

Chikungunya

La maladie, son impact épidémiologique et sociétal

Pr Antoine CHERET

Plateforme de Diagnostic et de Thérapeutique Pluridisciplinaire, CIC

CHU Guadeloupe

Inserm, U1016, Institut Cochin.

CNRS, UMR8104, Paris.



Liens d'intérêts

- Grant Gilead, ViiV Healthcare
- Orateurs symposium, Gilead, ViiV Healthcare

Le virus du chikungunya est transmis par des moustiques

- Arbovirose, togaviridae, alphavirus (dengue= flavivirus)
 - 1952 Tanzanie premier cas décrit:
en Swahili « celui qui marche courbé »
 - Différentes souches virales : asiatique, africaine
 - Des foyers ont été signalés sur tous les continents, à l'exception de l'Antarctique ^{1,3}
-
- Le CHIKV est transmis à l'homme par des moustiques appartenant au genre *Aedes*.^{1,2}
 - Les principaux vecteurs du CHIKV sont les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.^{1,2}

Aedes aegypti



Image extraite de la Bibliothèque d'images de santé publique (*Public Health Image Library - PHIL*). Disponible à l'adresse : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=9533>

Aedes albopictus

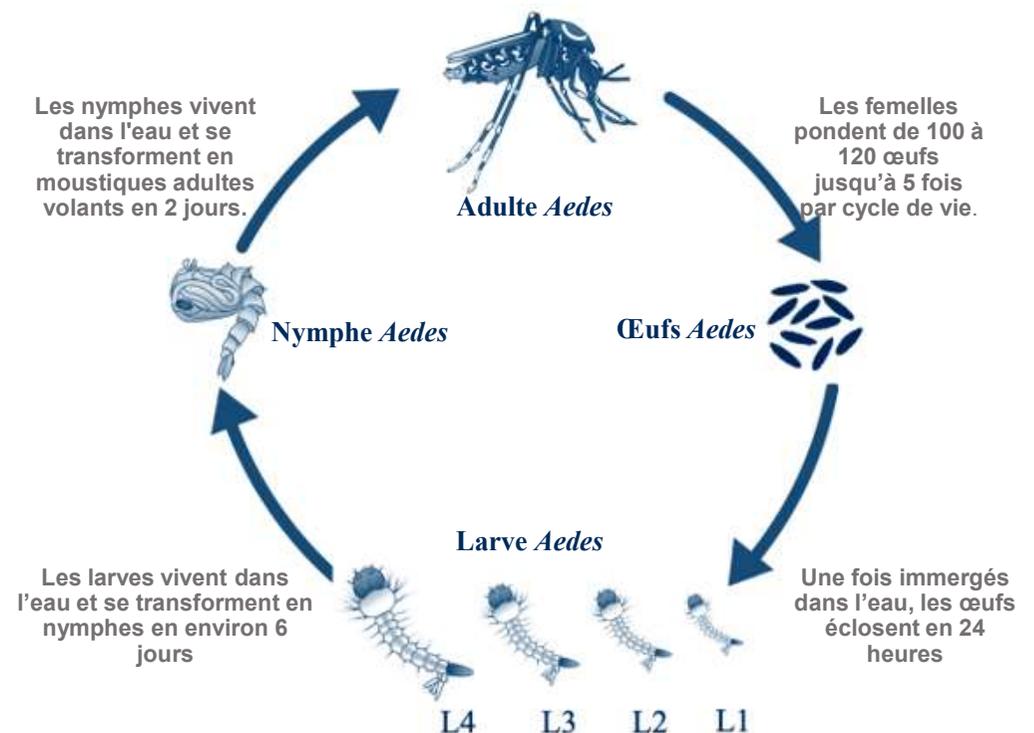


Image extraite de la Bibliothèque d'images de santé publique (*Public Health Image Library - PHIL*). Disponible à l'adresse : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=4487>

Le cycle de vie des moustiques *Aedes* se déroule en quatre étapes, les adultes émergeant jusqu'à plusieurs semaines après l'éclosion des œufs

- Les œufs éclosent par lots : le processus peut durer des jours ou des semaines, car certains œufs doivent être immergés plusieurs fois avant d'éclore.¹
- Les œufs peuvent supporter de longues périodes de dessiccation, ce qui leur permet de survivre aux hivers froids et à d'autres conditions climatiques défavorables.¹
- Dans les deux jours d'accouplement.¹
- Les moustiques *Aedes* se nourrissent pendant la journée, avec un pic d'activité à l'aube et au crépuscule ; ils ont tendance à se nourrir agressivement sur les humains et sur plus d'une personne.¹

Cycle de vie des moustiques *Aedes* ²



• Image extraite de Sobhia ME, et al., 2019.

• 1. Britannica. Genre de moustique *Aedes*. Disponible à l'adresse : <https://www.britannica.com/animal/Aedes>. Date de consultation : Octobre 2023.
2. Sobhia ME, et al. *Curr Drug Targets*. 2019;20(15):1550-1562.

Le cycle de transmission du CHIKV est complexe et l'homme joue le rôle d'hôte principal lors des épidémies

