

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
2017ANTI0179

Estimation de l'incidence cumulée d'infection par le virus du chikungunya au décours de l'épidémie de 2014 en Martinique

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 10 mai 2017

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Adrien Staelen

Examineurs de la thèse:

- Professeur André Cabié, président du jury
- Professeur Raymond Césaire
- Professeur Serge Arfi
- Docteur Sandrine Pierre-François, directeur de thèse

REMERCIEMENTS

A mon Président du Jury, Monsieur le professeur André Cabié,

Je tiens à vous remercier de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant de participer à l'étude CHIKVIH, de m'avoir conseillé durant ce travail, et d'avoir réalisé les statistiques de l'étude. Merci pour votre disponibilité et votre écoute. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Sandrine Pierre-François,

Un grand merci pour vos conseils, votre soutien et vos encouragements. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect, et des mes amitiés les plus sincères.

Aux membres du Jury:

A Monsieur le professeur Raymond Césaire, Doyen de la faculté de Médecine,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le professeur émérite Serge Arfi,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A toute l'équipe du service des maladies infectieuses et tropicales, aux secrétaires, aux infirmières, aux aides soignantes, aux médecins, à mes anciens co-internes, à Christophe et à Jannick, merci de m'avoir aidé dans l'organisation de l'étude et dans le recueil des données. Merci d'avoir accepté cette charge de travail supplémentaire avec bonne humeur et d'être restés toujours disponibles.

Aux patients du OD, merci d'avoir pris le temps de participer à cette étude.

A tous les médecins que j'ai rencontré dans mes différents stages, merci de m'avoir enseigné, chacun à votre manière, ce beau métier de médecin.

A mes parents, merci de m'avoir soutenu et encouragé dans tous mes projets, quels qu'ils soient.

A Julie et Florian, à mes grands-parents ainsi qu'à toute ma famille, merci pour votre soutien malgré la distance !

A Elisa, merci de me combler de bonheur!

Aux amis du Nord, à Cécé, Dédé, Zaza, Flore, AS, Chtouf, Zak, merci de m'avoir soutenu pendant l'externat !

Aux amis des Antilles, et aux anciens colocs, à Lolo, Benyamin, Tom & Béné, Bastien, Océ & Romain, Delphine, Camille, Charlotte, et tous les autres, merci d'avoir contribué à faire de cet internat un internat de foliiiiieeee!!

A Juliette, binôme émérite de cet internat Antilles-Guyane, merci de m'avoir supporté tant d'années, à l'hôpital comme à la maison. Respect!

Aux Antilles, à la Martinique, à la Guadeloupe, à leurs habitants, leurs hôpitaux, leurs plages et leurs rivières, merci de m'avoir accueilli dans ce cadre paradisiaque pour un internat si riche à tous niveaux. Et comme mens sana in corpore sano, merci aux spécialités locales, aux rhums agricoles et aux boudins créoles, aux colombos et aux sorbets coco, de m'avoir apporté l'énergie nécessaire à l'élaboration de ce travail.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	4
ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODES	10
Schéma de l'étude	10
Population de l'étude	10
Critères de jugement et définitions	11
Variables et tests sérologiques	11
Calcul du nombre de sujets nécessaires	12
Aspects éthiques et financement	12
Analyse statistique	12
RESULTATS	14
Caractéristiques de la population étudiée	14
Estimation de la séroprévalence du chikungunya	15
Estimation de la proportion de formes asymptomatiques de chikungunya	15
Manifestations cliniques du chikungunya aigu	16
Estimation de la proportion de formes chroniques de chikungunya	16
DISCUSSION	18
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22
SERMENT D'HIPPOCRATE	26

ABREVIATIONS

CHIKV: virus du chikungunya

CHIK: fièvre de chikungunya

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

SMIT: service de maladies infectieuses et tropicales

CHU: Centre hospitalier universitaire

IgG : Immunoglobuline de type G

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques

CPP: comité de protection des personnes

ANSM: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

IC95: intervalle de confiance à 95%

INTRODUCTION

Le virus du chikungunya (CHIKV) est un arbovirus de la famille des Togaviridae et du genre Alphavirus (1). Il existe trois groupes phylogéniques : West African, Asian et East Central South African (2). Les principaux vecteurs sont les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Ce sont des vecteurs diurnes avec un pic d'activité en début et en fin de journée.

