



HAL
open science

Le chikungunya est une menace pour la population mondiale

Vincent Guerquin

► **To cite this version:**

Vincent Guerquin. Le chikungunya est une menace pour la population mondiale. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01734158

HAL Id: hal-01734158

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734158>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mai 2015

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

**LE CHIKUNGUNYA EST UNE MENACE POUR
LA POPULATION MONDIALE**

par **Vincent GUERQUIN**

né le 25 juin 1984 à Hayange (57)

Membres du Jury

Président :	Mme Chantal FINANCE	PUPH ; Faculté de Pharmacie de Nancy et CHU de Nancy
Juges :	M. Alain LE FAOU	Professeur ; Faculté de Médecine de Nancy (Directeur)
	M. Thierry MAY	PU-PH ; Faculté de médecine de Nancy et CHU de Nancy
	Mme Hélène AYME	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES
A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Mme Chantal FINANCE, présidente du jury,

Vous avez répondu à mon appel, m'avez permis d'initier ce travail, et me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous adresse à cet égard tous mes remerciements.

A M. Alain LE FAOU, directeur de thèse,

Pour votre implication dans ce projet, pour votre patience infinie, pour votre guidance éclairée, pour m'avoir fait l'honneur de m'accorder votre confiance et votre temps, je vous témoigne ici toute ma gratitude.

A M. Thierry MAY, examinateur,

Pour avoir accepté de juger ce travail et me faire l'honneur de m'avoir accordé ainsi votre temps, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Mme Hélène AYME, examinateur,

Pour avoir accepté la revue de ce travail et la charge de le juger, mais aussi et surtout pour avoir égayé mes conditions de travail ainsi que pour m'avoir permis de retrouver foi dans la voie que j'avais choisie par l'exemple de ta pratique consciencieuse et enjouée, je te remercie vivement et t'exprime ici toute ma sympathie et ma gratitude.

A mes parents,

Je ne saurai jamais assez vous remercier pour le soutien indéfectible que vous avez montré à mon égard, non seulement au cours de la préparation de cette thèse, mais aussi tout au long de mon cursus et de ma vie. Vous êtes formidables et je vous aime. Merci.

A mon frère Thomas,

Tu m'as toi aussi soutenu dans toutes les épreuves que j'ai pu traverser. A ta manière, tu as toujours été là quand il le fallait, de déménagements en peines de cœur, d'examens en voyages, tu m'as toujours apporté ton soutien et je t'en remercie du fond du cœur. Sache que je serai moi aussi toujours là pour toi. Merci.

A mes amis de tous horizons,

Gary, Hélène, Hervé, et toute la bande des internes, vous êtes les meilleurs amis du monde et si les distances qui nous séparent sont parfois grandes, je sais que nous restons et resterons toujours proches au fond de nos cœurs. Je vous exprime ici toute ma gratitude et mon souhait que nous puissions toujours rester aussi proches.

Channy, je te remercie de ton soutien, de ta présence, et pour tous les bons moments partagés. Notre amitié de longue date compte beaucoup pour moi.

A Mme Des Cilleuls et à toute l'équipe de la Pharmacie de Lay-Saint-Christophe,

Pour votre accueil très chaleureux et pour m'avoir enseigné l'exercice de ma profession dans les règles de l'art, je vous adresse à tous mes remerciements les plus sincères.

A tous les autres amis, relations, professeurs, collègues et patients que je ne mentionne pas et qui ont croisé mon chemin et chacun à leur manière contribué à construire aussi bien ce travail que moi-même,

A tous, je vous dédie ma thèse.

TABLE DES MATIERES

Introduction	15
Partie I - Chikungunya virus, ses vecteurs, pouvoir pathogène	16
1. Chikungunya virus	17
1.1 Taxonomie	17
1.2 Propriétés physico-chimiques	18
1.3 Structure.....	18
1.3.1 L'ARN viral	19
1.3.2 Protéines structurales.....	20
1.3.3 Protéines non-structurales	20
1.4 Cycle de multiplication.....	20
1.5 CHIKV et cultures cellulaires.....	22
1.6 Apports du séquençage du génome viral.....	22
1.7 Réservoirs du virus	23
2 Les vecteurs : <i>Aedes aegypti</i> et <i>Aedes albopictus</i>	24
2.1 Taxonomie des <i>aedes</i>	24
2.2 Cycle biologique.....	24
2.3 Habitat et mode de vie	28
2.3.1 <i>Aedes albopictus</i>	28
2.3.2 <i>Aedes aegypti</i>	28
2.4 Cycle de transmission.....	29
2.5 Lutte Antivectorielle.....	29
2.5.1 Utilisation d'insecticides	30
2.5.2 Moyens de lutte communautaire.....	32
2.5.3 Protection individuelle	33

2.5.4	<i>Une nouvelle perspective ?</i>	33
3	Physiopathologie et pathogénicité	34
3.1	Modèles animaux.....	34
3.1.1	<i>Souris</i>	34
3.1.2	<i>Primates</i>	34
3.2	Physiopathologie de l'infection humaine	35
3.2.1	<i>Inoculation</i>	35
3.2.2	<i>Virémie</i>	35
3.2.3	<i>Organes cibles</i>	35
3.2.4	<i>Persistance après infection</i>	36
3.2.5	<i>Immunité</i>	37
4	Tableau Clinique de Chikungunya	38
4.1	Symptomatologie typique de l'adulte.....	38
4.1.1	<i>Incubation</i>	38
4.1.2	<i>Episode aigu</i>	38
4.1.3	<i>Evolution</i>	39
4.2	Formes cliniques.....	40
4.2.1	<i>Atteintes articulaires chroniques</i>	40
4.2.2	<i>Manifestations neurologiques de l'adulte</i>	40
4.2.3	<i>Atteintes oculaires</i>	41
4.2.4	<i>Manifestations cutanées et muqueuses</i>	41
4.2.5	<i>Autres atteintes</i>	41
4.3	Chikungunya et grossesse.....	41
4.4	Maladie de l'enfant.....	42
5	Diagnostic différentiel	43

6 Diagnostic biologique	45
6.1 Diagnostic direct.....	45
6.2 Diagnostic indirect.....	46
6.3 Données biologiques.....	46
7 Traitements	47
7.1 Traitements symptomatiques.....	47
7.2 Traitements spécifiques	47
8 Vaccins	49
9 Rôle du pharmacien	50
9.1 Traitements complémentaires.....	50
9.2 Protection chimique.....	51
9.2.1 <i>Les répulsifs à appliquer sur la peau de l'adulte</i>	<i>51</i>
9.2.2 <i>Les répulsifs à appliquer sur la peau de l'enfant ou des femmes enceintes</i>	<i>52</i>
Partie II - L'extension mondiale du chikungunya	53
1 Découverte	54
2 Evolution à partir de 2004	56
3 Epidémie américaine	59
3.1 4 ^{ème} trimestre 2013 : apparition du virus sur l'île de Saint-Martin.....	59
3.2 1 ^{er} trimestre 2014	60
3.3 2 ^{ème} trimestre 2014.....	61
3.4 3 ^{ème} trimestre 2014.....	63
3.5 4 ^{ème} trimestre 2014.....	65
Partie III – Discussion : Fronts d'extension	67
Conclusion.....	71

Bibliographie 72

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Phylogénie des <i>Alphavirus</i>	18
Figure 2 : Structure de CHIKV	18
Figure 3 : Structure du génome de CHIKV et les peptides correspondant.....	19
Figure 4 : Cycle de multiplication du virus	21
Figure 5 : Cycle biologique des <i>Aedes</i>	24
Figure 6 : Œufs d' <i>A. aegypti</i> et d' <i>A. albopictus</i>	25
Figure 7 : Larves d' <i>A. aegypti</i> et d' <i>A. albopictus</i>	25
Figure 8 : Anatomie d'une nymphe de moustique	26
Figure 9 : Nymphe d' <i>A. aegypti</i>	26
Figure 10 : Posture de repos de trois espèces de moustiques	27
Figure 11 : Anatomie d'un <i>Aedes</i> adulte	27
Figure 12 : Formes adultes d' <i>A. aegypti</i> et d' <i>A. albopictus</i>	27
Figure 13 : Chronologie schématisée du cycle de transmission du virus.....	29
Figure 14 : Aspect de différentes atteintes articulaires	38
Figure 15 : Hyperpigmentation résiduelle persistante.....	39
Figure 16 : Eruption morbilliforme typique de la phase aigüe.....	39
Figure 17 : Exemples d'éruptions cutanées et de lésions bulleuses en pédiatrie.....	42
Figure 18 : Séquence d'apparition des marqueurs biologiques de chikungunya.....	46
Figure 19 : Extension mondiale du chikungunya en 2003	55
Figure 20 : Extension mondiale du chikungunya en 2013	58
Figure 21 : Extension caribéenne du chikungunya fin décembre 2013.....	59
Figure 22 : Extension caribéenne du chikungunya fin mars 2014	60
Figure 23 : Extension caribéenne du chikungunya fin juin 2014.....	61
Figure 24 : Extension sud-américaine du chikungunya fin juin 2014.....	62
Figure 25 : Extension caribéenne du chikungunya fin septembre 2014.....	63
Figure 26 : Extension sud-américaine du chikungunya fin septembre 2014.....	64
Figure 27 : Extension caribéenne du chikungunya fin décembre 2014.....	65
Figure 28 : Extension sud-américaine du chikungunya fin décembre 2014.....	66

Figure 29 : Extension mondiale du chikungunya connue fin 2014	69
Figure 30 : Distribution mondiale de la dengue en 2010	70

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Taxonomie des <i>Togaviridae</i>	17
Tableau II : Critères de diagnostic de chikungunya	43
Tableau III : Comparaison des aspects cliniques de la dengue et du chikungunya	44

INTRODUCTION

Le chikungunya est une arbovirose dont l'agent pathogène est un *Alphavirus*, le Chikungunya virus (CHIKV), transmis par des moustiques du genre *Aedes*. Cette maladie doit son nom à un mot de la langue Makondé, parlée par l'ethnie du même nom présente à la frontière entre la Tanzanie et le Mozambique, qui signifie « ce qui fait se courber en avant ». Cette posture est observée chez les patients atteints du fait de douleurs articulaires intenses, invalidantes, observées au cours de l'épisode aigu. Bien que n'étant pas pathognomoniques, ces arthralgies dominent le tableau clinique. Chez environ 10 % des sujets infectés, des séquelles articulaires peuvent persister plusieurs années.

Endémique en Afrique et en Asie depuis plusieurs siècles, cette maladie a donné lieu en 2004 à une pandémie qui s'est traduite par une extension à de nouveaux territoires dans l'Océan Indien et en Asie. Elle a aussi gagné l'Océanie où elle continue à se répandre.

En dehors de cas importés, la maladie était jusque-là absente des Amériques. Elle s'est implantée dans l'île de St Martin à la fin de 2013 et de là, en quelques mois, s'est étendue à pratiquement toutes les îles des Caraïbes et à une bonne partie au continent américain, aussi bien en Amérique du Nord qu'en Amérique centrale et du Sud. Dans ce travail nous décrivons cette épidémie et les conséquences de l'extension mondiale du chikungunya pour la population du globe.

**PARTIE I - CHIKUNGUNYA VIRUS, SES VECTEURS, POUVOIR
PATHOGENE**

1. CHIKUNGUNYA VIRUS

1.1 TAXONOMIE

Le Chikungunya virus (CHIKV) est un arbovirus dont la transmission est effectuée par des moustiques du genre *Aedes*. Les arbovirus (acronyme de « *arthropod-borne virus* ») sont transmis par des arthropodes (moustiques, mouches, tiques) et sont présents dans de nombreuses familles de virus (*Togaviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Orthomyxoviridae*...).

CHIKV appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Alphavirus* qui comprend 31 espèces (**tableau I**). Les *Alphavirus* sont présents sur quasiment l'ensemble de la planète et affectent aussi bien l'animal que l'homme. Ils sont classés en 7 complexes antigéniques, réorganisés en fonction des données des analyses génomiques (**figure 1**). CHIKV appartient au complexe *Semliki Forest*.

Tableau I : Taxonomie des *Togaviridae* [Le Faou A *et al.*, 2015]

<p>Famille : <i>Togaviridae</i></p> <p>Genre: <i>Rubivirus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Rubella virus</i> <p>Genre: <i>Alphavirus</i></p> <p style="padding-left: 20px;"><u>Barmah Forest complex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Barmah Forest virus</i> (BFV) <p style="padding-left: 20px;"><u>Middelburg complex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Middelburg virus</i> (MDUV) <p style="padding-left: 20px;"><u>Ndumu complex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Ndumu virus</i> (NDUV) <p style="padding-left: 20px;"><u>Eastern Equine Encephalitis complex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eastern equine encephalitis virus</i> (EEEV) <p style="padding-left: 20px;"><u>Semliki Forest complex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Bebaru virus</i> (BEBV) - <i>Chikungunya virus</i> (CHIKV) - <i>Getah virus</i> (GETV) - <i>Madariaga virus</i> - <i>Mayaro virus</i> (MAYV) - <i>O'nyong-nyong virus</i> (ONNV) - <i>Ross River virus</i> (RRV) - <i>Sagiyama Virus</i> (SAGV) * - <i>Semliki Forest virus</i> (SFV) - <i>Una virus</i> (UNAV) 	<p style="text-align: center;"><u>Venezuelan Equine Encephalitis complex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cabassou virus</i> (CABV) - <i>Everglades virus</i> (EVEV) - <i>Mosso das Pedras virus 78V3531</i> (MDPV) - <i>Mucambo virus</i> (MUCV) - <i>Pixuna virus</i> (PIXV) - <i>Rio Negro virus</i> (RNV) - <i>Tonate virus</i> (TONV) - <i>Venezuelan equine encephalitis virus</i> (VEEV) - 71D1252 * <p style="text-align: center;"><u>Western Equine Encephalitis complex</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Recombinants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Aura virus</i> (AURAV) - <i>Buggy Creek Virus</i> (BCV) * - <i>Fort Morgan virus</i> (FMV) - <i>Highlands J virus</i> (HJV) - <i>Sindbis virus</i> (SINV) - <i>Trocaro virus</i> (TROV) - <i>Western equine encephalitis virus</i> (WEEV) - <i>Whataroa virus</i> (WHAV) <p style="text-align: center;"><u>Virus aquatiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Salmon pancreas disease virus</i> (SPDV) - <i>Southern elephant seal virus</i> (SESV)
--	---

* Ne figurent pas dans la liste officielle actuelle de l'ICTV (2013)

Entre parenthèses : abréviations des noms de virus tels qu'elles figurent sur le site de l'ICTV

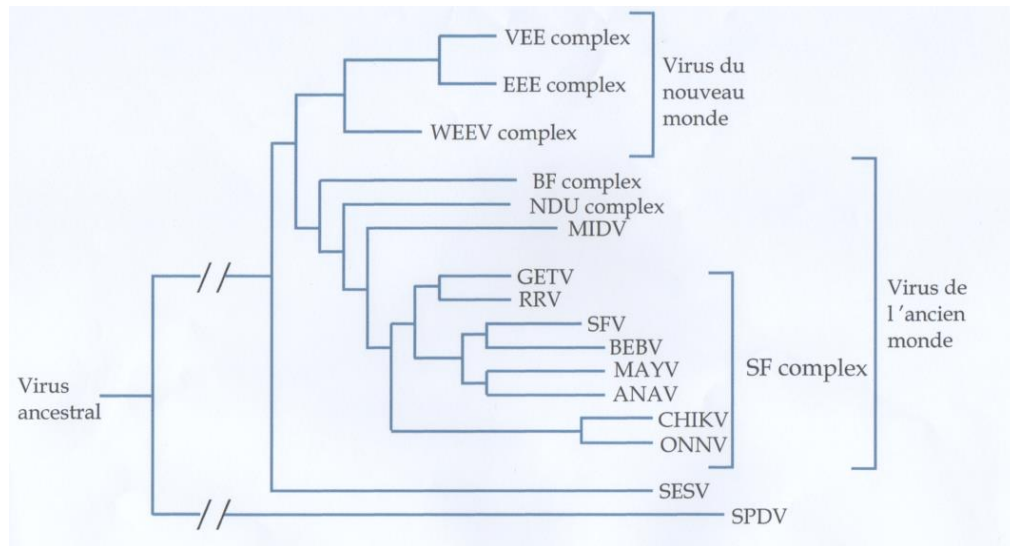


Figure 1 : Phylogénie des *Alphavirus* (abréviations détaillées dans le **tableau I**) [Le Faou A *et al.*, 2015]

1.2 PROPRIETES PHYSICO-CIMIQUES

CHIKV est un virus enveloppé, sensible à la dessiccation et inactivé rapidement par la chaleur, sèche ou humide, supérieure à 58°C. Il est sensible à l'éthanol à 70°C et aux détergents. A 37°C, sa demi-vie est estimée à 7 jours. Il est stable à des pH entre 7 et 8 et il est rapidement inactivé à pH acide. Il peut être conservé en carboglace (-70°C) ou dans l'azote liquide (-196°C).

1.3 STRUCTURE

CHIKV est un virus enveloppé de la famille des *Togaviridae* (*toga* : toge), sphérique, d'un diamètre de 60-70 nm (à titre de comparaison, Parvovirus : 20 nm, Poxvirus : 300 nm). L'enveloppe entoure une capsid icosaédrique renfermant un ARN monocaténaire de polarité positive.

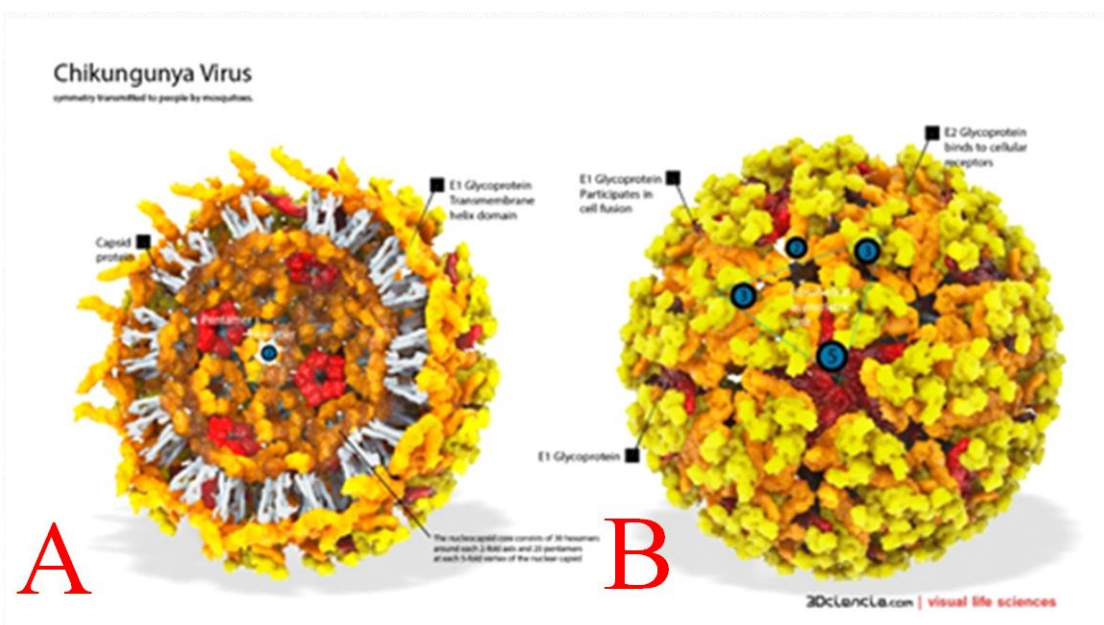


Figure 2 : Reconstitution de la structure de CHIKV (<http://imgkid.com/chikungunya-virus-structure.shtml>)

A : Coupe

B : Virion

1.3.1 L'ARN viral

L'ARN viral est non-segmenté, de polarité (+) et possède une structure d'ARN messenger (**figure 3**). Il est composé de 11805 nucléotides [nt] (souche CHIKV S27) auxquels s'ajoutent une coiffe en 5' (7-méthyl-guanosine) et une séquence de polyadénylation en 3'.

L'extrémité 5' non-codante (526 nt) possède des régions conservées impliquées dans la réplication de l'ARN, la promotion de la synthèse des brins (-) et (+) ainsi que le signal d'encapsidation spécifique de l'ARN viral.

L'extrémité 3' non-codante (76 nt) possède un signal de polyadénylation et un site de liaison à la protéine de capsid du virus.

Le génome comprend deux cadres ouverts de lecture (*open reading frames* [ORF]) de 5' en 3', de 7424 nt et 3732 nt qui codent respectivement deux polyprotéines (**figure 3**) :

- la première, de 2475 acides aminés [AA] correspond, après clivage, aux 4 protéines non-structurales nsP1 à nsP4
- la seconde, de 1244 AA, est composée des 5 protéines structurales : C, E1, E2, E3 et 6K.

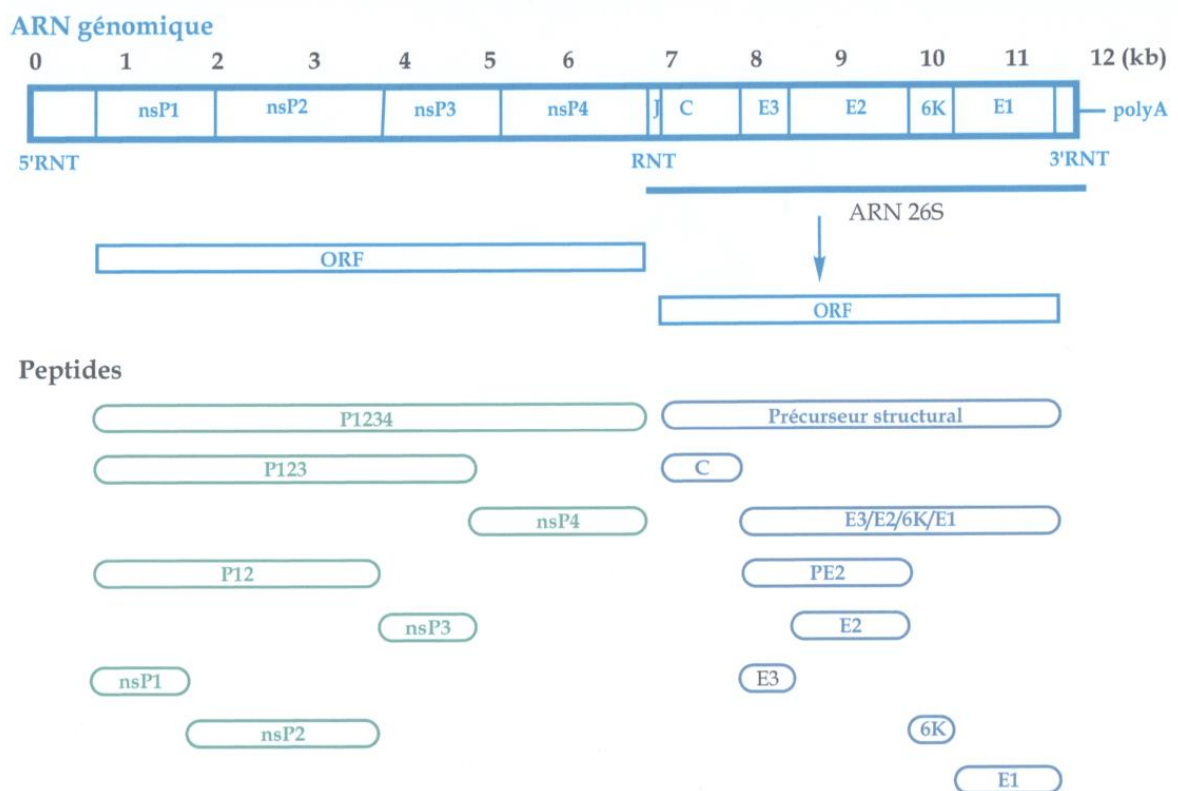


Figure 3 : Structure du génome de CHIKV et les peptides correspondant. [Le Faou *et al.*, 2015]

1.3.2 Protéines structurales

- **C** : Cette protéine est l'unique constituant de la capsidie qui est formée de 240 exemplaires qui s'organisent selon une symétrie icosaédrique. La protéine C se lie à l'extrémité 5' de l'ARN génomique par son extrémité NH₂.
- **E1 et E2** : Ces deux glycoprotéines sont palmytoylées et phosphorylées. Présentes toutes les deux à 240 exemplaires, elles sont transmembranaires. Elles forment des hétérodimères, eux-mêmes regroupés en 80 trimères disposés selon une symétrie icosaédrique et correspondent aux spicules visibles à la surface de l'enveloppe.
 - E1 est responsable de la fusion enveloppe/membrane cytoplasmique et possède un domaine hydrophobe très conservé.
 - E2 interagit avec la nucléocapsidie par son extrémité interne. Elle porte en surface le site de reconnaissance du récepteur. Cette structure induit la formation d'anticorps neutralisants. C'est également un déterminant de neurovirulence.
- **6K** : Ce petit peptide palmytoylé est indispensable à l'assemblage de la particule virale. Il forme également des canaux à cations.
- **E3** : Cette séquence peptidique sert de signal d'insertion dans le réticulum endoplasmique du polypeptide PE2/6K/E1 et n'est pas présente dans le virion.