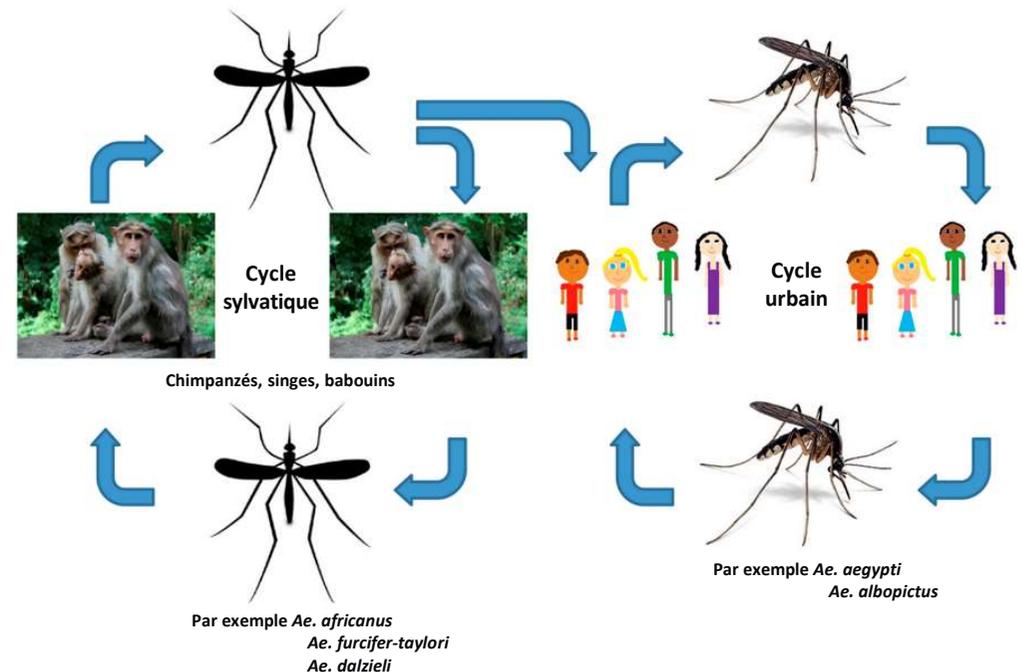
- **En Afrique:**

CHIKV est maintenu dans l'environnement dans le cadre d'un cycle sylvatique entre les singes, les rongeurs, les oiseaux et de multiples moustiques *Aedes*.¹⁻³

- **En Asie (et plus récemment en Europe):**

Le virus se transmet en cycle urbain entre les moustiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* et les humains.^{1,3}

- **Aux Antilles: *Ae. Aegypti***



- Image extraite de Thiboutot M, et al., 2010.
- CHIKV = virus du chikungunya.
- 1. Thiberville SD, et al. Antiviral Res. 2013;99(3):345-370. 2. Paul BJ et Sadanand S. Rheumatol Ther. 2018;5:317-326. 3. Thiboutot M, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2010 ; 4:e623.

Chikungunya: clinique

3 stades cliniques :

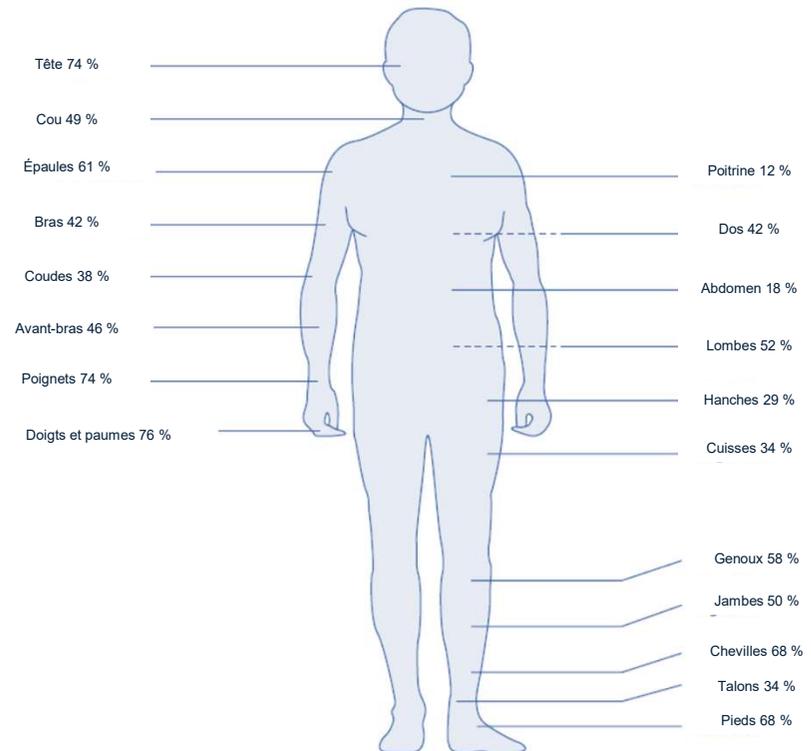
- **Aigu (J1-21) : incubation 3 à 7 jours, virémique 5 à 7 jours**
 - Fièvre aigue, arthralgie... **guérison en 10 jours**
- **Sub-aigu (J21-3Mois)**
 - Persistance des douleurs articulaires
- **Chronique (plus de 3Mois)**
 - Absence de retour à l'état de santé antérieur

Les infections par le chikungunya sont presque toujours symptomatiques et se caractérisent par des douleurs dans plusieurs articulations (polyarthralgie)

- Jusqu'à 97% des personnes infectées sont symptomatiques
- Faible taux de mortalité ; taux de mortalité estimé à ~0,1%



Fréquence de la douleur en fonction de la localisation au cours du stade aigu de l'infection par le CHIKV⁵



- 1. Thiberville SD, et al. Antiviral Res. 2013;99:345-370. 2. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC). Livre Jaune 2024 du CDC – Chikungunya. Disponible à l'adresse : <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/chikungunya>. Date de consultation : Octobre 2023.
- 3. Martinez-Pulgarin DF, et al. Travel Med Infect Dis. 2016;14(5):451-457. 4. Brostolin da Costa D, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(6):e0009401. 5. Queyriaux B, et al. Lancet Infect Dis. 2008;8(1):2-3.

Chikungunya Dengue, Zika....

| Définition de cas cliniquement évocateur |

Le tableau ci-dessous présente un rappel des définitions de cas cliniquement évocateurs de dengue, de Chikungunya et de Zika; en phase inter-épidémique, tout cas cliniquement évocateur devant faire l'objet d'une recherche diagnostique.

DENGUE	CHIKUNGUNYA	ZIKA
<p>FIEVRE élevée (>38,5°C) de début brutal</p> <p><u>Et</u></p> <p>au moins un des signes suivants :</p> <p>Maux de tête</p> <p>± douleurs articulaires</p> <p>± douleurs musculaires</p> <p>± douleurs aux lombaires (bas du dos) ± douleurs rétro orbitaires</p> <p>± fatigue</p>	<p>FIEVRE élevée (> 38,5°C) de début brutal</p> <p><u>Et</u></p> <p>douleurs articulaires des extrémités des membres (poignets, chevilles, phalanges)</p> <p>avec ou sans œdèmes</p>	<p>ERUPTION cutanée</p> <p><u>Et</u></p> <p>au moins un des signes suivants :</p> <p>± fièvre</p> <p>± une conjonctivite</p> <p>± des douleurs musculaires</p> <p>± articulaires</p> <p>± un état de malaise ou maux de tête</p>

Les infections par le chikungunya se caractérisent par une phase aiguë qui peut évoluer en phase chronique

Phase chronique (~43% des cas)¹

- Les souffrances à long terme diffèrent selon les études :²⁻⁴
 - Une étude a montré que **57% des patients sont encore affectés par la maladie après 2,5 ans.**²
 - **78,6% : symptômes musculaires et articulaires persistants après 27,5 mois.**³
 - **5 à 80% : douleurs articulaires persistantes, fatigue prolongée, pendant des mois, voire des années.**⁴

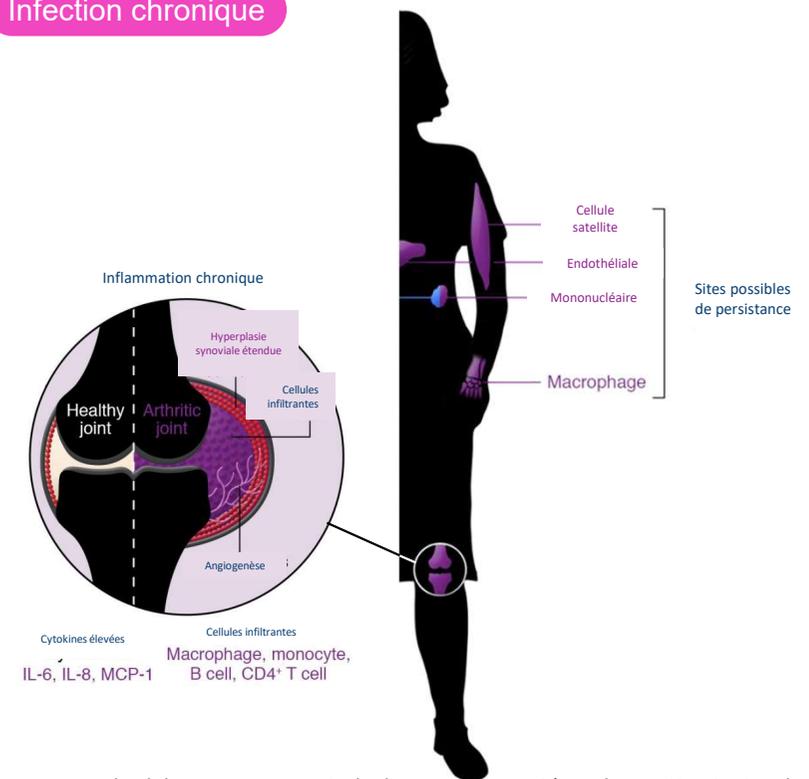
• Image adaptée de Silva LA et Dermody TS, 2017.

• CD = cluster de différenciation ; CDC = Centres pour le contrôle et la prévention des maladies ; CHIKV = virus du chikungunya ; IL = interleukine ; MCP = protéine chimioattractante des monocytes.

• 1. Paixao ES, et al. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2018;112(7):301-316. 2. Doran C, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(3):e0010142. 3. Essackjee K, et al. Postgrad Med J. 2013;89(1054):440-447. 4. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC). Livre Jaune 2024 du CDC – Chikungunya. Disponible à l'adresse: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/chikungunya>. Date de consultation : Octobre 2023. 5. Silva LA et Dermody TS. J Clin Invest. 2017;127(3):737-749.

Modèle de pathogenèse chronique du CHIKV⁵

Infection chronique



Les complications rhumatologiques associées aux infections par le CHIKV peuvent avoir un impact significatif sur les activités quotidiennes

Rhumatismes postérieurs au CHIKV 2 formes	Effet de l'arthrite/ de la polyarthrite	Articulations généralement touchées par la polyarthrite ⁵	Impact sur les activités de la vie quotidienne ¹⁻⁴
Troubles musculo-squelettiques mécaniques	Douleurs articulaires à long terme ¹⁻³ Raideur après immobilité ¹⁻³	<ul style="list-style-type: none"> • Mains • Genoux • Poignets • Chevilles • Épaules 	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité à se mettre debout • Marche/mobilité • Utilisation des mains • Soins personnels • Activités quotidiennes/loisirs
Arthrite inflammatoire chronique	Peut être déclenchée par un changement de température et un effort physique ⁴		



Deux ans après l'infection par le CHIKV : Arthrite intense des articulations métacarpophalangiennes et du poignet⁵



Polyarthrite inflammatoire symétrique³

- **Altération marquante de la qualité de vie** :
 - Travail / sport
 - Vie quotidienne
 - Anxiété / trouble de la mémoire

- CHIKV = virus du chikungunya.
- 1. Simon F, et al. *Medicine*. 2007;86:123-137. 2. Tritsch S, et al. *J Rheum*. 2020;47:1267-1274.
- 3. Mohan A, et al. *Indian J Dermatol*. 2010;55:54-63. 4. Schilte C, et al. *PLOS Negl Trop Dis*. 2013 ; 7:e2137.
- 5. Amaral J, et al. *Viruses*. 2019;11:289.

Facteurs de risque de développement d'une maladie symptomatique grave ou chronique

- Bien que tout le monde puisse être infecté par le CHIKV, certains groupes sont considérés comme présentant un risque accru de **maladie grave ou d'évolution vers la chronicité**

Infection chronique^{1,2}

- Âge
 - 45 ans
- Maladie aiguë de **longue durée**
- **Charge virale élevée** pendant la phase virémique
- **Réponse immunitaire intense** en phase post-virémique

Comorbidités

- Hypertension artérielle
- Diabète de type 2
- Maladie cardiovasculaire
- Obésité
- Asthme

Infection grave³⁻⁶

- Âge
 - ≥65 ans
 - **Nouveau-nés**



- Hypertension artérielle
- Diabète sucré
- Maladie cardiovasculaire
- Insuffisance rénale chronique

• CHIKV = virus du chikungunya.

1. Zaid A, et al. Arthritis Rheumatol. 2018;70(4):484-495. 2. Badawi A, et al. Int J Infect Dis. 2018;67:107-113.

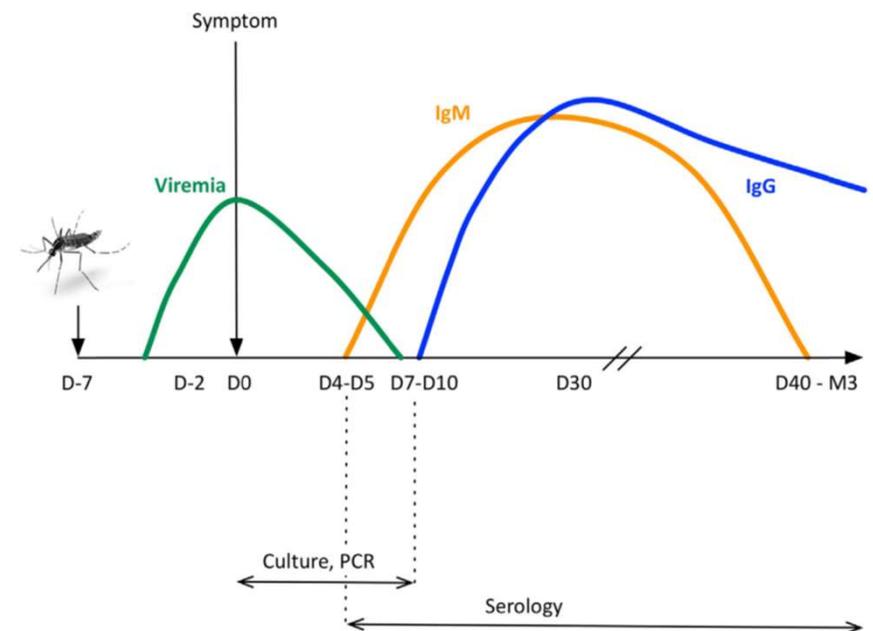
3. Economopoulou A, et al. Epidemiol Infect. 2009;137:534-541. 4. Thiberville SD, et al. Antiviral Res. 2013;99:345-370.

5. Cerbino-Neto J, et al. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53: e04312019. 6. Da Silva G, et al. Am J Trop Med Hyg. 2018;99:1327-1330.

Des outils moléculaires et sérologiques sont utilisés pour diagnostiquer le CHIKV, mais il existe un besoin non satisfait de tests plus accessibles

- Diagnostic moléculaire
- isolement et la culture du virus ou par la détection de séquences génomiques PCR.
- Le diagnostic définitif repose sur la détection du virus pendant la phase virémique (les 7 premiers jours).
- Diagnostic sérologique
 - Les tests sérologiques basés sur les antigènes ou les anticorps peuvent être utilisés pour diagnostiquer le CHIKV de manière fiable, en fonction du moment de la collecte de l'échantillon.
- Tests rapides ????????

Diagnostics tests according to delay after infection³



- Image adapted from Simon F, et al., 2015.
- CHIKV = chikungunya virus; D = day; Ig = immunoglobulin; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction.
1. Weaver SC and Lecuit M. N Engl J Med. 2015;372:1231-1239. 2. Andrew A, et al. PLoS Negl Trop Dis. 16(2):e0010152. 3. Simon F, et al. Med Mal Infec. 2015;45(7):243-263.

Les mesures d'évitement et de lutte contre les moustiques

Comment se protéger et protéger son entourage du chikungunya ?

Éliminer les eaux stagnantes, chez soi et autour de chez soi, limite la présence des moustiques

En effet, ils ont besoin d'une eau stagnante pour pondre leurs oeufs (qui se transforment ensuite en larves) et chaque moustique femelle peut pondre jusqu'à 250 oeufs tous les 2 jours ! De plus, le plus souvent, un moustique ne vole pas à plus de 50 mètres du point d'eau où il est né. Il est donc nécessaire de :

- retirer toutes les coupelles des pots de fleurs,
- mettre à l'abri tous les objets susceptibles de se remplir d'eau de pluie ou d'arrosage
- et nettoyer, une fois par semaine, les endroits où l'eau peut stagner (gouttières, siphons...).

Les mesures d'évitement et de lutte contre les moustiques

Il faut éviter de se faire piquer pour ne pas attraper le chikungunya



C'est également le meilleur moyen, lorsqu'on l'a attrapé, de ne pas propager la maladie : on évite ainsi d'infecter un moustique qui irait ensuite piquer une autre personne. Il est donc conseillé de :

- Porter des vêtements amples et couvrants.
- Appliquer sur sa peau des produits anti-moustiques, surtout la journée. Demander conseil à son médecin ou à son pharmacien avant toute utilisation.
- Utiliser des diffuseurs d'insecticide à l'intérieur et des serpentins à l'extérieur.
- Les malades, les bébés et les femmes enceintes doivent dormir sous une moustiquaire, même la journée.
- Si besoin, allumer la climatisation : les moustiques fuient les endroits frais.

