diagnostic

2.1. Test de détection développé par Tanaka

Le laboratoire pharmaceutique japonais Tanaka a développé (en Juin 2016), un test de détection directe du ZIKV dans le sang par immunochromatographie (Figure 22). La zone de collecte du sang contient des anticorps spécifiques anti-ZIKV, ciblant la protéine non structurale NS1 du virus et marqués à l'or nano-colloïdal.

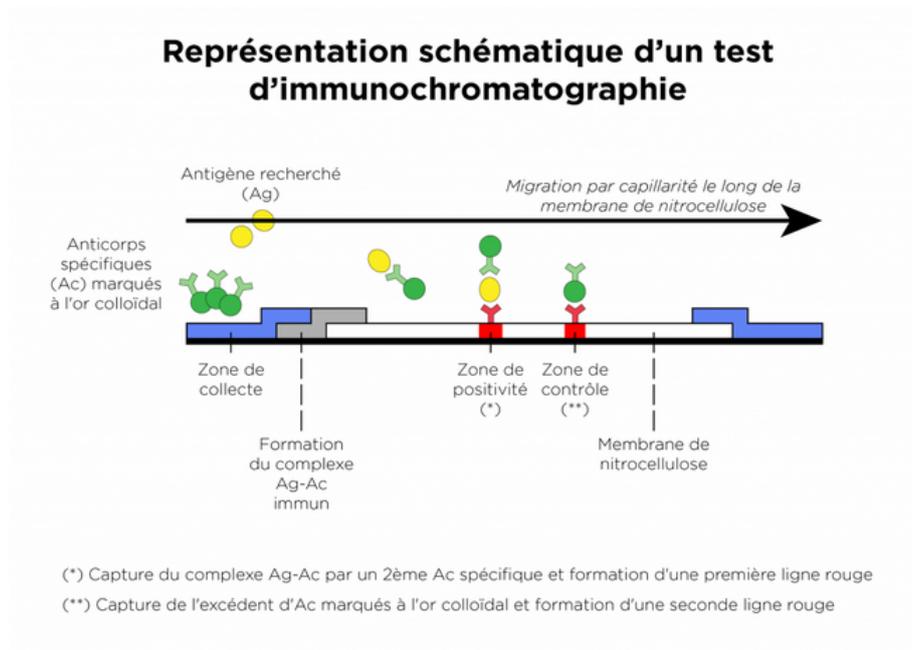


Figure 22 : Représentation schématique d'un test d'immunochromatographie

(<https://www.sciencesetavenir.fr/assets/referentiel/file/11221224.PNG>)

En cas de présence de ZIKV dans le sang du patient, des complexes antigène-anticorps (Ag-Ac) sont formés et migrent par capillarité le long de la membrane de nitrocellulose de la bandelette. Au niveau de la zone de test (ou zone de positivité), les complexes Ag-Ac se lient à un second anticorps spécifique et permettent la formation d'une ligne rouge (1^{ère} ligne en partant du bas, Figure 23). L'excès d'anticorps marqués à l'or nano-colloïdal est capturé au niveau de la zone de contrôle et entraîne la formation d'une seconde ligne rouge (2nde ligne en partant du bas, Figure 23).

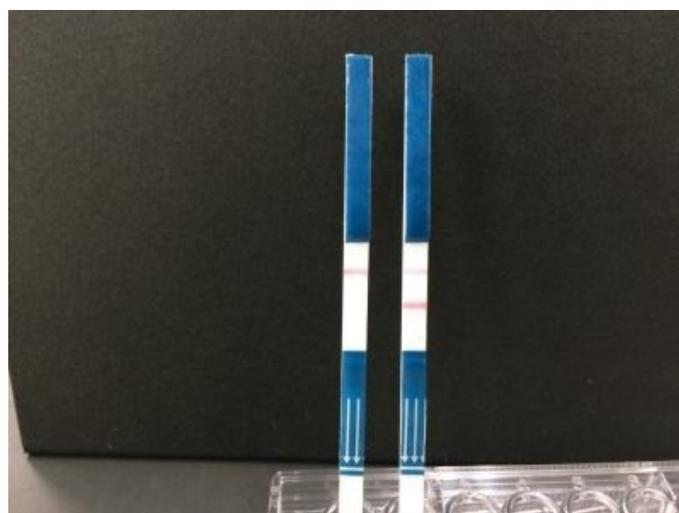


Figure 23 : Bandelettes du test de détection du virus Zika (résultat négatif à gauche et positif à droite)

(<http://www.news-medical.net/image.axd?picture=2016%2F6%2F6-5.jpg>)

Ce test permet de détecter le ZIKV à partir d'une concentration de 10^2 TCID₅₀/ml, (1 TCID₅₀ représente la quantité de virus nécessaire pour infecter 50% des cultures cellulaires après inoculation). En outre, il est plus rapide (10 à 15 minutes) et moins coûteux que les méthodes habituelles de détection (PCR) [85].

2.2. Test de détection « Point of Care » (RT-LAMP)

Une équipe de chercheurs américains a mis au point un test de détection rapide et sensible du ZIKV. L'étude a été publiée au mois de Juin 2016, dans la revue *Analytical Chemistry*.

Ce test est basé sur une amplification isotherme de l'ARN du virus (RT-LAMP) et sur l'utilisation d'un dispositif permettant de le réaliser directement sur le site de prélèvement (test Point-of-Care ou POC).

Habituellement, la détection du ZIKV se fait par RT-PCR. Cependant, cette technique est onéreuse, car elle nécessite à la fois des équipements spécialisés et du personnel qualifié. Le système de détection décrit par les scientifiques est au contraire plus abordable et peut être mis en œuvre dans les régions endémiques à faibles ressources.

Pour cela, une puce microfluidique est employée. Elle permet d'effectuer toutes les opérations : l'introduction de l'échantillon, la capture de l'ARN viral et sa purification, l'amplification isotherme (à une température comprise entre 60 et 65 °C) et la détection.

Ce dispositif microfluidique est combiné à une cuve chauffée chimiquement (Figure 24), grâce à un alliage Mg-Fe (à usage unique). Le corps de la cuve en thermos permet de maintenir sa température. Par ailleurs, la température est régulée grâce à un matériau à changement de phase (ou PCM, pour « Phase Change Material »), ayant une température de fusion de 68°C. Lorsque celle-ci est dépassée, le PCM se liquéfie en absorbant l'excès de chaleur, sous forme de chaleur latente. Lorsque la température ambiante diminue, il se solidifie en libérant la chaleur stockée. Un dissipateur de chaleur en aluminium incorporé dans le PCM améliore le transfert de chaleur du PCM à la puce microfluidique.

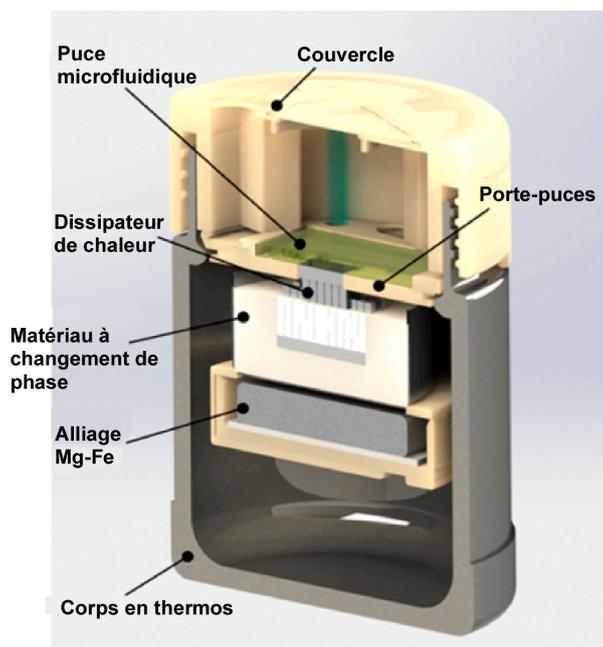


Figure 24 : Schéma de la cuve utilisée pour le système de détection du virus Zika

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955015/>)

L'ARN amplifié est détecté à l'œil nu, grâce à un colorant (leuco crystal violet ou LCV) incolore, qui est converti en CV (crystal violet) coloré en violet en présence d'amplicons d'ADN double brin.

Au cours de l'étude, des échantillons de salive ont tout d'abord été récoltés à partir de volontaires adultes sains, puis ont été mélangés avec différentes concentrations de ZIKV (0, 5, 50 et 500 PFU). Les échantillons ont ensuite été purifiés et inactivés.

La puce microfluidique comprend 4 réacteurs indépendants d'amplification, constituant des canaux de taille micrométrique, à travers lesquels les échantillons ont été introduits. Les canaux présentent à leur entrée une membrane de silice poreuse permettant l'isolement et l'extraction de l'ARN du ZIKV (Figure 25).

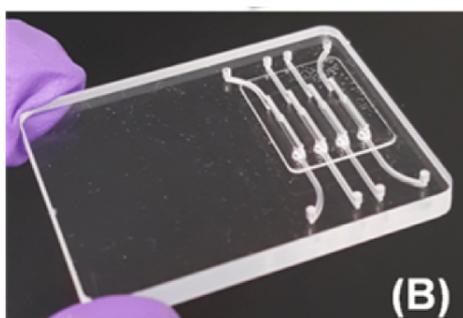


Figure 25 : Puce microfluidique utilisée pour le système de détection du virus Zika

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955015/>)

Les échantillons de salive ont été filtrés à travers la membrane de chacun des réacteurs. L'ARN du ZIKV se lie à la membrane de silice et le filtrat est éliminé. Après lavage de la membrane, un mélange de réactifs comprenant les amorces, les enzymes (Reverse Transcriptase et ADN Polymérase) et le colorant, est injecté dans l'orifice d'entrée des réacteurs. La puce microfluidique est ensuite insérée dans la cuve afin que la réaction d'amplification puisse avoir lieu. Une petite quantité d'eau est introduite dans la cuve (par l'orifice du couvercle) afin qu'elle interagisse avec l'alliage Mg-Fe et qu'elle provoque la réaction exothermique.