1.3.3 Protéines non-structurales

Leur rôle n'est, à ce jour, pas encore complètement élucidé.

- **nsP1** : c'est une guanine-7-méthyl transférase et guanylyl transférase. Elle forme la coiffe des ARNm néo-synthétisés et assure la liaison des complexes de réplication aux membranes cellulaires.
- **nsP2** : elle porte les activités hélicase (en N-terminal), nucléoside triphosphate, ARN phosphatase et cystéine-protéase (« papain-like » en C-terminal) ; cette dernière assure le clivage de P1234 en P123 + nsP4, puis celui de P123 en nsP1 + P23 et enfin celui de P23 en nsP2 + nsP3. Un domaine méthyl-transférase non-fonctionnel pourrait jouer un rôle dans l'effet cytopathogène.
- **nsP3** : mal connue, elle possède une activité ADP-ribosyl-1'-phosphate phosphatase et assure la liaison à l'ARN.
- **nsP4** : c'est l'ARN polymérase ARN-dépendante.

1.4 CYCLE DE MULTIPLICATION

Il est encore incomplètement connu et est déduit de ce que l'on sait des autres *Alphavirus*. Le rôle des différentes protéines virales est ainsi extrapolé avec un degré raisonnable de certitude [Solignat M *et al.*, 2009 ; Leung JY-S *et al.*, 2011].

Le cycle se déroulerait donc en 8 étapes (**Figure 4**) :

- **Adhésion** à un récepteur pour le moment inconnu
- **Pénétration** par endocytose
- **Fusion/décapsidation** au sein de la vacuole d'endocytose
- **Traduction de l'ARN** avec production des protéines non structurales
- **Réplication de l'ARN**
- **Synthèse des protéines structurales**
- **Encapsidation**
- **Formation de la particule virale complète** par bourgeonnement

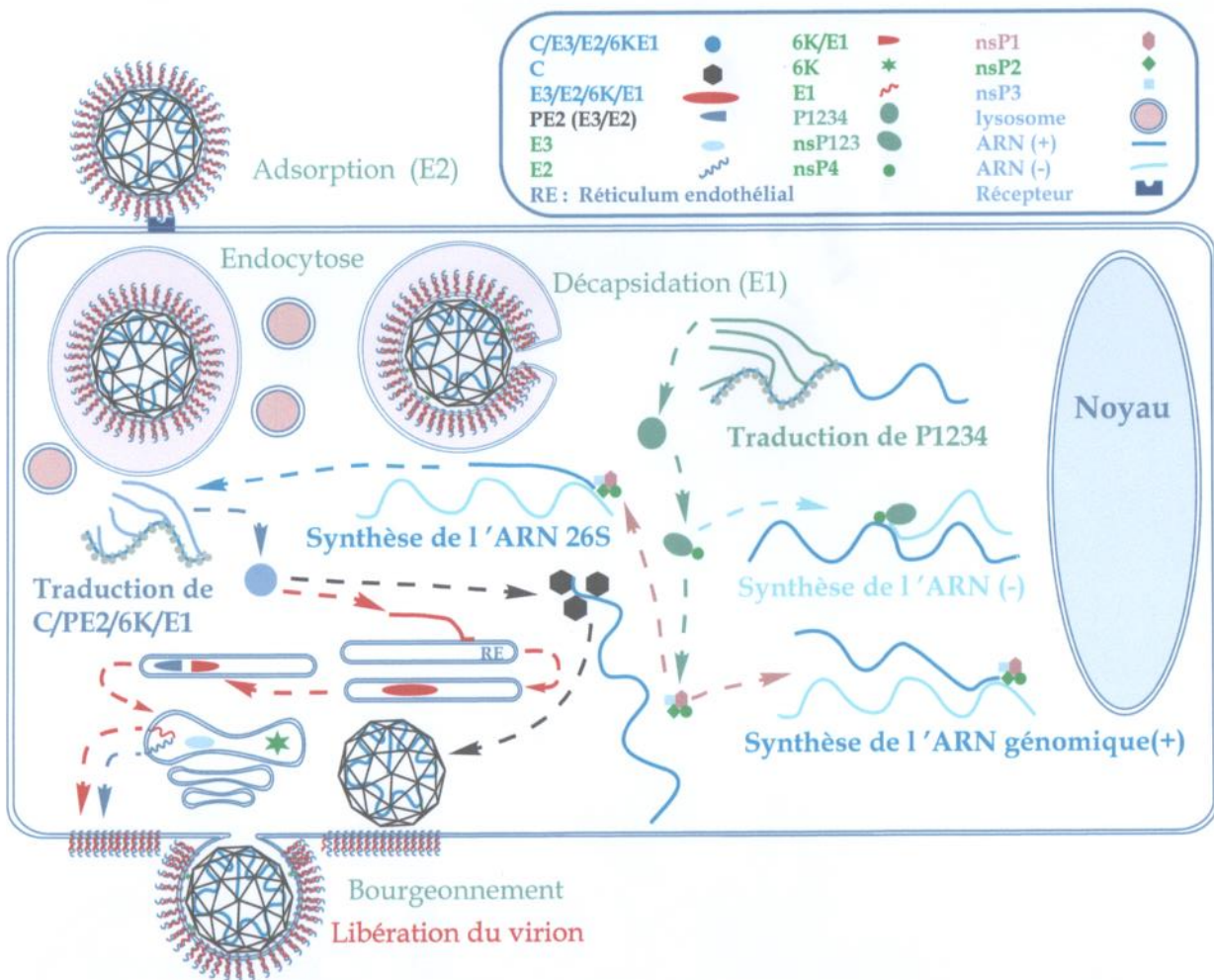


Figure 4 : Cycle de multiplication de CHIKV [Le Faou A *et al.*, 2015]

1.5 CHIKV ET CULTURES CELLULAIRES

CHIKV infecte de nombreuses lignées cellulaires humaines ou animales in vitro : fibroblastes embryonnaires (de poulet, L929 de souris, MRC5 humains), lignées fibroblastiques humaines, cellules épithéliales en lignées continues (BHK21, Vero, HeLA, Hep-2), cellules humaines d'épithélium bronchique BEAS-2B, de carcinome hépatocellulaire HUH7, de neuroblastome SH-SY5Y, d'épithélium rénal HEK-293T, cutanées Hs 789, mélanocytes SKMEL, mais aussi les macrophages primaires très sensibles à l'infection par CHIKV. Il infecte également, bien sûr, des cellules d'insectes telles que les lignées C6/36 d'*A. albopictus* qui peuvent être utilisées à des fins de diagnostic pour l'isolement du virus.

Les cellules immunitaires (lymphocytes, monocytes, cellules dendritiques) ainsi que les cellules épithéliales alvéolaires ne permettent pas la multiplication virale.

1.6 APPORTS DU SEQUENÇAGE DU GENOME VIRAL

En plus de la classification en complexes (**Figure 1**), le séquençage de la région de l'ARN de CHIKV correspondant à la protéine d'enveloppe E1 permet d'individualiser 3 génotypes :

- Le premier regroupe toutes les souches d'Afrique de l'Ouest : lignage Afrique de l'Ouest,
- Le second correspond aux souches isolées en Asie : lignage Asie,
- Le troisième est composé des souches originaires d'Afrique Centrale (Génotype Asie Centrale) au sein duquel sont différenciés deux lignages : le lignage Afrique Centrale, de l'Est et du Sud (ECSA) présent en Afrique et le lignage Océan Indien responsable des épidémies en Asie et dans les îles de l'Océan Indien [Weaver SC *et al.*, 2012b]. C'est ce dernier qui a été responsable d'épidémies en Europe.

L'analyse de génomes complets [Cui J *et al.*, 2011] a confirmé ces données et a montré que ce ne sont pas des recombinaisons qui sont responsables de la diversité des génomes de CHIKV.

Par ailleurs, une mutation du codon 226 correspondant à la protéine E1 a été détectée lors de l'épidémie survenue en 2005 dans l'île de La Réunion. Devenue prépondérante juste avant l'explosion épidémique, cette mutation d'E1 correspondant au remplacement d'une alanine par une valine (A226V) facilite l'infection d'*Aedes albopictus*. Elle se traduit par une dose infectante du moustique plus faible (l'homme infecté est plus longtemps susceptible de transmettre le virus) et une réplication virale plus importante dans son intestin, ce qui favorise l'essaimage dans ses glandes salivaires et facilite la transmission du virus à l'homme. Cette mutation, apparue au sein de lignages différents (Océan Indien et ECSA) correspond à une adaptation du virus à un vecteur qui est naturellement peu efficace pour transmettre le virus sauvage dont la transmission est principalement assurée par *Aedes aegypti* [De Lamballerie *et al.*, 2008]. Une autre mutation consistant dans le remplacement d'une leucine par une glutamine en position 210 de la protéine E2 (L210Q) facilite également, quoique dans une

moindre mesure, l'infection d'*A. albopictus* en augmentant l'infectivité de CHIKV pour les cellules de l'intestin moyen de ce moustique [Tsetsarkin KA, Weaver SC, 2011]. Sans effet sur l'infection d'*A. aegypti*, ces deux mutations sont survenues de manière indépendante dans plusieurs régions où *A. albopictus* était implanté et contribuent aujourd'hui à l'extension de l'infection par CHIKV [Weaver SC *et al.*, 2012b].

1.7 RESERVOIRS DU VIRUS

A l'origine, le virus effectuait un cycle sylvestre dans les forêts africaines entre les primates non-humains et des moustiques primatophiles tels qu'*A. furcifer-taylori*, *A. africanus*, *A. neoafricanus* et *A. luteocephalus*, principaux vecteurs de CHIKV. A partir de ces foyers, la transmission au sein des populations humaines voisines est assurée par *A. aegypti* et de plus en plus souvent par *A. albopictus* [Gould EA, Higgs S, 2009].

En Asie, *A. aegypti* est le principal vecteur en milieu urbain de souches locales d'importation africaine séculaire. Ces cycles urbains « homme-moustique-homme » suffisent pour entretenir l'infection [Powers AM, Logue CH, 2007] mais un cycle sylvestre est également possible [Tsetsarkin KA *et al.*, 2011].

C'est à partir de ces foyers que l'infection s'est étendue à de nombreux pays. Avec l'expansion du virus, l'homme en est devenu le principal réservoir naturel. Cependant la virémie chez l'homme est de très courte durée tandis que le virus restera présent chez le vecteur infecté toute sa vie durant. Ainsi, aucun cas de transmission interhumaine directe n'a été confirmé à ce jour, bien que la transmission par transfusion sanguine soit théoriquement possible. L'homme sert essentiellement d'agent amplificateur et disséminateur de la maladie en permettant à d'autres moustiques vecteurs de s'infecter.

2 LES VECTEURS : *Aedes aegypti* ET *Aedes albopictus*

Le virus est transmis par des moustiques du genre *Aedes*. Ce genre comporte plus de 600 espèces. Les principaux vecteurs de transmission du virus chez l'homme sont *A. aegypti* et *A. albopictus*.

2.1 TAXONOMIE DES *AEDES*

- Règne: *Animalia*
- Embranchement : *Arthropoda*,
- Classe : *Insecta* (corps divisé en 3 parties : tête, thorax, abdomen)
- Sous-classe : *Pterygota*,
- Ordre : *Diptera* (une seule paire d'ailes, une paire de balanciers)
- Sous-ordre : *Nematocera* (antennes longues et grêles de plus de 6 articles),
- Famille : *Culicidae* (corps fusiforme, longue trompe et corps écailleux),
- Sous-famille : *Culicinae*,
- Genre : *Aedes*,
- Espèces : *gambiae*, *univittatus*, *aegypti*, *albopictus*...

2.2 CYCLE BIOLOGIQUE

Typique des diptères, le cycle biologique des vecteurs dure de 8 à 12 jours et comprend quatre stades morphologiques distincts.

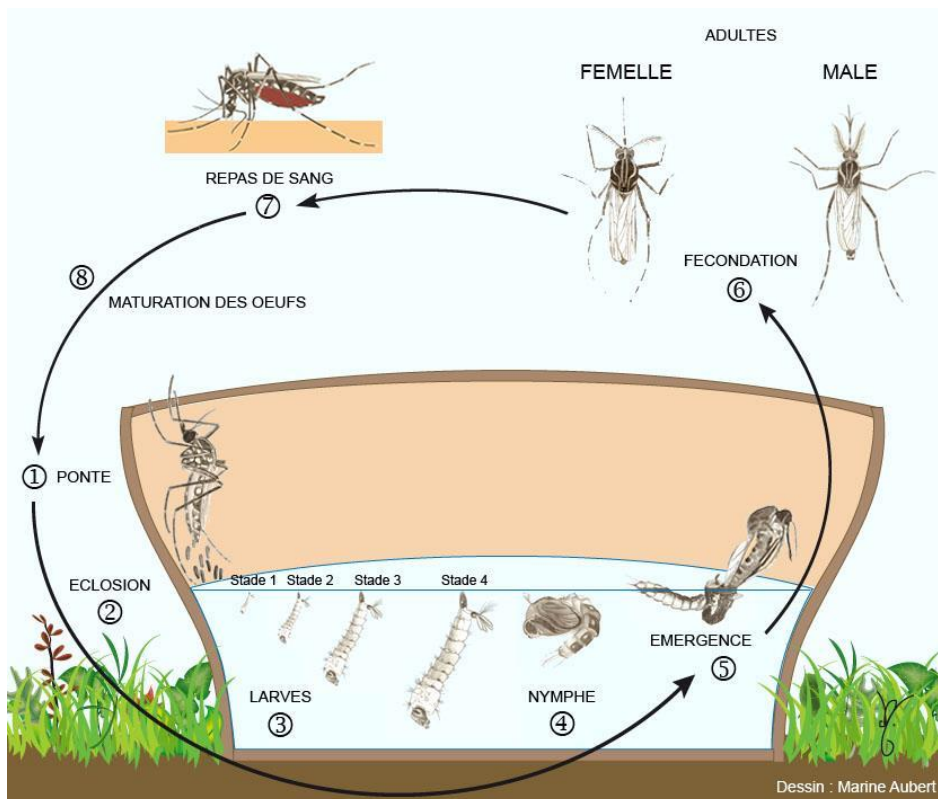


Figure 5 : Cycle biologique des *Aedes* (http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/#un_vecteur_redoutable)

- **Oeuf** : pondus préférentiellement à la surface de l'eau, ils éclosent, dans des conditions favorables, en 24 à 48h. Ils peuvent aussi être pondus sur terre, attendant la pluie ou une montée des eaux. Ils sont en effet extrêmement résistants à la dessiccation, pouvant demeurer intacts plusieurs mois (jusqu'à 2 ans pour *A. aegypti*) et éclore normalement une fois les conditions de température et d'humidité réunies. Ils sont pondus non groupés par *A. aegypti* et cimentés en radeau flottant grâce à de petites vésicules d'air par *A. albopictus*.

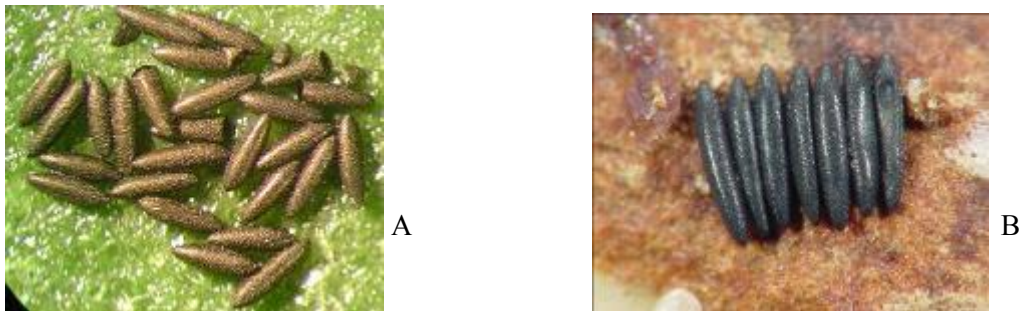


Figure 6 : Œufs d'*A. aegypti* (A) et d'*A. albopictus* (B).

A : (http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/#un_vecteur_redoutable)

B : (<http://guillos.fr/upload/actualites/biologie%20moustiques.pdf>)

- **Larve** : cette étape est une phase de croissance discontinue avec 3 mues qui la feront passer de 2 à 12 mm en une semaine environ. Dépourvue de pattes et d'ailes, elle ressemble à un ver. Très mobile dans l'eau, elle possède un siphon abdominal qui lui permet de respirer en surface.

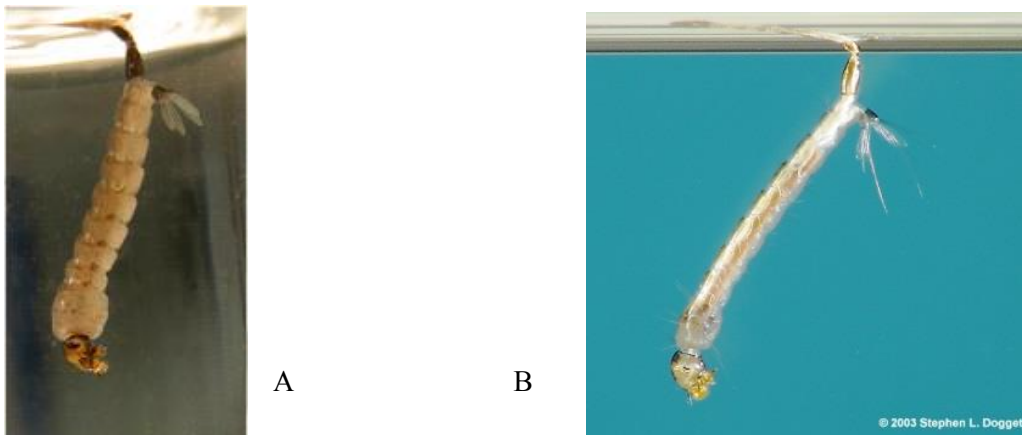


Figure 7 : Larves d'*A. aegypti* (A) et d'*A. albopictus* (B).

A : (http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/#un_vecteur_redoutable)

B : (<http://guillos.fr/upload/actualites/biologie%20moustiques.pdf>)

- **Nymphe ou puppe** : cette phase de transformation plus courte est l'ultime étape, 24 à 48h avant la phase adulte. La nymphe a la forme d'une virgule. Elle reste généralement à la surface de l'eau mais, si elle est dérangée, plonge en déployant et repliant son abdomen terminé par deux palettes natatoires. Elle ne peut se nourrir et respire à l'aide de deux trompettes situées sur le céphalothorax.

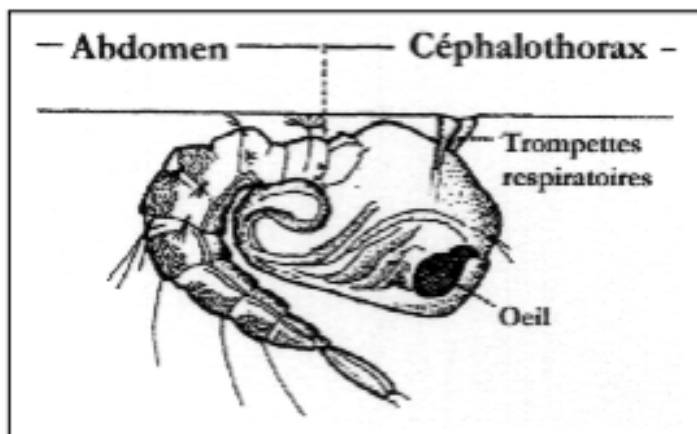


Figure 8 : Anatomie d'une nymphe de moustique
 (<http://guillos.fr/upload/actualites/biologie%20moustiques.pdf>)



Figure 9 : Nymphe d'*A. aegypti*
 (<http://guillos.fr/upload/actualites/biologie%20moustiques.pdf>)

- **Moustique adulte ou imago** : La cuticule de la nymphe se fend longitudinalement et l'adulte s'en extrait. Puis il se gonfle d'air en étrennant ses trachées et déploie ses ailes. Au repos, le corps des moustiques est parallèle au support (**figure 10**). La phase adulte est une période de reproduction sans croissance.

Les insectes adultes sont constitués de 3 parties (**figure 11**) :

- La tête qui porte les organes des sens et les pièces buccales,
- Le thorax auquel sont attachées les pattes et les ailes. Une ligne blanche médiane sur le thorax caractérise *A. albopictus*. Les pattes sont ornées d'anneaux avec des écailles blanches à la base des articles.
- L'abdomen est constitué de 10 segments. Il contient la plupart des organes du moustique. L'*A. albopictus* femelle présente un abdomen effilé avec des bandes blanches transversales qui lui ont valu son surnom de « moustique tigre ».

Le moustique mâle est attiré par les vibrations des ailes de la femelle en vol. L'accouplement peut avoir lieu complètement en vol ou se terminer sur un support. Les spermatozoïdes sont conservés par la femelle dans une spermathèque puis relâchés pour féconder les œufs au moment des pontes successives. Celles-ci auront toujours lieu après un repas sanguin de la femelle qui est nécessaire. Aussi la femelle seule pique l'Homme à cette occasion car le moustique est par ailleurs végétarien. Le nombre d'œufs pondus est dépendant de la quantité de sang absorbée et peut aller jusqu'à 2000 œufs en trois semaines.

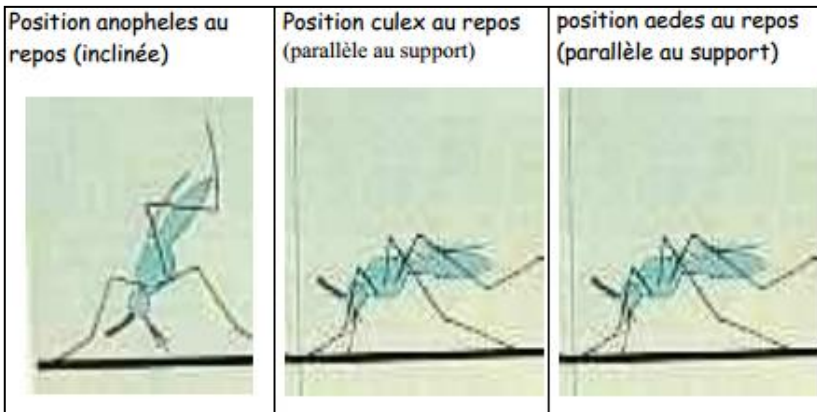


Figure 10 : Posture de repos de trois espèces de moustiques (<http://guillos.fr/upload/actualites/biologie%20moustiques.pdf>)

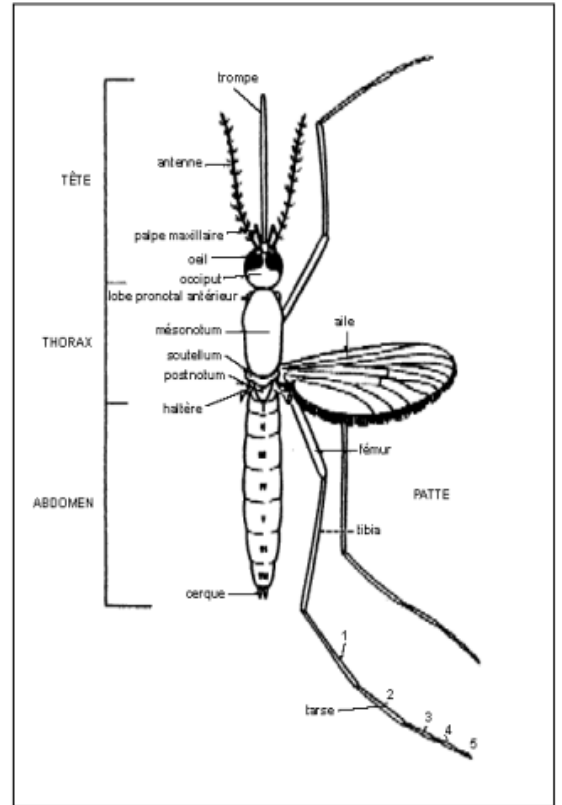


Figure 11 : Anatomie d'un *Aedes* adulte (<http://guillos.fr/upload/actualites/biologie%20moustiques.pdf>)



A



B

Figure 12 : Formes adultes d'*A. aegypti* (A) et d'*A. albopictus* (B)

A : https://www.vectorbase.org/sites/default/files/ftp/a_aegypti_0.png

B : <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b6/CDC-Gathany-Aedes-albopictus-1.jpg>

2.3 HABITAT ET MODE DE VIE

2.3.1 *Aedes albopictus*

A l'origine présent dans les forêts d'Asie du Sud-Est où il vivait aux dépens d'animaux sauvages, son champ d'action n'a cessé de s'étendre du fait de plusieurs facteurs [Paupy C *et al.*, 2009]:

- Il possède une grande faculté d'adaptation. Son habitat a en effet été transformé par les contacts avec l'homme et les animaux domestiques. Il a alors quitté la forêt et s'est acclimaté au milieu urbain où il prospère, même en milieu densément peuplé.
- Bien que n'évoluant que dans un rayon de 400 à 600m au cours de sa vie, son extension géographique est assurée par les déplacements humains du fait de voyages ou par le fret. Ainsi son introduction en Italie est imputée à une importation de pneus usagés en provenance des USA [Cavrini F *et al.*, 2009]. Ceux-ci, avec les pousses de « *Lucky Bamboo* » (*Dracaena sanderiana*), sont considérés comme les principaux moyens d'importation de CHIKV [Medlock JM *et al.*, 2012], du fait de la présence d'eau.
- Un taux de croissance supérieur et une meilleure résistance aux conditions environnementales dans les régions où il coexiste avec un autre moustique permet à *A. albopictus* de devenir rapidement prédominant et d'éliminer le premier. Que ce soit *A. aegypti* ou, comme en Italie, *Culex Pipiens*.
- *A. albopictus* tolère des températures allant jusque -5°C, ses œufs pouvant alors entrer en dormance. Il peut ainsi coloniser des zones inaccessibles à *A. aegypti*, en particulier dans les pays tempérés.