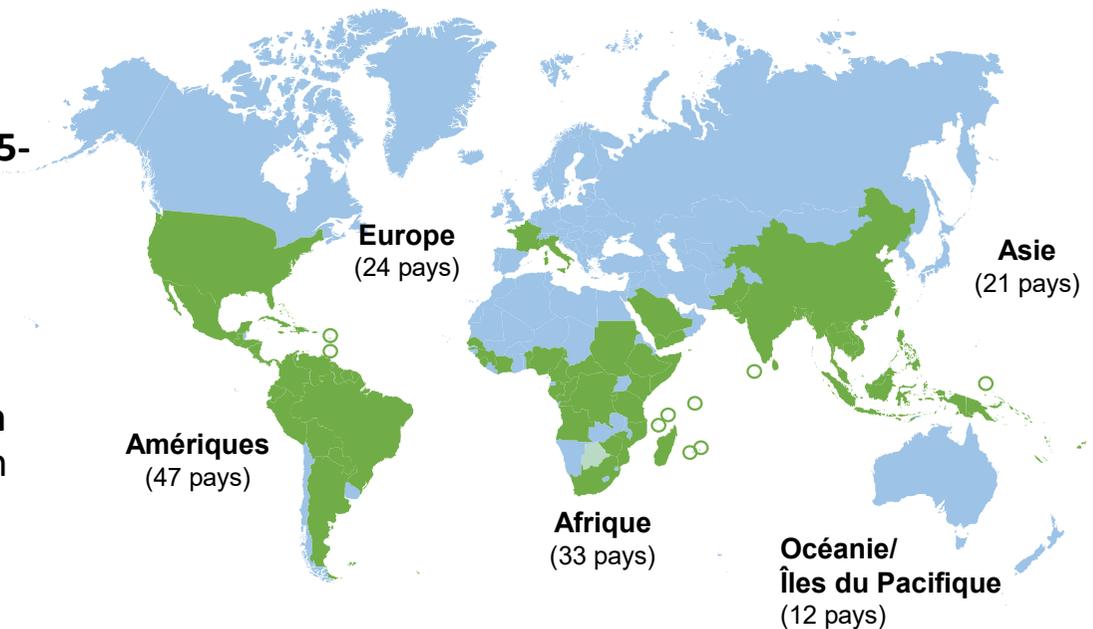
Memo chick » : 3 conseils de prévention

- J'élimine les endroits où l'eau peut stagner chez moi ou autour de chez moi.
- J'évite de me faire piquer, que je sois malade ou non.
- Je consulte un médecin en cas de fièvre brutale et de douleurs articulaires.

Le virus du chikungunya a été identifié dans plus de 110 pays sur tous les continents, à l'exception de l'Antarctique¹

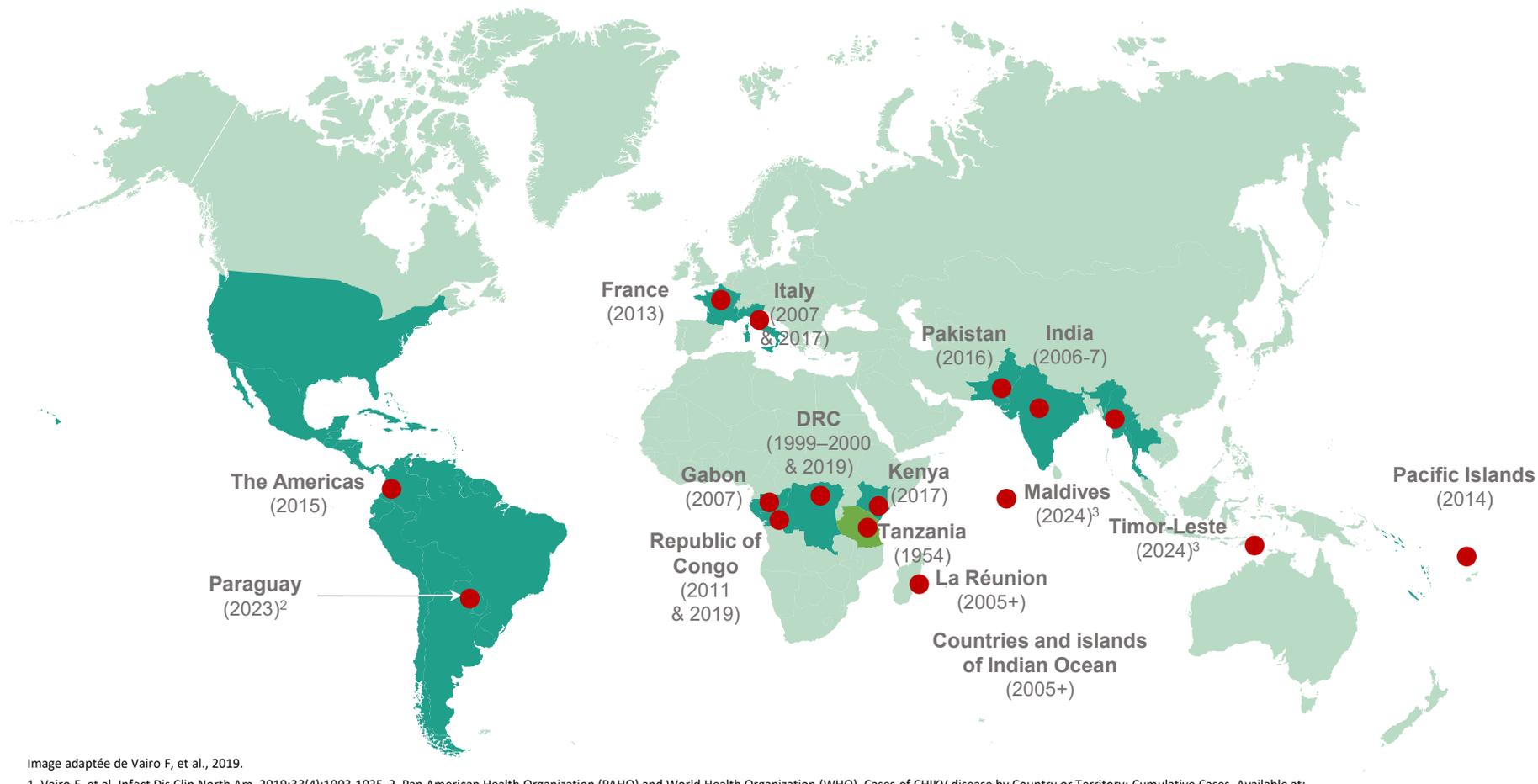
- Depuis sa découverte en 1952 en Tanzanie le CHIKV s'est propagé dans plus de **110 pays** à travers le monde
- Une mutation survenue lors d'une épidémie en 2005-2006 a augmenté l'aptitude du virus et favorisé sa transmission, ce qui a permis sa propagation des régions tropicales vers les régions tempérées, l'Europe
- On estime que plus des **trois quarts de la population mondiale** vit dans des zones à risque de transmission du CHIKV²

