

Morbidité perçue et impact communautaire du chikungunya à l'île de La Réunion : enquête de cohorte en population TELECHIK

Gérardin P^{1,2,3}, Fianu A¹, Malvy D⁴, Mussard C¹, Boussaïd K¹, Rollot O¹, Michault A⁵, Gaüzere BA⁶, Bréart G^{3,7,8}, Favier F¹

1. Centre d'Investigation Clinique – Epidémiologie Clinique (CIC-EC) de La Réunion (INSERM/CHR/URML-OI), Saint Pierre, La Réunion, France

2. Réanimation Néonatale et Pédiatrique, Centre Hospitalier Régional (CHR), site Groupe hospitalier Sud Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

3. UMR S953, "Recherche Epidémiologique en Santé Périnatale et en Santé de la Femme et de l'Enfant" (INSERM/Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), Paris, France

4. Centre René Labusquière, Université de Bordeaux Segalen, UBS, CRL, Bordeaux, France

5. Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Parasitologie, CHR, Saint Pierre, La Réunion, France

6. Réanimation Polyvalente, CHR de La Réunion, site centre hospitalier Félix Guyon, Saint Denis, La Réunion, France

7. Institut de Santé Publique, INSERM, Paris, France

8. Agence d'Evaluation de La Recherche et de L'Enseignement Supérieur.

Med Trop 2012 ; 72 : 76-82

RÉSUMÉ • *Contexte.* Les manifestations cliniques persistantes sont une particularité de l'infection à virus Chikungunya (CHIK-v), notamment les polyarthralgies et la fatigue. L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'impact en population des signes cliniques prolongés ou d'apparition différée, sur la morbidité perçue des Réunionnais. *Méthodes.* En moyenne dix-huit mois après la fin de l'épidémie, nous avons mené l'enquête TELECHIK, une étude de cohorte rétrospective conduite sur un échantillon aléatoire de l'enquête SEROCHIK, représentative de la population générale de l'île de La Réunion, Océan Indien. Mille quatre-vingt quatorze sujets de statut sérologique connu ont été interviewés sur la morbidité perçue. Au moment de l'entretien, 45% des sujets CHIK+ ont déclaré une douleur musculo-squelettique (versus 14% des CHIK-, $p<0.001$), 56% une fatigue (vs 44%, $p=0.003$), 77% des troubles neurologiques (vs 53%, $p<0.001$), 51% des troubles neurosensoriels (vs 34%, $p<0.001$), 18% des signes digestifs (vs 13%, $p=0.06$), et 38% des signes cutanés (vs 32%, $p=0.13$). Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, ainsi que sur les principales comorbidités, le chikungunya était associé à un excès d'incidence de douleurs musculo-squelettiques, de fatigue, de troubles neurologiques, ou neurosensoriels, mais n'augmentait pas les risques de signes digestifs ou cutanés. *Conclusion.* En moyenne, deux ans après l'infection, 45% à 77% des personnes infectées initialement symptomatiques rapportent des symptômes prolongés ou à caractère différé, hautement attribuables au CHIK-v. Ces manifestations ont un impact significatif sur le bien-être général, dans les domaines de la rhumatologie, de la neurologie et de la perception neurosensorielle.

MOTS-CLÉS • Chikungunya. Morbidité. Impact. Étude de cohorte. Population. Rhumatologie.

PERCEIVED MORBIDITY AND COMMUNITY BURDEN OF CHIKUNGUNYA IN LA REUNION

ABSTRACT • *Background.* Persistence of clinical manifestations, especially polyarthralgia and fatigue, is a characteristic feature of chikungunya virus (CHIK-v) infection. The purpose of this study was to measure the impact of prolonged or late-onset manifestations of CHIK-v infection on the self-perceived health of people on Reunion Island. *Methods.* This retrospective cohort survey, dubbed TELECHIK survey, was conducted eighteen months after the end of the chikungunya outbreak on a representative random sample from the SEROCHIK population-based survey conducted on Reunion Island. A total of 1094 subjects whose CHIK-v specific IgG antibody status had been documented were interviewed about current symptoms. *Results.* Analysis of data showed 45% of CHIK+ vs 14% of CHIK- subjects reporting musculoskeletal pain ($P<0.001$), 56% vs. 44% reporting fatigue ($P=0.003$), 77% vs. 53% reporting cerebral manifestations ($P<0.001$), 51% vs. 34% reporting sensorineural impairments ($P<0.001$), 18% vs. 13% reporting digestive complaints ($P=0.06$), and 38% vs. 32% reporting skin involvement ($P=0.13$). The mean delay between infection and interview was two years (range, 15-34 months). Analysis of data after correction for age, gender, body mass index and comorbidity indicated that rheumatic pain, fatigue, cerebral manifestations and sensorineural impairments were more likely in CHIK+ than CHIK- subjects but the likelihood of digestive and skin manifestations was the same. *Conclusion.* With a mean delay of two years after infection, 45% to 77% of CHIK+ subjects reported prolonged or late-onset symptoms attributable to CHIK-v. These results indicate that persistent manifestations of chikungunya infection have a heavy impact on rheumatologic, neurological and sensorineural health.

KEY WORDS • Chikungunya. Morbidity. Impact. Cohort-study. Population. Rheumatology.

Le virus Chikungunya (CHIK-v) est un alphavirus à ARN positif appartenant à la famille des Togaviridae, transmis par les moustiques du genre *Aedes* (Ae) (1). Le CHIK-v cible préférentiellement les cellules épithéliales, endothéliales, les fibroblastes et les macrophages (2), ainsi que les myoblastes (cellules satellites) (3), pour causer un large spectre de manifestations aiguës incluant parmi les plus fréquentes, fièvre, arthralgies, myalgies, éruption cutanée et fatigue (4, 5). De plus, souvent l'infection à CHIK-v conduit à des douleurs articulaires prolongées, dont la stabilité ou les rechutes sont la

marque du "rhumatisme chikungunya" (5, 7). La pathogénie de la douleur musculo-squelettique et de l'arthropathie chronique observées après l'infection aiguë à CHIK-v peut s'expliquer par l'échappement précoce des virions dans les monocytes circulants (8), qui les soustraient à la réponse immunitaire de l'hôte pour les relocaliser dans les macrophages tissulaires de la capsule synoviale, comme cela a été observé pour la fièvre du Ross River virus (RRV) (9), non par un phénomène d'auto-immunité. La persistance du CHIK-v dans de tels "sanctuaires" provoquent ainsi une réponse Th1 soutenue à bas bruit conduisant à une inflammation chronique et à la fibrose, comme démontré récemment chez le macaque *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) (10). De tels phénomènes ont déjà été décrits chez l'homme d'abord dans un cas clinique,

• Correspondance : patrick.gerardin@chr-reunion.fr

• Article arrivé le 4 octobre 2011, accepté le 16 février 2012

confirmé par la suite dans deux séries de cas importantes issues de patients Réunionnais (11, 12).

Au delà de ces aspects communs, l'infection à CHIK-v peut revêtir l'habit de formes atypiques (13, 14). Ces dernières incluent des désordres neurologiques, résultant d'un neurotropisme bien établi (15,16), allant du simple comportement légèrement perturbé ou d'un état mental altéré, jusqu'à une encéphalopathie, voire une encéphalite grave (16-19), enfin divers troubles de la perception neurosensorielle (20,21). Parallèlement, l'infection à CHIK-v est connue également pour son large spectre de lésions cutanéomuqueuses (22,23). Curieusement, la pathogénie, l'évolution naturelle et l'impact de ces formes atypiques de la maladie ont été peu étudiés.

Les manifestations prolongées ou à caractère différé de l'infection ne sont pas spécifiques, ni constantes d'un individu à l'autre, si bien que l'imputabilité du CHIK-v reste source de débat, notamment pour les symptômes pouvant représenter l'exacerbation de pathologies sous-jacentes (arthrose, etc.), le mode d'entrée de maladies chroniques, de rhumatismes inflammatoires (24, 25). De plus, leur impact en population n'a pas été mesuré en dehors d'une cohorte non représentative (26). L'objectif de l'enquête de cohorte TELECHIK était d'évaluer la morbidité perçue et l'impact communautaire du chikungunya, en moyenne dix-huit mois après la fin de l'épidémie.

Méthode

Schéma d'étude et population

Les participants ont été sélectionnés pour une étude téléphonique, à partir d'un échantillon aléatoire issu de l'enquête transversale de séroprévalence SEROCHIK, dont l'échantillonnage était représentatif de la population (27, 28). L'exposition au CHIK-v a été définie pour les sujets séropositifs en IgG. Dans cet article, nous n'avons considéré parmi les infectés que les sujets initialement symptomatiques (vrais positifs, VP) et parmi les négatifs, que les sujets initialement asymptomatiques (vrais négatifs, VN). Les informations détaillées sur l'échantillonnage de l'enquête TELECHIK sont disponibles dans son article princeps (29).

Cadre de l'étude

Les informations concernant le contexte épidémiologique de l'île de La Réunion sont disponibles dans les autres articles de ce numéro spécial. Durant l'épidémie 2005-2006, 266 000 cas cliniques ont été notifiés aux autorités de santé et 300 000 personnes (38,2%) ont été considérées infectées (27, 29).

Recueil de données

Les entretiens téléphoniques se sont déroulés entre novembre 2007 et mai 2008. Un questionnaire fermé sur les principaux symptômes rapportés dans la littérature a été administré en aveugle pour assurer la meilleure reproductibilité possible (29).

Taille de l'étude et analyse statistique

L'échantillon a été calculé pour détecter une différence d'au moins 10% dans l'incidence des douleurs musculo-squelet-

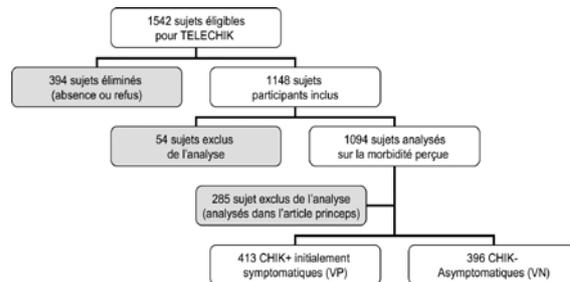


Figure 1. Population d'étude de TELECHIK.

tiques entre les sujets CHIK+ initialement symptomatiques (VP) et les sujets CHIK- asymptomatiques (VN), en consentant un risque α de 5% en hypothèse bilatérale, une puissance de 90%, une perte d'un tiers d'observations incomplètes ou de non répondants. Les symptômes ont été catégorisés en musculo-squelettiques/rhumatismaux, fatigue, neurologiques légers (céphalées, troubles du sommeil, de la mémoire, de l'attention, de l'humeur, dépression), neurosensoriels (vision floue, difficultés d'audition), digestifs et dermatologiques (éruption cutanée, alopecie).

Les risques relatifs (RR) ou ratios d'incidence cumulée et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide de modèles de régression de Poisson pour chaque symptôme et catégorie de symptômes. La fraction étiologique (FE) et son IC95% ont été calculés pour chaque symptôme lié à l'infection pour déterminer l'imputabilité du CHIK-v dans la genèse des symptômes, comme suit : $FE (\%) = (\pi_1 - \pi_0 / \pi_1) \times 100$, avec π_1 l'incidence du symptôme chez les CHIK+ et π_0 son incidence chez les CHIK-. L'analyse multivariée a permis d'ajuster les risques relatifs liés au CHIK-v sur ceux des principaux facteurs de confusion : âge, sexe, indice de masse corporelle, comorbidités. Pour toutes ces analyses, nous avons pris une attention particulière pour que le questionnaire soit administré dans les mêmes délais pour chaque groupe, et pris en compte la procédure d'échantillonnage. Un seuil de significativité statistique de 5% a été retenu. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata (v10.0®, StataCorp. 2008, Texas, USA).

Considérations éthiques

Pendant l'enquête SEROCHIK, qui avait reçu au préalable l'approbation du CPP de Bordeaux et de la CNIL (27), les participants avaient été informés qu'ils pouvaient être recontactés pour des études ancillaires (26,29). Pour l'entretien téléphonique, les objectifs de l'enquête TELECHIK ont été présentés et un consentement oral a été obtenu pour chaque sujet (29).

Résultats

Parmi 1542 sujets éligibles à l'enquête téléphonique, cinq étaient décédés depuis l'enquête SEROCHIK (aucun certificat de décès ne mentionnant le chikungunya comme cause première de décès, source CepiDC, INSERM, France), 394 ont été écartés pour un contact manquant ou un refus de répondre au questionnaire, 54 ont été exclus de l'analyse pour des données incomplètes ou un contact différent du sujet index de SEROCHIK, laissant 1094 retenus en première intention pour l'analyse (figure 1). Dans cet article, nous ne présentons que l'analyse de sensibilité de l'enquête TELECHIK comparant uniquement les sujets CHIK+ initialement

Tableau 1. Taux d'incidence cumulée et ratios d'incidence cumulée des symptômes déclarés selon le statut sérologique, cohorte en population TELECHIK, La Réunion, novembre 2007 - mai 2008.

Symptômes (%)	CHIK- VN	CHIK+ VP	RR brut	(IC 95%)	Valeur de p
Douleur musculo-squelettique	(14,1)	(45,2)	3,2	(2,4 – 4,3)	< 0,001
Fatigue	(44,7)	(56,7)	1,3	(1,1 – 1,5)	0,003
Troubles neurologiques légers	(53,6)	(77,6)	1,4	(1,2 – 1,6)	< 0,001
Céphalées	(16,2)	(27,1)	1,7	(1,2 – 2,3)	0,001
Troubles du sommeil	(22,5)	(33,4)	1,5	(1,1 – 1,9)	0,003
Troubles de la mémoire	(22,8)	(44,3)	1,9	(1,5 – 2,4)	< 0,001
Difficultés d'attention	(17,6)	(39,7)	2,3	(1,7 – 3,0)	< 0,001
Perturbations de l'humeur	(22,6)	(38,6)	1,7	(1,3 – 2,2)	< 0,001
Dépression	(6,7)	(14,9)	2,2	(1,3 – 3,6)	0,001
Troubles neurosensoriels	(34,6)	(51,8)	1,5	(1,2 – 1,8)	< 0,001
Vision floue	(27,5)	(44,6)	1,6	(1,3 – 2,0)	< 0,001
Difficultés d'audition	(12,0)	(18,9)	1,6	(1,1 – 2,3)	0,016
Troubles digestifs	(13,0)	(18,6)	1,4	(0,9 – 2,1)	0,06
Troubles dermatologiques	(32,2)	(38,0)	1,2	(0,9 – 1,5)	0,13
Lésions cutanées	(16,7)	(20,4)	1,2	(0,8 – 1,7)	0,23
Alopécie	(19,0)	(24,1)	1,3	(0,9 – 1,7)	0,11

symptomatiques (VP) aux sujets CHIK- asymptomatiques au moment de SEROCHIK (29).

Le temps moyen écoulé depuis SEROCHIK était de 16 mois (étendue : 13–20 mois), et comparable entre les CHIK+ (15,93 mois) et les CHIK- (15,97 mois). Plus de 80% des 1094 participants interviewés dans l'enquête TELECHIK ont reporté un ou plusieurs symptômes.

Parmi les 413 sujets infectés VP, le temps médian entre l'infection et l'entretien téléphonique était de 23,7 mois (Q₁-Q₃ : 21,9-24,9 mois, mode : 25 mois, étendue : 15-34 mois).

Les RR bruts et leurs IC95% pour les symptômes et catégories de symptômes déclarés sont présentés dans le tableau 1.

Les sujets CHIK+ initialement symptomatiques déclaraient plus fréquemment des douleurs rhumatismales que les sujets CHIK- asymptomatiques (45% vs 14%, RP brut : 3,2, IC95% : 2,4-4,3), une importante proportion de leurs douleurs étant attribuable à l'infection (FE : 68,8%, IC95% : 59,4%-78,2%). Les CHIK+ VP rapportaient également plus fréquemment une fatigue, des troubles neurologiques légers, des atteintes neurosensorielles que leurs pairs CHIK-. La FE de l'infection à CHIK-v était de 21,2% (IC95% : 9,0%-33,33%) pour la fatigue, 30,9% (IC95% : 22,4%-39,5%) pour les troubles neurologiques légers, 33,2% (IC95% : 20,7%-45,7%) pour les troubles neurosensoriels.

Les troubles digestifs et cutanéomuqueux (dont l'alopécie) n'étaient pas associés au chikungunya. Parmi les troubles neurologiques légers, les difficultés d'attention étaient le plus étroitement liées à l'infection à CHIK-v (FE : 55,7%, IC95% : 43,6%-67,7%), venaient ensuite la dépression (FE : 55,0%, IC95% : 32,6%-77,5%) peu fréquente, les troubles de la mémoire (FE : 48,5%, IC95% : 35,9%-61,2%), les perturbations de l'humeur (FE : 41,5%, IC95% : 26,8%-56,1%), les céphalées (FE : 40,2%, IC95% : 21,8%-51,6%), enfin les troubles du sommeil (FE : 32,6%, IC95% : 15,3%-50,0%). Parmi les troubles neurosensoriels, le chikungunya affectait davantage la vision (vision floue, FE : 38,3%, IC95% : 24,6%-52,0%) que l'audition (difficultés d'audition, FE : 36,5%, IC95% : 12,8%-60,3%). En accord, l'analyse élargie au 1094 sujets montrait un contraste plus important en présence d'infectés asymptomatiques ou paucisymptomatiques et de non infectés symptomatiques, ce qui

plaidait pour la responsabilité (rôle causal) du CHIK-v dans la morbidité perçue, selon un gradient, les plus symptomatiques à la phase aiguë le restant en moyenne deux ans après l'infection. L'influence du biais de subjectivité est discutée dans l'article princeps (29).

Les risques relatifs ajustés et leurs IC95% inhérents à l'infection à CHIK-v et aux principales variables confondantes sont présentés dans les tableaux 2 à 5, respectivement pour les douleurs rhumatismales, la fatigue, les troubles neurologiques et les troubles neurosensoriels.

Dans un modèle de Poisson contrôlant les principaux facteurs de confusion dont l'arthrose et les comorbidités majeures, en moyenne 24 mois après le début de l'infection (étendue : 15–34, mois), les sujets CHIK+ initialement symptomatiques avaient un risque 2,6 fois supérieur de rapporter des douleurs rhumatismales que les sujets CHIK- initialement asymptomatiques (RR : 2,6, IC95% : 1,9-3,4) (tableau 2). De plus, ils se plaignaient plus facilement de fatigue générale (RR ajusté : 1,2, IC95% : 1,0-1,4) (tableau 3). De manière similaire, les sujets CHIK+ déclaraient 40% de troubles neurologiques légers (RR ajusté : 1,4, IC95% : 1,2-1,6) en plus (tableau 4), ainsi que 30% de troubles neurosensoriels (RR ajusté : 1,3, IC95% : 1,1-1,5) en plus (tableau 5), par rapport aux sujets CHIK- initialement asymptomatiques.

Discussion

Dans cet article, nous complétons les résultats de l'enquête de cohorte en population TELECHIK (29), en analysant plus spécifiquement la sous-population des sujets infectés initialement symptomatiques (vrais positifs), en comparaison des sujets non infectés initialement asymptomatiques (vrais négatifs), afin d'obtenir le meilleur contraste possible dans l'incidence des symptômes déclarés. Nous confirmons que les manifestations déclarées (douleurs musculo-squelettiques, fatigue, troubles neurologiques légers, de la perception), en moyenne dix-huit mois après la fin de l'épidémie, sont bien attribuées pour une grande partie au chikungunya. Ainsi, parmi les personnes exposées (CHIK +), le CHIK-v est impliqué dans plus de deux tiers des

Tableau 2. Risques relatifs (ratios d'incidence cumulée) ajustés pour les déterminants des douleurs rhumatismales, cohorte en population TELECHIK, La Réunion, novembre 2007 - mai 2008.

Déterminants	RR ajusté	(IC 95 %)	Valeur de p
Chikungunya			< 0,001
CHIK- VN	1		
CHIK+ VP	2,6	(1,9 - 3,4)	
Sexe			0,195
Masculin	1		
Féminin	1,2	(0,9 - 1,5)	
Age (ans)			< 0,001
< 20	1		
20 - 29	1,6	(0,8 - 3,1)	
30 - 39	2,0	(1,1 - 3,7)	
40 - 49	3,0	(1,7 - 5,2)	
50 - 59	3,5	(2,0 - 6,0)	
60 - 69	4,3	(2,5 - 7,3)	
≥ 70	3,7	(2,1 - 6,5)	
Indice de masse corporelle (kg/m²)			0,028
< 25	1		
25 - 29,9	1,4	(1,1 - 1,8)	
≥ 30	1,2	(0,8 - 1,7)	
Comorbidités			0,252
Aucune	1		
Arthrose	1,4	(0,9 - 2,2)	
Autre*	1,2	(0,9 - 1,5)	

* Diabète sucré, hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, cancer; VP : vrai positif (infection symptomatique confirmée par des IgG anti-CHIKV positives); VN: vrai négatif (pas de symptômes déclarés au moment de l'enquête de séroprévalence et négativité de la sérologie IgG spécifique).

Tableau 3. Risques relatifs (ratios d'incidence cumulée) ajustés pour les déterminants de la fatigue, cohorte en population TELECHIK, La Réunion, novembre 2007 - mai 2008.

Déterminants	RR ajusté	(IC 95 %)	Valeur de p
Chikungunya			0,025
CHIK- VN	1		
CHIK+ VP	1,2	(1,0 - 1,4)	
Sexe			0,001
Masculin	1		
Féminin	1,4	(1,1 - 1,6)	
Age (ans)			0,023
< 20	1		
20 - 29	1,7	(1,2 - 2,3)	
30 - 39	1,5	(1,1 - 2,0)	
40 - 49	1,5	(1,1 - 2,0)	
50 - 59	1,5	(1,1 - 2,0)	
60 - 69	1,3	(0,9 - 1,8)	
≥ 70	1,7	(1,2 - 2,3)	
Comorbidités*			0,009
Aucune	1		
Une	1,3	(1,0 - 1,5)	
Deux	1,1	(0,8 - 1,4)	
Trois ou plus	1,4	(1,1 - 1,8)	

* Arthrose, diabète sucré, hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, cancer; VP: vrai positif (infection symptomatique confirmée par des IgG anti-CHIKV positives); VN: vrai négatif (pas de symptômes déclarés au moment de l'enquête de séroprévalence et négativité de la sérologie IgG spécifique)

douleurs musculo-squelettiques (caractérisant indistinctement les articulations, les os ou les muscles), dans 30% des troubles neurologiques, un tiers des troubles neurosensoriels et dans un

Tableau 4. Risques relatifs (ratios d'incidence cumulée) ajustés pour les déterminants des troubles neurologiques, enquête en population TELECHIK, La Réunion, novembre 2007 - mai 2008.

Déterminants	RR ajusté	(IC 95 %)	Valeur de p
Chikungunya			< 0,001
CHIK- VN	1		
CHIK+ VP	1,4	(1,2 - 1,6)	
Sexe			0,019
Masculin	1		
Féminin	1,2	(1,0 - 1,3)	
Age (ans)			0,76
< 20	1		
20 - 29	1,1	(0,8 - 1,3)	
30 - 39	0,9	(0,7 - 1,2)	
40 - 49	1,0	(0,8 - 1,2)	
50 - 59	1,1	(0,9 - 1,3)	
60 - 69	1,1	(0,8 - 1,3)	
≥ 70	0,9	(0,7 - 1,2)	
Comorbidités*			0,317
Aucune	1		
Une	1,1	(0,9 - 1,3)	
Deux	1,2	(0,9 - 1,4)	
Trois ou plus	1,1	(0,8 - 1,5)	

* Arthrose, diabète sucré, hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, cancer; VP: vrai positif (infection symptomatique confirmée par des IgG anti-CHIKV positives); VN: vrai négatif (pas de symptômes déclarés au moment de l'enquête de séroprévalence et négativité de la sérologie IgG spécifique).

Tableau 5. Risques relatifs (ratios d'incidence cumulée) ajustés pour les déterminants des troubles neurosensoriels, enquête en population TELECHIK, La Réunion, novembre 2007 - mai 2008.

Déterminants	RR ajusté	(IC 95 %)	Valeur de p
Chikungunya			0,005
TN	1		
TP	1,3	(1,1 - 1,5)	
Sexe			0,47
Masculin	1		
Féminin	1,1	(0,9 - 1,3)	
Age (ans)			< 0,001
< 20	1		
20 - 29	1,5	(0,9 - 2,4)	
30 - 39	1,3	(0,8 - 2,0)	
40 - 49	2,5	(1,7 - 3,5)	
50 - 59	2,5	(1,8 - 3,6)	
60 - 69	2,6	(1,8 - 3,8)	
≥ 70	2,7	(1,8 - 4,0)	
Comorbidités*			0,57
Aucune	1		
Une	1,1	(0,9 - 1,4)	
Deux	1,1	(0,9 - 1,5)	
Trois ou plus	1,2	(0,9 - 1,6)	

* Arthrose, diabète sucré, hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, cancer; VP: vrai positif (infection symptomatique confirmée par des IgG anti-CHIKV positives); VN : vrai négatif (pas de symptômes déclarés au moment de l'enquête de séroprévalence et négativité de la sérologie IgG spécifique)

peu plus de 20% des états de fatigue. En outre, au niveau de la population, après avoir contrôlé les facteurs de confusion habituels, le chikungunya explique un tiers des symptômes rhumatismaux,

10% de symptômes neurologiques et 7,5% des troubles de la perception (29). Ces faits marquants soulignent l'impact nouvellement établi de l'infection à CHIK-v dans les domaines de la rhumatologie, la neurologie et la santé de perception.

L'existence d'un "rhumatisme chikungunya" a d'abord été suggérée dans plusieurs séries (30-32), confirmées ces dernières années par plusieurs études d'observation (4-7,34,35). Par exemple, au Transvaal en Afrique du Sud, 15% des patients se plaignaient de douleurs articulaires chroniques, persistant jusqu'à 20 mois après l'infection (31), tandis que 12% déclaraient des douleurs articulaires récurrentes, une raideur ou une fluxion trois à cinq ans après le début de la maladie (32). Toutefois, ces évaluations n'avaient pas été menées avec un groupe contrôle permettant de juger formellement de l'imputabilité du CHIK-v dans la pathogénie de ces symptômes. En revanche, les cas importés en France depuis La Réunion semblaient exposer à un bien plus lourd fardeau avec des manifestations rhumatismales persistantes dans 48% des cas, six mois à deux ans après l'infection (33, 34). De même, à La Réunion, la chronicité des douleurs rhumatismales avait été perçue toute aussi alarmante, avec en population, 57% des CHIK+ souffrant d'arthralgies permanentes ou récurrentes 15 mois après l'infection (7), à l'hôpital, 64% des patients CHIK+ souffrant d'arthralgies 18 mois après l'infection (6). Cependant, dans toutes ces études, la causalité entre des symptômes subjectifs et les infections à CHIK-v était discutable, compte tenu de biais de sélection (6), de l'absence d'examen médical (7, 34), mais surtout de l'absence de groupe contrôle (6,33).

Les infections par d'autres alphavirus "arthritogène" tels que le RRV ou le virus Sindbis (Pogosta) ont été associées à des incidences élevées d'arthralgies chroniques, six mois à trois ans après l'infection, de la même magnitude (50-60%) que pour le CHIK-v (36-39). Fait intéressant, la moitié de la cohorte de patients exposés au RRV ont développé au cours du temps une authentique maladie rhumatismale chronique (40). De même, Borgherini *et al.* ont rapporté que 44% des patients réunionnais ayant déclaré une arthropathie prolongée après le chikungunya avaient en fait des antécédents de douleurs articulaires (6). Sissoko *et al.* ont identifié la présence d'une arthrose sous-jacente comme un facteur prédictif de non récupération (7). C'est pourquoi la possibilité de chevauchement entre une maladie rhumatismale sous-jacente et un authentique rhumatisme chikungunya a conduit les auteurs les plus sceptiques à penser que des signes articulaires prolongés après une infection par un alphavirus "arthritogène" pouvait représenter le mode d'entrée de maladies rhumatismales chroniques, telles la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou le rhumatisme psoriasique (6, 24, 25, 38, 39). Notre étude a montré que parmi les CHIK+, 68,8% des arthralgies prolongées pouvaient être attribuées au CHIK-v. La compréhension des symptômes musculo-squelettiques du chikungunya a fait un bond en avant significatif avec le développement récent d'un modèle macaque (10). Les données du modèle macaque confirment la place centrale du macrophage, cible principale pour la diffusion et la persistance du CHIK-v dans l'organisme, substratum d'une stimulation antigénique au long cours à l'origine du rhumatisme (8,11,12). Ainsi, à l'instar du RRV ou de la PR (9), une réponse immunitaire (Th1) inadéquate de l'hôte pourrait endommager les cartilages et faire le lit de lésions dégénératives et de l'arthrose (40). En conséquence, vu l'impact potentiel du rhumatisme chikungunya pour les populations, les efforts devraient se concentrer sur la prévention des lésions articulaires par des molécules anti-inflammatoires anciennes ou nouvelles (9,24,41). Pour cette raison, d'autres recherches,

ou compris les essais cliniques randomisés sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de la physiopathologie de CHIK-v et promouvoir la prévention de la progression de l'arthrose dans les zones touchées par ce virus "arthritogène".

La responsabilité du CHIK-v, impliqué dans 21,2% des états de fatigue et dans 30,9% des troubles neurologiques, n'est pas si surprenante. D'un côté, le neurotropisme CHIK-v est maintenant bien documenté grâce à diverses observations à tout âge de la vie (15-19). Par ailleurs, il y a une évidence croissante pour une douleur neuropathique chez les patients CHIK+ ne répondant pas aux traitements classiques, affectant la qualité de vie et source de dépression (42). De l'autre côté, il existe des arguments soutenant le rôle putatif de la famille de l'interféron, et plus largement des cytokines Th1 dans les syndromes de fatigue chronique d'origine primitive ou médicamenteuse (43). Fait intéressant, les deux conditions comprennent la fatigue et les troubles de l'humeur, toutes deux récemment associées au RRV à travers le syndrome de fatigue post-infectieux (44, 45). En effet, les cytokines Th1 sont connues pour cibler préférentiellement les neurocircuits critiques pour l'activité psychomotrice, notamment ceux des noyaux gris centraux (46). Ainsi, que la fatigue chronique et les troubles neurologiques légers observés suite à l'infection par le CHIK-v, puissent partager avec le RRV et d'autres alphavirus, une neuropathogénie commune impliquant le système immunitaire inné, ou bien qu'ils représentent les conséquences néfastes sur l'activité psychomotrice d'une maladie de longue durée, la compréhension de ces mécanismes mérite très certainement des recherches plus poussées, quand bien même le neurotropisme du CHIK-v ne peut plus être ignoré.

Peu de travaux ont rapporté des troubles de la perception neurosensorielle suite à une infection à CHIK-v avant la récente épidémie. Ainsi, en dehors de quelques cas cliniques issus du sous-continent indien, aucune étude d'observation n'avait encore quantifié l'impact des troubles visuels ou auditifs en lien avec l'infection (20, 21). Nos données démontrent clairement que la perception neurosensorielle peut être affectée pendant les épidémies CHIK-v à grande échelle, à travers diverses plaintes (vision floue, difficultés d'audition), indépendamment d'autres conditions telles que la sénescence ou le diabète. La pathogénie de ces symptômes neurosensoriels est encore mal comprise et semblerait représenter une autre facette du neurotropisme plutôt qu'une atteinte directe des cellules sensorielles.

La possibilité de transmission materno-fœtale (16), l'existence d'autres formes graves ou atypiques de la maladie à mortalité accrue (13, 14, 19), l'impact à deux ans de l'infection décrit dans l'étude TELECHIK (29), font discuter l'hypothèse d'une virulence accrue de la mutation E1-A226V impliquée dans les récentes flambées épidémiques en Asie et dans l'émergence en Europe (47-49), ce qui plaide certainement pour ne plus considérer le chikungunya comme une maladie bénigne non fatale.

Les limites de cette étude ont été détaillées dans l'article princeps, notamment le biais de subjectivité inhérent à toute étude portant sur la morbidité ressentie (29).

En conclusion, en moyenne deux ans après le début de l'infection, 45% à 77% des patients initialement symptomatiques signalent des symptômes prolongés ou d'apparition différée fortement attribuables au CHIK-v. Ces manifestations ont un impact important en population sur le bien-être général dans les domaines de la rhumatologie, la neurologie et la santé de perception.

Contribution des auteurs

PG a analysé et interprété les données, écrit, corrigé puis traduit le manuscrit de l'anglais en français ; AF a aidé à concevoir le schéma d'étude, a aidé à analyser les données, corrigé l'article princeps ; DM, AM, BAG, GB and FF ont corrigé le manuscrit princeps, chacun dans son domaine d'expertise pour donner de la consistance et des perspectives; CM a réalisé les entretiens téléphoniques, saisi les données; KB a réalisé le data management ; OR a aidé à analyser les données; AM réalisa les sérologies au moment de l'étude SEROCHIK; FF a été l'investigateur principal des études SEROCHIK et TELECHIK. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Remerciements

Nous tenons à remercier les enquêteurs de l'étude SEROCHIK, le staff du Centre d'Investigation Clinique - Épidémiologie Clinique of La Réunion, et les techniciens qui ont collecté, analysé et validé les échantillons de sérum, dans les laboratoires du Groupe Hospitalier Sud Réunion et de l'Institut Pasteur. Nous remercions également le Docteur Daouda Sissoko et le Professeur Antoine Flahault pour les discussions et leurs relectures utiles du manuscrit princeps.

Financements

Cette étude a été financée par l'Institut National de Santé Et de la Recherche Médicale.

Références

- Porterfield JH. Antigenic characteristics and classification of the Togaviridae. Academic press ed, New York, 1980 : 13-46.
- Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al. Characterization of reemerging Chikungunyavirus. *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : e89.
- Ozden S, Huerre M, Riviere JP, Coffey LL, Afonso PV, Mouly V, et al. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS One* 2007 ; 2 : e527.
- Borgherini G, Poubreau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 1401-7.
- Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 392-9.
- Borgherini G, Poubreau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47 : 469-75.
- Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic chikungunya disease on Reunion island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15 month period. *PLoS Neglect Trop Dis* 2009 ; 3 : e389.
- Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EK, Wong SC, Kwek DJ, et al. Active infection of human blood monocyte by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J Immunol* 2010 ; 184 : 5903-13.
- Lidbury BA, Rulli NE, Suhrbier A, Smith PN, McColl SR, Cunningham AL, et al. Macrophage-derived proinflammatory factors contribute to the development of arthritis and myositis after infection with an arthrogenic alphavirus. *J Infect Dis* 2008 ; 197 : 1585-93.
- Labadie k, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 2010 ; 3 : 894-906.
- Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, Krejbich-Trotot P, Denizot M, Ribera A, et al. Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microbes Infect* 2009 ; 11 : 1206-18.
- Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010 ; 184 : 5914-27.
- Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2008 ; 137 : 534-41.
- Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010 ; 104 : 89-96.
- Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F, et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog* 2008 ; 4 : e29.
- Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e60.
- Rampal, Sharda M, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India* 2007 ; 55 : 765-9.
- Tournebize P, Charlin C, Lagrange M. Neurological manifestations in Chikungunya: About 23 cases collected in Reunion Island. *Rev Neurol (Paris)* 2009 ; 165 : 48-51.
- Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 2536-41.
- Lalitha P, Rathinam S, Banushree K, Maheshkumar S, Vijayakumar R, Sathe P. Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 552-6.
- Bhavana K, Tyagi I, Kapila RK. Chikungunya virus induced sudden sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008 ; 72 : 257-9.
- Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol* 2008 ; 47 : 154-9.
- Bandyopadhyay D, Ghosh SK. Mucocutaneous features of Chikungunya fever: a study from an outbreak in West Bengal, India. *Int J Dermatol* 2008 ; 47 : 1148-52.
- Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 58 : 2921-2.
- Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1505-6.
- Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009 ; 14 : e7800.
- Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis* 2008 ; 8 : 99.
- Gérardin P, Perrau J, Fianu A, Favier F. Déterminants de l'infection à virus Chikungunya à l'île de La Réunion: résultats de l'enquête de séroprévalence SEROCHIK, Août - Octobre 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 38-39-40 : 361-3.
- Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med* 2011 ; 9 : 5. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/5>.
- Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritis syndrome after Chikungunya fever. *S Afr Med J* 1979 ; 56 : 130-2.
- Kennedy AC, Fleming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 231-6.
- Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983 ; 63 : 313-5.
- Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007 ; 86 : 123-37.
- Larrieu S, Poudroux N, Pistone T, Filleul L, Receveur MC, Sissoko D, et al. Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunya virus-infected travelers: report of 42 French cases. *J Clin Virol* 2010 ; 47 : 85-8.
- Condon RJ, Rouse IL. Acute symptoms and sequelae of Ross River virus infection in SouthWestern Australia: a follow-up study. *Clin Diagn Virol* 1995 ; 3 : 273-84.
- Laine M, Luukkainen R, Jalava J, Itonen J, Kuusisto P, Toivanen A. Prolonged arthritis associated with Sindbis-related (Pogosta) virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2000 ; 39 : 1272-4.
- Laine M, Luukkainen R, Toivanen A. Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease. *J Intern Med* 2004 ; 256 : 457-71.

38. Harley D, Bossingham D, Purdie DM, Pandeya N, Sleigh AC. Ross River virus disease in tropical Queensland: evolution of rheumatic manifestations in an inception cohort followed for six months. *Med J Aust* 2002 ; 177 : 352-5.
39. Mylonas AD, Brown AM, Carthew TL, McGrath B, Purdie DM, Pandeya N, et al. Natural history of Ross River virus-induced epidemic polyarthritis. *Med J Aust* 2002 ; 177 : 356-60.
40. Lokireddy S, Vemula S, Vadde R. Connective tissue metabolisms in chikungunya patients. *Virology* 2008 ; 5 : 31.
41. Rulli NE, Rolph MS, Srikiatkachorn A, Anantapreecha S, Guglielmotti A, Mahalingam S. Protection from arthritis and myositis in a mouse model of acute chikungunya virus disease by bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic protein-1 synthesis. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : 1026-30.
42. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis* 2010 ; 10 : 31.
43. Dántzer R, Keller KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007 ; 21 : 153-60.
44. Vollmer-Conna U, Fazou C, Cameron B, Li H, Brennan C, Luck L, et al. Production of pro-inflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behaviour in humans. *Psychol Med* 2004 ; 34 : 1289-97.
45. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Dubbo Infection Outcomes Study Group. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006 ; 333 : 575.
46. Capuron L, Fornwalt FB, Knight BT, Harvey PD, Ninan PT, Miller AH. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord* 2009 ; 119 : 181-5.
47. Powers AM, Logue H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol* 2007 ; 88 : 2363-77.
48. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007 ; 370 : 1840-6.
49. Gould EA, Gallian P, de Lamballerie X, Charrel RN. First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 1702-4.



Coucher de Soleil sur la plage de St Leu © Emilie Javelle.