Pour toutes ces raisons, et du fait de l'adaptation du virus à ce vecteur par mutation de *E2*, *A. albopictus* est devenu aujourd'hui un vecteur majeur de CHIKV et a même supplanté *A. aegypti* dans ses habitats traditionnels comme l'Afrique. Devenu anthropogénique, il est dorénavant présent aussi bien dans les régions urbaines que rurales et ce sur tous les continents : en Asie, en Afrique, en Amérique du Nord et du Sud, en Australie et enfin en Europe où il colonise le rivage méditerranéen de l'Espagne à la Grèce [Medlock JM *et al.*, 2012]. Il est même présent aux Pays-Bas.

Au « quotidien », bien qu'il soit parfois observé à l'intérieur des habitations, *A. albopictus* est généralement considéré comme exophile ou exophage. C'est un moustique opportuniste dont la femelle pique, surtout le soir au coucher du soleil, un large spectre d'hôtes. Cette dernière caractéristique permet le passage à l'homme d'un agent de zoonose [Niebylski M *et al.*, 1994]. En effet, *A. albopictus* peut transmettre 24 autres arbovirus appartenant à différentes familles ainsi que des filaires. Cependant il reste pour le moment un vecteur important seulement pour CHIKV et le virus de la Dengue [Medlock JM *et al.*, 2012].

2.3.2 *Aedes aegypti*

Il reste le vecteur principal de CHIKV en dehors du milieu sylvestre. Cependant, bien que plus limité dans son extension qu'*A. albopictus* de par ses exigences en température, entre les isothermes 10°C Nord et Sud, il n'en a pas moins connu une extension mondiale et il reste le principal vecteur des virus de la fièvre jaune et de la Dengue. Il est prédominant en Inde et

est associé au cycle urbain en Asie. Pour le moment il est présent à Madère mais les conditions climatiques devraient lui permettre de s'établir dans le Sud de l'Europe dans un avenir proche. Adapté au milieu urbain, il privilégie lui aussi le sang humain. Son rayon d'évolution, de 100m, est plus limité que celui d'*A. albopictus* mais son extension est, comme pour ce dernier, liée aux voyages et au commerce international [Scott TW, Takken W, 2012].

2.4 CYCLE DE TRANSMISSION

Un moustique sain est infecté par le virus lorsqu'il pique et consomme le sang d'un animal infecté et virémique. Cette phase virémique infectieuse commence chez l'homme 2 à 3 jours avant les symptômes et se termine normalement 5 à 6 jours après leur apparition. C'est donc pendant cette période qu'il est important d'éviter de nouvelles piqûres pour lutter contre une épidémie. La période séparant la piqûre infectante et l'apparition de la virémie est dite d'incubation intrinsèque (**figure 13**)

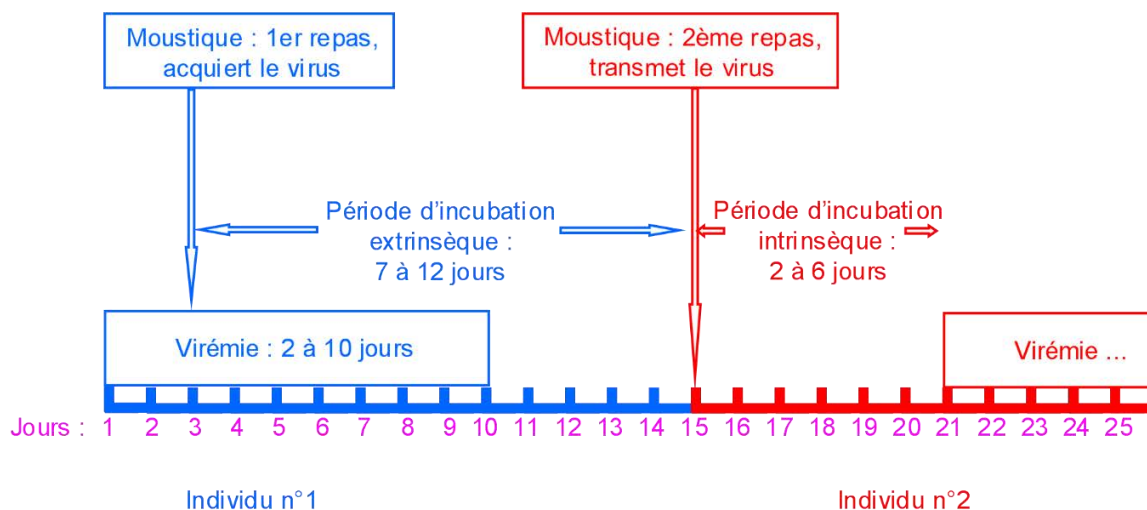


Figure 13 : Chronologie d'un cycle de transmission de CHIKV

Son repas effectué, le moustique ne devient contaminant qu'en 7 à 12 jours, le temps nécessaire à la réplication intestinale du virus et à son essaimage aux glandes salivaires ; c'est la période d'incubation extrinsèque (**figure 13**). Une fois infectée, la femelle *Aedes* le restera toute sa vie et peut transmettre le virus à sa descendance par voie trans-ovarienne.

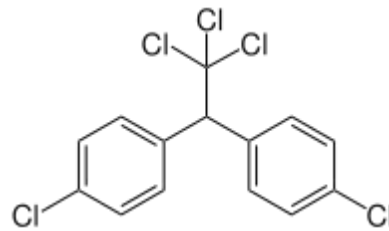
2.5 LUTTE ANTIVECTORIELLE

En l'absence de vaccin et de traitement antiviral, la lutte antivectorielle constitue le seul moyen de réguler l'importance des épidémies et l'extension du chikungunya. Les grands axes de la lutte antivectorielle peuvent être résumés en quelques points : utilisation raisonnée d'insecticides et participation communautaire et mobilisation sociale, aussi bien pour la mise en place de programmes de démoustication généralisée que pour la protection individuelle de tout un chacun.

2.5.1 Utilisation d'insecticides

Historiquement, une vaste campagne d'éradication d'*A. aegypti* a été lancée dans les Amériques en 1947 et a été poursuivie une trentaine d'années durant dans le cadre de la lutte contre la dengue. Basée au départ sur l'emploi massif du DDT, elle donna des résultats spectaculaires puisque le vecteur fut éliminé de seize pays d'Amérique centrale et du Sud, sans toutefois disparaître des îles des Caraïbes. Les épidémies de fièvre jaune cessèrent et l'émergence de la dengue en tant que problème de santé publique dans les Amériques fut retardée de vingt-cinq ans.

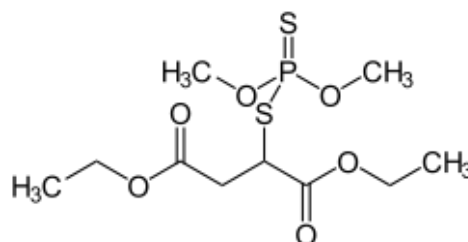
- **Le DDT, ou dichlorodiphényltrichloroéthane**



C'est un produit organochloré qui possède une action insecticide et acaricide. Il agit par blocage des canaux sodiques des neurones d'insecte. Mais il s'avère toxique pour diverses formes de vie (oiseaux, poissons, amphibiens) et biopersistant. Il se concentre dans des tissus adipeux, se bioamplifiant le long de la chaîne alimentaire et atteignant sa plus haute concentration chez les prédateurs en fin de chaîne alimentaire, comme les rapaces ou les humains chez qui il pourrait avoir des effets perturbateurs endocriniens notamment. L'usage du DDT finira par être partiellement interdit dans les années 70. *A. aegypti* recolonise alors progressivement en quelques années toutes les zones assainies en présentant des mutations le rendant résistant non seulement au DDT, par modification de la cible de ce produit au niveau du système nerveux central des moustiques, mais aussi aux pyréthrinoïdes, famille de composés agissant sur la même cible. Ces mutations, appelées *kdr* (« knock down resistance »), ont été détectées dès la fin des années 80 à Puerto Rico. Héritée de la pression de sélection engendrée par l'usage intensif du DDT, cette résistance a sans doute été exacerbée par l'utilisation intensive des pyréthrinoïdes en hygiène domestique.

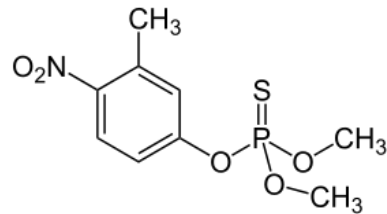
Depuis plusieurs décennies les insecticides suivants sont utilisés en remplacement du DDT. Ils sont répandus en pulvérisations spatiales grâce à des équipements spéciaux constitués de pulvérisateurs thermiques ou de thermonébulisateurs à froid qui permettent la réalisation de pulvérisations de type UBV (Ultra Bas Volume) en générant un nuage de particules de taille inférieure à 50µm.

- **Le fénitrothion** (Paluthion®, Fénitrothion 550®, Métathion®)



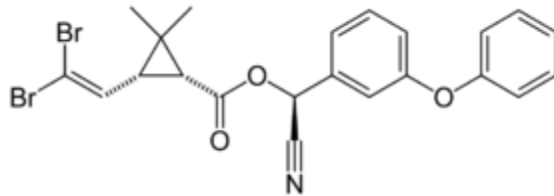
C'est un organophosphoré adulticide agissant par contact et bloquant le site esterasique de l'acétylcholinestérase. C'est une molécule peu persistante dans le sol et l'eau mais sa toxicité est élevée pour les oiseaux et les invertébrés aquatiques. Par contre la toxicité aigüe pour les mammifères reste faible (Marcoux E., 2006)

- **Le malathion**



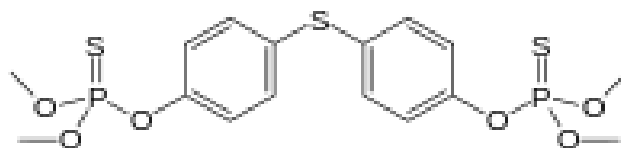
C'est un organophosphoré adulticide neurotoxique parasymphomimétique. Il se lie irréversiblement à la cholinestérase. Sa toxicité humaine est relativement faible, c'est un produit peu persistant dans le sol selon l'ANSES, mais il est très écotoxique notamment pour les organismes aquatiques, les abeilles et les oiseaux et son principal produit de décomposition, le malaaxon, est très toxique. Il est pour ces raisons interdit d'usage dans l'Union européenne, dont la France, depuis le 1er décembre 2008. En Guyane, son utilisation a été autorisée cet été 2014 dans le cadre d'une dérogation provisoire mais la controverse à l'égard de cette utilisation a été telle que l'usage en a finalement été interrompu.

- **La deltaméthrine** (Butox®, K-othrine®)



Il s'agit d'un insecticide adulticide neurotoxique de la famille des pyréthriinoïdes agissant au niveau des canaux à sodium des neurones des moustiques. Peu persistante dans le sol et l'eau, elle s'adsorbe très rapidement sur le sol. Elle présente une faible toxicité pour les oiseaux mais une toxicité aigüe relativement importante pour les mammifères. Caractérisée par son large spectre d'activités sur les insectes nuisibles, son utilisation est désormais compromise par l'apparition de résistances croisées avec le DDT.

- **Le téméphos** (Abate500®, Biothion®)



C'est un insecticide organophosphoré larvicide qui agit par contact en occupant le site esterasique de l'acétylcholinestérase. Cette molécule présente une toxicité importante vis-à-vis des oiseaux et des invertébrés aquatiques tandis qu'elle reste faible pour les

mammifères. Les traitements par cette molécule sont en principe limités aux gîtes larvaires ne pouvant être détruits mécaniquement. Par ailleurs, il a été constaté dès 1987 une résistance des larves à ce produit qui n'a depuis cessé d'empirer.

- ***Bacillus thuringiensis var. israelensis* (Bti, Vectobac®)**

C'est un bacille à Gram + aérobic et sporulé, qui synthétise et excrète lors de la sporulation des cristaux formés de prototoxines protéiniques inactives (dites toxines Bt). Il en existe plus de 200 différentes. Une fois ingérées par les moustiques et soumises aux conditions de pH et de composition enzymatique présentes dans tube digestif des insectes, les prototoxines sont transformées en toxines actives qui se fixent sur des récepteurs spécifiques situés sur des cellules en brosse de l'épithélium intestinal, entraînant leur lyse et la mort de l'individu. La bactérie et sa toxine sont considérées comme des insecticides biologiques quasiment dénués de toxicité pour les mammifères. Sont utilisées les spores bactériennes et la protéine cryopurifiées ou des plantes (coton) génétiquement modifiées avec le gène de (Bt).

La thuringiensine (ou beta-exotoxine ou Thu) est une toxine thermostable, de petite taille. C'est une adénine nucléoside oligosaccharidique sécrétée par *Bacillus thuringiensis*. Elle possède une activité insecticide mais est toxique pour les mammifères et son usage n'est pas recommandé.

S'il a été établi sans ambiguïté que les pulvérisations spatiales, bien appliquées, peuvent avoir un excellent impact sur les populations d'*A. aegypti* [Pant et al., 1971, 1974 ; Phanthumachinda et al., 1974 ; Wirat et al., 1982], l'efficacité de ces traitements n'est pas seulement conditionnée par la nature des produits utilisés. Elle est aussi fortement dépendante des conditions de leur mise en œuvre.

Ainsi plusieurs facteurs sont à considérer :

- **Nombre de traitements successifs et intervalle entre chaque traitement**
- **Dosages des insecticides utilisés**
- **Statut de la résistance aux insecticides**
- **Type d'habitat**
- **Rémanence dans l'environnement et toxicité pour les mammifères et les insectes utiles**

Au final, l'utilisation massive d'insecticides en pulvérisations spatiales se révèle une solution à l'efficacité limitée et aux conditions de mise en œuvre délicates à ajuster. Ils montrent par ailleurs souvent une toxicité et une persistance dans l'environnement qui conduisent le plus souvent à en limiter, voire abandonner, l'usage.

2.5.2 Moyens de lutte communautaire

Aussi l'utilisation d'insecticides doit-elle être raisonnée et complétée voire remplacée par d'autres mesures qui impliquent une forte participation communautaire pour une meilleure lutte antivectorielle. Les moyens de lutte mécanique consistent en la recherche et la destruction des gîtes larvaires en particulier avec des appareils générateurs de vapeur d'eau. Cette destruction exhaustive est compliquée par la biologie d'*A. aegypti* dont les larves

peuvent occuper des gîtes facilement repérables (pneus, récipients abandonnés, « pots de fleurs »...) mais aussi des gîtes moins accessibles comme les creux d'arbres. Des comportements doivent donc être adoptés par les autorités mais aussi par la population afin de limiter les eaux stagnantes qui sont les lieux de ponte :

- recouvrir les réservoirs d'eau à ciel ouvert, chlorer les piscines,
- vider une fois par semaine les coupes, vases ou seaux et brosser l'endroit où se trouvait l'eau stagnante (du fait de la résistance des œufs à la dessiccation) puis les retourner s'ils ne sont plus utilisés,
- Vérifier le bon écoulement des gouttières,
- Supprimer les amas de débris et/ou les mettre à l'abri de la pluie,
- De façon générale, éviter les eaux stagnantes !

2.5.3 Protection individuelle

Si les mesures précédemment évoquées ont un impact certain sur les populations d'*Aedes*, elles ne permettent pas de débarrasser l'environnement de tous les moustiques. D'où l'importance de la protection individuelle. Elle se situe à deux niveaux : prévention de l'individu sain pour ne pas être piqué et protection du malade virémique pour qu'il ne soit pas une source de contamination pour le moustique et ainsi limiter la propagation de l'infection. Cette protection met en jeu des moyens physiques associés ou non à des moyens chimiques

Concernant la protection physique, le port de vêtements longs, enveloppants, qui peuvent être imprégnés d'insecticides (perméthrine en spray, par exemple, car le moustique peut piquer à travers un tissu léger) et de chaussures fermées constitue déjà à lui seul un excellent moyen de protection. On privilégiera les couleurs claires ou pastel, les couleurs plus foncées attirant les moustiques. Les *Aedes* piquant surtout en fin de journée, il est important de respecter ces mesures durant cette période. Par ailleurs, si les moustiquaires sont d'un intérêt limité pour la protection d'adultes actifs hors de leur domicile aux heures où sévissent le plus les *Aedes*, elles sont très indiquées dans la protection des nourrissons et des malades alités.

La protection chimique à l'intérieur des habitations consiste en l'utilisation d'insecticides ou, mieux, la pose de grillages aux portes et fenêtres ainsi que l'installation de climatiseurs. Les spirales insecticides sont utiles à l'extérieur. Pour les individus, l'utilisation de répulsifs est recommandée. Il en existe plusieurs formulations.

2.5.4 Une nouvelle perspective ?

Une nouvelle voie de stratégie de lutte antivectorielle a récemment vu le jour. Elle consiste en l'infection de moustiques par une bactérie du genre *Wolbachia*. Ces bactéries sont des parasites naturels des arthropodes (et de nématodes) très communs dans la biosphère. Il a en effet été démontré que des souches de *Wolbachia pipientis* bloquent l'infection par CHIKV chez *A. aegypti* [van den Hurk AF *et al.*, 2012]. D'autre part, la présence de moustiques infectés au sein d'une population en réduit le nombre soit en limitant la reproduction soit en éliminant les sujets âgés.

3 PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOGENICITE

La physiopathologie du chikungunya est assez mal connue et les données obtenues proviennent surtout d'observations cliniques. Cependant des modèles animaux ont été développés et permettent de mieux la comprendre.

3.1 MODELES ANIMAUX

3.1.1 Souris

La souris CD1, après inoculation de CHIKV, présente une virémie élevée et les symptômes miment ceux de l'infection humaine avec perte d'équilibre, marche difficile, parésies des membres postérieurs, lésions cutanées et des atteintes létales du SNC comme chez les nouveau-nés humains. L'infection est, comme chez l'homme, fortement contrôlée par un système antiviral pour le moment mal défini.

Chez la souris nouveau-née, l'infection du SNC est particulièrement sévère et occasionne d'importantes lésions. La réplication virale y est faible mais elle occasionne une forte réaction immunitaire innée et inflammatoire délétère pour les cellules nerveuses.

Du fait de la sensibilité de CHIKV aux interférons (IFN) de type I, une souris (IFN α/β R +/-), hétérozygote déficiente pour un des allèles du récepteur des IFN- α et - β , présente une infection similaire à celle de l'homme. Les souris (IFN α/β R -/-), homozygotes doublement déficientes pour cet allèle, présentent quant à elles une infection beaucoup plus sévère avec des atteintes articulaires importantes [Gardner CL *et al.*, 2012]. Ces modèles murins permettent d'envisager des études d'activité d'antiviraux, d'anticorps neutralisants et de vaccins [Kam Y-W *et al.*, 2009].

3.1.2 Primates

CHIKV a été isolé à partir de plusieurs espèces de singe, animal considéré comme un hôte naturel de l'infection. Elle est souvent chez eux peu ou pas symptomatique. Cependant, les singes *Cynomolgus* y sont très sensibles et, après une inoculation de 10³ Unités Formant Plaques en culture cellulaire (PFU) de CHIKV provenant de l'épidémie de La Réunion, soit la quantité présente dans la salive de moustique, ils développent une maladie dont le cours est superposable à celui observé chez l'homme [Labadie K *et al.*, 2010]. L'ARN est présent dans le sang dès le lendemain de l'infection, associé à une fièvre élevée qui dure une semaine. Les animaux présentent une éruption morbilliforme et parfois des gingivorragies. Une inoculation de 10⁸ PFU se traduit par des infections graves avec des méningoencéphalites mortelles. Les atteintes articulaires sont observées uniquement avec des inoculums à des titres élevés. L'infection est associée à une atteinte hépatique (ASAT et ALAT élevées) et une leucopénie. L'examen histologique des tissus montre dans les tissus lymphoïdes et le foie une infiltration de cellules mononucléées où les macrophages prédominent. Celle-ci est moins importante dans les muscles et les articulations. L'ARN viral est détecté dans les tissus jusqu'à 3 mois après l'infection. Les macrophages apparaissent comme un élément essentiel dans le déroulement de l'infection.

Des primates ont été utilisés pour les études d'interaction du virus et de l'hôte ainsi que pour l'évaluation de médicaments ou de vaccins. Les virus inactivés induisent une protection qui n'est pas spécifique de souche et ils pourraient être utilisés pour élaborer des vaccins.

3.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION HUMAINE

3.2.1 Inoculation

La piqûre du moustique entraîne l'injection du virus avec la salive. Localement, les seules cellules permissives chez l'homme sont les fibroblastes du derme [Couderc T, Lecuit M. 2009] ainsi que les macrophages où le virus se réplique malgré les réactions locales d'immunité non spécifique (IFN- α , TNF- α) sous l'action du *Toll-like Receptor* TLR3. Les réactions d'immunité locale pourraient être diminuées par les immunomodulateurs présents dans la salive du moustique. A partir des fibroblastes du derme, le virus se dissémine par voie lymphatique puis sanguine et gagne les organes cibles.

3.2.2 Virémie

L'essaimage de CHIKV pourrait être assuré par des interactions avec les cellules de Langherans ou les cellules dendritiques qui assureraient son transport vers les formations lymphoïdes. La réplication virale locale entraîne un drainage lymphatique et le déversement des virions dans la circulation sanguine. Ceux-ci peuvent alors atteindre leurs organes cibles. La réplication dans des sites secondaires comme les cellules de Küpfer entraîne une virémie très élevée (jusqu'à $3,3 \cdot 10^9$ copies d'ARN/mL). Elle dure de 2 à 10 jours et disparaît avant l'apparition des anticorps. La production de cytokines, et en particulier d'IFN- α , à un taux élevé (CHIKV est un puissant inducteur de production des IFN-I auxquels le virus est très sensible) pourrait être responsable de la baisse de la virémie et de la fièvre élevée. Cette production revient à la normale après l'élimination du virus et la disparition de la fièvre [Kam Y-W *et al.*, 2009].

