

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Infection à virus *Chikungunya* Actualités 2018

Docteur Bernard-Alex Gaüzère, Professeur Pierre Aubry. Mise à jour le 9/10/2018

www.medecinetropicale.com

1- Introduction

L'infection à virus *Chikungunya* est une arbovirose décrite pour la première fois sur le plateau de Makondé au Tanganyika (l'actuelle Tanzanie) lors d'une épidémie de fièvres en 1952-1953. Le virus responsable a été isolé au cours de cette épidémie. Le nom « Chikungunya » (CHIK) est dérivé d'un mot de la langue Makondé qui signifie « ce qui fait courber en avant » d'où le nom de « maladie de l'homme courbé ».

Le virus (CHIKV) est transmis par des moustiques de genre *Aedes*. Il circule en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est depuis 1952. Il est apparu dans l'océan Indien en 2004, puis s'est étendu aux Amériques à la fin 2013 et à l'Océanie en 2014.

Ce sont les formes graves, qui ont émergé au cours de la flambée épidémique exceptionnelle qu'a connu l'île de la Réunion au cours du premier trimestre 2006, qui ont attiré l'attention sur cette arbovirose, jusque là considérée comme bénigne non létale.

2- Historique et Répartition géographique

Des épidémies de CHIK antérieures à 1952 ont été suspectées, le nom de Chikungunya étant bien antérieur à la découverte du virus. En particulier, certaines épidémies de fièvres étiquetées « dengue » auraient pu être des épidémies de CHIK car les descriptions faisaient état de douleurs articulaires importantes (Zanzibar, 1823).

En Afrique, des cas cliniques ont été décrits de 1957 à 1974 au Transvaal (Afrique du Sud), en Ouganda, en République démocratique du Congo, au Nigeria, au Ghana, en Rhodésie du sud (future Zimbabwe). Les enquêtes sérologiques ont également permis de mettre le virus en évidence au Sénégal, au Burkina Faso, en République centrafricaine, au Cameroun, en Guinée portugaise. En 1958, une épidémie a été décrite en Thaïlande, suivie d'autres cas aux Philippines, en Malaisie, au Cambodge, au Vietnam, au sud de l'Inde et au Pakistan.

Dans l'océan Indien, le CHIK est apparu aux Comores fin 2004, en provenance de l'île kenyane de Lamu située au-dessus de Mombasa, puis a atteint les autres îles de l'océan Indien en 2005-2006 : la Réunion, Mayotte, Maurice, les Seychelles, Madagascar. L'Inde (Etats de Kerala et de Gujarat) a été touchée fin 2005, la Malaisie en 2006, l'Indonésie en 2007 et Singapour en 2008, puis la Chine en 2010, ...

Des épidémies dues au CHIKV ont été rapportées en Afrique : en 1999-2000 en RDC, en 2006 au Sénégal et au Cameroun, en 2007 au Gabon.

L'Europe n'a pas été épargnée. L'Italie du Nord a été atteinte pendant l'été 2007, à partir d'un voyageur rentrant d'Inde. La France métropolitaine a connu un premier « corridor d'importation » à partir des départements français de l'océan Indien

A la Réunion, l'épidémie de 2005-2006 a entraîné 244 000 cas, soit 38,25 % de la population, occasionnant une surmortalité.

En décembre 2013, l'Organisation panaméricaine de la Santé a émis une alerte régionale annonçant la transmission autochtone du CHIKV dans les Amériques après la confirmation de cas à la partie française de l'île antillaise de Saint-Martin. Le CHIKV s'est ensuite propagé dans 43 pays et territoires des Caraïbes et du continent américain (Amérique du Sud, Amérique centrale, Etats-Unis [Floride]). Fin août 2015, 1,7 million de cas était identifié.

Un deuxième « corridor d'importation » s'est ensuite créé entre les départements français d'Amérique (Guadeloupe, Guyane, Martinique) et la métropole.

Puis, le CHIKV s'est propagé à l'Océanie (Papouasie-Nouvelle-Guinée, Iles Samoa, îles Cook, îles Marshall, Polynésie française, Kiribati,...) en 2014.

Le CHIKV a continué à se diffuser en Europe, en particulier en France et en Croatie. La France a confirmé en octobre 2014, 4 cas autochtones d'infection à *Chikungunya*, à Montpellier.

Dans les Amériques, le nombre de cas a commencé à baisser fin 2015. En 2016, le nombre de cas a été la moitié du fardeau de 2015, les pays les plus atteints étant le Brésil, la Bolivie et la Colombie. Cependant, le chikungunya est demeuré une menace dans la Région : l'Argentine a signalé sa première flambée en 2016.

Dans la Région de l'Afrique, le Kenya a signalé une flambée avec plus de 1 700 cas suspects. En 2017, le Pakistan continuait de riposter à une flambée qui a démarré en 2016.

En 2017, des cas autochtones ont été de nouveau rapportés en France métropolitaine à Cannelles-Maures dans le Var (4 cas confirmés, 1 cas probable, 8 cas suspects). En août 2017, 14 cas autochtones ont été confirmés en Italie : 6 à Rome, 8 dans la région côtière d'Anzio (Région du Latium).

3- Epidémiologie

3.1- Le virus

Le CHIKV est un alphavirus de la famille des *Togaviridae*. Les alphavirus comprennent 28 virus, dont les virus *Chikungunya*, *O'Nyong Nyong*, *Ross River*, *Sindbis*, *Mayaro*. Il y a trois souches de CHIKV : West Africa, East-South-Central Africa (ESCA) et Asia. Le CHIKV a été analysé en microscopie électronique : sa taille est de 70 nanomètres, il a une forme ronde et on peut distinguer sa capsid entourée d'une enveloppe. L'ARN viral a une structure d'ARN messager. La particule virale possède une protéine (C) constituant la capsid et deux glycoprotéines d'enveloppe (E1 et E2) formant des spicules à la surface de la particule virale. E2 porte le site de reconnaissance du récepteur cellulaire et induit la formation d'anticorps neutralisants.

3.2- Les moustiques vecteurs

Les vecteurs sont des *Aedes* : *A. aegypti* et *A. albopictus*. Seule la femelle est hématophage et capable de transmettre le CHIKV. Elle s'infecte en piquant un humain ou un animal contaminé. Elle ne devient infestante qu'après plusieurs jours de développement du virus dans son corps, jusqu'à ce qu'il parvienne aux glandes salivaires, dans lesquelles il se repique. Le moustique devenu infestant le reste toute sa vie, soit environ un mois. La femelle pique et pond tous les quatre jours environ. Sept à huit transmissions du virus par le moustique sont donc possibles avec contamination d'autant de personnes. Une femelle pond environ 300 œufs au cours de son existence. Il existe une transmission verticale, c'est-à-dire que les œufs pondus par une femelle infestée sont contaminés, mais dans une très faible proportion (1 à 2 %), et donc sans répercussion réelle sur la transmission de la maladie.

3.3- La transmission.

En zones urbaines, où sont décrites la majorité des épidémies, la maladie se transmet d'homme à homme par l'intermédiaire des femelles d'*Aedes*, en particulier d'*A. albopictus*, le moustique tigre, qui est devenu le principal responsable de l'extension du CHIKV grâce à une mutation du gène codant pour la protéine d'enveloppe E1-A226V identifiée à La Réunion en 2006. *A. albopictus* est un vecteur diurne avec un pic d'activité en début et en fin de journée. Exophile, il peut également piquer à l'intérieur des habitations, ainsi que la nuit, s'il est dérangé dans ses sites de repos : feuillages, couverts végétaux.

La transmission directe du virus d'homme à homme n'a jamais été observée. Il existe une transmission par accident d'exposition au sang. Il existe une transmission du virus de la mère à l'enfant : transmission in utero, mais surtout au moment l'accouchement en période virémique de la mère, l'enfant est alors contaminé par le virus dans la moitié des cas.

3.4- Le réservoir de virus

Il est constitué par les primates non humains en Afrique et l'homme en Asie. Toutefois, en période épidémique, l'homme est le seul réservoir de virus.

4- Physiopathologie

A la suite de l'injection de salive lors de la piqûre du moustique femelle infestant, le vertébré réceptif développe une infection arbovirale. Le virus se réplique localement dans le derme au point d'inoculation, puis diffuse dans les ganglions lymphatiques et la circulation sanguine : c'est la phase de virémie. Le CHIKV va se disséminer dans l'organisme jusqu'aux organes cibles en particulier les articulations et le système nerveux. L'infection entraîne une réponse immune humorale qui assure la

synthèse d'anticorps neutralisants et une réponse cellulaire qui est mal connue. Les IgM apparaissent à la phase aiguë de la maladie, les IgG apparaissent après l'élimination du virus.

La diversité des formes cliniques observées et de leur gravité ne reçoit à ce jour aucune explication probante.

6- Etude clinique

Des définitions de cas de CHIK ont été proposées lors de la consultation d'experts à Managua (Nicaragua) en mai 2015. Les formes cliniques sont ici étudiées à partir de l'expérience acquise sur le terrain à La Réunion en 2005-2006.

6.1- Forme classique de l'adulte

L'infection à virus *Chikungunya* est une arbovirose classée algo-éruptive, avec un syndrome *dengue like*, décrite classiquement comme bénigne, d'évolution aiguë ou sub-aiguë.

Après une incubation de 4 à 7 jours en moyenne (mais qui peut être comprise entre 1 et 12 jours), apparaît brutalement une fièvre élevée accompagnée d'arthralgies qui peuvent être intenses touchant principalement les extrémités des membres (poignets, chevilles, phalanges). Surviennent également des myalgies, des céphalées et une éruption maculo-papuleuse. Des hémorragies bénignes à type de gingivorragies sont observées.

Les infections asymptomatiques sont fréquentes et l'immunité acquise paraît durable.

L'évolution clinique est variable. Elle peut être rapidement favorable, le malade répondant bien au traitement symptomatique, mais la maladie peut aussi évoluer vers une phase chronique marquée par des arthralgies persistantes et invalidantes. Pendant la convalescence, qui peut durer plusieurs semaines, le malade est en proie à une asthénie importante et souvent à des arthropathies douloureuses.

Alors que la maladie était réputée bénigne, des formes cliniques émergentes potentiellement graves sont survenues à La Réunion en 2005-2006.

6.2- Formes émergentes de l'adulte

6.2.1- Les atteintes articulaires et le risque de polyarthrite rhumatoïde

Dix à 20% de polyarthralgies ou de polyarthrites symétriques ont été rapportées. L'évolution est habituellement bénigne, mais une douleur et une raideur articulaire peuvent persister en particulier chez les sujets de plus de 60 ans. L'atteinte articulaire a été confirmée par les radiographies et l'IRM. Il y a un risque majeur de développer une polyarthrite rhumatoïde (PR) lorsque l'atteinte aiguë initiale dure plus de 3 semaines. La PR survient chez des patients indemnes de toute atteinte articulaire antérieure, Le facteur rhumatoïde et des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti CCP) sont présents dans le sérum. Les radiographies montrent des atteintes de ténosynovites et des enthésopathies.

6.2.2- Les atteintes neurologiques

Des méningo-encéphalites ont été rapportées avec des troubles du comportement et de la conscience, des parésies et des paralysies. Des polyradiculonévrites à type de syndrome de Guillain-Barré ont été observées. Dans les deux cas, le diagnostic a été confirmé par la positivité de la RT-PCR ou des IgM dans le LCR.

6.2.3- Les atteintes ophtalmiques

Deux groupes de signes de survenue, de fréquence et de gravité différentes ont été décrits :

- l'un lié à une atteinte conjonctivale précoce, sans gravité, régressant spontanément : hémorragies conjonctivales, hyperhémies, picotements oculaire, œil irrité ou sec ;

- l'autre lié à une atteinte neurologique : baisse de l'acuité visuelle par trouble de l'accommodation, diplopie par paralysie oculomotrice.

Une aggravation de pathologies connues a été notée, comme une réactivation d'une uvéite.

Par contre, il n'a pas été observé de kératite, d'uvéite, de rétinite, de glaucome, d'hypertension intra-oculaire.

6.2.4- Les atteintes dermatologiques

Une éruption morbilliforme apparaît dans les 3 à 8 jours après la fièvre, parfois elle est inaugurale. Elle est de topographie variable, souvent descendante du tronc aux membres, prurigineuse, régressive en quelques jours, avec desquamation furfuracée sur le corps et en lambeaux scarlatiformes aux extrémités. Elle est associée à des placards érythémateux en regard des articulations atteintes. Elle est parfois oedémateuse pouvant aller jusqu'au décollement superficiel. En phase tardive, on note une dyschromie cutanée, une exacerbation des dermatoses préexistantes (psoriasis), des complications liées aux traitements (photo-onycholyse, érythème pigmenté fixe).

6.2.5- Les atteintes d'organes vitaux : foie, rein, cœur

6.2.5.1. Si les atteintes hépatiques se limitent le plus souvent à une élévation des enzymes hépatiques, l'observation d'hépatites aiguës sévères, voire fulminantes, suggère une hépatotoxicité propre du CHIKV. Des encéphalopathies hépatiques ont été observées chez des patients éthyliques, ainsi qu'après la prise de paracétamol.

6.2.5.2. Une atteinte rénale spécifique a été discutée. Elle pourrait reconnaître plusieurs mécanismes :

- fonctionnel : fièvre, déshydratation, troubles digestifs avec décompensation d'une insuffisance rénale chronique chez des patients polyvasculaires et polymédicalisés,
- iatrogène, fonctionnel, hémodynamique ou immunoallergique (prise d'AINS)
- spécifique indirecte (rhabdomyolyse, néphropathie à immuns-complexes) ou directe (atteinte tubulo-interstitielle et effet cytopathogène direct).

6.2.5.3- Les atteintes cardiaques sont rares : défaillance cardiaque, arythmies, myocardites et péricardites, le plus souvent liées à des lésions pré-existantes. Elles pourraient prédisposer à une cardiopathie dilatée tardive.

6.3- Formes émergentes du nouveau-né et de l'enfant

6.3.1- Les dermatoses bulleuses

Le CHIKV est une cause de dermatoses bulleuses graves chez les nourrissons de 1 à 12 mois. L'apparition de bulles est précédée de fièvre, puis d'un érythème. L'éruption est d'évolution ascendante intéressant les membres inférieurs, puis les membres supérieurs et le tronc. Elle est prurigineuse. Le décollement bulleux peut atteindre 15 à 35% de la surface corporelle, il est à caractère extensif. S'y associent des lésions endo-buccales aphtoïdes et une gingivite. L'évolution est habituellement favorable avec une desquamation à 15 jours et des lésions hyper et hypopigmentées séquellaires à 1 mois.

La prise en charge comporte un protocole de brûlures graves.

6.3.2- Les atteintes neurologiques

Encéphalopathies et syndromes de Guillain-Barré ont été rapportés chez l'enfant comme chez l'adulte, surtout chez les jeunes enfants. Mais ce sont les méningo-encéphalites néo-natales qui sont pathognomoniques du CHIK du nouveau-né. C'est 4 à 7 jours après l'accouchement que le nouveau-né présente une fièvre élevée, un refus de téter, un exanthème rubéoliforme, une érythrodermie, des oedèmes des extrémités, des hémorragies (pétéchies, épistaxis, gingivorragies), et une fois sur deux une encéphalopathie néo-natale. Plus de 4 enfants sur 10 présentent des séquelles.

6.3.3- Les atteintes cardiaques

Des atteintes cardiaques concernent le myocarde, les coronaires (dilatations non anévrysmales) et parfois le péricarde.

6.4- Formes émergentes de la femme enceinte

6.4.1- Mort in utero

L'infection du fœtus avant la 22^{ème} semaine est exceptionnelle et entraîne un risque de mort in utero.