La technique RT-LAMP est plus spécifique que la RT-PCR car 6 amorces sont utilisées afin de reconnaître 8 emplacements différents le long de la séquence cible. De plus, elle permet de produire un nombre important d'amplicons en peu de temps, ce qui en fait une méthode de détection rapide.

Les résultats ont été directement observés à l'œil nu, au bout de 40 minutes (Figure 26). Les réacteurs d'amplification 1, 2, 3 et 4 contiennent respectivement 0, 5, 50 et 500 PFU de ZIKV.

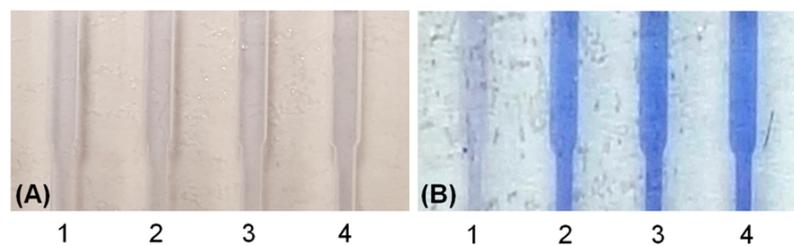


Figure 26 : Réacteurs d'amplification isotherme avant (A) et après (B) incubation pendant 40 minutes dans la cuve chauffée

[\(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955015/\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955015/)

Avant la réaction, les réacteurs sont incolores, tandis qu'après la réaction, les réacteurs 2, 3 et 4 présentent une coloration violette, indiquant la présence d'ADN viral. Le ZIKV a donc pu être détecté à une concentration minimale de 5 PFU, ce qui est comparable aux résultats obtenus avec une RT-PCR (réalisée au laboratoire).

En outre, la limite de détection de ce test a été déterminée par les chercheurs comme étant supérieure à 50-100 PFU/ml, ce qui permet donc de détecter aisément la virémie chez les patients infectés par le ZIKV, qui est généralement de l'ordre de 10^3 à 10^6 PFU/ml [86–88].

3. Techniques de contrôle des vecteurs

Suite à la réunion du groupe consultatif pour la LAV de l'OMS, les 14 et 16 Mars 2016, la mise en œuvre (déploiement pilote) de deux nouveaux outils de lutte contre les moustiques

Aedes, a été recommandée, dans le but de renforcer l'action des outils de lutte déjà disponibles (pulvérisations spatiales, aspersion intra-domiciliaires, élimination des gîtes larvaires, répulsifs cutanés). Ces nouvelles techniques sont, d'une part, l'introduction périodique de moustiques mâles transgéniques OX513A et d'autre part, l'introduction de moustiques porteurs de la bactérie *Wolbachia* [89].

3.1. Moustiques génétiquement modifiés

Les moustiques mâles *Aedes aegypti* génétiquement modifiés et baptisés OX513A (ADN recombinant OX513), sont produits par la firme britannique Oxitec, filiale de la société américaine de biotechnologie Intrexon. Ils sont porteurs d'un gène létal dominant, qui écourte leur vie et celle de leur progéniture, et permet ainsi d'éliminer les populations de moustiques sauvages. Par ailleurs, ils reçoivent un second gène transmissible de manière héréditaire, codant pour une protéine émettant une fluorescence de couleur rouge (DsRed2), qui permet de les distinguer des moustiques non transgéniques et de faciliter leur contrôle et leur suivi (au stade de larve et de nymphe) [90,91].

Le gène létal inséré chez les moustiques permet la synthèse d'une protéine, la tTAV (variant transactivateur répressible de la tétracycline), qui permet de contrôler la transcription d'autres gènes (activation ou désactivation), en fonction de la présence (ou de l'absence) de tétracycline. Lorsque les moustiques OX513A n'absorbent pas de tétracycline en quantité suffisante, le gène auto-limitant est exprimé et la protéine tTAV bloque la transcription des gènes codant pour la synthèse de protéines essentielles à leur organisme. Elle se fixe aussi simultanément aux sites tetO (sites opérateurs de la tétracycline) du gène auto-limitant, augmentant son expression. Ce qui entraîne la mort des moustiques [90].

Les œufs transgéniques de moustiques sont produits par Oxitec, puis sont transférés ensuite dans des insectaires, à proximité des lieux de libération des moustiques [91].

Lors de l'élevage des moustiques OX513A, la tétracycline (supplément alimentaire) est ajoutée à l'eau pendant la phase larvaire. Ainsi, elle se fixe à la protéine tTAV des larves et l'inactive (Annexe 7, « Mosquito Production ») [90,92]. Les nymphes mâles se développent plus rapidement et sont plus petites que les nymphes femelles, ce qui permet de les séparer à ce stade. Les nymphes femelles sont réutilisées, afin de produire des œufs génétiquement modifiés, à la génération suivante [92,93].

Les moustiques mâles OX513A sont libérés dans la nature et s'accouplent avec les femelles sauvages, le gène létal est alors transmis à la descendance, qui ne survit pas au-delà du stade larvaire, car la tétracycline n'est pas présente en quantité suffisante pour réprimer l'activation du gène auto-limitant (Annexe 7 « Mosquito Releases »). Les moustiques adultes transgéniques libérés ne survivent que quelques jours, les gènes ne persistent donc pas dans l'environnement [90,94].

L'introduction de moustiques OX513A est une technique auto-limitante, ce qui signifie que la modification génétique n'est pas conservée dans la nature. L'avantage de cette méthode est qu'elle est spécifique à l'*Aedes aegypti*, puisqu'ils ne peuvent se reproduire qu'entre eux [90].

Le gène létal auto-limitant ne peut être exprimé que dans les cellules d'insectes, limitant ainsi le risque chez l'Homme et les animaux non cibles. En outre, les protéines produites (protéine tTAV et protéine fluorescente), ne sont ni toxiques, ni allergéniques [90].

Les performances des moustiques OX513A ont été évaluées avec succès, dans plusieurs laboratoires, dont l'Institut Pasteur à Paris. Les moustiques d'Oxitec ont également été testés de nombreuses fois sur le terrain, en collaboration avec des instituts indépendants, notamment au Brésil (avec l'Université de São Paulo), au Panama (avec l'Institut commémoratif Gorgas) et aux îles Caïmans (en collaboration avec l'Unité de recherche et de contrôle des moustiques ou Cayman MRCU), où ils ont permis de réduire la population de moustiques sauvages de plus de 90 %, alors que l'utilisation d'insecticides permet généralement une réduction de l'ordre de 30 %. Pour finir, aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours de ces essais [90,95].

3.2. Wolbachia

Wolbachia est une bactérie endosymbiotique, retrouvée dans environ 60 % des espèces d'insectes, et plus particulièrement dans les tissus reproducteurs. Elle est transmise de manière héréditaire à la descendance, par l'intermédiaire du cytoplasme des ovocytes [96,97]. Elle est actuellement expérimentée dans plusieurs pays (Australie, Brésil, Colombie, Indonésie, Viêt Nam), dans le cadre d'un programme de lutte contre la dengue [97,98]. Les résultats obtenus se sont révélés encourageants. En effet, une fois insérée dans les moustiques *Aedes aegypti*, la bactérie Wolbachia permet de réduire leur capacité à transmettre le virus [97].

Ainsi, dans une première étude publiée dans la revue *Cell Host & Microbe* (Juin 2016), des chercheurs de la Fondation brésilienne Oswaldo Cruz, en collaboration avec le Programme d'élimination de la dengue au Brésil, ont comparé l'infection par le ZIKV, entre les moustiques infectés par Wolbachia (*wMel_Br*) et les moustiques non infectés par Wolbachia (*Br*), récoltés à Rio de Janeiro (Brésil), au début de l'année 2016 [97,98].

Pour cette expérience, ils ont utilisé deux souches du ZIKV isolées au Brésil chez 2 patients infectés (lors de l'épidémie, à la fin de l'année 2015) : BRPE (BRPE243/2015) et SPH (SPH/2015). Une fois infectés, les concentrations de ZIKV ont été déterminées dans les têtes et les thorax des moustiques, ainsi que dans leurs abdomens.

Les scientifiques ont alors observé que les taux d'infection par le virus des moustiques porteurs de Wolbachia (têtes/thorax et abdomens) sont nettement inférieurs à ceux des moustiques non porteurs (Figure 27).

Table 1. Effects of *Wolbachia* on ZIKV Prevalence

Isolate	ZIKV Titer (PFU/mL)	Days Post-infection	Head/Thorax Infection Rate		Abdomen Infection Rate		Saliva Infection Rate	
			wMel_Br	Br	wMel_Br	Br	wMel_Br	Br
BRPE	5.0×10^6	7	0	65	55	85	–	–
		14	10	100	35	100	45	100
SPH	8.7×10^3	7	5	95	30	90	–	–
		14	25	95	30	95	–	–

Ae. aegypti were orally infected with fresh, low-passage ZIKV. Initial viral titer was determined by plaque-forming assay. Saliva infection was only examined for mosquitoes at 14 days post-infection with the BRPE isolate. Infection rates are given as percentages. n = 20 per group unless specified. ZIKV, Zika virus; PFU, plaque-forming units; BRPE, ZIKV/*H. sapiens*/Brazil/BRPE243/2015; SPH, ZIKV/*H. sapiens*/Brazil/SPH/2015; wMel_Br, *Wolbachia*-infected; Br, *Wolbachia*-uninfected.