L'infection des plaquettes et des cellules endothéliales pourrait être responsable de la thrombopénie et de la micro-vascularite décrites au cours des infections à CHIKV. Mais l'infection des cellules endothéliales varie avec les tissus concernés. Ainsi les cellules dérivées de la moelle osseuse sont touchées alors que ce n'est pas le cas de celles dérivées de la corde neuronale ou du cordon ombilical. Les cellules immunitaires (lymphocytes, dendrocytes, monocytes) ne sont pas sensibles à l'infection. Les macrophages sont infectés mais présentent une faible efficacité de réplication. Malgré ces résultats obtenus chez la souris, l'étude de l'infection chez les primates laisse à penser que les macrophages pourraient cependant jouer un rôle important dans l'infection et son évolution chronique [Sourisseau M *et al.*, 2007].

3.2.3 Organes cibles

- **Articulations :** Il n'existe pas de modèle animal reproduisant les atteintes inflammatoires articulaires chroniques de l'Homme. Chez ce dernier, un phénomène inflammatoire intense au sein des articulations entraîne une destruction tissulaire, conséquence d'une

concentration locale importante de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) et d'une séquestration de macrophages et de médiateurs pro-inflammatoires solubles. Dans la phase aiguë de la maladie, le virus se réplique activement dans les fibroblastes des articulations, des muscles et des insertions tendineuses [Kam Y-W *et al.*, 2009]. Cependant, le mécanisme des arthralgies reste inconnu [Pardigon N. 2009]. CHIKV pourrait persister au sein des macrophages sans que l'on puisse établir de lien entre cette présence et les phénomènes inflammatoires [Dupuis-Maguiraga L *et al.*, 2012]. Les cytokines semblent jouer un rôle important dans le déroulement de la maladie et la survenue de séquelles. En particulier des expressions de IL-1 β , IL-6 et RANTES sont associées à une sévérité des symptômes et permettraient de définir les patients à mauvais pronostic [Ng LFP *et al.*, 2009].

- **Système nerveux central (SNC) :** CHIKV infecte le SNC, se réplique dans le cerveau de la souris et, *in vitro*, dans les cellules gliales, les astrocytes et les neurones [Das T *et al.*, 2010]. Un abaissement du seuil de la barrière hémato-encéphalique, provoqué par les cytokines inflammatoires tel que décrit pour le West-Nile Virus, permettrait l'infection du SNC. Comme chez le singe, le virus infecterait les plexus choroïdes, les leptoméniges et les cellules épendymaires, entraînant la synthèse locale d'IgM présentes dans le LCR. Dans la plupart des cas, le parenchyme n'est pas altéré, ce qui est confirmé par l'IRM. Une atteinte cérébrale, réversible, serait la conséquence de cette réplication locale. Cependant, à partir de ces foyers, une réplication neuronale est possible avec le développement d'une encéphalite accompagnée d'anomalies de la substance blanche et des images de démyélinisation à l'IRM. L'infection du SNC entraîne une production importante d'INF-I ainsi que l'activation de la synthèse des molécules pro-inflammatoires (NO^{*}, TNF- α , cytokines, ...) qui ont indirectement une action neurotoxique. Le pouvoir pro-apoptotique de ces dernières s'oppose à l'action anti-apoptotique de CHIKV. Ces phénomènes peuvent avoir des conséquences dommageables pour les neurones et les cellules souches [Wauquier N *et al.*, 2011].
- **Autres organes :** les mécanismes mis en jeu dans les atteintes des autres organes sont mal connus. Lors des atteintes musculaires, des antigènes viraux sont présents uniquement dans les cellules souches (cellules satellites) [Pardigon N. 2009]. Le foie est atteint, sans doute du fait d'une réplication virale dans les cellules de Küpfer.
- **Barrière placentaire :** Lors de l'infection de la femme enceinte, le fœtus n'est contaminé qu'exceptionnellement, le placenta faisant barrière à CHIKV. Les contaminations observées chez les nouveau-nés sont donc, dans la quasi-totalité des cas, des infections de la période périnatale, entre 4 jours avant et un jour après l'accouchement. [Couderc T, Lecuit M. 2009]

3.2.4 Persistance après infection

Les Alphavirus persistent dans l'organisme après une infection malgré la forte réponse immunitaire. Chez le macaque, CHIKV peut ainsi être isolé à partir du foie et de la rate plus de 3 mois après une infection. Cette persistance dans les sanctuaires est mal comprise et pourrait être liée à un contrôle de la production d'IFN-I. Il en va de même des manifestations articulaires chroniques liées à la persistance virale décrite pour d'autres Alphavirus et qui pourraient être, pour CHIKV, liées à la mise en jeu de plusieurs phénomènes tels qu'un

échappement à la réponse immunitaire, une production virale continue, une réponse inflammatoire non contrôlée et peut-être une réaction auto-immune. La persistance du virus dans les cellules musculaires souches serait responsable de myalgies chroniques et le petit nombre de cellules CD8⁺ présentes pourrait expliquer un échappement au système immunitaire permettant cette persistance.

3.2.5 Immunité

Au cours de l'infection, la réaction immunitaire innée est très forte. L'immunité humorale assure la synthèse d'anticorps neutralisants. Par contre l'immunité cellulaire est mal connue.

- **Immunité innée :** une forte réponse de l'immunité innée à l'infection par CHIKV est indispensable pour le contrôle de l'infection. En plus de la sécrétion d'IFN-I mais aussi d'IFN- γ , de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires sont produites [Wauquier N *et al.*, 2011]. Les IFN- γ , IL-4, IL-7 et IL-12p40 assurent l'installation de l'immunité cellulaire spécifique et induisent la production de lymphocytes CD8⁺. Dans les deux premiers jours de l'infection, la production de cellules CD3⁺ et CD4⁺ est freinée et la lymphopénie pourrait être liée à une apoptose des cellules CD4⁺. Le taux de lymphocytes revient cependant rapidement à la normale, permettant la production d'anticorps [Wauquier N *et al.*, 2011].
- **Immunité spécifique :** les anticorps sériques sont neutralisants. Cependant, on ne sait pas s'il peut exister des variants du virus qui échapperaient à ces systèmes de défense de l'organisme. Après une infection, la réponse immunitaire se traduit par l'élimination du virus du sang, et la résistance à toute surinfection. Il est vraisemblable que le virus persiste dans l'organisme et qu'il se multiplie faiblement dans des sites isolés comme les articulations et les muscles, continuant à entretenir une inflammation locale sans qu'une virémie soit observée. Les IgM apparaissent à la fin de la phase aiguë de la maladie. Les IgG apparaissent après l'élimination du virus. Les épitopes correspondant aux anticorps neutralisants ne sont pour le moment pas identifiés chez l'homme. La présence d'anticorps facilitants n'est pas démontrée pour CHIKV, contrairement à ce qui est observé avec RRV par exemple.

4 TABLEAU CLINIQUE DE CHIKUNGUNYA

A priori bénin dans sa forme classique, malgré des manifestations bruyantes, et guérissant sans séquelles, le chikungunya peut tout de même donner lieu à des formes graves, voire mortelles.

4.1 SYMPTOMATOLOGIE TYPIQUE DE L'ADULTE

4.1.1 Incubation

Après une piqûre contaminante, la période d'incubation dure habituellement de 2 à 6 jours, avec toutefois des extrêmes pouvant aller de 1 à 12 jours. La maladie évolue par la suite en deux phases : une première, aiguë, avec, dans les 10 premiers jours, des symptômes dominés par une fièvre élevée à laquelle succède, chez certains patients, une phase chronique dominée par des arthralgies.

4.1.2 Episode aigu

Les symptômes apparaissent brutalement avec une fièvre élevée, supérieure à 39°C, des frissons, une raideur ainsi qu'une éruption cutanée.

Les arthralgies, observées chez 90% des patients, sont souvent polyarticulaires et asymétriques. Elles touchent les genoux, les coudes, les chevilles, les poignets et les petites articulations ainsi que les sites de lésions articulaires antérieures à l'infection.

La douleur est intense, particulièrement au réveil, et le patient évite les mouvements autant que possible, ce qui lui confère un aspect caractéristique, rigide et penché en avant quand il marche. Les articulations peuvent être gonflées mais sans collection liquidienne [Rajapakse S *et al.*, 2010]. Des paresthésies cutanées en regard des articulations atteintes sont parfois décrites. Des douleurs musculaires peuvent aussi être associées. Dans les formes simples, les douleurs articulaires disparaissent rapidement.

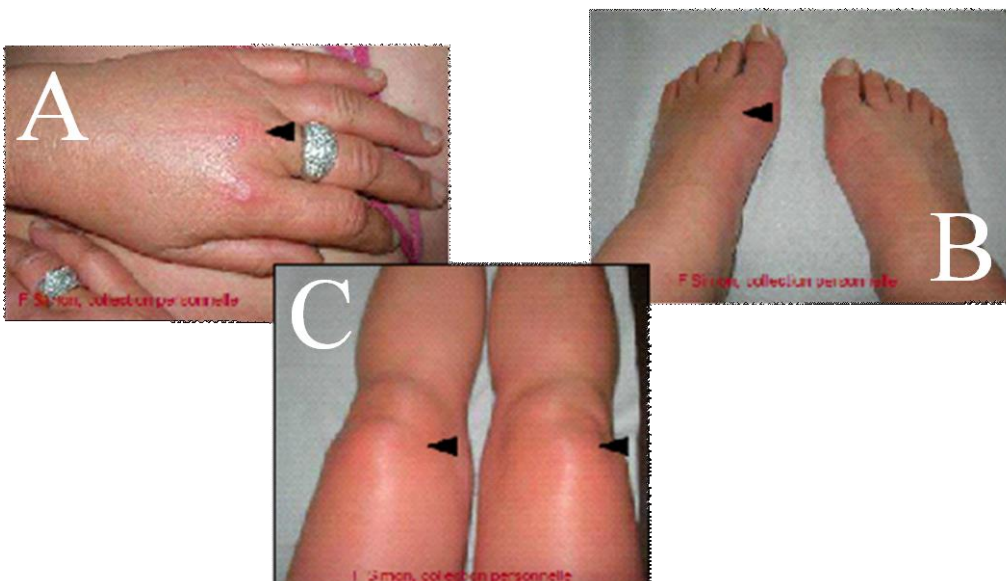


Figure 14 : Aspect de différentes atteintes articulaires [Simon F *et al.*, 2007]

A : Métacarpo-phalangienne,

B : Metatorso-digitale,

C : Fémoro-tibiale.

Les manifestations cutanées, bien que caractéristiques, ne sont présentes que dans 1 cas sur 2. Elles débutent par une rougeur précoce de la face et du cou, puis apparaît une éruption morbilliforme qui évolue vers des lésions prurigineuses maculo-papulaires ou maculaires qui s'étendent au thorax et parfois aux membres. Cette éruption peut laisser une hyperpigmentation résiduelle. Des atteintes muqueuses peuvent être observées avec des ulcères ou une stomatite.



Figure 15 : Hyperpigmentation résiduelle persistante [Debabrata B, Sudip Kumar G. 2010]



Figure 16 : Eruption morbilliforme typique de la phase aigüe [Debabrata B, Sudip Kumar G. 2010]

D'autres signes peuvent être présents, notamment : céphalée, photophobie, nausées, vomissements et troubles digestifs. Chez environ 1 patient sur 10, un syndrome hémorragique limité, peut être observé. Il est très rarement sévère, avec signe du tourniquet positif, des pétéchies ou des hémorragies sublinguales. Un œdème des extrémités peut être présent.

4.1.3 Evolution

Chez l'adulte, la maladie est en règle générale bénigne. Classiquement, la fièvre régresse après 7 à 10 jours et les arthralgies diminuent. La guérison se fait souvent sans séquelles bien que la convalescence puisse durer plusieurs semaines et puisse être ponctuée d'une asthénie, d'une anorexie et d'une perte de poids. Cependant, chez quelques patients, les arthralgies peuvent persister des années, se manifestant sous la forme d'une difficulté pour s'asseoir, s'allonger, se tenir droit et marcher. Une reprise de la fièvre peut par ailleurs être observée après 3 semaines, accompagnée de signes respiratoires ou cardio-vasculaires, en général sur terrain débilisé.

Jusqu'aux épidémies survenues à la Réunion et en Inde, la maladie n'était pas considérée comme mortelle. Les décès, qui peuvent cependant atteindre 5% des cas, surviennent chez l'adulte soit lors de formes inhabituelles, soit sur terrain débilisé. Ils sont

associés au grand âge (> 65 ans), à l'existence de pathologies sous-jacentes et à la consommation d'alcool [Rajapakse S *et al.*, 2010]. Les principales causes de décès sont : défaillance cardiaque ou hépatique, encéphalite ou méningo-encéphalite, dermatose bulleuse, myocardite ou péricardite.

Une enquête menée à La Réunion 2 ans après l'épidémie a montré que les séquelles portaient surtout sur les douleurs musculaires et osseuses. Elles peuvent cela dit aussi être d'ordre neurologique (céphalées, troubles du sommeil, de la mémoire, altération de l'humeur) avec des troubles neurosensitifs (vision et audition) et des asthénies [Gérardin P *et al.*, 2011].

L'enquête sérologique menée à La Réunion peu après l'épidémie a conclu que la prévalence des formes asymptomatiques serait d'environ 16% [Gérardin P *et al.*, 2008]. A la différence de la plupart des autres arboviroses, le chikungunya est donc associé, dans la grande majorité des cas, à des formes cliniques.

4.2 FORMES CLINIQUES

4.2.1 Atteintes articulaires chroniques

Les arthralgies concernent pratiquement tous les patients au cours de la phase aiguë et constituent la manifestation la plus importante de la maladie. Quand elles évoluent vers des atteintes chroniques, ces douleurs peuvent durer des mois, voire des années. Cette persistance est liée à un âge supérieur à 45 ans, à des antécédents d'ostéoarthrite, à une hypertension ainsi qu'à la sévérité des symptômes [Sissoko D *et al.*, 2009]. Dans plus de 80% des cas, des polyarthrites sont observées et, dans les autres cas, des oligoarthrites touchant 4 articulations ou moins. Des syndromes de type polyarthrite rhumatoïde sont décrits survenant chez des patients indemnes de toute atteinte articulaire avant l'infection par CHIKV. Les signes sont en faveur d'arthrites chroniques érosives inflammatoires. La radiographie montre des atteintes de téno-synovites et des enthésopathies. Par contre, aucune érosion des cartilages ou des os n'est observée, ce qui diffère des atteintes causées par la polyarthrite rhumatoïde auto-immune. Le chikungunya peut se traduire par des myalgies chroniques, parfois observées [Jaffar-Bandjee MC *et al.*, 2009].

4.2.2 Manifestations neurologiques de l'adulte

Peu fréquentes, ces atteintes peuvent néanmoins présenter des formes graves pouvant conduire au décès du patient. Ainsi, chez l'adulte, les atteintes neurologiques apparaissent précocement et se traduisent par une encéphalite, une méningo-encéphalite, une encéphalomyéloradiculite, des crises épileptiques, un syndrome cérébelleux ou un AVC. Elles sont presque toujours associées à des troubles du comportement et de la conscience, des céphalées et des parésies et paralysies [Arpino C *et al.*, 2009 ; Rampal *et al.*, 2007]. Des troubles neurosensoriels sont également observés : troubles visuels (vision brouillée), auditifs, sensitifs... Dans le LCR, on observe une hyperprotéinorrhachie, une glycorrachie normale et une pleïocytose. L'EEG montre des ondes lentes avec des activités épileptiformes. L'imagerie présente des anomalies non spécifiques et l'IRM est normale dans plus de la moitié des cas [Tournebize P *et al.*, 2009].

4.2.3 Atteintes oculaires

Les tableaux sont variés avec vision brouillée, baisse de l'acuité visuelle, altération de la vision des couleurs, altération du champ visuel. Si les rétinites, iridocyclites ou uvéites régressent en général complètement, il en va différemment des névrites optiques, névrites rétrobulbaires et neurorétinites qui peuvent laisser des séquelles visuelles, voire aboutir à une cécité [Rajapakse S *et al.*, 2010 ; Rampal *et al.*, 2007].

4.2.4 Manifestations cutanées et muqueuses

En sus de l'éruption caractéristique, des ulcères interdigitaux ont été décrits. Les atteintes bulleuses sont rarement observées et uniquement chez le nourrisson [Rajapakse S *et al.*, 2010]. Des atteintes muqueuses peuvent survenir avec des ulcérations buccales ou une stomatite. Les manifestations hémorragiques sont en général discrètes avec des ecchymoses sublinguales [Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. 2012].

4.2.5 Autres atteintes

Les atteintes cardiaques sont peu nombreuses mais pourraient prédisposer à une cardiomyopathie dilatée tardive. Elles consistent surtout en défaillances cardiaques, arythmies, myocardites et péricardites mais sont le plus souvent liées à des lésions préexistantes.

De rares hépatites fulminantes ont été décrites, sinon les atteintes hépatiques se limitent le plus souvent à une élévation du titre des enzymes hépatiques.

Quelques cas d'insuffisance rénale aigüe ont été rapportés, souvent sur des lésions rénales antérieures. Autrement, les atteintes rénales et électrolytiques couramment observées sont en général bénignes.

Enfin, des atteintes variées sont également décrites (pancréatites, vascularites, atteinte des différents organes, syndromes hémorragiques...) mais leur mise en relation avec l'infection est délicate du fait, souvent, d'un petit nombre de cas [Rajapakse S *et al.*, 2010].

4.3 CHIKUNGUNYA ET GROSSESSE

L'infection du fœtus avant la 22^{ème} semaine, liée à des virémies de la mère, est exceptionnelle et entraîne un risque de mort *in-utero*. Mais la transmission du virus au nouveau-né est observée dans le peripartum avec un risque élevé (près de 50%) quand la mère a été infectée 2 à 4 jours avant l'accouchement. Cette transmission, vraisemblablement par contact entre le sang maternel et le sang fœtal au moment du travail, ne peut être prévenue par aucune mesure comme la césarienne [Couderc T, Lecuit M. 2009]. Le bébé est asymptomatique à la naissance mais présente, 4 à 7 jours après, une atteinte sévère avec une fièvre élevée, un refus de téter, un exanthème ressemblant à une rubéole ou une roséole infantile, souvent une érythrodermie suivie d'une desquamation ainsi que des œdèmes douloureux des extrémités (articulations distales). Les complications hémorragiques (pétéchies, épistaxis, gingivorragies) ou neurologiques sont les plus graves. Des formes très sévères avec sepsis néonatal sont décrites. Une encéphalopathie néonatale se développe dans 1 cas sur 2. Pathognomonique du chikungunya, elle se caractérise par des apnées, des

convulsions et une léthargie. L'IRM montre un œdème cytotoxique par ischémie parenchymateuse. L'évolution peut se faire vers une atrophie sous-corticale prédictive d'un retard psychomoteur et d'une paralysie corticale. Près de 4 enfants atteints sur 10 présentent des séquelles [Gérardin P. 2010].

4.4 MALADIE DE L'ENFANT

Chez le petit enfant les atteintes sont parfois atypiques. Avant 6 mois, les lésions bulleuses, parfois étendues, peuvent nécessiter une hospitalisation. Sinon les symptômes de l'enfant sont ceux de l'adulte, avec toutefois une plus grande fréquence d'atteintes neurologiques (encéphalopathies, encéphalites, crises d'épilepsie, syndromes méningitiques), surtout chez les plus jeunes, entraînant des risques de séquelles [Robin S *et al.*, 2008]. Trois syndromes de Guillain-Barré ont été décrits à La Réunion. Les manifestations hémorragiques sont en général limitées et observées surtout chez le nourrisson [Gérardin P. 2010 ; Robin S *et al.*, 2008].



Figure 17 : Exemples d'éruptions cutanées (A et B) et de lésions bulleuses (C) en pédiatrie. (www.chikungunya.fr/article.php?id_article=17)

5 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Plusieurs arbovirus, et en particulier 6 Alphavirus peuvent également provoquer des arthralgies qui peuvent évoluer en arthrite (ONNV, SFV, RRV, SINV, MAYV et BFV) [Ali Ou Alla S, Combe B. 2011]. Aussi le diagnostic clinique de chikungunya ne peut-il être porté qu'après élimination des autres arboviroses, et en particulier de la Dengue. Il est conforté en période d'épidémie. Le laboratoire fournit un diagnostic de certitude [Burt FJ *et al.*, 2012]

Tableau II : Critères de diagnostic de chikungunya [Wauquier N *et al.*, 2011]

<p>Critères cliniques Température > 38.5 Arthralgies sévères, non expliquées par d'autres conditions médicales Erythème de la face et du tronc précoce ; éruption maculo-papuleuse plus tardive (si présents)</p> <p>Critères épidémiologiques Résidence dans une région d'endémie Provenance ou retour d'une de ces régions moins de 15 jours avant le début des symptômes</p> <p>Critères de laboratoire Isolement du virus Présence d'ARN viral par RT-PCR Présence d'IgM spécifiques dans un sérum recueilli en phase aiguë ou de convalescence Titre d'IgG augmenté de plus de 4 fois entre deux sérums à au moins 3 semaines d'intervalle</p>

Les principales infections virales associées à des atteintes articulaires sont :

- **La dengue** : c'est le diagnostic le plus souvent évoqué et les deux maladies, quand elles sont présentes dans le même territoire, sont parfois confondues (**Tableau III**). Cependant, dans le chikungunya la fièvre est de durée limitée et les manifestations cutanées et articulaires sont plus fréquentes [Staples JE *et al.*, 2009 ; Thiboutot MM *et al.*, 2010].
- **La fièvre de Ross River** ou polyarthrite épidémique : bien que proche cliniquement de chikungunya, elle n'est pas présente sur le même territoire et elle est moins fréquente. La maladie est observée en Papouasie-Nouvelle Guinée, en Australie et dans les Iles du Pacifique Sud.
- **La fièvre de Barmah Forest** : les symptômes sont proches de ceux de la précédente avec une éruption plus importante mais avec des arthralgies modérées qui peuvent cependant durer jusqu'à 6 mois. La maladie est présente en Australie.

Le chikungunya peut enfin être confondu, surtout chez un voyageur au retour d'un pays tropical, avec le paludisme, mais ce dernier n'est pas associé à des arthralgies.

Tableau III : Comparaison des aspects cliniques de la dengue et du chikungunya.

(http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Votre_Sante/Veille_sanitaire/Les_champs_de_competences/Chikungunya/Telecharger/Chik_Fiche_info_medecin_-_V1_Dec_2013.pdf, consulté le 11 avril 2015)

Caractéristiques cliniques	Chikungunya	Dengue
Fièvre (température supérieure à 38,9 °)	+++	++
Myalgies	+	++
Arthralgies	+++	+/-
Céphalées	++	++
Rash	++ (J1-4) Œdème cutané	+
Troubles de l'hémostase et de la coagulation	+/-	++
Syndrome de choc	-	+/-
Leucopénie	++	+++
Neutropénie	+	+++
Lymphopénie	+++	++
Thrombocytopénie	+	+++
Evolution	arthrite chronique	asthénie

6 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le laboratoire apporte le diagnostic de certitude de l'infection. Mais en période d'épidémie les données cliniques sont suffisantes et permettent un diagnostic de « cas probables » car il n'est pas possible de faire un diagnostic virologique du fait, soit de l'absence de structures adéquates, soit d'un nombre de malade trop important. Si quelques erreurs de diagnostic peuvent être faites, elles sont de peu d'incidence dans l'évaluation de l'importance de l'épisode. Selon l'OMS, le diagnostic de chikungunya est porté sur la positivité d'au moins l'un des trois tests diagnostiques suivants : isolement viral, détection d'ARN viral par RT-PCR, séroconversion ou augmentation d'au moins 4 fois le titre d'IgG sur deux échantillons prélevés à trois semaines d'intervalle [Haute Autorité de Santé. 2013].

6.1 DIAGNOSTIC DIRECT

- **Prélèvements pour l'isolement :**

Le plasma (ou sérum) doit être obtenu à la phase aiguë. Le prélèvement de sang doit être effectué entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour des symptômes.

- **Isolement du virus :**

Il permet un diagnostic de certitude mais il est peu pratiqué. Le prélèvement peut être inoculé en intracérébral au souriceau nouveau-né ou déposé sur une culture cellulaire (cellules Vero, cellules C6/36 d'*A. albopictus*). Il permet l'observation d'un effet cytopathogène après 2 à 3 jours. A l'examen du tapis cellulaire à l'état frais, les cellules s'arrondissent, deviennent réfringentes et se décollent du support. Après coloration, elles présentent des inclusions acidophiles intracytoplasmiques. Le virus peut être identifié par séroneutralisation, immunofluorescence ou amplification génique (RT-PCR portant sur les gènes *nsp1* ou E1). Cette recherche, pour laquelle les cellules de moustiques sont recommandées, est réservée à des centres spécialisés et doit être réalisée en laboratoire de sécurité L3.

- **Recherche d'antigènes et de génome viral :**

La recherche d'antigènes viraux directement dans les prélèvements à l'aide d'anticorps monoclonaux en immunofluorescence est rapide. Une immunocapture ELISA est également décrite. La recherche d'antigènes est positive dès le deuxième jour des symptômes. Elle est effectuée à partir de sécrétions, de frottis de lésions, du LCR ou du sang.

La RT-PCR est positive de la veille de l'apparition des symptômes jusqu'au 7^{ème} jour après. Elle est, du fait de sa sensibilité, devenue le principal outil de diagnostic direct, d'autant plus que la recherche directe du virus peut être négative en présence d'anticorps alors que la RT-PCR reste positive. La RT-PCR quantitative en temps réel qui cible une région des gènes *nsp1* ou *E* permet d'apprécier le niveau de virémie. Il existe des techniques commerciales mais aussi artisanales. Leur sensibilité et leur valeur diagnostique doit être évaluée [Haute Autorité de Santé. 2013 ; Lakshmi V *et al.*, 2008]. La recherche d'ARN par « loop mediated

isothermal amplification » après une étape de RT, est également disponible et serait plus sensible [Lakshmi V *et al.*, 2008].

6.2 DIAGNOSTIC INDIRECT

L'inhibition de l'hémagglutination, l'hémagglutination, la fixation du complément et le test de neutralisation par réduction des plages tendent à être abandonnés au profit de l'immunofluorescence, de l'ELISA ou de l'immunochromatographie. Plusieurs trousseaux pour la recherche des IgM ou des IgG sont disponibles. Les IgM apparaissent après 4-5 jours et persistent jusqu'à 3 mois. Les IgG sont présentes après 3 semaines. Elles persistent des années [Kam Y-W *et al.*, 2009]. La spécificité des tests diagnostiques disponibles est discutable du fait de réactions croisées avec d'autres Alphavirus, en particulier ONNV, très proche de CHIKV, ainsi qu'avec les autres virus du Complexe Antigénique SF [Pialoux G *et al.*, 2007] et leurs résultats peuvent être très variables [Yap G *et al.*, 2010]. La présence d'une cryoglobulinémie peut rendre le test sérologique négatif [Olivier M *et al.*, 2009].

6.3 DONNEES BIOLOGIQUES

La surveillance des patients implique la prescription d'examen individualisés en tenant compte des symptômes : surveillance électrolytique pour les atteintes rénales, enzymes hépatiques, numération et numération-formule sanguine pour les complications hémorragiques, EEG pour les manifestations neurologiques, examen rétinien...

Chikungunya est associé à une leucopénie et une thrombocytopénie et dans 1/3 des cas, une hypocalcémie et une élévation des ALAT. Une lymphopénie ($<1000/\text{mm}^3$) est concomitante de la virémie [Wauquier N *et al.*, 2011]. Au cours des manifestations articulaires chroniques, le facteur rhumatoïde et des anticorps anti-peptide cyclique citrulliné sont présents.

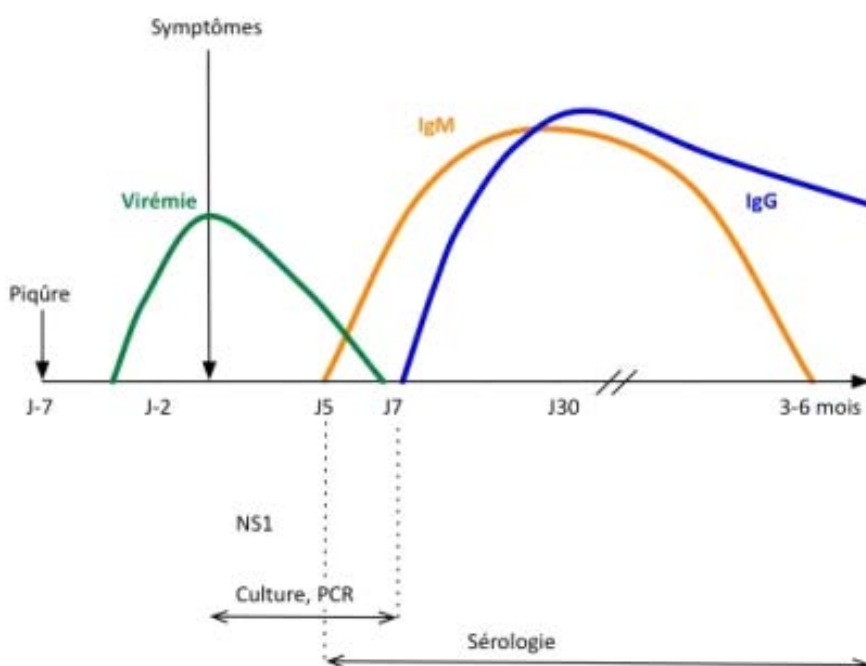


Figure 18 : Séquence d'apparition des marqueurs biologiques de chikungunya. (http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Votre_Sante/Veille_sanitaire/Les_champs_de_compétences/Chikungunya/Telecharger/Chik_Fiche_info_medecin_-_V1_Dec_2013.pdf, consulté le 11 avril 2015)

7 TRAITEMENTS

La prise en charge des patients atteints est strictement symptomatique, les traitements antiviraux spécifiques relevant pour le moment du domaine expérimental. Elle passe en premier lieu par du repos et une hydratation abondante. La connaissance par le médecin traitant des pathologies annexes du patient est indispensable pour évaluer les atteintes possibles et le degré de gravité de l'infection. Aussi, les insuffisances cardiaques, hépatiques, coronaires, rénales chroniques et le diabète doivent être portés à la connaissance du soignant ainsi que les traitements pris, qu'ils soient prescrits ou d'auto-médication, certaines molécules pouvant s'avérer néfastes en cas d'infection par CHIKV.

7.1 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les antalgiques sont très utilisés. Le choix du palier d'antalgie à utiliser, parmi les 3 existants, reposera sur l'intensité des douleurs. Cependant, il convient d'exclure les salicylés du fait du risque hémorragique ainsi que de celui de survenue d'un syndrome de Reyes, surtout chez l'enfant.

Les AINS sont par ailleurs d'utilisation délicate et nécessiteront une grande prudence et une surveillance accrue. En effet, il convient de prendre en compte leur activité sur l'hémostase, leur toxicité digestive et rénale et la possibilité d'atteintes cutanées graves de type syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson.

Les corticoïdes peuvent être utilisés dans les formes chroniques, rebelles ou sévères, pour leur efficacité sur les douleurs inflammatoires [Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. 2012] mais, là aussi, la prudence s'impose dans ce contexte d'infection virale du fait d'une possible immunodépression.

Le méthotrexate a lui aussi été utilisé dans des formes chroniques [Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. 2012] mais il nécessite une surveillance du fait de sa toxicité, notamment hématopoïétique, mais aussi rénale, hépatique, digestive et cutanéomuqueuse.

La kinésithérapie peut être associée à ces thérapeutiques avec mobilisation précoce après la phase fébrile. Ainsi, cryothérapie, massages ou application de chaleur locale peuvent compléter les traitements *per-os*.

7.2 TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Les cibles d'un traitement antiviral spécifique les plus prometteuses, à priori, sont les protéines nsP1, nsP2 (domaine de la protéase) et nsP4 (ARN polymérase ARN dépendante). Mais si aucun traitement antiviral n'a à ce jour été validé, plusieurs molécules ont fait l'objet d'études cliniques ou peuvent être envisagées.

- La chloroquine n'a fait preuve d'efficacité ni antivirale (malgré une activité in-vitro) ni anti-inflammatoire dans le traitement des arthralgies.
- La quinine a une activité antivirale supérieure et pourrait s'avérer utile.

- La ribavirine, qui cible l'inosine monophosphate deshydrogénase, diminue le pool de GTP mais, utilisée seule, entraîne la sélection rapide de mutant résistants.
- Les interférons de type I sont fortement inhibiteurs de la réplication de CHIKV du fait de son activité antivirale. L'utilisation de la forme pegylée de l'interferon pourrait ainsi s'avérer intéressante et l'association de ribavirine et d'interféron- α s'avère synergique in vitro pour inhiber la réplication de CHIKV [Burt FJ *et al.*, 2012].
- Les inhibiteurs de l'entrée et de la maturation du virus sont actuellement une voie de recherche.
- La carbodine (cyclopentylcytosine), analogue de structure de la cytosine a démontré une activité antivirale sur VEEV jusqu'à 4 jours après l'infection chez la souris. De même, les molécules d'ARN interférant, actives sur VEEV, pourraient permettre une approche thérapeutique.
- Des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine virale d'enveloppe de CHIKV ou des inhibiteurs de la furine sont envisagés. Par ailleurs, l'existence d'anticorps neutralisants rend possible une immunisation passive par du sérum immun ou des immunoglobulines purifiées provenant du sang de convalescents. Une fois le site de reconnaissance du récepteur identifié, des anticorps monoclonaux pourraient être produits. Toutefois, ce traitement serait d'intérêt limité pour les patients du fait de la brièveté de la virémie et une utilisation prophylactique est difficile à envisager car il faudrait définir précisément à qui elle pourrait s'adresser.
- Les extraits de plantes à type d'hétéroglycoside comme le cynatratoside A de *Strobilanthes cusia* et la glaucogenine C de *Cynanchum paniculatum* ont une activité antivirale chez la souris [Gould EA *et al.*, 2010].

8 VACCINS

De nombreux essais vaccinaux ont été menés depuis les années 70 avec des virus atténués, des virus inactivés, des virus recombinants, des vaccins à ADN, des sous-unités recombinantes et des pseudovirus [Weaver SC *et al.*, 2012a]. Les premiers essais chez l'homme se sont soldés par des arthralgies post-vaccinales qui ont conduit à un arrêt du développement. Les travaux d'immunisation chez la souris et les primates non-humains ont montré que les antigènes viraux induisaient une protection contre l'infection. Les anticorps naturels sont protecteurs et cette protection n'est pas limitée à la souche infectante. Cependant, aucun vaccin humain n'est actuellement proposé. Les travaux les plus récents ont notamment utilisé :

- CHIKV atténué par insertion/remplacement de l'IRES (Internal Ribosome Entry Site) par celui de l'Encephalomyocarditis virus (ECMV) : ce virus chimère à pouvoir pathogène atténué ne se multiplie pas chez le moustique [Partidos CD *et al.*, 2012]. Ce vaccin protège contre CHIKV et apporte également une protection croisée contre ONNV chez la souris A129 déficiente en IFN de type I.
- Protéine E2 tronquée (40 kDa) recombinante d'une souche de CHIKV d'origine humaine dont l'efficacité protectrice a été comparée à celle du virus inactivé par le formol ou le β -propiolactone. L'activité protectrice du virus entier reste supérieure [Kumar M *et al.*, 2012].
- Adenovirus recombinant dont l'ADN renferme entre ses ITR (Inverted Terminal Repeat) de l'ADN de CHIKV, les gènes des protéines E1, 6K, E2, E3 et C. Ces gènes sont exprimés *in vivo* et induisent des anticorps neutralisants avec une protection complète des souris contre l'infection par CHIKV [Wang D *et al.*, 2011].

Ainsi, bien qu'aucun vaccin ne semble devoir être disponible à court terme, un travail récent fait néanmoins mention d'une étude de phase 1 portant sur un vaccin qui utilise des « *Virus-like particles* » ou pseudo-virions dépourvus de matériel génétique. Il semble prometteur bien que ces résultats, qui concernaient un échantillon limité de patients, doivent être confirmés par des études à plus grande échelle. [Lee-Jah Chang *et al.*, 2014].

9 RÔLE DU PHARMACIEN

Le pharmacien d'officine a toujours un rôle de conseil. Sa connaissance de la maladie et des modalités de sa transmission peut l'amener à répondre à des questions provenant aussi bien de malades ou de leur entourage (qu'il pourra notamment rassurer en leur indiquant que le malade n'est pas contagieux directement par lui-même), dans le cadre de la délivrance d'une ordonnance, qu'à des voyageurs en région d'endémie, auxquels il pourra donner les recommandations d'usage ou qu'il pourra orienter vers des sources officielles les détaillant (www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs).

Dans ces deux cas, le pharmacien devra insister sur la nécessité de se protéger des piqûres, que ce soit pour se prémunir d'une infection dans le cas d'une personne saine ou pour limiter l'extension de la maladie dans le cas d'une personne infectée. En effet, il est crucial, en zone endémique ou à potentiel endémique, qu'une personne infectée ne soit pas repiquée pendant sa phase virémique pour éviter l'infection de nouveaux moustiques et ainsi lutter contre la dissémination du virus (cf. **figure 13**). Le pharmacien d'officine devra également, dans ces zones, veiller à communiquer les recommandations formulées pour limiter la présence du vecteur dans l'environnement et à s'assurer de la prise de conscience des enjeux de santé publique.

En Métropole, où le chikungunya est une maladie à déclaration obligatoire, le pharmacien devra aussi être capable de discerner les cas potentiels (symptômes, retours de voyage en zone endémique...) afin d'orienter les patients.

Le pharmacien d'officine pourra enfin proposer un produit répulsif adapté et apporter son aide aux patients infectés en leur proposant des traitements complémentaires aux traitements allopathiques destinés à les soulager.

9.1 TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES

Des formes de traitements complémentaires à l'allopathie peuvent être proposées pour soulager les patients. Ainsi bon nombre de souches homéopathiques peuvent être utilisées, notamment **Arnica Montana** pour les douleurs musculaires, **Belladonna** en cas de forte fièvre, **Bryonia** pour les arthralgies, la fièvre et la prostration, **Rhus Toxicodendron** pour les manifestations articulaires, **Apis Mellifica** pour les manifestations cutanées et/ou oedèmes articulaires. Par ailleurs, on peut envisager l'utilisation de **propolis** (anti-inflammatoire, immunostimulant, antiviral, cicatrisant, entre autres propriétés), d'**huile essentielle de Gaulthérie**, bénéfique dans les douleurs rhumatismales ou inflammatoires en massage sur les zones douloureuses (hormis le visage), ou d'**Harpagophytum** dont l'activité est vérifiée pour les arthralgies.

9.2 PROTECTION CHIMIQUE

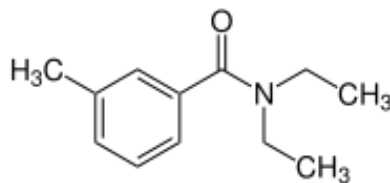
9.2.1 Les répulsifs à appliquer sur la peau de l'adulte

L'utilisation de répulsifs à appliquer sur la peau est recommandée mais elle doit s'entourer de précautions à respecter chez l'enfant de moins de 12 ans et chez la femme enceinte [Combemale P, 2001]. De manière générale, la délivrance de produits répulsifs devra s'accompagner des conseils suivants concernant leur application :

- Application uniquement sur les parties découvertes du corps, pour diminuer le passage systémique et augmenter l'efficacité du produit.
- Le nombre d'applications ne doit pas dépasser 3 par jour.
- La durée de protection est propre à chaque produit, peut beaucoup varier et dépend de la concentration et des conditions d'application (températures, bains, crèmes solaires...)
- Ces produits sont à employer avec précaution car ils sont toxiques par ingestion et irritants pour les muqueuses (œil)

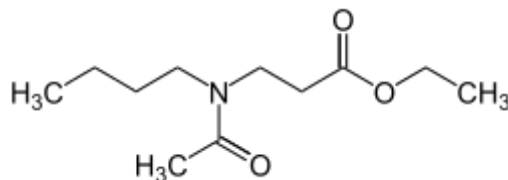
9.2.1.1 DEET : Diéthyltoluamide

Il s'agit d'un répulsif très efficace qui peut être utilisé dès 10 ans dans les zones touchées par le chikungunya. Il fournit une protection efficace de 4 à 5h. Attention, ce produit fait fondre les plastiques, ce qui doit être signalé lors de la délivrance.



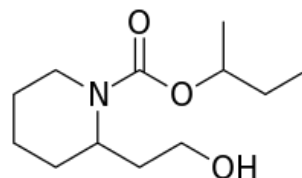
9.2.1.2 IR3535 : Aminopropionate

Cette molécule est moins toxique que le DEET et peut être utilisée dès 36 mois. Les durées de protection annoncées sont de l'ordre de 8h.



9.2.1.3 KBR 3023 : Icaridine

Cette molécule peut être utilisée dès 2 ans et offre une protection annoncée de 8h.



9.2.1.4 *Essences naturelles ou extraits de plantes*

Comprenant le géraniol ou la citronnelle, ces substances ont souvent un fort pouvoir allergisant et peuvent provoquer des irritations de la peau chez les personnes sensibles ou s'exposant au soleil. Les répulsifs à base de ces produits pourraient être utilisés dès la naissance mais leur efficacité reste limitée tandis que leur innocuité reste à prouver.

9.2.2 **Les répulsifs à appliquer sur la peau de l'enfant ou des femmes enceintes**

- **Chez le nourrisson de moins de 3 mois**, aucun insectifuge ne doit être appliqué.
- **Chez l'enfant de 3 mois à 2 ans**, seul le Citriodiol (ou p-menthane-3,8-diol) à une concentration de 30 à 50% peut être utilisé.
- **Chez l'enfant de 3 à 12 ans et chez les femmes enceintes**, on peut utiliser le citriodiol, le KBR 3023 à une concentration de 20 à 30% et l'IR3535 à une concentration de 20 à 35%.
- **A partir de 13 ans**, tous les répulsifs peuvent être utilisés.

PARTIE II - L'EXTENSION MONDIALE DU CHIKUNGUNYA

De son premier isolement au milieu des années 50 jusqu'aux années 2000, des épidémies relativement limitées dans des zones d'endémie faisaient du chikungunya une infection peu importante. Mais 2004 ouvre une phase d'extension qui a vu l'apparition d'épisodes de grande ampleur pouvant prendre place dans des zones jusque-là non touchées. Cette extension a pris en 2013 une dimension mondiale avec, notamment, l'introduction du virus sur le continent américain ainsi que son extension, en parallèle, en Océanie.

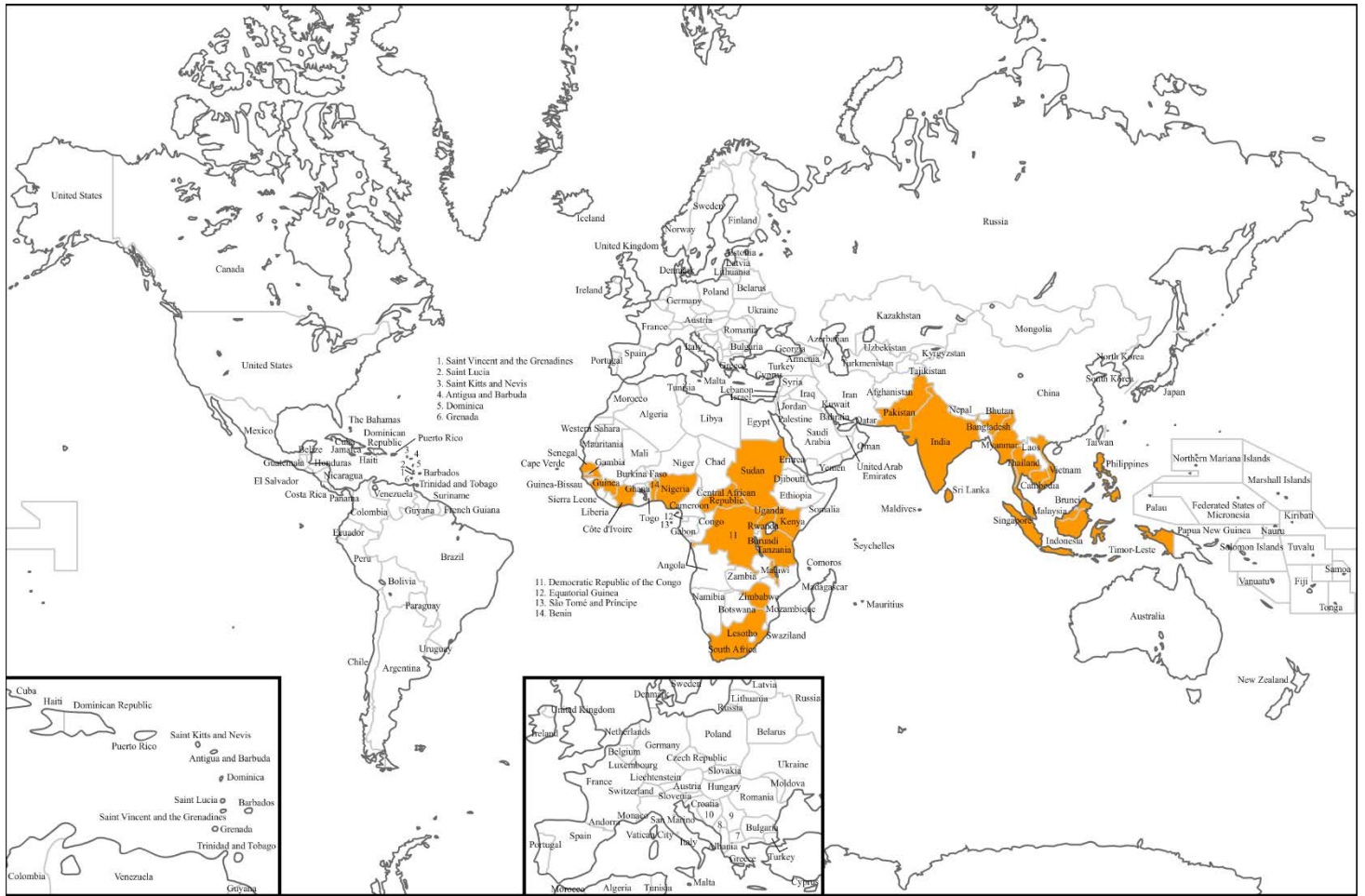
1 DECOUVERTE

La première épidémie documentée de chikungunya a été observée en 1952-53, sur le plateau de Makonde sur la frontière Tanzanie-Mozambique, et a permis l'isolement du virus par Robinson et Lumsden en 1955 [Ng LC, Hapuarachchi HC. 2010]. Peu après, une épidémie décrite à Bangkok en 1958, suivie d'autres en Asie du Sud-Est, révéleront la présence conjointe du virus en Asie.

Entre les années 1960 et les années 2000, on considère alors le chikungunya comme une infection peu importante avec des épidémies de faible ampleur mais présente :

- **En Afrique**, avec un cycle sylvestre primates non-humains/moustiques à partir duquel des cas isolés ou des épidémies limitées surviennent de manière sporadique au sein des villages voisins. Des épidémies limitées ont été décrites (Sénégal, Bénin, Guinée, Côte d'Ivoire, Nigeria, Soudan, Ouganda, République Démocratique du Congo, Centrafrique, Malawi, Zimbabwe, Kenya et Afrique du Sud) [Ng LC, Hapuarachchi HC. 2010].
- **En Asie**, où des épidémies localisées et sporadiques ont été décrites (Inde, Sri Lanka, Pakistan, Malaisie, Philippines, Indonésie, Cambodge, Vietnam, Myanmar, Thaïlande) [Ng LC, Hapuarachchi HC. 2010]. La première épidémie importante a été décrite en Inde en 1963 et d'autres sont survenues par la suite [Sudeep AB, Parashar D. 2008]. Le virus a gagné l'Indonésie où il a ré-émergé après une vingtaine d'années en 2001 [Burt FJ *et al.*, 2012]. La maladie y est alors restée endémique. Pour autant, aucun cycle sylvestre n'a été pour le moment montré en Asie où la persistance de l'infection est considérée comme étant assurée par les transmissions interhumaines en milieu urbain [Ligon BL. 2006].