Après une incubation de 2 à 10 jours, le tableau clinique typique associe une fièvre d'apparition brutale avec des arthralgies invalidantes, une rachialgie, des céphalées et une asthénie. D'autres symptômes peuvent s'y ajouter: myalgies, éruption maculo-papuleuse, conjonctivite, troubles digestifs (3,4). Le traitement est essentiellement symptomatique. Certaines présentations considérées comme atypiques ou compliquées ont été décrites, comme des décompensations de pathologies chroniques, des méningo-encéphalites, des syndromes de Guillain-Barré, des myocardites, des hépatites, des sepsis ou des chocs septiques (5,6). Dans plus de la moitié des cas il existe une évolution chronique des atteintes articulaires et musculo-squelettiques (7). Une transmission mère-enfant survient dans la moitié des cas en cas de virémie intra-partum, à l'origine d'infections néonatales graves dans la moitié des cas (8).

CHIKV a été isolé pour la première fois à partir du sérum d'un patient fébrile en 1953, lors d'une épidémie sur le plateau Makondé, en Tanganyika, actuellement Tanzanie. Le nom "chikungunya" provient du Makondé, un dialecte de cette région, et signifie "ce qui fait courber", évoquant la posture des patients atteints (9). Le CHIK a évolué sur un mode endémo-épidémique sur les continents africain et asiatique, notamment en Inde et dans l'océan indien. En 2005/2006, une épidémie d'une ampleur jusqu'alors inégalée a touché l'île de la Réunion (10). Puis c'est en Italie, en 2007, qu'apparaît la première épidémie en climat tempéré (11), faisant redouter une expansion possible du chikungunya à d'autres régions tempérées où il existe un risque de propagation d'*Aedes albopictus* (12,13).

CHIKV apparaît en Amérique en décembre 2013 à Saint-Martin (14), puis des cas sont signalés en Martinique, Guadeloupe, Dominique (15). Un an plus tard, plus d'un million de cas suspects ont été recensés sur le continent américain (16). En Martinique, la phase épidémique s'est déroulée de janvier 2014 à janvier 2015, et le nombre total de cas cliniquement évocateurs ayant consulté un médecin généraliste a été évalué à 72 664 (17), occasionnant un impact socio-économique majeur.

Dans ce contexte, la connaissance de l'incidence cumulée d'infection à CHIKV au décours de l'épidémie qui a touché la Martinique est un enjeu important pour les travaux de modélisation, la gestion des épidémies futures et l'établissement de la politique d'utilisation d'un éventuel vaccin. Etant donné que le virus n'avait jamais circulé aux Antilles, la détermination de l'incidence cumulée peut se faire en réalisant une enquête de séroprévalence en population générale à la fin de l'épidémie. Une autre méthode, plus simple, peut consister à estimer ce taux au sein d'une cohorte de patients suivis régulièrement, représentatif en sexe et en âge de la population générale et dont l'habitat est réparti sur tout le territoire étudié.

Le suivi des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) aux Antilles françaises se fait presque exclusivement en milieu hospitalier dans les services de maladies infectieuses et tropicales (SMIT). Le SMIT du CHU de Martinique suivait ainsi, en 2014, 989 patients porteurs d'une infection chronique par le VIH. La forte prévalence du VIH et la répartition homogène des patients infectés sur l'ensemble du territoire permettent de faire l'hypothèse que le risque de transmission des arbovirus par l'exposition aux piqûres de moustiques est comparable à celui de la population générale. Ainsi ces patients qui bénéficient d'un suivi clinico-biologique régulier constituent un échantillon de population parfaitement adapté à l'étude de l'épidémie du chikungunya aux Antilles françaises.

L'objectif principal de cette étude était d'estimer le taux d'incidence cumulée à la fin de l'épidémie de 2014 de chikungunya en Martinique par la mesure du taux de séroprévalence pour le chikungunya au sein d'un échantillon aléatoire de patients infectés par le VIH représentatif de la population générale de Martinique. Les objectifs secondaires étaient d'estimer la proportion de formes asymptomatiques de chikungunya et la proportion de formes chroniques de chikungunya dans la population étudiée.

MATERIELS ET METHODES

Schéma de l'étude

L'étude CHIKVIH (ClinicalTrials.gov : NCT02553369) est une étude transversale. Elle a été menée du 09/02/2015 au 11/02/2016 en Martinique et en Guadeloupe, au décours de la première épidémie de chikungunya qui a touché la Martinique et la Guadeloupe en 2014. Le prélèvement sanguin utilisé pour la mesure de la séroprévalence a été effectué entre le 09/02/2015 et le 06/08/2015. Les résultats présentés ici concernent la partie de l'étude CHIKVIH réalisée en Martinique.

Population de l'étude

La population étudiée était un échantillon tiré au sort parmi la population éligible (personnes âgées de 18 ans et plus, infectées par le VIH, suivies pour leur infection par le VIH au CHU de Martinique, résidant aux Antilles françaises depuis au moins le 01/01/2014, et affiliées ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale). Cet échantillon a été formaté pour être représentatif de la population Martiniquaise et Guadeloupéenne pour l'âge et le sexe et avoir une taille suffisante pour répondre à l'objectif principal (voir ci-dessous). Lors de leur consultation régulière, la participation à l'étude CHIKVIH a été proposée aux patients tirés au sort (inclusion dans l'étude). Un prélèvement sanguin était réalisé le même jour. Les patients qui déclaraient avoir eu des symptômes compatibles avec un chikungunya aigu moins de 3 mois avant la date d'inclusion étaient interrogés lors de leur consultation suivante (3 à 6 mois plus tard) sur la persistance des symptômes au-delà du troisième mois.

Critères de jugement et définitions

Le critère de jugement principal était la présence ou non d'anticorps de type IgG spécifiques du chikungunya dans le sérum/plasma prélevé à la fin de l'épidémie. Les critères de jugement secondaire étaient l'existence d'un épisode évocateur d'infection symptomatique par le chikungunya à la phase aiguë et l'existence d'un tableau clinique évocateur d'infection chronique par le chikungunya.

Pendant la période épidémique, un cas clinique de chikungunya aigu était défini par une température $>38,5^{\circ}\text{C}$ et des douleurs articulaires (habituellement incapacitantes) d'apparition soudaine (18), habituellement accompagnées d'exanthème, de myalgie, de douleurs dorsales, de céphalées et occasionnellement de vomissements ou de diarrhée.

Le chikungunya chronique était défini comme la présence au-delà de 12 semaines après l'apparition initiale des symptômes, d'au moins une des manifestations articulaires suivantes : douleur, rigidité ou œdème, de manière continue ou récurrente, chez une personne antérieurement diagnostiquée comme atteinte d'un chikungunya (18).

Variables et tests sérologiques

Les variables ont été recueillies à la date de l'inclusion dans l'étude à l'aide d'un cahier d'observation ou par extraction des données contenues dans le dossier médical informatisé Nadis® utilisé pour le suivi des personnes vivant avec le VIH en Martinique et en Guadeloupe. Il s'agissait des variables démographiques, de l'ARN VIH, du taux de lymphocytes T CD4, de l'existence d'un chikungunya aigu pendant la période épidémique, de la date du chikungunya aigu, des manifestations cliniques du chikungunya aigu, du type de recours au soins pour le chikungunya aigu, et de l'existence d'un chikungunya chronique.

Le laboratoire de virologie du CHU de Martinique a réalisé les tests sérologiques de dosage des anticorps spécifiques chikungunya (IgG) en ELISA en utilisant la trousse commerciale ELISA Bio-Advance de EUROIMMUN®.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujets nécessaires était basé sur le taux d'attaque estimé de l'épidémie de chikungunya qui a sévi à la Réunion entre 2005 et 2006 soit 38,2% (10).

Le nombre de sujets nécessaires pour l'estimation d'une séroprévalence post épidémique à 38% pour un intervalle à 95% était de 181 pour la Martinique et 181 pour la Guadeloupe. Les 362 patients nécessaires ont été proportionnellement répartis par territoire, par sexe et classe d'âge selon les données du dernier recensement réalisé par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) en 2011.

Aspects éthiques et financement

Cette étude a reçu un avis favorable initial du comité de protection des personnes (CPP) Sud-Ouest Outre-Mer III le 29/11/2014 et une autorisation initiale de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 05/11/2014.

Tous les participants ont été informé et ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Le promoteur de cette étude est la CHU de Martinique.

Analyse statistique

La séroprévalence en fin d'épidémie a été estimée avec un intervalle de confiance à 95% sur l'ensemble de la population. La prévalence des formes asymptomatiques et des formes chroniques a été estimée avec un intervalle de confiance à 95% sur l'ensemble de la population. Les variables quantitatives ont été résumées par la médiane, le premier quartile (Q1) et le troisième quartile (Q3) et comparées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été résumées par les effectifs et la fréquence de chaque classe, et comparées en utilisant le test exact de Fisher. La distribution selon le sexe et l'âge de la

population de l'étude a été comparée à la distribution attendue pour que l'échantillon soit représentatif de la population Martiniquaise.

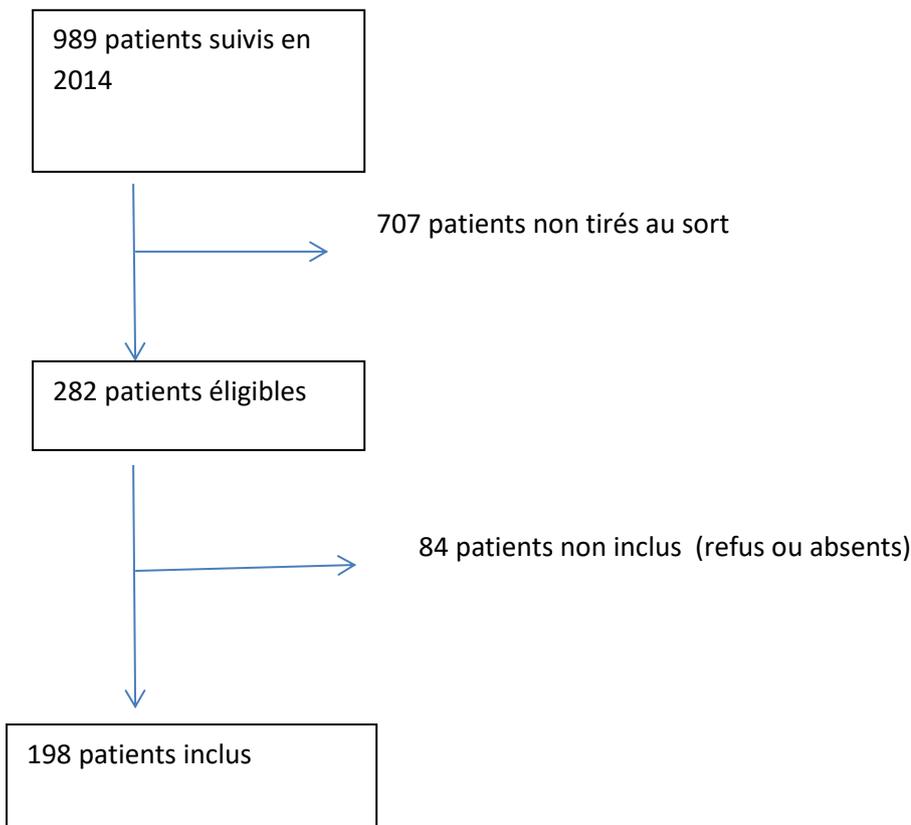
Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata® 13 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

RESULTATS

Caractéristiques de la population étudiée

Parmi les 989 patients suivis en 2014 au SMIT du CHU de Martinique pour leur infection chronique par le VIH, 282 ont été tirés au sort. Parmi eux, 84 n'ont pas été inclus (refus de participation ou absence du patient le jour prévu pour la consultation) : figure 1.

Figure 1 : diagramme de flux des patients



Au total, 198 patients ont été inclus dans l'étude CHIKVIH en Martinique : 110 femmes (55,6%) et 88 hommes (44,4%). L'âge médian était de 50 ans Q1-Q3(39-60), 51 ans pour les hommes et 49 ans pour les femmes. La répartition des patients selon l'âge et le sexe n'était pas significativement différente de la répartition théorique représentative de la population martiniquaise. Le taux de CD4 médian était de 681/mm³ Q1-Q3(504-878). L'ARN VIH était inférieure au seuil de détection (20 copies/ml) chez 177 patients (89,4%).

Estimation de la séroprévalence du chikungunya

Le test de détection des IgG spécifiques du CHIKV était positif chez 109 personnes, soit 55,1% IC95 (48,0-61,9). Les caractéristiques démographiques et immunovirologiques des patients selon les résultats du test de détection des IgG spécifiques du CHIKV sont indiquées dans le tableau 1. Aucune différence significative entre les personnes séropositives et séronégatives pour le chikungunya n'a été observée.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et immunovirologiques des patients selon les résultats du test de détection des IgG spécifiques du CHIKV

	<u>Population totale</u> <u>N=198</u>	<u>IgG CHIKV positifs</u> <u>N=109</u>	<u>IgG CHIKV négatifs</u> <u>N=89</u>	<u>p</u>
<u>Age, ans</u>				
<u>Médiane (Q1-Q3)</u>	<u>50 (39-60)</u>	<u>50 (39-64)</u>	<u>50 (39-58)</u>	<u>0,12</u>
<u>Sexe</u>				
<u>Homme, n(%)</u>	<u>88 (44,4)</u>	<u>42 (38,5)</u>	<u>46 (51,6)</u>	<u>0,08</u>
<u>CD4/mm³</u>				
<u>Médiane (Q1-Q3)</u>	<u>681 (504-878)</u>	<u>705 (510-878)</u>	<u>580 (395-900)</u>	<u>0,17</u>
<u>ARN VIH < 20 copies/ml, n (%)</u>	<u>177 (89,4)</u>	<u>97 (89,0)</u>	<u>80 (89,9)</u>	<u>1</u>

Estimation de la proportion de formes asymptomatiques de chikungunya

Sur les 109 patients dont le sérum a été testé positif aux IgG spécifiques du CHIKV, 35 n'avaient relaté aucune symptomatologie compatible avec un chikungunya aigu. L'estimation de la proportion de formes asymptomatiques était de 32,1% IC95 (23,9-41,6%).

Manifestations cliniques du chikungunya aigu

Les principaux symptômes décrits par les 74 patients symptomatiques sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2 : Principales manifestations cliniques du chikungunya aigu (n=74 patients)

<u>Manifestations cliniques</u>	<u>Effectif</u>	<u>Pourcentage</u>
<u>Arthralgie</u>	<u>69</u>	<u>93,2</u>
<u>Fièvre</u>	<u>59</u>	<u>79,7</u>
<u>Myalgies</u>	<u>37</u>	<u>50</u>
<u>Exanthème</u>	<u>31</u>	<u>41,9</u>
<u>Arthrite</u>	<u>30</u>	<u>40,5</u>
<u>Céphalées</u>	<u>28</u>	<u>37,8</u>

Alors que 39,2% des patients symptomatiques n'ont pas consulté, 46,7% ont consulté leur médecin généraliste, 12,2% ont bénéficié d'une consultation spécialisée, 6,8% ont consulté aux urgences, 6,8% ont été hospitalisé en service conventionnel, et 2,7% ont été hospitalisés en service de soins intensifs.

Estimation de la proportion de formes chroniques de chikungunya

Sur les 74 patients infectés symptomatiques, 16 ont déclaré avoir ressenti au moins une des manifestations articulaires suivantes : douleurs, rigidité ou œdème, de manière continue ou récurrente, plus de 12 semaines après le début de la symptomatologie aiguë, soit 21,6 % IC95 (13,5-32,7) de formes chroniques.

DISCUSSION

Dans la population de cette étude, l'estimation de la séroprévalence de l'infection à chikungunya à la fin de l'épidémie de 2014 était de 55,1% IC95 (48,0-61,9), l'estimation de la fréquence des formes asymptomatiques de chikungunya était de 32,1% IC95 (23,9-41,6%), et l'estimation de la fréquence des formes chroniques de chikungunya était de 21,6 % IC95 (13,5-32,7).

La population choisie pour cette étude était la cohorte des patients suivis pour une infection par le VIH en Martinique. Un échantillon représentatif de la population martiniquaise a été tirée au sort dans cette population. La transmission du chikungunya étant vectorielle, il est peu probable que la présence d'une infection à VIH chez un individu modifie le risque d'être piqué par un moustique et d'être ensuite infecté par le virus du chikungunya. En revanche, l'infection par le VIH, lorsqu'elle s'accompagne d'un déficit immunitaire profond, peut modifier la réponse immunitaire adaptative, en particulier la production d'anticorps. Le risque serait alors de sous-estimer la séroprévalence. Grâce à la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, l'état immunitaire des patients de notre cohorte était proche de la normale comme en témoigne la médiane des lymphocytes CD4 supérieure à 500/mm³, aussi bien chez les personnes dont la recherche d'anticorps anti-CHIKV était positive que négative. De même, l'infection à VIH était virologiquement contrôlée (ARN VIH < 20 copies/ml) chez près de 90% des personnes. Ainsi, il nous paraît peu probable que l'infection à VIH ait pu être à l'origine d'une sous-estimation du résultat de séroprévalence. La détermination de la proportion de formes asymptomatiques et de formes chroniques reposait sur l'interrogatoire et la mémoire des personnes participant à l'étude. La proportion de formes asymptomatiques pourrait avoir été surestimée par un biais de mémoire. Cependant, les manifestations cliniques du chikungunya étant le plus souvent, chez l'adulte, très symptomatiques, il est peu probable que le patient ait oublié un épisode de chikungunya aigu. En revanche, l'estimation de la proportion des formes chroniques peut avoir été sous-estimée.

Compte-tenu de la représentativité de la population étudiée, on peut estimer l'incidence cumulée d'infection par le virus du chikungunya à la fin de l'épidémie de 2014 à 55,1%. Chez les donneurs de sang, elle a été évaluée à 41,9% (19). Dans cette étude, les recueils de sérums ont eu lieu pendant la phase épidémique (jusqu'en janvier 2015). Or les individus ayant eu un syndrome viral dans les 28 jours sont exclus du don, ce qui peut faire diminuer l'incidence par rapport à la population générale et expliquer que nous ayons estimé une incidence plus élevée. Lors de l'épidémie de grande ampleur qui a touché la Réunion en 2015/2016, l'incidence cumulée a été de 38,2% (10). D'autres études montrent que les incidences cumulées varient de 10,2% à 75% selon les épidémies : 10,2% en Italie en 2007 (11), 13,1% à Managua au Nicaragua en 2015 (20), 16,9% à Saint-Martin en 2014 pendant la phase épidémique (21), 37,2% à Mayotte en 2006 (22), 55,6% à Bagan Panchor en Malaisie en 2006 (23), 63% aux Comores en 2005 (24), 68% à Kerala en Inde en 2007 (25), 75% sur l'île de Lamu au Kenya en 2004 (26). Ces différences sont probablement dues à des facteurs socio-environnementaux propres à chaque zone géographique, que ce soit en termes de climat, d'urbanisation ou de stratégie dans la lutte anti-vectorielle.

Dans notre étude, 32,1% des patients infectés sont restés asymptomatiques. Ce pourcentage de forme asymptomatique varie de 3,9% à 64,9% selon les épidémies (10,11,20–26).

L'estimation de la proportion de formes chroniques dans notre population était faible : 21,6%. Alors que de nombreuses études menées lors des épidémies antérieures ont montré une proportion de formes chroniques plus élevée, allant généralement de 53% à 78% (7,27–32), deux études ont montré une proportion beaucoup

plus faible, à 12% et 18%, mais leur population étudiée était beaucoup plus jeune (33,34). Or il a été montré que l'âge était un facteur de risque de chikungunya chronique (7,32). Cependant, une méta-analyse publiée en décembre 2016, regroupant 18 études sur 578 articles initialement identifiés, a montré que les études rétrospectives avaient tendance à surestimer la prévalence des formes chroniques. En définissant la forme chronique à partir de deux mois après le début des symptômes, elle en estime la proportion à 40,2%. Ce chiffre baisse à 34,1% en ne considérant que les études avec plus de 200 patients inclus, et à 25,3% en ne prenant en compte que les études prospectives (35). Notons que dans cette étude la forme chronique est définie à partir de deux mois après le début des symptômes, alors que nous l'avons définie avec un délai de 12 semaines afin de suivre la récente définition de l'OMS. En allongeant le délai de définition de la forme chronique il est logique que sa proportion s'amenuise, certaines personnes présentant un chikungunya post-aigu pouvant guérir avant d'entrer dans la phase chronique. Néanmoins il est possible que la proportion de formes chroniques estimée dans notre étude chez des patients infectés par le VIH soit plus faible que celle que nous aurions retrouvée en population générale. Il est envisageable que ces patients, déjà porteurs d'une maladie chronique, tendent à minimiser voire ignorer la persistance des symptômes conduisant ainsi à une sous-déclaration de la forme chronique du chikungunya. Une seconde hypothèse serait que les perturbations immunitaires d'un patient porteur du VIH auraient un impact sur celles mises en cause dans le chikungunya chronique, bien qu'actuellement aucune donnée scientifique ne puisse affirmer ou infirmer cette hypothèse et que des recherches seraient alors nécessaires pour en comprendre les mécanismes.

Il était important d'estimer l'incidence cumulée d'infection par le CHIKV au décours de l'épidémie de 2014 en Martinique afin de déterminer la place d'un éventuel vaccin. Cette étude est en outre la première à estimer le pourcentage de formes asymptomatiques en Martinique, ce qui pourra être utile pour la modélisation d'autres épidémies, notamment dans ce contexte d'arboviroses émergentes.

Notre étude montre que les personnes infectées par le VIH en Martinique, presque exclusivement suivies au CHU et bénéficiant d'une surveillance clinico-biologique régulière, ont de bons résultats immunovirologiques. Elles constituent ainsi une cohorte de patients propice à l'étude de certaines épidémies ou pathologies en population générale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pialoux G, Gaüzère B-A, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(5):319–327.
2. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol.* 2000;81(2):471–479.
3. Mohan A, Kiran D., Manohar C, Kumar P. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of chikungunya fever: Lessons learned from the re-emerging epidemic. *Indian J Dermatol.* 2010;55(1):54.
4. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2009;49(6):942-8.
5. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* avr 2009;137(04):534.
6. Rollé A, Schepers K, Cassadou S, Curlier E, Madeux B, Hermann-Storck C, et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis.* mai 2016;22(5):891-4.
7. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-Epidemic Chikungunya Disease on Reunion Island: Course of Rheumatic Manifestations and Associated Factors over a 15-Month Period. La Beaud AD, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 10 mars 2009;3(3):e389.
8. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med.* 2008;5(3):e60.
9. Ross RW. The Newala epidemic: III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond).* 1956;54(02):177–191.

10. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2008 [cité 5 janv 2017];8(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-8-99>
11. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, et al. Chikungunya Virus in North-Eastern Italy: A Seroprevalence Survey. *Am J Trop Med Hyg*. 1 mars 2010;82(3):508-11.
12. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2007;7(1):76–85.
13. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4:e08347.
14. Cassadou S, Boucau S, Petit-Sinturel M, Huc P, Leparç-Goffart I, Ledrans M. Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin island, October to December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(13):pii20752.
15. Leparç-Goffart I, Nougairède A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *The Lancet*. févr 2014;383(9916):514.
16. Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory 2013-2014. Cumulative cases [Internet]. [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=30198&lang=en
17. Point épidémiologique n° 01/2015 - CIRE Antilles Guyane [Internet]. [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/101236/365751/version/84/file/pe_chikungunya_antilles_150115.pdf
18. Ramon-Pardo P, Cibrelus L, Yactayo S. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. *Chikungunya Défin Cas Aigus Atypiques Chron*. 14 août 2015;90(33):410-4.

19. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, Pillonel J, Assal A, De Valk H, et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion (Paris)*. juill 2008;48(7):1333-41.
20. Kuan G, Ramirez S, Gresh L, Ojeda S, Melendez M, Sanchez N, et al. Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004773.
21. Gay N, Rousset D, Huc P, Matheus S, Ledrans M, Rosine J, et al. Seroprevalence of Asian Lineage Chikungunya Virus Infection on Saint Martin Island, 7 Months After the 2013 Emergence. *Am J Trop Med Hyg*. 3 févr 2016;94(2):393-6.
22. Sissoko D, Moendandze A, Malvy D, Giry C, Ezzedine K, Solet JL, et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: A Population-Based Survey. *Ratner AJ, éditeur. PLoS ONE*. 26 août 2008;3(8):e3066.
23. Ayu SM, Lai LR, Chan YF, Hatim A, Hairi NN, Ayob A, et al. Seroprevalence Survey of Chikungunya Virus in Bagan Panchor, Malaysia. *Am J Trop Med Hyg*. 6 déc 2010;83(6):1245-8.
24. Sergon K, Yahaya AA, Brown J, Bedja SA, Mlindasse M, Agata N, et al. Seroprevalence of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(6):1189–1193.
25. Kumar NP, Suresh A, Vanamail P, Sabesan S, Krishnamoorthy KG, Mathew J, et al. Chikungunya virus outbreak in Kerala, India, 2007: a seroprevalence study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(8):912–916.
26. Sergon K, Njuguna C, Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, et al. Seroprevalence of chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):333–337.
27. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis*. 2010;10(1):31.

28. Larrieu S, Pouderoux N, Pistone T, Filleul L, Receveur M-C, Sissoko D, et al. Factors associated with persistence of arthralgia among chikungunya virus-infected travellers: Report of 42 French cases. *J Clin Virol.* janv 2010;47(1):85-8.
29. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. *Clin Infect Dis.* 15 août 2008;47(4):469-75.
30. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. *J Infect.* août 2012;65(2):165-72.
31. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Leon L, Virion J-M, Letort M-J, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology.* 1 juill 2012;51(7):1315-22.
32. Schilte C, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. Singh SK, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 21 mars 2013;7(3):e2137.
33. A. L. Brighton SW. Chikungunya virus infection - a retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J.* 1 févr 1983;63(9):313-5.
34. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 28 juill 1979;56(4):130-2.
35. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Fernanda Urbano-Garzón S, Sebastian Hurtado-Zapata J. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* déc 2016;68(12):1849-58.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels, collectifs et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Adrien STAELEN

Estimation de l'incidence cumulée d'infection par le virus du chikungunya au décours de l'épidémie de 2014 en Martinique

Thèse : Médecine - Université des Antilles

Année: 2017

Mots-clés: Chikungunya – Incidence cumulée – Séroprévalence - VIH

Contexte: Une épidémie de chikungunya de grande ampleur a touché la Martinique de janvier 2014 à janvier 2015, occasionnant un impact socio-économique majeur.

Objectifs: L'objectif principal de cette étude était d'estimer le taux d'incidence cumulée à la fin de l'épidémie de 2014 de chikungunya en Martinique. Les objectifs secondaires étaient d'estimer la proportion de formes asymptomatiques de chikungunya et la proportion de formes chroniques de chikungunya.

Méthode: L'étude CHIKVIH est une étude transversale visant à mesurer le taux de séroprévalence pour le chikungunya au sein d'un échantillon aléatoire de patients infectés par le VIH représentatif de la population générale de Martinique. Les prélèvements sanguins utilisés pour la mesure de la séroprévalence et le recueil des variables ont été effectués entre le 09/02/2015 et le 06/08/2015. Le critère de jugement principal était la présence ou non d'anticorps de type IgG spécifiques du chikungunya dans le sérum prélevé à la fin de l'épidémie.

Résultats: 198 patients ont été inclus. Le taux de CD4 médian était de 681/mm³ Q1-Q3(504-878). L'ARN VIH était inférieure au seuil de détection (20 copies/ml) chez 177 patients (89,4%). Le test de détection des IgG spécifiques du CHIKV était positif chez 109 personnes, soit 55,1% IC95 (48,0-61,9). L'estimation de la fréquence des formes asymptomatiques était de 32,1% IC95 (23,9-41,6%), et l'estimation de la fréquence des formes chroniques était de 21,6 % IC95 (13,5-32,7).

Conclusion: Ces résultats sont importants pour déterminer la place d'un éventuel vaccin et pourront être utiles pour la modélisation d'autres épidémies. Notre étude montre que les personnes infectées par le VIH en Martinique, presque exclusivement suivies par le CHU et bénéficiant d'une surveillance clinico-biologique régulière, ont de bons résultats immuno-virologiques. Elles constituent une cohorte de patients propice à l'étude de certaines épidémies.

JURY :

- Président : Professeur André CABIE
- Juges :
Professeur Raymond CESAIRE
Professeur Serge ARFI
- Directeur de Thèse : Docteur Sandrine PIERRE-FRANCOIS