Pays signalant des cas de CHIKV (au 30 avril 2023)^{*3}



- Image adaptée des Informations sur le virus du chikungunya du CDC.
- *Ne comprend pas les pays ou territoires où seuls des cas importés ont été documentés (voir la référence 4 pour les cas importés en Europe).
- 1. Fiche d'information de l'OMS sur le CHIKV. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>. Date de consultation : Octobre 2023. 2. Puntasecca CJ, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(3):e0009055. 3. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC). Zones à risque pour le chikungunya. Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>. Date de consultation : Octobre 2023. 4. ECDC Virus du chikungunya. Rapport épidémiologique annuel pour 2020. Disponible à l'adresse : https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/CHIK_AER_2020_Report_final.pdf. Date de consultation : Octobre 2023.

Des épidémies majeures de chikungunya ont été signalées dans le monde depuis que le virus a été identifié pour la première fois



• Image adaptée de Vairo F, et al., 2019.

• 1. Vairo F, et al. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(4):1003-1025. 2. Pan American Health Organization (PAHO) and World Health Organization (WHO). Cases of CHIKV disease by Country or Territory; Cumulative Cases. Available at: <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/chikv-en/550-chikv-weekly-en.html>. Accessed: July 2024.

3. CDC. Areas at Risk for Chikungunya. Available at: <https://www.cdc.gov/chikungunya/data-maps>. Accessed: July 2024.

Le chikungunya est fréquemment diagnostiqué chez les voyageurs revenant de zones à risque d'exposition au CHIKV

Les analyses des données sur le chikungunya rapportées aux sites GeoSentinel entre 2005 et 2020 ont montré:

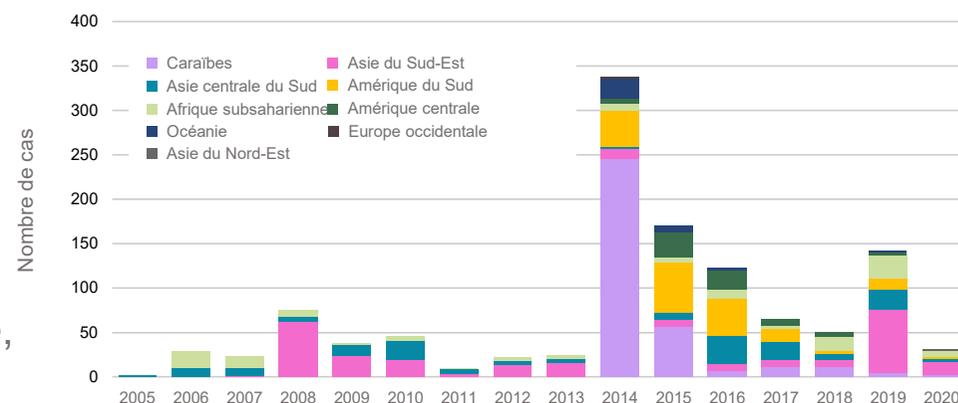
1202 cas de chikungunya ont été signalés chez des voyageurs (74,5 % confirmés, 25,5 % probables) revenant de près de **100 destinations** dans le monde, avec un **taux d'hospitalisation de 10,3 %**

Les pays de résidence les plus fréquents étaient la France (14,8%), les Pays-Bas (13,7%), l'Allemagne (13,6%) et le Canada (10,9%)

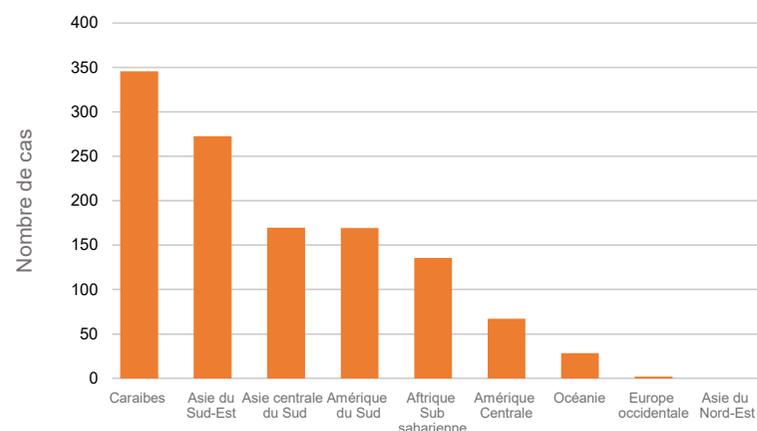
Voyageurs infectés par le CHIKV retournant dans des pays où les vecteurs sont présents peuvent entraîner des épidémies locales

- CHIKV = virus du chikungunya.
- Bierbrier R, et al. J Travel Med. 2024;31(2):taae005.