Quoiqu'il en soit, les épisodes sont, en Asie comme en Afrique, toujours limités et n'ont jamais atteint l'ampleur de l'épidémie qui s'est déclarée au Kenya en 2004 [Sergon K *et al.*, 2008] et qui s'est traduite par une extension du virus en cause aux îles de l'Océan Indien et à l'Inde.




 pays d'endémie

Figure 19 : Extension mondiale du chikungunya en 2003 (original vierge : <http://edit.freemap.jp>)

2 EVOLUTION A PARTIR DE 2004

Après qu'une épidémie importante de chikungunya se soit donc déclarée au Kenya en 2004 [Sergon K *et al.*, 2008], l'infection s'est propagée aux Comores en 2004-2005. La première épidémie d'importance de cette série d'épisodes a eu lieu à La Réunion et a duré de mars 2005 à avril 2007 [Renault P *et al.*, 2007]. Durant cet épisode, 38% de la population, originellement totalement indemne de chikungunya, a été touché. Ce taux d'attaque a certainement été réduit par la prise rapide de mesures de contrôle du vecteur et par des conditions climatiques favorisant la diminution de sa population. C'est au cours de cet épisode qu'a été découverte la mutation (A226V) permettant l'adaptation au vecteur *A. albopictus*, beaucoup plus présent sur l'île qu'*A. aegypti*, le vecteur traditionnel. Très rapidement, les Seychelles, l'île Maurice [Beesoon S *et al.*, 2008], Mayotte ainsi que Madagascar [Ratsitorahina M *et al.*, 2008] ont été à leur tour atteints en mars 2006.

Une épidémie s'est par ailleurs déclarée en Inde à partir de décembre 2005. Elle a concerné 1,3 million de personnes surtout dans l'état de Kerala et à moindre degré dans celui de Gujarat avant de gagner la Malaisie en mars 2006. A ce moment, si un seul cas importé de l'île Maurice a été déclaré à Hong-Kong fin mars [Ligon BL. 2006], de nombreux autres cas isolés ont été détectés, en particulier dans des pays tempérés (France, Canada, Royaume-Uni, Belgique, Allemagne... et notamment en Italie où, entre janvier 2006 et mars 2007, 22 patients symptomatiques de retour des îles de l'Océan Indien ont été diagnostiqués [Cavrini F *et al.*, 2009]. Indépendamment, une épidémie a été rapportée au Cameroun en 2006 [Powers AM, Logue CH. 2007].

Par la suite, de mai à octobre 2007, une explosion du nombre de cas a été observée en Inde, dans l'état de Kerala [Kumar NP *et al.*, 2008] Elle était due au fait que la souche de CHIKV responsable de cette épidémie était porteuse de la mutation A226V et transmise principalement par *A. albopictus*. Ainsi, après cet épisode, la séroprévalence dans la population était de 68%, alors qu'aucun cas de chikungunya n'avait été rapporté avant 2005 [Kumar NP *et al.*, 2011].

Dans le même temps, une épidémie limitée a été décrite entre juillet et septembre 2007 en Italie, dans la région d'Emilie-Romagne, au cours de laquelle 205 cas de chikungunya ont été diagnostiqués, les températures de l'été ayant favorisé une prolifération d'*A. albopictus* [Angelini R *et al.*, 2007]. De même, 3 cas ont été signalés dans le sud de la France à la fin de l'été 2010. Comme cela avait sans doute été le cas en Italie, le patient initial se trouvait être un voyageur revenu d'Inde [Grandadam M *et al.*, 2011]. Une épidémie a également été observée en Chine, dans la région de Guandong, en 2010 [Wu D *et al.*, 2012]. Due à un CHIKV provenant du Sud-Est asiatique, elle était caractérisée par des formes bénignes. Ces trois dernières épidémies, isolées, ne se sont alors pas accompagnées d'un établissement du virus dans les pays du fait des mesures prises et, en Europe, de températures hivernales impropres à la prolifération des vecteurs.

Une deuxième épidémie, d'importance moindre que la précédente, a de nouveau touché La Réunion entre mars et juillet 2010. Avec 158 cas (dont 112 confirmés), cet épisode,

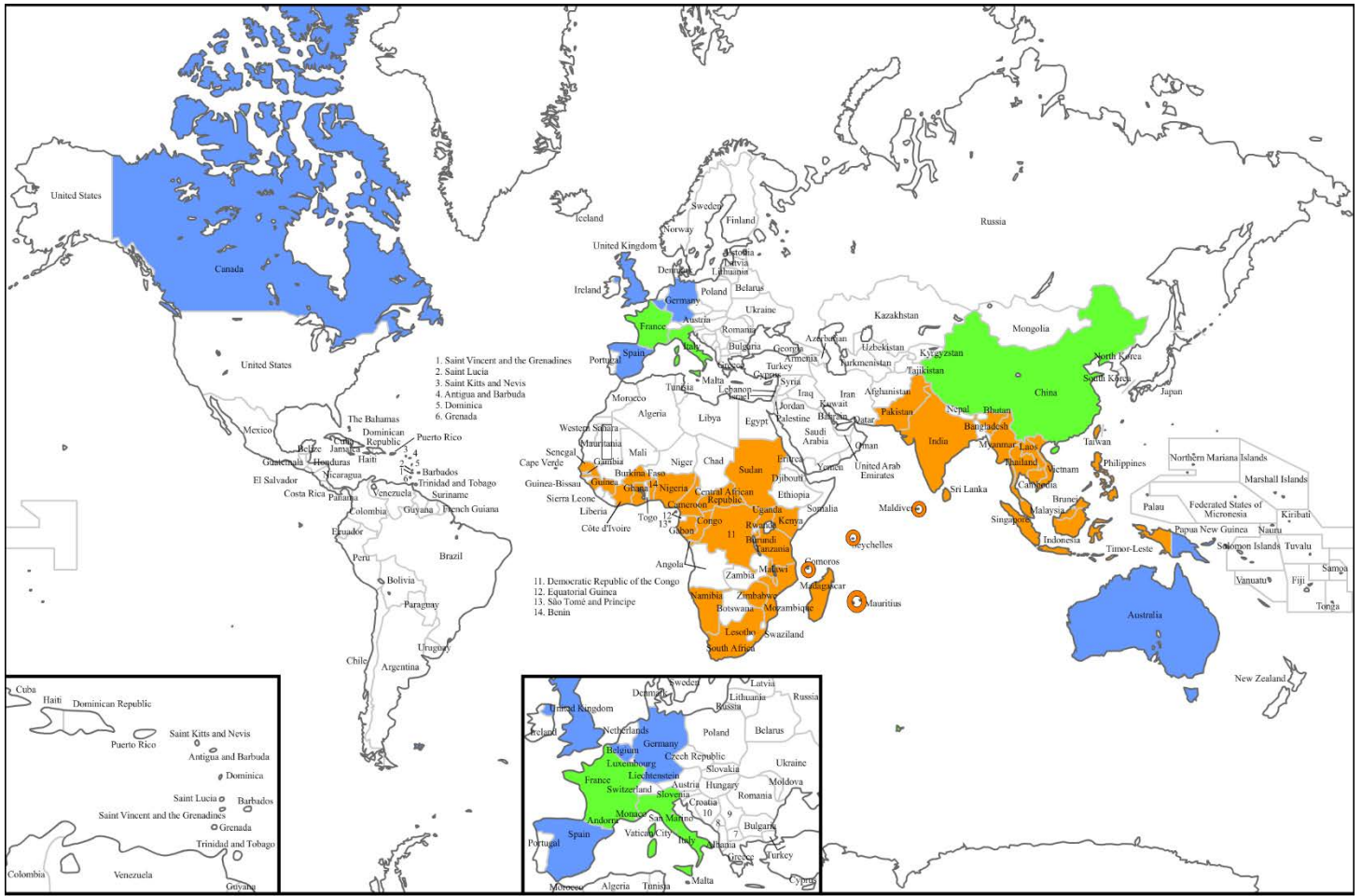
lié à la recrudescence de la population d'*A. albopictus*, a touché des personnes non exposées lors la précédente épidémie [Vilain P *et al.*, 2012]. Le séquençage des génomes viraux a montré que les souches circulaient dans l'Océan Indien depuis 2006 et que cet épisode était sans doute lié à une réintroduction de CHIKV depuis Madagascar plutôt qu'à une circulation continue du virus sur l'île depuis l'épidémie de 2006, et ce malgré l'observation de 5 cas en août 2009 [D'Ortenzio E *et al.*, 2011].

De l'analyse des données épidémiologiques issues de tous ces épisodes ressortent plusieurs faits. En premier lieu, les épidémies de chikungunya frappent des populations non-immunisées avec des taux d'attaque très importants (*cf.* 38% à La Réunion) et l'extension à de nouveaux territoires se traduit donc par des épidémies massives (244 000 cas et 203 décès à La Réunion). Par contre, les épidémies sont de moindre importance dans les régions d'endémie [Pialoux G *et al.*, 2007], comme en Indonésie ou au Gabon, et, quand la séroprévalence est élevée, comme ce fut le cas aux Comores en 2005 (63%) [Sergon K *et al.*, 2007] ou au Kenya (75%) [Sergon K *et al.*, 2008], il faut un délai de 20 ans et plus avant de voir réapparaître une épidémie. Pour autant, l'introduction d'un « nouveau » CHIKV peut se traduire par des épidémies massives, comme ce fut le cas en Inde en 2007.

Le chikungunya est très fréquent. La transmission de la maladie d'une région à l'autre se fait en général par l'intermédiaire de sujets infectés voyageant à l'heure de la mondialisation et donnant lieu, si les conditions locales sont propices, à de nouvelles épidémies. Sinon, seuls des cas isolés sont observés. Les épidémies récentes, plus qu'une émergence, correspondent à la conquête de nouveaux territoires par le virus et ont fait de CHIKV un agent pathogène désormais considéré comme majeur, responsable de millions de cas [Weaver SC *et al.*, 2012b], d'autant plus que la maladie a été associée à des formes graves voire mortelles.

Au final, en 2013, la maladie était endémique dans de nombreux pays d'Afrique (Sénégal, Guinée, Ghana, Burkina Faso, Bénin, Nigéria, Cameroun, République Centrafricaine, République du Congo, Gabon, République Démocratique du Congo, Zimbabwe, Afrique du Sud, Namibie, Mozambique, Malawi, Burundi, Tanzanie, Kenya, Ouganda, Soudan, Comores, Mayotte), d'Asie (Pakistan, Inde, Sri Lanka, Myanmar, Thaïlande, Malaisie, Singapour, Indonésie, Timor Oriental, Philippines, Cambodge, Laos, Vietnam et Taïwan) ainsi que dans les îles de l'Océan Indien.

CHIKV continue donc d'étendre son territoire. Il a gagné la Papouasie-Nouvelle-Guinée et provoqué une épidémie à Singapour où il n'était pas endémique. De là, il s'est étendu à l'Océanie où il commence à s'étendre d'île en île. Il est aussi arrivé aux Caraïbes en 2013, sans doute avec un voyageur, initiant une pandémie massive et l'extension du virus au continent américain.



pays d'endémie
 cas importés
 importés/épidémies
 îles de l'Océan Indien

Figure 20 : Extension mondiale du chikungunya en 2013 (original vierge : <http://edit.freemap.jp>)

3 EPIDEMIE AMERICAINE

3.1 4^{EME} TRIMESTRE 2013 : APPARITION DU VIRUS SUR L'ILE DE SAINT-MARTIN

C'est le 6 décembre 2013 qu'ont été annoncés par voie officielle, dans les Caraïbes, 2 cas confirmés en laboratoire de chikungunya. Détectés du côté français de l'île franco-hollandaise de Saint-Martin, les patients concernés avaient vu leurs symptômes se développer entre le 12 octobre et le 15 novembre. Dès lors, en cette période d'épidémie concomitante de Dengue, endémique dans cette zone où *A. aegypti* est présent, CHIKV ne cessera de s'étendre. Si bien que fin décembre, le seul côté français de l'île compte officiellement environ 200 cas. Le côté hollandais de l'île, Sint Marteen, a dénombré une centaine de cas. Le séquençage immédiat du génome a permis de déterminer que la souche responsable était d'origine asiatique.

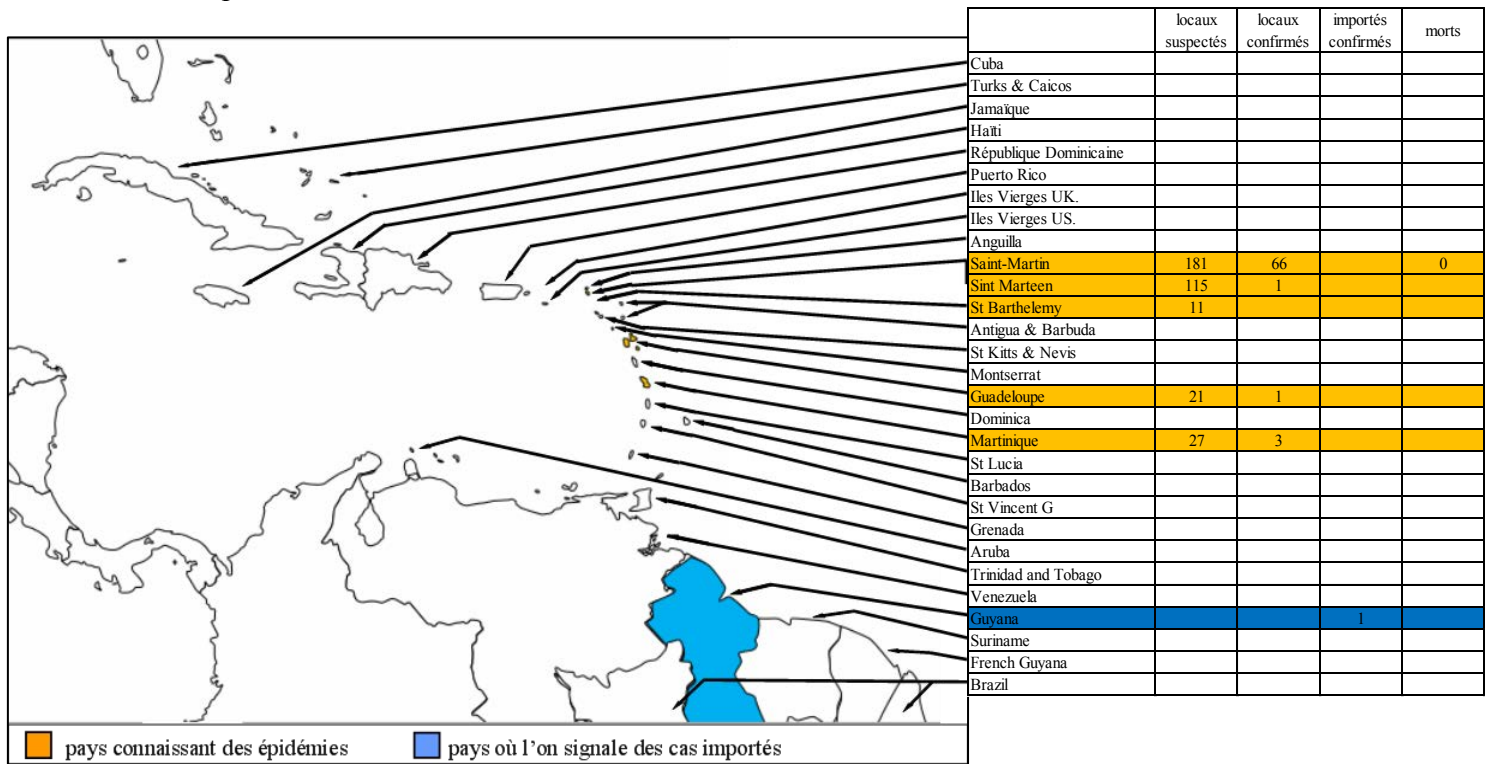


Figure 21 : Extension caribéenne du chikungunya fin décembre 2013.
(données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

Le virus a gagné d'autres îles des Caraïbes françaises, la Martinique, la Guadeloupe et Saint-Barthélemy, provoquant à chaque fois des épidémies. A cette date, le continent américain n'était touché qu'en Guyane française où seulement des cas importés ont été décrits. Fin décembre on dénombrait 427 cas cumulés de chikungunya dans l'ensemble des territoires touchés.

3.2 1^{ER} TRIMESTRE 2014

De janvier à mars 2014, les zones déjà concernées voient leur nombre de cas augmenter de manière importante et ce, malgré la mise en place de mesures de contrôle des populations de vecteur, à Saint-Martin notamment. L'épidémie se développe rapidement dans les premiers territoires touchés et en Martinique, 11 400 cas auront été dénombrés fin mars.

Rapidement, le virus a gagné les îles voisines qui suivront la même tendance et connaîtront toutes des épidémies. Ce fut ainsi le cas des Îles Vierges Britanniques, à Anguilla, Saint Kitts & Nevis, la Dominique, Sainte Lucie et à Aruba. Le virus s'implante sur le continent et 36 cas acquis localement ont été rapportés en Guyane Française. Au total, ce sont 21269 cas de chikungunya qui auront été déclarés à la fin mars.

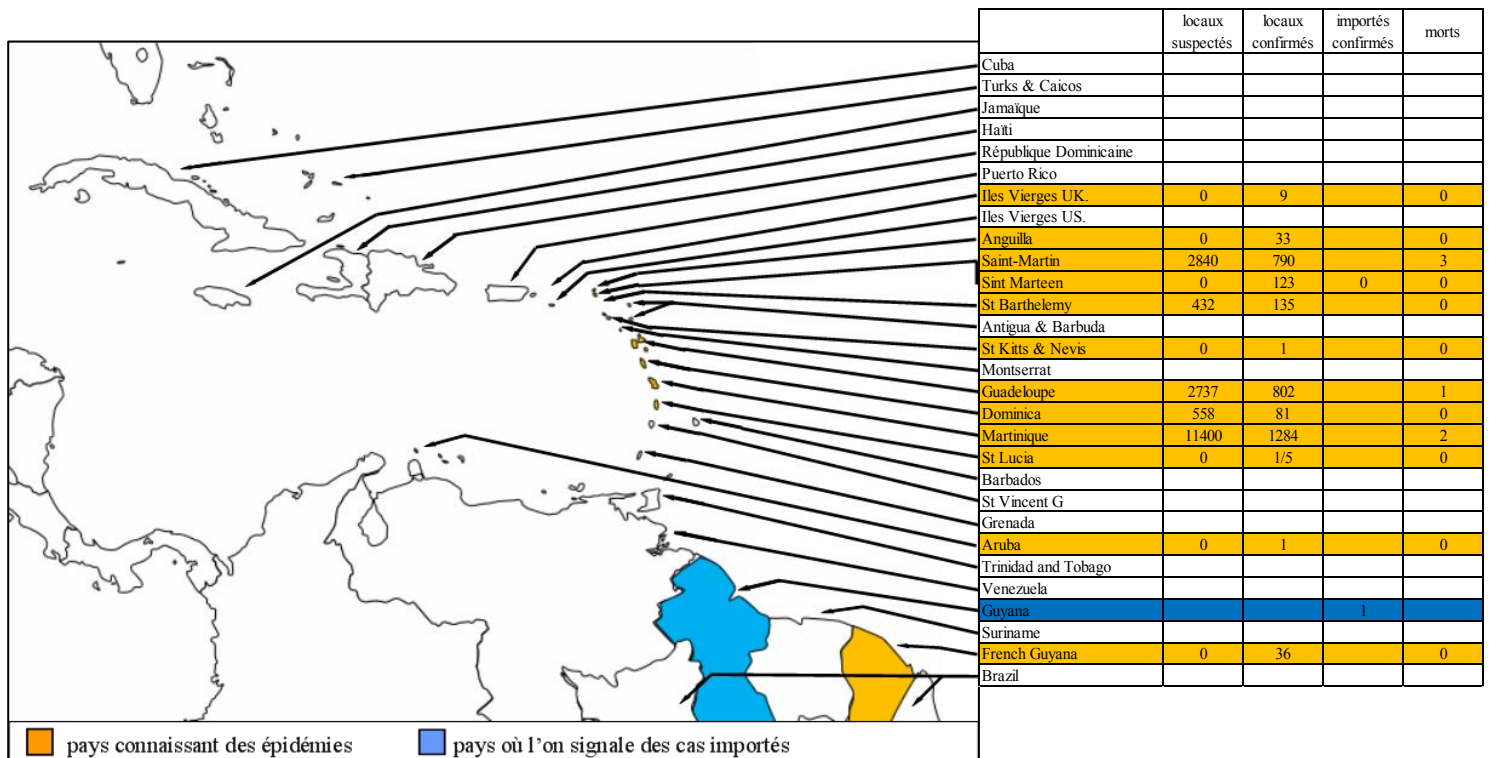


Figure 22 : Extension caribéenne du chikungunya fin mars 2014.
 (données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

3.3 2^{EME} TRIMESTRE 2014

D'avril à juin 2014, l'extension de CHIKV s'est faite dans la plupart des îles des Caraïbes où il a provoqué à chaque fois des épidémies. Une épidémie massive est décrite à Haïti (environ 40 000 cas) et en République Dominicaine (environ 140 000 cas). L'épidémie se poursuit en Guadeloupe et en Martinique.

Ainsi, fin juin 2014, des épidémies de chikungunya ont lieu à Turks & Caicos, Haïti, en République Dominicaine, à Puerto Rico, dans les Iles Vierges américaines et britanniques, à Anguilla, Saint-Martin, Sint Marteen, Saint Barthelemy, Antigua & Barbuda, St Kitts & Nevis, en Guadeloupe, Dominique, Martinique, à Saint Lucie, St Vincent & les Grenadines, Grenade et à Aruba.

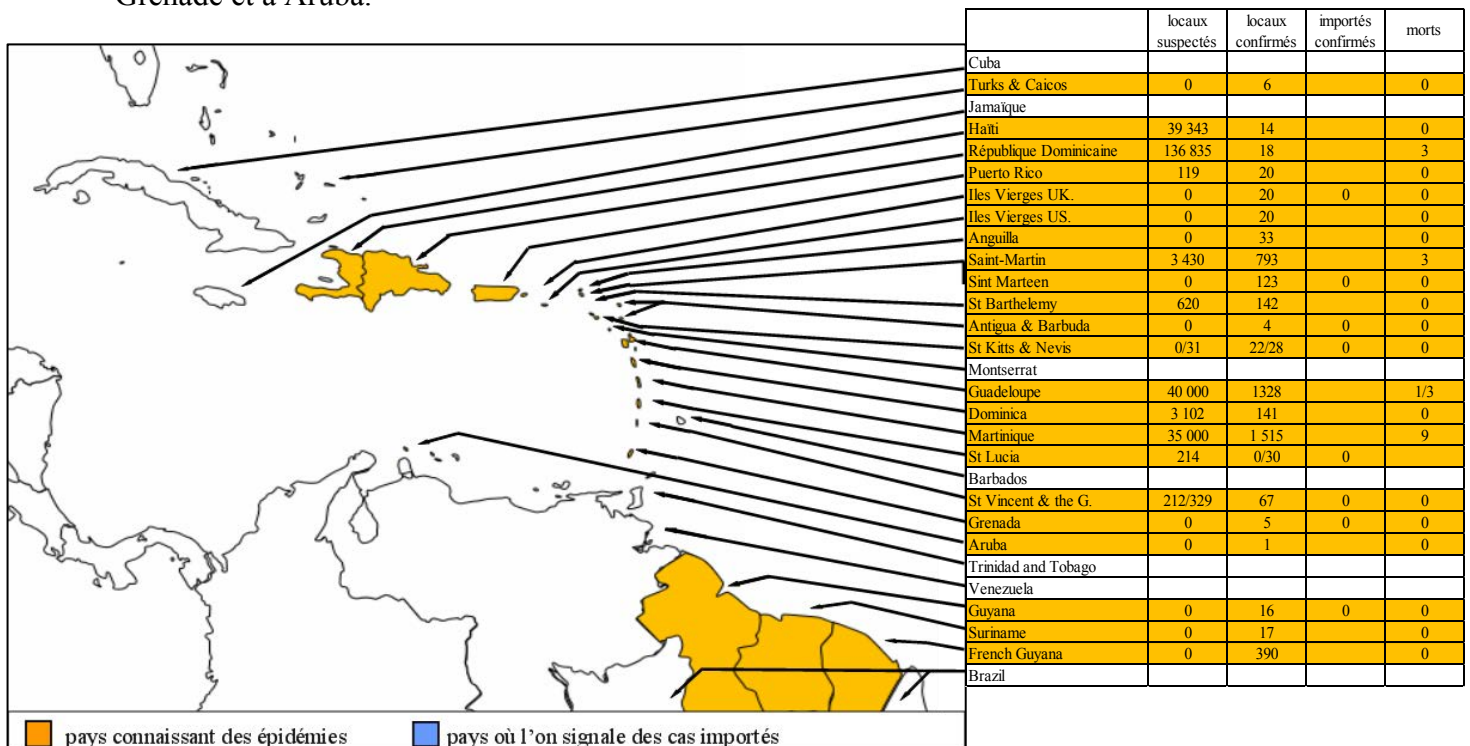


Figure 23 : Extension caribéenne du chikungunya fin juin 2014.
(données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

Le virus continue aussi son extension hors du cadre caribéen, et s'étend au continent, non seulement en Amérique du Sud (Guyane, Suriname, Guyane Française) mais aussi en Amérique Centrale (Salvador). En parallèle, des cas importés sont décrits au Mexique et au Chili. Fin juin 2014, 264 662 cas cumulés de chikungunya auront été déclarés.



	locaux suspectés	locaux confirmés	importés confirmés	morts
Mexico	0	0	1	0
El Salvador	1 300	8		0
Chile	0	0	2	0
Guyana	0	16	0	0
Suriname	0	17		0
French Guyana	0	390		0
Brazil				

Figure 24 : Extension sud-américaine du chikungunya fin juin 2014.
 (données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

3.4 3^{EME} TRIMESTRE 2014

CHIKV continue son extension et c'est désormais tout le pourtour caribéen, sans exception, qui se trouve touché par le virus, ainsi qu'une bonne partie du continent.

L'extension du virus s'est faite à l'ensemble des Caraïbes avec des épidémies d'importance variables, qui sont nouvelles ou qui se poursuivent. Cependant, à Cuba, seuls des cas importés ont été rapportés.

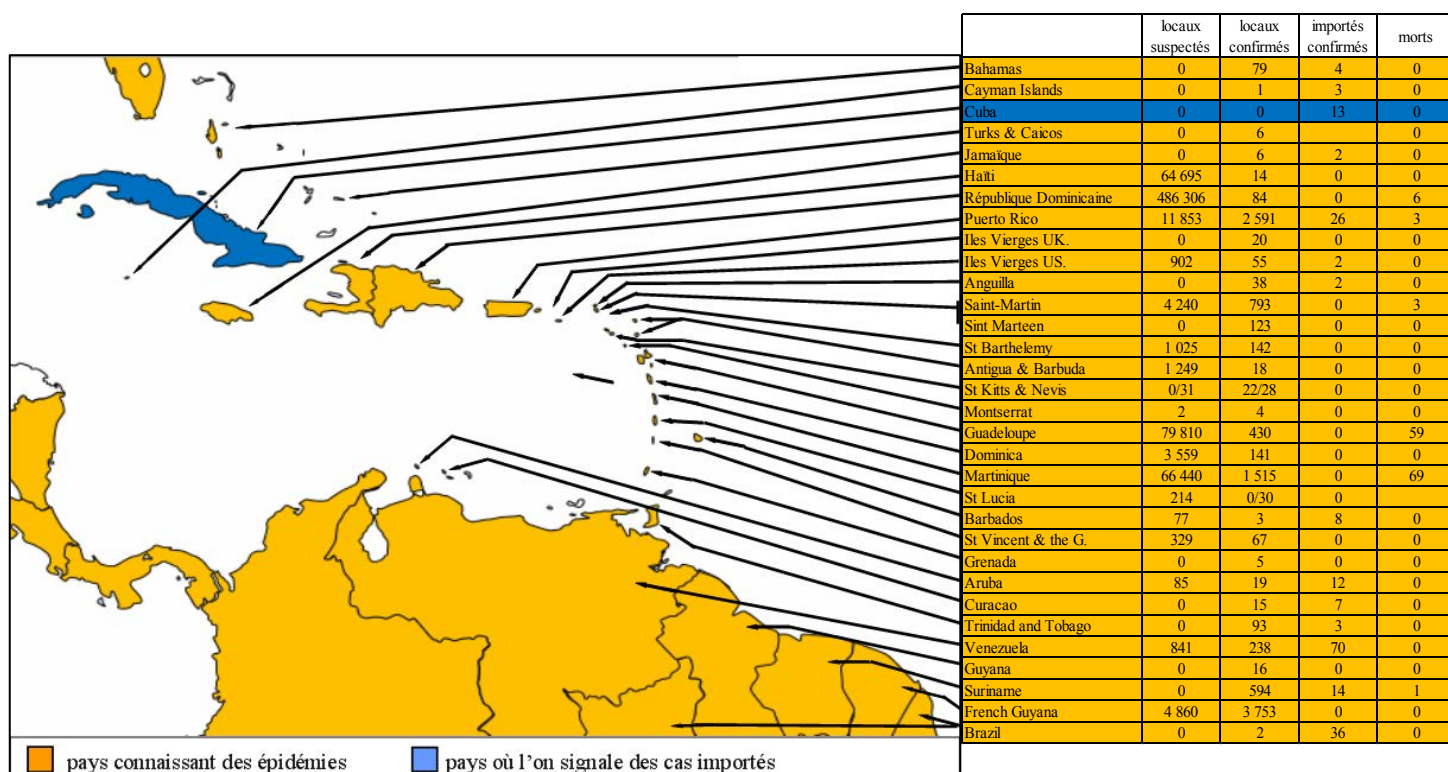


Figure 25 : Extension caribéenne du chikungunya fin septembre 2014.
(données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

Sur le continent la propagation du virus est spectaculaire. En l'espace de trois mois, c'est quasiment l'ensemble des pays du continent qui est touché à des degrés divers. Ainsi, l'été 2014 verra la survenue de cas locaux aux Etats-Unis d'Amérique mais avec une épidémie en Floride. Des cas autochtones sont déclarés au Salvador, au Costa Rica, au Nicaragua, au Panama, en Colombie, au Venezuela, en Guyane, au Suriname, en Guyane Française et au Brésil. Par ailleurs des cas importés sont signalés au Mexique, au Guatemala, au Pérou, en Bolivie, au Paraguay, au Chili et en Argentine.

Fin septembre 2014, 760 054 cas cumulés auront été déclarés.

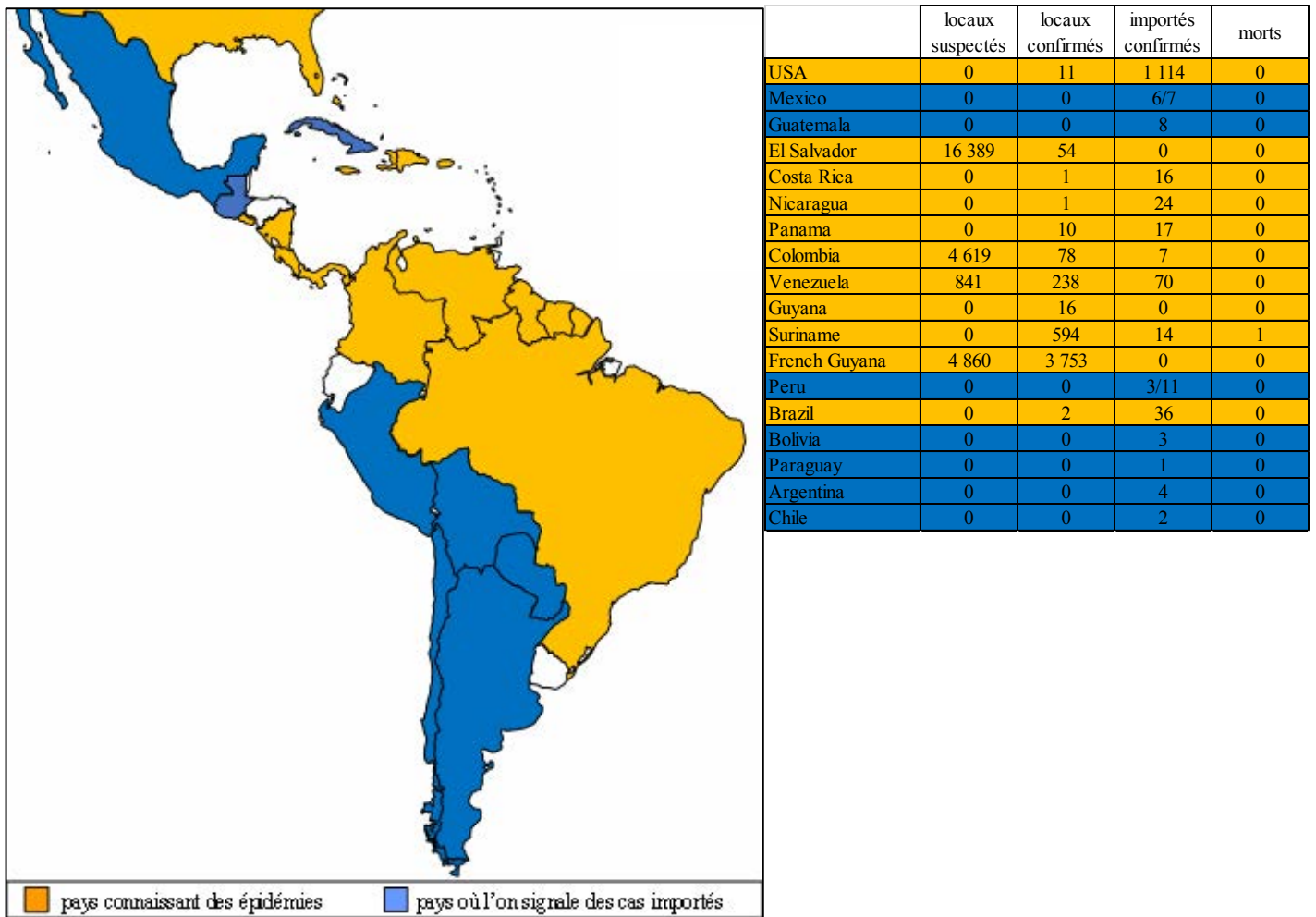


Figure 26 : Extension sud-américaine du chikungunya fin septembre 2014.
 (données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

3.5 4^{EME} TRIMESTRE 2014

Dans les pays atteints le nombre de cas de chikungunya continue d'augmenter et de nouvelles zones sont toujours touchées. Aucune transmission locale n'est rapportée à Cuba où seuls 20 cas importés ont été décrits.

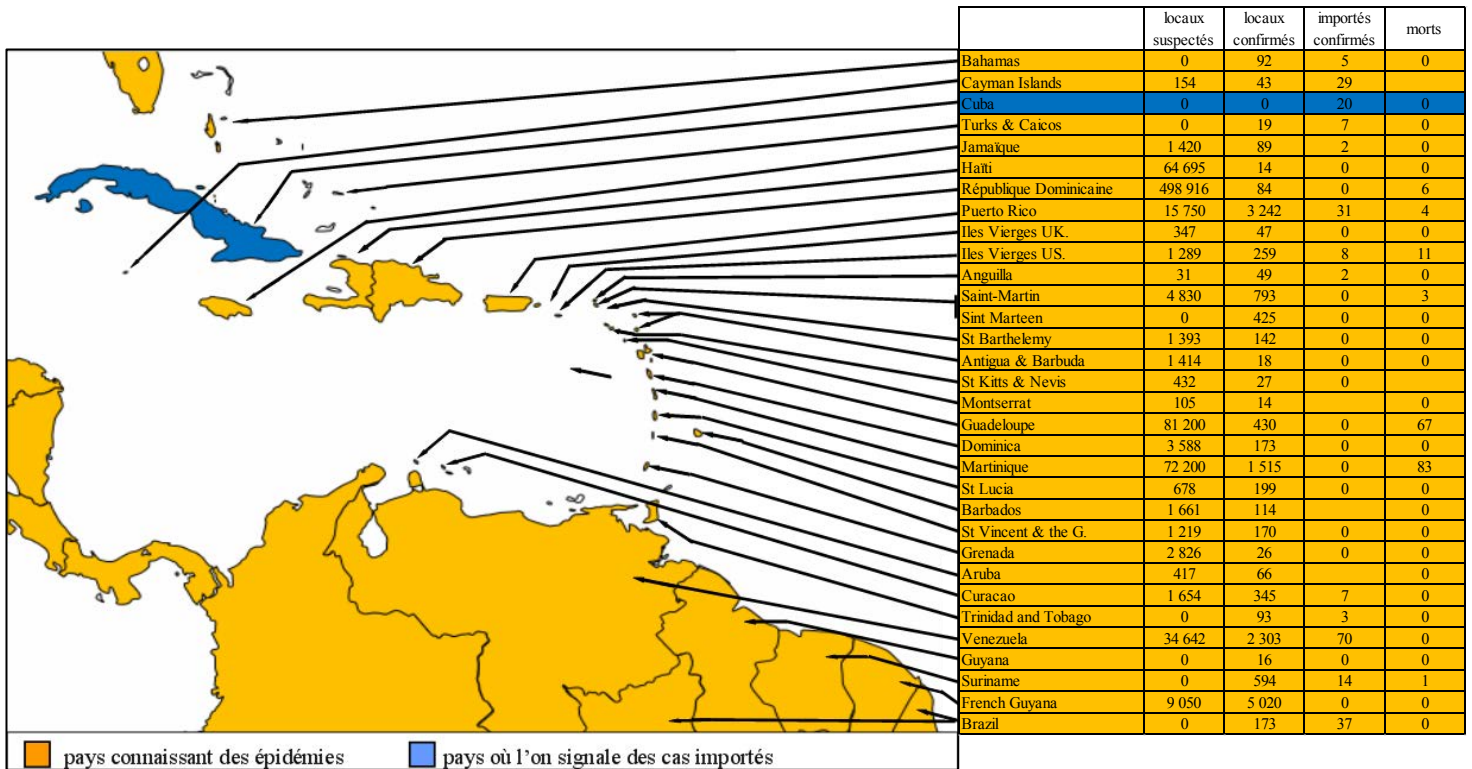


Figure 27 : Extension caribéenne du chikungunya fin décembre 2014.
(données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

Sur le continent, le Mexique, le Belize, le Guatemala, le Honduras, l'Equateur et le Paraguay s'ajoutent à la liste des pays faisant état de contaminations locales. En Amérique du Sud, l'épidémie se propage et, hormis l'Uruguay, des cas importés sont rapportés par tous les pays qui ne présentent pas d'épidémie.

En l'espace d'un an, le virus, importé d'Asie, a ainsi conquis de nombreux nouveaux territoires où toutes les conditions étaient réunies pour son établissement. Il est maintenant présent sur une bonne partie du continent et, du fait de la présence abondante du vecteur dans la zone caribéenne notamment, il est à craindre que sa présence se pérennise et que le virus devienne endémique comme celui de la Dengue. CHIKV a, en tout cas, déjà infecté plus d'un million de personnes sur le continent.

Fin décembre, ce sont 1 037 703 cas cumulés qui ont été déclarés.

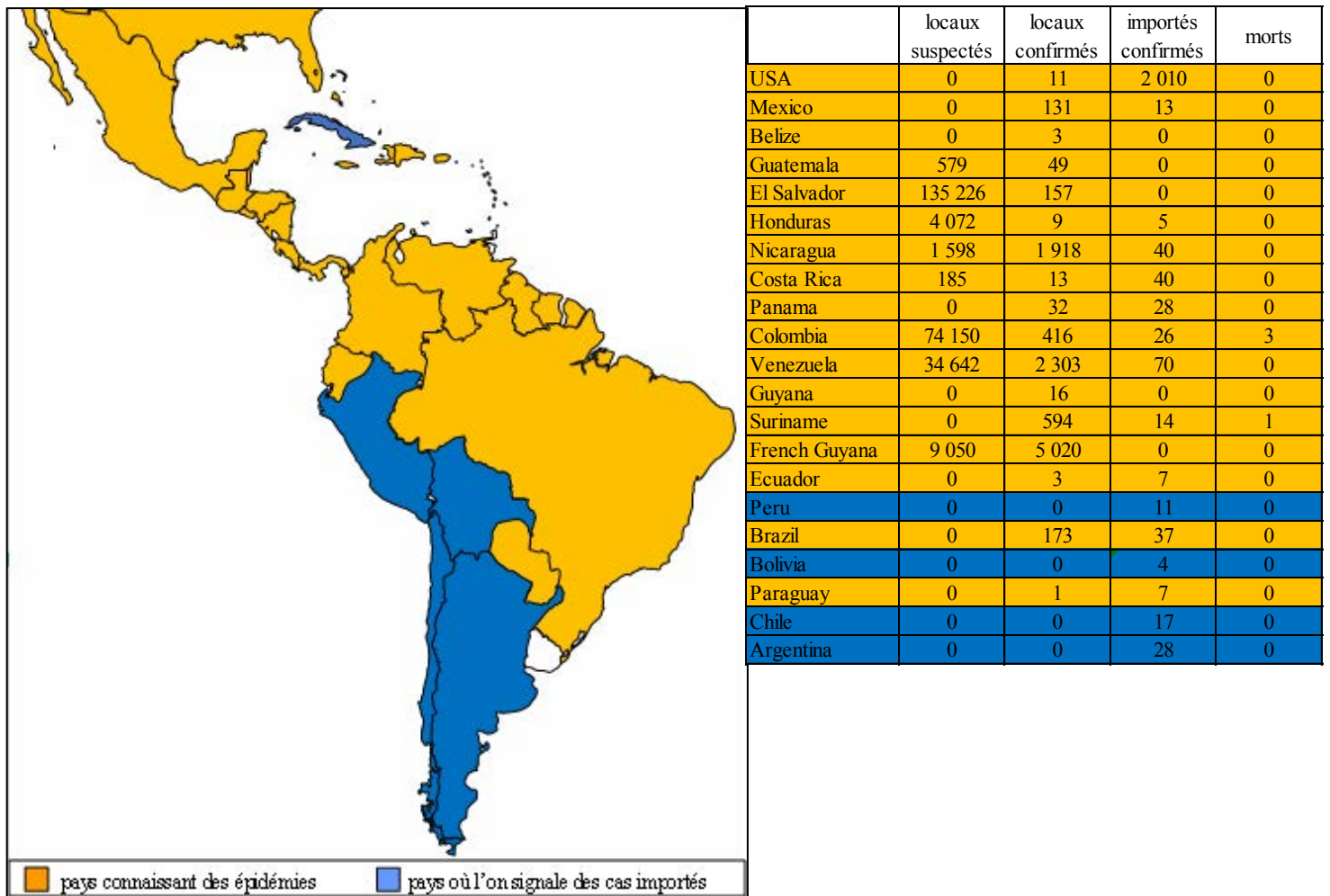


Figure 28 : Extension sud-américaine du chikungunya fin décembre 2014.
 (données : www.promedmail.org ; carte vierge : www.english.freemap.jp)

PARTIE III – DISCUSSION :

Dans le même temps que son extension sur les îles et le continent américains, CHIKV a provoqué des épidémies d'envergure dans plusieurs îles du Pacifique. Yap, Samoa, la Polynésie Française (Tahiti), les îles Tokelau ont fait état d'épidémies importantes avec des taux d'attaque conséquents. Les vecteurs *A. aegypti* et *A. albopictus* sont présents sur ces îles mais aussi d'autres vecteurs locaux comme *A. hensilli* ou surtout *A. polyniensis*, ce dernier étant compétant pour la transmission du virus. En Polynésie Française, des analyses génétiques réalisées sur un prélèvement effectué fin septembre 2014 ont révélé que la souche incriminée appartenait au lignage asiatique, était proche à la fois des souches collectées dans les Iles Vierges Britanniques en 2014 et auprès d'un cas importé de Guadeloupe en Polynésie Française en mai 2014 et qu'elle présentait 99,9% d'homologie avec les souches ayant circulé récemment à Yap, Tonga et en Nouvelle Calédonie.

Comme l'épidémie américaine, l'épidémie du Pacifique est révélatrice du mode de propagation contemporain de CHIKV dans lequel des voyageurs virémiques importent le virus dans des zones où, si les conditions le permettent, de par la présence de vecteurs en premier lieu, il recrée de nouvelles épidémies. Toutefois, il existe une différence notable entre la situation du Pacifique et celle des Caraïbes qui sera peut-être la cause de conclusions très différentes entre ces deux épidémies. Il s'agit de la présence d'un continent aux abords de ces régions. En effet, dans le cas des Caraïbes, elles ont pu servir de tremplin à une « invasion » de l'Amérique du Sud, toute proche. Ce vaste territoire avec une population humaine importante et où les deux vecteur de CHIKV sont présents pourrait devenir un foyer d'endémie avec des épidémies épisodiques comme en Inde ou dans certaines régions d'Afrique. A l'inverse, les îles du Pacifique, souvent peu peuplées et ne se trouvant proche d'aucun continent où une population importante pourrait servir de réservoir, pourraient, une fois les épidémies terminées, se trouver délivrées de CHIKV.

Dans les territoires endémiques des épidémies ont également été rapportées en 2014 aux Philippines, en Inde, au Bangladesh, en Indonésie, ainsi que des cas en Ouganda. Des cas importés dans les pays tempérés sont régulièrement décrits comme un cas provenant d'Angola au Portugal et une dizaine de cas en Espagne chez des voyageurs revenant d'Haïti ou de République Dominicaine [Requena-Méndez A, 2014].

En France, 443 cas importés ont été diagnostiqués en 2014 et un foyer de transmission autochtone a été signalé dans un quartier de Montpellier avec 11 cas. Conformément au plan national « antidissémination du chikungunya et de la dengue » et afin de limiter la transmission du virus par *A. albopictus*, des investigations épidémiologiques et entomologiques ainsi que des actions de démoustication ont immédiatement été mises en place par les ARS et les Cire concernées, et l'Entente Interdépartementale de Démoustication du littoral méditerranéen (EID Méditerranée) autour de ces cas autochtones. Une information des professionnels de santé, des laboratoires de biologie médicale et des établissements de santé ainsi que des mairies et des collectivités territoriales ont été réalisées dans les zones concernées.

En définitive, CHIKV semble continuer sa progression à travers le monde, en partie grâce au phénomène de convergence évolutive observé consistant en son adaptation au nouveau vecteur *A. albopictus*. Au cours de la seule année 2014, CHIKV aura conquis un

continent dans sa quasi-intégralité ainsi que renforcé sa présence partout où il était déjà présent, notamment dans le Pacifique mais aussi en Europe, où *A. albopictus* est d'ores et déjà implanté. Les craintes de voir s'y installer définitivement le virus sont réelles.

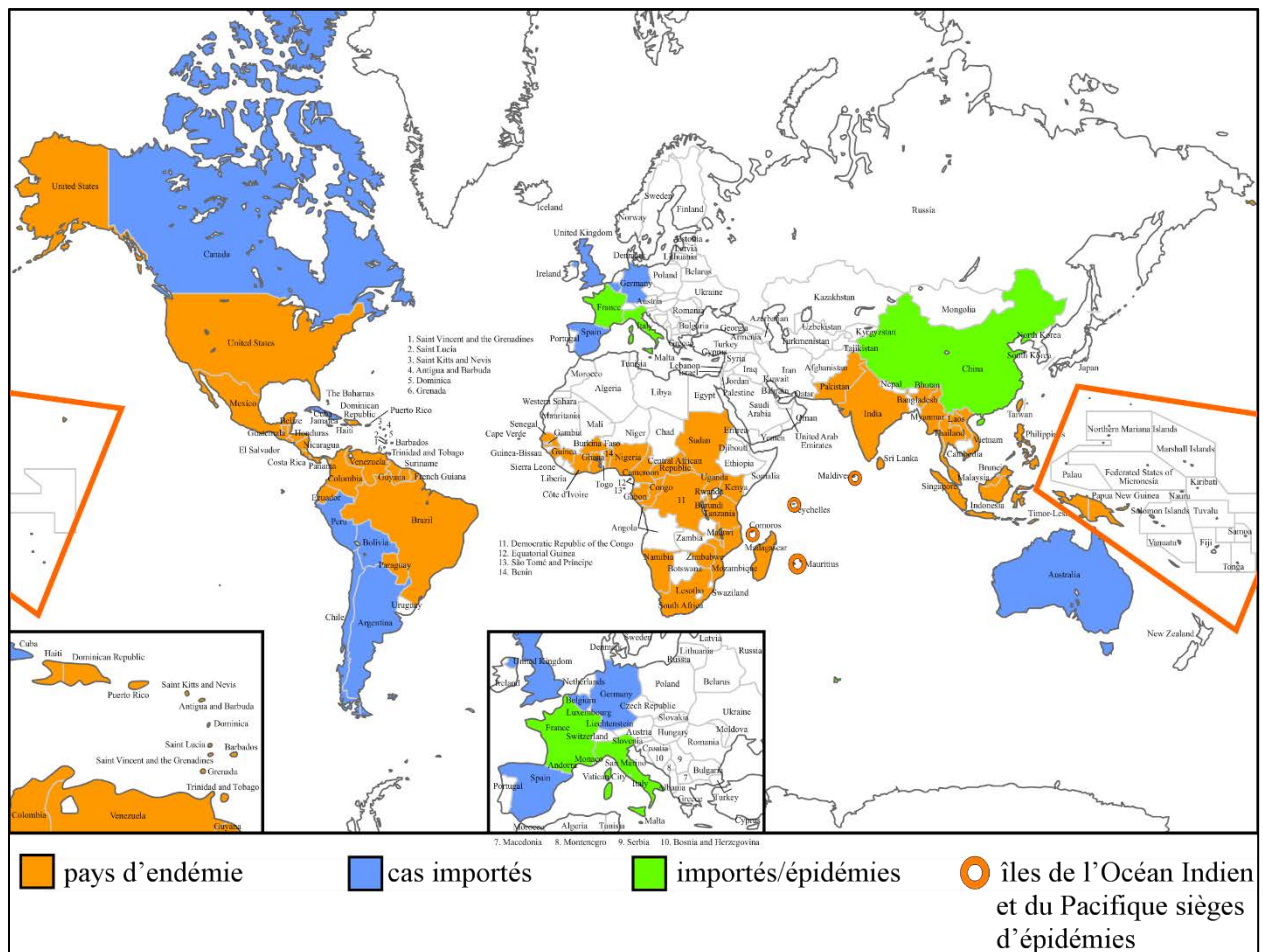


Figure 29 : Extension mondiale du chikungunya connue fin 2014 (original vierge : <http://edit.freemap.jp>)

Si CHIKV s'implantait dans les territoires nouvellement conquis, sa distribution territoriale se superposerait à celle de la dengue véhiculée par les mêmes vecteurs. Ceci constitue un motif d'inquiétude puisque les vecteurs, compte tenu du réchauffement climatique, tendent à voir leur biotope augmenter.

