

Le virus Chikungunya



Dr Véronique AVETTAND-FENOEL

Pr Christine ROUZIOUX

Laboratoire de Bactériologie - Virologie

Hôpital Necker - Enfants malades - Paris 08/03/06



Arthropod-borne virus : définition écologique

Vecteur actif (moustiques/tiques)

Plusieurs familles virales

Arbovirus



FAMILLE	GENRE	ESPECE
		Fièvre jaune (M)
		Denque 1 2 3 4 (M)
FLAVIRIDAE	FLAVIVIRUS	Encéphalites japonaise (M) et St Louis (M)
		Fièvre hémorragique d'Omsk (T), forêt de Kaysanur (T)
		Murray Valley (M), Louping hill (T)
		West Nile (M), Encéphalites à tique européennes (T)
TOGAVIRIDAE	ALPHAVIRUS	Chikungunya (M), O'Nyong Nyong (M), Sindbis (M)
		Encéphalites équines Est, Ouest, du Venezuela (M)
	BUNYAVIRUS	Bunyamwera (M), Bwamba (M), Guam (M), Tahina (M)
BUNYAVIRIDAE	NAIROVIRUS	Fièvre hémorragique Crimée-Congo (T)
	PHLEBOVIRUS	Fièvres de la vallée du Rift (M et T) et des 3 jours (P)
REOVIRIDAE	ORBIVIRUS	Kemerovo (T), Lebongo (M), Orungo (M), Colorado (T)

Transmis par M (moustique) ou T (tique)

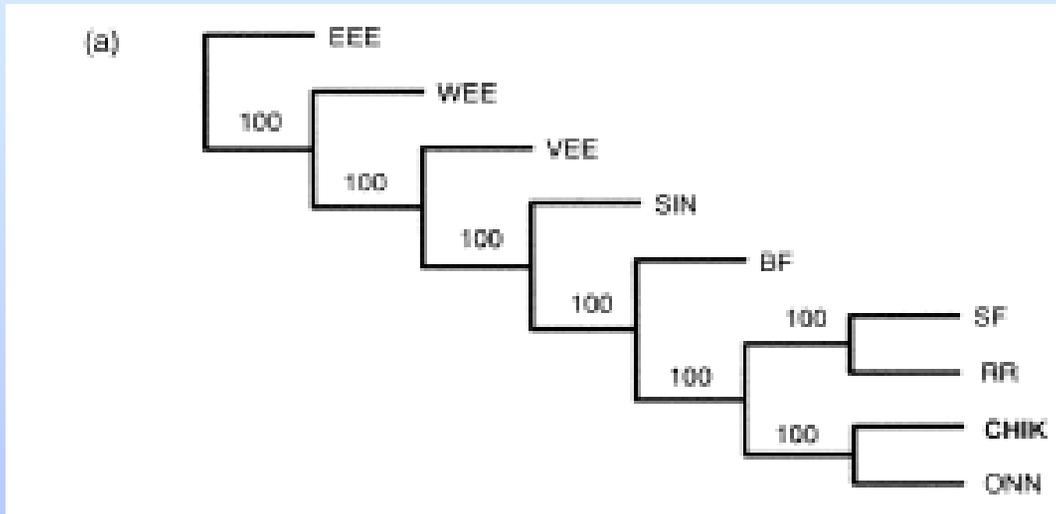
D'après Pichard E., DESC "Maladies infectieuses ; maladies tropicales"

Arbovirus du genre *Alphavirus*

Vecteurs = Moustiques

Groupe	Nom du virus	Distribution
Groupe VEE/EEE	Encéphalite équine de l'est Encéphalite équine du Venezuela	Amérique du Nord, Amérique du Sud Amérique du Sud, Amérique Centrale
Groupe Semliki Forest	Semliki Forest Chikungunya O'Nyong-Nyong Ross River	Afrique, Eurasie Afrique, Asie du Sud-Est Afrique Australie, Océanie
Groupe Sindbis	Sindbis Aura	Afrique, Asie, Europe, Scandinavie, Australie Brésil, Argentine
Virus recombinants ou de groupe incertain	Encéphalite équine de l'ouest	Amérique du Nord, Amérique du Sud
Non groupés	Ndumu Buggy Creek	Afrique Ouest des USA

Arbre phylogénétique des alphavirus



CHIK

ONN = O' nyong-nyong virus

SF = Semliki Forest

RR= Ross River

SIN = Sindbis

EEV = Virus de l'Encéphalite
Equine de l'Est

WEE = Virus de l'Encéphalite
Equine de l'Ouest

VEE = Virus de l'encéphalite
équine du Venezuela

Khan AH et coll, *J Gen Virol* 2002

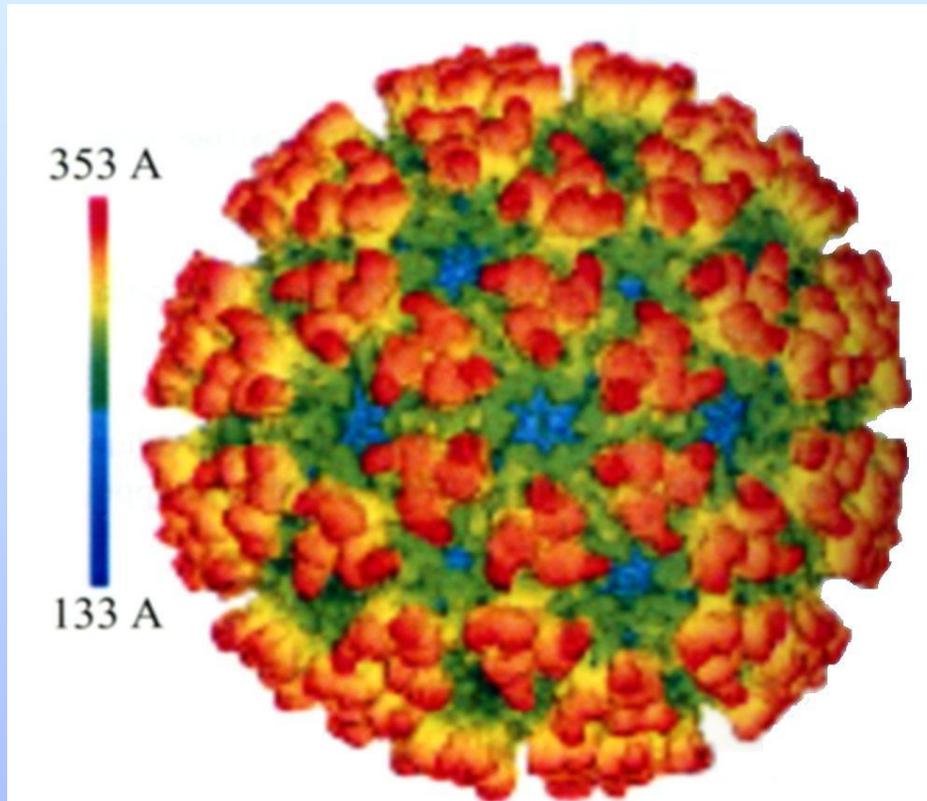
6 Famille des Togaviridae

Genre *Alphavirus*

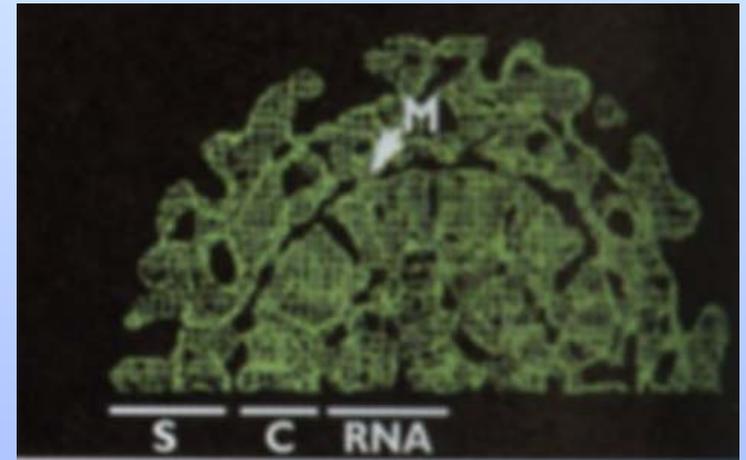
- **Enveloppe lipoprotéique** (Toga)
2 sous-unités glycoprotéiques principales E1 et E2 et une accessoire E3
 - E1 : hémagglutination
 - E2 : épitopes de neutralisation
 - E3 : présent dans les cellules infectées mais absent des virions matures
- **Nucléocapside icosaédrique**
- **ARN** monocaténaire (+) linéaire infectieux