Figure 27 : Effets de la bactérie *Wolbachia* sur la prévalence du virus Zika

(<http://www.cell.com/action/showImagesData?pii=S1931-3128%2816%2930157-3>)

La prévalence de l'infection par le ZIKV a donc été réduite chez les moustiques infectés par *Wolbachia*. Par ailleurs, l'intensité de l'infection a aussi été diminuée.

La salive des moustiques porteurs et non porteurs de *Wolbachia* a été recueillie 14 jours après l'infection par la souche BRPE du ZIKV. Les quantités de ZIKV ont été déterminées par qRT-PCR et ont mis en évidence une réduction de 55 % de la prévalence du virus chez les moustiques infectés par *Wolbachia*.

Ensuite, afin de déterminer si le virus contenu dans leur salive était infectieux, les échantillons de salive provenant des moustiques wMel_Br et Br ont été injectés par voie intrathoracique à des moustiques non infectés par *Wolbachia*. Tandis que 85 % des moustiques ayant reçu la salive des moustiques Br (non infectés par *Wolbachia*) se sont retrouvés infectés, aucun moustique ayant reçu la salive des moustiques wMel_Br, n'a été infecté. Les chercheurs en ont, par conséquent, déduit que le virus présent dans la salive des moustiques porteurs de *Wolbachia* n'était pas infectieux, malgré le fait qu'il soit décelable 14 jours après l'infection (Figure 27).

Ils ont ainsi découvert qu'elle permettait de limiter l'infection et la transmission par le ZIKV, chez les moustiques *Aedes aegypti* [98].

Une seconde étude, parue dans la revue *Scientific reports* (Juillet 2016), a été menée par une équipe de chercheurs à Medellín en Colombie, avec des moustiques *Aedes aegypti* infectés par la souche wMel de *Wolbachia* ((COL)wMel), lors d'essais effectués pour le contrôle de la transmission de la dengue.

Les taux d'infection, de dissémination et de transmission (proportion de moustiques contenant du virus infectieux dans la salive, parmi les moustiques infectés) du ZIKV par ces moustiques ont été évalués après infection, par rapport aux moustiques non porteurs de la bactérie (Wild type ou WT).

Après avoir été nourris de sang provenant d'une souris infectée par le ZIKV (faible virémie : $4,74 \log_{10}$ PFU/ml), aucun moustique (COL)*w*Mel n'a été infecté par le ZIKV. Alors qu'environ 20 % des moustiques WT ont été infectés 4 jours après avoir été nourris (4 dPF pour « 4 days post feeding »). La dissémination du virus a été retrouvée 7 jours après, chez 10 % des moustiques WT infectés et le virus infectieux a été retrouvé chez 67 % d'entre-eux 14 jours après (Figure 28).

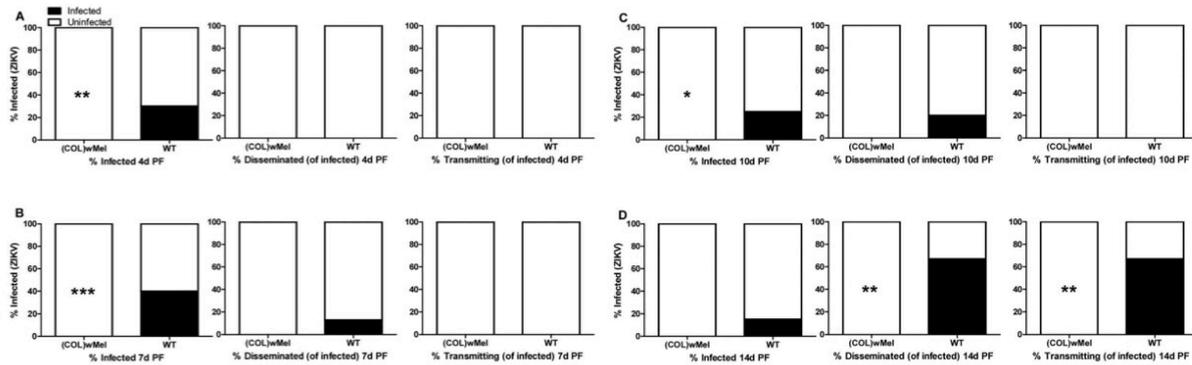


Figure 2. Vector competence of WT and (COL)*w*Mel mosquitoes orally infected with $4.74 \log_{10}$ PFU/ml of ZIKV. Mosquitoes were allowed to feed on ZIKV-infected mice and were examined at days 4, 7, 10, and 14 post feeding to determine infection, dissemination, and transmission efficiencies. Infection efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with virus-infected bodies among the tested ones. Dissemination efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with virus-infected legs, and transmission efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with infectious saliva among those infected. *significant reduction in infection rates (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) (A). Four days post feeding (n = 20) (B). Seven days post feeding (n = 20) (C). Ten days post feeding (n = 20) (D). Fourteen days post feeding (n = 20).

Figure 28 : Taux d'infection, de dissémination et de transmission des moustiques (COL)*w*Mel et WT infectés par voie orale avec du virus Zika ($4,74 \log_{10}$ PFU/ml)

(<https://www.nature.com/articles/srep28792>)

Les proportions de moustiques (COL)*w*Mel porteurs de Wolbachia infectés et le taux de dissémination de ceux-ci, se sont également révélés être largement inférieurs à ceux des moustiques WT, après avoir été nourris avec du sang contenant $6,02 \log_{10}$ PFU/ml de ZIKV (Figure 29), ainsi que du sang contenant $8,00 \log_{10}$ PFU/ml de ZIKV (Figure 30). Par ailleurs, les moustiques porteurs de Wolbachia sont restés non infectieux (pas de transmission du virus) durant l'expérience [99].

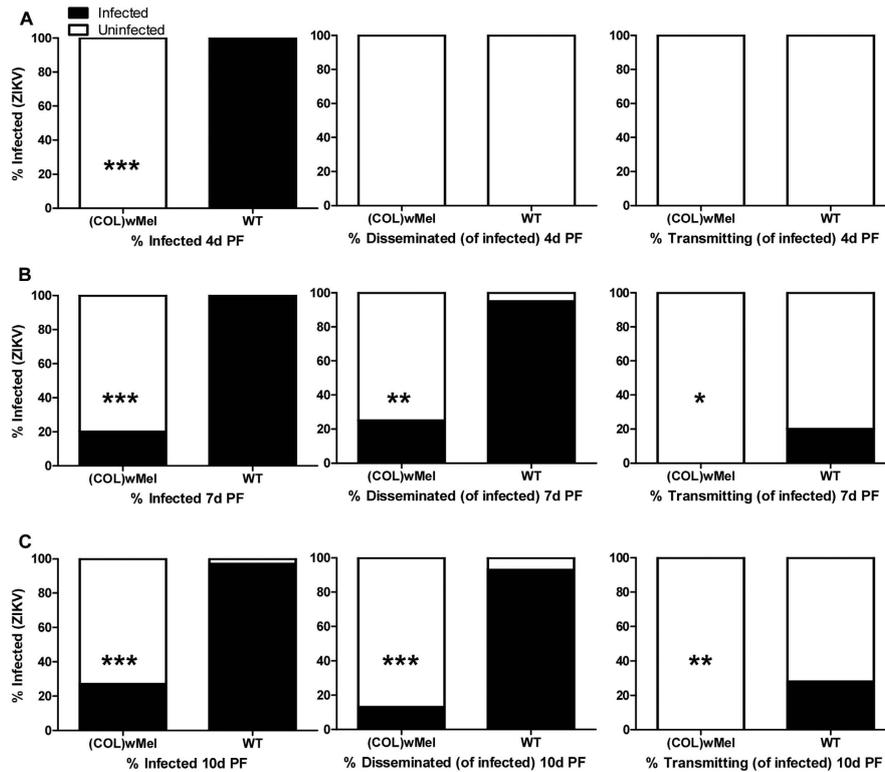


Figure 1. Vector competence of WT and (COL)wMel mosquitoes orally infected with 6.02 log₁₀ PFU/ml of ZIKV. Mosquitoes were allowed to feed on ZIKV-infected mice and were examined at days 4, 7, and 10 post feeding to determine infection, dissemination, and transmission efficiencies. Infection efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with virus-infected bodies among the tested ones. Dissemination efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with virus-infected legs, and transmission efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with infectious saliva among those infected. *significant reduction in infection rates (**p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001) (A). Four days post feeding (n = 20) (B). Seven days post feeding (n = 20) (C). Ten days post feeding (n = 30).

