

# Cas autochtones de virus Zika en France métropolitaine : un changement de paradigme pour cet arbovirus ?

*Autochthonous cases of Zika virus in metropolitan France: a new paradigm for this arbovirus ?*

Sara Salinas<sup>1</sup>  
Yannick Simonin<sup>1</sup>  
Gregory L'Ambert<sup>2</sup>  
Sébastien Nisole<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Université de Montpellier, Inserm, EFS, Pathogenesis and Control of Chronic Infections, Montpellier

<sup>2</sup> EID Méditerranée, Montpellier, France

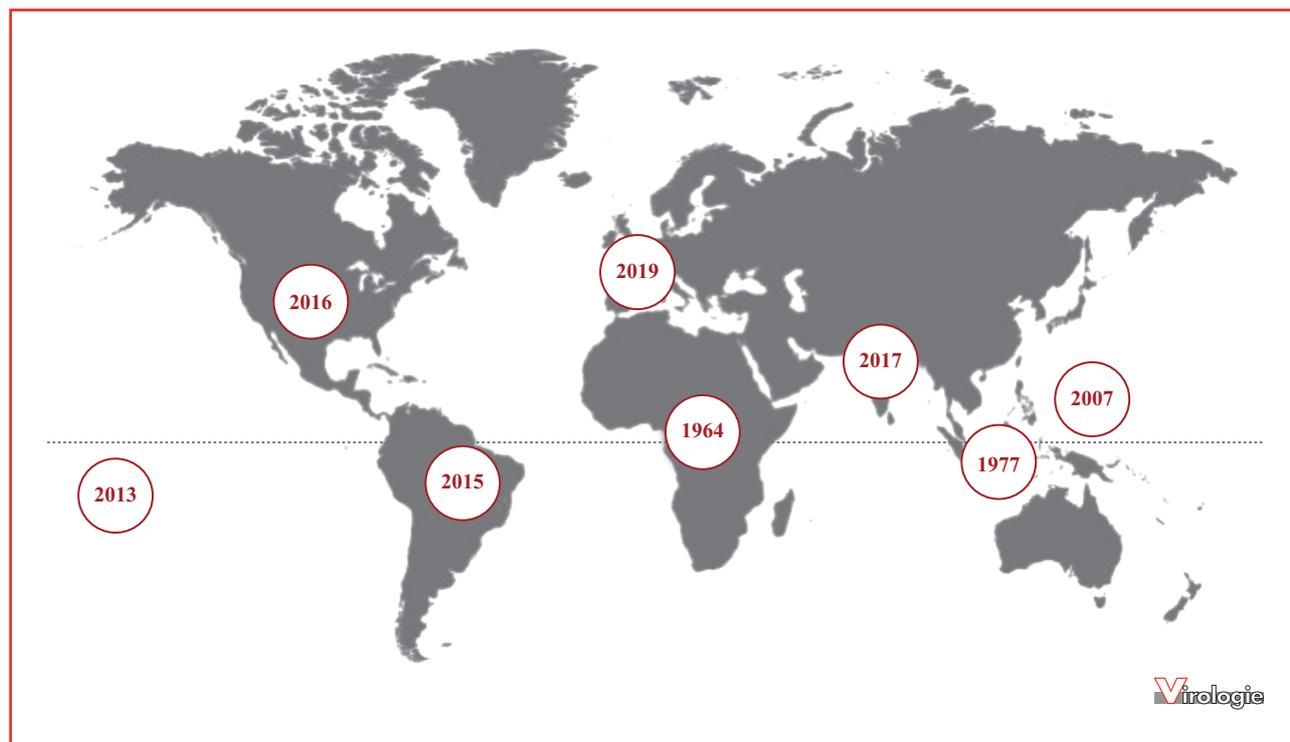
<sup>3</sup> Institut de recherche en infectiologie de Montpellier (IRIM), Université de Montpellier, CNRS, Montpellier

**A** lors que le territoire français comptait déjà des zones d'infection endémique en Polynésie française et aux Antilles, c'est la première fois que des cas d'infections autochtones par le virus Zika (ZIKV) sont décrits en France métropolitaine. En effet, alors que l'Europe était jusqu'à présent le seul continent épargné par ZIKV, c'est dans le département du Var, à Hyères, que les premiers cas d'infections autochtones ont été rapportés en octobre 2019 [1]. De rares cas de transmission sexuelle avaient déjà été décrits, *via* des personnes revenant de voyage en zone endémique [2], mais ces nouveaux cas constituent les premiers exemples de transmission vectorielle probable du ZIKV en France métropolitaine, c'est-à-dire par la piqûre d'un moustique local infecté. L'annonce de ces cas d'infections a été immédiatement et très largement relayée par la presse, tout le monde ayant gardé en mémoire l'épidémie brésilienne de 2015, qui avait placé ce « nouveau » virus sous le feu des projecteurs, notamment à cause des cas de microcéphalies apparus chez les nouveaux-nés suite à l'infection de femmes enceintes.

Le ZIKV est un arbovirus (pour *ARthropod-BORne virus*), terme qui regroupe des virus non apparentés, qui partagent la particularité d'être transmis par un arthropode hématophage, notamment un moustique ou une tique. Dans le cas du ZIKV, le principal vecteur reconnu dans les foyers de circulation est le moustique *Aedes aegypti*, qui sévit essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales du globe. Le ZIKV fait partie de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus*, comme le virus de la dengue (DENV) et le virus du Nil occidental (WNV, pour *West Nile Virus*). Il a été isolé pour la première fois en Ouganda dans la forêt Zika chez un singe macaque rhésus en 1947 [3] (*figure 1*). Le premier cas d'infection humaine avéré a été décrit en Angola en 1964 chez un jeune homme [4]. Les symptômes décrits correspondent à un état fébrile, accompagné de céphalées, d'éruptions cutanées et de douleurs musculaires, se résorbant spontanément en 5 jours. Depuis cette date, des cas d'infections sporadiques ont été décrits en Afrique et en Asie, mais aucune épidémie de grande ampleur n'a eu lieu jusqu'en 2007, année de la première flambée de maladies liées au ZIKV sur l'île de Yap (États fédérés de Micronésie), dans le Pacifique [5] (*figure 1*). En 2013 survient une nouvelle épidémie, beaucoup plus importante, qui touche cette fois la Polynésie française (*figure 1*). Pour la première fois, des complications neurologiques et notamment des cas de syndrome de Guillain-Barré sont décrits chez certains patients [6]. Cette maladie auto-immune inflammatoire touche les nerfs périphériques et peut induire des paralysies. Suite à ces épidémies, la zone de prévalence du virus s'est considérablement étendue, principalement en Amérique ainsi que dans le Pacifique ouest (*figure 1*). À partir de 2015, une vaste épidémie de ZIKV débute au Brésil et se répand alors dans le reste de l'Amérique du sud ainsi qu'en Amérique

**Correspondance** : S. Salinas, S. Nisole  
<sara.salinas@inserm.fr>  
<sebastien.nisole@irim.cnrs.fr>

doi:10.1684/vir.2019.0804



**Figure 1. Diffusion mondiale de l'épidémie de ZIKV.** Sont indiquées sur cette carte les dates auxquelles les premiers cas d'infections autochtones de ZIKV ont été décrits dans les principales aires géographiques. Le premier cas d'infection humaine est décrit en Angola en 1964 [4]. Par la suite, des épidémies d'ampleur variable sont décrites chronologiquement en 1977 à Java, en Indonésie [13], en 2007 en Micronésie [5], en 2013 en Polynésie française [6], en 2015 au Brésil [8], en 2016 aux États-Unis [14], en 2017 en Inde [15] et en 2019 en France [1].

centrale [7, 8] (*figure 1*). Là encore, des cas de syndrome de Guillain-Barré sont décrits, mais aussi des cas plus rares d'encéphalites, de méningo-encéphalites ou de méningites [7]. C'est le lien entre le ZIKV et la microcéphalie de certains fœtus qui a marqué les esprits, avec la description de 58 cas décrits en un seul mois dans le nord-est du Brésil en 2015 [9]. Ceci conduit l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) à émettre un bulletin d'alerte épidémiologique en 2015 [10, 11]. Début 2016, l'OMS décrète une urgence de santé publique de portée mondiale. Cette alerte est à présent levée, mais le virus reste sous une surveillance internationale attentive par les autorités sanitaires. Bien que la circulation en Amérique soit sur le déclin depuis 2017, le virus circule toujours à bas bruit en Asie et probablement en Afrique, pouvant mener à des infections sporadiques dans les populations autochtones et chez certains voyageurs. Nous pouvons maintenant avoir une vision globale de ce qu'a été l'impact de ce virus au niveau du continent américain, notamment sur les enfants nés de mères infectées et ayant développé ce qui est maintenant appelé « syndrome congénital à virus Zika » [12]. De plus, du fait de l'ampleur de l'épidémie

2015-2016, de nombreuses études décrivent certains mécanismes physiopathologiques associés à l'infection par le ZIKV, en particulier en ce qui concerne la transmission verticale (mère-fœtus) et l'effet sur le neurodéveloppement de l'enfant [12].

C'est dans ce contexte post-épidémique que l'Agence régionale de santé (ARS) de la Région Provence-Alpes-Côte d'Azur a rapporté lors de son communiqué de presse du 9 octobre 2019 la présence du premier cas autochtone français d'infection vectorielle par le ZIKV [1]. Il s'agit d'une femme résidant dans un quartier de Hyères ayant été infectée début août et ayant présenté les premiers symptômes au milieu du mois (fièvre, éruptions cutanées et asthénie). Suite à ce premier cas, les investigations des autorités de santé régionales ont identifié deux cas supplémentaires dans ce même quartier, à une centaine de mètres seulement du premier cas. Le Centre national de référence (CNR) des Arbovirus a pu apporter la confirmation sérologique des infections, suggérant ainsi l'existence d'un foyer d'infection [1]. L'hypothèse d'une transmission vectorielle est retenue comme la plus probable car les interviews ont exclu la possibilité de transmission sexuelle ou par transfusion sanguine, qui sont d'autres modes de transmission

connus pour cet arbovirus [16]. Le diagnostic fait par le CNR sur la première patiente a pu mettre en évidence la présence d'ARN viral et d'anticorps neutralisants de ZIKV dans le sang. Il existe deux lignées phylogénétiquement distinctes de ZIKV, l'une africaine et l'autre asiatique, qui peuvent avoir des différences de virulence marquées [17, 18]. La souche asiatique, dont la plus ancienne représentante est apparue en Malaisie en 1966, est responsable des épidémies majeures de ces dernières années, de l'île de Yap aux épidémies actuelles, en passant par les Amériques [7, 18]. Il sera donc important de déterminer à quelle lignée appartiennent les virus isolés en métropole.

La description de ces cas d'infections a été particulièrement surprenante pour la communauté scientifique car aucune infection autochtone vectorielle n'avait été rapportée à ce jour en France métropolitaine. Par contre, lors de l'épidémie de 2015-2016, presque 600 cas importés par des personnes ayant été infectées dans des zones endémiques (Antilles françaises ou Amérique du Sud) avaient été décrits. L'ensemble de l'Europe paraissait d'ailleurs relativement protégé du ZIKV puisqu'exempte d'*Aedes aegypti*, principal vecteur du virus. L'OMS a donc logiquement concentré ses efforts de vigilance sanitaire dans les pays où ce moustique était endémique, et notamment dans les pays pour l'instant indemnes d'épidémies malgré la présence du moustique, comme l'Australie, l'Arabie Saoudite ou la Russie. Cependant, *Aedes aegypti* n'est pas le seul vecteur de ZIKV. Les espèces retrouvées naturellement infectées lors d'épidémies sont en effet nombreuses : une quinzaine depuis le début des années 2000, et au moins deux fois plus depuis l'identification du virus, appartenant à plus de 5 genres différents [19]. Cette pluralité vectorielle complexifie l'identification formelle des espèces-vecteurs sur le terrain. Si la question de l'implication potentielle des espèces du genre *Culex* a été débattue depuis l'épidémie brésilienne, il apparaît désormais acquis que deux espèces tropicales invasives en forte progression à l'échelle mondiale, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* sont les principales responsables des épidémies majeures. Ce dernier, un moustique d'origine asiatique, plus connu sous le nom de moustique-tigre, a colonisé une bonne partie des pays d'Europe au cours de ces 30 dernières années et est particulièrement bien implanté dans le pourtour du bassin méditerranéen. Génétiquement très plastique, il présente une capacité biologique particulière, appelée diapause embryonnaire, qui lui permet de coloniser des territoires tempérés et, à la faveur de la mondialisation des échanges, ses œufs résistants ont été disséminés un peu partout sur les cinq continents [20]. Toutefois, la compétence vectorielle d'*Aedes albopictus* pour la transmission de ZIKV, très étudiée depuis 2015, est considérée comme très faible si l'on considère l'ampleur des épidémies récentes [21]. En comparaison, ce même moustique

a une compétence vectorielle forte pour d'autres arbovirus, puisqu'il est responsable de la quasi-totalité des cas de dengue ou de Chikungunya de la planète. Une étude évaluant la capacité de moustiques *Aedes albopictus* prélevés en France à être infectés et à transmettre ZIKV a permis de conclure à une faible probabilité de transmission [22]. C'est la raison pour laquelle il était admis que le risque européen et français de voir survenir des cas de Zika chez une personne n'ayant pas voyagé était très limité. Cependant, par principe de précaution, ZIKV a rejoint en 2016 les maladies à déclaration obligatoire pouvant faire l'objet d'intervention antivectorielle dans les départements de France métropolitaine colonisés le moustique-tigre.

Ces récents cas d'infections par ZIKV en France nous rappellent donc que le risque zéro n'existe pas et suggèrent que le moustique tigre est effectivement compétent pour transmettre le ZIKV, bien que son implication ne soit pas formellement démontrée à ce stade. La ville de Hyères, dans laquelle ces cas ont été décrits, est fortement touchée par la prolifération du moustique-tigre. En effet, celui-ci s'est installé dans le département du Var en 2007 et son expansion a été favorisée par l'habitat résidentiel (maisons avec jardins). L'aire de dispersion relativement modérée du moustique explique quant à elle l'aire limitée du foyer d'infection. Ces infections par ZIKV en métropole ouvrent de nombreuses questions quant à l'éventuelle adaptation du virus à ce vecteur dans le futur. En effet, si les populations locales d'*Aedes albopictus* sont pour l'instant relativement réfractaires au virus, le risque de voir augmenter la capacité d'infection du moustique et donc une adaptation accrue du virus pour cet hôte est réel, surtout si les contacts virus-vecteur se multiplient.

Ces cas soulèvent une problématique plus générale des arboviroses autochtones en France métropolitaine de ces dernières années. Il existe en effet une recrudescence marquée d'arbovirus circulants de manière établie (comme WNV, le virus Usutu (USUV) ou le virus de la méningo-encéphalite à tiques (TBEV)) ou qui sont potentiellement capables de s'établir, comme le virus Chikungunya, le virus de la dengue et maintenant le ZIKV [23-25]. La majorité des arboviroses autochtones en France sont survenues depuis 2017 (65 cas sur les 97 répertoriés), soulignant le risque accru de transmission vectorielle locale. Cela est particulièrement le cas pour le WNV, dont l'année 2018 a été témoin de plus de 2000 infections humaines en Europe menant à plusieurs centaines de décès [26]. L'année 2019 semble être moins propice à WNV en France métropolitaine, avec « seulement » 2 cas rapportés (contre 27 en 2018, données ECDC), mais près de 500 cas sont répertoriés en Europe. Le virus de la dengue a quant à lui été responsable de neuf cas d'infections autochtones en 2019, sur un territoire allant du Rhône à la région Provence-Alpes-Côte d'Azur [27]. Ces données mettent en évidence

la présence et l'étendue des vecteurs en France métropolitaine. Ceci devient un enjeu global puisqu'une grande partie du territoire national est potentiellement concernée, *Aedes albopictus* étant aujourd'hui présent dans plus de la moitié des départements français. En conclusion, si la présence de vecteurs compétents pour la transmission d'arboviroses telles que les infections à Chikungunya, Dengue, ZIKV et WNV est à présent bien caractérisée, la question des réservoirs viraux potentiels n'a pas été résolue. L'absence de ces réservoirs serait un facteur limitant pour la circulation et l'établissement de ces virus, tandis que leur expansion constituerait un risque majeur de multiplication des infections. Il est donc urgent de caractériser les réservoirs des arbovirus et de les éliminer avant d'avoir une dissémination importante et des épidémies majeures.

**Liens d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet éditorial.

## Références

- Giron S, Franke F, Decoppet A, Cadiou B, Travaglini T, Thirion L, *et al.* Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019. *Euro Surveill* 2019 ; 24 : pii=1900655.
- Freour T, Mirallie S, Hubert B, Splingart C, Barriere P, Maquart M, Leparco-Goffart I. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill* 2016 ; 21.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952 ; 46 : 509-20.
- Simpson DI. Zika Virus Infection in Man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1964 ; 58 : 335-8.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England journal of medicine* 2009 ; 360 : 2536-43.
- Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparco-Goffart I, Lastere S, Valour F, *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014 ; 19.
- Faria NR, Azevedo R, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, *et al.* Zika virus in the Americas : Early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016 ; 352 : 345-9.
- Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015 ; 110 : 569-72.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. *The New England journal of medicine* 2016 ; 374 : 951-8.
- Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. *Pan American Health Organization /World Health Organization (PAHO/WHO), Epidemiological alert, 1 December 2015.* <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-dec-1-cha-epi-alert-zika-neuro-syndrome.pdf> (consulté en novembre 2019).
- Rapid risk assessment : Zika virus epidemic in the Americas : potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 10 December 2015.* <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-zika-virus-epidemic-americas-potential-association> (consulté en novembre 2019).
- Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection - After the Pandemic. *The New England journal of medicine* 2019 ; 381 : 1444-57.
- Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman TG, Triwibowo TG. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981 ; 75 : 389-93.
- Likos A, Griffin I, Bingham AM, Stanek D, Fischer M, White S, *et al.* Local Mosquito-Borne Transmission of Zika Virus - Miami-Dade and Broward Counties, Florida, June-August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 ; 65 : 1032-8.
- Cousins S. Three Zika cases are found in India after random tests. *BMJ* 2017 ; 357 : j2654.
- Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus : History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol* 2017 ; 308 : 50-64.
- Simonin Y, van Riel D, Van de Perre P, Rockx B, Salinas S. Differential virulence between Asian and African lineages of Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2017 ; 11 : e0005821.
- Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, Signor Ldel C. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016 ; 22 : 933-5.
- Boyer S, Calvez E, Chouin-Carneiro T, Diallo D, Failloux AB. An overview of mosquito vectors of Zika virus. *Microbes Infect* 2018 ; 20 : 646-60.
- Manni M, Guglielmino CR, Scolari F, Vega-Rua A, Failloux AB, Sombon P, *et al.* Genetic evidence for a worldwide chaotic dispersion pattern of the arbovirus vector. *Aedes albopictus*. *PLoS Negl Trop Dis* 2017 ; 11 : e0005332.
- Kauffman EB, Kramer LD. Zika Virus Mosquito Vectors : Competence, Biology, and Vector Control. *The Journal of infectious diseases* 2017 ; 216 : S976-90.
- Jupille H, Seixas G, Mousson L, Sousa CA, Failloux AB. Zika Virus, a New Threat for Europe ? *PLoS Negl Trop Dis* 2016 ; 10 : e0004901.
- Johnson N, Fernandez de Marco M, Giovannini A, Ippoliti C, Danzetta ML, Svartz G, *et al.* Emerging Mosquito-Borne Threats and the Response from European and Eastern Mediterranean Countries. *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15 : pii: E2775.
- Nisole S. Usutu ce qui ne tue pas rend plus fort. *Virologie (Montrouge)* 2018 ; 22 : 231-2.
- Foulongne V, Clé M, Gutierrez S, Van de Perre P, Salinas S, Simonin Y. Le virus Usutu : soyons vigilants. *Virologie (Montrouge)* 2018 ; 22 : 233-6.
- Martin MF, Simonin Y. Progression historique du virus du Nil occidental en Europe. *Virologie (Montrouge)* 2019 ; 23 : 265-70.
- Rapid risk assessment : Autochthonous cases of dengue in Spain and France. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 1 October 2019.* <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-autochthonous-cases-dengue-spain-and-france> (consulté en novembre 2019).