Particule virale

60-70 nm de diamètre



Reconstruction à partir d'images
de microscopie électronique



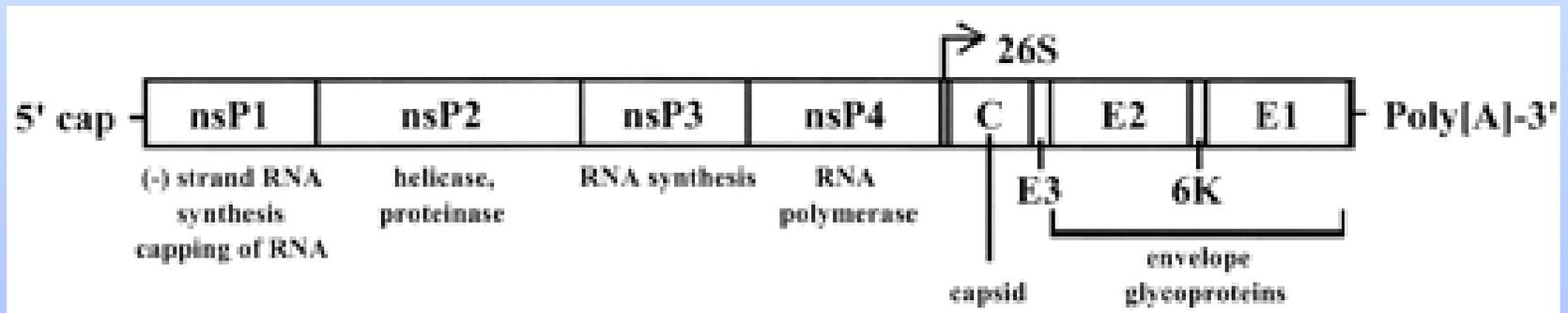
Principles of Virology, Flint

Mancini et coll., Molecular Cell 2000

Organisation du génome des alphavirus

ARN (+) polyadénylé 11.7 kb

Promoteur subgénomique



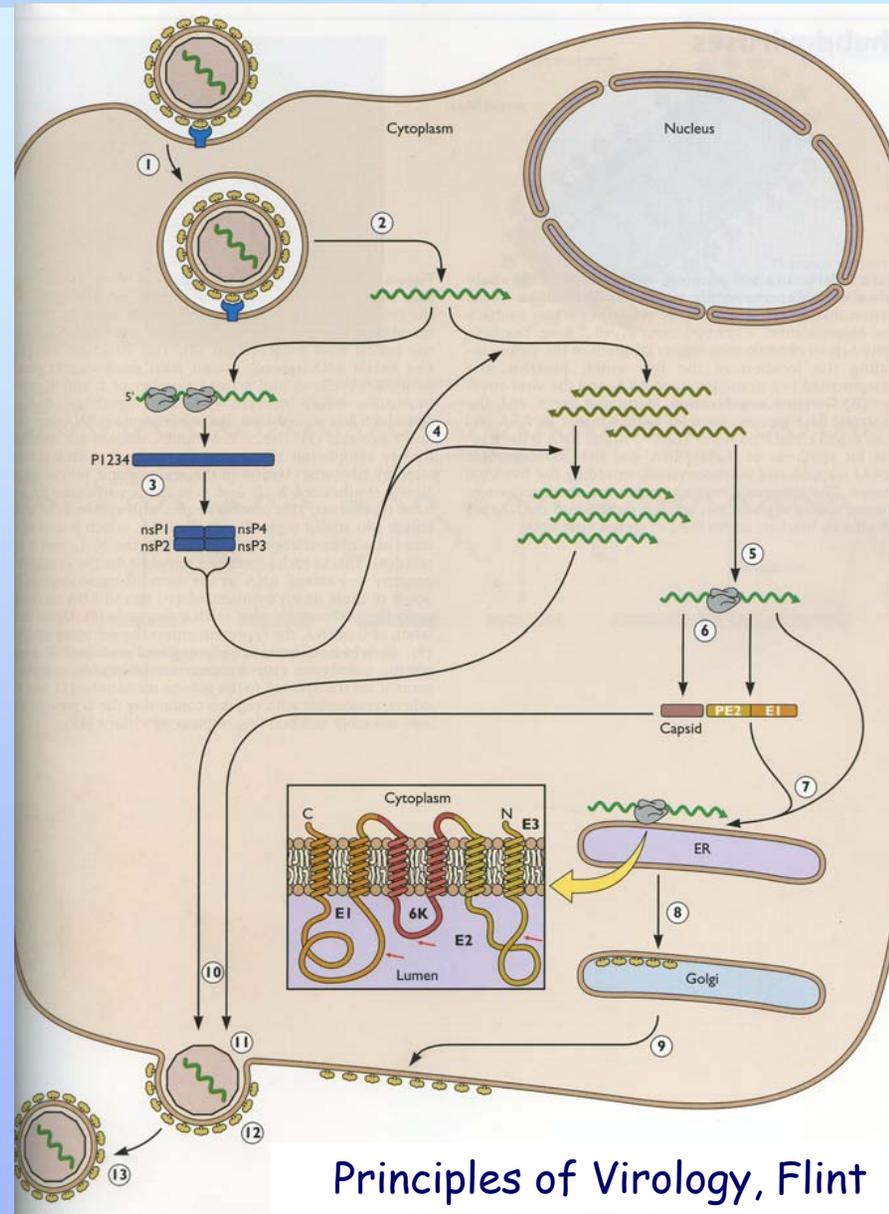
Gènes codant les protéines non structurales

Gènes codant les protéines structurales

Strauss Microbiol. Rev. 1994

Cycle des alphavirus

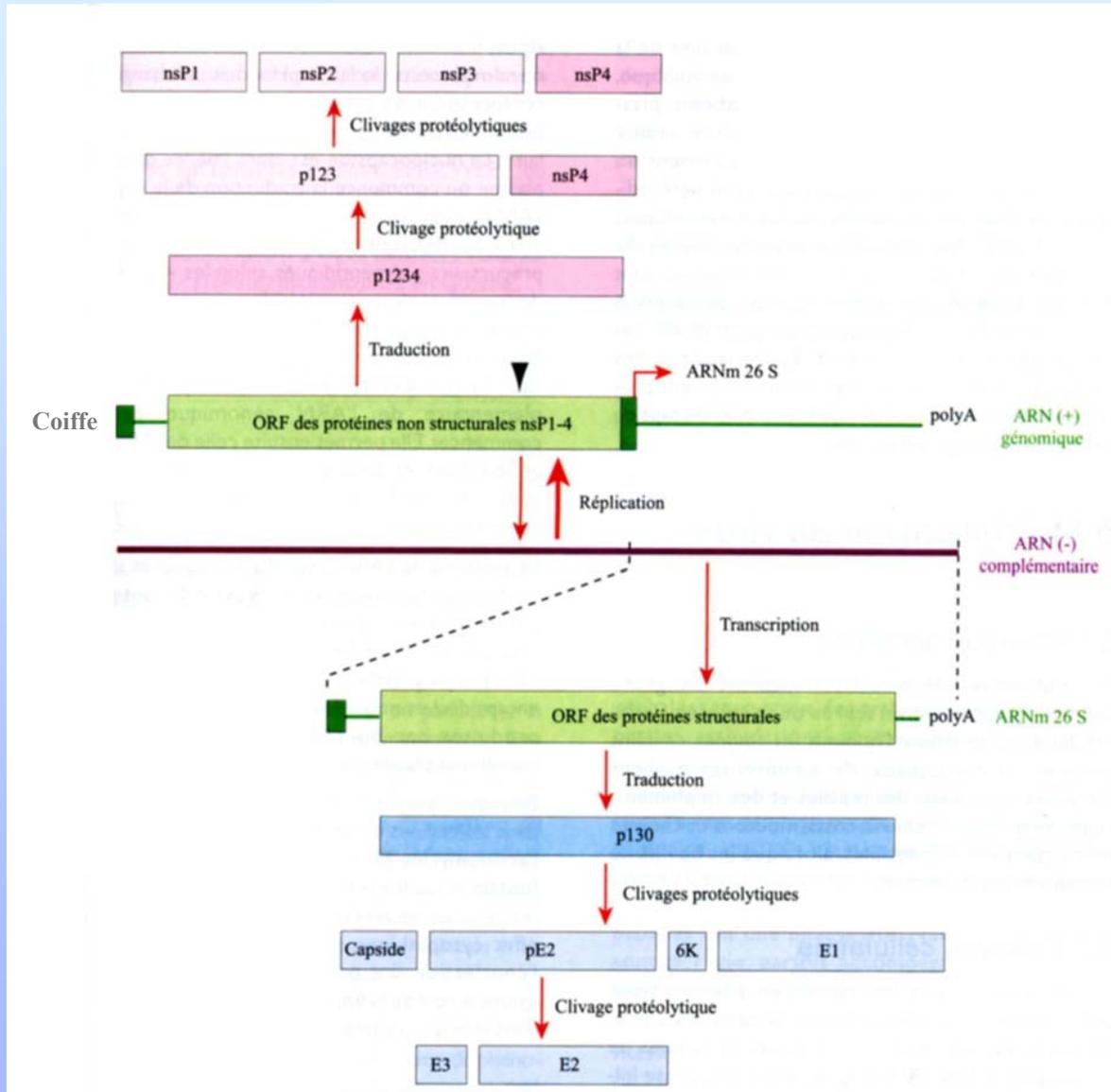
- Cycle cytoplasmique
- Récepteur cellulaire inconnu
- Internalisation par endocytose (1)
- Décapsidation (2)
- Synthèse des protéines non structurales (3) nécessaires à la réplication (4) et à la synthèse de l'ARN subgénomique (5)
- Synthèse des protéines structurales (6) qui formeront la capside et l'enveloppe des nouveaux virions (7, 8, 9)
- Assemblage des nucléocapsides (10, 11) et bourgeonnement des virions au niveau de la membrane plasmique (12)



Principles of Virology, Flint

Cycle de réplication des alphavirus

- Synthèse d'une polyprotéine puis clivage en protéines non structurales
- Réplication : synthèse d'ARNc (-) puis synthèse d'ARN (+) génomique
- Synthèse d'ARN (+) subgénomique
- Synthèse d'une polyprotéine puis clivage en protéines structurales



Zoonose



Réservoir principal : **singes**

Infection inapparente chez l'animal

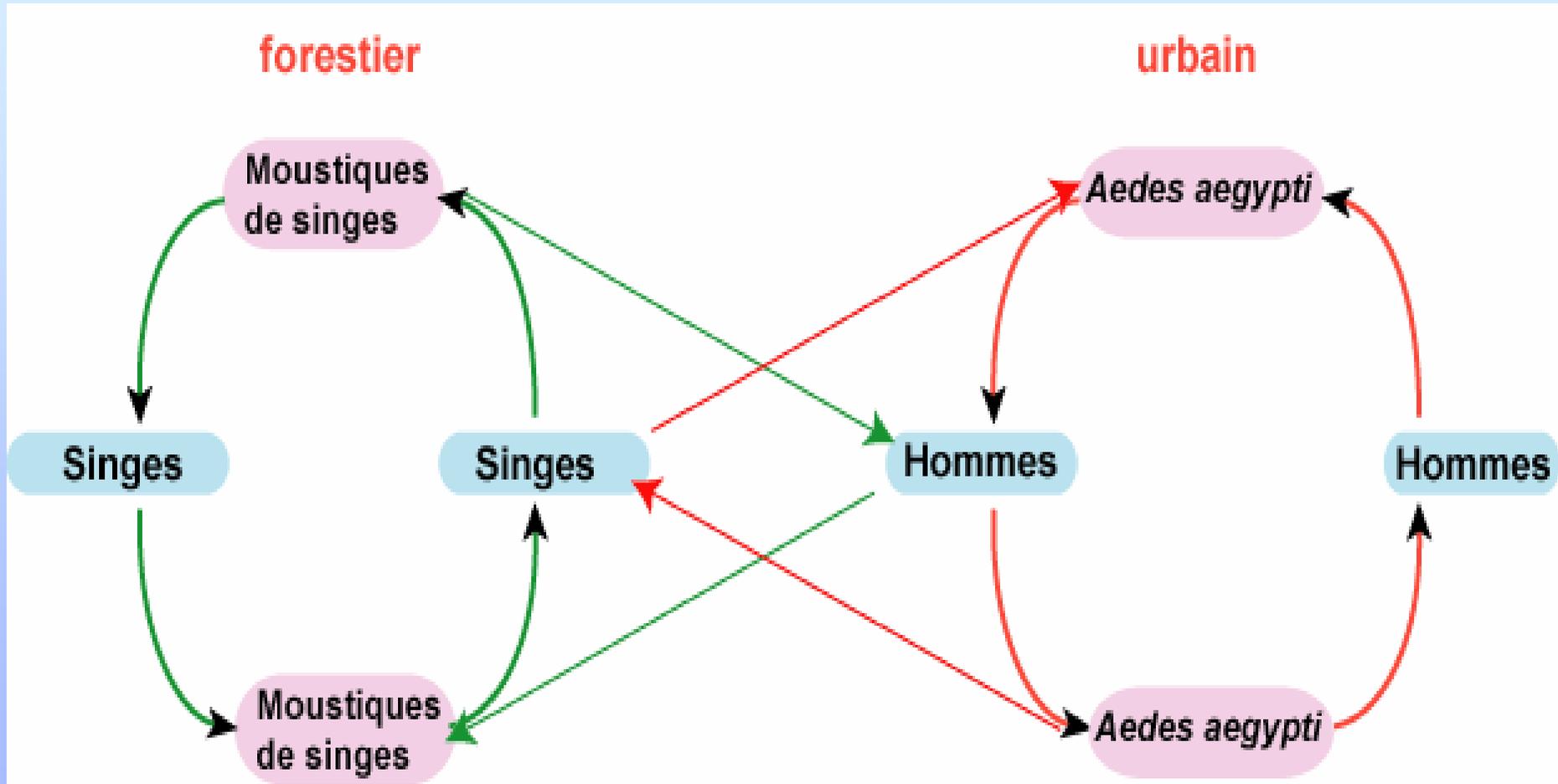
Autres réservoirs : reptiles

rôle accessoire des
animaux domestiques et
oiseaux, rongeurs

Transmission dans les **zones rurales** par *Aedes furcifer* et *africanus*

Cycle naturel en milieu forestier

Les 2 cycles du CHIKV



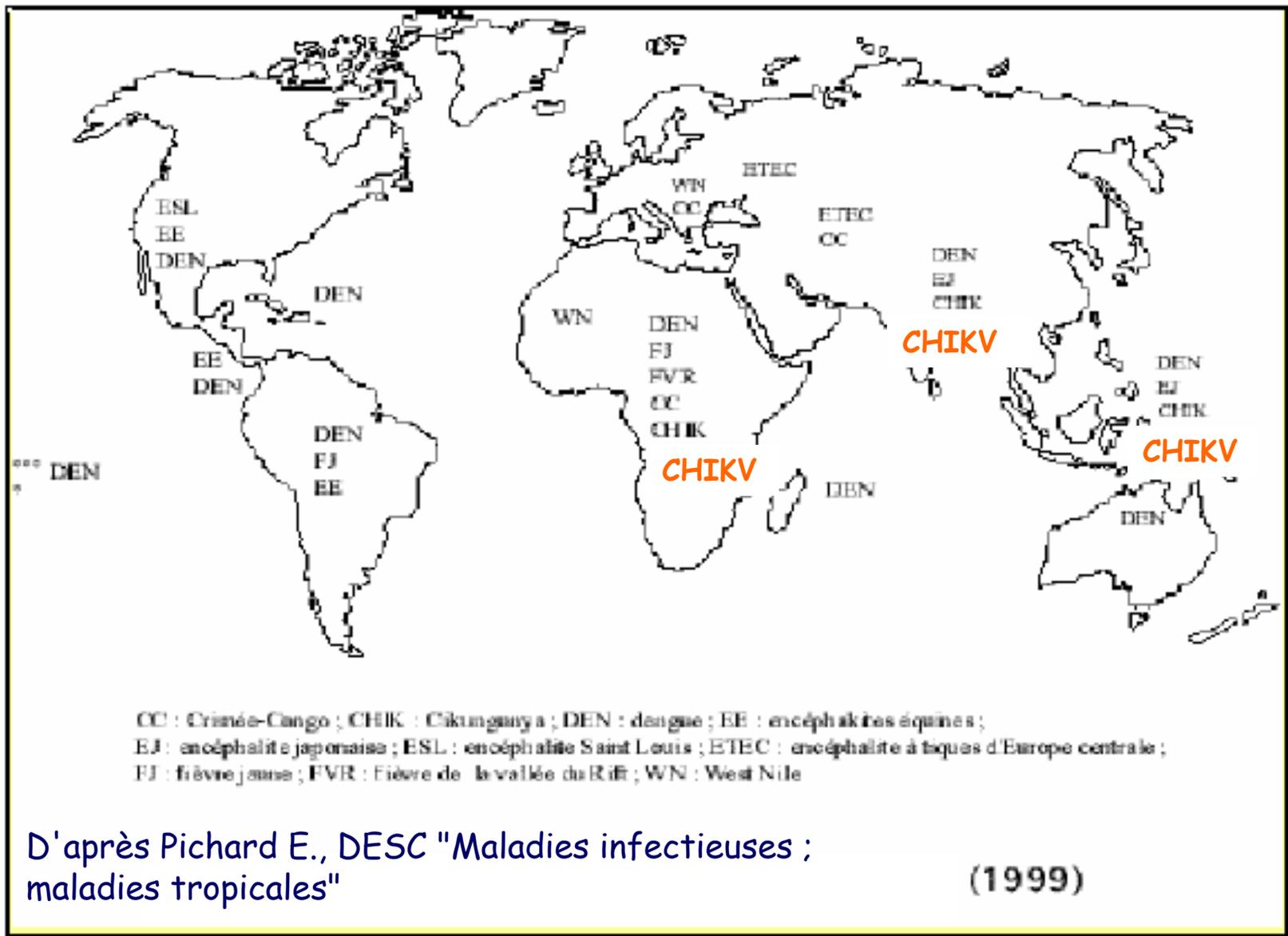
D'après le Traité de Virologie médicale ESTEM 2003

Mode de contamination du CHIKV

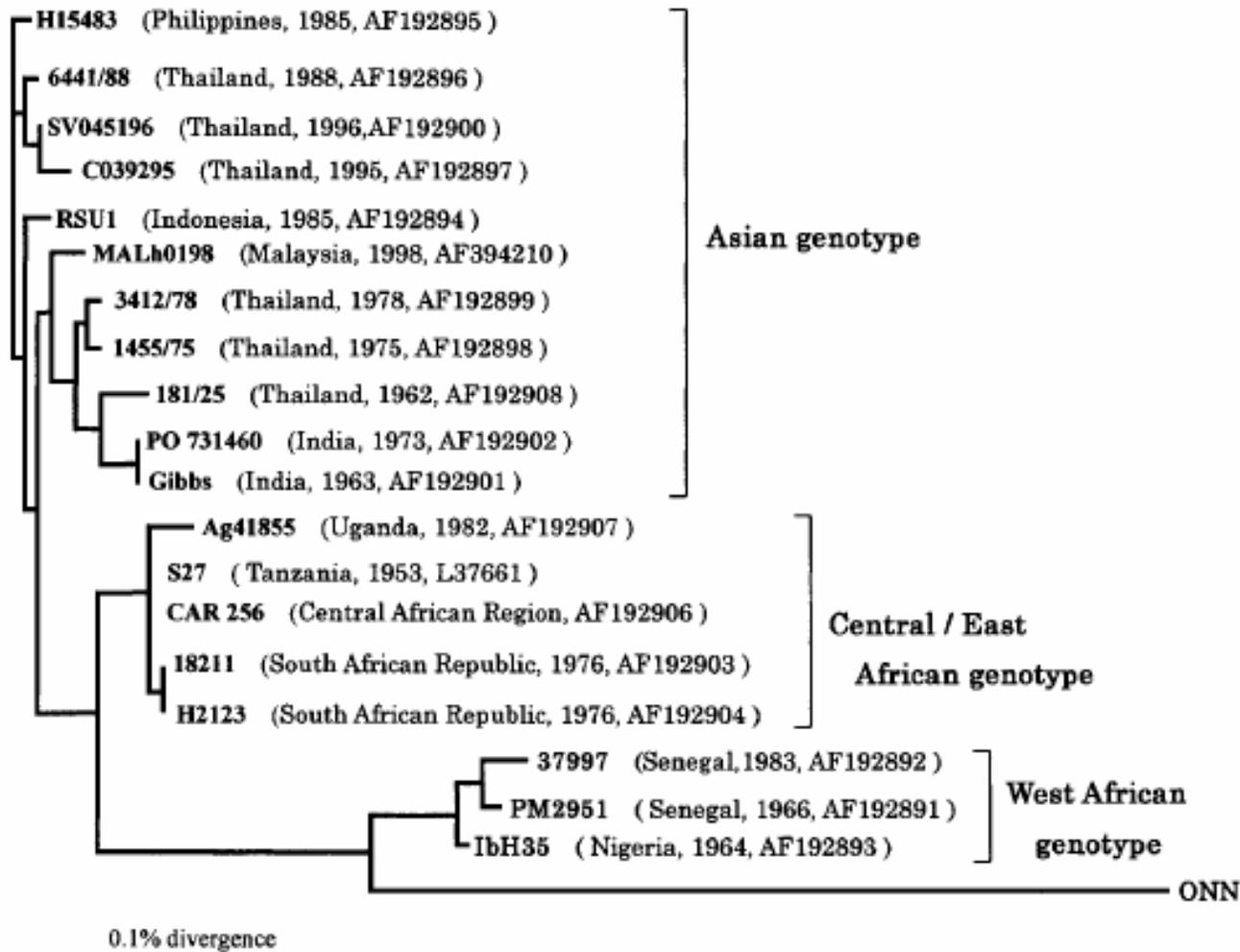
- Majorité des **épidémies en zones urbaines**, pendant la saison des pluies quand la densité de vecteurs moustiques est la plus forte
- Transmission interhumaine par l'intermédiaire de moustiques *Aedes aegypti*, *albopictus*, *polynesiensis* (piqûre pendant la phase virémique)
- Epidémie de la Réunion : *Aedes albopictus* suspecté
- Vecteur **diurne** : pic d'activité en début et en fin de journée, essentiellement à l'extérieur des maisons
- Gîtes larvaires : eau stagnante (soucoupe de pots de fleurs, pneus usagés...)
- Contamination par le sang (transfusions...)
- Contamination lors de l'accouchement (risque faible)



Répartition mondiale du CHIKV



Arbre phylogénétique des CHIKV et ONN en fonction de l'origine géographique



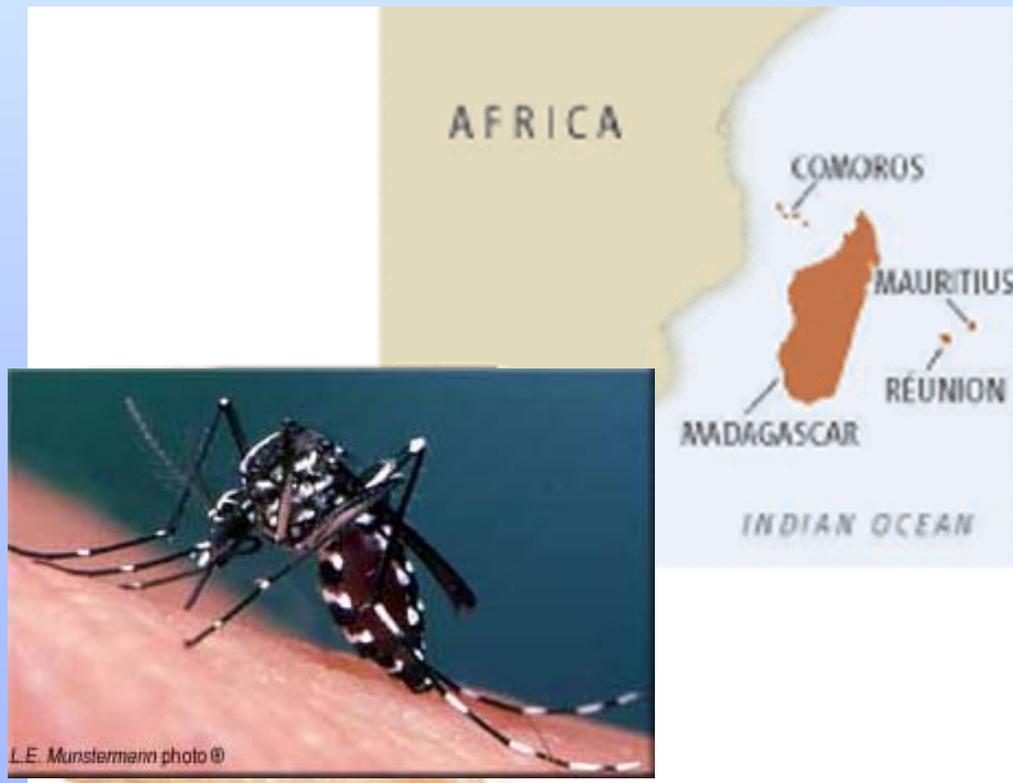
ONN : virus O'
nyong-nyong

Hasebe et coll. *J. Med. Virol.* 2002

Epidémiologie du CHIK

- Isolé en 1953 en Tanzanie et en Ouganda
- Endémique en zone rurale :
 - Afrique subsaharienne
 - Asie du Sud-Est
 - Sous-continent indien
- Grandes épidémies dans les populations non immunes, en particulier urbaines (Sénégal 96-97, Malaisie 98-99, RDC 99-2000, 24 foyers en Indonésie de sept 2001-mars 2003 après 20 ans d'absence)

Depuis début 2005, le virus circule dans la région Sud-Ouest de l'Océan Indien : foyers épidémiques aux Comores, à l'Ile Maurice, Mayotte et enfin La Réunion



Situation à la Réunion en 2005-2006

22/02/05	27/03	10/07	01/10	20/12
Phase pré-épidémique	Phase épidémique		Recrudescence épidémique	Augmentation +++ du nb hebdomadaire de nouveaux cas
14 cas	> 3000 cas dont 980 confirmés biologiquement		200 cas/semaine	

04/02 : 2636 cas confirmés biologiquement

Estimation (modèle mathématique) : **186 000 cas** depuis le début de l'épidémie (1/4 de la population)
 dont 22 000 du 13 au 19/02 ; 19000 du 20 au 26/02
 Stabilisation en semaine 6 et 7

93 DC (03/03)

19 Estimations des cas dans les autres îles de l'Océan Indien en mars 2006

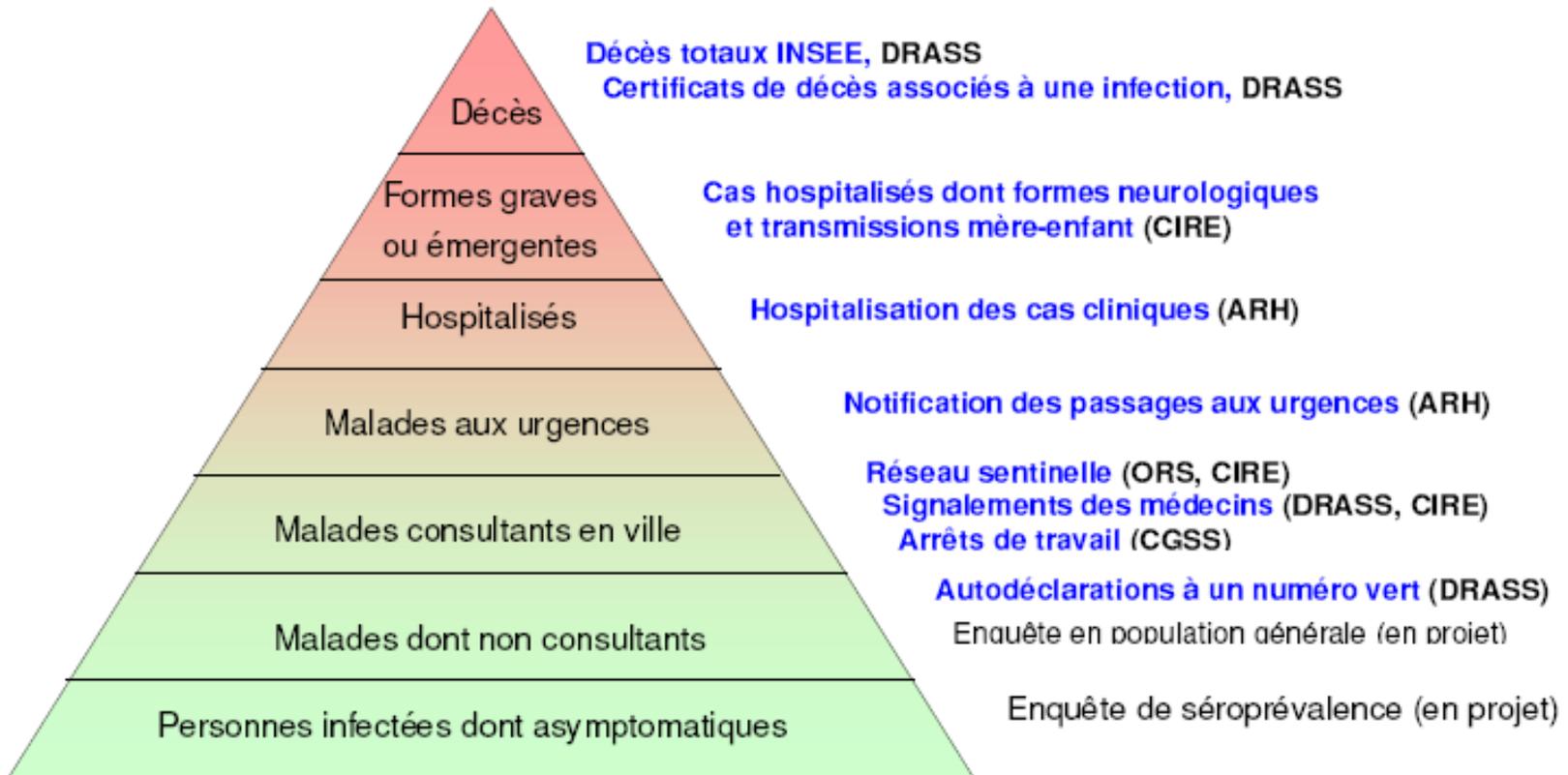
Mayotte : 09/01/06 au 02/03/06 : 2264 cas suspects dont 18 confirmés biologiquement

Seychelles : 01/01/06 au 01/03/06 : 4650 cas déclarés (OMS)

Comores, Madagascar : 03/03/06 : cas à Madagascar

Maurice : 01/01/06 au 01/03/06 : 2553 cas notifiés dont 1173 confirmés biologiquement (OMS)

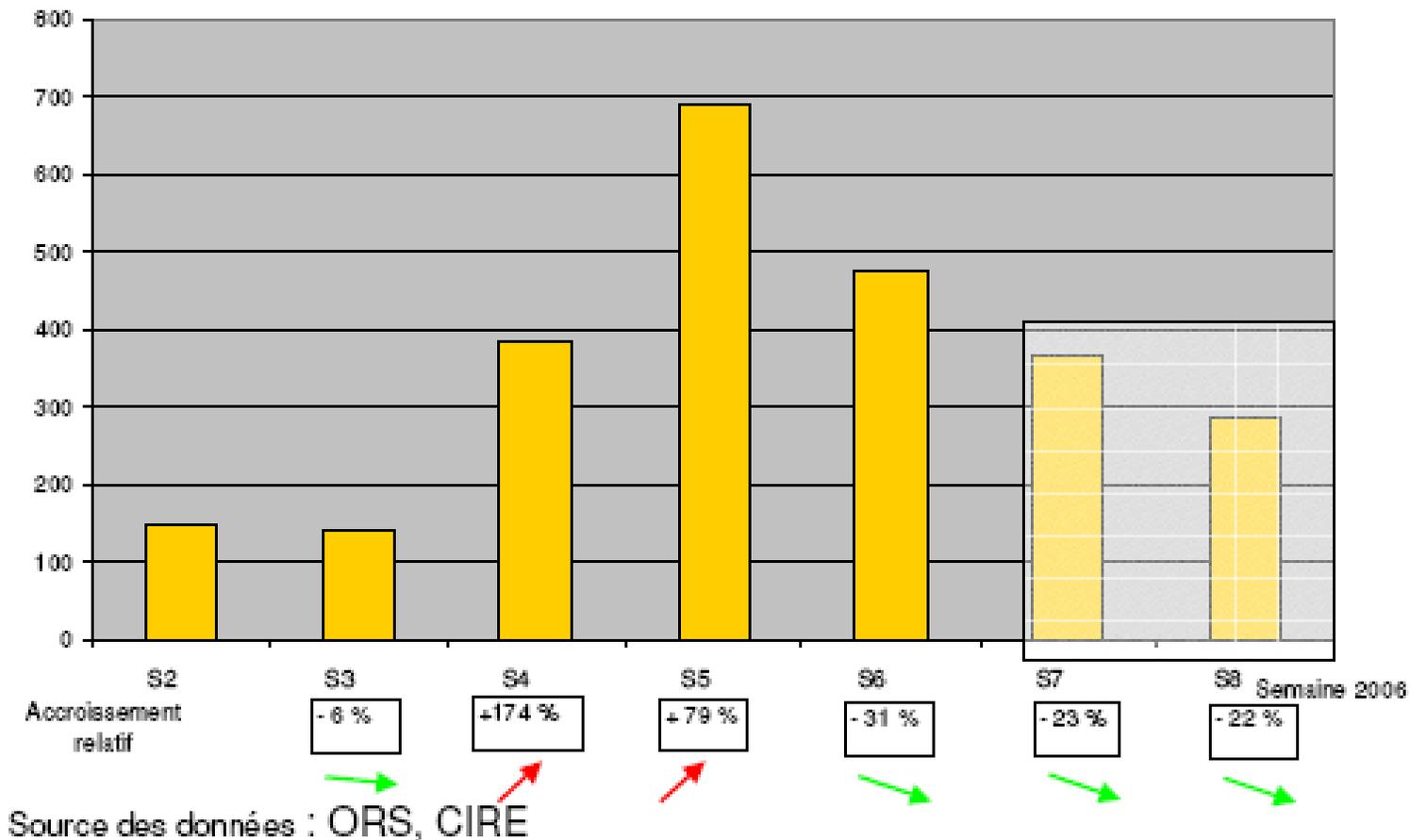
Dispositif de surveillance mis en place à la Réunion - 2006



CIRE Réunion - Mayotte

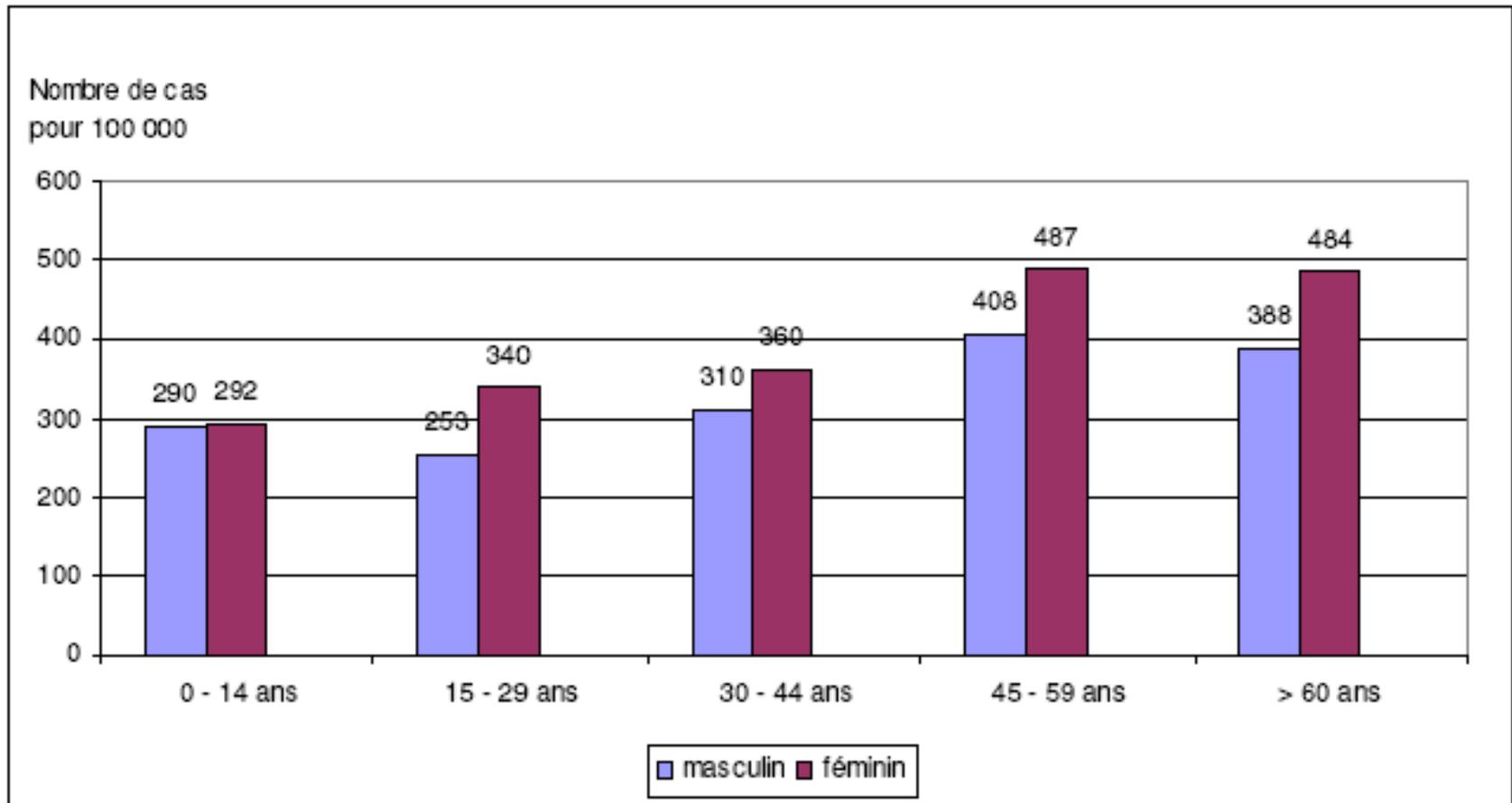
Notifications par les médecins du réseau sentinelle - La Réunion 2006

Nombre hebdomadaire de notifications de cas cliniques de chikungunya, par date de début des symptômes par les médecins du réseau sentinelle.
La Réunion, 2006, semaines 2 à 8.



Répartition des cas de CHIK par âge et sexe à La Réunion - 2006

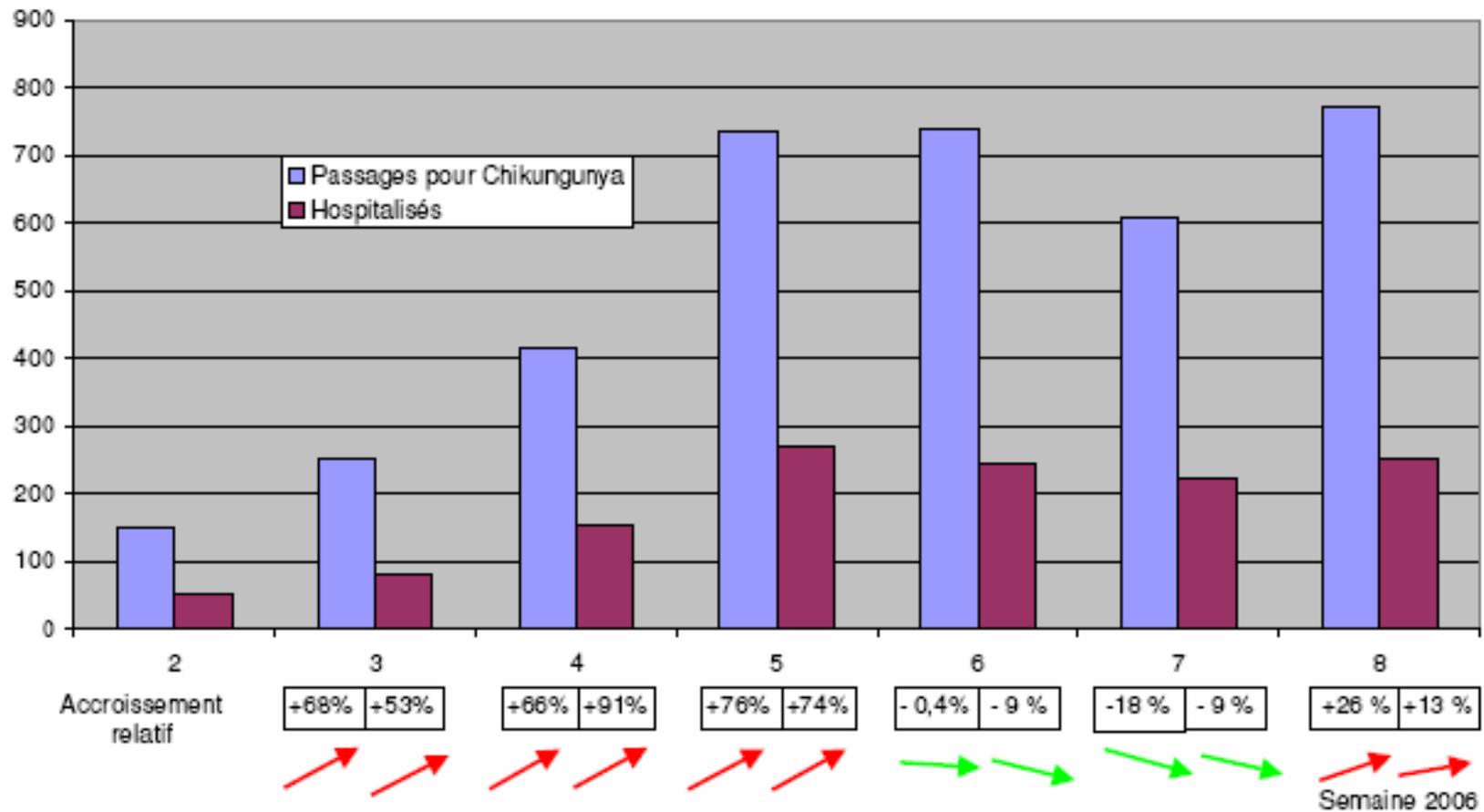
Taux d'attaque pour 100 000 des cas de chikungunya déclarés par les médecins sentinelles par classe d'âge et par sexe, la Réunion depuis le 1^{er} janvier 2006.



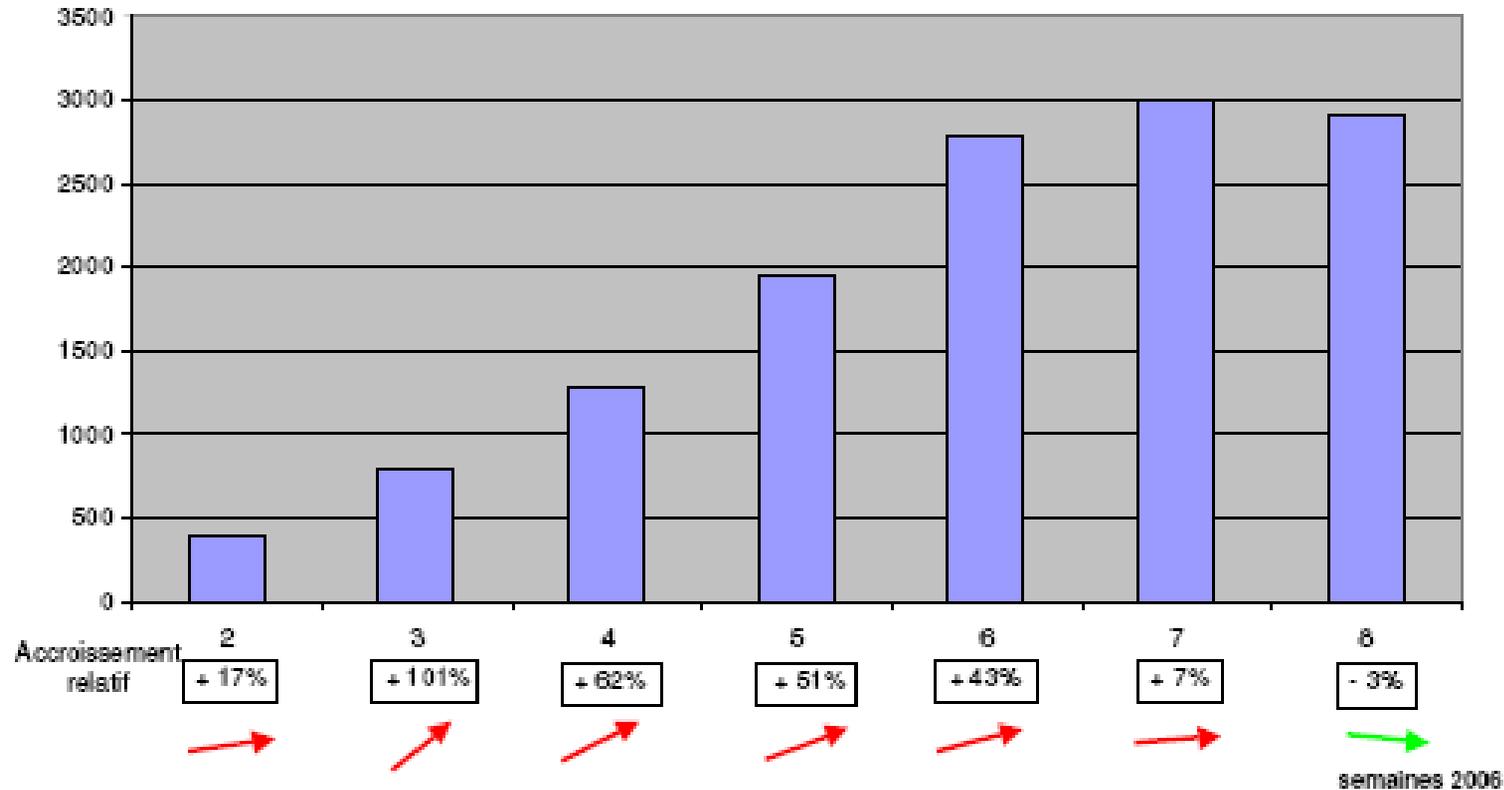
Source des données : ORS, CIRE

23 Nombre de passages aux urgences pour suspicion de CHIK - La Réunion 2006

Nombre hebdomadaire de passages aux urgences pour une suspicion de chikungunya, et hospitalisation.
La Réunion, 2006.



Nombre hebdomadaire d'arrêts de travail pour CHIK - La Réunion 2006



Source des données : CGSS, CIRE

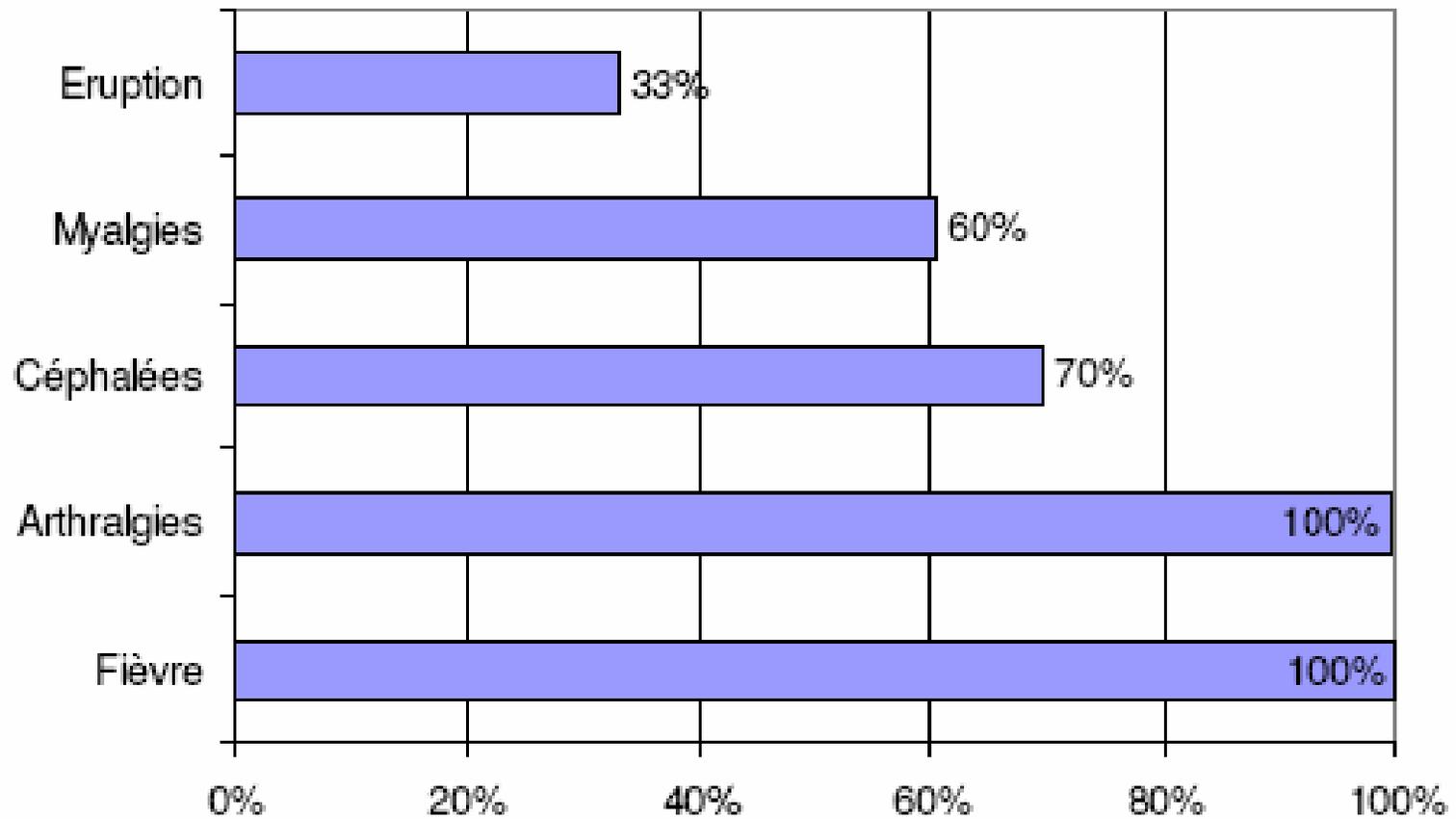
Cas de CHIK en métropole et DOM début 2006

- 50 cas hospitalisés à Marseille (30 en provenance des Comores, 20 de la Réunion) en 2005-2006
- 30 cas à la Pitié-Salpêtrière (retour de la Réunion)
- 3 cas en Martinique (retour de la Réunion). Mais présence de *Aedes aegypti* en Martinique: risque éventuel

Clinique des infections par CHIKV

- **Infection asymptomatique** Prévalence pourrait être élevée Cf études séro-épidémiologiques
- **Forme aiguë typique**
 - Incubation : 4-7 j en moyenne (1-12)
 - Phase d'état : 1-7 j : apparition brutale
 - **Arthralgies** polyarticulaires migrantes (En swahili : chikungunya = "marcher courbé", "qui brise les os") localisées aux épaules, genoux, chevilles, poignets, phalanges
 - Fièvre souvent $> 39^{\circ}\text{C}$
 - Myalgies
 - Céphalées
 - Eruption maculopapuleuse (50% des cas)
 - +/- gingivorragies, épistaxis (enfants)

27 Aspects cliniques de l'épidémie de CHIK à la Réunion en 2005-2006



Source des données : ORS, CIRE

Evolution clinique de CHIK variable

- souvent rapidement favorable après un ttt symptomatique, en quelques jours
- asthénie +++ pendant la convalescence (quelques semaines)
- phase chronique

Formes chroniques de CHIK

- Arthralgies et raideurs articulaires persistantes ou récidivantes pls mois ou ans
- Prévalence inconnue pour l'épidémie actuelle
- Séquelles avec déformations articulaires?

Brighton et Simson, *Clin Rheumatol* 1984

- Virus proche : Ross River virus : inflammation associée à une multiplication virale dans les macrophages de la synoviale

Suhrbier et La Linn *Curr. Opin. Rheumatology* 2004
Rully et coll. *Pharmacology & Therapeutics* 2005

- Etude 107 cas CHIK prouvés sérologiquement, infection > 3 ans
 - 87,9% guéris
 - 3,7% raideur articulaire occasionnelle
 - 2,8% raideur art. persistante sans douleur
 - 5,6% raideur art. persistante + douleur : tous ont taux élevé d'anticorps anti-CHIK

Brighton et coll. *S Afr Med J.* 1983

Formes atypiques de CHIK

Chez l'enfant :

- Arthralgies et arthrites moins importantes et persistant moins longtemps
- Éruption cutanée moins fréquente
- Asie : forme hémorragique semblable à la dengue hémorragique
- Inde : atteinte péricardique et myocardite

Maiti et coll. *J Indian Med Assoc* 1978

Chez l'adulte : lien au CHIK à valider

- Dermatoses bulleuses
- Cytolyse hépatique, hépatite fulminante
- Cytopénies parfois sévères
- Insuffisance rénale

31 Formes atypiques émergentes de CHIK

Infection néonatale 33 cas confirmés, 1 DC

(forte suspicion de transmission materno-fœtale : accouchement pdt la phase virémique)

Symptomatologie de révélation tardive (J3-J5) non spécifique au début puis tableaux variables : Méningo-encéphalite, tableau fébrile hyperalgique, oedèmes des extrémités, apnée, troubles de la conscience, convulsions, parfois thrombopénies très sévères ...

Méningo-encéphalite chez l'adulte et l'enfant

Gras et coll., 2004

Mazaud et coll. *Bull Soc Pathol Exot.* 1971

Séquelles : confusion sévère, ralentissement psychomoteur

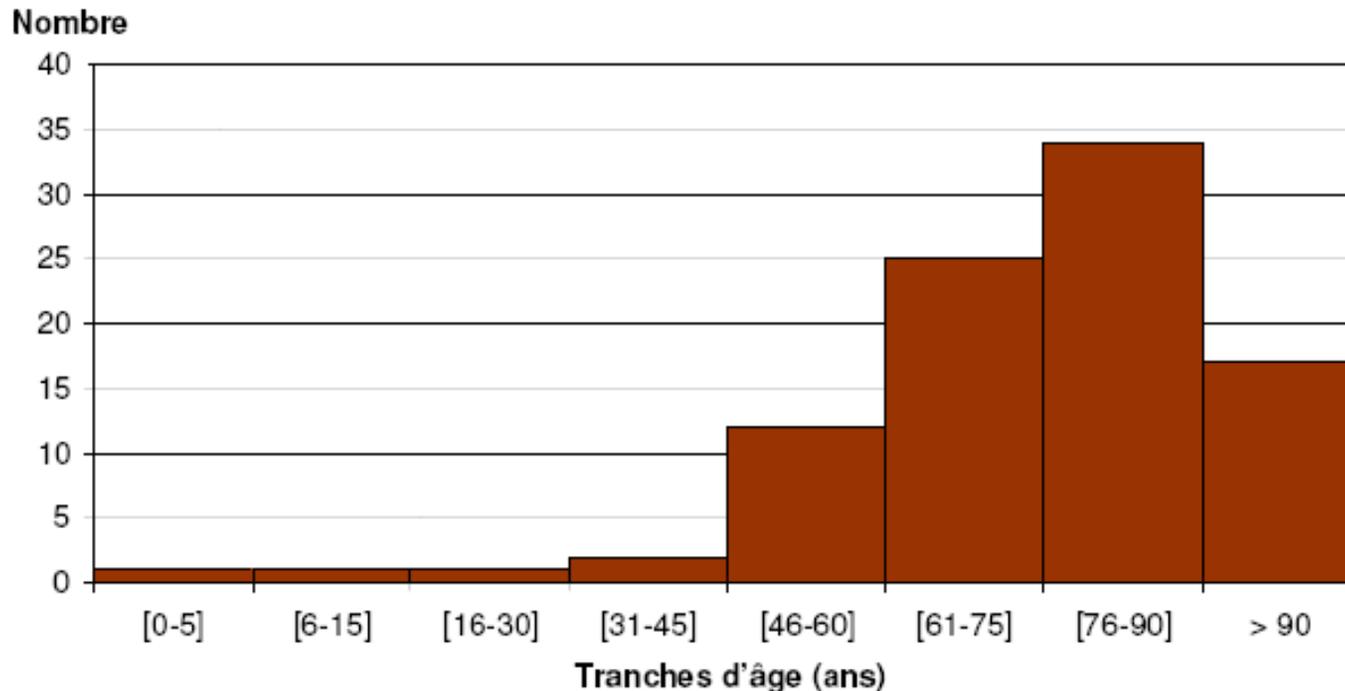
44 cas confirmés biologiquement : forme neuro, hépatique...

Formes létales de CHIK

- Premier cas mortel : enfant 10 ans se réveille avec arthralgies et fièvre, aggravation rapide, coma, DC en qq heures. PL et scanner cérébral : pas MEE complication neuro de CHIK ms seul pathogène retrouvé. Pas autopsie : imputabilité ?
- Le 12/02 : cause immédiate pour 5/52 certificats de DC mentionnant l'infection CHIK, confirmation bio de l'infection pour 4 cas.
Âge médian des personnes DCD : 80 ans
93 certificats le 26/02 (1 confirmation fillette 10 ans)
- Statistiques 2005 : surmortalité à la Réunion. Imputabilité?

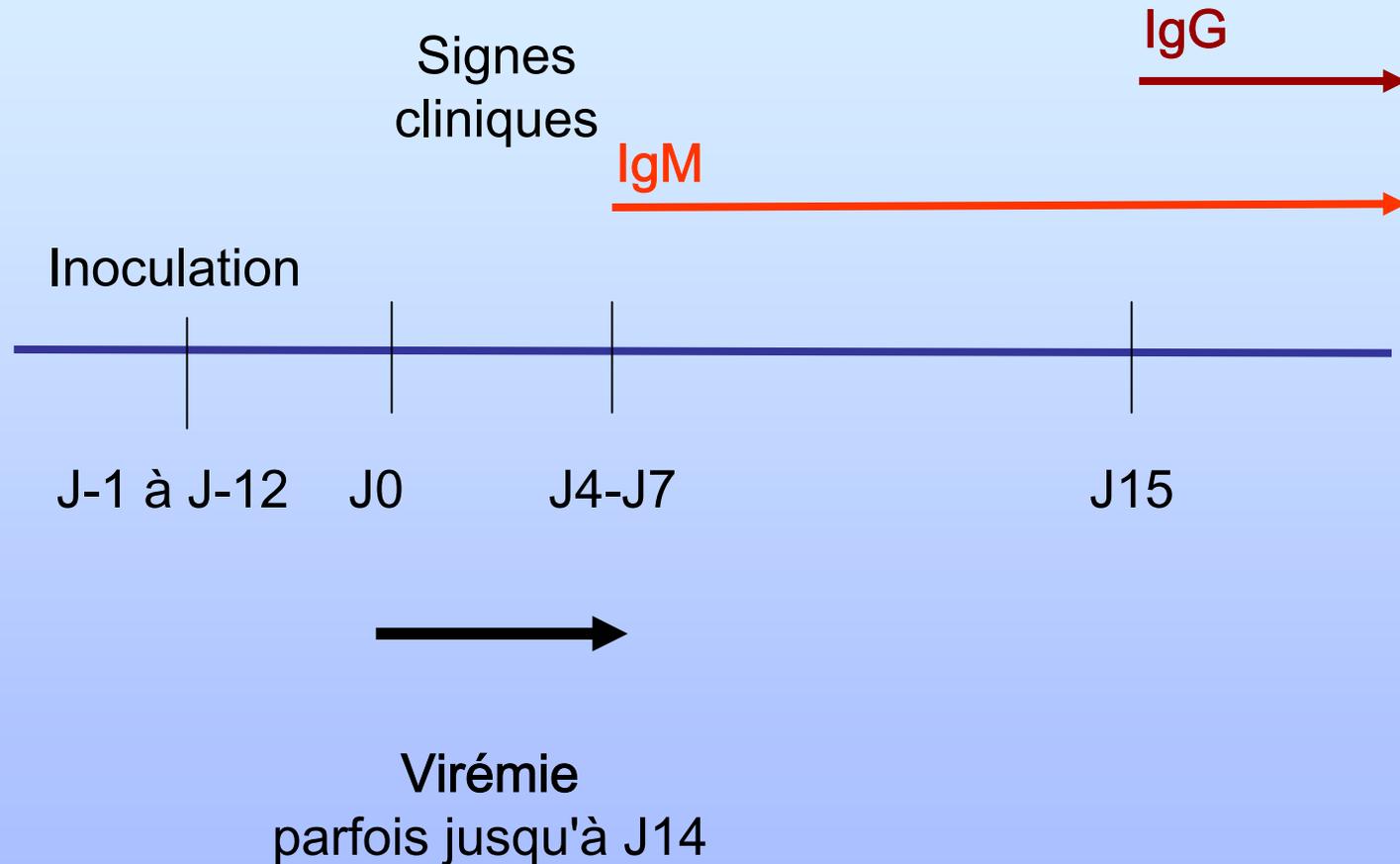
33 Répartition des décès associés au CHIK par classe d'âge - La Réunion 2006

Répartition par classes d'âge des décès pour lesquels le chikungunya est mentionné comme cause immédiate ou associée sur les certificats de décès.
La Réunion, 1 janvier – 26 février 2006.



CIRE Réunion - Mayotte

Evolution des marqueurs virologiques du CHIKV



Diagnostic de CHIK

- Diagnostic clinique rapidement évoqué dans un contexte épidémique
- Lymphopénie modérée (500 - 800/mm³), parfois thrombopénie
- Sd inflammatoire peu marqué (CRP < 50)
- **Isolement du virus** durant la phase virémique (J5-14) :
 - inoculation intracérébrale de sang à des souris NNés
 - culture sur cellules VERO
 - RT-PCR (Méningo-encéphalite : PCR + dans le LCR)
 - Pfeffer et coll. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2002
 - Pastorino, *J Virol Methods* 2005
 - CNR des arbovirus : Institut Pasteur - Lyon
- Confirmation par **sérodiagnostic** (CNR des arbovirus : Institut Pasteur - Lyon)
 - Ig M à partir du 5^{ème} j après l'apparition des signes cliniques, persistent >6 mois (ELISA)
 - Réactions croisées avec le virus O'Nyong Nyong

Traitement du CHIK

Phase aiguë : ttt symptomatique : antalgiques

Palier 1 : paracétamol, AINS (prudence)

Palier 2 : tramadol +/- paracétamol

codéine paracétamol

dextropropoxyphène paracétamol

Palier 3 : Morphine vo ou SC

Nalbuphine (enfant)

Antalgiques non salicylés

Éventuellement kinésithérapie à des fins antalgiques avec mobilisation précoce après la phase fébrile

Phase chronique : antalgiques + AINS +/- corticothérapie en infiltration articulaire

Phosphate de chloroquine pour arthralgies chroniques réfractaires (résultats prometteurs, à démontrer)

Essais *in vitro* et chez l'animal

- **IFN α + ribavirine** inhibent réplication du CHIKV *in vitro*. A évaluer en clinique

Briolant et coll. *Antiviral Research* 2004

- **Immunoprophylaxie passive :**
administration de sérum anti-CHIK de lapin à des souris auxquelles on inocule CHIKV : ne développent pas la maladie



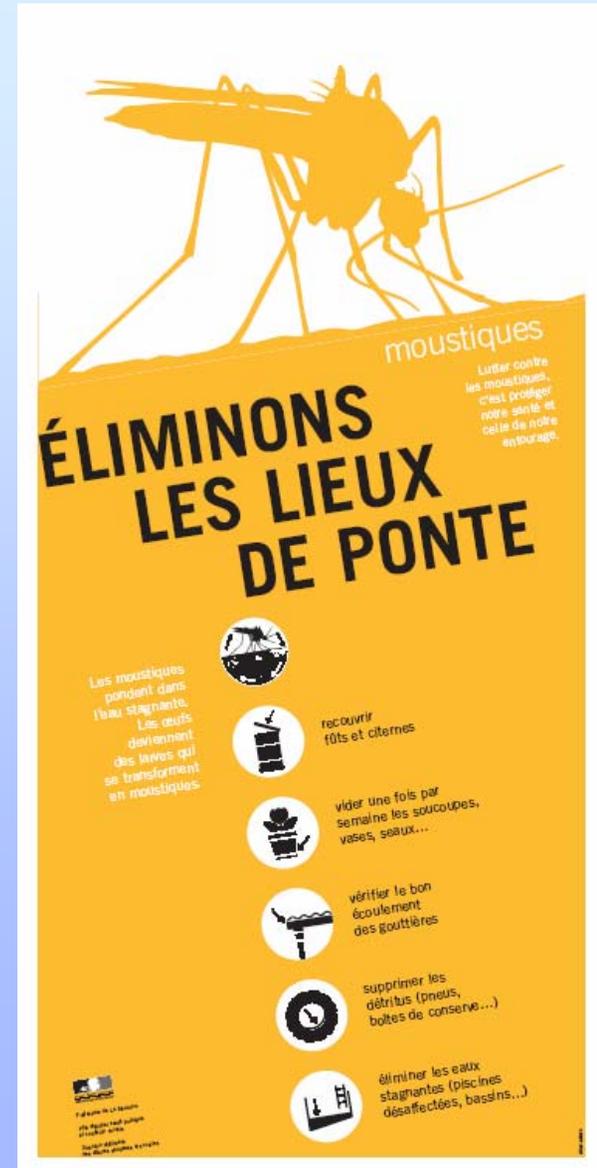
vêtements longs, moustiquaires...
répulsifs (Précautions chez la
femme enceinte, enfants <12 ans)

NN < 3 mois : moustiquaires
imprégnées plutôt que répulsifs

Insecticides d'intérieur et sprays
répulsifs individuels (spray DEET:
diétyl-toluamide, Insect Ecran Peau
Adulte, spray à la perméthrine sur les
vêtements : Insect Ecran Tissu)

Prévention communautaire du CHIK

- réduction des gîtes larvaires : suppression des réserves d'eau stagnante dans et à proximité des maisons, sinon application de ttt larvicides dont des agents de lutte biologique comme *Bacillus thuringiensis*
- lutte contre le vecteur adulte en zone infectée : épandage aérien d'insecticide



Vaccin contre le CHIK

- Vaccin inactivé : résultats non satisfaisants
 - Vaccin atténué développé par le Département de Défense américain, n'est plus disponible (TSI-GSD-218)
 - testé sur 59 adultes
 - arthralgies transitoires : 5/59
 - 98% Ac neutralisants à M1
 - 85% Ac neutralisants à M12
- Edelman et coll. *Am J Trop Med Hyg* 2000

Quelques adresses

- Épidémiologie de l'infection à Chikungunya, sites de l'ORS : <http://www.orsrun.net> et de l'INVS : <http://www.invs.sante.fr>
- Produits répulsifs, site du ministère de la Santé : <http://www.sante.gouv.fr>
- Recommandations sur la prise en charge de la douleur : (comités de lutte contre la douleur - CLUD de La Réunion)
<http://www.urml-reunion.net> et
<http://www.odmreunion.net>