Figure 29 : Taux d'infection, de dissémination et de transmission des moustiques (COL)wMel et WT infectés par voie orale avec du virus Zika (6,02 log₁₀ PFU/ml)

(<https://www.nature.com/articles/srep28792>)

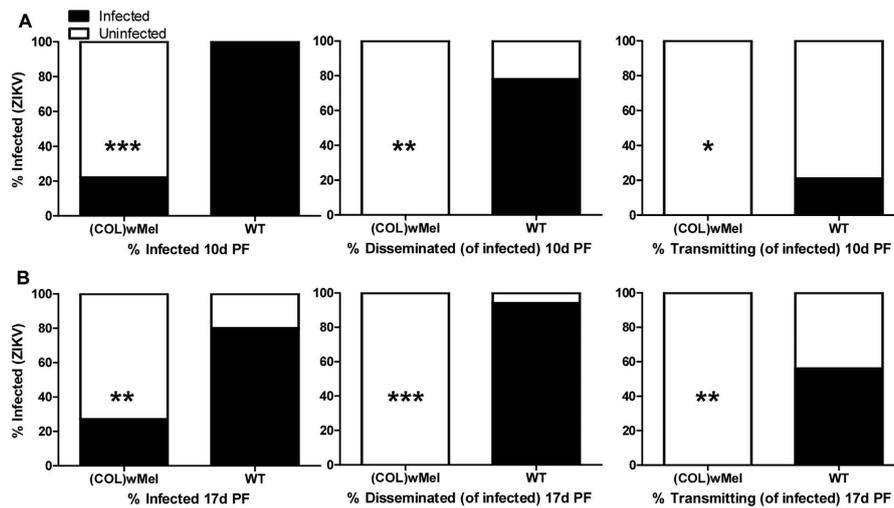


Figure 3. Vector competence of WT and (COL)wMel mosquitoes orally infected with 8.00 log₁₀ PFU/ml of ZIKV. Mosquitoes were exposed to a ZIKV-infected bloodmeal via water-jacketed membrane feeder and were examined at days 10 and 17 post feeding to determine infection, dissemination, and transmission efficiencies. Infection efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with virus-infected bodies among the tested ones. Dissemination efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with virus-infected legs, and transmission efficiency corresponds to the proportion of mosquitoes with infectious saliva among those infected. *significant reduction in infection rates (**p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001) (A). Ten days post feeding (n = 18 for (COL)wMel and n = 19 for WT) (B). Seventeen days post feeding (n = 15 for (COL)wMel and n = 20 for WT).

Figure 30 : Taux d'infection, de dissémination et de transmission des moustiques (COL)wMel et WT infectés par voie orale avec du virus Zika (8,00 log₁₀ PFU/ml)

(<https://www.nature.com/articles/srep28792>)

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le virus Zika est un Flavivirus, transmis par les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Lors d'une infection, il se manifeste de manière similaire à d'autres arbovirus (dengue, chikungunya) : fièvre, douleurs articulaires et musculaires, éruption cutanée, conjonctivites et douleurs rétro-orbitaires.

En dehors de ces symptômes, le virus Zika peut être à l'origine de complications sévères non seulement chez l'enfant (microcéphalies, malformations neurologiques et ophtalmologiques, arthrogrypose), mais également chez l'adulte (Syndrome de Guillain-Barré, myélite, méningo-encéphalite).

Devant l'ampleur des épidémies qui se sont succédées depuis une dizaine d'années et en raison du nombre et de l'importance des complications apparues, la lutte anti-Zika s'est peu à peu organisée.

Outre les mesures habituelles de lutte antivectorielle mises en place par les gouvernements (destruction des gîtes larvaires, utilisation d'insecticides, protection individuelle), de nouvelles techniques de contrôle des moustiques sont testées et montrent des résultats plutôt encourageants. Par ailleurs, de nombreuses études sont actuellement menées sur de potentiels vaccins anti-Zika.

Enfin, d'autres axes de recherche sont davantage orientés vers le développement de méthodes de détection du virus Zika, ayant l'avantage d'être plus rapides et moins onéreuses que la PCR. En effet, ces méthodes ne nécessitent pas d'équipements particuliers. Elles sont à la fois simples d'utilisation et peuvent être réalisées directement sur le site de prélèvement (clinique, cabinet médical), ce qui facilite ainsi le diagnostic de l'infection et améliore la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kayser F. H. *Manuel de poche de Microbiologie Médicale*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2008. ISBN : 978-2-257-11335-1.
- [2] Mourya D. et al. « Zika virus: Indian perspectives ». *Indian J. Med. Res.* [En ligne]. Mai 2016. Vol. 143, n°5, p. 553-564. Disponible sur : < <https://doi.org/10.4103/0971-5916.187103> >
- [3] Dowd K. A. et al. « Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype ». *Cell Rep.* [En ligne]. août 2016. Vol. 16, n°6, p. 1485-1491. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.049> >
- [4] Sirohi D. et al. « The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus ». *Science* [En ligne]. 22 avril 2016. Vol. 352, n°6284, p. 467-470. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1126/science.aaf5316> >
- [5] White M. K. et al. « Zika virus: An Emergent Neuropathological agent ». *Ann. Neurol.* [En ligne]. octobre 2016. Vol. 80, n°4, p. 479-489. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ana.24748> >
- [6] Saiz J.-C. et al. « Zika Virus: the Latest Newcomer ». *Front. Microbiol.* [En ligne]. 19 avril 2016. Vol. 7, n°496. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00496> >
- [7] Turrini F. et al. « Zika Virus: a re-emerging pathogen with rapidly evolving public health implications ». *New Microbiol.* 2016. Vol. 39, n°2, p. 86-90.
- [8] Wong S. S.-Y., Poon R. W.-S., Wong S. C.-Y. « Zika virus infection—the next wave after dengue? ». *J. Formos. Med. Assoc.* [En ligne]. Avril 2016. Vol. 115, n°4, p. 226-242. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.02.002> >
- [9] Kostyuchenko V. A. et al. « Structure of the thermally stable Zika virus ». *Nature* [En ligne]. 19 mai 2016. Vol. 533, p. 425-428. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nature17994> >
- [10] Barba-Spaeth G. et al. « Structural basis of potent Zika–dengue virus antibody cross-neutralization ». *Nature* [En ligne]. 23 juin 2016. Vol. 536, n°7614, p. 48-53. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nature18938> >
- [11] Gozlan M. « Zika : histoire d'un virus émergent - Réalités Biomédicales - Sciences et Avenir ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://biomedicales.blogs.sciencesetavenir.fr/tag/aedes+albopictus> > (consulté le 19 janvier 2017)
- [12] « Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus - World Health Organization (WHO) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171082/en/ > (consulté le 19 janvier 2017)

- [13] Simpson D. I. H. « Zika virus infection in man ». *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* [En ligne]. Juillet 1964. Vol. 58, n°4, p. 335–338. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(64\)90200-7](https://doi.org/10.1016/0035-9203(64)90200-7) >
- [14] « Zika - Données épidémiologiques - Institut de Veille Sanitaire (Invs) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika/Donnees-epidemiologiques> > (consulté le 19 janvier 2017)
- [15] *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 - Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH 20-21)*. [En ligne]. Juillet 2016. Disponible sur : < [http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_12982](http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_12982) >
- [16] Derraik J. G., Slaney D. « Notes on Zika virus - an emerging pathogen now present in the South Pacific ». *Aust. N. Z. J. Public Health* [En ligne]. février 2015. Vol. 39, n°1, p. 5-7. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12302> >
- [17] *Avis relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika - Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)*. [En ligne]. 5 janvier 2016. Disponible sur : < <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532> >
- [18] « Zika virus infection – Cape Verde - World Health Organization (WHO) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.who.int/csr/don/21-december-2015-zika-cape-verde/en/> > (consulté le 19 janvier 2017)
- [19] *Bulletin Hebdomadaire International (BHI) n° 528*. [En ligne]. 28 novembre 2015. Disponible sur : < <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-hebdomadaire-international/Tous-les-numeros/2015/Bulletin-hebdomadaire-international-du-28-octobre-au-3-novembre-2015.-N-528> >
- [20] *Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016 - Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH Hors-série 31 mai 2016)*. [En ligne]. Mai 2016. Disponible sur : < <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2016/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2016> >
- [21] « Les moustiques et la dengue – Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie ». [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/> > (consulté le 7 mars 2017)
- [22] « Le cycle biologique du moustique - Entente Interdépartementale pour la Démoustication du littoral méditerranéen (EID Méditerranée) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.eid-med.org/page/biologie-ecologie> > (consulté le 7 mars 2017)
- [23] « La lutte contre les moustiques peut-elle enrayer la transmission du virus Zika ? - Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control/fr/> > (consulté le 7 mars 2017)

2017)

[24] Carnevale P., Robert V. *Les anophèles - Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle*. Marseille : IRD, 2009. ISBN : 978-2-7099-1662-2.

[25] « Tout sur les piqûres de moustiques - Vigilance Moustiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://vigilance-moustiques.com/moustiques-en-france/moustiques-communs-en-france/tout-sur-les-piqures-de-moustiques/> > (consulté le 7 mars 2017)

[26] « Aedes aegypti - Moustique tigre - Portail d'information ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://moustique-tigre.info/aedes-aegypti/> > (consulté le 7 mars 2017)

[27] *Aedes Albopictus, le moustique tigre - Nuisibles et parasites information 80*. [En ligne]. Mai-Juin 2013. Disponible sur : < https://www.google.fr/?gws_rd=ssl#q=aedes+albopictus+le+moustique+tigre+nuisibles+et+parasites+information+80&* >

[28] « Lutte contre la dengue - Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/fr/> > (consulté le 7 mars 2017)

[29] « Portail de signalement du moustique tigre (Aedes albopictus) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.signalement-moustique.fr/> > (consulté le 7 mars 2017)

[30] Darriet F. *Des moustiques et des hommes - Chronique d'une pullulation annoncée*. Marseille : IRD éd., 2014. ISBN : 978-2-7099-1837-4.

[31] *Tout savoir sur le moustique tigre - Agence Régionale de Santé Provence-Alpes Côte d'Azur (ARS Paca)*. 26 octobre 2016.