6.4.2- Transmission materno-néonatale

La transmission du virus au nouveau-né se fait lors de l'accouchement. Le risque de transmission materno-fœtale est de 50% lorsque la mère est en période virémique.

7- Diagnostic

7.1- Diagnostic non spécifique

La phase aiguë de l'infection s'accompagne d'une lymphopénie importante chez les sujets âgés de plus de 2 ans. Sa durée, courte chez l'enfant, est variable chez l'adulte. Il existe également une diminution plus modérée chez les enfants de moins de 2 ans du nombre des plaquettes. On note l'absence d'anémie. Il y a une élévation fréquente des transaminases. Une cryoglobulinémie mixte en phase aiguë est responsable de fausse séronégativité..

7.2- Diagnostic spécifique

Le diagnostic direct est basé sur la RT-PCR à partir du sang en phase virémique (J moins 1 à J 7). L'isolement du virus est peu pratiqué : il doit être réalisé en laboratoire de sécurité de niveau 3.

Le diagnostic indirect est basé sur la sérologie IgM et IgG : IgM à partir du 4-5^{ème} jour, persistantes pendant plusieurs semaines ou mois ; IgG à partir du 15^{ème} jour, persistantes pendant plusieurs années. Il y a des faux positifs avec la dengue par stimulation polyclonale.

8- Traitement

Le traitement est symptomatique : antalgiques non salicylés, dont le paracétamol en première intention, anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le respect des contre-indications (enfant de moins de 3 mois, grossesse). Certains traitements empiriques (chloroquine), n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Il a été montré récemment que la berberine (une plante issue de l'arbuste *Berberis vulgaris* communément appelé épine-vinette), l'abamectine (un produit phytosanitaire) et l'ivermectine seraient actives sur le CHIKV et les autres *alphavirus*.

Le traitement des formes graves nécessite l'hospitalisation en réanimation : réhydratation, ventilation mécanique, épuration extra-rénale, amines pressives, transplantation hépatique.

9- Prévention

Au niveau individuel, la prévention passe préférentiellement par l'utilisation de moyens de protection physiques (vêtements longs, moustiquaires imprégnées, ...). L'utilisation de répulsifs est recommandée avec des précautions à respecter chez la femme enceinte et le jeune enfant. Chez le nouveau-né de moins de trois mois, il est recommandé de n'utiliser aucun produit répulsif et de privilégier l'emploi de moustiquaires imprégnées.

Au niveau communautaire, la prévention repose sur la lutte anti-vectorielle. Les sites de reproduction du moustique vecteur sont à proximité des maisons d'habitation. La prévention et la lutte reposent :

- sur la réduction du nombre de gîtes larvaires par suppression de toutes les réserves d'eau stagnante dans et à proximité des maisons et, lorsque cette suppression n'est pas possible, par application de traitements larvicides, dont le biopesticide : *Bacillus thuringiensis israelensis*.
- en zones infestées, sur la lutte contre le vecteur adulte grâce à l'épandage aérien d'insecticide à visée adulticide (organophosphorés ou pyréthrinoïdes de synthèse).

De nombreux essais vaccinaux ont été menés depuis les années 1970. Les travaux les plus récents ont utilisé :

- le CHIKV atténué par un virus chimère, l'encephalomyocarditis virus,
- la protéine E2 tronquée recombinante d'une souche de CHIKV d'origine humaine,
- un adénovirus recombinant dont l'ADN renferme de l'ADN viral des gènes des protéines E et C. Aucun vaccin ne devrait être disponible à court terme.

Références

- Robinson M.C. An epidemic of virus disease in Southern province Tanganyika territory, in 1952-1953 : clinical features. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 49, 28-32

- Saluzzo J.P., Cornet M., Digoutte J.P. Une forme épidémique due au virus Chikungunya dans l'ouest du Sénégal en 1982. *Dakar Med.*, 1983, 28, 497-500.
- Chastel C Human infection in Cambodia with Chikungunya or closely related. *Epidemiology. Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, 57, 64.
- Lam S.K., Chua K.B., Hooi P.S. et coll. Chikungunya infection : an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian. J. Trop. Med. Public Health*, 2001, 32, 447-451.
- Rodhain F. Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses.. *Encycl. Med. Chir.* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Editions SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-062-A-10, 2001, 19 p.
- Jeandel P., Josse R., Durand J.P Arthrites virales exotiques : place des alphavirus. *Med. Trop.*, 2004, 64, 81-88
- Chastel C. Le virus Chikungunya : son extension récente dans le sud de l'Océan indien et à l'île de La Réunion (2005-2008). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005, 189, 1827-1835.
- Pialoux G, Gaüzère B.A., Strobel M. Infection à virus *Chkungunya* : revue générale par temps d'épidémie. *Med Mal Infect.*, 2006; 36, 253-263
- Boutin J.P. Le *Chikungunya* à La Réunion en 2006. *Med. Trop.*, 2006, 66, 221-225.
- Pialoux G., Gaüzère B.A., Jaureguiberry S., Strobel M. Chujungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007, 7, 319-327.
- Renault P, Solet J-L., Sissoko D. et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 727-731.
- Lebrun G., Chadda K., Reboux A.H., Martinet O., Gaüzère B-A. Guillain-Barré syndrome after chikungunya infection. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15, 495-496.
- Sissiko D, Malvy D, Ezzedine K et al. Post-epidemic chikukgunya disease on Reunion Island : course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-onth period. *PLoS Negl Trop Dis* 2009 ; 3 : e389.
- Tournebize P, Charlin C, Lagrange M. Manifestations neurologiques de Chikungunya : à propos de 21 cas colligés à La Réunion. *Rev Neur* 2009 ;165 : 48-51.
- Fritel X, Rollot O, Gérardin P et al. Chikungunya virus infection during pregnancy ; Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* 2010 ; 16 : 418-425.
- Grandadam M, Caro V, Plumet S et al. Chikungunya Virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 17 : 910-913.
- Ribera A, Degasne I, Jaffar-Bandjee MC, Gasque Ph. Manifestations chroniques rhumatologiques post-infection à virus chikungunya ; description clinique et orientations thérapeutiques. *Med Trop* 2012 ; 72 : 83-85.
- Gaüzère B-A, Gérardin P, Vandroux D, Aubry P. L'infection à virus chikungunya dans l'océan Indien : leçons et perspective. *Med Trop* 2012 ; 72 : 6-12.
- Pellot AS, Alessandri JL, Robin S et al. Infections graves à virus chikungunya en reanimation pédiatrique à l'île de la Réunion. *Med Trp* 2012 ; 72 : 88-93.
- Lepard-Goffart I, Nougairède A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet* 2014 ; 383 : 514.

- OMS. Chikungunya : définitions des cas aigus, atypiques et chroniques. *REH*, 2015, 90, 410-414.
- Le Faou A, Finance C, Rihn B. Chikungunya. *EMC – Maladies infectieuses* 2015 ; 12(3): 1-11 [Article 8-063-A-20].
- Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, Bespalov M, Hanski L, Wennerberg K, Kümmerer BM, Ahola T. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Res.* 2016 ; 126 :117-124.
- OMS. Chikungunya. Aide- mémoire n° 327. Avril 2016.
- OMS. Chikungunya. Principaux faits. 12 avril 2017.
- OMS. Chikungunya–Italie. Bulletin d’information su les flambées épidémiques. 15 septembre 2017.

Pour en savoir plus :

- Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Infection par le virus Chikungunya à l’île de La Réunion. Numéro hors série du 31 janvier 2006.
- Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. Huitième réunion du comité local de la SPE. La Réunion, 2006 ; 99 : 138-148.
- Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. Numéro spécial colloque : Chikungunya et autres arboviroses en milieu tropical, La Réunion, 2007 ; 100 : 315-3369.
- Médecine Tropicale. Spécial Chikungunya.2012 ; 72 : 4-112