Infections annuelles au chikungunya signalées chez les voyageurs, par région

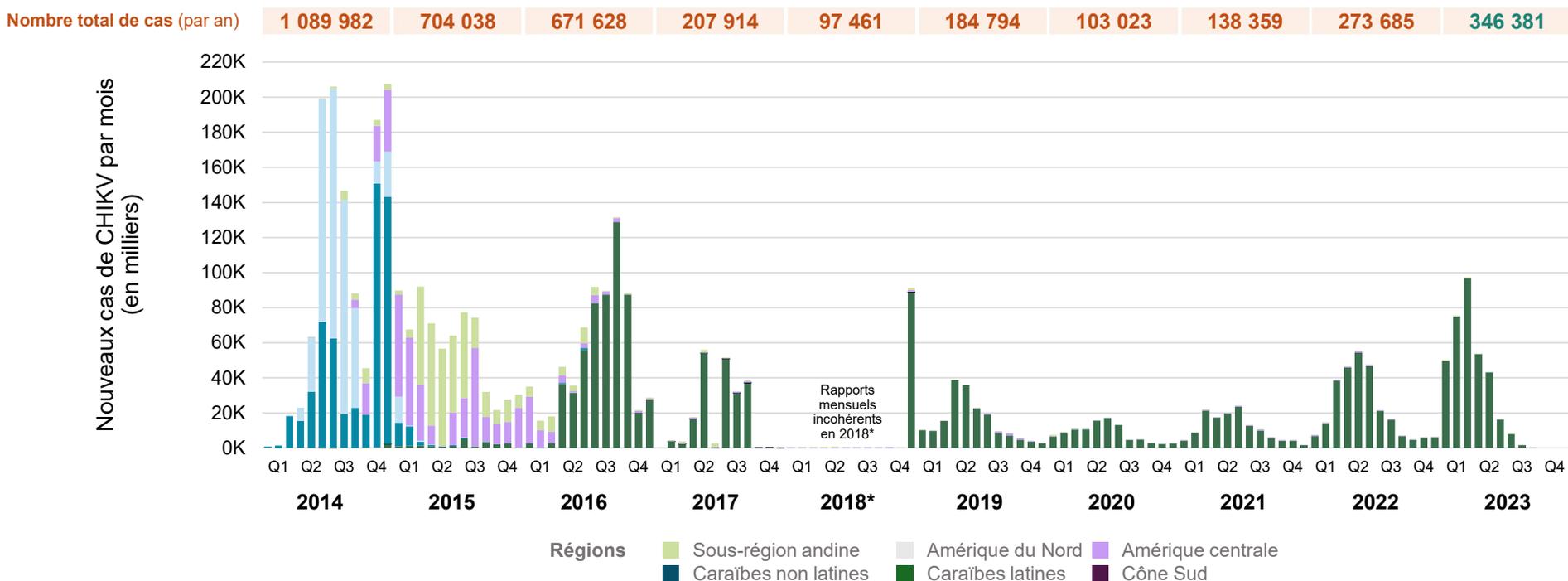


Régions d'exposition au chikungunya chez les voyageurs



Le CHIKV se propage sur le continent américain, avec plus de 3,8 millions de cas signalés de 2014 à 2023

Cas de CHIKV sur le continent américain 2014-2023 (au 5 octobre 2023)*1,2

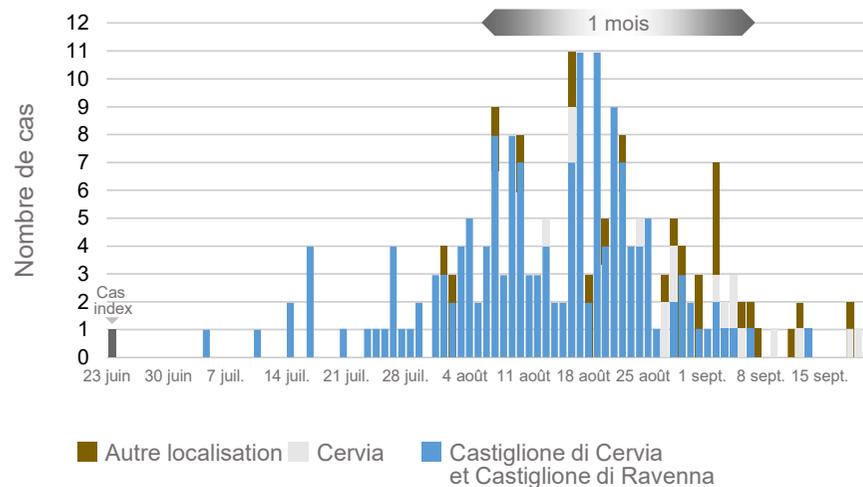


- * Rapports mensuels incohérents en 2018. Les rapports mensuels pour le Brésil en 2018 n'étaient pas disponibles au moment de l'extraction des données. Les données sont susceptibles d'être modifiées à mesure que les pays mettent à jour leurs données épidémiologiques.
- 1. Organisation panaméricaine de la santé (OPS) et Organisation mondiale de la santé (OMS). Le Chikungunya dans les Amériques. Décembre 2013-décembre 2017. Disponible à l'adresse : https://ais.paho.org/hip/viz/ed_chikungunya_amro.asp. Date de consultation : Octobre 2023. 2. Organisation panaméricaine de la santé (OPS) et Organisation mondiale de la santé (OMS). Cas de maladie par le virus du chikungunya. Disponible à l'adresse : <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/chikv-en/550-chikv-weekly-en.html>. Date de consultation : Octobre 2023.

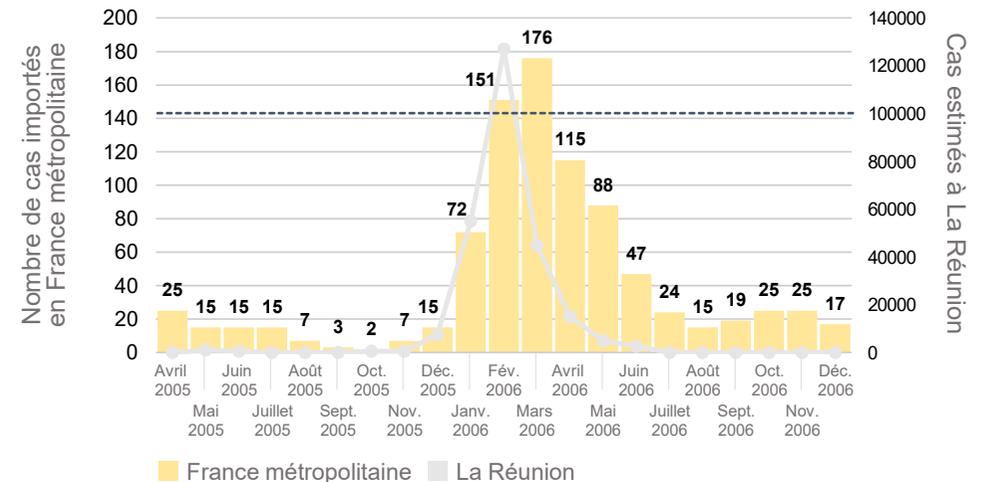
Les épidémies atteignent généralement leur apogée dans un délai de 1 mois et ne laissent qu'un temps limité pour intervenir

- Un défi important pour une gestion efficace des épidémies réside dans le fait qu'il y a généralement un **intervalle très court (moins de 3 mois) entre le début et la fin d'une épidémie locale**^{1,2}

Répartition des dates d'apparition des symptômes pour les cas de CHIKV par lieu présumé d'infection (Italie en 2007)¹



Cas de chikungunya à La Réunion et cas importés en France métropolitaine (avril 2005 – décembre 2006)²



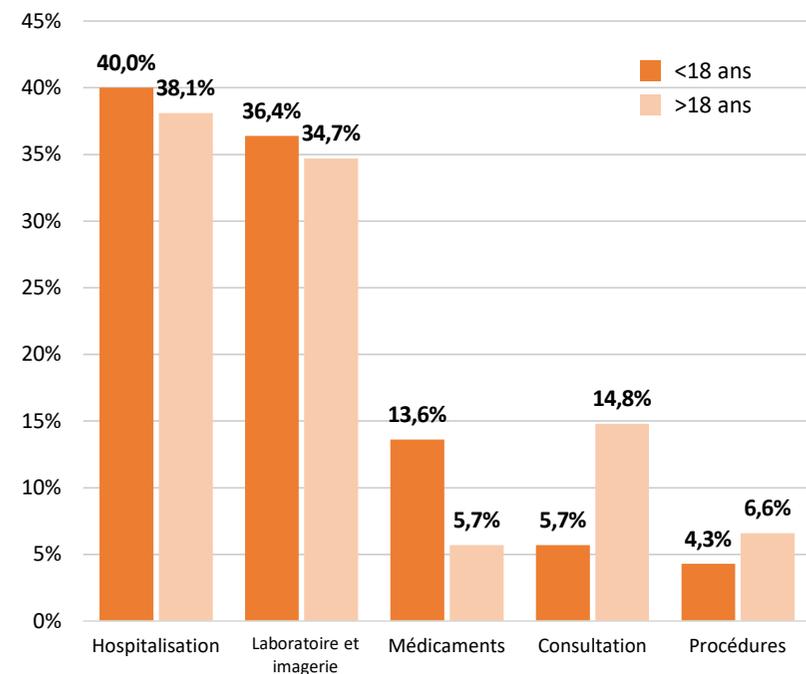
Des mécanismes efficaces de réponse aux épidémies (par exemple, le déploiement de **vaccins**) doivent être **disponibles localement et être prêts à être mis en œuvre**

1. Rezza G, et al. Lancet. 2007;370:1840-1846. 2. Pialoux G, et al. Lancet Infect Dis. 2007;7:319-327.

Le virus du Chikungunya: conséquences économiques

- Une épidémie de CHIKV s'accompagne d'une lourde charge économique.¹
- Les dépenses comprennent à la fois les coûts directs et les coûts indirects :^{1,2}
 - **Directs** : consultations ; hospitalisation ; médicaments ; procédures de diagnostic (laboratoire et imagerie)
 - **Indirects** : perte de productivité due à l'absentéisme et aux années vécues avec une incapacité.
- **Les frais d'hospitalisation et de laboratoire/imagerie sont les principaux moteurs** des dépenses liés au CHIKV, représentant ~70 % du montant total²
- La charge médicale à La Réunion lors de l'épidémie de CHIKV de 2005 à 2006 a été estimée à **90 €** pour chaque patient ambulatoire et à **2 000 €** pour chaque patient hospitalisé³

Coût médical direct associé au CHIK en Colombie (2014 US\$)²



- CHIKV = virus du chikungunya.
- 1. Feldstein LR, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(7):e0007563. 2. Alvis-Zakzuk NJ, et al. Value in Health Regional Issues [Internet]. 2018 ; 17:51-32 ; 7. 3. Soumahoro MK, et al. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011;5(6).

Conclusion

- Le chikungunya devient un problème de santé publique mondial
- La maladie du chikungunya présente des phases aiguës et chroniques
- Il n'existe pas de traitement curatif, uniquement symptomatique
- Le virus du chikungunya est diagnostiqué à l'aide d'outils moléculaires et sérologiques, mais il existe un besoin non satisfait de tests plus accessibles
- Cout pour la société
- Lutte contre les moustiques et mesures d'évitement ++++
- La mise au point d'un traitement spécifique et la vaccination sont nécessaires

Merci pour votre attention