[32] *La transmission sexuelle du virus Zika - Présentation de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)*. [En ligne]. 22 février 2016. Disponible sur : < http://travelsante.com/images/sources/dossier-maladies/virus-zika/Repere_transmission_sexuelle.pdf >

[33] D'Ortenzio E. et al. « Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2 juin 2016. Vol. 374, n°22, p. 2195-2198. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJMc1604449> >

[34] « New scientific evidence of sexual transmission of the Zika virus - Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://presse.inserm.fr/en/new-scientific-evidence-of-sexual-transmission-of-the-zika-virus/23532/> > (consulté le 7 mars 2017)

[35] *Actualisation de l'avis du Haut Conseil de la santé publique du 8 février 2016 relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle - HCSP*. [En ligne]. 20 juin 2016. Disponible sur : < <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=565> >

- [36] *Avis relatif à la prise en charge médicale et au suivi des nouveaux-nés et nourrissons ayant présenté ou ayant pu présenter une infection par le virus Zika in utero, ou présentant une infection congénitale à virus Zika - Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)*. [En ligne]. 21 mars 2016. Disponible sur : < <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=545> >
- [37] Quicke K. M. et al. « Zika Virus Infects Human Placental Macrophages ». *Cell Host Microbe* [En ligne]. 13 juillet 2016. Vol. 20, n°1, p. 83-90. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.015> >
- [38] Costa H. E. et al. « ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy ». *Sci. Rep.* [En ligne]. 19 octobre 2016. Vol. 6, n°35296,. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/srep35296> >
- [39] *Chikungunya, Dengue, Zika - Voyagez en adoptant les bons gestes - Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES)*. [En ligne]. Disponible sur : < <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1043.pdf> >
- [40] *Avis relatif au risque de transmission du virus Zika par le lait maternel - Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)*. [En ligne]. 7 octobre 2016. Disponible sur : < <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=578> >
- [41] Musso D. et al. « Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014 ». *Euro Surveill.* [En ligne]. 10 avril 2014. Vol. 19, n°14,. Disponible sur : < <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761> >
- [42] Flores M. S., Burgess T. H., Rajnik M. « Zika virus: A primer for clinicians ». *Cleve. Clin. J. Med.* [En ligne]. Avril 2016. Vol. 83, n°4, p. 261-270. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.16027> >
- [43] Koenig K., Almadhyan A., Burns M. « Identify-Isolate-Inform: A Tool for Initial Detection and Management of Zika Virus Patients in the Emergency Department ». *West. J. Emerg. Med.* [En ligne]. Mai 2016. Vol. 17, n°3, p. 238-244. Disponible sur : < <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.3.30188> >
- [44] Maharajan M. K. et al. « Zika Virus Infection: Current Concerns and Perspectives ». *Clin. Rev. Allergy Immunol.* [En ligne]. décembre 2016. Vol. 51, n°3, p. 383-394. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8554-7> >
- [45] « Qu'est-ce que la microcéphalie ? - Futura-Sciences ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/medecine-quest-ce-microcephalie-5071/> > (consulté le 21 janvier 2017)
- [46] « Microcéphalie - Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/fr/> > (consulté le 21 janvier 2017)
- [47] Bruno de Paula Freitas et al. « Ocular Findings in Infants with Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil ». *JAMA*

Ophthalmol. [En ligne]. Mai 2016. Vol. 134, n°5, p. 529-535. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0267> >

[48] *Le syndrome de Guillain-Barré.* [En ligne]. octobre 2007. Disponible sur : < <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/GuillainBarre-FRfrPub834.pdf> >

[49] *Paralysies extensives : syndrome de Guillain-Barré et Myasthénie.* [En ligne]. 2015. Disponible sur : < <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/neuro/prn-et-myasthenie.pdf> >

[50] « Épidémiologie et manifestations cliniques potentiellement associées à l'infection à virus Zika : mise à jour mondiale - Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ». *Relevé Épidémiologique Hebd. REH.* 19 février 2016. Vol. 91, n°7, p. 73-88.

[51] Joanne Lynn. *Myélite transverse : symptômes, causes et diagnostic.* [En ligne]. 18 avril 2010. Disponible sur : < http://lymeaware.free.fr/lyme/Neurologie/Myelite%20Transverse%20_%20Symptomes%20,%20Causes%20et%20Diagnostic.pdf >

[52] Sylvie Mécharles et al. « Acute myelitis due to Zika virus infection ». *The Lancet* [En ligne]. 2 avril 2016. Vol. 387, n°10026, p. 1481. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00644-9) >

[53] « Méningites et méningo-encéphalites de l'adulte - Wiki-SIDES ». [s.l.] : [s.n.], 2015. Disponible sur : < http://wiki.sidesante.fr/doku.php?id=sides:ref:reanimation:meningites_et_meningoencephalites > (consulté le 8 mars 2017)

[54] Carteaux G. et al. « Zika Virus Associated with Meningoencephalitis ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 21 avril 2016. Vol. 374, n°16, p. 1595-1596. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602964> >

[55] « AP-HP : une infection grave du cerveau chez l'adulte liée au virus Zika décrite par des médecins de l'hôpital Henri-Mondor ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.aphp.fr/contenu/ap-hp-une-infection-grave-du-cerveau-chez-ladulte-liee-au-virus-zika-decrite-par-des> > (consulté le 25 janvier 2017)

[56] Van der Linden V. et al. « Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study ». *BMJ* [En ligne]. 9 août 2016. Vol. 354,. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1136/bmj.i3899> > (consulté le 8 mars 2017)

[57] *L'arthrogrypose.* [En ligne]. 2002. Disponible sur : < http://www.moteurline.apf.asso.fr/IMG/pdf/arthrogrypose_GT_333-339-2.pdf >

[58] « Déclaration sur la 1ère réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international concernant le virus Zika - Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/fr/> > (consulté le 22 janvier 2017)

- [59] *Avis relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika - Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)*. [En ligne]. Juillet 2015. Disponible sur : < <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=517> >
- [60] « Virus Zika - Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/preparing-for-zika/clinicalevaluationdisease.html> > (consulté le 14 janvier 2017)
- [61] *Détection par RT-PCR du virus Zika dans le sang et les urines - Haute Autorité de Santé (HAS)*. [En ligne]. mars 2016. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/argumentaire_zika.pdf >
- [62] « Zika - Point sur les connaissances - Institut de Veille Sanitaire (Invs) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Zika/Points-sur-les-connaissances> > (consulté le 9 mars 2017)
- [63] *RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit U.S. Instructions for Use - altona Diagnostics*. [En ligne]. mars 2017. Disponible sur : < https://www.altona-diagnostics.com/tl_files/downloads/B%20-%20neue%20Manuals%20ab%20Februar%202017/Zika%20EUA%20Maerz%202017/RealStar%20Zika%20Virus%20RT-PCR%20Kit%20US_EUA_%20Rev07_WEB.pdf >
- [64] *Instructions for Use - RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit 1.0 - altona Diagnostics*. [En ligne]. janvier 2017. Disponible sur : < https://www.altona-diagnostics.com/tl_files/downloads/B%20-%20neue%20Manuals%20ab%20Februar%202017/MAN-591010-EN-S04_Zika%20Virus%20RT-PCR%20Kit%201.0_WEB.pdf >
- [65] *Dépistage en laboratoire de l'infection à virus Zika - Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*. [En ligne]. 23 mars 2016. Disponible sur : < http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204899/1/WHO_ZIKV_LAB_16.1_fre.pdf >
- [66] Moulinier C. *Parasitologie et mycologie médicales : éléments de morphologie et de biologie*. [s.l.] : Éditions Médicales Internationales, 2003. ISBN : 2-7430-0488-6.
- [67] *Éliminons les lieux de ponte - Ministère des Affaires Sociales et de la Santé*. [En ligne]. 12 décembre 2015. Disponible sur : < http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dengue-Chikungunya-Eliminons_les_lieux_de_ponte.pdf >
- [68] *Moustique tigre, Aedes Albopictus - Ministère des Affaires Sociales et de la Santé*. [En ligne]. 2012. Disponible sur : < http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/depliant_moustiques_2016.pdf >
- [69] « Lutte biologique contre *Aedes aegypti* - Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.who.int/denguecontrol/control_strategies/biological_control/fr/ > (consulté le 9 mars 2017)

[70] Alain Fraval. « Elles aussi, elles aiment les insectes...Les Gambusies ». *Insectes*. 2002. n°125, p. 14-16.

[71] Frédéric Darriet, Sébastien Marcombe, Vincent Corbel. *Insecticides larvicides et adulticides alternatifs pour les opérations de démoustication en France - Synthèse bibliographique - Institut de recherche pour le développement (IRD)*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/243276630222695379378019036706/synthese_bibliographique_IRD_20070312.pdf >

[72] *Avis relatif à l'actualisation de substances actives et produits biocides potentiellement intéressants pour une utilisation en lutte-antivectorielle (LAV) - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)*. [En ligne]. 1 février 2016. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2015SA0169.pdf> >

[73] *WHOPES-recommended compounds and formulations for control of mosquito larvae - World Health Organization (WHO)*. [En ligne]. 18 mars 2016. Disponible sur : < http://www.who.int/whopes/Mosquito_larvicides_March_2016.pdf?ua=1 >

[74] François Warlop. « Le Spinosad® : un nouveau produit insecticide utilisable en AB ? ». *Alter Agri*. Juillet/Août 2003. n°60, p. 26-28.

[75] *WHO recommended insecticides for space spraying against mosquitoes - World Health Organization (WHO)*. [En ligne]. 5 février 2016. Disponible sur : < http://www.who.int/whopes/Space_Spray_products_February_2016.pdf >

[76] Dr Charlotte Biron. « Comment lutter contre les piqûres d'insectes ? - CHU Nantes ». [s.l.] : [s.n.], 2015. Disponible sur : < <http://www.chu-nantes.fr/comment-lutter-contre-les-piqures-d-insectes--27543.kjsp> > (consulté le 9 mars 2017)

[77] *Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) - Ministère des Affaires Sociales et de la Santé*. [En ligne]. 1 mars 2016. Disponible sur : < http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf >

[78] *Conseils à délivrer pour lutter contre la dissémination de la dengue, du chikungunya, et du zika en Nouvelle-Calédonie - Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie*. [En ligne]. 20 janvier 2014. Disponible sur : < http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/produits_de_sante/Informations%20pharmaceutiques/LAV_officines_janv%202014.pdf >

[79] « INSECT ECRAN Diffuseur Électrique - Parapharmacie Power Santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.powersante.com/insect-ecran-diffuseur-electrique.html?gclid=CK-Syq-6l9ICFWY0wody9YByw> > (consulté le 9 mars 2017)

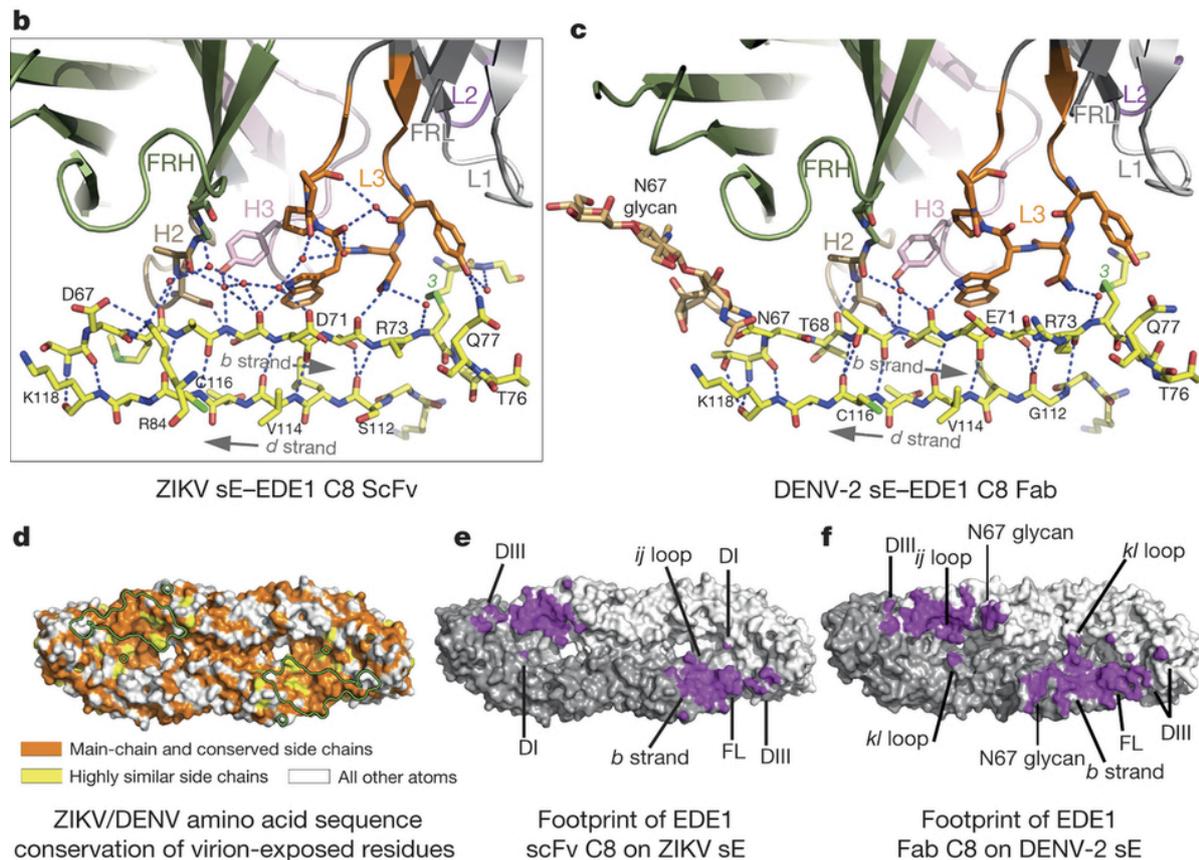
[80] « Cooper Insect écran vêtement ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.shop-pharmacie.fr/p/cooper-insect-ecran-vetement-100-ml-8305.html?gclid=CiR8pNXeltICFSz0wod8ukO4A&expa=gob&adword=google-product/{ef_campaign}/{ef_adgroup}/{Keyword}&pup_e=1&pup_id=F00008305&ef_id=UkvUrwAAAVqcDYK3:20170217084407:s > (consulté le 9 mars 2017)

- [81] *WHO recommended long-lasting insecticidal nets - World Health Organization (WHO)*. [En ligne]. 1 avril 2016. Disponible sur : < http://who.int/whopes/Long-lasting_insecticidal_nets_April_2016.pdf >
- [82] « 10 spirales anti-moustiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.antimoustic.com/insecticides/spirales-serpentins/10-spirales-anti-moustiques-vulcano> > (consulté le 9 mars 2017)
- [83] *Des anticorps efficaces contre le virus de la dengue et le virus Zika - Centre national de la recherche scientifique (CNRS)*. [En ligne]. 22 juin 2016. Disponible sur : < http://www2.cnrs.fr/sites/communique/fichier/cp_f_rey_zika20160621_1.pdf >
- [84] Abbink P. et al. « Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys ». *Science* [En ligne]. 9 septembre 2016. Vol. 353, n°6304, p. 1129-1132. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1126/science.aah6157> >
- [85] « Tanaka develops world's first kit to directly detect ZIKA virus in blood ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.news-medical.net/news/20160607/Tanaka-develops-worlds-first-kit-to-directly-detect-ZIKA-virus-in-blood.aspx> > (consulté le 11 avril 2017)
- [86] Song J. et al. « Instrument-Free Point-of-Care Molecular Detection of Zika Virus ». *Anal. Chem.* [En ligne]. 16 juin 2016. Vol. 88, n°14, p. 7289-7294. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01632> >
- [87] « La microfluidique et les puces microfluidiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.elveflow.com/fr/histoire-de-la-microfluidique-et-des-puces-microfluidiques/> > (consulté le 28 avril 2017)
- [88] *Les Matériaux à changement de phase*. septembre 2008.
- [89] « Virus Zika: nouveaux outils de lutte contre les moustiques en vue - Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control-tools/fr/> > (consulté le 27 mars 2017)
- [90] « Oxitec ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.oxitec.com/our-solution/> > (consulté le 27 mars 2017)
- [91] *Finding of no significant impact - Food and Drug Administration (FDA)*. [En ligne]. 5 août 2016. Disponible sur : < <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/GeneticEngineering/GeneticallyEngineeredAnimals/UCM514699.pdf> >
- [92] *Environmental Assessment for Investigational Use of Aedes aegypti OX513A - Food and Drug Administration (FDA)*. [En ligne]. 5 août 2016. Disponible sur : < <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/GeneticEngineering/GeneticallyEngineeredAnimals/UCM514698.pdf> >

- [93] *Friendly Aedes aegypti - An effective tool to fight the mosquito that transmits dengue, chikungunya and Zika - Oxitec.* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < http://cdn.oxitec.com/wp-content/uploads/Cayman-Brochure-2016_Reduced.pdf >
- [94] Yakob L., Walker T. « Zika virus outbreak in the Americas : the need for novel mosquito control methods ». *Lancet Glob. Health* [En ligne]. mars 2016. Vol. 4, n°3, p. e148-e149. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)00048-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)00048-6) >
- [95] *Friendly Aedes aegypti Project - Oxitec.* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <http://cdn.oxitec.com/wp-content/uploads/Cayman-flyer-2016.pdf> >
- [96] Werren J. H. « Biology of Wolbachia ». *Annu. Rev. Entomol.* [En ligne]. 1997. Vol. 42, p. 587-609. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.42.1.587> >
- [97] « Eliminate Dengue - Our Challenge ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.eliminatedengue.com/program> > (consulté le 10 avril 2017)
- [98] Dutra H. L. C. et al. « Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian Aedes aegypti Mosquitoes ». *Cell Host Microbe* [En ligne]. Juin 2016. Vol. 19, n°6, p. 771-774. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.021> >
- [99] Aliota M. T. et al. « The wMel strain of Wolbachia Reduces Transmission of Zika virus by Aedes aegypti ». *Sci. Rep.* [En ligne]. 1 juillet 2016. Vol. 6, n°28792,. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/srep28792> >

ANNEXES

Annexe 1



b. Interactions entre les anticorps EDE1 C8 et le ZIKV, au niveau du feuillet β b du domaine II, de la protéine d'enveloppe E

Les liaisons hydrogène sont représentées par des pointillés et des molécules d'eau immobilisées sous forme de sphères rouges.

c. Interactions entre les anticorps EDE1 C8 et le sérotype 2 de la dengue (DENV-2), au niveau du feuillet β b de la protéine d'enveloppe E

Les anticorps EDE1 interagissent également avec le glycan en position N67 sur le virus de la dengue.

d. Conservation des séquences d'acides aminés de la protéine E du ZIKV et du virus de la dengue

Les atomes de la chaîne principale et les chaînes latérales conservées sont en orange, les chaînes latérales très similaires sont jaunes et toutes les autres sont blanches.

Les empreintes des 2 anticorps EDE1 sont représentées en vert.

e. Empreintes des anticorps EDE1 C8 sur le ZIKV

Les empreintes des 2 anticorps EDE1 sont représentées en violet.

La boucle de fusion est indiquée par « FL ».

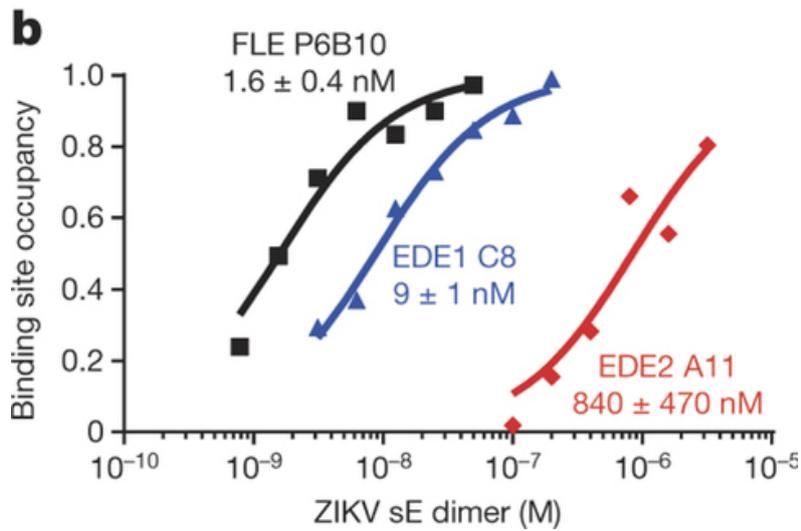
Les deux protomères de protéine E dans le dimère sont en gris clair et gris foncé.

Les principaux sites antigéniques sont indiqués.

f. Empreintes des anticorps EDE1 C8 sur le virus de la dengue (sérotype 2 ou DENV-2)

Source (Document modifié) : <http://www.nature.com/nature/journal/v536/n7614/full/nature18938.html>

Annexe 2



Réactivité des anticorps FLE P6B10, EDE1 C8 et EDE2 A11 contre le ZIKV

Verticalement : fraction d'occupation du site de liaison des anticorps au niveau de la protéine d'enveloppe du ZIKV

Horizontalement : concentrations de dimère E de ZIKV, à l'échelle logarithmique

Source (Document modifié) : <http://www.nature.com/nature/journal/v536/n7614/full/nature18938.html>

Annexe 3

Table 1 | 50% FRNT values of EDE1, EDE2 and FLE antibodies tested against ZIKV and DENV-1-4

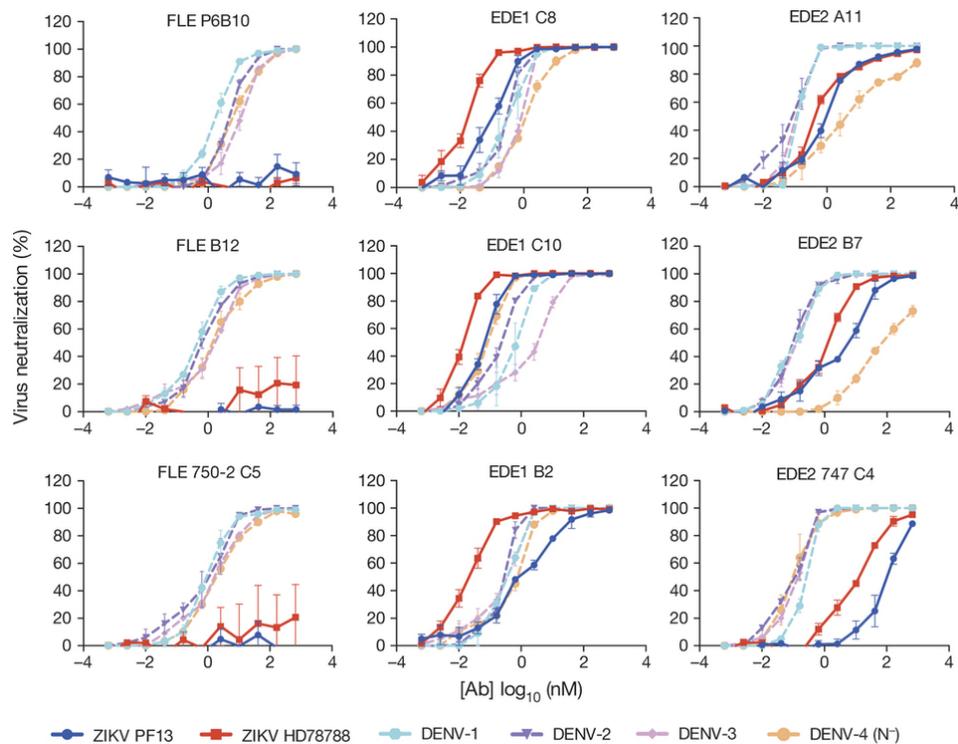
	ZIKV			DENV			
	Epitope	50% FRNT (nM)		50% FRNT (nM)			
		PF13	HD78788	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
752-2-C8	EDE1	0.095 (±0.026)	0.015 (±0.003)	0.39 (±0.21)	0.24 (±0.06)	0.64 (±0.08)	1.13 (±0.14)
753(3) C10	EDE1	0.063 (±0.016)	0.013 (±0.025)	0.54 (±0.04)	0.18 (±0.02)	1.89 (±0.79)	0.08 (±0.03)
752-2 B2	EDE1	1.062 (±0.362)	0.021 (±0.004)	0.32 (±0.05)	0.23 (±0.02)	0.22 (±0.09)	0.44 (±0.14)
747(4) A11	EDE2	0.904 (±0.191)	0.506 (±0.102)	0.11 (±0.01)	0.07 (±0.03)	0.11 (±0.02)	7.79 (±3.19)
747(4) B7	EDE2	4.31 (±1.47)	1.17 (±0.180)	0.10 (±0.01)	0.11 (±0.02)	0.12 (±0.03)	93.19 (±19.15)
747 C4	EDE2	102 (±25.6)	11.6 (±2.6)	0.23 (±0.02)	0.08 (±0.01)	0.11 (±0.01)	0.12 (±0.05)
758 P6B10	FLE	No neut.	No neut.	1.85 (±0.44)	4.97 (±0.28)	9.40 (±2.83)	7.47 (±1.65)
749 B12	FLE	No neut.	No neut.	0.43 (±0.12)	0.73 (±0.20)	1.04 (±0.31)	1.80 (±0.64)
750-2 C5	FLE	No neut.	No neut.	1.08 (±0.21)	0.76 (±0.46)	1.40 (±0.25)	2.30 (±0.02)

FRNT, focus reduction neutralization test. Data shown are mean values with s.e.m. in parentheses.

Résultats des essais de neutralisation des anticorps EDE1, EDE2 et FLE, testés contre le ZIKV et les 4 sérotypes de la dengue

Source : article « Barba-Spaeth, G. et al. Structural basis of potent Zika–dengue virus antibody cross-neutralization. *Nature*. 536, 48-53 (2016) »

Annexe 4

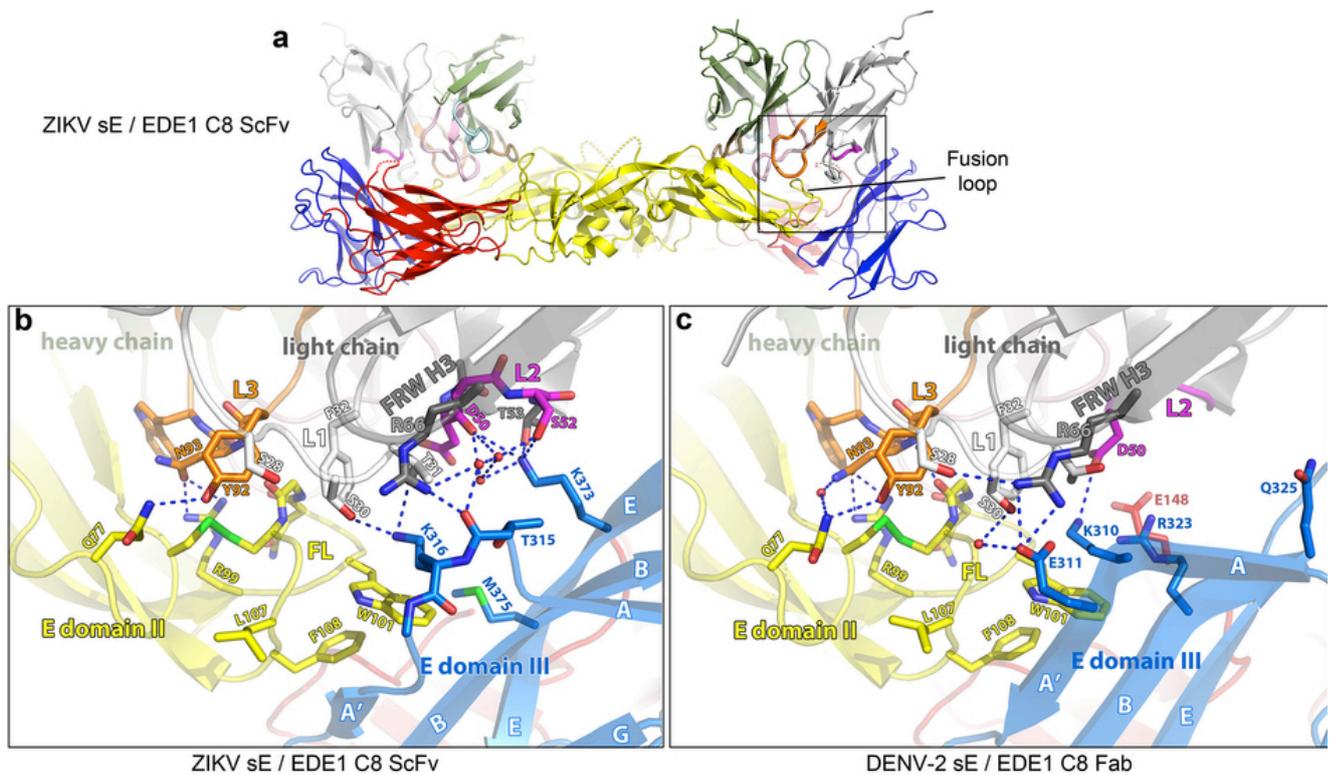


Courbes de neutralisation des anticorps EDE1, EDE2 et FLE, testés contre le ZIKV et les 4 sérotypes de la dengue

Les données de neutralisation pour les quatre sérotypes de la dengue ont été extraites de l'article « Dejnirattisai, W. *et al.* A new class of highly potent, broadly neutralizing antibodies isolated from viremic patients infected with dengue virus. *Nat. Immunol.* **16**, 170-177 (2015) », et sont mentionnées ici à des fins de comparaison.

Source : <http://www.nature.com/nature/journal/v536/n7614/full/nature18938.html>

Annexe 5



a. Vue d'ensemble du complexe formé par un dimère de protéine E du ZIKV et les anticorps EDE1

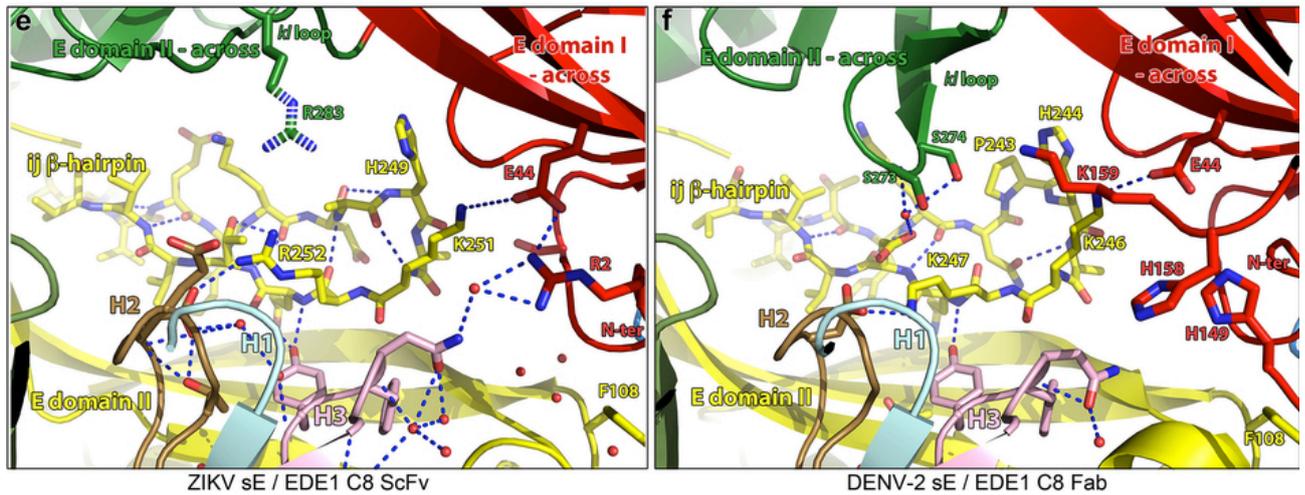
La case indique la région zoomée en **b**.

b. Interactions entre les anticorps EDE1 C8 et le ZIKV, au niveau du domaine III de la protéine d'enveloppe E

c. Interactions entre les anticorps EDE1 C8 et le virus de la dengue (sérotypage 2 ou DENV-2), au niveau du domaine III de la protéine d'enveloppe E

Source (Document modifié) : <http://www.nature.com/nature/journal/v536/n7614/full/nature18938.html>

Annexe 6



e. Interactions entre les anticorps EDE1 C8 et le ZIKV, au niveau de la boucle ij du domaine II, de la protéine d'enveloppe E

f. Interactions entre les anticorps EDE1 C8 et le virus de la dengue (sérototype 2 ou DENV-2), au niveau de la boucle ij du domaine II, de la protéine d'enveloppe E

Source (Document modifié) : <http://www.nature.com/nature/journal/v536/n7614/full/nature18938.html>

Annexe 7

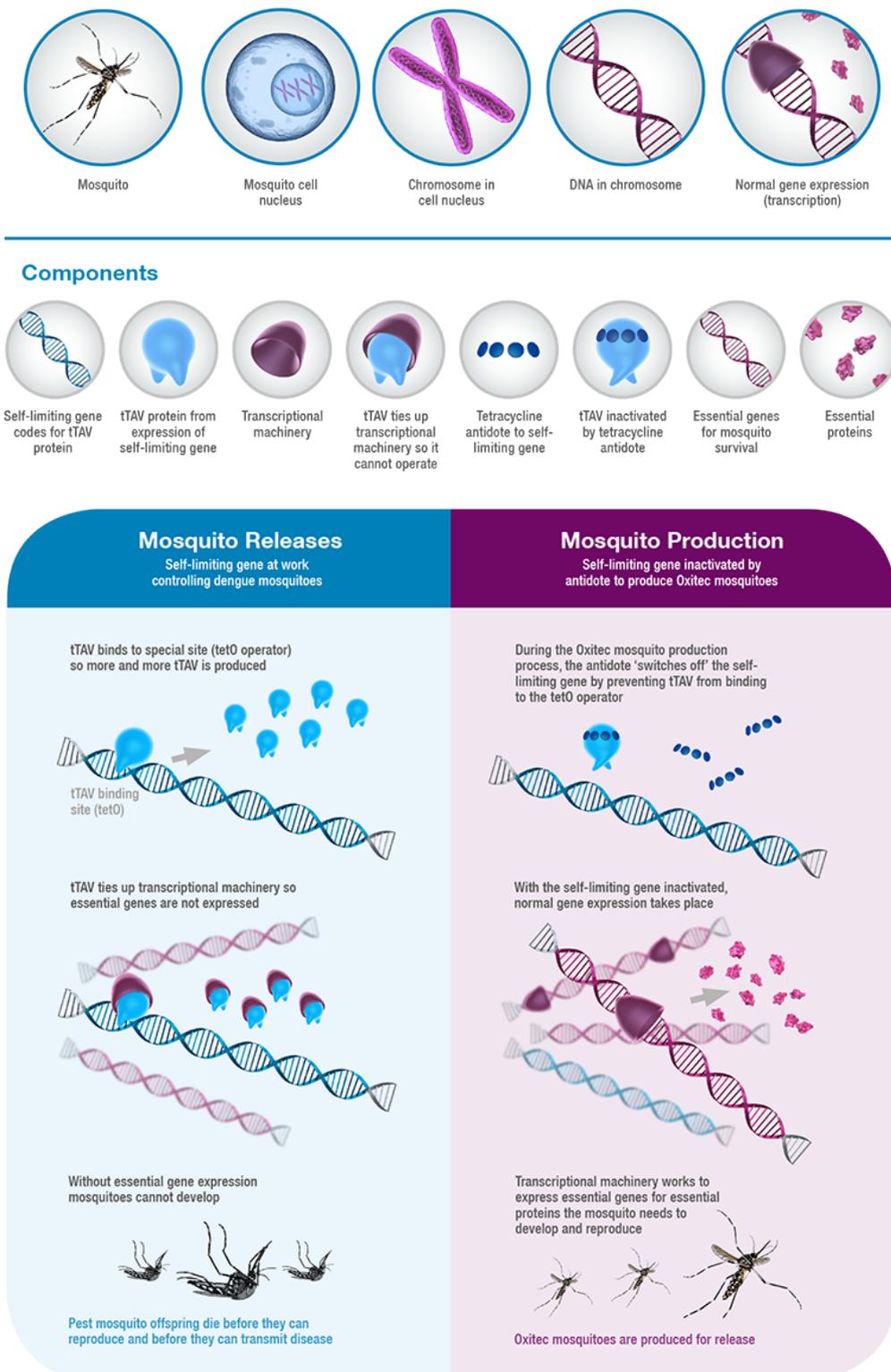


Schéma représentant le mécanisme d'action des moustiques génétiquement modifiés OX513A d'Oxitec

Source (Document modifié) : <http://www.oxitec.com/our-solution/technology/the-science/>

Juliette RUBY

Titre : STRATÉGIES INNOVANTES DE LUTTE ANTI-ZIKA

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année : 2017

Mots clés : virus Zika – épidémie – moustiques – microcéphalies – lutte antivectorielle – candidat vaccin

RÉSUMÉ

À la fin des années 1940, des scientifiques ont isolé le virus Zika en Afrique de l'Est. Principalement transmis par les moustiques (*Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*), le virus Zika est devenu tristement célèbre, en particulier ces dernières années, au cours desquelles il a causé de nombreuses épidémies à travers le monde. Il est responsable de graves complications : microcéphalies, malformations ophtalmologiques, arthrogrypose, Syndrome de Guillain-Barré. Jusqu'à maintenant, aucun traitement ni vaccin n'était disponible. Des recherches ont récemment été réalisées sur de potentiels candidats vaccins. Par ailleurs, de nouvelles méthodes de détection du virus Zika sont actuellement mises au point. Pour finir, deux nouvelles approches de contrôle des populations de moustiques sont testées : la libération de moustiques génétiquement modifiés présentant un gène létal dominant et celle de moustiques infectés par la bactérie *Wolbachia*. Ces techniques innovantes permettent ainsi de renforcer la lutte antivectorielle classique (destruction des gîtes larvaires, utilisation de moustiquaires et d'insecticides) dans certaines régions endémiques.

JURY

Président :

Docteur François HELLE, MCU, Université de Picardie Jules Verne

Membres :

Docteur Anne GOFFARD, MCU-PH, Université Lille 2

Docteur Etienne BROCHOT, MCU-PH, Université de Picardie Jules Verne

Docteur Gilles DUVERLIE, PU-PH, Université de Picardie Jules Verne