

AVIS

relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika

28 juillet 2015

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu de la Direction générale de la santé le 2 juin 2015 une saisine relative à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika.

Il est demandé au HCSP de rendre un avis sur :

- la prise en charge médicale des patients atteints par le virus Zika : formes cliniques, indications du diagnostic biologique, prise en charge thérapeutique notamment des enfants, des femmes enceintes et des personnes âgées ;
- l'impact épidémique de cette maladie sur le territoire national en cas d'introduction du virus (départements français d'Amérique, métropole) et de la stratégie de surveillance épidémiologique préconisée.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants disponibles à ce jour et détaillés dans le rapport joint à cet avis.

- Le virus Zika, proche des virus de la dengue et de la fièvre jaune, a provoqué plusieurs épidémies dans le monde, notamment depuis 2007 [1-5].
- La transmission est presque exclusivement vectorielle par les moustiques du genre *Aedes* qui sont également vecteurs de la dengue et du chikungunya ; il existe de plus une transmission sylvatique confirmée en Afrique, et fortement suspectée en Asie qui rend le virus endémique dans ces zones et donc impossible à éradiquer.
- Une épidémie d'importance s'est déclarée au Brésil en 2015 [6,7].
- La maladie est mal connue mais dans toutes les épidémies recensées, elle s'est caractérisée par [8-16] :
 - une proportion importante de cas asymptomatiques (74 à 81%) ;
 - une morbidité moins marquée que celle de la dengue ou du chikungunya mais l'observation d'une fréquence inhabituelle de complications neurologiques à type de syndrome de Guillain-Barré incite à une vigilance spécifique en cas d'épidémie par le virus Zika ;
 - une absence de mortalité directe ;
 - une difficulté à la diagnostiquer cliniquement, notamment lorsque coexistent d'autres arboviroses ;
 - une difficulté à la diagnostiquer biologiquement car :
 - le diagnostic direct par RT-PCR se heurte à une virémie de courte durée (la virurie est toutefois de plus longue durée) ;
 - le diagnostic indirect par recherche d'anticorps se heurte à l'existence de réactions croisées avec le virus de la dengue. La technique de séroneutralisation améliore la spécificité mais sa technicité est trop complexe pour une mise en œuvre en diagnostic de routine.

- il n'existe pas de kit diagnostique commercialisé.
- Il n'existe qu'une thérapeutique symptomatique ; il n'y a pas de vaccin disponible.

Le Haut Conseil de la santé publique a évalué, au vu de la présence des vecteurs et des flux de voyageurs, que le risque de transmission du virus Zika :

- est élevé dans les départements français d'Amérique (DFA) où le vecteur *Ae. aegypti* est présent et concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant ;
- est réel à La Réunion (présence d'*Ae. albopictus*) et à Mayotte (présence d'*Ae. albopictus* et d'*Ae. aegypti*) et concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant ;
- est réel dans les départements métropolitains où *Ae. albopictus* est implanté, pendant sa période d'activité de mai à novembre, notamment en cas de circulation du virus dans les DFA. Il concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande

➤ **Une stratégie de surveillance épidémiologique de la maladie Zika**

- **Objectifs**

La proportion importante de cas pauci et asymptomatiques et la fréquente bénignité du tableau clinique rendent peu vraisemblable l'identification du premier cas autochtone. Les objectifs de cette surveillance seront de :

- ***Selon la situation entomologique***

- soit éviter l'instauration d'un cycle de transmission autochtone ou d'en limiter l'ampleur en guidant des mesures de lutte antivectorielle (LAV) autour des cas importés et des cas autochtones.
- soit limiter les conséquences d'une circulation ou d'une épidémie de Zika en orientant les mesures de prévention et de LAV ;

- ***En cas d'épidémie***

- identifier d'éventuelles formes graves et des complications telles que le syndrome de Guillain-Barré (et autres manifestations neurologiques ou immunologiques) et documenter la clinique et la gravité de l'infection à virus Zika ;
- suivre les tendances spatio-temporelles du virus Zika et être en mesure de déclarer la fin de la l'épidémie ;
- distinguer une co-circulation de chikungunya, de dengue et de virus Zika et suivre les tendances des trois arboviroses.

- **Personnes concernées**

- Les cas importés.
- Les cas groupés autochtones de Zika.

Définition de cas à visée de surveillance épidémiologique

Cas suspect : exanthème maculo-papuleux et/ou fièvre même modérée et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autres étiologies.

Cas confirmé : RT-PCR Zika positive sur prélèvement sanguin ou urinaire.

Cas importé : personne dont les symptômes ont débuté moins de 15 jours après le retour d'un séjour en zone d'épidémie à virus Zika.

Cas groupés : survenue d'au moins deux cas suspects regroupés dans le temps et l'espace.

- **Un signalement** des cas suspects d'infection par le virus Zika à la plateforme régionale de veille et d'urgences sanitaires de l'ARS

L'hypothèse forte de lien entre l'infection à virus Zika et syndromes de Guillain-Barré (SGB) soulevée lors de l'épidémie en Polynésie française devra impliquer de rechercher le diagnostic d'infection par le virus Zika dans la démarche étiologique de syndromes de Guillain-Barré. Toutefois, le diagnostic biologique de l'infection ne pouvant dans ce cas reposer que sur la sérologie, il sera difficile d'établir une relation Zika-SGB dans les zones endémo épidémiques de dengue comme les DFA.

Malgré les difficultés mentionnées ci-dessus, il sera cependant nécessaire, en cas d'épidémie de Zika, de mettre en place une surveillance des SGB et/ou de réaliser des études spécifiques.

- **Pour sa mise en œuvre**, le dispositif de surveillance du virus peut prendre appui sur les dispositifs déjà mis en place pour la surveillance des arboviroses dans les différents départements (dans le cadre des PSAGE dans les DFA, plan Orsec à La Réunion et Mayotte, plan antidissémination du chikungunya et de la dengue en métropole).

➤ Une stratégie de diagnostic

Au vu des données de la littérature, pour le diagnostic des infections par le virus Zika, la stratégie suivante est recommandée :

- **Diagnostic simultané d'infections par les virus dengue, chikungunya et Zika**
 - **Dans les départements où la dengue est endémique :**
 - **prélèvement de sérum** pour le diagnostic des infections de la dengue et du chikungunya en suivant la stratégie de diagnostic nationale : détection du génome viral par RT-PCR de J0 à J7 après la date de début des signes et détection des IgM et des IgG à partir de J5.
 - Ce prélèvement servira aussi à la recherche du génome viral Zika dans les 5 jours qui suivront l'apparition des symptômes en complément des analyses réalisées sur les urines.
 - **prélèvement d'urines** jusqu'à J10 après le début des signes cliniques pour une recherche du génome du virus Zika par RT-PCR.

Remarque : la recherche d'anticorps dans le sérum ne pourra pas permettre de différencier entre une infection par le virus de la dengue et le virus Zika.

- **Dans les départements où la dengue ne circule pas :**
 - **prélèvement de sérum** pour le diagnostic des infections de la dengue et du chikungunya en suivant la stratégie de diagnostic nationale : détection du génome viral par RT-PCR de J0 à J7 après la date de début des signes et détection des IgM et des IgG à partir de J5.
Sur ce sérum une recherche des IgM et IgG anti-Zika pourra être réalisée.
Ce prélèvement servira aussi à la recherche du génome viral Zika dans les 5 jours qui suivront l'apparition des symptômes en complément des analyses réalisées sur les urines ;
 - **prélèvement d'urines** jusqu'à J10 après le début des signes cliniques pour une recherche du génome du virus Zika par RT-PCR.

La population dans les départements où la dengue ne circule pas est en grande majorité immunologiquement naïve. Donc, en plus du diagnostic direct sur les urines et le sang, un diagnostic indirect par la recherche d'IgM et d'IgG anti-Zika pourrait être opportun. La cinétique d'apparition des anticorps étant peu décrite dans la littérature, cette recherche d'anticorps pourrait être réalisée sur le sérum quel que soit la date du prélèvement.

- **Remarques générales quant aux difficultés spécifiques pour le diagnostic biologique**

Plusieurs difficultés sont prévisibles en lien avec la prise en charge ambulatoire des patients et le recours probable aux laboratoires de biologie médicale alors que le diagnostic n'est disponible qu'auprès du CNR Arbovirus et de ses deux laboratoires associés :

- L'organisation de l'acheminement des prélèvements.
- Une délocalisation du diagnostic impliquerait de résoudre ces questions d'acheminement des prélèvements, ainsi que les questions de transfert technologique et de financement.
- Les CNR Arbovirus et ses deux laboratoires associés ont des capacités et des moyens financiers limités pour faire face à un afflux important de prélèvements.
- Seul le laboratoire du CNR de l'IRBA Marseille dispose actuellement des ressources biologiques pour réaliser la détection des IgM et IgG anti-Zika.

➤ **Une stratégie de prise en charge des patients**

Compte tenu du manque de connaissances sur la maladie mais des similitudes épidémiologiques et cliniques avec d'autres arboviroses, il est recommandé de transposer, pour l'instant, les « Recommandations nationales sur la prise en charge du chikungunya » [17] y compris les mesures pour la prévention de la dissémination à l'entourage. Tout malade présentant une maladie à virus Zika suspectée ou confirmée doit être isolé pendant la période fébrile sous moustiquaire ou dans un local avec fenêtres fermées, afin d'éviter la contamination de nouveaux moustiques vecteurs.

Ces données sont susceptibles d'évoluer en fonction des connaissances et de la situation épidémiologique.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres du HCSP. Aucun conflit d'intérêt identifié.

Avis validé par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

[1] Lanciotti RS., *et al.*, Genetic and serologic properties of zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.*, 2008, 14:1232.

Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287_article (consulté le 8/07/2015).

[2] Duffy MR. *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.*, 2009, 360: 2536.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805715> (consulté le 8/07/2015).

[3] Mallet HP, *et al.* Bilan de l'épidémie à virus zika en Polynésie française, 2013-2014. *Bises (Bulletin d'Information sanitaires, épidémiologiques et statistiques) 2015 ; n° 13 : 1-5.*

Disponible sur http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf (consulté le 8/07/2015).

[4] Roth A. *et al.*, Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Euro Surveill.*, 2014, 19:20929.

Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20929> (consulté le 8/07/2015).

[5] Dupont-Rouzeyrol M, *et al.*, Co-infection with zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.*, 2015; 21: 381.

Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/2/14-1553_article (consulté le 8/07/2015).

[6] Zanluca C, *et al.*, First report of autochthonous transmission of zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015; 110: 569.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501423/pdf/0074-0276-mioc-110-4-0569.pdf> (consulté le 8/07/2015).

[7] Campos GS, *et al.* Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis., 2015.

Disponible sur <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847> (consulté le 8/07/2015).

[8] Musso D. *et al.* Potential sexual transmission of zika virus. Emerg Infect Dis., 2015, 21: 359.

Disponible sur <http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141363> (consulté le 8/07/2015).

[9] 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., 2014, 19(14): pii: 20761. Erratum in: Euro Surveill. 2014;19(15):pii/20771.

Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761> (consulté le 8/07/2015).

[10] Hayes EB. Zika virus outside Africa. Emerg Infect Dis. 2009; 15(9): 1347-50.

Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442_article (consulté le 8/07/2015).

[11] Iosifidis S, *et al.* Current zika virus epidemiology and recent epidemics. Med Mal Infect 2014; 44: 302-7.

[12] Hochedez P, *et al.* Management of travelers with fever and exanthema, notably dengue and chikungunya infections. Am J Trop Med Hyg 2008; 78(5): 710-13.

Disponible sur <http://www.ajtmh.org/content/78/5/710.long> (consulté le 8/07/2015).

[13] Musso D. *et al.* Detection of Zika virus in saliva. J Clin Virol. 2015; 68: 53-5.

[14] Gourinat AC, *et al.* Detection of Zika virus in urine. Emerg Infect Dis., 2015; 21(1): 84-6.

Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-0894_article (consulté le 8/07/2015).

[15] Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952 Sep; 46(5): 509-20.

[16] Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. Virol J. 2013; 10: 311

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016539/pdf/1743-422X-10-311.pdf> (consulté le 8/07/2015).

[17] Recommandations nationales sur la prise en charge du chikungunya (formes aiguës, formes persistantes). Réponse à la saisine de la Direction générale de la santé du 18/07/2014. SPILF, novembre 2014.

Disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-Chikungunya-recommandations.pdf> (consulté le 8/07/2015).

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr