

# CHIKUNGUNYA

## Actualités sur une maladie émergente en Nouvelle-Calédonie

Eric D'Ortenzio<sup>1</sup>, Ann-Claire Gourinat<sup>1</sup>, Myrielle Dupont-Rouzerol<sup>1</sup>, Laurent Guillaumot<sup>1</sup>, Suzanne Chanteau<sup>1</sup>, Marc Grandadam<sup>2</sup>



*Aedes aegypti* au cours d'un repas sanguin.

Photo : Laurent Guillaumot, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie.

Le virus Chikungunya (vCHIK) est un arbovirus (virus transmis par les arthropodes), plus précisément, un alphavirus de la famille des *Togaviridae*. La transmission se fait d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes*. Le virus tire son nom de la langue Makondée « *qui marche courbé en avant* », et évoque la posture adoptée par les malades en raison des intenses douleurs articulaires. Depuis 2004, le virus a émergé ou ré-émergé dans de nombreux pays, et a été à l'origine d'épidémies parfois de grande ampleur. En 2011, il a été isolé pour la 1<sup>ère</sup> fois dans le Pacifique Sud, en Nouvelle-Calédonie. Nous faisons ici le point sur cette maladie infectieuse émergente en Nouvelle-Calédonie et à fort potentiel épidémique.

### EPIDÉMIOLOGIE

Le vCHIK a été découvert pour la première fois en Tanzanie (anciennement Tanganyika), en 1953, durant une épidémie d'une maladie semblable à la dengue. Durant les années 1960 à 1990, le virus a été isolé à plusieurs reprises dans de nombreux pays de l'Afrique centrale et australe, dont le Soudan, l'Ouganda, la République démocratique du Congo, la République centrafricaine, le Malawi, le Zimbabwe, le Kenya et l'Afrique du Sud. Le vCHIK a aussi été isolé dans des pays de l'Afrique occidentale, notamment le Sénégal, le Bénin, la République de Guinée, la Côte d'Ivoire et le Nigéria. De fréquentes éclosions ont été signalées entre 1960 et 2003 en Asie, plus précisément en Inde, en Malaisie, en Indonésie, au Cambodge, au Vietnam, au Myanmar, au Pakistan et en Thaïlande. De nombreuses villes, y compris Bangkok et Calcutta, ont été identifiées comme étant des foyers particulièrement actifs de transmission et d'infection. Depuis 2004, on a noté une résurgence des cas d'infections par le vCHIK, et des épidémies ont été documentées dans différents pays. Les années 2005-2006 ont été marquées par une circulation très intense de ce virus dans la zone de l'océan Indien. L'épidémie a débuté au Kenya dès 2004 puis a diffusé aux Comores en janvier 2005 (prévalence estimée à 27% de la population soit 215 000 cas) avant de s'étendre vers la Réunion (avril 2005 à juillet 2006, touchant 266 000 personnes soit 34% de la population), Mayotte (prévalence estimée à 38%), l'île Maurice (6 000 cas) et les Seychelles (9 000 cas) en 2005. En 2006, l'épidémie s'est ensuite propagée à Madagascar, au Sri Lanka et aux Maldives (12 000 cas) ainsi qu'au Pakistan et en Malaisie. C'est surtout en Inde que la circulation virale a été

### RÉSUMÉ DE LA CONFÉRENCE

- Les émergences du chikungunya dans l'océan Indien et ailleurs dans le monde depuis 2005 -

Présentée le 5 avril 2011 par le Dr. Eric D'Ortenzio à Nouméa, lors la soirée de l'Association Médicale de Nouvelle-Calédonie en partenariat avec la Société Calédonienne de Santé Publique.

majeure avec plus d'1,4 millions de cas estimés. Les analyses moléculaires ont démontré que ces épidémies majeures, qui ont touchées les îles de l'océan Indien et le sous-continent indien, ont été causées par un virus d'origine africaine comportant une mutation dans le gène codant pour la protéine virale d'enveloppe E1 (E1-226V). Celle-ci est associée à une plus grande infectivité chez *Ae. albopictus*.

En 2007, un cas de chikungunya importé d'Inde en Italie, a donné lieu à la première épidémie décrite en Europe. Les quelques 300 cas identifiés ont mis en évidence le risque d'installation d'un cycle de transmission locale du virus dans certaines zones d'Europe du Sud où *Ae. albopictus* est implanté.

En Inde, depuis 2007, des épidémies ont été rapportées dans certaines régions et notamment dans le Karnataka, le Kérala, le West Bengal et le Maharashtra.

Sur le continent africain, le Gabon a rapporté plusieurs épidémies, principalement à Libreville en 2007 (18 000 cas), et dans le sud-ouest du pays en 2010 (300 cas confirmés) où le virus du chikungunya circulait simultanément avec le virus de la dengue. En 2010, une épidémie d'ampleur limitée a été rapportée à Madagascar (2 680 cas jusqu'à mars), dans une zone située à l'est du pays et moins affectée lors de l'épidémie majeure de 2006. En 2011, et durant les 4 premiers mois, 120 cas environ ont été suspectés un peu au sud de cette même zone.

En Asie du sud-est et dans le sous-continent indien, une recrudescence du nombre de cas a été rapportée également en Malaisie en 2008 et 2009 (4 000 et 5 000 cas estimés respectivement), au Sri Lanka en 2008 (17 000 cas), en Birmanie

<sup>1</sup> Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, BP 61, Nouméa, Nouvelle-Calédonie

<sup>2</sup> Institut Pasteur, Centre National de Référence des Arbovirus, 25 Rue du Dr Roux, Paris, Cedex 15, France



en 2009, aux Maldives en 2008 (600 cas), en Thaïlande (42 000 cas) en 2008-2009 et en Indonésie, notamment en 2009-2010, à Lampung (12 000 cas), au sud de Sumatra. En 2010, pour la première fois, la Chine a rapporté des cas autochtones (200 cas) dans une province du sud (Guangdong).

L'île de la Réunion, en situation inter-épidémique depuis 2006, a présenté un foyer de 5 cas autochtones en 2009 et une épidémie de faible ampleur en 2010 avec environ 160 cas. En France métropolitaine, dans le département du Var où *Ae. albopictus* est implanté depuis 2007, un foyer de 2 cas autochtones a été identifié à Fréjus en 2010. Ces cas sont survenus dans le voisinage d'un cas importé en provenance d'Inde.

Enfin, en 2011, des cas autochtones, secondaires à l'introduction d'un cas importé d'Indonésie, ont été rapportés en Nouvelle-Calédonie, principalement à Nouméa (33 cas confirmés au total).

## LA MALADIE

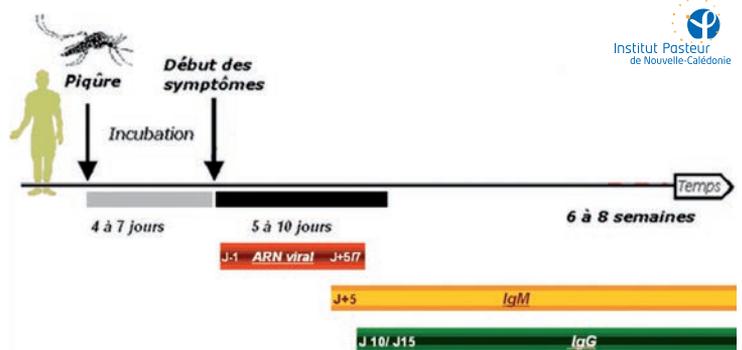
L'infection à vCHIK entraîne une polyarthrite aiguë fébrile (fièvre > 38,5°C) de début brutal qui survient après un délai d'incubation de 2 à 10 jours. L'infection est rarement asymptomatique (15 à 25% des cas selon les études). L'atteinte articulaire concerne principalement les petites ceintures articulaires (poignets, doigts, chevilles, pieds) mais aussi les genoux et plus rarement les hanches ou les épaules. Elle se limite le plus souvent à de fortes douleurs articulaires, mais des arthrites inflammatoires peuvent être observées, responsables d'une impotence fonctionnelle majeure. A cette atteinte articulaire s'associent fréquemment des maux de tête, des douleurs musculaires importantes (dans 70 à 99% des cas), une éruption cutanée maculo-papuleuse du tronc et des membres (dans environ 50% des cas), parfois prurigineuse, une polyadénopathie cervicale ou encore des signes oculaires (conjonctivite). Des formes hémorragiques mineures, avec saignement des gencives, du nez ou purpura ont été décrites principalement en Asie, mais leur fréquence peut être élevée. Jusqu'à présent, les formes compliquées n'étaient qu'exceptionnellement décrites. Mais l'épidémie de La Réunion a permis de montrer l'existence de formes neurologiques graves : des méningo-encéphalites et polyradiculonévrites ont ainsi été décrites principalement chez des personnes âgées ou présentant une pathologie sous-jacente, et chez des nouveau-nés, dont les mères avaient été infectées peu de temps avant l'accouchement, probablement en rapport avec une transmission materno-fœtale tardive.

L'évolution se fait habituellement vers une amélioration rapide, avec disparition de la fièvre en 1 à 10 jours, des signes cutanés en 2 à 3 jours, des signes articulaires en quelques semaines. Classiquement, la maladie n'est pas connue pour être responsable de mortalité directe, mais une imputabilité directe ou indirecte du virus est possible. L'atteinte articulaire peut cependant durer sur un mode subaigu ou chronique, pendant plusieurs mois voire même plusieurs années, et ceci d'autant plus fréquemment que l'âge du malade est élevé. Par contre l'infection par le vCHIK confère a priori une immunité durable contre le virus.

## LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE À L'INSTITUT PASTEUR DE NOUVELLE-CALÉDONIE

Plusieurs examens sont disponibles pour mettre en évidence une infection par le vCHIK :

- La RT-PCR détecte l'ARN du virus dans le sang du patient de façon précoce, du 1er au 7ème jour après l'apparition des symptômes permettant un diagnostic de certitude.
- La sérologie IgM permet de diagnostiquer indirectement une infection par le vCHIK. Elle détecte la présence d'anticorps de type IgM dirigés contre le virus à partir du 5ème jour suivant l'apparition des signes cliniques jusqu'à plusieurs mois, voire années. La détection de ces IgM est basée sur une technique commerciale de type ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Cette technique possède une bonne sensibilité mais peut parfois présenter un manque de spécificité qui amène à des réactions faussement positives. Par conséquent toutes les sérologies IgM positives par la technique commerciale sont ensuite contrôlées par une 2ème technique mise au point et fournie par le Centre National des Arbovirus, Institut Pasteur de Paris. Cette 2ème sérologie (MAC-ELISA) présente une bien meilleure spécificité et permet d'éliminer les faux positifs. Cette technique particulièrement longue et complexe dans son exécution est difficilement réalisable en routine. Un diagnostic de certitude ne peut pas être établi uniquement à partir d'une seule sérologie IgM positive. Il est nécessaire de mettre en évidence la présence d'IgG anti-chikungunya sur un 2ème prélèvement réalisé à distance (15 jours). Les IgG sont détectables par un test ELISA sandwich également fourni par le Centre National des Arbovirus des arbovirus, à partir du 10ème jour suivant le début des signes cliniques. La mise en évidence d'une séroconversion ou séroascension permet de confirmer le diagnostic d'infection par le vCHIK.
- L'isolement viral, uniquement réalisable sur des prélèvements précoces dans des centres spécialisés, est une autre technique de diagnostic de certitude.

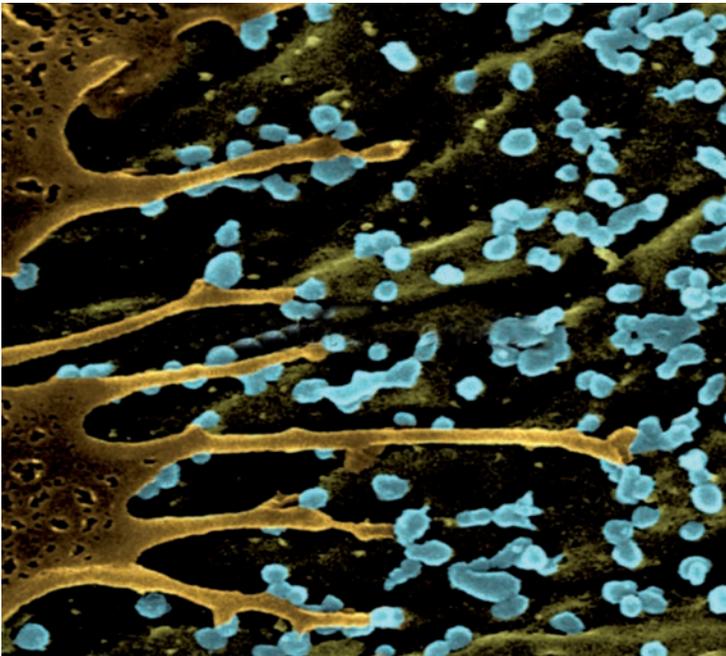


Le diagnostic biologique du chikungunya

## LE VIRUS

Comme tous les alphavirus, le vCHIK est un virus à ARN linéaire positif d'environ 11,8 kilobases. Cet ARN code pour quatre protéines non structurales (protéines multifonctionnelles principalement impliquées dans la réplication du virus), et cinq protéines de structure qui sont la capsid (C), deux petites protéines associées et les glycoprotéines d'enveloppe (E1 et E2). Les analyses phylogénétiques menées sur le vCHIK ont montré l'existence de trois clades distincts séparés en premier lieu par leur origine géographique : Asie, Afrique de l'Ouest, Afrique Centrale et de l'Est. Les analyses génétiques réalisées lors de l'épidémie de la Réunion de 2005-2006, ont montré qu'une substitution (remplacement d'une alanine par une valine)

est apparue en position 226 de la glycoprotéine E1. C'est cette mutation qui serait à l'origine de l'explosion de l'épidémie de la Réunion. En effet, le vecteur du vCHIK en Afrique et en Asie était principalement *Ae. aegypti* alors qu'à la Réunion, *Ae. albopictus* a été le vecteur prédominant. Cette mutation a donc permis au virus de « s'adapter » à un vecteur différent : les capacités d'infection, de dissémination et de transmission du vCHIK chez *Ae. albopictus* étant ainsi augmentées. Cette substitution A226V est d'autant plus importante que c'est la première description d'une simple mutation qui a un impact aussi important sur l'évolution et la dynamique d'une épidémie.



Particules du Virus Chikungunya à la surface d'une cellule (fibroblaste humain) infectée. Photo : Thérèse Couderc - couleurs par Jean-Marc Panaud, Institut Pasteur Paris.

## LES VECTEURS

Il existe deux cycles de transmission du vCHIK : le cycle selvatique, que l'on observe principalement en Afrique entre les primates sauvages et certains moustiques arboricoles du genre *Aedes* et où les humains servent d'hôtes accidentels, et le cycle de transmission urbain, de personne à personne par l'intermédiaire d'un moustique. Le vCHIK est transmis dans la nature par des moustiques africains appartenant au genre *Aedes*, sous-genres *Stegomyia* et *Diceromyia*, tels *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer*, *Ae. taylori* principalement, qui assurent le cycle selvatique du virus. La diffusion internationale de la maladie est quant à elle le fait du moustique *Ae. aegypti*, auquel est venu s'ajouter avec une redoutable efficacité depuis quelques années *Ae. albopictus* dans les pays où il s'est établi. Quand les deux espèces sont présentes, leurs rôles respectifs sont sujets à débat, mais les preuves semblent s'accumuler en faveur d'une prédominance d'*Ae. albopictus*, particulièrement lorsqu'il s'agit de la souche virale ayant subi la mutation décrite plus haut.

En Nouvelle-Calédonie où seul *Ae. aegypti* est présent, c'est très probablement ce moustique qui assure la transmission de la maladie. Il s'agit d'une espèce d'origine africaine fortement inféodée à l'homme, qui s'est acclimatée dans la plupart des pays tropicaux et tempérés doux du monde entier. Son activité est diurne et son rayon de vol est réduit à une centaine de mètres autour du gîte d'origine, lequel est presque toujours un récipient

artificiel contenant de l'eau douce peu chargée en matière organique. Son anthropophilie marquée fait qu'on ne le trouve qu'aux abords immédiats des habitations humaines.

## LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION

La prise en charge médicale est purement symptomatique, reposant sur des traitements antalgiques et anti-inflammatoires. Ces traitements n'ont cependant aucun effet préventif sur la survenue d'une évolution chronique. Une corticothérapie peut s'avérer nécessaire dans les formes sévères d'évolution subaiguë. Toutefois, des études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sûreté de la corticothérapie, ou plus spécialement le méthotrexate, pour établir une stratégie pour le traitement précoce des arthralgies destructives. Il n'existe aucun vaccin commercialisé à ce jour.

La prévention de cette infection est à la fois collective et individuelle, reposant sur la lutte anti-vectorielle. Elle nécessite, pour les individus, une prophylaxie d'exposition (vêtements longs, répulsifs cutanés, insecticides pyréthrinoides sur les vêtements, moustiquaire), et, collectivement, une lutte anti-vectorielle à large échelle, avec épandages précautionneux d'insecticides et élimination des gîtes larvaires potentiels, particulièrement autour des habitations (pots de fleur, récipients divers, pneus usagés, déchets encombrants,...).

## CONCLUSION

Le chikungunya est donc une maladie infectieuse à transmission vectorielle à fort potentiel épidémique, rarement mortelle, parfois grave, mais qui peut être très invalidante, avec environ 30% des personnes infectées qui gardent des arthralgies chroniques. Depuis 2004, le virus chikungunya a émergé et ré-émergé sur presque tous les continents de la planète causant des épidémies parfois majeures. Ce phénomène est probablement la conséquence d'une évolution virale adaptée à *Ae. Albopictus*, d'une aire de distribution d'*Ae. Aegypti* et d'*Ae. albopictus* sans cesse grandissante et du déplacement extrêmement rapide de voyageurs virémiques dans des régions où le vecteur est implanté. Cette propagation laisse craindre une diffusion globale et répétée du vCHIK dans les années futures. La Nouvelle-Calédonie, qui a connu quelques foyers épidémiques limités en 2011, n'est plus indemne, et la menace d'une résurgence de cas, d'une réintroduction du virus et d'une épidémie de grande ampleur est réelle.

### Bibliographie

- A. Powers. Genomic evolution and phenotypic distinctions of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *Exp Biol Med* (Maywood). 2011;236(8):909-14.
- Organisation Mondiale de la Santé. Chikungunya, Aide-mémoire N°327, Mars 2008. Accessible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/fr/>
- Institut de veille sanitaire - Département International. Chikungunya, situation internationale et grandes tendances – Mise à jour Mai 2011.
- Institut Pasteur. Accessible sur <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/chikungunya>
- Direction des affaires sanitaires et sociales de Nouvelle-Calédonie. Accessible sur [http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/sante/themes\\_sante/Chikungunya](http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/sante/themes_sante/Chikungunya)