Dengue, countries or areas at risk, 2010

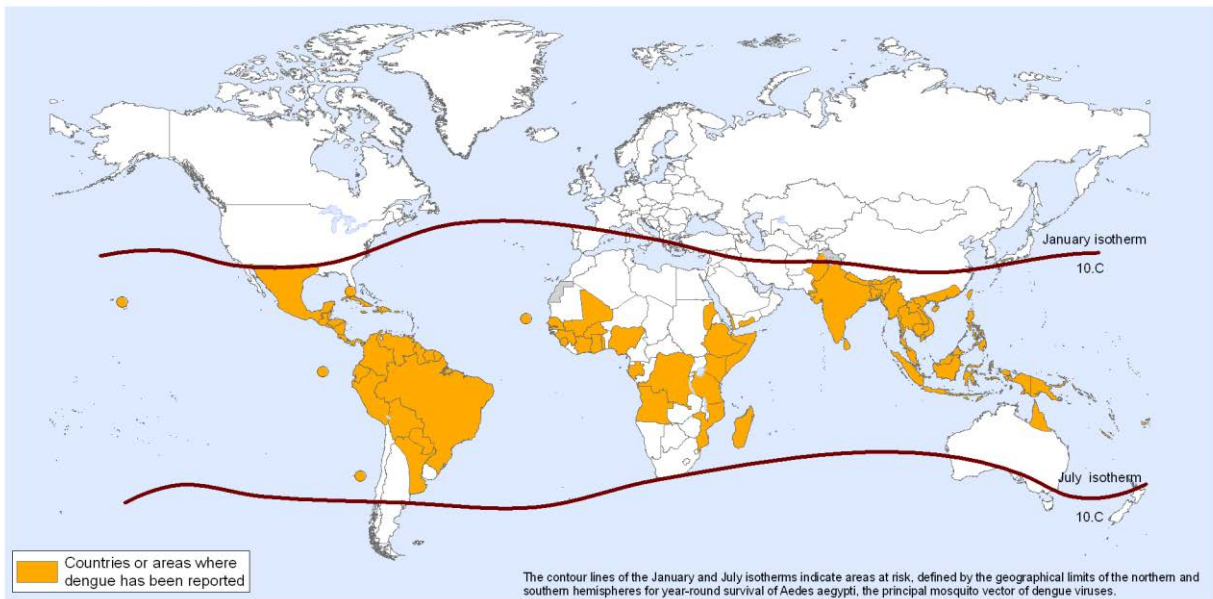


Figure 30 : Distribution mondiale de la dengue en 2010 [WHO]

CONCLUSION

Le chikungunya n'est pas une maladie nouvelle. Sur des arguments purement cliniques, des épidémies antérieures à 1952 ont été imputées à CHIKV, notamment au Caire et à Jakarta en 1779 et à Zanzibar en 1823. Il a même été avancé que CHIKV aurait touché les Caraïbes en 1827-28 [Halstead B. S. 2015]. Si c'est effectivement le cas, les densités de population, vraisemblablement moindres à l'époque, conjuguées à une facilité de mobilité limitée, pourraient expliquer que la maladie n'y soit pas restée endémique. C'est en 1952-53 lors d'une épidémie de fièvre qui sévissait sur le plateau de Makondé en Tanzanie que le virus a été isolé pour la première fois. Puis il a peu fait parler de lui.

En 2004, l'agent pathogène a surpris par l'ampleur des épidémies qu'il a provoquées et par l'émergence de formes graves non encore décrites avec des atteintes neurologiques, des défaillances cardio-respiratoires, des hépatites aiguës sévères ou des lésions bulleuses. Il s'est par ailleurs adapté à un nouveau vecteur, *Aedes albopictus*, ce qui lui a facilité la conquête de nouveaux territoires. Cependant, c'est le seul *Aedes aegypti* qui est responsable de l'épidémie américaine qui a débuté à la fin de 2013 dans les Caraïbes. De là, il s'est étendu à une grande partie du continent américain et le chikungunya a ainsi touché plus d'un million de personnes dans ces territoires. En 10 ans, CHIKV a acquis une extension planétaire et son installation dans les territoires nouvellement conquis est vraisemblable. Les épidémies estivales observées en Europe montrent que le réchauffement climatique pourrait s'accompagner d'une nouvelle extension de son territoire.

Le chikungunya est devenu une maladie de première importance et si les atteintes sont moins graves que celles dues à la dengue hémorragique, la survenue de décès chez l'adulte et les nourrissons ainsi que l'importance des séquelles articulaires douloureuses, justifient la recherche de traitements et surtout la mise au point rapide d'un vaccin.

BIBLIOGRAPHIE

- ALI OU ALLA S, COMBE B. (2011). Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, **25** : 337-346
- ANGELINI R, FINARELLI AC, ANGELINI P, PO C, PETROPULACOS K, SIWI G ET AL. (2007). An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill.*, **12** : E070906.1
- ARPINO C, CURATOLO P, REZZA G. (2009). Chikungunya and the nervous system : what we do and do not know. *Rev. Med. Virol.*, **19** : 121-129
- BEESON S, FUNKHOUSER E, KOTEA N, SPIELMAN A, ROBICH RM. (2008). Chikungunya Fever, Mauritius, 2006. *Emerg Infect Dis*, **14** : 337-338
- BURT FJ, ROLPH MS, RULLI NE, MAHALINGAM S, HEISE MT. (2012). Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*, **379** : 662-71
- CAVRINI F, GAIBANI P, PIERRO AM, ROSSINI G, LANDINI MP, SAMBRI V. (2009). Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease. *J Infect Dev Ctries*, **3** : 744-752
- COMBEMALE P. (2001). La prescription des répulsifs. *Med. Trop.*, **61** : 99-103
- COUDERC T, LECUIT M. Focus on Chikungunya pathophysiology in human and animal models. (2009). *Microbes Infect*, **11** : 1197-1205
- CUI J, GAO M, REN X. (2011). Phylogeny and homologous recombination in Chikungunya viruses. *Infect Genet Evol*, **11** : 1957-1963
- DAS T, JAFFAR-BANDJEE M-C, HOARAU JJ, KREJBICH TROTOT P, DENIZOT M, LEE-PAT-YUEN G ET AL. (2010). Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Progress Neurobiol*, **91** : 121-129
- DEBABRATA B, SUDIP KUMAR G. (2010). Mucocutaneous manifestations of Chikungunya fever. *Indian J Dermatol*, **55** : 64-67
- DE LAMBALLERIE X, LEROY E, CHARREL RN, TSETSARKIN K, HIGGS S, GOULD EA. (2008). Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? *Virology*, **5** : 33
- D'ORTENZIO E, GRANDADAM M, BALLEYDIER E, JAFFAR-BANDJEE M-C, MICHAULT A, BROTTET E ET AL. (2011). A226V Strains of Chikungunya Virus, Reunion Island, 2010. *Emerging Infect Dis*, **17** : 310-312
- DUPUIS-MAGUIRAGA L, NORET M, BRIAN S, LE GRAND R, GRAS G, ROQUES P. (2012). Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis*, **6** : e1446

- GARDNER CL, BURKE CW, HIGGS ST, KLIMSTRA WB, RYMAN KD. (2012). Interferon-alpha/beta deficiency greatly exacerbates arthritogenic disease in mice infected with wild-type chikungunya virus but not with the cell culture-adapted live-attenuated 181/25 vaccine candidate. *Virology*, **425** : 103-112
- GERARDIN P. (2010). Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya. *Arch Pediatr*, **17** : 86-90.
- GÉRARDIN P, FIANU A, MALVY D, MUSSARD C, BOUSSAÏD K, ROLLOT O ET AL. (2011). Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak : the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med*, **9** : 5
- GERARDIN P, GUERNIER V, PERRAU J, FIANU A, LE ROUX K, GRIVARD P ET AL. (2008). Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys : Two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis*, **8** : 99
- GOULD EA, COUTARD B, MALET H, MORIN B, JAMAL S, WEAVER S, ET AL. (2010). Understanding the alphaviruses: Recent research on important emerging pathogens and progress towards their control. *Antivir Res*, **87** : 111-124
- GOULD EA, HIGGS S. (2009). Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans R. Soc Trop Med Hyg*, **103** : 109-121
- GRANDADAM M, CARO V, PLUMET S, THIBERGE J-M, SOUARÈS Y, FAILLOUX A-B ET AL. (2011). Chikungunya Virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis*, **17** : 910-913
- HALSTEAD SCOTT B. (2015). Reappearance of Chikungunya, formerly called Dengue, in the Americas. *Emerging Infectious Diseases*, **21** : 557-560
- HAUTE AUTORITE DE SANTE. (2013). Diagnostic biologique direct précoce du chikungunya par détection génomique du virus avec RT-PCR. Rapport d'évaluation technologique.
- JAFFAR-BANDJEE MC, DAS T, HOARAU JJ, KREJBICH TROTOT P, DENIZOT M, RIBERA ANNE ET AL. (2009). Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microbes Infect*, **11** : 1206-1218
- KAM Y-W, ONG EKS, RÉNIA L, TONG J-CH, NG LFP. (2009). Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. *Microbes Infect*, **11** : 1186-1196
- KUCHARZ EJ, CEBULA-BYRSKA I. (2012). Chikungunya fever. *Eur J Intern Med*, **23** : 325-329
- KUMAR M, SUDEEP AB, ARANKALLE VA. (2012). Evaluation of recombinant E2 protein-based and whole-virus inactivated candidate vaccines against chikungunya virus. *Vaccine*, **30** : 6142-6149

- KUMAR NP, JOSEPH R, KAMARAJ T, JAMBULINGAM P. (2008). A226V mutation in virus during the 2007 chikungunya outbreak in Kerala, India. *J Gen Virol*, **89** : 1945-1948
- KUMAR NP, SURESH A, VANAMAIL P, SABESAN S, KRISHNAMOORTHY KG, MATHEW J ET AL. (2011). Chikungunya virus outbreak in Kerala, India, 2007: a seroprevalence study. *Mem Inst Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)*, **106** : 912-916
- LABADIE K, LARCHER T, JOUBERT C, MANNIOUI A, DELACHE B, BROCHARD P ET AL. (2010). Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest*, **120** : 894-906
- LAKSHMI V, NEERAJA M, SUBBALAXMI MVS, PARIDA MM, DASH PK, SANTHOSH SR ET AL. (2008). Clinical Features and Molecular Diagnosis of Chikungunya Fever from South India. *Clin Infect Dis*, **46** : 1436-1442
- LE FAOU A, FINANCE C, RIHN B. (2015). Chikungunya. *EMC Maladies Infectieuses*, 2015;0(0):1-11 [Article 8-063-A-20].
- LEE-JAH CHANG, KIMBERLY A DOWD, FLORELIZ H MENDOZA, JAMIE G SAUNDERS, SANDRA SITAR, SARAH H PLUMMER, GALINA YAMSHCHIKOV, UZMA N SARWAR, ZONGHUI HU, MARY E ENAMA, ROBERT T BAILER, RICHARD A KOUP, RICHARD M SCHWARTZ, WATARU AKAHATA, GARY J NABEL, JOHN R MASCOLA, THEODORE C PIERSON, BARNEY S GRAHAM, JULIE E LEDGERWOOD, VRC 311 STUDY TEAM. (2014). Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*, **384** : 2046-2052
- LEUNG JY-S, J, NG MM-L, CHU JJ-H. (2011). Replication of Alphaviruses: A Review on the Entry Process of Alphaviruses into Cells. *Adv Virol* 2011:249640
- LIGON BL. Reemergence of an unusual disease: the chikungunya epidemic. (2006). *Semin Pediatr Infect Dis*, **17** : 99-104
- MARCOUX E. (2006). Chikungunya, point sur la démoustication. *L'actualité chimique*, **297** : 9-11
- MEDLOCK JM, HANSFORD KM, SCHAFFNER F, VERSTEIRT V, HENDRICKX G, ZELLER H ET AL. (2012). A review of the invasive mosquitoes in europe : ecology, public health risks, and control options. *Vector-borne zoonotic dis*, **12** : 435-447
- NG LC, HAPUARACHCHI HC. Tracing the path of Chikungunya virus - Evolution and adaptation. (2010). *Infect Genet Evol*, **10** : 876-885
- NG LFP, CHOW A, SUN YJ, KWEK DJC, LIM P-L, DIMATATAC F ET AL. (2009). IL-1 β , 1L-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. *PLoS ONE*, **4** : e4261
- NIEBYLSKI M, SVAGE H, NASCI R, GRAIG G. (1994). Blood hosts of *Aedes albopictus* in the United States. *J Am Mosq Control Assoc*, **10** : 447-50

- OLIVER M, GRANDADAM M, MARIMOUTOU C, ROGIER C, BOTELHO-NEVERS E, TOLOU H ET AL. (2009). Persisting Mixed Cryoglobulinemia in Chikungunya Infection. *PLoS Negl Trop Dis*, **3** : e374
- PANT C. P., MATHIS H. L., NELSON M. J., PHANTHUMACHINDA B. (1974). A large-scale field trial of ultra-low-volume fenitrothion applied by a portable mist blower for the control of *Aedes aegypti*. *Bull. Organ. Mond. Santé*, **51** : 409-415.
- PANT C. P., MOUNT G. A., JATANASEN S., MATHIS H. L. (1971). Ultra-low-volume ground aerosols of technical malathion for the control of *Aedes aegypti*. *Bull. Organ. Mond. Santé*, **45** : 805- 817.
- PARDIGON N. (2009). The biology of chikungunya : A brief review of what we still do not know. *Pathol Biol*, **57** : 127-132
- PARTIDOS CD, PAYKEL J, WEGER J, BORLAND EM, POWERS AM, SEYMOUR R ET AL. (2012). Cross-protective immunity against o'nyong-nyong virus afforded by a novel recombinant chikungunya vaccine. *Vaccine*, **30** : 4638- 4643
- PAUPY C, DELATTE H, BAGNY L, CORBEL V, FONTENILLE D. (2009). *Aedes albopictus*, an arbovirus vector : From the darkness to the light. *Microbes Infect*, **11** : 1177-1185
- PHANTHUMACHINDA B., SAMUTRAPONGSE W., PUNURAI P., CHATTRABHUTI P., RUENGSRI A., RIELRANGBOONYA P. (1974). Ultra-low-volume malathion applications for the emergency control of *Aedes aegypti* during dengue haemorrhagic fever epidemic at Chantaburi, Thailand. *WHO/WBC/74*. **477**, 10 p.
- PIALOUX G, GAÜZÈRE B-A, JAURÉGUIBERRY S, STROBEL M. (2007). Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis*, **7** : 319-327
- POWERS AM, LOGUE CH. (2007). Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol*, **88** : 2363-2377
- RAJAPAKSE S, RODRIGO C, RAJAPAKSE A. (2010). Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, **104** : 89-96
- RAMPAL, SHARDA M, MEENA H. (2007). Neurological Complications in Chikungunya Fever. *J Assoc Physicians India*, **55** : 765-769
- RATSITORAHINA M, HARISOA J, RATOVOVONJATO J, BIACABE S, REYNES JM, ZELLER H ET AL. (2008). Outbreak of dengue and chikungunya fevers, Toamasina, Madagascar, 2006. *Emerg Infect Dis*, **14** : 1135-1137
- RENAULT P, SOLET J-L, SISSOKO D, BALLEYDIER E, LARRIEU S, FILLEUL L ET AL. (2007). A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg*, **77** : 727-731

- REQUENA -MÉNDEZ A1, GARCIA C, ALDASORO E, VICENTE JA, MARTÍNEZ MJ, PÉREZ-MOLINA JA, CALVO-CANO A, FRANCO L, PARRÓN I, MOLINA A, RUIZ M, ÁLVAREZ J, SÁNCHEZ-SECO MP, GASCÓN J. (2014). Cases of chikungunya virus infection in travellers returning to Spain from Haiti or Dominican Republic, April-June 2014. *Euro Surveill.* **19(28)** : 20853
- ROBIN S, RAMFUL D, LE SEACH' F, JAFFAR-BANDJEE M-C, RIGOU G, ALESSANDRI J-L. (2008). Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol*, **23** : 1028-1035
- SCOTT TW, TAKKEN W. (2012). Feeding strategies of anthropophilic mosquitoes result in increased risk of pathogen transmission. *Trends Parasitol*, **28** : 114-121
- SERGON K, NJUGUNA C, KALANI R, OFULA V, ONYANGO C, KONONGOI LS ET AL. (2008). Seroprevalence of Chikungunya Virus (CHIKV) Infection on Lamu Island, Kenya, October 2004 *Am J Trop Med Hyg*, **78** : 333-337
- SERGON K, YAHAYA AA, BROWN J, BEDJA SA, MLINDASSE M, AGATA N ET AL. (2007). Seroprevalence of chikungunya virus infection on Grande Comore Island, Union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg*, **76** : 1189-1193
- SIMON F, PAROLA P, GRANDADAM M, FOURCADE S, OLIVER M, BROUQUI P, HANCE P, KRAEMER P, ALI MOHAMED A, DE LAMBALLERIE X, CHARREL R, TOLOU H. (2007). Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)*, **86 (3)** : 123-37.
- SISSOKO D, MALVY D, EZZEDINE K, RENAULT P, MOSCETTI F, LEDRANS M ET AL. (2009). Post-epidemic chikungunya disease on Reunion island : course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis*, **3** : e389
- SOLIGNAT M, GAY B, HIGGS S, BRIANT L, DEVAUX C. (2009). Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. *Virology*, **393** : 183-197
- SOURISSEAU M, SCHILTE C, CASARTELLI N, TROUILLET C, GUIVEL-BENHASSINE F ET AL. (2007). Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog*, **3** : e89
- STAPLES JE, BREIMAN RF, POWERS AM. (2009). Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Emerg Infect Dis*, **49** : 942-948
- THIBOUTOT MM, KANNAN S, KAWALEKAR OU, SHEDLOCK DJ, KHAN AS, SARANGAN G ET AL. (2010). Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic? *PLoS Negl Trop Dis*, **4** : e623
- TOURNEBIZE P, CHARLIN C, LAGRANGE M. (2009). Manifestations neurologiques du Chikungunya : à propos de 23 cas colligés à la Reunion. *Rev Neurol (Paris)*, **165** : 48-51
- TSETSARKIN KA, CHEN R, SHERMAN MB, WEAVER SC. (2011). Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence. *Curr Opin Virol*, **1** : 310-317

- TSETSARKIN KA, WEAVER SC. (2011). Sequential adaptive mutations enhance efficient vector switching by chikungunya virus and its epidemic emergence. *PLoS Pathog*, **7** : e1002412
- VAN DEN HURK AF, HALL-MENDELIN S, PYKE AT, FRENTIU FD, MCELROY K, DAY A, HIGGS S, O'NEILL SL. (2012). Impact of Wolbachia on infection with chikungunya and yellow fever viruses in the mosquito vector *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.*, **6** : e1892
- VILAIN P, LARRIEU S, RENAULT P, BAVILLE M, FILLEUL L. (2012). How to explain the re-emergence of chikungunya infection in Reunion Island in 2010? *Acta Tropica*, **123** : 85-90
- WANG D, SUHRBIER A, PENN-NICHOLSON A, WORARATANADHARM J, GARDNER J, LUO M ET AL. (2011). A complex adenovirus vaccine against chikungunya virus provides complete protection against viraemia and arthritis. *Vaccine*, **29** : 2803-2809
- WAUQUIER N, BECQUART P, NKOGHE D, FADILLA C, NDOYI-MBIGUINO A, LEROY EM. (2011). The acute phase of chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J Infect Dis*, **204** : 115-123
- (a) WEAVER SC, OSORIO JE, LIVENGOOD JA, CHEN R, STINCHCOMB DT. (2012). Chikungunya Virus and Prospects for a Vaccine. *Expert Rev Vaccines*, **11** : 1087-1101
- (b) WEAVER SC, WINEGAR R, MANGER ID, FORRESTER NL. (2012). Alphaviruses : Population genetics and determinants of emergence. *Antivir Res*, **94** : 242-257
- WIRAT S., SOMKIAT B., BANYONG M., MONGKOL G., POONYOS R., BOONLUAN P. (1982). Tests of insecticides applied by ULV ground and thermal fogging equipment for the control of *Aedes aegypti* in Thailand. *WHO/VBC/82*. **869**, 17 p.
- WU D, WU J, ZHANG Q, ZHONG H, KE C, DENG X ET AL. (2012). Chikungunya outbreak in Guangdong Province, China, 2010. *Emerg Infect Dis*, **18** : 493-495
- YAP G, POK KY, LAI YL, HAPUARACHCHI HC, CHOW A, LEO YS ET AL. (2010). Evaluation of chikungunya diagnostic assays : differences in sensitivity of serology assays in two independent outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*, **4** : e753

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 mai 2015

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : M Vincent Guerguin

Sujet : Le Chikungunya est une menace pour la population mondiale

Jury :

Président : Mme Chantal Finance, Professeur
Directeur : M Alain Le Faou, Professeur
Juges : M Thierry May, Professeur
Mme Hélène Ayme, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 21/04/2015

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. 
P. C. FINANCE

M. 
A. LE FAOU

Vu et approuvé,

Nancy, le 10.04.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 30.04.2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président


Martial DELIGNON
Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6894

N° d'identification :

TITRE

LE CHIKUNGUNYA EST UNE MENACE
POUR LA POPULATION MONDIALE

Thèse soutenue le 21 mai 2015

Par Vincent GUERQUIN

RESUME :

Le chikungunya est une maladie provoquée par le virus CHIKV et transmise par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes*.

Généralement relativement bénigne, cette infection peut dans certains cas donner lieu à des formes graves, voire exceptionnellement à des décès. Par ailleurs, les atteintes articulaires typiques de la phase aiguë de la maladie peuvent évoluer vers des atteintes chroniques fortement invalidantes.

Découvert en 1952, cet agent pathogène a semblé circonscrit à quelques zones d'endémie où il provoquait des épidémies d'ampleur limitée, jusqu'en 2004 où il a provoqué une pandémie au cours de laquelle sont apparues les formes les plus graves et une extension à des territoires jusque-là jamais atteints en Asie et dans l'Océan Indien.

Cette extension a pris, fin 2013, une dimension mondiale avec l'arrivée du virus dans les Caraïbes, depuis lesquelles il s'est étendu à l'ensemble du territoire américain. Il continue par ailleurs à s'étendre, notamment dans le Pacifique, et, au cours de l'été 2014, des cas de transmission autochtone ont même été signalés dans le Sud-Ouest de la France.

MOTS CLES : Chikungunya, Amériques, *Aedes*, pandémie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Chantal FINANCE</u> , <u>Professeur Universitaire</u> , <u>Praticien Hospitalier</u> , <u>Doyen honoraire</u>	<u>Virologie</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
 3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
 5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle