



**HAL**  
open science

# Troubles anxio-dépressifs à distance d'une épidémie de Chikungunya: étude exposé-non exposé ancillaire à la cohorte réunionnaise CHIKGene

Jérémy Fontaine

► **To cite this version:**

Jérémy Fontaine. Troubles anxio-dépressifs à distance d'une épidémie de Chikungunya: étude exposé-non exposé ancillaire à la cohorte réunionnaise CHIKGene. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03548724

**HAL Id: dumas-03548724**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03548724>**

Submitted on 31 Jan 2022

**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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
UFR SANTE**

Année : 2021

N° :2021LARE092M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
Spécialité : Médecine Générale

**Troubles anxio-dépressifs à distance d'une épidémie de  
Chikungunya: étude exposé-non exposé ancillaire à la cohorte  
réunionnaise CHIKGene**

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2021 à 19h00  
à La Réunion

**Par JérémY FONTAINE**  
**né le 31/03/1991 à Saint-Denis**

**JURY**

**Président :**  
**Monsieur le Professeur Jean-Marc FRANCO**

**Asseseurs :**  
**Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY**  
**Monsieur le Docteur Lucas CHEYMOL**

**Rapporteur :**  
**Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ**

**Co-Directeurs de Thèse :**  
**Monsieur le Docteur Andry RANDRIANJOHANY**  
**Monsieur le Docteur Patrick GERARDIN**

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>2</b>
<b>SOMMAIRE DES FIGURES ET DES TABLEAUX .....</b>	<b>4</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
1.1 HISTOIRE ET EPIDEMIOLOGIE .....	6
1.2 VECTEURS ET CYCLE VIRAL CHEZ LE VECTEUR .....	7
1.3 HOTE ET RESERVOIR .....	9
1.4 LE VIRUS DU CHIKUNGUNYA ET SON CYCLE VIRAL CHEZ L'HOTE .....	10
1.5 PHYSIOPATHOLOGIE .....	11
1.5.1 <i>Immunité innée</i> .....	12
1.5.2 <i>Immunité adaptative</i> .....	12
1.5.3 <i>Mécanisme de chronicisation</i> .....	13
1.6 CLINIQUE .....	13
1.6.1 <i>Phase aiguë</i> .....	13
1.6.2 <i>Phase post-aiguë</i> .....	15
1.6.3 <i>Phase chronique</i> .....	15
1.7 EXAMENS PARACLINIQUES .....	16
1.7.1 <i>Diagnostic</i> .....	16
1.7.2 <i>Biologie en phase aiguë</i> .....	17
1.7.3 <i>Biologie en phases post-aiguë et chronique</i> .....	17
1.7.4 <i>Imagerie</i> .....	17
1.8 LES TROUBLES ANXIO-DEPRESSIFS .....	18
1.8.1 <i>Prévalence des troubles anxio-dépressifs dans la population française</i> .....	18
1.8.2 <i>Consommation de psychotropes et tentatives de suicide dans la population française</i> .....	18
1.8.3 <i>Manifestations chroniques du Chikungunya</i> .....	19
1.8.4 <i>Les douleurs chroniques et les troubles anxio-dépressifs</i> .....	19
1.8.5 <i>Mesure de l'anxiété et de la dépression</i> .....	20
1.8.6 <i>Hypothèses et objectifs de l'étude</i> .....	21
<b>2 PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>23</b>
2.1 SCHEMA D'ETUDE .....	23
2.2 POPULATION D'ETUDE .....	23
2.2.1 <i>Contexte de notre travail : l'étude CHIKGene</i> .....	23
2.2.2 <i>Etude ancillaire réalisée à partir des données de CHIKGene</i> .....	24
2.3 CRITERES D'EVALUATION .....	26
2.3.1 <i>Critère d'évaluation principal</i> .....	27
2.3.2 <i>Critères d'évaluation secondaires</i> .....	28
2.4 MON APPORT PERSONNEL : RECUEIL DE DONNEES COMPLEMENTAIRES PAR ENQUETE TELEPHONIQUE AD HOC AUPRES DES MEDECINS TRAITANTS.....	29
2.5 ANALYSE STATISTIQUE.....	30
2.6 ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	32

<b>3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>34</b>
3.1	ANALYSE DESCRIPTIVE.....	34
3.1.1	<i>Description de la population</i> .....	34
3.1.2	<i>Caractéristiques des sujets participants et des patients enquêtés</i> .....	36
3.1.2.1	Sujets participants de CHIKGene analysés pour leur phénotype du TAD (n=451) .....	36
3.1.2.2	Patients de CHIKGene enquêtés (n = 186) .....	39
3.2	CRITERES D’EVALUATION MULTIPLES RETENUS POUR MESURER LES TROUBLES ANXIO-DEPRESSIFS SELON LES DIFFERENTES DEFINITIONS DE L’EXPOSITION .....	40
3.3	VALIDATION DU CRITERE D’EVALUATION PRINCIPAL PAR L’ANALYSE CROISEE DES ETATS PSYCHIQUES DEFINIS PAR LES ECHELLES HAD AVEC LES ECHELLES DU SF-12 .....	43
3.4	CONCORDANCE ENTRE LES DIFFERENTS PHENOTYPES PSYCHIATRIQUES DEFINIS PAR L’ECHELLE HAD ET LEURS DEFINITIONS RENFORCEES OU AVEC LA FATIGUE .....	46
3.5	DETERMINANTS DES ETATS PSYCHIQUES ANXIEUX OU DEPRESSIFS IDENTIFIES PAR REGRESSION LOGISTIQUE SELON L’EXPOSITION AU CHIKV .....	48
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>51</b>
4.1	RESULTATS PRINCIPAUX.....	51
4.2	FORCES ET LIMITES .....	51
4.3	INTERPRETATION .....	54
4.4	GENERALISATION .....	57
4.5	IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE, LA SANTE PUBLIQUE ET LA RECHERCHE .....	60
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>REFERENCES</b> .....	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>SERMENT D’HIPPOCRATE</b> .....	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>80</b>
8.1	ANNEXE 1 : CAHIER D’OBSERVATION DE L’ETUDE CHIKGENE .....	80
8.2	ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DE L’ENQUETE TELEPHONIQUE .....	113
8.3	ANNEXE 3 : FIGURE ET TABLEAUX .....	114

# SOMMAIRE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

FIGURE 1 : POPULATION D'ETUDE.....	35
FIGURE S1: POPULATION D'ETUDE SELON L'ORIGINE DU RECRUTEMENT.....	114
TABLEAU 1. CARACTERISTIQUES DES SUJETS INCLUS DANS L'ETUDE CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020	38
TABLEAU 2. CRITERES D'EVALUATION MULTIPLES RETENUS POUR MESURER L'ANXIETE, LA DEPRESSION, ET L'ANXIO-DEPRESSION SELON L'EXPOSITION AU CHIKUNGUNYA (CHIK- VS CHIK+ GUERI VS CHIK+ MALADE), CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	41
TABLEAU 3. VALIDATION DE L'ECHELLE HAD CLASSANT 4 PHENOTYPES DISTINCTS (NI ANXIEUX NI DEPRESSIF, ANXIEUX, DEPRESSIF, ANXIO-DEPRESSIF) COMME CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL PAR LA COMPOSANTE PHYSIQUE RESUMEE ET LES ECHELLES PSYCHIQUES DU SF-12, CHIKGENE, LA REUNION .....	44
TABLEAU 4. CONCORDANCE DES DIFFERENTES MESURES DE L'ETAT PSYCHIQUE ET DES SCORES D'ETAT PSYCHIQUES SERVANT DE CRITERES D'EVALUATION POUR L'ANXIETE, LA DEPRESSION ET L'ANXIO-DEPRESSION, CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	47
TABLEAU 5. MODELES LOGISTIQUES MULTINOMIAUX TESTANT L'EFFET DE L'EXPOSITION AU CHIKUNGUNYA SUR UN CRITERE DE JUGEMENT COMPOSITE DES ETATS PSYCHIQUES, CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020.....	50
TABLEAU S1. QUALITE DE VIE SELON L'ECHELLE SF-12 ET EQ5D-L, ET FATIGUE, SELON L'ECHELLE MFIS-5, CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020.....	115
TABLEAU S2. VALIDATION DU CRITERE DE JUGEMENT COMPOSITE POUR L'ANALYSE DES DETERMINANTS DES ETATS PSYCHIQUES ANXIEUX, DEPRESSIF, OU ANXIO-DEPRESSIF PAR LES ECHELLES DU SF-12, CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	116
TABLEAU S3. SCORES DE QUALITE DE VIE SF-12 SELON LA POPULATION ETUDIEE (POPULATION NON ENQUETEE VERSUS POPULATION ENQUETEE), CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	117
TABLEAU S4. CRITERES D'EVALUATION MULTIPLES RETENUS POUR MESURER L'ANXIETE, LA DEPRESSION, ET L'ANXIO-DEPRESSION SELON L'EXPOSITION AU CHIKUNGUNYA (CHIK- VERSUS CHIK+ GUERI OU MALADE), CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	118
TABLEAU S5. CRITERES D'EVALUATION MULTIPLES RETENUS POUR MESURER L'ANXIETE, LA DEPRESSION, ET L'ANXIO-DEPRESSION SELON L'EXPOSITION AU CHIKUNGUNYA (CHIK- OU CHIK+ GUERI VERSUS CHIK+ MALADE), CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	119
TABLEAU S6. MODELES LOGISTIQUES MULTINOMIAUX TESTANT L'EFFET DE L'EXPOSITION AU CHIKUNGUNYA SUR UN CRITERE DE JUGEMENT COMPOSITE DES ETATS PSYCHIQUES, CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	120
TABLEAU S7. MODELES LOGISTIQUES MULTINOMIAUX TESTANT L'EFFET DE L'EXPOSITION AU CHIKUNGUNYA SUR UN CRITERE DE JUGEMENT COMPOSITE DES ETATS PSYCHIQUES CHIKGENE, LA REUNION, 2018-2020 .....	121

## ABREVIATIONS

Ac anti-CCP: anticorps anti-peptides cycliques citrullinés  
AIMS2-SF: Arthritis Impact Measurement Scale Short Form 2  
BPI: Brief Pain Inventory  
CHIKV: virus Chikungunya  
CRP : protéine C réactive  
DENV : virus de la dengue  
DMS : douleur musculo-squelettique  
DN4 : Douleur neuropathique 4 questions  
EQ-5D : EuroQol-5 Dimensions  
FIS : Fatigue Impact Scale  
FR : facteur rhumatoïde  
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (échelle HAD)  
IFN : interféron  
MFIS-5 : Modified Fatigue Impact Scale 5  
PR : polyarthrite rhumatoïde  
RIC : rhumatisme inflammatoire chronique  
SA : spondylarthrite  
SF-12: Short Form 12 Health Survey  
TAD : trouble anxio-dépressif  
TCC : thérapie cognitivo-comportementale  
VS : vitesse de sédimentation  
Vs : versus

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Histoire et épidémiologie

Le virus Chikungunya (CHIKV) a été identifié pour la première fois en 1953 dans le district de Newala, situé dans le Sud-Est de la Tanzanie (anciennement Tanganyika)(1). Son origine est probablement africaine.

Le nom « Chikungunya » est dérivé d'un mot de la langue *Kimakonde* et signifie « qui marche courbé », celui-ci décrivant l'apparence voûtée des malades souffrant de douleurs articulaires (2-4).

En 1779, une épidémie importante à Batavia (aujourd'hui Jakarta) initialement attribuée à la dengue, aurait provoqué des douleurs articulaires persistantes, probablement dues en réalité au Chikungunya (5).

Entre 1954 et 2004 de nombreuses épidémies de Chikungunya ont été observées en Afrique et en Asie (6).

En 1958, le virus est retrouvé à Bangkok et se dissémine dans toute l'Asie jusqu'en Chine en 2008 (7).

Une épidémie importante de Chikungunya apparaît dans l'île de Lamu au large de Mombasa, puis diffuse au Kenya en 2004, avant d'atteindre les Comores et se propager dans l'Océan Indien en 2005 (Mayotte, La Réunion, Seychelles, Madagascar et le sous-continent Indien). Cette maladie, considérée jusqu' alors comme bénigne, a touché 300 000 personnes à l'île de La Réunion soit 38,2% de la population locale (8).

La mortalité du Chikungunya a pu être estimée à 0,1% (9).

Il s'ensuit une propagation de la maladie en Asie en 2007-2010 (Inde, Singapour, Malaisie, Chine).

Apparaissent également en 2007 les premiers cas autochtones en Europe avec une épidémie dans la région d'Emilie-Romagne en Italie où plus de 200 cas ont été recensés.

En 2010, les 2 premiers cas autochtones français sont recensés à Fréjus.

Fin 2013, le CHIKV atteint les Antilles (premiers cas autochtones) à Saint-Martin, puis la Martinique, la Guadeloupe, Saint-Barthélemy, le reste de la Caraïbe, la Guyane puis s'étend dans les Amériques en 2014 (10).

Les premiers cas français importés sur le sol européen ont été recensés en 2005-2006 et correspondent à des voyageurs en provenance de La Réunion et des Comores (11).

En 2014, en France, les laboratoires volontaires recensent 2327 cas de Chikungunya par sérologie ou RT-PCR alors que seuls 489 cas de Chikungunya, dont 11 cas autochtones, ont été identifiés par déclaration obligatoire (12).

La Chikungunya devient une maladie à déclaration obligatoire.

La réémergence est difficilement prévisible, avec la description d'intervalles de 7 à 20 ans en moyenne entre les épidémies successives (13).

## **1.2 Vecteurs et cycle viral chez le vecteur**

Le CHIKV se transmet par la piqûre de la femelle moustique du genre *Aedes*. 263 espèces ont été recensées réparties en 21 genres. Le sous genre *Stegomyia* regroupe la majeure partie des vecteurs des arbovirus humains connus (14).

Les moustiques *Aedes* présentent des caractéristiques communes : ce sont uniquement les femelles qui sont hématophages et piquent l'hôte en moyenne toutes les 48 heures pour permettre la maturation d'une couvée d'œufs.

La reproduction est rapide et se fait principalement en eau de pluie (eau claire). Après l'accouplement, les femelles stockent les spermatozoïdes dans leur spermathèque pour toute leur vie.

Les femelles pondent entre 50 et 400 œufs proches de la surface d'eaux propres stagnantes souvent dans des gîtes anthropiques et peuvent pondre jusqu'à 5 fois dans leur vie.

Les œufs donnent des larves puis des nymphes avant d'atteindre leur forme adulte. Ce cycle peut prendre entre 7 et 12 jours selon les conditions extérieures et l'alimentation.

La durée de vie en milieu naturel des adultes est entre 1 et 2 mois et jusqu'à 3 mois en laboratoire.

Les espèces adultes sont actives en journée avec un pic à l'aube et au crépuscule et surtout pendant la saison des pluies.

Le moustique *Aedes* agit dans un court périmètre soit une distance de vol de 400 mètres en moyenne, ce qui signifie que l'Homme, en étant réservoir, est responsable de la propagation interhumaine du virus dans le monde.

Le moustique devient infectant au bout de 2 à 3 jours après avoir été infecté lors d'un repas sanguin sur une espèce en phase virémique. En effet, c'est après avoir passé la barrière intestinale que la multiplication du virus se fait et gagne les glandes salivaires, lieu où la salive devient contaminante lors des prochains repas sanguins (15). Le moustique infecté par le CHIKV reste contaminant toute la durée de sa vie.

Les deux espèces principales incriminées dans la transmission du CHIKV sont *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Elles sont également les vecteurs des virus de la dengue (DENV) et du Zika. *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* sont toutes les deux présentes en Asie.

Ces deux espèces se distinguent dans leur anatomie par leurs marques blanches différentes.

-*Ae. aegypti* est reconnaissable par sa marque blanche en forme de lyre sur le thorax. D'origine africaine, ce moustique apparaît vers le XVII<sup>e</sup> siècle et se diffuse avec la traite des esclaves. Il colonise ensuite les zones tropicales d'Amérique et d'Afrique au XVIII<sup>e</sup> siècle avant de s'installer en Asie et dans le Pacifique au XX<sup>e</sup> siècle, à l'issue de la Seconde Guerre mondiale. On retrouve actuellement cette espèce en Afrique, en Océanie et en Amérique.

-*Ae. albopictus* présente quant à lui des rayures sur le thorax et l'abdomen lui valant l'appellation de « moustique-tigre » avec une ligne longitudinale blanche visible à l'œil nu sur le scutum (dos du moustique). Originaire d'Asie du Sud-Est, il fait partie des 100 espèces les plus invasives au monde depuis l'apparition de la nouvelle souche (cf. 1.4). Sa grande adaptabilité, tant en termes d'habitat (naturel ou artificiel) que d'accommodation climatique lui permettant de résister à des températures de +10 °C, ce avec une plus grande variabilité que les autres espèces d'*Aedes*, en fait un vecteur privilégié pour une dissémination mondiale. On retrouve cette espèce principalement en Océanie mais avec une présence croissante dans les Amériques.

Les espèces *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* sont toutes les deux retrouvées en Asie.

Il existe d'autres espèces de moustique *Aedes*, qui sont des vecteurs facultatifs du CHIKV, telles que :

-*Aedes africanus* que l'on retrouve en Afrique sub-saharienne.

- *Aedes polynesiensis* retrouvée dans le Pacifique

En France métropolitaine au 1<sup>er</sup> janvier 2021, l'espèce *Ae. albopictus* est installée dans 64 départements (16).

Dans d'autres études les moustiques non *Aedes* tels que *Culex*, *Mansonia* et anophèles sont capables d'être infectés par le CHIKV sans que ce dernier soit retrouvé dans leurs glandes salivaires (17).

Ces autres vecteurs sont donc infectés sans pouvoir transmettre le virus en l'absence de mutation et d'adaptation au milieu salivaire.

A La Réunion, le principal vecteur, *Ae. albopictus*, a prouvé la pluralité de ses repas sanguins allant de l'homme au gecko en passant par les canards, les poules, les chiens, les porcs, les rats, les souris, les chèvres ou les caméléons, mais l'Homme reste le réservoir principal en période épidémique (18).

### **1.3 Hôte et réservoir**

En Afrique, le vecteur d'origine sylvestre implique d'avoir comme réservoir principal les primates. Il existe d'autres réservoirs éventuels tels que les oiseaux, les rongeurs, les écureuils et les chiens (17,19).

En Asie, le vecteur suit un cycle plutôt urbain avec le chien comme principal réservoir hors période épidémique.

Le vecteur s'est adapté au milieu péri-domestique et péri-urbain, quittant le cycle enzootique et a ainsi infecté l'Homme. Le vecteur et le virus se sont adaptés à l'activité humaine en utilisant des gîtes anthropiques pour la multiplication vectorielle et l'Homme comme hôte et réservoir.

## 1.4 Le virus du Chikungunya et son cycle viral chez l'hôte

D'après les études phylogénétiques réalisées sur le séquençage des protéines de son enveloppe, le virus a évolué initialement en 3 géotypes principaux indiquant leur situation géographique : Western African (WA) en Afrique de l'Ouest, East-Central-South African (ECSA) et Asian (20).

Le virus Chikungunya (CHIKV) est un arbovirus (virus transmis par les arthropodes) à ARN monocaténaire d'environ 12kb du genre *Alphavirus* de la famille des *Togaviridae*. C'est un virus de structure sphérique mesurant entre 60 et 70 nanomètres de diamètre. Sa capsidie icosaédrique est enveloppée par une structure lipidique composée de 2 protéines majeures E1 et E2 et d'une protéine accessoire E3.

L'ARN code des protéines structurales et non structurales. Les protéines structurales sont codées par le tiers du génome situé à l'extrémité 3'. Parmi elles, les protéines E1, E2, E3, 6K constituent l'enveloppe glycoprotéique et la protéine C pour la capsidie. Les protéines non structurales (nsP1, nsP2, nsP3 et nsP4) sont codées par les deux autres tiers sur la partie 5'. Elles sont nécessaires à la réplication virale.

La demi-vie du CHIKV est de 7 jours à +37°C. Le CHIKV est inactivé par une température supérieure à +58°C et peut se conserver dans de l'azote liquide à -196°C.

L'Indian Ocean Lineage (IOL) a été reconnu comme un clade du géotype ECSA. Il se caractérise par une mutation qui a favorisé son adaptation au moustique *Ae. albopictus*, ce qui a permis une contamination et une diffusion mondiale importante alors qu'historiquement *Ae. aegypti* était le vecteur privilégié. Le clade IOL a été retrouvé dans l'Océan Indien, en Asie et même en Italie durant l'épidémie de 2007.

La mutation du génome codant la protéine E1 dans la souche IOL serait à l'origine de l'adaptation du CHIKV au moustique *Ae. albopictus* car cette protéine est impliquée dans l'attachement du virus aux membranes cellulaires du moustique (21).

Le cycle de réplication du CHIKV se déroule en plusieurs étapes. Il débute par l'adsorption du virion sur la cellule hôte par fixation de l'enveloppe. Le CHIKV est internalisé par endocytose et la décapsidation se déroule dans le cytoplasme de la cellule hôte où seront synthétisées les protéines non structurales et les protéines structurales assemblées en nucléocapsides pour enfin être libérées par bourgeonnement au niveau de la membrane plasmique de la cellule hôte.

## 1.5 Physiopathologie

Lors du repas sanguin d'un moustique portant le CHIKV au niveau salivaire, le virus est injecté chez l'hôte dans le derme, ce qui lui permet localement de moduler la réponse immunitaire (22). La réplication débute sur le site d'inoculation dans les cellules endothéliales, épithéliales, les fibroblastes et les macrophages (23). Cette réplication se fait de façon rapide et favorise la dissémination du virus dans la circulation sanguine et le système lymphatique par les cellules dendritiques et les monocytes infectés. Neutrophiles, cellules dendritiques, macrophages et cellules NK sont recrutés secondairement à la phase aiguë (24–27).

Cette réplication coïncide cliniquement avec les symptômes de fièvre, éruption cutanée et arthralgies intenses. Cette phase dite virémique dure généralement 4 à 6 jours après le début des symptômes mais peut s'étendre jusqu'à 10 jours. C'est durant cette phase que l'ARN viral est détectable au niveau sanguin et peut atteindre jusqu'à  $10^8$  copies/mL. Une charge virale importante à la phase aiguë induit une forte réponse antivirale initiale et représente un marqueur en faveur de l'évolution vers la phase chronique. De même une charge virale élevée en phase aiguë entretient le maintien du processus inflammatoire et favorise son maintien pendant la phase subaiguë (28).

Les cellules de l'immunité innée sécrètent différentes cytokines et chimiokines ainsi que de l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ayant des propriétés antivirales. La réponse immunitaire innée intradermale participe à la lutte contre le CHIKV mais ne suffit pas à sa destruction totale (29). Le CHIKV agit sur la réponse immunitaire de la cellule hôte par la dégradation des protéines intracellulaires afin d'inhiber la réponse antivirale comme l'activation ou le recrutement cellulaire en stoppant par exemple la transcription de l'ARNm (30,31). Le CHIKV se propage vers d'autres sites comme les organes lymphopoiétiques, le foie, les articulations, les muscles (dont le cœur) et le système nerveux central après un passage dans les cellules immunes migratrices ou sous sa forme libre. La réplication au niveau de ces sites continue avec un pic au sixième jour de l'infection à CHIKV (28). La réponse immune adaptative débute par la suite après l'activation des lymphocytes T et B impliqués dans un système complexe. Le CHIKV est capable d'induire l'apoptose des cellules infectées après sa réplication (23). De nombreuses études sur la physiopathologie de l'infection à CHIKV ont été réalisées sur le modèle animal (souris et primates). Cependant, il faut noter qu'il n'est pas complètement transposable au modèle humain et que la présentation clinique est différente surtout dans la phase chronique.

### **1.5.1 Immunité innée**

La réponse immunitaire innée débute par la détection des particules virales par les cellules mononucléées, celles-ci produisant un nombre important de cytokines et chimiokines (32), notamment l'interféron de type I (IFN- $\alpha/\beta$ ) produit par l'activation des voies de l'immunité innée via les Toll-like récepteurs (TLRs) et les RIG-I-like récepteurs (RLRs) (33–35).

De nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, IL-7, IL-15, IL-17, IL-18), cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1) et chimiokines (MCP-1, IP-10) sont les marqueurs de la phase aiguë de l'infection à CHIKV (36).

Certaines cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ , IL-15 et IL-17) et anti-inflammatoires (IL-10) sont également retrouvées comme marqueurs de progression de la polyarthrite rhumatoïde (37). Dans certaines cohortes, les niveaux élevés de IL-1 $\beta$ , IL-6 et MCP-1 sont corrélés avec la sévérité de la maladie et les niveaux élevés de IL-6, et GM-CSF sont corrélés avec des arthralgies persistantes (38–41).

La production d'IL-6 semble être corrélée à la charge virale élevée lors de la phase aiguë, mais aussi à la sévérité et à la persistance des symptômes chroniques de l'infection à CHIKV (36,42). Il semble également que la présence de certaines cytokines lors de la réponse inflammatoire après l'infection à CHIKV puisse présenter un lien avec les manifestations chroniques de la maladie et notamment avec la dépression. En effet, les taux élevés des cytokines IL-6, IL-1RA, IL-12 et IL-8/CXCL8 à la phase aiguë et des cytokines IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  à la phase chronique pourraient être liés au développement de la dépression. Parmi ces cytokines citées, également retrouvées chez les patients dépressifs non-infectés par le CHIKV, seules IL-1 $\beta$  et IL-8/CXCL8 ont un lien controversé avec la dépression. Ces cytokines présentes dans l'infection à CHIKV et dans la dépression représenteraient une approche inflammatoire commune de ces deux pathologies aux mécanismes immunopathologiques complexes (43–46).

### **1.5.2 Immunité adaptative**

La réponse immunitaire cellulaire adaptative se déclenche rapidement après le début des symptômes par l'activation des lymphocytes T et B. D'abord par l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) qui éliminent les cellules infectées par le CHIKV puis par l'activation des lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes B au quatrième jour de la maladie, ce qui permettra de produire la réponse humorale (33).

Celle-ci consiste en la production d'anticorps avec l'apparition des IgM entre le quatrième et le sixième jour de la maladie (47).

Les IgM diminuent avec la résolution des symptômes mais peuvent être retrouvés dans l'organisme pendant plusieurs mois, voire années après l'infection virale (48).

Une semaine après le début des symptômes, les anticorps IgG sont retrouvés dans le sérum en parallèle de la chute de la charge virale.

Les anticorps anti-CHIKV permettent une immunité croisée contre d'autres alphavirus comme le Mayaro virus, ce qui permet d'envisager une stratégie vaccinale commune (49).

### **1.5.3 Mécanisme de chronicisation**

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la persistance des symptômes liés à l'infection à CHIKV, surtout au niveau articulaire. Il pourrait s'agir d'une dérégulation de la production de cytokines (36,50), de la persistance d'ARN viral ou de protéines virales ou encore de la mise en place d'un mécanisme auto-immun (33). Une seule étude chez l'Homme a retrouvé le génome du CHIKV à distance de l'infection inaugurale au niveau articulaire, dans les macrophages synoviaux (28), contrairement aux études expérimentales sur modèle animal où le virus peut être maintenu durablement dans plusieurs sanctuaires cellulaires (26,51). Cependant, cette observation unique retrouvée chez l'Homme n'a jamais été répliquée et reste controversée. Les principales hypothèses sont plutôt en faveur d'une dérégulation immunitaire d'origine épigénétique (52).

L'activation cellulaire se trouve prolongée notamment avec l'implication de la lignée monocytaire/macrophagique, des lymphocytes T CD4+, des fibroblastes et des cellules NK. Ces dernières peuvent également être dérégulées, à l'instar de ce qui est observé dans la polyarthrite rhumatoïde, pathologie auto-immune phénotiquement proche (53–55).

## **1.6 Clinique**

La présentation clinique se décline en trois phases : la phase aiguë (de J1 à J21), la phase post-aiguë (de J21 à la fin du troisième mois) et la phase chronique (au-delà de 3 mois).

### **1.6.1 Phase aiguë**

Le CHIKV provoque un syndrome *dengue-like*, après 2 à 7 jours d'incubation, caractérisé par une forte fièvre, des myalgies, des céphalées et des arthralgies inflammatoires invalidantes (56,57).

L'association de polyarthralgies inflammatoires et d'une forte fièvre soudaine fait suspecter l'infection à CHIKV plutôt que les autres arboviroses telles que la dengue ou le Zika. En l'absence de confirmation biologique, c'est le caractère prolongé des arthralgies qui oriente vers le diagnostic de Chikungunya.

Il existe différentes manifestations telles que la forme typique, la forme atypique et la forme sévère avec au moins une défaillance d'organe.

La forme typique est marquée par une fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  d'apparition brutale pendant quelques jours, de frissons, de céphalées, de myalgies, de polyarthralgies mobiles symétriques atteignant surtout les épaules, les genoux, les poignets, les chevilles et les petites articulations avec œdème et dérouillage matinal, de rachialgies, de ténosynovites, d'asthénie, d'anorexie et de polyadénopathies. Gingivorragie, épistaxis et éruption cutanée prurigineuse peuvent être retrouvés chez l'enfant mais rarement chez l'adulte (58).

Ces manifestations se retrouvent dans les autres infections à alphavirus (59–64).

La forme atypique est retrouvée dans 0,5% des cas et principalement chez les sujets vulnérables (enfants, personnes âgées, éthyliques chroniques, personnes présentant des pathologies médicales chroniques comme le lupus systémique). Des signes gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, diarrhées et douleur abdominale, des signes neurologiques tels que des douleurs neuropathiques, confusion et des signes ophtalmologiques (conjonctivite, uvéite, épisclérite) peuvent être retrouvés (65,66).

La forme sévère peut se présenter par des méningo-encéphalites, myocardites, polyradiculonévrites, hépatites fulminantes, dermatoses bulleuses, rhabdomyolyse et une défaillance multi-viscérale.

Le risque de présentation sévère se retrouve plus fréquemment chez les personnes de plus de 65 ans avec des comorbidités, chez les patients immunodéprimés et chez les nouveau-nés. Il provoque la décompensation de pathologies chroniques cardiaques, respiratoires, rénales, systémiques ou métaboliques ou des complications générales (déshydratation, accident thromboembolique, perte d'autonomie).

La transmission materno-fœtale du CHIKV a été documentée à La Réunion (67). Celle-ci survenait lors d'accouchements en phase de virémie maternelle. Elle a été associée à un risque d'encéphalopathie et de séquelles comme la microcéphalie, la déficience ou le retard mental avec une atteinte importante des fonctions cognitives supérieures (68).

L'infection à CHIKV n'augmente ni le risque de fausse couche ni de malformation congénitale ou encore de mort fœtale *in utero*. Le tableau clinique caractéristique de l'infection chez le

nouveau-né est marqué par de la fièvre, des difficultés à téter et des douleurs. Chez le nourrisson et l'enfant, le tableau est souvent proche de celui de l'adulte.

L'infection à CHIKV présente peu de formes asymptomatiques (5-15% des cas) comparée à la dengue (plus de 50%). Elle est dans la plupart des cas d'évolution spontanément résolutive en quelques jours mais de nombreuses séquelles peuvent persister. La phase aiguë dure jusqu'à 21 jours.

### **1.6.2 Phase post-aiguë**

La phase post-aiguë dure entre 21 jours et 3 mois (3,69,70).

Cette transition entre la phase aiguë et chronique a une symptomatologie variable marquée principalement par des arthralgies ou des arthrites persistantes depuis la phase aiguë ou qui apparaissent *de novo* après une amélioration temporaire. Des ténosynovites, bursites, capsulites, périostites, enthésites et tendinites sont également retrouvées. L'existence d'arthropathies dégénératives ou traumatiques antérieures à l'infection à CHIKV, parfois même méconnues, décompensent comme l'arthrose ou les tendinopathies calcifiantes. Sont également observés des syndromes canaux, des enraidissements articulaires, des œdèmes réactionnels, des troubles vasculaires périphériques et des douleurs neuropathiques. Les basses températures sont un facteur favorisant les poussées inflammatoires, comme retrouvé chez le modèle murin (71). On retrouve souvent à la phase post-aiguë une asthénie intense et des troubles neuropsychologiques surtout en cas de persistance de la douleur.

La phase post-aiguë concerne plus de la moitié des patients avec une incidence plus élevée chez les femmes et après 40 ans (72,73). L'intensité du stade aigu (fièvre élevée, charge virale importante, polyarthrite sur au moins 6 articulations, humeur dépressive), la préexistence de pathologies ostéo-articulaires et l'absence de repos au stade aigu sont les facteurs identifiés comme étant responsables de la persistance des symptômes articulaires (74–77).

Une bonne évaluation clinique est nécessaire pour distinguer les douleurs des gênes fonctionnelles liées à l'inflammation persistante d'une décompensation de pathologies ostéo-articulaires préexistantes car les choix thérapeutiques et leur efficacité en dépendent. L'activité inflammatoire et le retentissement fonctionnel guident les décisions thérapeutiques.

### **1.6.3 Phase chronique**

Le stade chronique est défini par l'absence de retour à l'état de santé antérieur, plus de 3 mois après le début de l'infection à CHIKV. La phase chronique peut perdurer plusieurs années avec

soit une évolution spontanée ou avec un traitement vers une guérison sans séquelles, soit une persistance de symptômes articulaires et/ou généraux, soit encore une aggravation suite au processus inflammatoire ou dégénératif. Une altération de la qualité de vie est signalée par les patients dans les premières années suivant l'infection à CHIKV (78,79).

On retrouve la même symptomatologie que dans la phase post-aiguë avec des rebonds douloureux articulaires. Le nombre d'articulations, la présence de signes inflammatoires le niveau d'activité inflammatoire chronique et l'impact fonctionnel sont, comme pour la phase post-aiguë, pris en compte. Ils permettent de distinguer les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) et les douleurs musculo-squelettiques (DMS). Les RIC ont un pronostic fonctionnel plus grave mais les DMS sont beaucoup plus fréquentes (95% des cas).

Parmi les RIC sont retrouvées la polyarthrite rhumatoïde (PR), qui est la forme la plus représentée, la spondylarthrite (SA) et la polyarthrite indifférenciée qui ne répond ni aux critères de PR ni aux critères de SA après élimination des autres polyarthrites (auto-immune, granulomateuse, microcristalline). Il peut exister des RIC avec ou sans destruction articulaire. Les DMS peuvent être soit localisées dans le cas d'une atteinte mono ou oligo-articulaire (<4 articulations) avec d'autres complications locales, soit diffuses du fait d'une polyarthrite indifférenciée ou d'une polyalgie et d'une fatigabilité à l'effort (69).

## **1.7 Examens paracliniques**

### **1.7.1 Diagnostic**

Le diagnostic de l'infection à CHIKV repose sur une biologie sanguine dont les marqueurs biologiques sont identifiables par leur séquence d'apparition. La sérologie (IgM et IgG) et l'amplification génique (RT-PCR) sont les techniques utilisées en fonction du premier jour d'apparition des symptômes. L'amplification génique est utilisée jusqu'à 7 jours après l'apparition des symptômes alors que les IgM anti-CHIK sont observables à partir du cinquième jour après l'apparition des premiers signes cliniques. Les IgG se positivent entre le septième et le dixième jour après l'apparition des symptômes (69).

La démarche diagnostique est donc réalisée de la manière suivante :

- RT-PCR au niveau sérique jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5)
- RT-PCR et sérologie entre J5 et J7
- Sérologie uniquement après J7 (IgG et IgM) avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement.

### **1.7.2 Biologie en phase aiguë**

Le recours aux examens biologiques peut s'avérer nécessaire dans les formes atypiques ou d'évolution anormale, dans les formes graves, chez les patients présentant des comorbidités ou à la recherche d'un diagnostic différentiel (dengue, zika, paludisme, leptospirose, typhus murin, primo-infections virales, sepsis). La co-infection par CHIKV et DENV est possible (80).

Il est fréquent de constater une leucopénie sans thrombopénie, contrairement à la dengue, ainsi que les marqueurs de l'inflammation élevés tels que la vitesse de sédimentation et la protéine C réactive (VS, CRP).

D'autres perturbations du bilan biologique sont constatées en fonction du terrain du patient et de la sévérité de l'infection (déshydratation, insuffisance hépatique, décompensation cardiaque, déséquilibre du diabète...)

### **1.7.3 Biologie en phases post-aiguë et chronique**

La confirmation du diagnostic par sérologie, si elle n'a pas été réalisée au préalable, est indispensable pendant les phases post-aiguë et chronique.

D'autres examens biologiques peuvent être nécessaires pour éliminer un diagnostic différentiel, pour réaliser un bilan pré-thérapeutique ou pour rechercher une comorbidité pouvant être à l'origine de maladies rhumatismales (goutte, hépatite chronique, dysthyroïdie).

Un bilan immunitaire peut également être réalisé si des signes articulaires inflammatoires existaient antérieurement à l'infection à CHIKV ou dans les formes inflammatoires résistantes au traitement après 6 à 8 semaines du début des signes.

Durant la phase chronique, un examen clinique et les dosages biologiques des facteurs rhumatoïdes (FR), des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (Ac anti-CCP) et HLA B27 sont parfois nécessaires pour différencier le RIC post-Chikungunya (PR, SA ou polyarthrite indifférenciée) des autres DMS.

### **1.7.4 Imagerie**

Les imageries dans les infections à CHIKV ne sont pas nécessaires à la phase aiguë sauf en cas de recherche de diagnostic différentiel. Cependant, à la phase post-aiguë ou chronique, des examens d'imagerie tels que des radiographies, échographies ou IRM peuvent être nécessaires lors d'atteintes articulaires sévères ou pour confirmer l'hypothèse diagnostic du RIC post-Chikungunya ou des DMS.

## **1.8 Les troubles anxio-dépressifs**

### **1.8.1 Prévalence des troubles anxio-dépressifs dans la population française**

La prévalence des troubles anxieux en France en 2007 est évaluée à 15% dans la population générale sur les 12 derniers mois et à 21% au cours de la vie entière (81).

La prévalence des épisodes dépressifs caractérisés en France en 2017 est de 9,8% en population générale chez les 18-75ans au cours des 12 derniers mois (82).

A La Réunion en 2019, 11% de la population présente des symptômes modérés ou sévères de la dépression chez les personnes âgées de plus de 15 ans selon une l'enquête Santé européenne, troisième édition de l'*European Health Interview Survey* (EHIS) pilotée au niveau européen par Eurostat. L'indicateur de santé utilisé est basé sur le *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (83). Cette prévalence est proche de celle retrouvée en France métropolitaine et semble être en progression en comparaison au rapport de l'observatoire régional de la santé (ORS) sur l'année 2014 retrouvant 7,5% des enquêtés présentant un épisode dépressif caractérisé d'intensité moyenne ou sévère (84). Fait important, la prévalence de la dépression à La Réunion est inférieure aux taux observés dans les autres DROM en 2019 alors qu'elle était supérieure en 2014.

### **1.8.2 Consommation de psychotropes et tentatives de suicide dans la population française**

En France en 2000, le taux annuel de patients ayant reçu un psychotrope remboursé au cours de l'année variait de 7,1 % à 12,0 % pour les anxiolytiques et de 7,7 % à 11,6 % pour les antidépresseurs (85). En 2005, sur les 12 derniers mois, la prévalence d'usage d'anxiolytiques dont les hypnotiques est de 18,6% et de 6% pour les antidépresseurs (86). En 2010, sur les 12 derniers mois, la consommation de psychotrope diminue avec une prévalence estimée à 14,2% pour les anxiolytiques dont les hypnotiques et reste stable en ce qui concerne les antidépresseurs (87). La consommation de psychotropes à La Réunion en 2014 est de 27% au cours de la vie alors qu'en France métropolitaine elle est de 35%. Sur les 12 derniers mois, la consommation de psychotropes des Réunionnais est de 7% comprenant les hypnotiques, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les antidépresseurs et thymorégulateurs (84).

En 2014, 7% des personnes interrogées à La Réunion déclarent avoir fait une tentative de suicide au cours de leur vie et près de 1% au cours des 12 derniers mois. Ces données sont comparables à la France métropolitaine mais supérieur à celui des autres DROM (84).

En France en 2017, 7,2% des personnes âgées de 18 à 75 ans déclarent avoir tenté de se suicider au cours de leur vie et 0,39% au cours de l'année (88).

### **1.8.3 Manifestations chroniques du Chikungunya**

Le Chikungunya n'est pas reconnu comme une maladie de longue durée par l'Assurance Maladie, malgré la persistance de manifestations chroniques (>3 ou >6 mois, selon les études) et une altération durable de la qualité de vie (persistante au moins jusqu'à 6 ans après l'infection d'après les données d'une cohorte de gendarmes réunionnais) (89–92) que ce soit sur la composante physique ou sur la composante mentale. L'échelle de mesure de qualité de vie utilisée le plus souvent est la MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) qui évalue la santé physique et mentale d'un individu sur 16 items. Elle reprend les 8 dimensions de la santé divisées en composante physique (activités physiques, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue) et en composante mentale (activités sociales, limitations dues à l'état psychique, santé mentale générale, vitalité). L'indice pour la santé physique et mentale est noté de 0 à 100, 100 étant le meilleur indice de bonne santé.

Parmi les manifestations post-Chikungunya, les troubles anxio-dépressifs (TAD) ont été peu étudiés (93), contrairement aux manifestations rhumatologiques post-Chikungunya (les plus caractéristiques des manifestations chroniques) (70,94). Pendant la phase aiguë de l'infection à CHIKV, la prévalence des TAD est importante comme le décrit une étude indienne (95) ainsi que durant la phase post-aiguë. L'infection à CHIKV peut également être à l'origine de la décompensation de pathologies psychiatriques équilibrées antérieures à l'infection (96). Dans les recommandations françaises pour la prise en charge du Chikungunya, il est décrit dans la phase post-aiguë que des symptômes anxieux et/ou dépressifs peuvent être retrouvés et que la prise en charge du retentissement psychique est à identifier et à traiter dans le RIC post-Chikungunya (69). Cependant les TAD ne sont pas décrits comme des manifestations chroniques post-Chikungunya à part entière pouvant laisser des séquelles à long terme.

### **1.8.4 Les douleurs chroniques et les troubles anxio-dépressifs**

Les mécanismes régissant l'interaction entre les douleurs chroniques et les troubles anxio-dépressifs ne sont pas encore clairement établis. En effet, les études s'accordent sur l'existence d'une corrélation entre les TAD et les douleurs mais sans pour autant pouvoir statuer sur l'altération du seuil nociceptif. Les phénomènes de la douleur et des TAD sont complexes et intriqués. La douleur peut provoquer et aggraver des syndromes anxio-dépressifs (97–103).

L'inverse est également vrai : des syndromes anxio-dépressifs peuvent être l'origine de douleurs (99,100,104–108).

Ces deux phénomènes peuvent se renforcer mutuellement et la prise en charge thérapeutique reste complexe (109).

Les résultats des études divergent sur le seuil de la douleur dans la dépression. Certaines retrouvent un seuil de la douleur abaissé (110,111) tandis que d'autres trouvent un seuil de la douleur augmenté (112,113).

Devant ces interactions en apparence paradoxales, de nombreuses études ont été réalisées dans des modèles animaux pour comprendre les mécanismes neurophysiologiques et ainsi trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge des douleurs, des TAD ou de leur association, dont la prévalence en population générale en fait un problème important de santé publique.

Des études plus poussées sur le terrain génétique, l'impact de l'environnement et la neurophysiologie de ces phénomènes sont nécessaires pour un meilleur dépistage et une prise en charge thérapeutique plus adaptée (109,114–117).

### **1.8.5 Mesure de l'anxiété et de la dépression**

Des échelles de mesure de l'anxiété et de la dépression ont été utilisées pour dépister et évaluer la sévérité de ces affections. Parmi ces outils complémentaires à l'examen clinique, plusieurs échelles ont été validées scientifiquement :

- *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*
- *Beck Depression Inventory / Beck Anxiety Inventory (BDI/BAI)*
- *Hamilton Rating Scale for Depression/Hamilton Anxiety rating scale (HAM D/HAM A)*
- *Zung Self-Rating Scales (SDS/SAS)*
- *Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)*

L'échelle HAD a été comparée au PHQ-9 et elle a semblé être un bon outil d'évaluation de l'anxiété et de la dépression bien que la sévérité des symptômes et l'administration de traitement n'aient pas été classées de la même façon (118–121).

Les échelles HADS et SDS/SAS ont été également comparées pour l'évaluation des TAD chez des patients atteints de rhumatismes psoriasiques; et l'échelle HAD a semblé être une meilleure option de dépistage de l'anxiété et de la dépression (122).

Cette dernière n'a cependant pas encore été étudiée pour l'évaluation de la détection et de la sévérité des TAD post-Chikungunya, malgré sa sensibilité correcte lors de changements au

cours de l'évolution de pathologies et après intervention psychologique ou pharmaceutique (123).

L'échelle HAD a déjà été utilisée pour identifier les comorbidités psychiatriques telles que l'anxiété et la dépression chez les patients atteints de douleurs musculo-squelettiques ou de polyarthrite rhumatoïde (124,125). Elle a également été utilisée chez des patients avec ou sans comorbidités (126,127) en soins primaires, dans la population générale, en soins psychiatriques ou somatiques que ce soit pour l'anxiété ou la dépression (127,128).

La plupart des études sur l'évaluation des syndromes anxio-dépressifs post-Chikungunya ont réalisé des questionnaires non spécifiques sans échelle validée ni examen clinique (77–79,129–132).

### **1.8.6 Hypothèses et objectifs de l'étude**

A La Réunion, les travaux du Centre d'investigation clinique (CIC) sur le suivi de l'enquête de séroprévalence, dont l'étude TELECHIK et l'étude de *Man-Koumba Soumahoro et al.*, nous ont permis de répondre à de nombreuses questions sur le devenir des patients ayant été infectés par le Chikungunya en 2005-2006 et leur qualité de vie (78,131). La nouvelle étude en population CHIKGene, collaboration entre le laboratoire d'immunogénétique et de bio-informatique du Conservatoire National des Arts et Métiers et le CIC de La Réunion, est la première étude génome-entier dédiée à la compréhension des mécanismes moléculaires et immunologiques des manifestations prolongées de l'infection à CHIKV (133). Pour cette première étude ancillaire à l'étude CHIKGene, nous nous sommes intéressés aux manifestations psychiatriques à type d'anxiété, de dépression ou d'anxio-dépression, encore peu étudiées dans les suites au Chikungunya. En effet, d'autres alphavirus, comme le virus Ross River provoquant des arthralgies chroniques proches des manifestations de l'infection à CHIKV, peuvent induire des symptômes dépressifs mais dont la corrélation entre l'exposition et la dépression n'est pas clairement établie (134–136). De même, des symptômes anxio-dépressifs peuvent être retrouvés dans d'autres arboviroses comme la dengue ou le West Nile en phase aiguë ou chronique (137–140) ou même dans d'autres infections chroniques comme la maladie de Lyme et les hépatites virales (141–143).

L'anxiété et la dépression sont connues pour altérer aussi la qualité de la vie (144,145), tant dans sa composante mentale que dans sa composante physique (146). L'altération de la qualité de vie à distance du Chikungunya, a été observée uniquement chez les malades souffrant encore de rhumatisme ou de fatigue chronique. Par ailleurs, dans les manifestations chroniques post-Chikungunya, les symptômes articulaires s'améliorent dans le temps alors que la qualité de vie

reste altérée (89,90,129). Une des hypothèses consisterait à penser que les TAD post-Chikungunya altèrent la qualité de vie. Nous avons donc posé l'hypothèse que les manifestations psychiatriques seraient à la fois plus fréquentes et plus marquées chez les exposés malades que chez les non exposés et que chez les exposés guéris, elles seraient peu différentes (aussi fréquentes et aussi marquées) que chez les non exposés.

L'objectif principal de notre étude était donc d'authentifier chez les sujets exposés au CHIKV (CHIK+), malades ou guéris la présence d'une anxiété, d'une dépression, ou de troubles mixtes anxio-dépressifs (TAD) persistants ou apparus secondairement, à distance de l'épidémie de 2005-2006, phénotypes définis par l'échelle HAD, et de les évaluer en comparaison d'une population non exposée (CHIK-).

Les objectifs secondaires étaient :

- de renforcer la validité interne des TAD authentifiés par l'échelle HAD à l'aide d'une évaluation reposant sur de multiples critères :
  - Composante mentale résumée (MCS) et sous-échelles psychiques de la SF-12
  - Consommation de psychotropes
  - Suivi en consultations de psychiatrie/psychologue
  - Risque suicidaire
  - Concordance des phénotypes identifiés par les échelles HAD avec leurs définitions renforcées (phénotype du TAD renforcé par l'échelle EQ5D-L, phénotype du TAD renforcé par l'échelle EQ5D-L plus l'utilisation de médicaments psychotropes, phénotype du TAD réévalué cliniquement par l'enquête *ad hoc*) et avec un score de fatigue, sous l'hypothèse qu'un accord fort ou quasi parfait avec la définition renforcée par les traitements psychotropes ou avec la définition clinique valide l'utilisation de l'échelle HAD pour le dépistage et le diagnostic des TAD, et qu'un accord quasi parfait avec le score de fatigue relève d'un substratum étio-pathogénique commun, qu' *a contrario*, un accord modéré, faible ou très faible invalide l'échelle HAD ou relève de mécanismes probablement différents pour l'anxiété, la dépression et la fatigue.
- d'identifier les facteurs associés au phénotype TAD après le Chikungunya.

## **2 PATIENTS ET METHODES**

### **2.1 Schéma d'étude**

Notre étude ancillaire a porté sur les sujets inclus dans CHIKGene, qui est une étude de cohorte rétrospective.

### **2.2 Population d'étude**

#### **2.2.1 Contexte de notre travail : l'étude CHIKGene**

L'étude CHIKGene avait pour objet de rechercher les facteurs génétiques et le déterminisme immunologique des conséquences persistantes de la fièvre Chikungunya telles que les douleurs chroniques, la fatigue, l'anxiété, la dépression et l'altération de la qualité de vie.

Elle s'inscrivait initialement dans le suivi de la cohorte constituée à l'occasion de l'enquête SEROCHIK, menée à l'île de La Réunion en 2006 en phase post-épidémique immédiate (août-octobre 2006), pour laquelle les participants avaient consenti à être recontactés.

Pour des raisons de faisabilité liée à l'attrition importante de la cohorte constituée, l'échantillon issu de SEROCHIK a été complété de participants à l'étude REDIA, de participants à l'étude RHUMATOCHIK, une cohorte de patients suivie en rhumatologie et enfin par un échantillon de sujets pour lesquels les résultats sérologiques étaient disponibles (soit parce qu'ils avaient été hospitalisés, soit parce que leur sérologie avait été faite à l'hôpital).

Lors de l'étude CHIKGene, un premier entretien téléphonique, consistant à appeler individuellement les patients, a permis de conduire les questionnaires de qualité de vie Short Form 12 Health Survey (SF-12), version simplifiée de l'échelle de qualité de vie SF-36, et l'EuroQol-5 Dimensions (EQ5D-L), échelle de qualité de vie actuellement la plus utilisée de par sa simplicité car elle est composée de 10 items, 5 pour la composante mentale et 5 pour la composante physique (147). Une échelle d'auto-évaluation de la santé mesurée de 0 à 100 et un questionnaire clinique ont ensuite été réalisés. Ce dernier évalue les douleurs, la fatigue, la mémoire, le sommeil, l'humeur, la prise de traitement, les pathologies chroniques et les professionnels médicaux et paramédicaux consultés.

Un second entretien est proposé par la suite pour une biologie sanguine, un test salivaire et une consultation médicale lors de laquelle sont réalisées les échelles *Brief Pain Inventory* (BPI) évaluant les douleurs chroniques (>3 mois), *Douleur neuropathique 4 questions* (DN4) évaluant les douleurs neuropathiques, l'échelle HAD évaluant l'anxiété et la dépression, les questionnaires *Arthritis Impact Measurement Scale Short Form 2* (AIMS2-SF) évaluant l'impact fonctionnel des douleurs articulaires chroniques et *Modified Fatigue Impact Scale 5 items* (MFIS-5) évaluant la fatigue qui est la version simplifiée du *Fatigue Impact Scale* (FIS).

Les questionnaires sont réalisés dans leur version validée en français et sont disponibles dans l'**Annexe 1**.

### **2.2.2 Etude ancillaire réalisée à partir des données de CHIKGene**

Les critères d'éligibilité étaient ceux de CHIKGene, auxquels nous avons ajouté la condition d'avoir rempli le questionnaire HADS, pour justifier du critère d'évaluation principal.

Critères d'exclusion :

- statut d'exposition inconnu
- âge <18 ans et >75 ans
- femme se sachant enceinte au moment de l'étude CHIKGene
- personne protégée (tutelle ou curatelle)

Critères d'inclusion :

- sujet de l'enquête de séroprévalence de 2006 ou voisin habitant le même quartier susceptible de confirmer un statut d'exposition
- statut d'exposition établi par sérologie IgG spécifique, prélevée entre le 1<sup>er</sup> mars 2005 et le 31 décembre 2006
- âge  $\geq 18$  ans et  $\leq 75$  ans au moment de l'inclusion dans l'étude CHIKGene
- ascendants paternels et maternels de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré (parents et grands-parents) : supérieur ou égal à 3 générations de la famille présentes dans l'île (grands-parents nés à l'île de La Réunion)

Les sujets inclus dans les études REDIA et RHUMATOCHIK ou dans la cohorte hospitalière du GHSR pouvant justifier d'un statut d'exposition, ont été secondairement considérés comme éligibles en qualité de voisins des sujets de l'enquête de séroprévalence.

Les sujets ont été sélectionnés selon leur statut d'exposition au CHIKV. Les sujets exposés (CHIK+) comprenaient les sujets exposés guéris (CHIK+ guéris) et les sujets douloureux ou fatigués (CHIK+ malades). Pour distinguer les sujets CHIK+ guéris et les sujets CHIK+ malades, nous nous sommes appuyés sur la définition des phénotypes cliniques telle qu'appliquée dans TELECHIK par *Duvignaud et al* (93).

La maladie Chikungunya chronique était définie selon cette étude, par la persistance d'un rhumatisme actif (lui-même initialement défini par la persistance de douleurs musculo-squelettiques ayant duré plus de 6 mois après la phase aiguë et en l'absence d'autres explications) ou d'une fatigue chronique idiopathique (épisodes récurrents de fatigue physique après l'effort et/ou impossibilité à maintenir un niveau d'activité physique ou mentale sur des périodes prolongées de plus d'un mois), voire d'un syndrome a minima de fatigue chronique (fatigue inaugurale d'une durée au moins égale à 6 mois accompagnée d'au moins deux des quatre critères mineurs suivants : douleurs musculo-squelettiques, difficultés à s'endormir ou sommeil non réparateur, troubles neuropsychologiques à type de difficultés de concentration et/ou de mémorisation, céphalées accompagnantes d'étiologie non migraineuse) (93).

La guérison, stable au cours du temps, était définie par une disparition des douleurs et de la fatigue (constatée au moins à deux points de suivis pour les malades connus des investigateurs, à défaut pour une période supérieure ou égale à 1 an au moment de leur première évaluation). Les sujets ou les patients ont été ensuite comparés selon les différents niveaux d'exposition : CHIK- versus (vs) CHIK+ guéris vs CHIK+ malades, CHIK+ vs CHIK-, puis CHIK-/CHIK+ guéris vs CHIK+ malades.

### 2.3 Critères d'évaluation

L'anxiété, la dépression, et les troubles mixtes anxio-dépressifs (anxio-dépression) ont été définis sur de multiples critères, primitivement à partir du questionnaire HAD utilisé dans l'étude CHIKGene.

Nous avons retenu, comme seuil de détection à partir duquel une anxiété ou une dépression pouvait être suspectée, un score HAD-A  $\geq 8$  ou un score HAD-D  $\geq 8$  (127,148–150).

A partir de ce seuil, nous avons distingué, l'absence d'anxiété (HAD-A < 8), l'absence de dépression (HAD-D < 8), l'anxiété possible (HAD-A entre 8 et 10), la dépression possible (HAD-D entre 8 et 10), l'anxiété certaine (HAD-A > 10) et la dépression certaine (HAD-D > 10), ainsi que les états mixtes anxio-dépressifs dans leurs quatre combinaisons possibles (anxiété et dépression possibles, anxiété certaine et dépression possible, anxiété possible et dépression certaine, anxiété et dépression certaines).

Selon que le critère d'évaluation était plutôt ordinal que catégoriel (analysé comme une variable quantitative plutôt que comme une variable qualitative), les termes de « légère » ou « importante » ont été préférés aux termes de « possible » ou de « certaine ».

Nous avons d'abord considéré l'exposition à l'infection à CHIKV dans sa variété en comparant globalement au sein des divers phénotypes psychiatriques les CHIK+ malades, aux CHIK+ guéris et aux CHIK-, puis nous avons reconduit cette analyse au sein de chaque phénotype d'intérêt (les ni anxieux ni déprimés servant de catégorie de référence) et enfin nous avons comparé deux à deux les CHIK- et les CHIK+ guéris aux CHIK+ malades. Des analyses de sensibilité opposant CHIK+ (malades ou guéris) aux CHIK- ou les CHIK+ malades au groupe des non malades (CHIK+ guéris et CHIK-) ont été également conduites selon le même chemin.

Nous avons également cherché à renforcer la sensibilité de l'échelle HAD (*i.e* ; son aptitude à identifier plus de TAD) en ajoutant successivement les sujets identifiés comme TAD par l'EQ5D-L, puis par l'EQ5D-L et l'utilisation de traitements psychotropes, ou en la confrontant au diagnostic retenu par l'enquête clinique *ad hoc*.

### 2.3.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal était un composite de l'anxiété et de la dépression distinguant quatre phénotypes : ni anxieux ni dépressif (scores HAD-A et HAD-D  $\leq 10$ ), anxieux mais non dépressif (HAD-A  $>10$  et HAD-D  $\leq 10$ ), dépressif mais non anxieux (HAD-A  $\leq 10$  et HAD-D  $>10$ ), anxieux et dépressif (HAD-A et HAD-D  $>10$ ) selon l'exposition.

Il était recueilli par l'investigateur en face à face lors de l'étude CHIKGene. Le questionnaire HADS était passé dans le dernier quart de l'entretien, le plus souvent avant les questionnaires de vie, ou en toute fin d'entretien, quand le questionnaire SF-12 et l'EQ5D-L avaient pu être administrés par une enquêtrice avant l'entretien avec le médecin (éventualité concernant moins de 5% des sujets).

Notre travail utilisait les données de cette étude pour comparer les syndromes anxio-dépressifs entre les sujets infectés et les sujets contrôle non-infectés à l'aide de l'outil HADS qui est une échelle reconnue pour aider à diagnostiquer une anxiété et/ou une dépression en médecine générale (148) et validée en langue française (149,151). Elle est reconnue également pour évaluer la sévérité de l'anxiété et de la dépression (127).

Elle est composée de 14 items dont 7 évaluant l'anxiété (HAD-A) et 7 autres évaluant la dépression (HAD-D) ; chacun des items étant coté de 0 à 3 permettant d'avoir un sous-score d'anxiété et de dépression coté sur 21 points respectivement (de 0 à 7 : absence de trouble anxieux ou de troubles dépressifs; de 8 à 10 : troubles anxieux ou dépressifs possibles, de 11 à 21 : troubles anxieux ou dépressifs certains) (127,148–150).

L'échelle HAD est plus fréquemment utilisée avec 2 facteurs qui sont les 2 sous-échelles HAD-A et HAD-D (118,127,149,152).

### 2.3.2 Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires comportaient :

- La fréquence des divers phénotypes anxieux, dépressifs et anxio-dépressifs,
- Les valeurs moyennes des scores HAD-A et HAD-D individuelles et leurs précisions,
- Les valeurs moyennes des scores HAD-A et HAD-D combinées et leurs précisions,
- La valeur moyenne de la composante mentale résumée (MCS) de la SF-12 et sa précision associée aux divers phénotypes psychiatriques définis par l'HAD,
- Les valeurs moyennes des sous-échelles psychiques de la SF-12 (VT, SF, RE, MH) et leurs précisions associées aux mêmes phénotypes,
- La fréquence de consommation de psychotropes,
- Le nombre de suivi en consultations de psychiatrie/psychologue,
- Le nombre de sujets avec un risque suicidaire (défini par au moins une tentative de suicide),
- L'indice  $\kappa$  de Cohen associé aux phénotypes identifiés par les échelles HAD croisés avec leurs autres définitions et avec le score de fatigue,
- Les Odds ratios ajustés et leurs précisions associant les diverses expositions au phénotype anxieux et au phénotype dépressif (incluant pour cette analyse les anxio-dépressifs) dans des modèles contrôlant l'âge, le sexe, le cumul des comorbidités ou contrôlant l'âge, le sexe, le cumul des comorbidités et la fatigue.

L'échelle SF-12 recueillie dans l'étude CHIKGene a également été comparée dans notre étude ancillaire entre les différents groupes d'exposition au CHIKV.

L'échelle MFIS-5 recueillie dans l'étude CHIKGene a permis d'ajuster les variables dans l'analyse de modèles de régression logistique de notre étude ancillaire.

L'EQ5D-L recueillie dans l'étude CHIKGene a été utilisée dans notre étude ancillaire pour comparer les différents phénotypes dans l'étude de concordance décrite ci-après.

## **2.4 Mon apport personnel : recueil de données complémentaires par enquête téléphonique ad hoc auprès des médecins traitants**

Pour les besoins de cette étude ancillaire au protocole CHIKGene et pour apporter une touche personnelle à notre sujet de thèse, nous avons réalisé dans notre étude ancillaire une enquête téléphonique *ad hoc* en cherchant à appeler les médecins traitants de tous les patients potentiellement affectés par un TAD : patients dont les scores HAD-A et HAD-D étaient supérieurs ou égaux à 8, ou pour lesquels un risque suicidaire, un suivi en consultation psychiatrique ou psychologique, ou des traitements psychotropes avaient pu être identifiés à l'issue de CHIKGene ou de notre consultation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Ainsi, nous avons vérifié auprès des médecins traitants l'authenticité des TAD déclarés dans les précédentes enquêtes, par les patients inclus dans l'étude, à savoir la présence de symptômes anxieux et/ou dépressifs chez ces derniers avant et après l'épidémie de Chikungunya à La Réunion de 2005-2006. Le diagnostic de syndrome anxieux et/ou dépressif était laissé à l'appréciation du médecin traitant. Le cas échéant, il s'agissait de connaître les éventuelles hospitalisations ou consultations en psychiatrie, ainsi que la délivrance de traitements anxiolytiques et/ou antidépresseurs précisant la date, la durée et le nom des molécules utilisées.

Ce questionnaire a été réalisé en simple aveugle car le statut sérologique des personnes incluses dans l'étude ancillaire a été volontairement masqué (**Annexe 2**).

Les collaborateurs, associés, remplaçants ou internes en stage étaient autorisés à répondre au questionnaire.

Nous avons recherché en parallèle les hospitalisations et passages aux urgences générales pour motif d'anxiété, de dépression et de tentative de suicide sur le logiciel médical *Crossway* du CHU de La Réunion chez les patients inclus dans l'enquête téléphonique. Nous avons également recherché la prescription éventuelle de psychotropes (antidépresseurs et/ou anxiolytiques) sur le logiciel *Crossway*.

Cette étude ancillaire de cohorte rétrospective compare les scores HAD selon le niveau de sévérité de l'anxiété et de la dépression entre les différents groupes d'exposition (CHIK+ guéris, CHIK+ malades et CHIK-).

Nous avons également réalisé une étude de concordance dans cette étude ancillaire entre les différentes définitions des TAD et les différents phénotypes afin d'évaluer la concordance (% d'accord) entre le diagnostic établi par l'enquête téléphonique *ad hoc* (phénotype clinique) et le diagnostic établi par les différentes échelles (primitivement l'échelle HAD et l'échelle HAD renforcée par les traitements psychotropes et l'EQ5D-L, c'est-à-dire révisée par la notion de prescription de traitements psychotropes et de l'échelle psychique de l'EQ5D-L permettant de reclasser éventuellement le phénotype défini primitivement par l'échelle HAD seule).

Les données de l'enquête téléphonique *ad hoc* ont été colligées sur une fiche de recueil dédiée.

## 2.5 Analyse statistique

Les caractéristiques étudiées ont été exprimées en termes d'effectifs, pourcentages, moyennes et dérivations standards (l'âge également médiane et espace interquartile, Q1-Q3).

Les mesures multiples de l'anxiété, de la dépression et de l'anxio-dépression selon l'exposition au Chikungunya ont été exprimées également en termes d'effectifs, de pourcentages, moyennes et des dérivations standards. Les pourcentages ont été comparés par des tests du chi<sup>2</sup> ou de Fischer exact. Les moyennes ont été comparées par des tests de Kruskal-Wallis ou de Mann-Whitney-Wilcoxon, dans leurs conditions habituelles d'application. Pour les comparaisons occasionnant des tests multiples, des corrections de Bonferroni, ou des tests de Dunn avec correction d'Holm-Sidak, ont été appliquées pour limiter le risque d'inflation du risque  $\alpha$  lié à la répétition des tests, le cas échéant (des seuils de  $p$  à 0,05, 0,025, 0,0167 ou 0,0083 ont ainsi été retenus pour définir la significativité selon qu'il y avait 1, 2, 3 ou 6 tests).

La concordance entre les différents phénotypes de TAD (ni anxiété ni dépression, anxiété, dépression, anxio-dépression) définis par les échelles HAD et leurs définitions renforcées (révisées par l'échelle psychique de l'EQ5D-L et la notion de traitement psychotropes) ou la

fatigue, a été mesurée par l'indice  $\kappa$  de Cohen et son erreur standard et exprimée en termes de concordance (% d'accord). La méthode du  $\kappa$  (kappa) est un test non paramétrique qui mesure l'accord entre deux méthodes de classification lors d'un codage qualitatif en catégories. Pour rappel, plus l'indice  $\kappa$  est élevé, plus la concordance est forte (153,154). L'interprétation de l'indice  $\kappa$  selon Landis et Koch est la suivante :

< 0 : désaccord ; 0.01 — 0.20 : accord très faible ; 0.21 — 0.40 : accord faible ; 0.41 — 0.60 : accord modéré ; 0.61 — 0.80 : accord fort ; 0.81 — 0.99 : accord presque parfait ; 1.00 : accord parfait.

Dans ce cadre, nous avons testé le renforcement de la sensibilité (aptitude à identifier les TAD) du phénotype défini par l'échelle HAD seule par l'utilisation successive de l'échelle psychique de l'EQ5D-L (question 5 de ce questionnaire) et des traitements psychotropes.

Dans cette analyse, l'authenticité des phénotypes identifiés par l'échelle HAD a été confrontée aux phénotypes cliniquement identifiés par le médecin lors de l'enquête téléphonique, sous l'hypothèse qu'un accord quasi parfait validerait le questionnaire HADS pour diagnostiquer l'anxiété, la dépression et l'anxio-dépression.

L'effet d'une exposition à l'infection par le CHIKV (classée en CHIK- vs CHIK+ guéris vs CHIK+ malades ou en CHIK- vs CHIK+, ou en CHIK- ou CHIK+ guéris, vs CHIK+ malades) sur les phénotypes anxieux ou dépressifs a été mesuré par l'odds ratio (OR) ajusté d'un premier modèle de régression logistique multinomiale contrôlant l'âge, le sexe, le cumul des comorbidités, et par celui d'un second modèle contrôlant l'âge, le sexe, le cumul des comorbidités et la fatigue, en prenant à chaque fois pour catégorie de référence les non exposés et l'absence d'anxiété ou de dépression. Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) des OR ajustés ont été mesurés selon la méthode de Cornfield.

Pour cette analyse, l'anxio-dépression a été regroupée avec la dépression sous l'hypothèse souvent rapportée d'une sévérité supérieure de la dépression à l'anxiété (155,156), afin de limiter la perte de puissance attendue avec un critère de jugement à quatre modalités de réponse.

L'adéquation des données prédites aux données observées a été testée par le critère d'Akaike et le Bayésien et la calibration des modèles par une adaptation du test du  $\chi^2$  du goodness-of-fit d'Hosmer-Lemeshow.

La fraction étiologique (fraction attribuable chez les exposés) a été estimée pour les phénotypes significativement associés à l'exposition en analyse multivariée, après transformation selon la méthode de *Zhang et Yu* (157) de l'OR ajusté donné par le modèle de régression logistique multinomial en un risque relatif (RR).

La fraction étiologique était estimée d'après la formule classique suivante :

$$FE (\%) = ( P1 - P0 ) / P1$$

D'après la méthode de *Zhang et Yu*, la formule pour transformer l'OR en risque relatif est la suivante :

$$RR = OR / ( [ 1 - P0 ] + [ P0 x OR ] )$$

où P0 est la prévalence chez les non exposés et P1 la prévalence chez les exposés.

Toutes ces analyses ont été réalisées sous le logiciel Stata ® (v14.2, Statacorp, College Station, Texas, USA).

## **2.6 Aspects éthiques et réglementaires**

Les sujets éligibles à l'étude CHIKGene ont été informés oralement par le Dr Patrick Gérardin, investigateur principal de la cohorte CHIKGene, sur la finalité de la recherche et les possibilités de recherches complémentaires, notamment par téléphone ou dans leur dossier hospitalier ou auprès de leur médecin traitant, ou sur la collection biologique constituée.

Ils ont consenti par écrit à un prélèvement salivaire d'ADN, à une enquête consistant en un bref questionnaire clinique de dépistage, à des questionnaires dédiés aux douleurs (version française du BPI, DN4, et de l'AIMS2-SF), à la fatigue (version française du MFIS-5), à l'anxiété et à la dépression (version française de l'HADS) et un questionnaire sur la qualité de vie (versions françaises du SF-12v2 et de l'EQ5D-L). Pour ceux présentant un phénotype d'intérêt, ils ont consenti à une prise de sang pour étude des ARN transcrits à partir des globules blancs, ainsi qu'à la réutilisation des prélèvements stockés à des fins de recherche.

Les informations concernant l'objet de l'étude ont été données et la recherche du consentement des médecins traitants à répondre préalablement à l'enquête téléphonique a été réalisée. Les échanges ont été faits sur la ligne téléphonique professionnelle dédiée à l'activité de médecine générale.

Le protocole CHIKGene a été approuvé par le Comité de protection des personnes (CPP) Sud Méditerranée III en date du 6 mars 2018 (avis 2018.01.06 bis). Les données ont été collectées et saisies de manière anonyme et stockées dans un environnement sécurisé conformément au Règlement général sur la protection des données (RGPD) selon la méthodologie de référence de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL) MR-01 pour l'étude CHIKGene (recherche de caractères génétiques), la méthodologie de référence MR-04 (recherche n'impliquant pas la personne humaine) pour l'enquête auprès des médecins traitants sur les traitements psychotropes, et la méthodologie de référence MR-05 (recherche sur le Programme de médicalisation des systèmes d'information) pour l'étude des consultations psychiatriques dans le dossier hospitalier.

Le protocole CHIKGene a été enregistré sur le site des essais cliniques Européens EudraCT (Numéro ID-RCB : 2017-A02675-48) et sur le site international Clinical Trials (NCT03690648). Il fera l'objet d'une déclaration à la CNIL une fois l'étude génétique terminée.

Les données complémentaires réunies dans cette thèse feront également l'objet d'une déclaration spécifique à la CNIL.

### 3 RESULTATS

#### 3.1 Analyse descriptive

##### 3.1.1 Description de la population

Six cent neufs sujets ont été inclus dans l'étude CHIKGene parmi lesquels 451 ont été évalués par l'échelle HAD et ont donc pu être inclus dans notre étude. Parmi ceux-ci, les médecins de 187 sujets classés ni anxieux ni dépressif n'ont pu être contactés, par défaut de coordonnées dans nos registres ou dans *Crossway*, le logiciel du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Cette étape a laissé 264 sujets éligibles pour l'enquête téléphonique auprès des médecins traitants. L'appel auprès des médecins traitants a donné 24 médecins non répondants, 8 médecins absents (x appels de relance par médecin), et identifié 43 sujets pour lesquels les informations recueillies auprès du médecin traitant n'ont pas permis de caractériser le TAD.

La population étudiée est décrite sur le diagramme de flux (**Figure 1**).

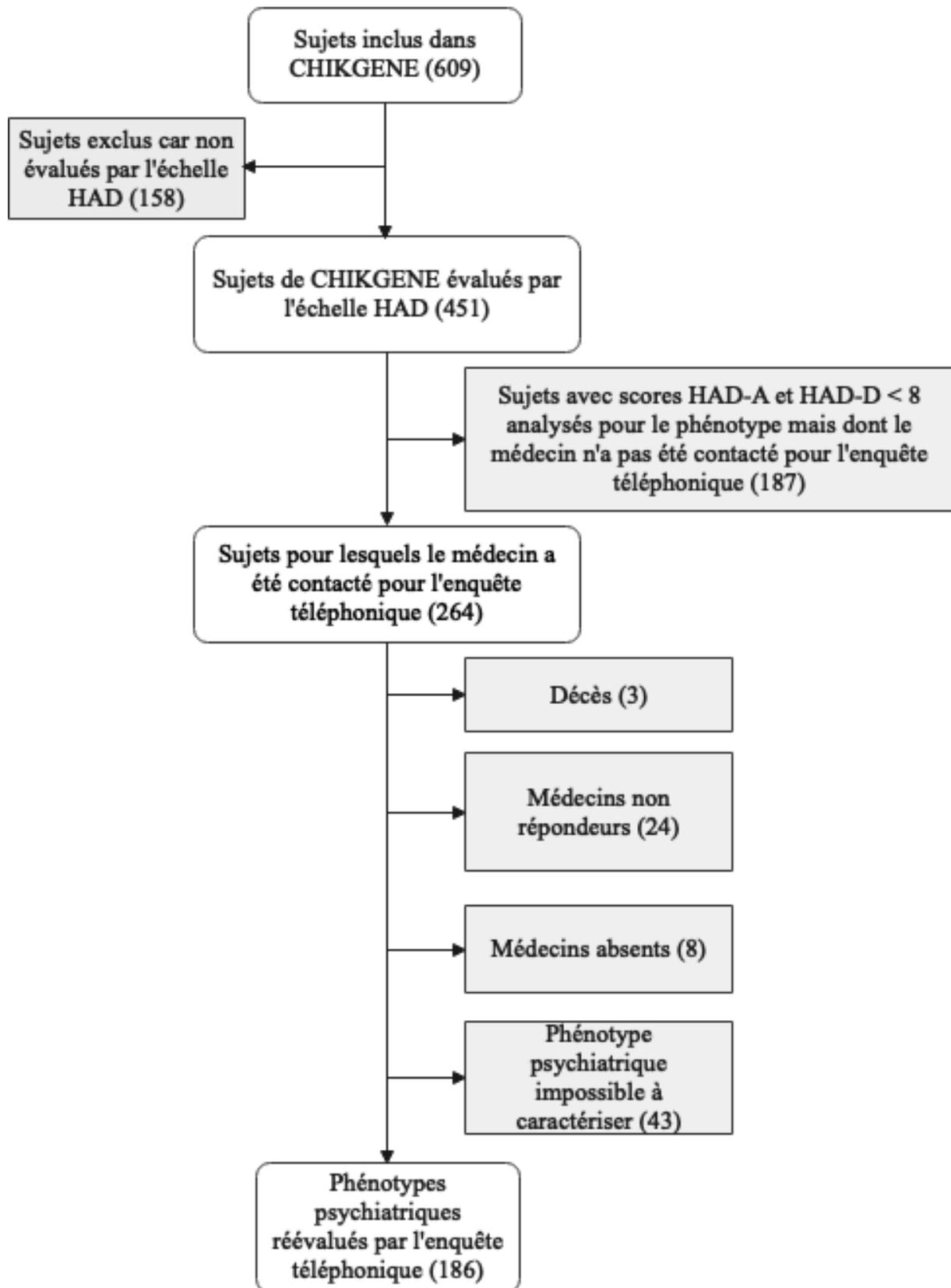


Figure 1 : Population d'étude

Nous avons analysé successivement les 451 sujets inclus dans notre étude puis les 186 patients pour lesquels le phénotype psychiatrique a pu être validé par l'enquête téléphonique. Pour tout ce qui suit, nous avons désigné par « sujet » la population totale étudiée, CHIKGene étant une étude en population, et par « patients », les sujets pour lesquels une information a pu être recueillie auprès du médecin traitant.

La représentativité de ces deux populations et la recherche de biais de sélection ont été étudiées selon l'origine du recrutement, l'âge, le sexe et les comorbidités.

La population étudiée pour les TAD à partir de l'échelle HAD différait de la population totale de CHIKGENE par son mode de recrutement, l'âge, le sexe et les comorbidités. La répartition de ces populations selon le mode de recrutement est représentée à la **figure S1** placée en **annexe 3**.

Ainsi, notre population d'étude comportait légèrement plus de sujets issus de la base sérologique hospitalière et de la cohorte RHUMATOCHIK, et un peu moins de sujets issus des études SEROCHIK ou de REDIA. Elle comportait également une population plus féminine et présentant plus de comorbidités (résultats non montrés).

### **3.1.2 Caractéristiques des sujets participants et des patients enquêtés**

#### **3.1.2.1 Sujets participants de CHIKGene analysés pour leur phénotype du TAD (n=451)**

Les sujets de CHIKGene analysés pour préciser leur phénotype psychiatrique HAD étaient en moyenne âgés de 50 ans ( $\pm 12,5$  ans). Environ un quart avait moins de 40 ans et un autre quart plus de 60 ans (extrêmes : 18–75 ans). Les femmes représentaient les  $\frac{3}{4}$  de l'effectif. Quarante-trois pourcents avaient au moins une comorbidité et 16,6% ne rapportaient aucune maladie. Parmi les comorbidités rapportées, les douleurs musculo-squelettiques (rhumatisme inflammatoire ou mécanique) venaient en première position et représentaient 60% des sujets participants. Une hypertension ou une maladie cardiovasculaire était rapportée de manière incidente (nouvellement diagnostiquée depuis l'épidémie de Chikungunya) chez 21% des participants et un diabète de type 2 chez 13%.

Soixante-douze sujets n'avaient pas été exposés au CHIKV que ce soit en 2005-2006 ou en 2010 (CHIK-), 178 avaient été exposés mais étaient considérés comme guéris (CHIK+ guéris) et 201 avaient été exposés et considérés toujours comme malades (CHIK+ malades) soit respectivement 16,0%, 39,5% et 44,6% des sujets analysés de la cohorte CHIKGene. A noter que parmi les sujets guéris, 19 sujets ont été considérés comme complètement asymptomatiques (ils n'ont jamais développé de rhumatisme Chikungunya, de syndrome de fatigue chronique ou de fatigue chronique idiopathique).

Les sujets CHIK+ malades étaient plus symptomatiques que les sujets CHIK+ guéris ou les sujets CHIK- et fait remarquable, à l'exception des œdèmes articulaires, des sautes d'humeur et des céphalées, les sujets CHIK- étaient plus symptomatiques que les sujets CHIK+ guéris (résultats non montrés). Parmi les malades, près de 83% ont présenté à un moment de leur histoire clinique des rhumatismes liés au Chikungunya, 42% des manifestations apparentées à un syndrome de fatigue chronique (appelées ci-après syndrome de fatigue chronique) et 27% une fatigue chronique idiopathique.

Parmi les manifestations cliniques rapportées, les manifestations les plus souvent décrites étaient les arthralgies (53,9%), la fatigue (46,8%) et les myalgies (46,1%). Une labilité émotionnelle, identifiée par des sautes d'humeur ou une humeur changeante était rapportée dans un peu moins d'un tiers des sujets (32,9%) et un sentiment de déprime rapporté dans 17,3%.

Cent soixante-six sujets (59,3%) ont déclaré avoir consulté un kinésithérapeute dans les six mois précédents, 52 (18,6%) un rhumatologue et 38 (13,6%) un neurologue.

Les autres caractéristiques des sujets participants sont présentées dans le **Tableau 1**.

**Tableau 1. Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

Variables	Total des sujets n = 451	Patients enquêtés n = 186
<b>Données socio-démographiques</b>		
Age (ans), $\mu \pm DS$	50,3 $\pm$ 12,6	50,0 $\pm$ 12,5
18 – 40	111 (24,6)	45 (24,2)
41 - 50	109 (24,2)	48 (25,8)
51 - 60	115 (25,5)	46 (24,7)
61 -75	116 (25,7)	47 (25,3)
Sexe féminin, n (%)	337 (74,7)	151 (81,2)
<b>Comorbidités, n (%)</b>		
Toute comorbidité confondue	376 (83,4)	161 (86,6)
Douleurs musculo-squelettiques ou rhumatisme	272 (60,3)	121 (65,0)
HTA ou maladie cardiovasculaire incidente	95 (21,1)	51 (27,4)
Diabète incident	58 (12,9)	27 (14,2)
Cancer incident	17 (3,8)	10 (5,4)
Autre	200 (44,5)	91 (41,9)
<b>Parmi les conditions précédentes :</b>		
Aucune	75 (16,6)	25 (13,4)
Une	187 (41,5)	69 (37,1)
Deux	133 (29,5)	59 (31,7)
Trois et plus	56 (12,4)	33 (17,7)
<b>Chikungunya, n (%)</b>		
Non exposé	72 (16,0)	26 (14,0)
Exposé guéri	178 (39,5)	49 (26,3)
dont exposé asymptomatique	19 (5,0)	5 (3,1)
Exposé malade	201 (44,6)	111 (59,7)
Phénotypes déjà retenus parmi les malades (plusieurs possibles)		
Rhumatisme chikungunya persistant	166 (82,6)	91 (82,0)
Fatigue chronique idiopathique	55 (27,4)	32 (28,8)
Syndrome de fatigue chronique	84 (41,8)	60 (54,0)
<b>Manifestations cliniques au moins 7 jours par mois, n (%)</b>		
Arthralgie	243 (53,9)	112 (60,2)
Fatigue	211 (46,8)	123 (66,1)
Myalgie	208 (46,1)	108 (58,1)
Troubles du sommeil	202 (45,1)	104 (55,9)
Sautes d'humeur ou humeur changeante	148 (32,9)	96 (51,6)
Troubles de la mémorisation	137 (30,4)	71 (38,2)
Céphalées	132 (29,3)	73 (39,2)
Difficultés d'attention ou de concentration	94 (20,8)	59 (31,7)
Sentiment de déprime ou goût à rien	78 (17,3)	56 (30,1)
Oedèmes articulaires	67 (14,9)	39 (21,0)
<b>Recours aux soins dans les 6 mois précédents, n (%)</b>		
Rhumatologue	52 (18,6)	28 (21,4)
Neurologue	38 (13,6)	20 (15,3)
Kinésithérapeute ou ostéopathe	166 (59,3)	82 (62,6)
Autre	176 (63,1)	81 (62,3)

Les données sont des effectifs (n), des pourcentages (%), une médiane et un espace interquartile.

La qualité de vie et la fatigue des 451 sujets participants, évaluées d'après les échelles SF-12v2 et EQ-5DL ou le score MFIS-5, sont présentées dans le **Tableau S1** placé en **annexe 3**.

Parmi les échelles d'intérêt, le score moyen de la composante physique résumée du SF-12v2 était de 43,8 ( $\pm$  10,4) et celui de la composante mentale était de 46,9 ( $\pm$  8,4). Le détail des scores de l'échelle SF-12v2 selon l'exposition et le phénotype a été présenté dans le **Tableau S2** et le **Tableau S3** placés en **annexe 3**. Le score moyen EQ5D-L était de 0,68 ( $\pm$  0,25). Le score moyen de MFIS-5 était de 15,4 ( $\pm$  6,1).

Trois sujets sont décédés dans la période séparant l'inclusion dans CHIKGene et l'enquête téléphonique (deux sujets CHIK- dont un par suicide et un sujet CHIK+ guéri, décédé par suicide). Aucun autre décès n'a été déploré chez les 158 sujets n'ayant pas participé à notre étude.

### 3.1.2.2 Patients de CHIKGene enquêtés (n = 186)

Les patients enquêtés étaient d'âge identique aux sujets analysés mais non enquêtés (50 ans en moyenne), avec une prédominance féminine encore plus accentuée. Enfin et surtout, ils étaient plus comorbides, plus malades (niveau semblable de rhumatisme Chikungunya, proportions plus élevées de fatigue chronique idiopathique et du syndrome de fatigue chronique) et plus symptomatiques que les sujets non enquêtés (**Tableau 1**).

En accord avec ces données, les patients enquêtés avaient une qualité de vie plus altérée, tant dans les composants physiques que mentales du SF-12 ou de l'EQ-5DL. Ils étaient également plus fréquemment et plus profondément fatigués (**Tableau S1** placé en **annexe 3**).

### 3.2 Critères d'évaluation multiples retenus pour mesurer les troubles anxio-dépressifs selon les différentes définitions de l'exposition

Sur les 451 sujets de CHIKGene analysés au moyen de l'échelle HAD, environ deux tiers (n=298) n'étaient ni anxieux ni dépressifs, 18% (n = 81) étaient anxieux mais non dépressifs, 2,4% (n = 11) étaient dépressifs mais non anxieux et enfin 13,5% (n = 61) étaient anxio-dépressifs.

Les sujets CHIK+ malades étaient plus fréquemment (pourcentages six fois plus importants) et plus profondément (scores moyens plus élevés) anxio-dépressifs que les sujets CHIK+ guéris ou que les sujets CHIK- ( $p < 0,001$ ). Ils étaient également plus certainement et plus profondément anxieux, et plus certainement et plus profondément dépressifs que ces deux populations ( $p < 0,001$ ). Ces données étaient vérifiées quelle que soit la classification HADS utilisée (catégorisation en anxiété ou dépression absente, possible ou certaine, catégorisation combinée graduelle de l'anxiété et de la dépression en 3, 4 ou 9 classes ordonnées) (**Tableau 2**).

Les sujets CHIK+ malades avaient reçu plus fréquemment un traitement psychotrope que les sujets CHIK+ guéris (22,0% versus 9,6% ; OR 2,67 ; IC95% 1,47 – 4,84,  $p = 0,001$ ) mais pas significativement davantage que les sujets CHIK- (22,0% vs 22,5% ; OR 0,97 ; IC95% 0,50 – 1,84,  $p = 0,926$ ).

Fait remarquable, quand on considérait l'exposition dans sa globalité en opposant les sujets CHIK+ (malades ou guéris) aux sujets CHIK- (**Tableau S4** placé en **annexe 3**), les sujets CHIK+ étaient plus certainement dépressifs ou anxio-dépressifs que les sujets CHIK- ( $p = 0,018$  et  $p = 0,012$ , respectivement).

Autrement, quand on comparait les sujets CHIK+ malades aux sujets CHIK+ guéris et aux sujets CHIK- regroupés en un seul groupe de référence (**Tableau S5** placé en **annexe 3**), les sujets CHIK+ malades étaient plus fréquemment (certainement) et plus profondément anxieux (score moyen HAD-A plus élevé), ainsi que plus fréquemment (possiblement ou certainement) et plus profondément dépressifs (score moyen HAD-D plus élevé). Toutes ces différences étaient très significatives ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons de première intention).

**Tableau 2. Critères d'évaluation multiples retenus pour mesurer l'anxiété, la dépression, et l'anxio-dépression selon l'exposition au Chikungunya (CHIK- vs CHIK+ guéri vs CHIK+ malade), CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

Critères d'évaluation/définition de l'exposition	Total sujets n = 451	CHIK - n = 72	CHIK + guéris n = 178	CHIK+ malades n = 201	Valeur de p
<b>1. Echelle HAD dans son utilisation classique</b>					
<b>Classement de l'anxiété en 3 grades distincts</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Anxiété absente (score HAD-A < 8), n (%)	204 (45,2)	38 (52,8)	106 (59,5)	60 (29,8)	Ref.
Anxiété possible (score HAD-A 8-10), n (%)	109 (24,2)	18 (25,0)	43 (24,2)*	48 (23,9)	0,031
Anxiété certaine (score HAD-A > 10), n (%)	138 (30,6)	16 (22,2)***	29 (16,3)***	93 (46,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Score d'anxiété (HAD-A), $\mu \pm DS$	8,3 $\pm$ 4,2	7,8 $\pm$ 3,8***	6,8 $\pm$ 3,8***	9,8 $\pm$ 4,2	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Classement de la dépression en 3 grades distincts</b>					
Dépression absente (score HAD-D < 8), n (%)	274 (60,7)	50 (69,4)	137 (77,0)	87 (43,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Dépression possible (score HAD-D 8-10), n (%)	105 (23,3)	17 (23,6)	32 (18,0)***	56 (27,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Dépression certaine (score HAD-D > 10), n (%)	72 (16,0)	5 (6,9)***	9 (5,1)***	58 (28,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Score de dépression (HAD-D), $\mu \pm DS$	6,6 $\pm$ 3,7	6,0 $\pm$ 3,4***	5,1 $\pm$ 3,1***	8,1 $\pm$ 3,7	<b>&lt; 0,001</b>
<b>2. Echelle HAD classant 4 phénotypes distincts <sup>†</sup></b>					<b>&lt; 0,001</b>
Ni anxieux ni dépressif, n (%) <sup>1</sup>	298 (66,1)	53 (73,6)	145 (81,5)	100 (49,8)	Ref.
Anxieux mais non dépressif, n (%) <sup>2</sup>	81 (18,0)	14 (19,4)	24 (13,5)*	43 (21,4)	<b>0,003</b>
Dépressif mais non anxieux, n (%) <sup>3</sup>	11 (2,4)	2 (2,8)	2 (1,1)	7 (3,5)	0,084
Anxieux et dépressif, n (%) <sup>4</sup>	61 (13,5)	3 (4,2)***	7 (3,9)***	51 (25,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>3. Gradations de l'HAD priorisant la dépression</b>					
Echelle HAD à 9 catégories ordonnées, $\mu \pm DS$ <sup>‡</sup>	2,5 $\pm$ 2,9	1,8 $\pm$ 2,4***	1,4 $\pm$ 2,2***	3,7 $\pm$ 3,2	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Echelle HAD à 3 catégories ordonnées</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Ni anxieux ni dépressif, n (%)	298 (66,1)	53 (73,6)	145 (81,5)	100 (49,8)	Ref.
Anxieux, n (%)	81 (18,0)	14 (19,4)	24 (13,5)*	43 (21,4)	<b>0,003</b>
Dépressif ou anxio-dépressif, n (%)	72 (15,9)	5 (7,0)***	9 (5,0)***	58 (28,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>4. Autre critère</b>					
Traitement psychotrope, n (%)	77 (17,2)	16 (22,5)	17 (9,6)*	44 (22,0)	<b>0,002</b>
	<b>Total patients n = 186</b>	<b>CHIK- n = 26</b>	<b>CHIK+ guéris n = 49</b>	<b>CHIK+ malades n = 111</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>5. Phénotype défini par l'enquête clinique ad hoc</b>					<b>0,025</b>
Ni anxieux ni déprimé, n (%)	25 (13,4)	4 (15,4)	10 (20,4)	11 (9,9)	Ref.
Anxieux, n (%)	60 (32,3)	7 (26,9)	23 (46,9)	30 (27,0)	0,801
Déprimé, n (%)	11 (5,9)	2 (7,7)	2 (4,1)	7 (6,3)	0,439
Anxio-dépressif, n (%)	90 (48,4)	13 (50,0)	14 (28,6)	63 (56,8)**	0,022
<b>6. Autres critères</b>					
Suivi médical ou spécialisé, n <sup>#</sup>	186	26	49	110	ND
Risque suicidaire, n	17	4	5	8	ND

Les données sont des effectifs, des %, des moyennes ( $\mu$ ) et des déviations standards (DS). Les valeurs de p sont données globalement puis pour chaque état psychique, les ni anxieux ni déprimés étant pris comme référence. Elles correspondent aux comparaisons de % par test du chi2 ou de Fisher exact, ou de moyennes par test de Kruskal-Wallis. Les % et les moyennes obtenus chez les CHIK+ malades ont également été comparés 2 à 2 à ceux obtenus chez les CHIK+ guéris et à ceux obtenus chez les CHIK-, les ni anxieux ni déprimés étant pris comme référence, par des tests de Bonferroni ou des tests de Dunn, dans leurs indications respectives. \*p<0,05. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001. Pour ces comparaisons 2 à 2, les corrections de Bonferroni et d'Holm-Sidak ont été appliquées (résultats en gras significatifs). ND : non déterminé

<sup>†</sup> 1 (HAD-A et HAD-D  $\leq$  10), 2 (HAD-A > 10 et HAD-D  $\leq$  10), 3 (HAD-A  $\leq$  10 et HAD-D > 10), 4 (HAD-A et HAD-D > 10).  
<sup>‡</sup> 0:ni anxiété, ni dépression, 1:anxiété légère et pas de dépression, 2:pas d'anxiété et dépression légère, 3:anxiété et dépression légères, 4:anxiété importante et pas de dépression, 5:anxiété importante et dépression légère, 6:pas d'anxiété et dépression importante, 7:anxiété légère et dépression importante, 8:anxiété et dépression importantes. Le caractère léger est défini par un score HAD entre 8 et 10, le caractère important est défini par un score HAD > 10. <sup>#</sup> médecin, psychiatre ou psychologue.

Enfin, la prépondérance de l'anxio-dépression était également confirmée chez les patients CHIK+ malades enquêtés pour confirmer leur phénotype psychiatrique, que ce soit en comparaison séparée ou regroupée des CHIK+ guéris ou des CHIK- ( $p = 0,022$  et  $p = 0,013$ , respectivement) (**Tableau 2** et **Tableau S5** placé en **annexe 3**).

Enfin, parmi les 186 patients définis en phénotype psychiatrique, 110 patients CHIK+ malades ont reçu un suivi médical ou spécialisé, assuré soit par un médecin, soit par un psychiatre ou un psychologue, ce qui en valeur absolue, représentait un nombre deux à quatre fois plus important que chez les CHIK+ guéris ou chez les CHIK-

Dix-sept patients ont présenté un risque suicidaire. Ceux-ci étaient observés en valeur absolue deux fois plus ( $n = 8$ ) chez les sujets CHIK+ malades que chez les sujets CHIK- (**Tableau 2**).

### **3.3 Validation du critère d'évaluation principal par l'analyse croisée des états psychiques définis par les échelles HAD avec les échelles du SF-12**

Le **Tableau 3** présente les scores moyens des composantes physiques résumées (PCS) et des composantes mentales résumées (MCS) ainsi que les scores moyens pour chacune des sous échelles psychiques (VT, SF, RE, MH) de la SF-12v2 stratifiés sur le phénotype psychiatrique (ni anxieux ni dépressif, anxieux, dépressif, et anxio-dépressif).

Dans l'ensemble (sans tenir compte du phénotype de TAD), les sujets CHIK+ malades avaient un score de PCS, un score de MCS et des scores psychiques plus bas que ceux des sujets CHIK-non exposés, et les meilleurs scores étaient observés chez les sujets CHIK+ guéris (**Tableau 3**), ce qui était en cohérence avec les résultats obtenus sur l'échelle HAD pour définir le critère d'évaluation principal. Dans le détail (en stratifiant sur les phénotypes de TAD), cette tendance était observée chez les sujets ni anxieux ni dépressifs (à l'exception de la MCS et de la SF), chez les sujets anxieux (à l'exception de la MH) et chez les anxio-dépressifs (à l'exception de la MH).

Dans l'ensemble (sans tenir compte de l'exposition), les scores de la MCS et des échelles psychiques étaient plus élevés chez les sujets ni anxieux ni dépressifs que chez les sujets dépressifs, les scores des dépressifs étaient peu différents de ceux des sujets anxieux (résultats non montrés), ceux-là étant plus élevés que ceux des sujets anxio-dépressifs qui avaient les scores les plus bas (**Tableau S2**). Ce gradient était observé à la fois dans la population CHIKGene et chez les patients enquêtés par téléphone (résultats non montrés).

Pour l'analyse de l'effet de l'exposition sur les états psychiques, nous avons donc regroupé les 11 sujets dépressifs avec les 61 sujets anxio-dépressifs, ce qui a permis d'équilibrer les groupes d'intérêt à comparer (anxieux d'un côté, dépressifs ou anxio-dépressifs de l'autre). Pour toutes les analyses qui suivront, sauf si précisé, nous avons donc désigné par dépressifs, le groupe des dépressifs et des TAD mixtes.

**Tableau 3. Validation de l'échelle HAD classant 4 phénotypes distincts (ni anxieux ni dépressif, anxieux, dépressif, anxio-dépressif) comme critère d'évaluation principal par la composante physique résumée et les échelles psychiques du SF-12, CHIKGene, La Réunion**

Echelles du SF-12 stratifiées selon le phénotype TAD à 4 classes	Total patients n = 451	CHIK - n = 72	CHIK + guéris n = 178	CHIK+ malades n = 201	Valeur de p
<b>A. Population totale (n = 451)</b>					
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	43,7 $\pm$ 10,3	45,0 $\pm$ 11,8***	48,0 $\pm$ 7,7***	39,6 $\pm$ 10,2	< <b>0,001</b>
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	46,9 $\pm$ 8,4	48,5 $\pm$ 8,9**	49,2 $\pm$ 7,3***	44,4 $\pm$ 8,4	< <b>0,001</b>
Echelle VT, $\mu \pm DS$	52,0 $\pm$ 16,1	53,6 $\pm$ 16,2**	57,4 $\pm$ 15,1***	46,6 $\pm$ 15,3	< <b>0,001</b>
Echelle SF, $\mu \pm DS$	43,6 $\pm$ 12,3	46,7 $\pm$ 12,3***	47,8 $\pm$ 10,9***	38,8 $\pm$ 11,9	< <b>0,001</b>
Echelle RE, $\mu \pm DS$	40,2 $\pm$ 13,7	42,9 $\pm$ 14,0***	45,7 $\pm$ 10,5***	34,4 $\pm$ 13,8	< <b>0,001</b>
Echelle MH, $\mu \pm DS$	50,4 $\pm$ 14,8	51,9 $\pm$ 12,9**	55,5 $\pm$ 14,3***	45,3 $\pm$ 14,1	< <b>0,001</b>
<b>B. Ni anxieux ni dépressif (n = 298)</b>					
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	45,6 $\pm$ 9,6	46,0 $\pm$ 11,7***	48,2 $\pm$ 6,8***	41,4 $\pm$ 10,5	< <b>0,001</b>
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	49,9 $\pm$ 7,5	51,2 $\pm$ 8,2	50,6 $\pm$ 7,0	48,3 $\pm$ 8,1	0,024
Echelle VT, $\mu \pm DS$	56,1 $\pm$ 15,7	56,3 $\pm$ 16,4	59,1 $\pm$ 14,6**	51,8 $\pm$ 16,8	<b>0,003</b>
Echelle SF, $\mu \pm DS$	48,1 $\pm$ 10,4	50,5 $\pm$ 10,2***	49,5 $\pm$ 9,7***	44,9 $\pm$ 10,7	< <b>0,001</b>
Echelle RE, $\mu \pm DS$	45,8 $\pm$ 11,1	47,2 $\pm$ 11,93**	48,0 $\pm$ 9,33***	41,7 $\pm$ 12,0	< <b>0,001</b>
Echelle MH, $\mu \pm DS$	56,1 $\pm$ 13,1	54,3 $\pm$ 13,0	58,7 $\pm$ 13,0**	53,3 $\pm$ 12,8	<b>0,005</b>
<b>C. Anxieux (n = 81)</b>					
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	43,0 $\pm$ 11,1	43,7 $\pm$ 11,6	48,3 $\pm$ 10,1**	39,7 $\pm$ 10,5	<b>0,006</b>
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	42,2 $\pm$ 7,2	41,6 $\pm$ 6,0	43,0 $\pm$ 8,4	41,9 $\pm$ 7,0	0,089
Echelle VT, $\mu \pm DS$	47,0 $\pm$ 14,2	47,0 $\pm$ 12,8	51,9 $\pm$ 16,2	44,2 $\pm$ 13,0	0,186
Echelle SF, $\mu \pm DS$	35,5 $\pm$ 11,6	34,2 $\pm$ 11,3	38,5 $\pm$ 13,0	34,3 $\pm$ 10,9	0,282
Echelle RE, $\mu \pm DS$	33,5 $\pm$ 11,0	34,5 $\pm$ 10,9	36,3 $\pm$ 8,9	31,6 $\pm$ 11,8	0,182
Echelle MH, $\mu \pm DS$	41,6 $\pm$ 10,7	44,5 $\pm$ 10,5	41,9 $\pm$ 11,3	40,4 $\pm$ 10,4	0,475
<b>D. Dépressif (n = 11)</b>					
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	31,4 $\pm$ 9,5	28,3 $\pm$ 12,2	33,3 $\pm$ 2,4	31,8 $\pm$ 11,0	0,776
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	46,5 $\pm$ 5,4	44,0 $\pm$ 1,2	44,4 $\pm$ 8,9	47,8 $\pm$ 5,5	0,578
Echelle VT, $\mu \pm DS$	43,2 $\pm$ 14,5	37,7 $\pm$ 14,2	42,7 $\pm$ 7,1	44,9 $\pm$ 17,1	0,882
Echelle SF, $\mu \pm DS$	43,7 $\pm$ 11,1	56,6 $\pm$ 0,0	46,5 $\pm$ 14,3	39,3 $\pm$ 9,6	0,195
Echelle RE, $\mu \pm DS$	31,2 $\pm$ 10,7	16,9 $\pm$ 7,9	28,1 $\pm$ 7,9	36,1 $\pm$ 8,5	0,092
Echelle MH, $\mu \pm DS$	45,1 $\pm$ 8,5	55,4 $\pm$ 4,3	49,3 $\pm$ 4,3	41,0 $\pm$ 7,4	0,075
<b>E. Anxieux et dépressif (n = 61)</b>					
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	38,2 $\pm$ 9,6	45,0 $\pm$ 11,8	46,1 $\pm$ 13,1	36,7 $\pm$ 8,4	0,123
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	38,8 $\pm$ 5,6	36,1 $\pm$ 5,7	43,9 $\pm$ 5,5	38,3 $\pm$ 5,3	0,031
Echelle VT, $\mu \pm DS$	40,0 $\pm$ 12,2	47,7 $\pm$ 12,4	44,9 $\pm$ 12,6	38,9 $\pm$ 11,8	0,240
Echelle SF, $\mu \pm DS$	32,6 $\pm$ 9,8	33,0 $\pm$ 5,8	46,5 $\pm$ 10,1***	30,6 $\pm$ 8,4	0,031
Echelle RE, $\mu \pm DS$	23,4 $\pm$ 9,8	22,5 $\pm$ 11,2	34,5 $\pm$ 10,9**	22,0 $\pm$ 8,7	0,023
Echelle MH, $\mu \pm DS$	35,2 $\pm$ 10,5	42,2 $\pm$ 9,3	37,5 $\pm$ 12,1	34,4 $\pm$ 10,4	0,272

PCS : composante physique résumée ; MCS : composante mentale résumée ; VT : échelle de vitalité ; SF : échelle de fonctionnement social ; RE : échelle de limitation émotionnelle ; MH : échelle de santé mentale. Les données sont des moyennes ( $\mu$ ) et des déviations standards (DS). Les moyennes des scores ont été comparées globalement entre les 3 catégories de l'exposition par des tests de Kruskal-Wallis. Les moyennes obtenues chez les CHIK+ malades ont également été comparées 2 à 2 à celles obtenues chez les CHIK+ guéris et à celles obtenues chez les CHIK-, de même par des tests de Dunn. \*p<0,05. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001. Pour ces comparaisons 2 à 2, les corrections des tests multiples d'Holm-Sidak ont été appliquées (résultats en gras significatifs).

Le **Tableau S2** placé en **annexe 3** présente les scores moyens des composantes physiques (PCS) et mentales résumées (MCS) ainsi que les scores moyens de chacune des sous échelles psychiques (VT, SF, RE, MH) de la SF-12v2 pour chacun des trois nouveaux phénotypes d'intérêts (ni anxieux ni dépressifs, anxieux, dépressifs et TAD mixtes) stratifiés selon l'exposition (CHIK-, CHIK+ guéri, et CHIK+ malade).

Dans l'ensemble (sans tenir compte de l'exposition), la PCS, la MCS et les échelles psychiques étaient plus altérées chez les sujets nouvellement classés comme dépressifs (dépressifs et TAD mixtes) que chez les sujets ni anxieux ni dépressifs et anxieux ( $p < 0,001$ , respectivement). Sur le versant psychique, il existait un écart de même magnitude de significativité entre les sujets anxieux et les sujets ni anxieux ni dépressifs ( $p < 0,001$ ). La PCS, la VT et la RE étaient également plus altérées chez les sujets dépressifs (dépressifs et TAD mixtes) que chez les sujets anxieux ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$ , respectivement), ce qui illustre un gradient de détérioration de du bien être psychologique de l'état normal vers les TAD mixtes en passant par l'anxiété seule et un effet vraisemblablement cumulatif des TAD sur la qualité de vie mentale.

Dans le détail (en stratifiant cette fois sur l'exposition), ces différences entre les sujets dépressifs (dépressifs et TAD mixtes) et les sujets ni anxieux ni dépressifs étaient reproduites chez les sujets CHIK+ malades, la magnitude de l'écart étant moindre que dans la population totale mais toute aussi significative ( $p < 0,001$ ). L'écart entre les sujets anxieux et les sujets ni anxieux ni dépressifs était également reproduit à l'exception de la PCS et de la VT. Enfin, entre les sujets dépressifs et les sujets anxieux, il n'existait de différence que pour la RE.

Chez les sujets CHIK+ guéris, les différences entre les sujets dépressifs (dépressifs et TAD mixtes) et les sujets ni anxieux ni dépressifs étaient également reproduites, sauf pour la PCS et la SF. L'écart entre les sujets anxieux et les sujets ni anxieux ni dépressifs était également reproduit à l'exception là encore de la PCS et de la VT. Enfin, il n'y avait pas de différence entre les sujets dépressifs (dépressifs et TAD mixtes) et les sujets anxieux.

Enfin, chez les sujets CHIK-, les différences entre les sujets dépressifs (dépressifs et TAD mixte) et les sujets ni anxieux ni dépressifs étaient moins probantes du fait des petits effectifs chez les premiers. On retrouvait un écart significatif entre les sujets anxieux et les sujets ni anxieux ni dépressifs, là encore sauf pour la PCS et la VT.

Fait remarquable, les scores de l'échelle SF-12v2 étaient tous plus altérés dans la population enquêtée en comparaison à la population non enquêtée quelle que soit l'exposition sauf pour la PCS chez les CHIK+ guéris (**Tableau S3 placé en annexe 3**).

### **3.4 Concordance entre les différents phénotypes psychiatriques définis par l'échelle HAD et leurs définitions renforcées ou avec la fatigue**

Dans la population de CHIKGene (n = 451), il existait un accord quasi parfait entre les phénotypes définis par l'échelle HAD et ces mêmes phénotypes définis par les définitions renforcées, révisées à l'aide de l'échelle psychique de l'EQ5D-L seule (98% ;  $\kappa = 0,96$ ) ou de l'échelle psychique de l'EQ5D-L et des traitements psychotropes (90% ;  $\kappa = 0,82$ ), ce qui soulignait la cohérence des résultats entre eux (*i.e.*, la nature du traitement psychotrope n'est pas parvenue à modifier le classement des phénotypes). En revanche, il existait un accord modéré entre l'anxiété et la dépression (63% ;  $\kappa = 0,41$ ) et un accord faible entre ces deux phénotypes et la fatigue, ce qui soulignait vraisemblablement des mécanismes différents.

Dans la sous-population des patients enquêtés (n = 186), à l'exception du renforcement par l'échelle psychique de l'EQ5D-L seule, pour laquelle la magnitude de l'accord n'était pas modifiée (97% ;  $\kappa = 0,96$ ) ou de la concordance entre l'anxiété et la fatigue qui demeurait faible, les résultats précédents manquaient de robustesse, probablement du fait d'un manque de puissance statistique, l'accord passant de presque parfait à fort ou bien de modéré à faible. Fait important, il existait une concordance forte (82% ;  $\kappa = 0,73$ ) entre le phénotype mesuré par l'enquête *ad hoc* et le phénotype défini par l'HAD renforcé par l'EQ5D-L et les traitements psychotropes, mais pas entre ce même phénotype défini par l'échelle HAD seule ou l'échelle HAD renforcée par l'EQ5D-L, ce qui soulignait l'intérêt de l'échelle HAD pour le dépistage plus que pour le diagnostic, et l'intérêt confirmatoire de la prise en compte des traitements psychotropes pour le diagnostic du TAD.

Les principaux résultats de cette étude de concordance sont présentés dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4. Concordance des différentes mesures de l'état psychique et des scores d'état psychiques servant de critères d'évaluation pour l'anxiété, la dépression et l'anxio-dépression, CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

Critères d'évaluation	Concordance (% d'accord)	Indice Kappa de Cohen	Erreur standard	Valeur de p
<b>Population de CHIKGene totale analysée (n = 451)</b>				
<b>1. Phénotypes HAD à 4 classes (critère d'évaluation principal) †</b>				
× avec ce même phénotype révisé par l'EQ5D-L	98,0 %	0,9613	0,0333	< 0,001
× avec ce même phénotype révisé à la fois par l'EQ5D-L et les traitements psychotropes	90,0 %	0,8167	0,0328	< 0,001
Phénotype révisé par l'EQ5D-L × phénotype révisé à la fois par l'EQ5D-L et les traitement psychotropes	91,6 %	0,8456	0,0328	< 0,001
<b>2. Scores de phénotypes à 3 classes (n = 451 / n = 415)</b>				
Score d'anxiété HAD-A × Score de dépression HAD-D	63,2 %	0,4064	0,0325	< 0,001
Score d'anxiété HAD-A × Score de fatigue MFIS-5	57,8 %	0,3660	0,0342	< 0,001
Score de dépression HAD-D × Score de fatigue MFIS-5	51,8 %	0,2709	0,0325	< 0,001
<b>Population de CHIKGene enquêtée (n = 186)</b>				
<b>1. Phénotype à 4 catégories selon l'enquête</b>				
× avec le phénotype TAD à 4 classes (critère d'éval. principal)	66,1 %	0,5065	0,0465	< 0,001
× avec ce même phénotype révisé par l'EQ5D-L	67,7 %	0,5293	0,0466	< 0,001
× avec ce même phénotype révisé à la fois par l'EQ5D-L et les traitements psychotropes	82,3 %	0,7256	0,0504	< 0,001
<b>2. Phénotypes HAD à 4 classes (critère d'évaluation principal) †</b>				
× avec ce même phénotype révisé par l'EQ5D-L	97,3 %	0,9602	0,0504	< 0,001
× avec ce même phénotype révisé à la fois par l'EQ5D-L et les traitements psychotropes	78,0 %	0,6721	0,0492	< 0,001
Phénotype révisé par l'EQ5D-L × phénotype révisé à la fois par l'EQ5D-L et les traitement psychotropes	79,6 %	0,6955	0,0493	< 0,001
<b>3. Phénotype à 9 catégories selon l'enquête ‡</b>				
× avec ce même phénotype à 9 catégories selon l'HAD	66,1 %	0,5619	0,0351	< 0,001
<b>4. Scores de phénotypes à 3 catégories (n = 186 / n = 177)</b>				
Score d'anxiété HAD-A × Score de dépression HAD-D	43,5 %	0,1403	0,0449	< 0,001
Score d'anxiété HAD-A × Score de fatigue MFIS-5	58,8 %	0,2366	0,0585	< 0,001
Score de dépression HAD-D × Score de fatigue MFIS-5	46,9 %	0,1836	0,0519	< 0,001

Interprétation du Kappa de Cohen : < 0 : désaccord ; 0,0 – 0,20 : accord très faible ; 0,21 – 0,40 : accord faible ; 0,41 – 0,60 : accord modéré ; 0,61 – 0,80 : accord fort ; 0,81 – 0,99 : accord presque parfait ; 1.00 : accord parfait.

† L'état psychique est divisé 4 catégories ou phénotypes : 1 (HAD-A et HAD-D ≤10), 2 (HAD-A >10 et HAD-D ≤10), 3 (HAD-A ≤ 10 et HAD-D >10), 4 (HAD-A et HAD-D >10).

‡ 0 : ni anxiété, ni dépression, 1 : anxiété légère et pas de dépression, 2 : pas d'anxiété et dépression légère, 3 : anxiété et dépression légères, 4 : anxiété importante et pas de dépression, 5 : anxiété importante et dépression légère, 6 : pas d'anxiété et dépression importante, 7 : anxiété légère et dépression importante, 8 : anxiété et dépression importantes. Le caractère léger est défini par un score HAD entre 8 et 10, le caractère important est défini par un score HAD >10.

### 3.5 Déterminants des états psychiques anxieux ou dépressifs identifiés par régression logistique selon l'exposition au CHIKV

L'analyse par régression logistique multinomiale, ajustée sur l'âge, le sexe et les comorbidités, ou bien contrôlant l'effet propre de l'âge, du sexe, des comorbidités et d'un score de fatigue découpé en tertiles, a permis de rechercher si l'anxiété ou si la dépression (regroupée avec l'anxio-dépression sous l'hypothèse mécanistique qu'une dépression cause plus volontiers de l'anxiété que l'inverse et que la dépression est plus grave que l'anxiété) était associée au statut d'exposition CHIK+ malade, ou au statut CHIK+ guéri dans l'analyse principale, au statut CHIK+ (guéri ou malade) dans la première analyse secondaire, avec pour référence le statut CHIK-. Afin de maximiser la puissance de comparaison, nous avons également opposé les sujets CHIK+ malades aux sujets CHIK+ guéris regroupés avec les sujets CHIK-.

Dans le modèle principal ajusté sur l'âge, le sexe et les comorbidités, mais ne contrôlant pas la fatigue (modèle n°1), le statut CHIK+ malade était fortement et indépendamment associé (OR ajusté 5,63 ;  $p = 0,001$ ) à la dépression (ou l'anxio-dépression) mais pas à l'anxiété (OR ajusté 1,36 ;  $p = 0,405$ ). Le statut CHIK+ guéri n'était en revanche associé à aucun des phénotypes précités (**Tableau 5**). Cet effet propre du statut CHIK+ malade ne persistait pas après ajustement sur la fatigue, celle-ci exerçant un effet de confusion sur la relation entre l'exposition et l'anxiété ou l'anxio-dépression (résultats non montrés).

Consubstantiellement à cette observation, nous avons donc recherché la concordance entre la fatigue mesurée par l'échelle MFIS-5 (exprimée en tertiles) lors de la consultation CHIKGene et la gradation de la sévérité des deux phénotypes de fatigue chronique (absente, fatigue chronique idiopathique ou syndrome de fatigue chronique), telle que réévaluée après la consultation, en confrontant le phénotype clinique de manifestation post-infectieuse déjà connu à l'évolution rapportée au moment de la consultation (le syndrome de fatigue chronique étant jugé plus sévère que la fatigue chronique idiopathique; la guérison ou la persistance étant reconsidérée). La concordance entre la fatigue actuelle et le phénotype de fatigue chronique réactualisé était très faible (52% ;  $\kappa = 0,27$ ). De même, il existait un accord très faible entre la gradation de la fatigue chronique et les trois catégories du score de dépression (63% ;  $\kappa = 0,27$ ), ou entre cette gradation et le phénotype HAD à 3 catégories (67% ;  $\kappa = 0,32$ ).

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la fatigue mesurée par l'échelle MFIS-5 ne s'inscrivait pas dans les syndromes de fatigue post-infectieux préalablement identifiés.

La fraction étiologique ou part attribuable aux CHIK+ malades de la dépression (ou de la dépression et des TAD mixtes) dans notre échantillon était estimée à 76% (IC95% 44,3 – 90,1%) avant ajustement sur la fatigue (modèle n°1), ce qui suggère une participation forte du Chikungunya à l'anxio-dépression.

Dans les analyses secondaires, il existait un effet propre à la limite de la significativité (OR ajusté 2,59 ;  $p = 0,052$ ) du statut CHIK+ pris dans son ensemble (guéri ou malade) sur la dépression (modèle n°1 du **Tableau S6** placé en **annexe 3**) mais celui-ci était également abrogé (OR ajusté 1,53 ;  $p = 0,436$ ) par l'ajustement sur le score de fatigue (modèle n°2 du **Tableau S6** placé en **annexe 3**).

Dans l'analyse opposant les sujets CHIK+ malades aux sujets CHIK+ guéris regroupés avec les sujets CHIK- (maximisant la puissance), il existait un effet propre très significatif de la maladie Chikungunya sur l'anxiété (OR ajusté 2,07 ;  $p = 0,008$ ) et la dépression (OR ajusté 7,49 ;  $p < 0,001$ ) (modèle n°1 du **Tableau S7** placé en **annexe 3**) dont seul l'effet sur le second phénotype persistait (OR ajusté 2,89 ;  $p = 0,008$ ) après ajustement sur la fatigue (modèle n°2 du **Tableau S7** placé en **annexe 3**).

**Tableau 5. Modèles logistiques multinomiaux testant l'effet de l'exposition au Chikungunya sur un critère de jugement composite des états psychiques, CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

<b>Modèle n°1 (n = 451)</b>	<b>Odds Ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Y0: Ni anxieux ni dépressif (n = 298)</b>			
Chik -	1		
Chik+ guéris	1		
Chik+ malades	1		
<b>Y1. Anxieux (n = 81)</b>			
Chik -	1		
Chik+ guéris	0,54	0,25 - 1,15	0,111
Chik+ malades	1,36	0,66 - 2,83	0,405
<b>Y2. Dépressif ou anxio-dépressif (n = 72)</b>			
Chik -	1		
Chik+ guéris	0,66	0,21 - 2,05	0,468
Chik+ malades	<b>5,63</b>	<b>2,04 - 15,48</b>	<b>0,001</b>

Le modèle est ajusté sur l'âge découpé en tertiles (t1:18-42 ans; t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), le sexe (masculin = réf.) et le cumul des comorbidités (aucune = réf.). Le critère d'Aikake pour le modèle est: 1,711 ; le critère Bayésien est: -1874. La calibration du modèle évaluée par test d'Hosmer-Lemeshow adapté est bonne : Chi2 12,264, 16 ddl, p = 0,726.

<b>Modèle n°2 (n = 415)</b>	<b>Odds Ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Y0: Ni anxieux ni dépressif (n = 265)</b>			
Chik -	1		
Chik+ guéris	1		
Chik+ malades	1		
<b>Y1. Anxieux (n = 78)</b>			
Chik -	1		
Chik+ guéris	0,51	0,21 - 1,22	0,123
Chik+ malades	0,58	0,24 - 1,37	0,216
<b>Y2. Dépressif ou anxio-dépressif (n = 72)</b>			
Chik -	1		
Chik+ guéris	0,72	0,21 - 2,45	0,599
Chik+ malades	2,31	0,75 - 7,03	0,140

Le modèle est ajusté sur l'âge découpé en tertiles (t1:18-42 ans; t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), le sexe (masculin = réf.) et le cumul des comorbidités (aucune = réf.). Le critère d'Aikake pour le modèle est: 1,583 ; le critère Bayésien est: -1712. La calibration du modèle évaluée par test d'Hosmer-Lemeshow adapté est bonne : Chi2 15,006, 16 ddl, p = 0,524.

## **4 DISCUSSION**

### **4.1 Résultats principaux**

L'étude CHIKGene, assimilable du fait de son mode de recrutement à une étude en population, est au meilleur de notre connaissance la première à comparer entre différents groupes d'exposition au CHIKV la fréquence des troubles anxio-dépressifs à l'aide de l'échelle HAD, outil validé pour le dépistage de l'anxiété et de la dépression. Ses résultats suggèrent que les troubles anxio-dépressifs sont plus fréquents chez les personnes ayant développé des manifestations chroniques (rhumatisme, manifestations apparentées au syndrome de fatigue chronique, fatigue chronique idiopathique) du Chikungunya (désignées comme sujets CHIK+ malades). Dans le détail, les sujets CHIK+ malades expriment plus de TAD mixtes (anxio-dépression), d'anxiété et même de dépression (si l'on considère l'anxio-dépression comme une forme particulière de dépression) que les sujets CHIK+ guéris ou les sujets non exposés. Pour ce qui est de l'anxiété et de la dépression, telles que définies par l'échelle HAD, les résultats sont plus marqués pour les TAD certains (score HAD-A ou HAD-D > 10) que pour les TAD possibles (score HAD-A ou HAD-D entre 8 et 10). Faits importants, ces résultats sont corroborés quelle que soit la définition des phénotypes HAD utilisés (3 ou 4 catégories non ordonnées, 9 catégories ordonnées), par une analyse stratifiée sur le groupe d'exposition des échelles de santé psychique SF-12 mais surtout par le recours beaucoup plus fréquent à des prescriptions de médicaments psychotropes chez les CHIK+ malades par rapport aux sujets CHIK+ guéris ou aux sujets CHIK-. Fait intéressant, les sujets CHIK+ guéris semblent exprimer un meilleur pronostic neuropsychiatrique en termes d'anxiété, de dépression ou d'anxio-dépression que les sujets non exposés. Enfin, ces résultats sont confirmés, pour l'anxio-dépression, par l'enquête menée auprès des médecins traitants de la sous-population plus sévère des personnes ayant déclaré avoir reçu des psychotropes depuis l'épidémie de Chikungunya.

### **4.2 Forces et limites**

La première force de ce travail est qu'il est basé sur la cohorte CHIKGene, à notre connaissance la première étude à s'être intéressée à caractériser et comprendre les différents phénotypes des manifestations chroniques post-Chikungunya avec un recul supérieur à dix ans.

Sa seconde force est la taille de l'étude qui a permis d'apporter des éléments de réponse distinguant l'anxiété et la dépression avec une puissance d'observation supérieure aux études

déjà publiées, lesquelles, au meilleur de notre connaissance, se sont surtout intéressées à la dépression (77,89).

Sa troisième force est sa validité interne, documentée par les résultats cohérents, entre d'une part les multiples mesures des phénotypes psychiatriques d'intérêt (échelle HAD dichotomisée en 4, 9 ou 3 classes catégorielles ou ordonnées), et d'autre part entre l'échelle HAD en 4 phénotypes (dichotomisée autour du seuil de 10 le plus strict) et les échelles psychiques de la SF-12v2. Ainsi, que ce soit en considérant l'échelle HAD en 3 ou 9 catégories ordonnées (cette dernière priorisant aussi la dépression par rapport à l'anxiété), les sujets CHIK+ malades avaient un score d'anxiété, de dépression ou d'anxio-dépression plus élevé que les sujets CHIK+ guéris et plus élevé que les sujets CHIK-, ainsi que des valeurs plus faibles sur les échelles psychiques de la SF-12v2. Ces résultats n'étaient pas remis en question dans la révision du classement phénotypique par la considération de l'item de l'échelle EQ5D-L ou de l'addition de l'item de la prescription des traitements psychotropes (cf. étude de concordance).

Enfin, la validité interne était également argumentée par une enquête clinique, ce qui contraste fortement avec les études antérieures, principalement réalisées à partir d'auto-questionnaires (89). Ainsi, notre enquête menée auprès des médecins traitants d'un sous-échantillon de patients représentant un peu plus de 40% de la population étudiée (186/451) retrouvait un accord fort (82,3% ; kappa=0,73) entre les phénotypes psychiatriques diagnostiqués cliniquement par le médecin traitant et la définition opérationnelle la plus stricte (définition sur l'échelle HAD renforcée par l'EQ5D-L et les traitements psychotropes) des TAD, ce qui souligne le caractère relativement objectif et reproductible de l'échelle validée HAD.

La première limite à notre étude est un biais d'échantillonnage à type de biais de volontariat, les sujets recrutés dans l'étude CHIKGene ayant été probablement plus intéressés de connaître leurs caractéristiques génétiques du fait d'une symptomatologie persistante ou d'une altération de leur qualité de vie plus importantes que la population générale. Ce biais était majoré par le fait d'avoir sélectionné notre population d'étude conditionnellement au fait d'informer le questionnaire HAD, lequel était rempli surtout en présence d'une labilité émotionnelle (sautes d'humeurs ou humeur changeante), d'un sentiment de déprime ou d'un goût à rien (marqueur d'anhédonie), tels que rapportés dans le bref questionnaire clinique de la secrétaire (**Annexe 1**), éléments de dépistage des TAD. A l'appui de cette explication, les sujets CHIK+ inclus dans notre étude, quoique plus jeunes en moyenne de 7 ans, étaient trois fois plus comorbides que

ceux de l'étude en population QoLCHIK réalisée deux ans plus tôt (*Gérardin P et al*, données personnelles non publiées) et étaient surtout beaucoup plus malades (plus de rhumatismes Chikungunya, plus de fatigues chroniques idiopathiques et de syndromes de fatigue chronique). En conséquence, ils avaient de fait une qualité de vie plus altérée, tant dans sa composante physique que mentale (baisse de la PCS mais pas de la MCS dans QoLCHIK par exemple).

Par ailleurs, il n'est pas impossible que notre population, à quinze ans de l'épidémie ait été soumise à un biais de survie sélective (158,159), ce dernier étant potentiellement favorisé par l'attrition de la cohorte. Toutefois les deux décès par suicide observés concernaient un sujet CHIK+ malade et un sujet CHIK-, ce qui, en l'absence de décès chez les non participants (les 158 non sélectionnés), ne semble pas argumenter cette éventualité. Enfin, la population de notre étude sélectionnée par l'échelle HAD était plus féminine (par une surreprésentation de femmes jeunes issues de la cohorte de la maternité), plus comorbide, et plus malade que la population non participante. Le phénomène de surreprésentation féminine, probablement lié à un biais de disponibilité, a été observé dans le suivi de la quasi-totalité des enquêtes en population menées à l'île de la Réunion (études SEROCHIK, REDIA, etc...). Celui-ci était encore plus accentué pour les patients de l'enquête téléphonique. Tous ces éléments font que nos résultats ne sont pas extrapolables à la population générale et ne concernent que les sujets à risque de TAD.

La seconde limite tient à un potentiel biais d'information lié au caractère déclaratif des données collectées que nous avons essayé de contrôler en conduisant une étude téléphonique auprès des médecins traitants pour authentifier par des données de la vie réelle (recours à des consultations spécialisées psychiatriques ou de psychologues, prescriptions de traitements psychotropes, hospitalisations pour motifs psychiatriques, risque suicidaire) les événements rapportés dans l'étude CHIKGene. Ce biais d'information pouvait être renforcé par la difficulté à obtenir des données individuelles fiables du fait de changements fréquents de médecin traitant entre 2006 et 2020. En outre, l'absence de données avant 2005 sur les TAD, les consultations psychiatriques, les traitements psychotropes prescrits et les hospitalisations était fréquente en raison de changements de logiciel métier ou de changements de médecin traitant durant cette longue période ou même sur la durée de l'étude. Enfin, plus spécifiquement sur l'étude téléphonique, le manque de temps pour répondre au questionnaire était fréquemment évoqué par les médecins traitants, ce qui représentait un frein important au recueil de données. L'absence de réponse était souvent due à l'interruption des consultations des médecins traitants

et les oublis de rappel de ces derniers. Cependant, nous n'avons pas d'élément pour penser que ce biais d'information ait donné lieu à un biais de classement différentiel impactant les résultats.

D'autres sources de biais étaient également possibles. Le phénotype n'a pas été évalué, dans la population CHIKGene, en aveugle du statut d'exposition, ce qui a pu conduire à un biais d'évaluation. En effet, du fait qu'ils étaient moins souvent symptomatiques, les sujets CHIK+ guéris et les sujets CHIK- non exposés avaient un temps d'interrogatoire bien plus court (les sujets non douloureux évitaient le questionnaire DN4 et le long questionnaire AIMS2-SF2 ; les sujets non fatigués étaient dispensés du questionnaire MFIS-5), ce qui a pu jouer sur la qualité des réponses au questionnaire HADS, celui-ci étant passé dans le dernier quart de la consultation de CHIKGene. Cependant, là encore, il n'y a pas d'élément pour penser que ce biais d'évaluation ait occasionné un biais de classement différentiel susceptible d'influencer les résultats dans un sens.

Enfin, nous ne pouvons éliminer dans cette étude observationnelle un biais de confusion à l'origine d'une confusion résiduelle, et ce d'autant que nous avons identifié un effet confondant de la fatigue dans la relation entre l'exposition et l'anxio-dépression (authentifié par une baisse très supérieure à 20% de la force de l'OR ajusté entre le modèle 1 et le modèle 2). Il existait en effet une concordance modérée mais robuste entre l'anxiété et la fatigue, ces résultats pouvant illustrer un rôle confondant de la fatigue sur l'anxiété. Cet effet confondant de la fatigue s'exerçait possiblement davantage sur l'anxiété que sur la dépression (déduction faite de l'étude de concordance).

Nos modèles étaient ajustés sur l'âge, le sexe et quelques-unes des principales comorbidités prévalentes à l'île de La Réunion, mais nous ne pouvons éliminer un tiers facteur non contrôlé dans une population aussi comorbide, laquelle cumule plusieurs indicateurs péjoratifs de santé dont des prévalences de diabète traité et d'insuffisance rénale chronique particulièrement élevées.

### **4.3 Interprétation**

Le groupe des sujets exposés au CHIKV comprenait les sujets guéris et les sujets considérés comme toujours malades. Si nous focalisons notre attention sur l'exposition au CHIKV sans prendre en considération cette distinction entre les personnes toujours malades (ou présentant

des séquelles) et les personnes considérées comme guéries, nous risquions, comme dans le tableau S6, de rejeter notre hypothèse principale alors que celle-ci est probablement vraie (risque de première espèce). La distinction des sujets exposés au CHIKV en deux sous-groupes a donc permis d'éviter un biais de classement et d'attribuer la dépression (ou la dépression et les TAD mixtes) à un groupe en réalité hétérogène. Pour rappel, la fraction étiologique (fraction attribuable chez les exposés) à la maladie Chikungunya persistante était estimée à environ 75%, avant ajustement sur la fatigue exprimée dans le score MFIS-5, ce qui suggérait pour notre population une contribution forte du CHIKV aux troubles anxio-dépressifs mixtes des Réunionnais, d'après l'échantillon étudié.

La signification de la fatigue exprimée, facteur de confusion dans la relation entre l'exposition et le phénotype psychiatrique, reste à explorer, mais ne semble pas a priori liée à la persistance d'une forme de fatigue chronique (fatigue chronique idiopathique ou syndrome de fatigue chronique proprement dit). Cette donnée est en accord avec les résultats de l'étude en population QoLCHIK qui avait montré deux ans plus tôt, sur un autre échantillon non représentatif de la population, un recul chez les sujets CHIK+ malades du syndrome de fatigue chronique (-15,6%), de la fatigue chronique idiopathique (-19,3%) ainsi que du rhumatisme Chikungunya (-17,3%) entre les évaluations faites à 2 ans et à 10 ans.

Les TAD étaient donc plus fréquents chez les CHIK+ malades que chez les CHIK+ guéris (selon les critères de guérison de la fatigue définis dans une étude antérieure) (93) et les CHIK-, y compris après ajustement sur l'âge, le sexe et les comorbidités (tableau S4, modèle n°1). Ainsi, notre étude souligne le risque accru de TAD chez les personnes infectées par le CHIKV ayant gardé des manifestations chroniques post-Chikungunya. Toutefois, l'existence d'un biais de sélection mettant en doute la représentativité des données et le rôle confondant de la fatigue nous empêchent d'affirmer que l'infection à CHIKV contribue indépendamment à un surrisque de TAD en population. Il est en effet possible que ce biais de sélection explique tout ou partie de nos résultats, puisque d'après nos analyses subsidiaires, la fatigue mesurée dans CHIKGene ne semble pas s'inscrire dans la prolongation des deux formes de fatigue chronique étudiées, en plus du rhumatisme persistant Chikungunya, pour définir le groupe CHIK+ malade.

Ces résultats de l'analyse principale étaient cohérents avec l'analyse secondaire opposant le groupe des sujets CHIK- et des sujets CHIK+ guéris aux sujets CHIK+ malades (laquelle maximisait la puissance de comparaison). Ils appuient le fait observé d'une plus grande sévérité

des TAD chez les CHIK+ malades (scores HADS plus élevés et cumul des comorbidités psychiatriques). Fait intéressant, dans cette analyse, les sujets CHIK+ malades étaient également plus fréquemment anxieux que les sujets CHIK- et les sujets CHIK+ guéris, mais cette association ne résistait pas à l'ajustement sur la fatigue.

Aussi, nous formulons l'hypothèse que les TAD observés après un Chikungunya, comme déjà montré plus haut pour le rhumatisme Chikungunya et les deux formes de fatigue chronique, auraient également tendance à s'améliorer dans le temps, quoique plus lentement pour les TAD que pour les autres manifestations douloureuses chroniques, et surtout, selon une chronologie bien distincte entre les symptômes anxieux, les symptômes dépressifs, et les TAD mixtes.

De fait, les critères de guérison proposés par l'équipe du Centre d'investigation clinique, basés actuellement sur la rémission de la douleur et de la fatigue, n'étaient pas strictement superposables dans le temps aux critères de guérison des TAD, pour lesquels la simple observation des pourcentages plaide pour une rémission première de la dépression, puis une rémission secondaire de l'anxiété. Cette éventualité nous semble argumentée par les fréquences des TAD chez les CHIK+ malades, décroissante des TAD mixtes vers l'anxiété puis vers la dépression, ainsi que par la faible concordance entre l'anxiété et la dépression, ces deux résultats plaidant pour une évolution dissociée de ces deux phénotypes. De plus, le fait que les sujets dépressifs de notre étude aient des scores de qualité de vie peu différents des scores des sujets anxieux semblait contre-intuitif au vu du postulat adopté (la dépression cause plus facilement de l'anxiété que l'anxiété n'aboutit à la dépression ; la dépression est de fait plus grave que l'anxiété), cependant compte tenu du faible nombre de sujets dépressifs (n = 11), ce résultat est à interpréter avec prudence. L'anxiété et la dépression sont cependant connues pour être souvent corrélées (160–162), chacune de ces pathologies représentant un facteur de risque de l'une pour l'autre, et leur association générant un risque cumulatif de chronicisation de chaque trouble en population générale, l'anxiété pouvant prolonger ou aggraver la dépression (163,164) et la dépression pouvant augmenter le risque phobique chez les anxieux (165). L'anxiété dans la plupart des cas précède la dépression mais l'inverse peut être retrouvé. Plus l'anxiété est ancienne ou apparaît tôt au cours de l'enfance, plus la dépression est susceptible de survenir. La grande majorité des personnes (entre 70% et 80%) présentant des troubles anxieux risquent de développer des symptômes dépressifs (162).

#### 4.4 Généralisation

Les CHIK+ malades étaient anxieux à 46,8% (à 21,4% anxieux et à 25,4% anxio-dépressifs). Le niveau d'anxiété chez les sujets CHIK- non exposés était de 23,6%, ce qui est de la même magnitude que le chiffre de 21% rapporté en population générale pour la France métropolitaine.

Les CHIK+ malades étaient à 28,9% dépressifs (à 3,5% dépressifs et 25,4% anxio-dépressifs). La prévalence de la dépression chez les sujets CHIK- non exposés était de 7,0%, ce qui correspond à un niveau de prévalence assez proche des chiffres de prévalence rapportés pour la dépression à La Réunion (11% sur l'année 2019) et en France métropolitaine, celle-ci étant pour la population générale de 12,9% selon une enquête transversale ponctuelle, à 7,2% sur un an, et à 10,8% sur une vie entière (166).

Compte tenu de la prévalence connue du Chikungunya et du taux de guérison observé, il n'est pas exclu que, 15 ans après, l'épidémie de CHIKV continue d'influencer la santé mentale des Réunionnais et contribue à des niveaux élevés d'anxiété et de dépression en population générale, l'inquiétude liée au caractère méconnu de la maladie pouvant augmenter la morbidité perçue et la souffrance psychologique par « *catastrophe thinking* », éventualité probable dans une population socio-économiquement vulnérable et donc potentiellement moins résiliente (167).

Les médicaments psychotropes les plus consommés au cours de l'année 2010 en France sont les anxiolytiques (10%) suivi des hypnotiques (6,1%) et enfin les antidépresseurs (6%). Les thymorégulateurs représentent 0,7% et les neuroleptiques 0,8% de la consommation de la population française courant 2010, soit une bien moindre proportion que celles des psychotropes préalablement cités.

En 2010, la proportion de citoyens Français âgés de 15 à 85 ans ayant pris au moins une fois ces médicaments au cours des 12 derniers mois est de 17,8% et de 35,1% au cours de leur vie (168). Cette estimation comprenait la consommation d'hypnotiques pour les troubles du sommeil que nous n'avons pas exploré dans notre enquête téléphonique. A La Réunion en 2014, la consommation de psychotropes des citoyens était estimée à 27% au cours de leur vie et 7% au cours des 12 derniers mois, soit moins qu'en France métropolitaine (84). Il est important de

noter que les femmes consomment davantage de psychotropes que les hommes que ce soit sur le cours de toute une vie ou au cours des 12 derniers mois.

Dans notre étude, la consommation de psychotropes (hormis les hypnotiques) était estimée globalement à 17,2% sans tenir compte de l'exposition, à 22,5% chez les sujets CHIK- et à 9,6% chez les sujets CHIK+ guéris contre 22% chez les sujets CHIK+ malades (soit plus d'une fois sur cinq) entre 2006 et 2020. Ces chiffres nous paraissent en deçà de la réalité, ou bien, illustrent ils peut-être indirectement le recours à la médecine traditionnelle (*zerbages* et autres).

La proportion de sujets dépressifs parmi les sujets infectés était, à 15 ans de recul, dans notre étude de cohorte en population réunionnaise, de magnitude voisine de celle observée à six ans de recul, dans la cohorte des gendarmes réunionnais (17,7% vs 21,0%) (89). Cette cohorte professionnelle, par nature hyper-sélectionnée, comportait principalement des hommes jeunes en bonne santé ayant répondu par auto-questionnaire papier sur la morbidité perçue et leur qualité de vie. L'étude avait tenté de classer les sujets CHIK+ en deux sous-groupes, guéris et non-guéris, mais la moitié des gendarmes avait répondu ne pas connaître la réponse à la question : « considérez-vous être guéris de l'infection à CHIKV ? ». La proportion de sujets dépressifs dans notre étude était également légèrement supérieure à celle déjà rapportée dans l'étude de suivi en population TELECHIK (17,7% vs 14,7%), conduite deux ans après l'épidémie (131). Ces travaux de cohorte sont soumis aux mêmes types de biais de sélection par attrition. Ils sont néanmoins tous en accord avec les résultats d'une étude menée dans l'Etat de Pernambouc (Nordeste) qui avait retrouvé à un an de l'épisode infectieux inaugural, cette fois dans un schéma cas-témoin, une proportion importante de dépression chez les cas (70% vs 10% chez les sujets contrôles) (169). Cette étude a comparé les scores de l'échelle de *Beck depression inventory* (BDI) pour la dépression en phase aiguë jusqu'à 1 an après l'infection entre les patients infectés à CHIKV et le groupe contrôle non-infecté. Les patients infectés à 1 an présentaient des symptômes dépressifs plus sévères que dans le groupe contrôle. Pris ensemble, ces résultats inscrivent la dépression post-Chikungunya durablement dans le temps.

La proportion de sujets dépressifs parmi les malades rhumatismaux dans l'étude CHIKGene (résultat non montré) était très inférieure à celle rapportée à trois ans dans la cohorte de patients PCR+ admis aux urgences du Groupe Hospitalier Sud Réunion (31,5% vs 50%) (77), ce qui peut s'expliquer à la fois par une moindre gravité à l'inclusion et l'amélioration des troubles de

l'humeur au fil du temps. Elle était cependant de niveau similaire à celle observée dans une étude en population menée en Colombie dans l'Etat de Colima à un an de l'épidémie (31,5% vs 33,3%) (170). Dans cette étude, l'incidence cumulée du rhumatisme Chikungunya (31,8%) était très inférieure à celle déjà rapportée en population à La Réunion dans l'étude TELECHIK (43%) (73). L'étude de *A.J. Rodriguez-Morales et al.* (171) a comparé l'anxiété et la dépression entre les patients non atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques post-Chikungunya et ceux atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques post-Chikungunya avec la *Zung Self-Rating Scales* (SDS/SAS), montrant une augmentation de l'anxiété et de la dépression dans ce second groupe.

La proportion de TAD tout phénotype confondu (anxieux, dépressifs ou anxio-dépressifs) parmi les sujets CHIK+ était de niveau similaire à celle observée en 2014 en Martinique trois mois après l'infection (50,0% vs 47,2%), ce qui suggère une rémanence importante des TAD post-Chikungunya dans la population réunionnaise, probablement également entretenue par le « *catastrophe thinking* » évoqué plus haut pour l'anxiété (131). A l'appui de cette observation, le risque absolu de suicide identifié dans notre cohorte, certes de manière incomplète, était estimé parmi les sujets infectés dépressifs à 1,6% (1/63), soit inférieur au chiffre de 2,6% (2/77) rapporté pour les sujets décrits comme sévèrement dépressifs cinq ans après leur infection dans une étude thaïlandaise (172).

La proportion de sujets infectés anxieux était dans notre étude de 17,7%, et la proportion de sujets anxio-dépressifs sensiblement identique, ce qui faisait un risque cumulé d'anxiété de 35,5%.

Fait remarquable, nous n'avons retrouvé que deux études traitant de l'anxiété à distance du Chikungunya. Dans la première, une enquête téléphonique menée par Santé publique France sur une population de 391 sujets voyageurs infectés deux ans après le séjour en zone de circulation virale, la proportion de sujets infectés rapportant une anxiété ou des troubles paniques était de 18% (92). La proportion de TAD mixtes n'est pas précisée dans cette étude, ce qui rend la comparaison difficile avec les données de CHIKGene. Cependant, nous pouvons raisonnablement penser que la prévalence de l'anxiété est plus importante chez les sujets infectés réunionnais, du fait du « *catastrophe thinking* » évoqué plus haut, déjà décrit (131). La seconde, une étude brésilienne déjà citée pour la dépression, retrouvait à un an de l'épisode infectieux inaugural une anxiété persistante à un niveau évalué comme modéré à sévère pour 70% des cas et 10% des témoins à l'aide des scores de l'échelle de *Beck anxiety inventory* (BAI), ce qui inscrivait l'anxiété durablement dans le temps, en accord avec nos résultats (169).

Fait important, le risque absolu de suicide identifié chez les sujets infectés de notre cohorte était de 11,9% (8/67) pour les sujets simplement anxieux et de 6,0% (8/134) pour les sujets anxieux ou anxio-dépressifs, ce qui représentait un risque de suicide 4 à 7 fois moindre pour la dépression que pour l'anxiété, à l'encontre de notre hypothèse de travail. L'absence d'exhaustivité sur les données concernant le risque suicidaire, notamment sur les facteurs de confusion, source de risque compétitif, fait qu'il paraît raisonnable de ne pas remettre en cause notre hypothèse, tout en pointant l'attention sur un potentiel risque suicidaire associé à l'anxiété post-Chikungunya.

La synthèse de ces résultats suggère que la prévalence des TAD post-Chikungunya serait plus importante dans la population infectée réunionnaise que dans les autres populations exposées. Cette hypothèse est à prendre avec prudence, compte tenu de l'absence de stratification sur le caractère symptomatique (malade chroniquement douloureux) des sujets infectés dans la plupart des études énoncées ci-dessus. Celles-ci peuvent faire, comme pour notre étude, l'objet d'un biais d'échantillonnage ou d'un biais de survie sélective faussant la comparaison.

#### **4.5 Implications pour la pratique clinique, la santé publique et la recherche**

Nos résultats suggèrent de considérer les TAD comme des manifestations persistantes du Chikungunya qui peuvent être masquées par celles prolongées plus classiques de la maladie, telles que les douleurs articulaires, les douleurs musculo-squelettiques ou la fatigue. Ils incitent donc au dépistage de l'anxiété et de la dépression à l'aide d'échelles validées comme l'échelle HAD, dans la prise en charge du patient infecté par le CHIKV. A ce titre, les TAD s'inscrivent pour la plupart en association avec les manifestations classiques précitées, les complétant en s'y ajoutant ou en s'y substituant (au rhumatisme Chikungunya notamment), ils pourraient être recherchés en présence de facteurs de risque classiques prédictifs du risque de chronicisation du Chikungunya et leur repérage précoce permettrait ainsi une meilleure prise en charge ultérieure (28,38,41,72–75,89,130,170).

Hormis les symptômes douloureux chroniques, les TAD sont fréquemment retrouvés même de nombreuses années après l'infection à CHIKV.

Le lien entre les symptômes douloureux chroniques et les troubles de l'humeur demeure complexe. Mais les séquelles douloureuses post-Chikungunya ne sont pas systématiquement associées aux TAD comme le montre l'étude de *Duvignaud et al.* (93) et il faut insister sur le dépistage de ces derniers pour une meilleure prise en charge dans l'infection chronique à CHIKV.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre les interactions entre la douleur chronique et les TAD. L'approche de la génétique et de l'environnement permettrait l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse et non-médicamenteuse.

Outre les mesures classiques de prise en charge antalgique des formes chroniques telles que les AINS, les antalgiques de palier 1 et 2 et les mesures physiques, de nouvelles pistes médicamenteuses sont explorées ciblant par exemple les récepteurs cholécystokininergiques (106,107,173,174) et le système endocannabinoïde (115,117,175). L'avantage de ces cibles médicamenteuses est d'agir à la fois sur la douleur chronique et les troubles anxio-dépressifs.

La supplémentation en oméga 3 serait aussi suspectée d'augmenter la production cérébrale d'endocannabinoïdes, causant la réduction des symptômes anxieux (162) .

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et l'EMDR (*eye movement desensitization and reprocessing*) présentent une certaine efficacité dans la lutte contre l'anxiété en psychothérapie.

Les différentes alternatives aux traitements médicamenteux de la dépression sont la psychothérapie, l'électroconvulsivothérapie ou la stimulation magnétique transcrânienne. Les TCC peuvent être une réponse partielle à la prise en charge des troubles anxio-dépressifs et des douleurs chroniques post-Chikungunya (176).

La dépression post-Chikungunya pourrait également être expliquée par la sécrétion importante d'IL-6 au début de l'infection à CHIKV, facteur prédictif de la chronicisation et de la sévérité des manifestations articulaires (36,38,39,50,177). Cette sécrétion importante d'IL-6 se retrouve aussi dans les dépressions (43–45,178–182) sévères répondant peu efficacement au traitement de première intention par les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (46).

D'autres pistes telles que la stimulation olfactive, la transplantation de microbiote fécal ou encore l'implication des neurostéroïdes, des endocannabinoïdes ou des transporteurs de cations organiques sont en cours d'étude pour l'amélioration des symptômes dépressifs (183).

De nouvelles approches ont été réalisées sur les neurotransmetteurs potentiellement responsables des troubles anxio-dépressifs post-Chikungunya et représentent une des pistes thérapeutiques pour une prise en charge adaptée. En effet, le neurotropisme du CHIKV et les complications neurologiques du Chikungunya ne sont pas clairement élucidés (184). L'amélioration de la recherche en neurophysiopathologie du CHIKV favoriserait les études comparatives des traitements des séquelles du Chikungunya.

L'amélioration de la prise en charge globale des TAD post-Chikungunya passe également par les progrès réalisés indépendamment sur l'anxiété, la dépression et le CHIKV. Cependant, l'efficacité des différents traitements à visée psychiatrique dans la prise en charge des TAD liés à l'infection chronique à CHIKV reste à prouver. Il n'existe pas de consensus sur les TAD post-Chikungunya bien que des pistes aient été évoquées (69).

Enfin, notre travail a permis de suggérer que l'effet des troubles anxio-dépressifs post-Chikungunya pouvait être confondu par la fatigue. De nouvelles études ancillaires à l'étude CHIKGene pourraient s'attacher à mieux comprendre les interactions complexes entre les troubles anxio-dépressifs et le syndrome de fatigue chronique post-Chikungunya, probablement de *primum movens* neurobiologique.

Il faut considérer la présence importante du vecteur *Aedes albopictus* sur le territoire de La Réunion qui est également responsable de l'infection à DENV. La co-infection par le CHIKV et le DENV est possible d'où la nécessité d'une vigilance accrue dans la surveillance et le contrôle de ce vecteur. La lutte anti-vectorielle reste une mesure capitale dans la prévention des arboviroses à La Réunion. Des essais sont en cours pour tester l'efficacité de moustiques stériles dans les mesures de prévention pour la lutte anti-vectorielle.

Il est important de noter également qu'un candidat vaccin (VLA1553) est développé par le laboratoire Valneva pour la prévention contre l'infection à CHIKV.

## 5 CONCLUSION

L'infection à CHIKV est devenue une pandémie mondiale. L'île de La Réunion, lors de l'épidémie de Chikungunya en 2005-2006 a vu près de 300 000 personnes infectées à CHIKV. Les symptômes d'anxiété et de dépression retrouvés parmi les séquelles possibles de cette maladie suscitent l'intérêt d'un dépistage et d'un suivi systématique, ainsi que de nouvelles recherches pour limiter les conséquences physiques et psychiques de la maladie, et en réduire les multiples handicaps fonctionnels. Les symptômes anxio-dépressifs sont retrouvés de manière bien plus importante (plus de 6 fois) chez les personnes présentant des formes chroniques d'infection à CHIKV que chez les non-infectés ou les patients guéris. La consommation de psychotropes, le suivi spécialisé pour les troubles de l'humeur ou encore le risque suicidaire sont également élevés chez ces patients présentant des séquelles et l'impact sur leur qualité de vie est toujours présent, plus de 15 ans après le début de l'épidémie à La Réunion. Ce constat révèle la souffrance psychique des Réunionnais encore présente de nombreuses années après la souffrance physique ressentie lors de l'épidémie.

De nouvelles molécules sont à l'étude pour une meilleure prise en charge des TAD.

La lutte anti-vectorielle reste un axe important pour prévenir des arboviroses et de nombreux progrès ont été réalisés pour protéger la population réunionnaise d'une nouvelle épidémie de Chikungunya.

L'épidémie de Chikungunya à La Réunion en 2006 a laissé un lourd impact sur la population locale. Les symptômes aigus douloureux importants ont provoqué une saturation du système de soin. Près de 40% de la population a été touchée par l'infection à CHIKV, ce dernier étant connu pour provoquer plus de manifestations chroniques contrairement aux autres arboviroses. La meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection à CHIKV, la recherche des facteurs de risques génétiques et environnementaux, l'amélioration du dépistage et de la prise en charge initiale semblent nécessaires pour tenter d'endiguer les symptômes chroniques post-Chikungunya qui représentent un problème de santé publique. L'impact économique et la forte prévalence des symptômes aigus et chroniques sont à prendre en considération.

Les Réunionnais infectés par le CHIKV depuis cette épidémie déclarent souvent que leur santé se dégrade, ce qui, au regard de cette étude, justifie une attention toute particulière à leur égard.

## 6 REFERENCES

1. Weinbren MP, Haddow AJ, Williams MC. The occurrence of chikungunya virus in Uganda I. Isolation from mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 mai 1958;52(3):253-62.
2. Chikungunya [Internet]. OMS. 2020 [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
3. Chikungunya / Maladie de « l’homme courbé » [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2014 [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chikungunya-maladie-homme-courbe>
4. Chikungunya [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
5. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the Door — Déjà Vu All Over Again? *N Engl J Med.* 4 sept 2014;371(10):885-7.
6. Ng LC, Hapuarachchi HC. Tracing the path of Chikungunya virus—Evolution and adaptation. *Infect Genet Evol.* 1 oct 2010;10(7):876-85.
7. Zheng K, Li J, Zhang Q, Liang M, Li C, Lin M, et al. Genetic analysis of chikungunya viruses imported to mainland China in 2008. *Virology.* 18 janv 2010;7(1):8.
8. 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.* 28 juill 2008;8:99.
9. Josseran L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Le Tertre A, Solet J-L, et al. Chikungunya Disease Outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis.* déc 2006;12(12):1994-5.
10. Bortel WV, Dorleans F, Rosine J, Blateau A, Rousset D, Matheus S, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Eurosurveillance.* 3 avr 2014;19(13):20759.
11. Septfons A, Chappert J-L, Catelinois O, Franke F, Servas V, Guinard A, et al. Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, 2014. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(13-14):204-11.
12. Lambert J, Couturier E, Vaillant V. Infection à chikungunya - Etude descriptive des cas importés en France métropolitaine, 2005-2006 [Internet]. *Vie publique.fr.* 2017 [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/29098-infection-chikungunya-etude-descriptive-des-cas-importes-en-france-metropolitaine>
13. Dupuis-Maguiraga L, Brun S, Noret M, Gras G, Roques P. Physiopathologie du chikungunya : les marqueurs de l’infection de la phase aiguë à l’atteinte chronique. *Virologie.* 1 août 2011;15(4):251-68.

14. Harbach RE, Kitching IJ. Phylogeny and classification of the Culicidae (Diptera). *Syst Entomol.* 1998;23(4):327-70.
15. Ziegler SA, Lu L, da Rosa APAT, Xiao S-Y, Tesh RB. An animal model for studying the pathogenesis of chikungunya virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2008;79(1):133-9.
16. Cartes de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine>
17. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg.* 1 févr 1999;60(2):281-6.
18. Jain M, Rai S, Chakravarti A. Chikungunya: a review. *Trop Doct.* 1 avr 2008;38(2):70-2.
19. Pialoux G, Gaüzère B-A, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis.* 1 mai 2007;7(5):319-27.
20. Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, Adams AP, Garcia TI, Sall AA, et al. Genome-Scale Phylogenetic Analyses of Chikungunya Virus Reveal Independent Emergences of Recent Epidemics and Various Evolutionary Rates. *J Virol.* 1 juill 2010;84(13):6497-504.
21. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLOS Pathog.* 7 déc 2007;3(12):e201.
22. Thangamani S, Higgs S, Ziegler S, Vanlandingham D, Tesh R, Wikel S. Host Immune Response to Mosquito-Transmitted Chikungunya Virus Differs from That Elicited by Needle Inoculated Virus. *PLOS ONE.* 12 août 2010;5(8):e12137.
23. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al. Characterization of Reemerging Chikungunya Virus. *PLOS Pathog.* 29 juin 2007;3(6):e89.
24. 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.
25. Gardner J, Anraku I, Le TT, Larcher T, Major L, Roques P, et al. Chikungunya Virus Arthritis in Adult Wild-Type Mice. *J Virol.* août 2010;84(16):8021-32.
26. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest.* 1 mars 2010;120(3):894-906.

27. Morrison TE, Oko L, Montgomery SA, Whitmore AC, Lotstein AR, Gunn BM, et al. A mouse model of chikungunya virus-induced musculoskeletal inflammatory disease: evidence of arthritis, tenosynovitis, myositis, and persistence. *Am J Pathol.* janv 2011;178(1):32-40.
28. Hoarau J-J, Bandjee M-CJ, Trotot PK, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. *J Immunol.* 15 mai 2010;184(10):5914-27.
29. Schilte C, Couderc T, Chretien F, Sourisseau M, Gangneux N, Guivel-Benhassine F, et al. Type I IFN controls chikungunya virus via its action on nonhematopoietic cells. *J Exp Med.* 1 févr 2010;207(2):429-42.
30. Nelemans T, Kikkert M. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses.* oct 2019;11(10):961.
31. Fros J, Pijlman G. Alphavirus Infection: Host Cell Shut-Off and Inhibition of Antiviral Responses. *Viruses.* 11 juin 2016;8(6):166.
32. Danillo Lucas Alves E, Benedito Antonio Lopes da F. Characterization of the immune response following in vitro mayaro and chikungunya viruses (Alphavirus, Togaviridae) infection of mononuclear cells. *Virus Res.* 2 sept 2018;256:166-73.
33. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoi-Mbiguino A, Leroy EM. The Acute Phase of Chikungunya Virus Infection in Humans Is Associated With Strong Innate Immunity and T CD8 Cell Activation. *J Infect Dis.* 1 juill 2011;204(1):115-23.
34. Gardner CL, Burke CW, Higgs ST, Klimstra WB, Ryman KD. 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.* 10 avr 2012;425(2):103-12.
35. Rudd PA, Wilson J, Gardner J, Larcher T, Babarit C, Le TT, et al. Interferon Response Factors 3 and 7 Protect against Chikungunya Virus Hemorrhagic Fever and Shock. *J Virol.* sept 2012;86(18):9888-98.
36. Teng T-S, Kam Y-W, Lee B, Hapuarachchi HC, Wimal A, Ng L-C, et al. A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. *J Infect Dis.* 15 juin 2015;211(12):1925-35.
37. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester G-R. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000;2(3):189-202.
38. Chow A, Her Z, Ong EKS, Chen J, Dimatatac F, Kwek DJC, et al. Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis.* 15 janv 2011;203(2):149-57.
39. Ng LFP, Chow A, Sun Y-J, Kwek DJC, Lim P-L, Dimatatac F, et al. IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PloS One.* 2009;4(1):e4261.

40. Kelvin AA, Banner D, Silvi G, Moro ML, Spataro N, Gaibani P, et al. Inflammatory cytokine expression is associated with chikungunya virus resolution and symptom severity. *PLoS Negl Trop Dis.* août 2011;5(8):e1279.
41. Chaaitanya IK, Muruganandam N, Sundaram SG, Kawalekar O, Sugunan AP, Manimunda SP, et al. Role of proinflammatory cytokines and chemokines in chronic arthropathy in CHIKV infection. *Viral Immunol.* août 2011;24(4):265-71.
42. Reddy V, Mani RS, Desai A, Ravi V. Correlation of plasma viral loads and presence of Chikungunya IgM antibodies with cytokine/chemokine levels during acute Chikungunya virus infection. *J Med Virol.* août 2014;86(8):1393-401.
43. Rodríguez-Morales AJ, Hernández-Moncada ÁM, Hoyos-Guapacha KL, Vargas-Zapata SL, Sánchez-Zapata JF, Mejia-Bernal YV, et al. Potential relationships between chikungunya and depression: Solving the puzzle with key cytokines. *Cytokine.* 1 févr 2018;102:161-2.
44. Rodríguez-Morales AJ, Mejia-Bernal YV, Meneses-Quintero OM, Gutiérrez-Segura JC. Chronic depression and post-chikungunya rheumatological diseases: Is the IL-8/CXCL8 another associated mediator? *Travel Med Infect Dis.* 1 juill 2017;18:77-8.
45. Rodriguez-Morales AJ, Hoyos-Guapacha KL, Vargas-Zapata SL, Meneses-Quintero OM, Gutiérrez-Segura JC. Would be IL-6 a missing link between chronic inflammatory rheumatism and depression after chikungunya infection? *Rheumatol Int.* 1 juill 2017;37(7):1149-51.
46. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 1 mai 2009;65(9):732-41.
47. Anfasa F, Lim SM, Fekken S, Wever R, Osterhaus ADME, Martina BEE. Characterization of antibody response in patients with acute and chronic chikungunya virus disease. *J Clin Virol.* 1 août 2019;117:68-72.
48. Pierro A, Rossini G, Gaibani P, Finarelli AC, Moro ML, Landini MP, et al. Persistence of anti-chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. *New Microbes New Infect.* 15 avr 2015;7:23-5.
49. Martins KA, Gregory MK, Valdez SM, Sprague TR, Encinales L, Pacheco N, et al. Neutralizing Antibodies from Convalescent Chikungunya Virus Patients Can Cross-Neutralize Mayaro and Una Viruses. *Am J Trop Med Hyg.* juin 2019;100(6):1541-4.
50. Chirathaworn C, Poovorawan Y, Lertmaharit S, Wuttirattanakowit N. Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection. *Asian Pac J Trop Med.* 1 août 2013;6(8):631-4.
51. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, Pal P, Oko L, Diamond MS, et al. Chronic Joint Disease Caused by Persistent Chikungunya Virus Infection Is Controlled by the Adaptive Immune Response. *J Virol.* déc 2013;87(24):13878-88.

52. Chang AY, Martins KAO, Encinales L, Reid SP, Acuña M, Encinales C, et al. Chikungunya Arthritis Mechanisms in the Americas: A Cross-Sectional Analysis of Chikungunya Arthritis Patients Twenty-Two Months After Infection Demonstrating No Detectable Viral Persistence in Synovial Fluid. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. avr 2018;70(4):585-93.
53. Poo YS, Rudd PA, Gardner J, Wilson JAC, Larcher T, Colle M-A, et al. Multiple Immune Factors Are Involved in Controlling Acute and Chronic Chikungunya Virus Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 4 déc 2014;8(12):e3354.
54. Thanapati S, Ganu M, Giri P, Kulkarni S, Sharma M, Babar P, et al. Impaired NK cell functionality and increased TNF- $\alpha$  production as biomarkers of chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 1 avr 2017;78(4):370-4.
55. Thanapati S, Ganu MA, Tripathy AS. Differential inhibitory and activating NK cell receptor levels and NK/NKT-like cell functionality in chronic and recovered stages of chikungunya. *PLOS ONE*. 28 nov 2017;12(11):e0188342.
56. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Microbiol*. juill 2010;8(7):491-500.
57. Lum F-M, Ng LFP. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. *Antiviral Res*. 1 août 2015;120:165-74.
58. Miner JJ, Aw-Yeang H-X, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Brief Report: Chikungunya viral arthritis in the United States: A mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. mai 2015;67(5):1214-20.
59. Lopes Marques CD, Ranzolin A, Cavalcanti NG, Branco Pinto Duarte AL. Arboviruses related with chronic musculoskeletal symptoms. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 août 2020;34(4):101502.
60. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. *Clin Infect Dis*. 1 juill 2007;45(1):e1-4.
61. 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.
62. Lakshmi V, Neeraja M, Subbalaxmi MVS, Parida MM, Dash PK, Santhosh SR, et al. Clinical Features and Molecular Diagnosis of Chikungunya Fever from South India. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2008;46(9):1436-42.
63. Win MK, Chow A, Dimatatac F, Go CJ, Leo YS. Chikungunya fever in Singapore: Acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. *J Clin Virol*. 1 oct 2010;49(2):111-4.

64. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. I. Clinical Features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 janv 1955;49(1):28-32.
65. 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(4):534-41.
66. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest.* 1 mars 2017;127(3):737-49.
67. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, et al. Mother-to-Child Transmission of Chikungunya Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2007;26(9):811-5.
68. Gérardin P, Sampériz S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri J-L, et al. Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis.* 17 juill 2014;8(7):e2996.
69. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect.* 1 juill 2015;45(7):243-63.
70. Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2018;70(4):484-95.
71. Prow NA, Tang B, Gardner J, Le TT, Taylor A, Poo YS, et al. Lower temperatures reduce type I interferon activity and promote alphaviral arthritis. *PLOS Pathog.* 27 déc 2017;13(12):e1006788.
72. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J.* 1 août 2013;89(1054):440-7.
73. Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther.* 9 janv 2013;15(1):R9.
74. 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.
75. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-Epidemic Chikungunya Disease on Reunion Island: Course of Rheumatic Manifestations and Associated Factors over a 15-Month Period. *PLoS Negl Trop Dis.* 10 mars 2009;3(3):e389.

76. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramírez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Research*. 4 avr 2016;5:360.
77. 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. *PLoS Negl Trop Dis*. 21 mars 2013;7(3):e2137.
78. Soumahoro M-K, Gérardin P, Boëlle P-Y, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact of Chikungunya Virus Infection on Health Status and Quality of Life: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* [Internet]. 11 nov 2009 [cité 9 mars 2021];4(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771894/>
79. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin J-P, Simon F. Morbidity and Impaired Quality of Life 30 Months After Chikungunya Infection: Comparative Cohort of Infected and Uninfected French Military Policemen in Reunion Island. *Medicine (Baltimore)*. juill 2012;91(4):212-9.
80. Vazeille M, Mousson L, Martin E, Failloux A-B. Orally Co-Infected *Aedes albopictus* from La Reunion Island, Indian Ocean, Can Deliver Both Dengue and Chikungunya Infectious Viral Particles in Their Saliva. *PLoS Negl Trop Dis*. 8 juin 2010;4(6):e706.
81. HAS. Affections psychiatriques de longue durée, Troubles anxieux graves [Internet]. 2007 juin. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves](https://www.has-sante.fr/jcms/c_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves)
82. Léon C. La dépression en France chez les 18-75 ans: résultats du Baromètre santé 2017. juin 2018;8.
83. INSEE. La dépression: un Réunionnais sur dix concerné, enquête santé à La Réunion en 2019 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5400113>
84. ORS OI. La santé mentale des Réunionnais, exploitation régionale du Baromètre santé Dom 2014 [Internet]. 2016 avr. Disponible sur: <https://www.ors-reunion.fr/la-sante-mentale-des-reunionnais-exploitation-regionale-du-barometre-sante-dom.html>
85. Lecadet J, Vidal P, Baris B. Médicaments psychotropes: consommation et pratiques de prescription en France Métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000. *Rev Med Ass Maladie*. 2003;34(4):233-48.
86. Inserm. Médicaments psychotropes: Consommations et pharmacodépendances [Internet]. Paris: Les éditions Inserm; 2012 p. 586. Report No.: XII. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/2072>
87. Beck F, Guignard R, Haxaire C. La consommation de médicaments psychotropes en France. mars 2014;(427):3.

88. Léon C. Baromètre de Santé Publique France 2017: Tentatives de suicide et pensées suicidaires chez les 18-75 ans. sept 2018;10.
89. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin Microbiol Infect.* 1 juill 2015;21(7):688-93.
90. Paixão ES, Rodrigues LC, Costa M da CN, Itaparica M, Barreto F, Gérardin P, et al. Chikungunya chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 juill 2018;112(7):301-16.
91. Ramachandran V, Malaisamy M, Ponnaiah M, Kaliaperuaml K, Vadivoo S, Gupte MD. Impact of Chikungunya on Health Related Quality of Life Chennai, South India. *PLOS ONE.* 12 déc 2012;7(12):e51519.
92. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon 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.
93. Duvignaud A, Fianu A, Bertolotti A, Jaubert J, Michault A, Poubeau P, et al. Rheumatism and chronic fatigue, the two facets of post-chikungunya disease: the TELECHIK cohort study on Reunion island. *Epidemiol Infect.* avr 2018;146(5):633-41.
94. Suhrbier A. Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2019;15(10):597-611.
95. Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Psychiatric Morbidity in Patients with Chikungunya Fever: First Report from India. *J Clin Diagn Res JCDR.* oct 2015;9(10):VC01-3.
96. Figueiredo T, Dias da Costa M, Segenreich D. Manic Episode After a Chikungunya Virus Infection in a Bipolar Patient Previously Stabilized With Valproic Acid. *J Clin Psychopharmacol.* août 2018;38(4):395-7.
97. Gormsen L, Jensen TS, Bach FW, Rosenberg R. [Pain and depression]. *Ugeskr Laeger.* 15 mai 2006;168(20):1967-9.
98. Dworkin RH, Gitlin MJ. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin J Pain.* juin 1991;7(2):79-94.
99. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic Pain, Chronic Stress and Depression: Coincidence or Consequence? *J Neuroendocrinol.* 2001;13(12):1009-23.
100. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 10 nov 2003;163(20):2433-45.
101. Alba-Delgado C, Llorca-Torralla M, Horrillo I, Ortega JE, Mico JA, Sánchez-Blázquez P, et al. Chronic Pain Leads to Concomitant Noradrenergic Impairment and Mood Disorders. *Biol Psychiatry.* 1 janv 2013;73(1):54-62.

102. Muñoz RA, McBride ME, Brnabic AJM, López CJ, Hetem LAB, Secin R, et al. Major depressive disorder in Latin America: The relationship between depression severity, painful somatic symptoms, and quality of life. *J Affect Disord.* 1 mai 2005;86(1):93-8.
103. Means-Christensen AJ, Roy-Byrne PP, Sherbourne CD, Craske MG, Stein MB. Relationships among pain, anxiety, and depression in primary care. *Depress Anxiety.* 2008;25(7):593-600.
104. Quintero L, Moreno M, Avila C, Arcaya J, Maixner W, Suarez-Roca H. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 1 nov 2000;67(3):449-58.
105. Currie SR, Wang J. More data on major depression as an antecedent risk factor for first onset of chronic back pain. *Psychol Med.* sept 2005;35(9):1275-82.
106. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anesthesiol.* oct 2007;20(5):435-9.
107. Andre J, Zeau B, Pohl M, Cesselin, Benoliel, Becker C. Involvement of Cholecystokinergic Systems in Anxiety-Induced Hyperalgesia in Male Rats: Behavioral and Biochemical Studies. *J Neurosci.* 31 août 2005;25(35):7896-904.
108. Lépine J-P, Briley M. The epidemiology of pain in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2004;19(S1):S3-7.
109. Roughan WH, Campos AI, García-Marín LM, Cuéllar-Partida G, Lupton MK, Hickie IB, et al. Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Front Psychiatry.* 2021;12:643609.
110. Moroz BT, Nuller IL, Ustimova IN, Andreev BV. [Study of pain sensitivity based on the indicators of electro-odontometry in patients with depersonalization and depressive disorders]. *Zhurnal Nevropatol Psikhiatrii Im SS Korsakova Mosc Russ* 1952. 1990;90(10):81-2.
111. Ward NG, Bloom VL, Dworkin S, Fawcett J, Narasimhachari N, Friedel RO. Psychobiological markers in coexisting pain and depression: toward a unified theory. *J Clin Psychiatry.* août 1982;43(8 Pt 2):32-41.
112. Marazziti D, Castrogiovanni P, Rossi A, Rosa C, Ghione S, Di Muro A, et al. Pain threshold is reduced in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 juill 1998;1(1):45-8.
113. Adler G, Gattaz WF. Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiatry.* 15 nov 1993;34(10):687-9.
114. Li J, Li Y, Zhang B, Shen X, Zhao H. Why depression and pain often coexist and mutually reinforce: Role of the lateral habenula. *Exp Neurol.* 1 oct 2016;284:106-13.
115. La Porta C, Bura SA, Llorente-Onaindia J, Pastor A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, et al. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain. *PAIN.* oct 2015;156(10):2001-12.

116. Burri A, Ogata S, Livshits G, Williams F. The Association between Chronic Widespread Musculoskeletal Pain, Depression and Fatigue Is Genetically Mediated. *PLOS ONE*. 24 nov 2015;10(11):e0140289.
117. Poli P, Crestani F, Salvadori C, Valenti I, Sannino C. Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. *Clin Ter*. juin 2018;169(3):e102-7.
118. Hansson M, Chotai J, Nordstöm A, Bodlund O. Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *Br J Gen Pract*. 1 sept 2009;59(566):e283-8.
119. Cameron IM, Crawford JR, Lawton K, Reid IC. Psychometric comparison of PHQ-9 and HADS for measuring depression severity in primary care. *Br J Gen Pract*. 1 janv 2008;58(546):32-6.
120. Kendrick T, Dowrick C, McBride A, Howe A, Clarke P, Maisey S, et al. Management of depression in UK general practice in relation to scores on depression severity questionnaires: analysis of medical record data. *BMJ*. 19 mars 2009;338:b750.
121. Cameron IM, Cardy A, Crawford JR, du Toit SW, Hay S, Lawton K, et al. Measuring depression severity in general practice: discriminatory performance of the PHQ-9, HADS-D, and BDI-II. *Br J Gen Pract*. juill 2011;61(588):e419-26.
122. Yue T, Li Q, Wang R, Liu Z, Guo M, Bai F, et al. Comparison of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Zung Self-Rating Anxiety/Depression Scale (SAS/SDS) in Evaluating Anxiety and Depression in Patients with Psoriatic Arthritis. *Dermatology*. 2020;236(2):170-8.
123. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-A review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. 1 janv 1997;42(1):17-41.
124. Martin Härter JB, Katrin Reuter, Katrin Gross-Hardt. Screening for anxiety, depressive and somatoform disorders in rehabilitation validity of HADS and GHQ-12 in patients with musculoskeletal disease. *Disabil Rehabil*. 1 janv 2001;23(16):737-44.
125. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 1 déc 2013;52(12):2136-48.
126. Roberge P, Doré I, Menear M, Chartrand É, Ciampi A, Duhoux A, et al. A psychometric evaluation of the French Canadian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a large primary care population. *J Affect Disord*. 1 mai 2013;147(1):171-9.
127. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *J Psychosom Res*. 1 févr 2002;52(2):69-77.

128. Sultan S, Luminet O, Hartemann A. Cognitive and anxiety symptoms in screening for clinical depression in diabetes A systematic examination of diagnostic performances of the HADS and BDI-SF. *J Affect Disord.* 1 juin 2010;123(1):332-6.
129. Lagos-Gallego M, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Segura JC, Lagos-Grisales GJ, Rodríguez-Morales AJ. Depression as acute and chronic manifestation of dengue and chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 1 août 2018;73:373.
130. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord.* 24 juill 2014;15(1):249.
131. Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med.* 14 janv 2011;9(1):5.
132. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya Infection: An Emerging Rheumatism Among Travelers Returned From Indian Ocean Islands. Report of 47 Cases. *Medicine (Baltimore).* mai 2007;86(3):123-37.
133. Fred A, Fianu A, Béral M, Guernier V, Sissoko D, Méchain M, et al. Individual and contextual risk factors for chikungunya virus infection: the SEROCHIK cross-sectional population-based study. *Epidemiol Infect.* juin 2018;146(8):1056-64.
134. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M-C, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. *Nat Rev Rheumatol.* juill 2012;8(7):420-9.
135. Suhrbier A, La Linn M. Clinical and pathologic aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2004;16(4):374-9.
136. Mylonas AD, Brown AM, Carthew TL, Purdie DM, Pandeya N, Collins LG, et al. Natural history of Ross River virus-induced epidemic polyarthritis. *Med J Aust.* 2002;177(7):356-60.
137. Gunathilaka N, Chandradasa M, Champika L, Siriwardana S, Wijesooriya L. Delayed anxiety and depressive morbidity among dengue patients in a multi-ethnic urban setting: first report from Sri Lanka. *Int J Ment Health Syst.* 2 mai 2018;12(1):20.
138. Hashmi AM, Butt Z, Idrees Z, Niazi M, Yousaf Z, Haider SF, et al. Anxiety and Depression Symptoms in Patients with Dengue Fever and Their Correlation with Symptom Severity. *Int J Psychiatry Med.* 1 oct 2012;44(3):199-210.
139. Klee AL, Maldin B, Edwin B, Poshni I, Mostashari F, Fine A, et al. Long-Term Prognosis for Clinical West Nile Virus Infection. *Emerg Infect Dis.* août 2004;10(8):1405-11.
140. Murray KO, Resnick M, Miller V. Depression after Infection with West Nile Virus1. *Emerg Infect Dis.* mars 2007;13(3):479-81.

141. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry*. 1 nov 1994;151(11):1571-83.
142. Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mai 2001;13(5):507-11.
143. Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. Severity of depression in hepatitis B and hepatitis C patients. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. oct 2012;22(10):632-4.
144. Moore M, Höfer S, McGee H, Ring L. Can the concepts of depression and quality of life be integrated using a time perspective? *Health Qual Life Outcomes*. 5 janv 2005;3(1):1.
145. Comer JS, Blanco C, Hasin DS, Liu S-M, Grant BF, Turner JB, et al. Health-related quality of life across the anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. janv 2011;72(1):43-50.
146. Bayliss M, Rendas-Baum R, White MK, Maruish M, Bjorner J, Tunis SL. Health-related quality of life (HRQL) for individuals with self-reported chronic physical and/or mental health conditions: panel survey of an adult sample in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 19 déc 2012;10(1):154.
147. Feng Y-S, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*. 1 mars 2021;30(3):647-73.
148. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
149. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry*. 16 déc 2014;14(1):354.
150. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 1 août 2003;1(1):29.
151. Friedman S, Samuelian J-C, Lancrenon S, Even C, Chiarelli P. Three-dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a large French primary care population suffering from major depression. *Psychiatry Res*. 30 nov 2001;104(3):247-57.
152. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry*. 14 déc 2005;5(1):46.
153. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. mars 1977;33(1):159-74.
154. Vach W. The dependence of Cohen's kappa on the prevalence does not matter. *J Clin Epidemiol*. 1 juill 2005;58(7):655-61.

155. Danel T, Vilain J, Roelandt JL, Salleron J, Vaiva G, Amarie A, et al. Risque suicidaire et tentative de suicide en Nord-Pas de Calais. Enseignements de l'enquête santé mentale en population générale. *L'Encéphale*. 1 janv 2010;36(3, Supplement 1):39-57.
156. Baldessarini RJ, Tondo L. Suicidal Risks in 12 DSM-5 Psychiatric Disorders. *J Affect Disord*. 15 juin 2020;271:66-73.
157. Zhang J, Yu KF. What's the Relative Risk? A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. *JAMA*. 18 nov 1998;280(19):1690-1.
158. Smit RAJ, Trompet S, Dekkers OM, Jukema JW, le Cessie S. Survival Bias in Mendelian Randomization Studies: A Threat to Causal Inference. *Epidemiology*. nov 2019;30(6):813-6.
159. Mayeda ER, Filshtein TJ, Tripodis Y, Glymour MM, Gross AL. Does selective survival before study enrolment attenuate estimated effects of education on rate of cognitive decline in older adults? A simulation approach for quantifying survival bias in life course epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1 oct 2018;47(5):1507-17.
160. Konttinen H, Haukkala A, Uutela A. Comparing sense of coherence, depressive symptoms and anxiety, and their relationships with health in a population-based study. *Soc Sci Med*. 1 juin 2008;66(12):2401-12.
161. Hajek A, König H-H. Prevalence and Correlates of Individuals Screening Positive for Depression and Anxiety on the PHQ-4 in the German General Population: Findings from the Nationally Representative German Socio-Economic Panel (GSOEP). *Int J Environ Res Public Health*. janv 2020;17(21):7865.
162. Troubles anxieux [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/troubles-anxieux>
163. O'Leary D, Costello F, Gormley N, Webb M. Remission onset and relapse in depression: An 18-month prospective study of course for 100 first admission patients. *J Affect Disord*. 1 janv 2000;57(1):159-71.
164. An MH, Park SS, You SC, Park RW, Park B, Woo HK, et al. Depressive Symptom Network Associated With Comorbid Anxiety in Late-Life Depression. *Front Psychiatry*. 2019;10:856.
165. Coelho CM, Gonçalves-Bradley D, Zsido AN. Who worries about specific phobias? – A population-based study of risk factors. *J Psychiatr Res*. 1 juill 2020;126:67-72.
166. Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *Presse Médicale*. 1 avr 2019;48(4):365-75.
167. De Vlieger P, Crombez G, Eccleston C. Worrying about chronic pain. An examination of worry and problem solving in adults who identify as chronic pain sufferers. *PAIN*. janv 2006;120(1-2):138-44.

168. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2071>
169. Martins H, Santos C, Ribas V. Depression, Anxiety, and Hopelessness in Patients with Chikungunya Fever in Brazil. *J Neuroinfectious Dis.* 1 janv 2016;07(04):1000236.
170. Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Trujillo-Hernández B, Guzmán-Esquível J, Higareda-Almaraz E, Higareda-Almaraz MA, et al. Persistent Arthralgia and Related Risks Factors: A Cohort Study at 12 Months from Laboratory-Confirmed Chikungunya Infection. *Arch Med Res.* 1 janv 2018;49(1):65-73.
171. Rodriguez-Morales AJ, Ocampo-Serna S, Meneses-Quintero OM, Hoyos-Guapacha KL, Botero-Castaño G, Gutiérrez-Segura JC, et al. Depression and anxiety screening using Zung Self-Rating Scales (SDS/SAS) among patients with post-Chikungunya chronic inflammatory rheumatism: a comparative study of a 2-year follow-up cohort in La Virginia, Risaralda, Colombia. *Int J Infect Dis.* 1 août 2018;73:197.
172. Ninla-aesong P, Mitarnun W, Noipha K. Long-Term Persistence of Chikungunya Virus-Associated Manifestations and Anti-Chikungunya Virus Antibody in Southern Thailand: 5 Years After an Outbreak in 2008–2009. *Viral Immunol.* 1 mars 2020;33(2):86-93.
173. Becker C, Zeau B, Rivat C, Blugeot A, Hamon M, Benoliel J-J. Repeated social defeat-induced depression-like behavioral and biological alterations in rats: involvement of cholecystokinin. *Mol Psychiatry.* déc 2008;13(12):1079-92.
174. Becker C, Zeau B, Benoliel J-J. Dépression, anxiété et douleurs : de nouvelles cibles thérapeutiques ? *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 1 juin 2007;8(3):152-7.
175. Feingold D, Brill S, Goor-Aryeh I, Delayahu Y, Lev-Ran S. Depression and anxiety among chronic pain patients receiving prescription opioids and medical marijuana. *J Affect Disord.* 15 août 2017;218:1-7.
176. O'Reilly A. La dépression et l'anxiété dans la douleur chronique : une revue de travaux. *J Thérapie Comport Cogn.* 1 nov 2011;21(4):126-31.
177. Sepúlveda-Delgado J, Vera-Lastra OL, Trujillo-Murillo K, Canseco-Ávila LM, Sánchez-González RA, Gómez-Cruz O, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. *Clin Rheumatol.* 1 mars 2017;36(3):695-9.
178. Zhang C, Wu Z, Zhao G, Wang F, Fang Y. Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder. *Sci Rep.* 9 août 2016;6(1):31264.
179. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, Andrade NQ de, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(5):373-87.
180. Tucker P, Pfefferbaum B, Nitiéma P, Khan Q, Aggarwal R, Walling EE. Possible link of Interleukin-6 and Interleukin-2 with psychiatric diagnosis, ethnicity, disaster or BMI. *Cytokine.* 1 août 2017;96:247-52.

181. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress*. 1 oct 2016;4:15-22.
182. Farias LABG, Pires Neto RDJ, Campos EDM. Chikungunya fever and mental illness: a poorly understood relationship needing additional study. *Arch Clin Psychiatry São Paulo*. août 2019;46(4):113-113.
183. Dépression : Un futur médicament enfin efficace ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/depression-futur-medicament-enfin-efficace/>
184. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol*. mai 2018;28(3):e1978.

## 7 SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des 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 les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui 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.”

## **8 ANNEXES**

### **8.1 Annexe 1 : cahier d'observation de l'étude CHIKGENE**



Facteurs génétiques et déterminisme immunologique



des conséquences persistantes de la fièvre Chikungunya :  
étude d'association génome-entier  
CHIKGENE

Version 4.0 du 02/08/2018

Numéro identifiant
I I I-I I I-I I I I
Fiche adresse (si participant SEROCHIK)
I I I I I
Si conjoint, cochez la case suivante:
I I

Gestionnaire :

**Centre Hospitalier Universitaire**

Site du Groupe Hospitalier Sud Réunion

97 448 Saint Pierre cedex – La Réunion

France

Investigateur principal (recherche monocentrique) :

**Dr Patrick GÉRARDIN,**

**Centre d'Investigation Clinique – Épidémiologie Clinique de La Réunion**

Centre Hospitalier Universitaire – Site du Groupe Hospitalier Sud Réunion

97 448 Saint Pierre cedex – La Réunion

France

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

**Dr Catherine MARIMOUTOU,**

**Centre d'Investigation Clinique – Épidémiologie Clinique de La Réunion**

Centre Hospitalier Universitaire – Site du Groupe Hospitalier Sud Réunion

97 448 Saint Pierre cedex – La Réunion

France

### **CRITERES D'INCLUSION**

- Sujet de l'enquête de séroprévalence de 2006, ou voisin habitant le même quartier susceptible de confirmer un statut d'exposition
- Statut d'exposition établi par sérologie IgG spécifique, prélevée entre le 1<sup>er</sup> mars 2005 et le 31 décembre 2006.
- Affilié à une régime de sécurité sociale.
- Age  $\geq$  18 ans et  $\leq$  75 ans au moment de l'inclusion dans l'étude CHIKGene.
- Ascendants de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré paternels et maternels (parents et grands parents) moins 3 générations de la famille présentes dans l'île (grand-parents nés sur l'île de la Réunion)
- Capable de cracher

Critères satisfaits :  oui /  non

### **CRITERES DE NON INCLUSION**

- Statut d'exposition inconnu.
- Absence de couverture sociale.
- Age  $<$  18 ans et  $>$  75 ans.
  - Incapacité physique de cracher
  - Femme enceinte
  - Personne protégée (tutelle ou curatelle)

Si critères d'inclusion non satisfaits, indiquer en clair le(s) critère(s) d'exclusion (entourer d'un cercle)

## QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE 1ER APPEL

Date du 1<sup>er</sup> appel (jj/mm/aaaa) : I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

« Bonjour Madame / Monsieur,

Je suis Sylvaine Porcherat / Corinne Mussard et je travaille pour le centre de recherche du centre hospitalier universitaire de la Réunion.

Êtes-vous M / Mme ..... née le jj/mm/aaaa ?

Sexe :  homme /  femme

Date de naissance (mm/aaaa) : I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

Je vous téléphone aujourd'hui pour vous proposer de participer à une étude qui s'intéresse à l'origine génétique des douleurs et de la qualité de vie.

Nous avons utilisé le numéro de téléphone que vous nous aviez donné lors d'une précédente étude à laquelle vous avez participé il y a quelques années.

Une nouvelle étude est aujourd'hui réalisée. 600 personnes vont être interrogées par téléphone sur leur état de santé, puis invitées à se rendre à une consultation pour un prélèvement salivaire et une prise de sang– Le remplissage des questionnaires téléphoniques vous prendra environ 20 minutes et aura lieu le jour et l'heure de votre choix. La consultation ouvrira droit à indemnisation

Vous pouvez participer à cette étude si vous le souhaitez mais vous avez également le droit de refuser.

Toutes les données recueillies seront anonymes. Votre nom n'apparaîtra pas sur les questionnaires auxquels vous allez répondre.

Patient informé :  oui /  non

Acceptez-vous de participer ?  oui /  non

Si non, Pouvez-vous me dire pourquoi ? .....

Vos parents et grands-parents sont-ils natifs de l'île de la Réunion ?  oui /  non

Savez-vous si un ou +ieurs parents ont été contacté(s) pour participer à cette étude ?  oui /  non

Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé et vous souhaite une bonne journée.

Si oui : Vous allez recevoir une notice d'information par la poste – pouvez-vous me confirmer que votre adresse est « ..... » ?

Pouvons-nous convenir d'un rendez-vous pour remplir le questionnaire ?

jj/mm/aaaa : I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I\_I\_I\_I                      HH : mm : I\_I\_I:I\_I\_I\_I

*(garder un minimum de 5 jours pour réception de la lettre d'information)*

Nous vous demanderons notamment les médicaments que vous prenez actuellement, Pensez à avoir près de vous une ordonnance ou les boites de médicaments.

Remarque (champ libre et non obligatoire pour précisions):.....

## QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE 2EME APPEL

Date du 2<sup>ème</sup> appel (jj/mm/aaaa) : I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I\_I\_I\_I

Bonjour,

Je suis Sylvaine Porcherat / Corinne Mussard et je travaille pour le centre de recherche du centre hospitalier universitaire de la Réunion.

Êtes-vous bien M Mme ..... née le jj/mm/aaaa ?

Je vous rappelle aujourd'hui comme prévu pour vous poser des questions sur votre santé.

Acceptez-vous toujours de participer ?  oui /  non

Si non, Pouvez-vous me dire pourquoi ? .....

Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé et vous souhaite une bonne journée.

Avez-vous des questions avant que nous commencions ?  oui /  non

Si oui :  l'enquêtrice a pu répondre aux questions

l'enquêtrice n'a pas pu répondre à toutes les questions

Uniquement si l'enquêtrice n'a pas pu répondre à toutes les questions :

Souhaitez-vous que le Dr Gérardin en charge de l'étude vous appelle ?  oui /  non

## SF12

**Nous allons commencer.**

Les questions qui suivent portent sur  **votre santé, telle que vous la ressentez**. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours et de savoir dans quelle mesure vous pouvez accomplir vos activités courantes.

Certaines questions **peuvent se ressembler mais elles sont toutes différentes**. Prenez le temps d'écouter attentivement et de répondre à chaque question en **choisissant la proposition qui correspond le mieux**.

### 1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est:

Excellente	Très Bonne	Bonne	Médiocre	Mauvaise
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

### 2. Les questions suivantes portent sur les activités que vous pourriez avoir à faire au cours d'une journée normale. Votre état de santé actuel vous limite-t-il dans ces activités? Si oui, dans quelle mesure?

	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Dans les activités modérées telles que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer à la pétanque.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Pour monter plusieurs étages par l'escalier	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

### 3. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos autres activités quotidiennes à cause de votre état de santé physique ?

	Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
a. Avez-vous fait moins de choses que ce que vous auriez souhaité?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**4. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos autres activités quotidiennes à cause de votre état émotionnel (comme le fait de vous sentir déprimé(e) ou anxieux(se))?**

	Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
a. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez voulu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
b. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

**5. Au cours des quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques?**

Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

**6. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?**

En permanence	Une bonne partie du temps	De temps en temps	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

**7. Ces questions portent sur les quatre dernières semaines. Pour chacune des questions suivantes, donnez la réponse qui s'approche le plus de la façon dont vous vous êtes senti(e). Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois:**

	Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
a. Vous êtes-vous senti(e) calme et détendu(e)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
b. Vous êtes-vous senti(e) débordant(e) d'énergie?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
c. Vous êtes-vous senti(e) triste et abattu(e)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

Les 5 questions qui suivent sont simples et courtes et portent sur votre santé **AUJOURD'HUI**. Rappelez-vous également qu'il n'y a **pas de bonnes ou de mauvaises réponses**. Nous cherchons uniquement à obtenir votre opinion personnelle.

Pour chaque question, vous avez le choix entre cinq réponses. Merci de me dire laquelle de ces réponses décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

**Ne choisissez pas plus d'une seule réponse pour chaque question.**

J'aimerais tout d'abord vous poser des questions sur votre mobilité. Diriez-vous que :

1. Vous n'avez aucun problème pour vous déplacer à pied ?
2. Vous avez des problèmes légers pour vous déplacer à pied ?
3. Vous avez des problèmes modérés pour vous déplacer à pied ?
4. Vous avez des problèmes sévères pour vous déplacer à pied ?
5. Vous êtes incapable de vous déplacer à pied ?

À présent, j'aimerais vous poser des questions sur votre capacité à prendre soin de vous. Diriez-vous que :

1. Vous n'avez aucun problème pour vous laver ou vous habiller tout(e) seul(e) ?
2. Vous avez des problèmes légers pour vous laver ou vous habiller tout(e) seul(e) ?
3. Vous avez des problèmes modérés pour vous laver ou vous habiller tout(e) seul(e) ?
4. Vous avez des problèmes sévères pour vous laver ou vous habiller tout(e) seul(e) ?
5. Vous êtes incapable de vous laver ou de vous habiller tout(e) seul(e) ?

À présent, j'aimerais vous poser des questions sur vos activités courantes, par exemple votre travail, vos études, les travaux domestiques, les activités familiales ou les loisirs. Diriez-vous que :

1. Vous n'avez aucun problème pour accomplir vos activités courantes ?
2. Vous avez des problèmes légers pour accomplir vos activités courantes ?
3. Vous avez des problèmes modérés pour accomplir vos activités courantes ?
4. Vous avez des problèmes sévères pour accomplir vos activités courantes ?
5. Vous êtes incapable d'accomplir vos activités courantes ?

À présent, j'aimerais vous poser des questions sur les douleurs ou la gêne. Diriez-vous que :

1. Vous n'avez ni douleur ni gêne ?
2. Vous avez des douleurs ou une gêne légère(s) ?
3. Vous avez des douleurs ou une gêne modérée(s) ?
4. Vous avez des douleurs ou une gêne sévère(s) ?
5. Vous avez des douleurs ou une gêne extrême(s) ?

Enfin, j'aimerais vous poser des questions sur l'anxiété ou la dépression. Diriez-vous que :

1. Vous n'êtes ni anxieux(se) ni déprimé(e) ?
2. Vous êtes légèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ?
3. Vous êtes modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ?
4. Vous êtes sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ?
5. Vous êtes extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ?

Je vais maintenant vous demander d'évaluer votre santé aujourd'hui sur une échelle graduée.

Imaginez une échelle graduée, comme celle d'un thermomètre. Est-ce que vous y arrivez ?

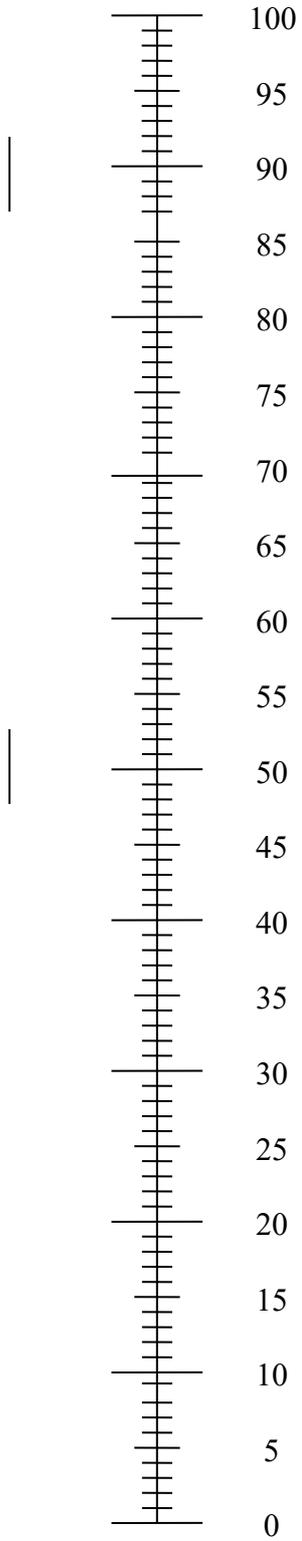
Tout en haut de l'échelle graduée se trouve le chiffre 100 (cent) qui correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer et tout en bas se trouve le chiffre 0 (zéro) qui correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

J'aimerais à présent que vous me disiez à quel niveau sur cette échelle graduée se trouverait votre santé aujourd'hui (entre 0 et 100).

La meilleure  
santé que vous  
puissiez imaginer

Niveau :

/ 100



La pire santé  
que vous  
puissiez imaginer

## Questionnaire clinique de l'enquêtrice

Pour finir cet entretien, je vais vous poser quelques questions sur les soucis de santé que vous avez ou avez eues.

**Au cours du dernier mois, avez – vous ressenti :**

**Des douleurs musculaires ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	--	---------------------------------

**Des douleurs articulaires ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	--	---------------------------------

**Si oui, était-ce au niveau :**

Des mains, poignets, coudes, genoux, chevilles, pieds ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
De la colonne vertébrale, du bassin, des épaules, ou des hanches ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas

**Au cours du dernier mois, avez – vous présenté un ou des gonflement(s) articulaire(s) douloureux ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	--	---------------------------------

**Au cours du dernier mois, vous êtes-vous senti fatigué :**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	--	---------------------------------

**Au cours du dernier mois, avez-vous eu des maux de tête ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	--	---------------------------------

**Au cours du dernier mois, avez-vous eu des difficultés à dormir ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	---	---------------------------------

**Au cours du dernier mois, avez-vous eu des difficultés à vous rappeler certaines choses ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	---	---------------------------------

**Au cours du dernier mois, avez-vous eu des difficultés à vous concentrer ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	---	---------------------------------

**Au cours du dernier mois, avez-vous eu des sautes d'humeur / une humeur changeante ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	---	---------------------------------

**Au cours du dernier mois, vous êtes-vous senti déprimé, sans gout à rien ?**

<input type="checkbox"/> Toujours	<input type="checkbox"/> Souvent (au moins 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Parfois (moins de 7 jours/mois)	<input type="checkbox"/> Jamais
-----------------------------------	---	---	---------------------------------

**Au cours des 6 derniers mois avez-vous consulté un médecin spécialiste (médecin autre que votre médecin traitant) pour un des symptômes évoqués à l'instant ?**

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

**Avez-vous consulté :**

Un rhumatologue ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
Un neurologue?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
Un Kiné/ostéopathe ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
Autre ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
Si autre, lequel ? .....			

Les deux questions suivantes concernent vos traitements, préférerez-vous vous les faire poser par le médecin lors de votre passage à l'hôpital. Si, oui, pensez à vos munir de vos ordonnances et des résultats de vos divers examens.

**Prenez-vous actuellement des médicaments ?**

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

**Si oui, Quel(s) médicament(s) prenez-vous ?**

1 :.....	2 :.....	3 :.....
4 :.....	5 :.....	6 :.....
7 :.....	8 :.....	9 :.....

**Au cours des 10 dernières années, avez-vous développé :**

**Un diabète ?**

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

Si oui, quand ?

<input type="checkbox"/> moins d'1 an	<input type="checkbox"/> entre 1 et 5 ans	<input type="checkbox"/> plus de 5 ans
---------------------------------------	---	--

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
------------------------------	------------------------------

Pouvez-vous préciser la date du diagnostic ?

Si oui :    I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I

**Au cours des 10 dernières années, avez-vous développé une maladie du cœur ou des vaisseaux (infarctus, accident vasculaire cérébral.....)?**

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

Si oui, quand ?

<input type="checkbox"/> moins d'1 an	<input type="checkbox"/> entre 1 et 5 ans	<input type="checkbox"/> plus de 5 ans
---------------------------------------	---	--

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
------------------------------	------------------------------

Pouvez-vous préciser la date du diagnostic ?

Si oui :    I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I

**Au cours des 10 dernières années, avez-vous développé des rhumatismes, de l'arthrose ?**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
--------------------------	------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

Si oui, quand ?

<input type="checkbox"/> moins d'1 an	<input type="checkbox"/> entre 1 et 5 ans	<input type="checkbox"/> plus de 5 ans
---------------------------------------	---	--

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
------------------------------	------------------------------

Pouvez-vous préciser la date du diagnostic ?

Si oui :    I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I

**Au cours des 10 dernières années, avez-vous développé un cancer ?**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
--------------------------	------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

Si oui, quand ?

<input type="checkbox"/> moins d'1 an	<input type="checkbox"/> entre 1 et 5 ans	<input type="checkbox"/> plus de 5 ans
---------------------------------------	---	--

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
------------------------------	------------------------------

Pouvez-vous préciser la date du diagnostic ?

Si oui :    I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I

**Au cours des 10 dernières années, avez-vous développé une autre maladie ?**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
--------------------------	------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

.....
.....

Si oui, quoi ?

<input type="checkbox"/> moins d'1 an	<input type="checkbox"/> entre 1 et 5 ans	<input type="checkbox"/> plus de 5 ans
---------------------------------------	---	--

Si oui, quand ?

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
------------------------------	------------------------------

Pouvez-vous préciser la date du diagnostic ?

Si oui :    I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I

Vous allez être convoqué(e) en consultation au CHU au cours du prochain mois : pouvez-vous m'indiquer vos préférences parmi les dates suivantes :

**Dates possibles de rendez-vous pour le questionnaire médecin et la prise de sang**

jj/mm/aaaa: I \_ I \_ / I \_ I \_ / I \_ I \_ I \_ I \_ I a.m  p.m       jj/mm/aaaa: I \_ I \_ / I \_ I \_ / I \_ I \_ I \_ I \_ I a.m  p.m

jj/mm/aaaa: I \_ I \_ / I \_ I \_ / I \_ I \_ I \_ I \_ I .a.m  p.m       jj/mm/aaaa: I \_ I \_ / I \_ I \_ / I \_ I \_ I \_ I \_ I a.m  p.m

**Lorsque vous viendrez au CHU, il est impératif de ne pas avoir fumé ou maché de chewing-gum depuis au moins une heure avant votre arrivée à la consultation médicale.**

**Merci d'avoir pris le temps de répondre à nos questions.**

**Fin d'enquête téléphonique**

**Le questionnaire SF 12 a été entièrement rempli :**

oui, complètement  oui, partiellement  non

Si oui, date de remplissage (jj/mm/aaaa) : I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I\_I\_I

Si partiellement ou non, pourquoi : .....

**Le questionnaire EQ5D a été entièrement rempli :**

oui, complètement  oui, partiellement  non

Si oui, date de remplissage (jj/mm/aaaa) : I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I\_I\_I

Si partiellement ou non, pourquoi : .....

**Le questionnaire clinique a été entièrement rempli :**

oui, complètement  oui, partiellement  non

Si oui, date de remplissage (jj/mm/aaaa) : I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I\_I\_I

Si partiellement ou non, pourquoi : .....

**L'entretien a pu être conduit jusqu'au bout :**  oui /  non

Si non, pourquoi : .....

Remarque (champ libre et non obligatoire pour précisions):.....

**Le participant accepte de rencontrer le médecin en consultation dédiée :**  oui /  non

**Le participant accepte de cracher pour recueillir son ADN salivaire :**  oui /  non

**Le participant accepte la prise de sang pour recueillir ses globules blancs :**  oui /  non

**Le participant souhaite être recontacté par le médecin pour info complémentaire:**  oui /  non

**CRITERES D'INCLUSION**

- Sujet de l'enquête de séroprévalence ou voisin habitant le même quartier susceptible de confirmer un statut d'exposition
- Statut d'exposition établi par sérologie IgG spécifique, prélevée entre le 1<sup>er</sup> mars 2005 et le 31 décembre 2006.
- Affilié à une régime de sécurité sociale.
- Age  $\geq$  18 ans et  $\leq$  75 ans au moment de l'inclusion dans l'étude CHIKGene.
- Ascendants de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré paternels et maternels (parents et grands parents) moins 3 générations de la famille présentes dans l'île (grand-parents nés sur l'île de la Réunion)
- Capable de cracher

Critères satisfaits :  oui /  non

## CRITERES DE NON INCLUSION

- Statut d'exposition inconnu.
- Absence de couverture sociale.
- Age < 18 ans et > 75 ans.
  - Incapacité physique de cracher
  - Femme enceinte
  - Personne protégée (tutelle ou curatelle)

Si critères d'inclusion non satisfaits, indiquer en clair le(s) critère(s) d'exclusion (entourer d'un cercle)

## CARACTERISATION NOSOLOGIQUE DES DOULEURS A EVALUER

Le rhumatisme chikungunya a été défini par la présence de douleurs musculosquelettiques d'une durée supérieure à 6 mois, de topographie permanente et additive (on parle de monoarthralgie si une seule articulation atteinte, oligoarthralgies si 2 ou 3 articulations atteintes, polyarthralgies si 4 et plus articulations atteintes) aux différents temps d'enquêtes.

La fatigue chronique idiopathique a été définie par la présence d'une asthénie prolongée d'une durée supérieure à 6 mois, en l'absence de la totalité des 4 critères simplifiés définissant le proxy du syndrome de fatigue chronique

La définition approchée (proxy) du syndrome de fatigue chronique correspond à une asthénie prolongée d'une durée supérieure à 6 mois, associée aux 4 critères suivants, nécessairement satisfaits : douleurs musculosquelettiques, troubles du sommeil, une perte de mémoire ou des difficultés à se concentrer (troubles de l'attention), nouveaux maux de tête (< 1 mois)

Les douleurs musculosquelettiques sont des myalgies, ou des douleurs articulaires diverses d'une durée supérieure à 6 mois de topographie erratique et fluctuante.

Les troubles anxio-dépressifs ont été définis par la présence d'un sentiment de dépression ou des troubles de l'humeur pendant une durée supérieure à 6 mois.

Comme indiqués ci-après les questionnaires à administrer servent à préciser ces douleurs et à mesurer leur impact fonctionnel

Fatigue et dépression s'accompagnent de douleur morale.

## QUESTIONNAIRE MEDICAL (face en face)

Ce questionnaire est à remplir par le médecin en face à face lors de la consultation médicale relative à la visite d'inclusion (prélèvement salivaire et prise de sang). Il comprend une série de cinq échelles, deux systématiques, trois orientées selon le type de douleur :

- L'**échelle QCD** (questionnaire concis pour la douleur) est la version française du BPI (Brief Pain Inventory), qui est recommandée par l'HAS (Haute Autorité de Santé) pour caractériser la douleur chronique. Cette échelle est à mesurer chez tous les sujets rapportant une douleur chronique (> 3 mois), quelle qu'en soit l'origine, à l'exception des maux de tête et des rages de dents.
- L'**échelle DN4** est un questionnaire destiné à identifier les douleurs d'origine neurogène ou neuropathique. Il est de fait applicable à tous les sujets rapportant une douleur chronique (> 3 mois).
- Le questionnaire **EMIR** est l'adaption française de l'AIMS2-SF (Arthritis Impact Measurement Scale Short Form 2) qui est une échelle visant à évaluer l'impact fonctionnel de la polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde étant une maladie touchant plusieurs articulations (on parle de monoarthrite pour une seule articulation touchée, d'oligo-arthrite pour 2 à 3 articulations touchées, de polyarthrite pour 4 et plus articulations touchées). Il n'est de fait à proposer que pour les sujets rapportant des douleurs articulaires chroniques (> 3 mois) sur au moins 4 articulations (ou moins de 4 avec une nouvelle localisation récente pour laquelle la durée est inférieure à 3 mois). Le questionnaire EMIR a été complété d'un schéma corporel situant les articulations douloureuses et les articulations gonflées, ce qui permettra de calculer à posteriori le **DAS28**, score de référence pour mesurer l'activité de la polyarthrite rhumatoïde.
- La version française du questionnaire **MFIS-5** est une version simplifiée à 5 items du MFIS (modified Fatigue Impact Scale), elle-même version simplifiée à 21 items du FIS (Fatigue Impact Scale), échelle de fatigue à 40 items. Le MFIS a été validé dans diverses pathologies dont la sclérose en plaques et le syndrome de fatigue chronique et il existe une excellente corrélation entre le MFIS-5 et le MFIS. Il n'est de fait à proposer qu'aux sujets rapportant une fatigabilité chronique (> 3 mois), accompagnée d'au moins deux des quatre autres critères du syndrome de fatigue chronique simplifié (douleurs musculaires et articulaires, céphalées, difficultés à dormir, difficultés à se rappeler les choses ou difficultés à se concentrer).
- L'**échelle EHAD** est la version française de l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) qui est une échelle visant à mesurer les troubles anxio-dépressifs). Développée à l'hôpital, cette échelle a été validée en ambulatoire, dans de nombreuses études. Elle n'est à proposer qu'aux sujets rapportant des sautes d'humeur ou une humeur changeante, se sentant déprimé ou n'ayant goût à rien, ou présentant une fatigue chronique, telle que définie ci-dessus.

**Toutes ces échelles sont libres de droits.**

**Tous les items sont à cocher par le médecin, ne laisser aucune case vide, même pour les réponses négatives**

Date de la consultation jj/mm/aaaa : I\_I\_I/I\_I\_I/I\_I\_I\_I\_I

« Bonjour Madame / Monsieur,

Je suis le Dr Patrick Gérardin / Dr Eric Doussiet et je travaille pour le centre de recherche du centre hospitalier universitaire de la Réunion.

Je vous remercie d'avoir participé à notre étude et d'être venu jusqu'à nous.

Présentez-vous des douleurs ou une fatigue chronique (> 3 mois) ?  oui  non, ou ne sait pas

## Questionnaire Concis de la Douleur (pour tous les sujets douloureux)

**1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents) : au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières »**

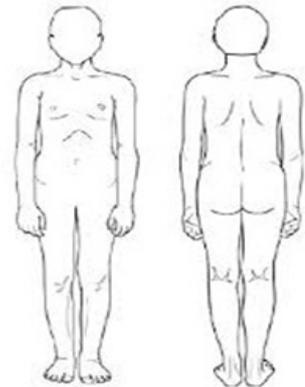
1. Oui

0. Non

Si vous avez répondu « non » à la première question et que vous ne vous sentez pas fatigué, anxieux ou déprimé, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes ni aux questionnaires suivants.

**2. Entourer d'un cercle vos zones douloureuses**

Zone 1 : tête / visage/cou	Face antérieure <input type="checkbox"/>
	Face postérieure <input type="checkbox"/>
Zone 2 : thorax/abdomen, pelvis, organes génitaux	Face antérieure <input type="checkbox"/>
	Face postérieure <input type="checkbox"/>
Zone 3 : bras/avant-bras	Face antérieure <input type="checkbox"/>
	Face postérieure <input type="checkbox"/>
Zone 4 : main	Face antérieure <input type="checkbox"/>
	Face postérieure <input type="checkbox"/>
Zone 5 : membre inférieur (cuisse/jambe/pied)	Face antérieure <input type="checkbox"/>
	Face postérieure <input type="checkbox"/>



**3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les 24 premières heures.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur			Douleur la plus horrible possible que vous puissiez imaginer							

**4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit la douleur la plus faible que vous ayez ressenties pendant les 24 premières heures.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur			Douleur la plus horrible possible que vous puissiez imaginer							

**5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur			Douleur la plus horrible possible que vous puissiez imaginer							

**6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Pas de douleur				Douleur la plus horrible possible que vous puissiez imaginer						
Prenez-vous actuellement des médicaments ?							<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas		

**Quels traitements suivez-vous ou quels médicament prenez-vous contre la douleur ?**

1 :.....	2 :.....	3 :.....
4 :.....	5 :.....	6 :.....

**7. Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou médicaments que vous prenez vous ont-ils apportés? Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue?**

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Pas d'amélioration				Amélioration complète						

**8. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :**

**A. Activité générale**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne me gêne pas				Gêne complètement						

**B. Humeur**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne me gêne pas				Gêne complètement						

**C. Capacité à marcher**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne me gêne pas											Gêne complètement

**D. Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne me gêne pas											Gêne complètement

**E. Relation avec les autres**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne me gêne pas											Gêne complètement

**F. Sommeil**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne me gêne pas											Gêne complètement

**F. Goût de vivre**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne me gêne pas											Gêne complètement

## Questionnaire DN4 (pour tous les sujets douloureux)

### 1. La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 2. La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 3. La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 4. La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>OUI = 1 point    NON = 0 point</b> <b>= 0 point</b>	<b>NON</b>	<b>Score total du patient / 10 :</b>

## Questionnaire EMIR (pour les sujets avec des douleurs polyarticulaires)

En raison des douleurs articulaires, au cours des 4 dernières semaines :

**1. Avez-vous été physiquement capable de conduire en voiture ou d'utiliser les transports en commun ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**2. Etes-vous resté(e) assis ou couché(e) presque toute la journée ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**3. Avez-vous eu des difficultés à faire certaines activités physiques intenses telles que courir, soulever des objets lourds ou faire du sport ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**4. Avez-vous eu des difficultés à marcher plusieurs centaines de mètres ou monter plusieurs étages ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**5. Pour marcher, avez eu besoin de l'aide de quelqu'un ou d'une canne, de béquilles ou d'un appareillage ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**6. Avez-vous été capable d'écrire facilement avec un stylo ou un crayon ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**7. Avez-vous été capable de boutonner facilement des vêtements ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**8. Avez-vous été capable de tourner facilement une clé dans une serrure ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**9. Avez-vous été capable de peigner facilement ou brosser vos cheveux ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**10. Avez-vous été capable d'atteindre facilement des étagères situées au-dessus de votre tête ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**11. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous habiller ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**12. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous mettre au lit ou en sortir ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**13. Avez-vous eu de fortes douleurs articulaires ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**14. Votre raideur matinale a-t-elle duré plus d'une heure après votre réveil ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**15. Vos douleurs vous ont-elles gêné(e) pour dormir ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**16. Vous êtes-vous senti tendu(e) ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**17. Avez-vous été gêné(e) par votre nervosité ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**18. Vous- êtes vous senti(e) peu imagitatif (ve) ou la tête vide d'idées ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**19. Avez-vous pris plaisir à vos occupations ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**20. Avez-vous eu le sentiment que vous étiez une charge, un fardeau pour les autres ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**21. Vous êtes-vous réuni avec des amis ou des proches ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**22. Avez-vous passé un moment au téléphone avec des amis ou des proches ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**23. Avez-vous assisté à une réunion organisée par une association sportive, politique, religieuse, etc... ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**24. Avez-vous pensé que votre famille ou vos amis étaient attentifs à vos besoins?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

Exercez-vous un travail rémunéré, un travail ménager ou un travail scolaire (études):  oui /  non

*Répondez aux questions suivantes si vous avez exercé un travail rémunéré, un travail ménager ou un travail scolaire :*

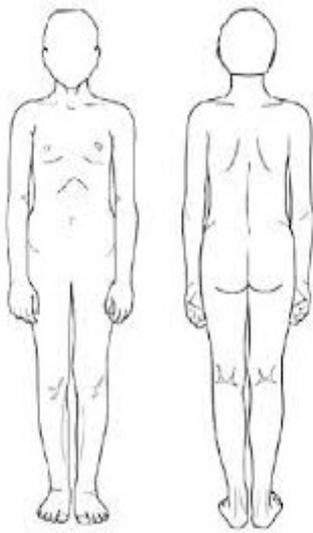
**25. Avez-vous été dans l'incapacité de faire un travail rémunéré, un travail ménager ou un travail scolaire ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

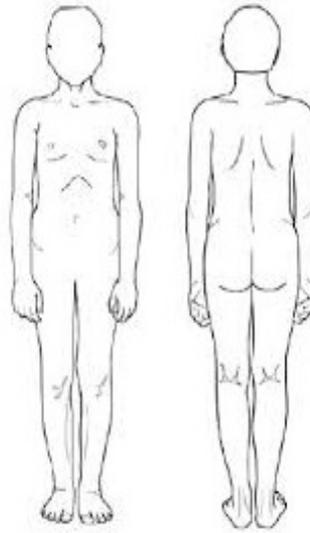
**26. Les jours où vous avez-vous travaillé, avez-vous été obligé(e) de changer de façon de travailler ?**

Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>				

**Entourer d'un cercle les articulations douloureuses (à gauche), ou gonflés (à droite)**



nombre : |\_|\_|



nombre : |\_|\_|

**Questionnaire MFIS-5 (pour les sujets présentant des signes de fatigue)**

En raison de ma fatigue, au cours des 4 dernières semaines :

**1. J'ai été moins attentif(ve) à ce qui se passait autour de moi.**

C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
_____	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/>				

**9. J'ai eu des difficultés à prévoir des activités de peur de ne pouvoir les réaliser.**

C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
_____	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/>				

**10. J'ai été maladroit(e) ou moins précis(e) dans mes mouvements.**

		C'est ni vrai		
	C'est plutôt vrai		C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
C'est tout à fait vrai		ni faux		
<input type="checkbox"/>				

**17. J'ai eu du mal à faire des efforts physiques prolongés.**

		C'est ni vrai		
	C'est plutôt vrai		C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
C'est tout à fait vrai		ni faux		
<input type="checkbox"/>				

**19. Je suis peu sorti pour voir la famille, les amis.**

		C'est ni vrai		
	C'est plutôt vrai		C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
C'est tout à fait vrai		ni faux		
<input type="checkbox"/>				

**Questionnaire EHAD (sujets avec sauts d'humeur, déprimés ou fatigués)**

Ce questionnaire a été conçu de façon à vous permettre d'exprimer ce que vous ressentez sur le plan émotionnel. Lisez chaque question et cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler (une seule réponse par question).

Donnez une réponse rapide : votre réaction immédiate est celle qui correspond le mieux à votre état actuel.

**1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)**

La plupart du temps.....	<input type="checkbox"/> 3
Souvent.....	<input type="checkbox"/> 2
De temps en temps.....	<input type="checkbox"/> 1
Jamais.....	<input type="checkbox"/> 0

**2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois**

Oui, tout autant.....	<input type="checkbox"/> 0
Pas autant.....	<input type="checkbox"/> 1
Un peu seulement.....	<input type="checkbox"/> 2
Presque plus.....	<input type="checkbox"/> 3

**3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver**

Oui, très nettement.....	<input type="checkbox"/> 3
Oui, mais ce n'est pas trop grave.....	<input type="checkbox"/> 2
Un peu, mais cela ne m'inquiète pas.....	<input type="checkbox"/> 1
Pas du tout.....	<input type="checkbox"/> 0

#### 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

Autant que par le passé..... |0  
Plus autant qu'avant..... |1  
Vraiment moins qu'avant..... |2  
Plus du tout..... |3

#### 5. Je me fais du souci

Très souvent..... |3  
Assez souvent..... |2  
Occasionnellement..... |1  
Très occasionnellement..... |0

#### 6. Je suis de bonne humeur

Jamais..... |3  
Rarement..... |2  
Assez souvent..... |1  
La plupart du temps..... |0

#### 7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

Oui, quoi qu'il arrive..... |0  
Oui, en général..... |1  
Rarement..... |2  
Jamais..... |3

#### 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

Presque toujours..... |3  
Très souvent..... |2  
Parfois..... |1  
Jamais..... |0

#### 9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

Jamais..... |0  
Parfois..... |1  
Assez souvent..... |2  
Très souvent..... |3

#### 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

Plus du tout..... |3  
Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.. |2  
Il se peut que je n'y fasse plus autant attention..... |1  
J'y prête autant d'attention que par le passé..... |0

#### 11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

Oui, c'est tout à fait le cas..... |3  
Un peu..... |2  
Pas tellement..... |1  
Pas du tout..... |0

**12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses**

Autant qu'avant..... 0  
Un peu moins qu'avant..... 1  
Bien moins qu'avant..... 2  
Presque jamais..... 3

**13. J'éprouve des sensations soudaines de panique**

Vraiment très souvent..... 3  
Assez souvent..... 2  
Pas très souvent..... 1  
Jamais..... 0

**14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision**

Souvent..... 0  
Parfois..... 1  
Rarement..... 2  
Très rarement..... 3

**Etude génétique**

Consentement écrit obtenu pour l'étude de caractères génétiques :  oui /  non

Prélèvement salivaire réalisé :

oui /  non

Si non, raison : .....

**Prélèvement sanguin**

Consentement écrit obtenu pour la collection biologique  oui /  non

Prélèvement sanguin réalisé :  oui /  non

Si oui, Date : : \_ \_ \_ / \_ \_ \_ / \_ \_ \_ \_ Si non, raison : .....

Le prélèvement sanguin s'est-il bien passé :  oui /  non

Evènement indésirable à déclarer :  oui /  non

Si oui, merci de compléter la fiche de déclaration d'EI (cf. page ci-après).

**Examen clinique optionnel**

Un examen clinique a-t-il été réalisé  oui /  non

Si oui, pourquoi : .....



## EVENEMENT INDESIRABLE 2/3

Evènement indésirable :  oui /  non

### Description de l'évènement :

Date de début : I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

Date de fin : I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I En cours :  oui /  non

Intensité : légère  modérée  sévère

Gravité : grave  non grave

Imputabilité à l'étude : exclue  douteuse  possible  non évaluable

Action : aucune  traitement(s) symptomatique(s)  hospitalisation  autre

Si autre précisez : \_\_\_\_\_

Evolution : guérison sans séquelles  guérison avec séquelles  non encore rétabli

aggravation  décès  inconnue

Nom de l'investigateur : Patrick Gérardin  Eric Doussiet  Autre : \_\_\_\_\_

Date de remplissage : I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

Signature :  oui /  non



## 8.2 Annexe 2 : Questionnaire de l'enquête téléphonique

Bonjour Madame, Monsieur

Je suis FONTAINE Jérémy et je travaille pour le centre de recherche du centre hospitalier universitaire de la Réunion dans le cadre de ma thèse de médecine générale.

Suis-je bien chez Dr ..., aurait il/elle quelques minutes à m'accorder ?

Je vous appelle pour compléter les données de l'étude CHIKGene qui s'intéresse à l'origine génétique des douleurs et de la qualité de vie à 14 ans de l'épidémie de Chikungunya dans laquelle votre patient(e). L'étude porte sur la recherche de syndrome anxio-dépressif après l'épidémie de Chikungunya à La Réunion en 2006.

Auriez-vous quelques minutes à m'accorder et êtes-vous d'accord pour répondre au questionnaire suivant ?

Êtes-vous bien son médecin traitant du patient :... ?

Votre patient(e) présente-t-il/elle ou a-t-il/elle déjà présenté un épisode dépressif majeur ou des crises d'angoisse ? (oui/non) Si oui à quelle date / depuis quand ?

A-t-il/elle déjà eu une consultation de psychiatrie (oui/non)

Si oui la date de 1ère consultation en psychiatrie

A-t-il/elle déjà été hospitalisé en psychiatrie (oui/non),

Si oui, la date et la durée de l'hospitalisation en psychiatrie

A-t-il/elle déjà reçu un traitement anxiolytique (oui/non), -(quelques exemples donnés de traitements) ; si oui lesquels: préciser en toute lettre, date de début de la première prescription :

A-t-il/elle déjà reçu un traitement antidépresseur (oui/non) -(quelques exemples donnés de traitements) si oui lesquels: préciser en toute lettre, date de début de la première prescription :

Je vous remercie du temps que vous avez consacré à l'étude et vous souhaite une bonne fin de journée.

Au revoir

### 8.3 Annexe 3 : Figure et Tableaux

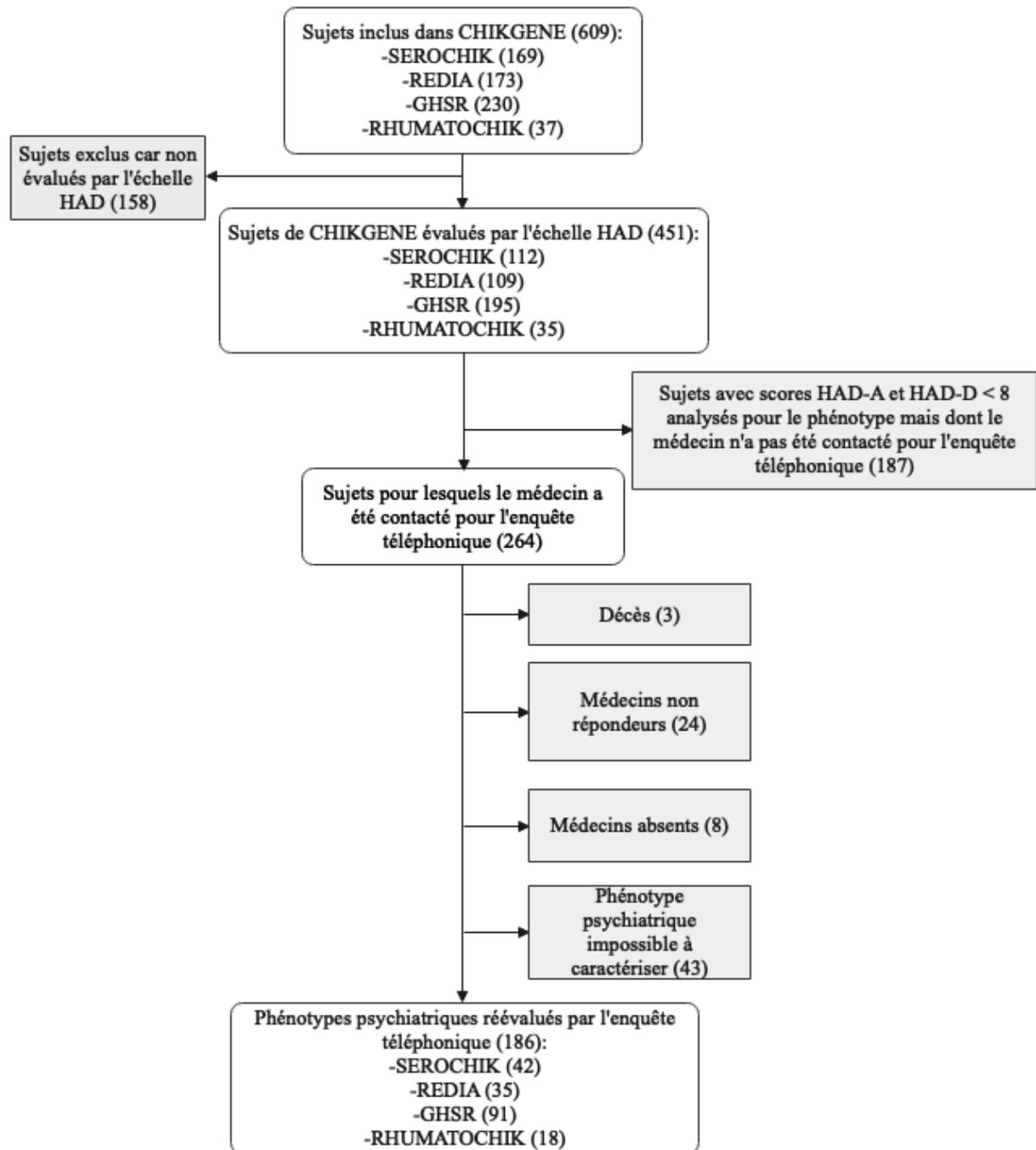


Figure S1: Population d'étude selon l'origine du recrutement

**Tableau S1. Qualité de vie selon l'échelle SF-12 et EQ5D-L, et fatigue, selon l'échelle MFIS-5, CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

<b>Variables</b>	<b>Total des sujets n = 451</b>	<b>Patients enquêtés n = 186</b>
<b>SF-12</b>		
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	43,8 $\pm$ 10,4	42,2 $\pm$ 10,5
Echelle PF, $\mu \pm DS$	46,0 $\pm$ 11,4	42,2 $\pm$ 12,1
Echelle RP, $\mu \pm DS$	43,2 $\pm$ 12,7	38,3 $\pm$ 12,7
Echelle BP, $\mu \pm DS$	44,2 $\pm$ 12,1	40,0 $\pm$ 12,0
Echelle GH, $\mu \pm DS$	41 $\pm$ 8,4	40,5 $\pm$ 9,9
<hr/>		
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	46,9 $\pm$ 8,4	42,3 $\pm$ 7,3
Echelle VT, $\mu \pm DS$	52,0 $\pm$ 16,1	46,0 $\pm$ 14,6
Echelle SF, $\mu \pm DS$	43,6 $\pm$ 12,4	37,5 $\pm$ 12,1
Echelle RE, $\mu \pm DS$	40,2 $\pm$ 13,7	32,2 $\pm$ 12,5
Echelle MH, $\mu \pm DS$	50,4 $\pm$ 14,8	41,8 $\pm$ 12,4
<hr/>		
<b>EQ5D-L</b>		
Mobilité sévèrement compromise voire impossible, n (%)	28 (6,2)	18 (9,7)
Autonomie pour les soins sévèrement compromise voire impossible, n (%)	11 (2,4)	10 (5,4)
Problèmes sévères ou incapacité à accomplir les activités courantes, n (%)	24 (5,3)	16 (8,6)
Douleurs ou gênes sévères voire extrêmes, n, %	61 (13,5)	42 (22,7)
Anxiété ou dépressions sévères voire extrêmes, n (%)	40 (8,9)	34 (18,4)
Score total EQ5D-L, $\mu \pm DS$	0,68 $\pm$ 0,25	0,57 $\pm$ 0,29
Score d'auto-évaluation EQ5D-L-VAS, $\mu \pm DS$	64,0 $\pm$ 21,2	55,5 $\pm$ 21,9
<hr/>		
<b>MFIS-5</b>		
Moindre attention du fait de la fatigue, n (%)	202 (48,7)	119 (67,2)
Difficultés à prévoir les activités de peur de ne pouvoir les réaliser, n (%)	215 (51,8)	131 (74,0)
Maladresse ou moindre précision dans les mouvements, n (%)	211 (50,8)	118 (66,7)
Difficultés à faire des efforts physiques prolongés, n (%)	265 (63,9)	139 (78,5)
Faible socialisation (peu de sorties pour voir la famille ou les amis), n (%)	186 (44,8)	115 (65,0)
Score de fatigue moyen, $\mu \pm DS$	15,4 $\pm$ 6,1	18,5 $\pm$ 5,3
1 <sup>er</sup> tertile: score compris entre 0 et 12, n (%)	144 (34,7)	23 (13,0)
2 <sup>ème</sup> tertile: score compris entre 12 et 18, n (%)	139 (33,5)	60 (33,9)
3 <sup>ème</sup> tertile: score compris entre 19 et 25, n (%)	132 (31,8)	94 (53,1)

Les données sont des effectifs et des %, des moyennes ( $\mu$ ) et des déviations standards (DS)

**Tableau S2. Validation du critère de jugement composite pour l'analyse des déterminants des états psychiques anxieux, dépressif, ou anxio-dépressif par les échelles du SF-12, CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

Echelles du SF-12	Total des patients	Ni anxieux ni dépressif	Anxieux	Dépressif ou anxio-dépressif	Valeur de p
<b>A. Population totale (n = 451)</b>	<b>n = 451</b>	<b>n = 298</b>	<b>n = 81</b>	<b>n = 72</b>	
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	43,8 $\pm$ 10,4	45,6 $\pm$ 9,6	43,0 $\pm$ 11,1	37,2 $\pm$ 9,8***/**	< <b>0,001</b>
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	46,9 $\pm$ 8,4	49,9 $\pm$ 7,5	42,2 $\pm$ 7,2***	40,0 $\pm$ 6,2***	< <b>0,001</b>
Echelle VT, $\mu \pm DS$	52,0 $\pm$ 16,1	56,1 $\pm$ 15,7	47,0 $\pm$ 14,2***	40,4 $\pm$ 12,6***/**	< <b>0,001</b>
Echelle SF, $\mu \pm DS$	43,6 $\pm$ 12,3	48,1 $\pm$ 10,4	35,5 $\pm$ 11,6***	34,3 $\pm$ 10,7***	< <b>0,001</b>
Echelle RE, $\mu \pm DS$	40,2 $\pm$ 13,7	45,8 $\pm$ 11,1	33,5 $\pm$ 11,0***	24,6 $\pm$ 10,3***/**	< <b>0,001</b>
Echelle MH, $\mu \pm DS$	50,4 $\pm$ 14,8	56,1 $\pm$ 13,1	41,6 $\pm$ 10,7***	36,7 $\pm$ 10,8***	< <b>0,001</b>
<b>A. Population CHIK- (n = 72)</b>	<b>n = 72</b>	<b>n = 53</b>	<b>n = 14</b>	<b>n = 5</b>	
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	45,0 $\pm$ 11,8	46,0 $\pm$ 11,7	43,7 $\pm$ 11,6	38,3 $\pm$ 13,8	0,291
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	48,5 $\pm$ 8,9	51,2 $\pm$ 8,2	41,6 $\pm$ 6,0***	39,3 $\pm$ 6,0**	< <b>0,001</b>
Echelle VT, $\mu \pm DS$	53,6 $\pm$ 16,2	56,3 $\pm$ 16,4	47,0 $\pm$ 12,8	43,7 $\pm$ 15,3	<b>0,036</b>
Echelle SF, $\mu \pm DS$	46,8 $\pm$ 12,3	50,5 $\pm$ 10,2	34,2 $\pm$ 11,3***	42,4 $\pm$ 13,5	< <b>0,001</b>
Echelle RE, $\mu \pm DS$	42,9 $\pm$ 14,0	47,2 $\pm$ 11,9	34,5 $\pm$ 10,9***	20,3 $\pm$ 9,4***	< <b>0,001</b>
Echelle MH, $\mu \pm DS$	51,9 $\pm$ 12,9	54,3 $\pm$ 13,0	44,5 $\pm$ 10,5*	47,5 $\pm$ 10,0	<b>0,027</b>
<b>B. Population CHIK+ guérie (n = 178)</b>	<b>n = 178</b>	<b>n = 145</b>	<b>n = 24</b>	<b>n = 9</b>	
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	48,0 $\pm$ 7,7	48,2 $\pm$ 6,9	48,3 $\pm$ 10,1	43,3 $\pm$ 12,7	0,535
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	49,2 $\pm$ 7,3	50,6 $\pm$ 6,6	43,1 $\pm$ 8,4***	44,0 $\pm$ 5,7**	< <b>0,001</b>
Echelle VT, $\mu \pm DS$	57,4 $\pm$ 15,1	59,1 $\pm$ 14,6	51,9 $\pm$ 16,2	44,4 $\pm$ 11,3**	<b>0,004</b>
Echelle SF, $\mu \pm DS$	47,8 $\pm$ 10,9	49,5 $\pm$ 9,7	38,5 $\pm$ 13,0***	46,5 $\pm$ 10,1	< <b>0,001</b>
Echelle RE, $\mu \pm DS$	45,7 $\pm$ 10,5	48,0 $\pm$ 9,3	36,3 $\pm$ 8,9***	33,1 $\pm$ 10,3***	< <b>0,001</b>
Echelle MH, $\mu \pm DS$	55,5 $\pm$ 14,3	58,7 $\pm$ 13,0	41,9 $\pm$ 11,3***	40,2 $\pm$ 11,8***	< <b>0,001</b>
<b>D. Population CHIK+ malade (n = 201)</b>	<b>n = 201</b>	<b>n = 100</b>	<b>n = 43</b>	<b>n = 58</b>	
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	39,6 $\pm$ 10,2	41,5 $\pm$ 10,5	39,8 $\pm$ 10,5	36,1 $\pm$ 8,8***	<b>0,001</b>
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	44,4 $\pm$ 8,4	48,3 $\pm$ 8,1	41,9 $\pm$ 7,0***	39,4 $\pm$ 6,1***	< <b>0,001</b>
Echelle VT, $\mu \pm DS$	46,6 $\pm$ 15,4	51,8 $\pm$ 16,0	44,2 $\pm$ 13,0	39,6 $\pm$ 12,6***	< <b>0,001</b>
Echelle SF, $\mu \pm DS$	38,8 $\pm$ 11,9	44,9 $\pm$ 10,7	34,3 $\pm$ 10,9***	31,7 $\pm$ 8,9***	< <b>0,001</b>
Echelle RE, $\mu \pm DS$	34,4 $\pm$ 13,8	41,7 $\pm$ 12,0	31,6 $\pm$ 11,8***	23,7 $\pm$ 9,8***/**	< <b>0,001</b>
Echelle MH, $\mu \pm DS$	45,3 $\pm$ 14,1	53,3 $\pm$ 12,8	40,4 $\pm$ 10,4***	35,2 $\pm$ 10,2***	< <b>0,001</b>

PCS : composante physique résumée ; MCS : composante mentale résumée ; VT : échelle de vitalité ; SF : échelle de fonctionnement social ; RE : échelle de limitation émotionnelle ; MH : échelle de santé mentale. Les données sont des moyennes ( $\mu$ ) et des déviations standards (DS). Les moyennes des scores obtenues pour chaque catégorie du critère de jugement ont été comparées au sein de chaque strate d'exposition d'abord globalement par des tests de Kruskal-Wallis, puis 2 à 2 par des tests de Dunn en prenant d'abord les ni anxieux ni dépressifs comme catégorie de référence (le cas échéant les dépressifs ou les anxio-dépressifs ont été comparés aux anxieux \*/\*). \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$ . \*\*\* $p < 0,001$ . Pour ces comparaisons 2 à 2, les corrections des tests multiples d'Holm-Sidak ont été appliquées (résultats en gras significatifs).

**Tableau S3. Scores de qualité de vie SF-12 selon la population étudiée (population non enquêtée versus population enquêtée), CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

<b>Echelles du SF-12</b>	<b>Total des patients</b>	<b>Population non enquêtée</b>	<b>Population enquêtée</b>
	<b>n = 451</b>	<b>n = 265</b>	<b>n = 186</b>
<b>A. Population totale- (n = 451)</b>			
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	43,8 $\pm$ 10,4	44,8 $\pm$ 10,1	42,2 $\pm$ 10,5
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	46,9 $\pm$ 8,4	50,2 $\pm$ 7,3	42,3 $\pm$ 7,3
Echelle VT, $\mu \pm DS$	52,0 $\pm$ 16,1	56,2 $\pm$ 15,8	46,0 $\pm$ 14,6
Echelle SF, $\mu \pm DS$	43,6 $\pm$ 12,4	48,0 $\pm$ 10,6	37,5 $\pm$ 12,1
Echelle RE, $\mu \pm DS$	40,2 $\pm$ 13,7	48,0 $\pm$ 11,5	32,2 $\pm$ 12,5
Echelle MH, $\mu \pm DS$	50,4 $\pm$ 14,8	56,4 $\pm$ 13,2	41,8 $\pm$ 12,4
<b>B. Population CHIK- (n = 72)</b>			
	<b>n = 72</b>	<b>n = 46</b>	<b>n = 26</b>
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	45,0 $\pm$ 11,8	46,5 $\pm$ 11,7	42,4 $\pm$ 12,1
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	48,5 $\pm$ 8,9	51,4 $\pm$ 7,9	43,4 $\pm$ 8,3
Echelle VT, $\mu \pm DS$	53,6 $\pm$ 16,2	57,4 $\pm$ 16,6	47,0 $\pm$ 13,3
Echelle SF, $\mu \pm DS$	46,8 $\pm$ 12,3	50,9 $\pm$ 9,2	39,5 $\pm$ 13,9
Echelle RE, $\mu \pm DS$	42,9 $\pm$ 14,0	47,6 $\pm$ 11,8	34,6 $\pm$ 13,8
Echelle MH, $\mu \pm DS$	51,9 $\pm$ 12,9	56,3 $\pm$ 11,4	44,1 $\pm$ 11,9
<b>C. Population CHIK+ guérie (n = 178)</b>			
	<b>n = 178</b>	<b>n = 129</b>	<b>n = 49</b>
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	48,5 $\pm$ 8,9	47,5 $\pm$ 7,3	49,3 $\pm$ 8,8
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	49,2 $\pm$ 7,3	50,9 $\pm$ 6,9	44,8 $\pm$ 6,7
Echelle VT, $\mu \pm DS$	57,4 $\pm$ 15,1	59,7 $\pm$ 14,7	51,2 $\pm$ 14,6
Echelle SF, $\mu \pm DS$	47,8 $\pm$ 10,9	49,6 $\pm$ 10,2	43,2 $\pm$ 11,4
Echelle RE, $\mu \pm DS$	45,7 $\pm$ 10,5	47,7 $\pm$ 10,0	40,3 $\pm$ 9,9
Echelle MH, $\mu \pm DS$	55,5 $\pm$ 14,3	59,0 $\pm$ 13,3	46,3 $\pm$ 12,9
<b>D. Population CHIK+ malade (n = 201)</b>			
	<b>n = 201</b>	<b>n = 90</b>	<b>n = 101</b>
Composante physique résumée PCS, $\mu \pm DS$	39,6 $\pm$ 10,2	40,1 $\pm$ 11,3	39,1 $\pm$ 9,4
Composante mentale résumée MCS, $\mu \pm DS$	44,4 $\pm$ 8,4	48,5 $\pm$ 7,9	41,0 $\pm$ 7,1
Echelle VT, $\mu \pm DS$	46,6 $\pm$ 15,4	50,5 $\pm$ 15,7	43,5 $\pm$ 14,4
Echelle SF, $\mu \pm DS$	38,8 $\pm$ 11,9	44,1 $\pm$ 10,8	34,5 $\pm$ 11,0
Echelle RE, $\mu \pm DS$	34,4 $\pm$ 13,8	42,0 $\pm$ 12,6	28,1 $\pm$ 11,4
Echelle MH, $\mu \pm DS$	45,3 $\pm$ 14,1	52,8 $\pm$ 13,3	39,3 $\pm$ 11,7

PCS : composante physique résumée ; GH : échelle de santé générale ; PF : échelle de santé physique ; RP : échelle de limitation physique ; BP : échelle de douleur physique ; MCS : composante mentale résumée ; VT : échelle de vitalité ; SF : échelle de fonctionnement social ; RE : échelle de limitation émotionnelle ; MH : échelle de santé mentale. Les données sont des moyennes ( $\mu$ ) et des déviations standards (DS).

**Tableau S4. Critères d'évaluation multiples retenus pour mesurer l'anxiété, la dépression, et l'anxiodépression selon l'exposition au Chikungunya (CHIK- versus CHIK+ guéri ou malade), CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

Critères d'évaluation/définition de l'exposition	Total sujets n = 451	CHIK - n = 72	CHIK+ guéris ou malades n = 379	Valeur de p
<b>1. Echelle HAD dans son utilisation classique</b>				
<b>Classement de l'anxiété en 3 grades distincts</b>				0,216
Anxiété absente (score HAD-A < 8), n (%)	204 (45,2)	38 (52,8)	166 (43,8)	Ref.
Anxiété possible (score HAD-A 8-10), n (%)	109 (24,2)	18 (25,0)	91 (24,0)	0,642
Anxiété certaine (score HAD-A > 10), n (%)	138 (30,6)	16 (22,2)	122 (32,2)	0,080
Score d'anxiété (HAD-A), $\mu \pm DS$	8,3 $\pm$ 4,2	7,8 $\pm$ 3,8	8,4 $\pm$ 4,3	0,224
<b>Classement de la dépression en 3 grades distincts</b>				0,056
Dépression absente (score HAD-D < 8), n (%)	274 (60,7)	50 (69,4)	224 (59,1)	Ref.
Dépression possible (score HAD-D 8-10), n (%)	105 (23,3)	17 (23,6)	88 (23,2)	0,638
Dépression certaine (score HAD-D > 10), n (%)	72 (16,0)	5 (6,9)	67 (17,7)	<b>0,018</b>
Score de dépression (HAD-D), $\mu \pm DS$	6,6 $\pm$ 3,7	6,0 $\pm$ 3,4	6,7 $\pm$ 3,8	0,137
<b>2. Echelle HAD classant 4 phénotypes distincts <sup>†</sup></b>				0,050
Ni anxieux ni dépressif, n (%) <sup>1</sup>	298 (66,1)	53 (73,6)	245 (64,6)	Ref.
Anxieux mais non dépressif, n (%) <sup>2</sup>	81 (18,0)	14 (19,4)	67 (17,7)	0,916
Dépressif mais non anxieux, n (%) <sup>3</sup>	11 (2,4)	2 (2,8)	9 (2,4)	0,973
Anxieux et dépressif, n (%) <sup>4</sup>	61 (13,5)	3 (4,2)	58 (15,3)	<b>0,012</b>
<b>3. Gradations de l'HAD priorisant la dépression</b>				
<b>Echelle HAD à 9 catégories ordonnées, <math>\mu \pm DS</math> <sup>‡</sup></b>	2,5 $\pm$ 2,9	1,8 $\pm$ 2,4	2,6 $\pm$ 3,0	0,084
<b>Echelle HAD à 3 catégories ordonnées</b>				0,058
Ni anxieux ni dépressif, n (%)	298 (66,1)	53 (73,6)	245 (64,6)	Ref.
Anxieux, n (%)	81 (18,0)	14 (19,4)	67 (17,7)	0,916
Dépressif ou anxio-dépressif, n (%)	72 (15,9)	5 (7,0)	67 (17,7)	<b>0,023</b>
<b>4. Autre critère</b>				
Traitement psychotrope, n (%)	77 (17,2)	16 (20,8)	61 (16,1)	0,189
	<b>Total patients</b>	<b>CHIK-</b>	<b>CHIK+</b>	<b>Valeur de p</b>
	<b>n = 186</b>	<b>n = 26</b>	<b>n = 160</b>	
<b>5. Phénotype défini par l'enquête clinique ad hoc</b>				0,868
Ni anxieux ni déprimé, n (%)	25 (13,4)	4 (15,4)	21 (13,1)	Ref.
Anxieux, n (%)	60 (32,3)	7 (26,9)	53 (33,1)	0,724
Déprimé, n (%)	11 (5,9)	2 (7,7)	9 (5,6)	1,000
Anxio-dépressif, n (%)	90 (48,4)	13 (50,0)	77 (48,1)	1,000
<b>6. Autres critères</b>				
Suivi médical ou spécialisé <sup>#</sup> , n	186	26	160	ND
Risque suicidaire, n	17	4	13	ND

Les données sont des effectifs, des %, des moyennes ( $\mu$ ) et des déviations standards (DS). Les valeurs de p sont données globalement puis pour chaque état psychique, les ni anxieux ni déprimés étant pris comme référence. Elles correspondent aux comparaisons de % par test du  $\chi^2$  ou de Fisher exact, ou de moyennes par test de Mann-Whitney. Pour les comparaisons 2 à 2, les corrections de Bonferroni ont été appliquées (résultats en gras significatifs). ND : non déterminé

<sup>†</sup> 1 (HAD-A et HAD-D  $\leq 10$ ), 2 (HAD-A > 10 et HAD-D  $\leq 10$ ), 3 (HAD-A  $\leq 10$  et HAD-D > 10), 4 (HAD-A et HAD-D > 10).

<sup>‡</sup> 0 : ni anxiété, ni dépression, 1 : anxiété légère et pas de dépression, 2 : pas d'anxiété et dépression légère, 3 : anxiété et dépression légères, 4 : anxiété certaine et pas de dépression, 5 : anxiété certaine et dépression légère, 6 : pas d'anxiété et dépression certaine, 7 : anxiété légère et dépression certaine, 8 : anxiété et dépression certaines. Le caractère léger est défini par un score HAD entre 8 et 10, le caractère certain est défini par un score HAD > 10. <sup>#</sup> médecin, psychiatre ou psychologue.

**Tableau S5. Critères d'évaluation multiples retenus pour mesurer l'anxiété, la dépression, et l'anxiodépression selon l'exposition au Chikungunya (CHIK- ou CHIK+ guéri versus CHIK+ malade), CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

Critères d'évaluation/définition de l'exposition	Total sujets n = 451	CHIK – ou CHIK+ guéris n = 250	CHIK+ malades n = 201	Valeur de p
<b>1. Echelle HAD dans son utilisation classique</b>				
<b>Classement de l'anxiété en 3 grades distincts</b>				<b>&lt; 0,001</b>
Anxiété absente (score HAD-A < 8), n (%)	204 (45,2)	144 (57,6)	60 (29,8)	Ref.
Anxiété possible (score HAD-A 8-10), n (%)	109 (24,2)	61 (24,4)	48 (23,9)	<b>0,010</b>
Anxiété certaine (score HAD-A > 10), n (%)	138 (30,6)	45 (18,0)	93 (46,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Score d'anxiété (HAD-A), $\mu \pm DS$	8,3 $\pm$ 4,2	7,1 $\pm$ 3,8	9,8 $\pm$ 4,2	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Classement de la dépression en 3 grades distincts</b>				<b>&lt; 0,001</b>
Dépression absente (score HAD-D < 8), n (%)	274 (60,7)	187 (74,8)	87 (43,3)	Ref.
Dépression possible (score HAD-D 8-10), n (%)	105 (23,3)	49 (19,6)	56 (27,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Dépression certaine (score HAD-D > 10), n (%)	72 (16,0)	14 (5,6)	58 (28,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Score de dépression (HAD-D), $\mu \pm DS$	6,6 $\pm$ 3,7	5,4 $\pm$ 3,2	8,1 $\pm$ 3,7	<b>&lt; 0,001</b>
<b>2. Echelle HAD classant 4 phénotypes distincts <sup>†</sup></b>				<b>&lt; 0,001</b>
Ni anxieux ni dépressif, n (%) <sup>1</sup>	298 (66,1)	198 (79,2)	100 (49,8)	Ref.
Anxieux mais non dépressif, n (%) <sup>2</sup>	81 (18,0)	38 (15,2)	43 (21,4)	<b>0,001</b>
Dépressif mais non anxieux, n (%) <sup>3</sup>	11 (2,4)	4 (1,6)	7 (3,5)	0,053
Anxieux et dépressif, n (%) <sup>4</sup>	61 (13,5)	10 (4,0)	51 (25,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>3. Gradations de l'HAD priorisant la dépression</b>				
<b>Echelle HAD à 9 catégories ordonnées, <math>\mu \pm DS</math> <sup>‡</sup></b>	2,5 $\pm$ 2,9	1,5 $\pm$ 2,2	3,7 $\pm$ 3,2	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Echelle HAD à 3 catégories ordonnées</b>				<b>&lt; 0,001</b>
Ni anxieux ni dépressif, n (%)	298 (66,1)	198 (79,2)	100 (49,7)	Ref.
Anxieux, n (%)	81 (18,0)	38 (15,2)	43 (21,4)	<b>0,001</b>
Dépressif ou anxio-dépressif, n (%)	72 (15,9)	14 (5,6)	58 (28,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>4. Autre critère</b>				
Traitement psychotrope, n (%)	77 (17,2)	33 (13,2)	44 (22,0)	0,015
	<b>Total patients n = 186</b>	<b>CHIK – ou CHIK+ guéris n = 75</b>	<b>CHIK+ malades n = 111</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>5. Phénotype défini par l'enquête clinique ad hoc</b>				<b>0,029</b>
Ni anxieux ni déprimé, n (%)	25 (13,4)	14 (18,7)	11 (9,9)	Ref.
Anxieux, n (%)	60 (32,3)	30 (40,0)	30 (27,0)	0,614
Déprimé, n (%)	11 (5,9)	4 (5,3)	7 (6,3)	0,471
Anxio-dépressif, n (%)	90 (48,4)	27 (36,0)	63 (56,8)	<b>0,013</b>
<b>6. Autres critères</b>				
Suivi médical ou spécialisé <sup>#</sup> , n	186	75	111	ND
Risque suicidaire, n	17	9	8	ND

Les données sont des effectifs, des %, des moyennes ( $\mu$ ) et des déviations standards (DS). Les valeurs de p sont données globalement puis pour chaque état psychique, les ni anxieux ni déprimés étant pris comme référence. Elles correspondent aux comparaisons de % par test du  $\chi^2$  ou de Fisher exact, ou de moyennes par test de Mann-Whitney. Pour les comparaisons 2 à 2, les corrections de Bonferroni ont été appliquées (résultats en gras significatifs). ND : non déterminé

<sup>†</sup> 1 (HAD-A et HAD-D  $\leq$  10), 2 (HAD-A > 10 et HAD-D  $\leq$  10), 3 (HAD-A  $\leq$  10 et HAD-D > 10), 4 (HAD-A et HAD-D > 10).

<sup>‡</sup> 0: ni anxiété, ni dépression, 1: anxiété légère et pas de dépression, 2: pas d'anxiété et dépression légère, 3: anxiété et dépression légères, 4: anxiété importante et pas de dépression, 5: anxiété importante et dépression légère, 6: pas d'anxiété et dépression importante, 7: anxiété légère et dépression importante, 8: anxiété et dépression importantes. Le caractère léger est défini par un score HAD entre 8 et 10, le caractère important est défini par un score HAD > 10. <sup>#</sup> médecin, psychiatre ou psychologue.

**Tableau S6. Modèles logistiques multinomiaux testant l'effet de l'exposition au Chikungunya sur un critère de jugement composite des états psychiques, CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

<b>Modèle n°1 (n = 451)</b>	<b>Odds Ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Y0: Ni anxieux ni dépressif (n = 298)</b>			
Chik -	1		
Chik + guéris ou chik + malades	1		
<b>Y1. Anxieux (n = 81)</b>			
Chik -	1		
Chik + guéris ou chik + malades	0,86	0,43 - 1,69	0,663
<b>Y2. Dépressif ou anxio-dépressif (n = 72)</b>			
Chik -	1		
Chik + guéris ou chik + malades	2,59	0,99 - 6,79	0,052
Le modèle est ajusté sur l'âge découpé en tertiles (t1:18-42 ans, t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), le sexe (masculin = réf.) et le cumul des comorbidités (aucune = réf.). Le critère d'Aikake pour le modèle est: 1,789 ; le critère Bayésien est: -1851. La calibration du modèle évaluée par test d'Hosmer-Lemeshow adapté est bonne : Chi2 10,232, 16 ddl, p = 0,854.			
<b>Modèle n°2 (n = 415)</b>	<b>Odds Ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Y0: Ni anxieux ni dépressif (n = 265)</b>			
Chik -	1		
Chik + guéris ou chik + malades	1		
<b>Y1. Anxieux (n = 78)</b>			
Chik -	1		
Chik + guéris ou chik + malades	0,54	0,24 - 1,16	0,114
<b>Y2. Dépressif ou anxio-dépressif (n = 72)</b>			
Chik -	1		
Chik + guéris ou chik + malades	1,53	0,52 - 4,46	0,436
Le modèle est ajusté sur l'âge découpé en tertiles (t1:18-42 ans, t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), le sexe (masculin = réf.) et le cumul des comorbidités (aucune = réf.). Le critère d'Aikake pour le modèle est: 1,587 ; le critère Bayésien est: -1722. La calibration du modèle évaluée par test d'Hosmer-Lemeshow adapté est bonne : Chi2 15,538, 16 ddl, p = 0,486.			

**Tableau S7. Modèles logistiques multinomiaux testant l'effet de l'exposition au Chikungunya sur un critère de jugement composite des états psychiques CHIKGene, La Réunion, 2018-2020**

<b>Modèle n°1 (n = 451)</b>	<b>Odds Ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Y0: Ni anxieux ni dépressif (n = 298)</b>			
Chik - ou chik + guéris	1		
Chik + malades	1		
<b>Y1. Anxieux (n = 81)</b>			
Chik - ou chik+ guéris	1		
Chik + malades	2,07	1,20 - 3,55	0,008
<b>Y2. Dépressif ou anxio-dépressif (n = 72)</b>			
Chik - ou chik + guéris	1		
Chik+ malades	7,49	3,72 - 15,09	< 0,001
Le modèle est ajusté sur l'âge découpé en tertiles (t1:18-42 ans, t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), le sexe (masculin = réf.) et le cumul des comorbidités (aucune = réf.). Le critère d'Aikake pour le modèle est: 1,704 ; le critère Bayésien est: -1889. La calibration du modèle évaluée par test d'Hosmer-Lemeshow adapté est bonne : Chi2 14,554, 16 ddl, p = 0,557.			
<b>Modèle n°2 (n = 415)</b>	<b>Odds Ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Y0: Ni anxieux ni dépressif (n = 265)</b>			
Chik - ou chik+ guéris	1		
Chik + malades	1		
<b>Y1. Anxieux (n = 78)</b>			
Chik - ou chik+ guéris	1		
Chik + malades	0,91	0,45 - 1,80	0,786
<b>Y2. Dépressif ou anxio-dépressif (n = 72)</b>			
Chik - ou chik+ guéris	1		
Chik + malades	2,89	1,32 - 6,31	0,008
Le modèle est ajusté sur l'âge découpé en tertiles (t1:18-42 ans, t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), le sexe (masculin = réf.) et le cumul des comorbidités (aucune = réf.). Le critère d'Aikake pour le modèle est: 1,574 ; le critère Bayésien est: -1727. La calibration du modèle évaluée par test d'Hosmer-Lemeshow adapté est bonne : Chi2 15,130, 16 ddl, p = 0,515.			

**Troubles anxio-dépressifs à distance d'une épidémie de Chikungunya: étude exposé-non exposé ancillaire à la cohorte réunionnaise CHIKGene**

**RESUME :**

**Introduction :** Les troubles anxio-dépressifs (TAD) ont été peu étudiés en tant que conséquences d'une infection à virus Chikungunya (CHIKV). L'objectif principal était d'authentifier chez les sujets exposés au CHIKV, CHIK+ malades (chroniquement douloureux ou fatigués) ou guéris (indemnes de douleur ou de fatigue), la présence d'une anxiété, d'une dépression ou de TAD mixtes en comparaison d'une population non-exposée (CHIK-) à distance de l'épidémie survenue en 2005-2006 à l'île de La Réunion.

**Méthode :** Parmi les participants à la cohorte de l'étude génome-entier CHIKGene, nous avons comparé les scores d'anxiété (HAD-A) et de dépression (HAD-D) estimés d'après le questionnaire *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), selon l'exposition en distinguant quatre phénotypes : ni anxieux ni dépressif (HAD-A et HAD-D≤10), anxieux mais non dépressif (HAD-A>10 et HAD-D≤10), dépressif mais non anxieux (HAD-A≤10 et HAD-D>10), anxieux et dépressif (HAD-A et HAD-D>10).

**Résultats :** Quatre-cent cinquante et un sujets ont été inclus dont 201 CHIK+ malades, 178 CHIK+ guéris et 72 CHIK-. Parmi ceux-ci, les sujets CHIK+ malades présentaient plus fréquemment des TAD mixtes (25,4% versus 3,9% chez les sujets CHIK+ guéris ou 4,2% chez les CHIK-, p<0,001, respectivement). Les sujets CHIK+ malades avaient des scores moyens HAD-A et HAD-D (9,8±4,2 et 8,1±3,7) plus élevés que les CHIK+ guéris (6,8±3,8 et 5,1±3,1, p<0,001, respectivement) ou les sujets CHIK- (7,8±3,8 et 6,0±3,4, p<0,001, respectivement).

**Conclusion :** Les TAD sont plus fréquents et plus profonds chez les sujets ayant présenté des manifestations prolongées du Chikungunya que chez les sujets guéris ou non-exposés.

**Mots-clés :** Chikungunya, anxiété, dépression, HADS, exposé non-exposé, La Réunion

**Anxio-depressive disorders long a Chikungunya epidemic: an exposed-unexposed ancillary study to the Reunionese CHIKGene cohort**

**ABSTRACT :**

**Background :** Anxiety-depressive disorders (ADD) have been little studied as consequences of Chikungunya virus infection (CHIKV). The primary objective was to authenticate among subjects exposed to CHIKV, either CHIK+ disabled (chronically painful or exhausted) or CHIK+ healthy (free from pain or fatigue), the presence of anxiety, depression or mixed ADD in comparison of an unexposed population (CHIK-), at distance from the epidemic that occurred in 2005-2006 on Reunion Island.

**Method :** Among the participants of the cohort of the CHIKGene genome-wide association study, we compared anxiety (HAD-A) and depression (HAD-D) scores estimated from the *Hospital Anxiety and Depression Scale* questionnaire (HADS), according to exposure, distinguishing four phenotypes: neither anxious nor depressive (HAD-A and HAD-D≤10), anxious but not depressive (HAD-A>10 and HAD-D≤10), depressive but not anxious (HAD-A≤10 and HAD-D>10), anxious and depressed (HAD-A and HAD-D>10).

**Results :** Four hundred and fifty-one subjects were enrolled including 201 CHIK+ disabled, 178 CHIK+ healthy and 72 CHIK-. Of these, CHIK+ disabled subjects were more likely to have mixed ADD (25.4% versus 3.9% in CHIK+ healthy subjects or 4.2% in CHIK- subjects, p<0.001, respectively). The CHIK+ disabled subjects had higher mean HAD-A and HAD-D scores (9.8±4.2 and 8.1±3.7) than the CHIK+ healthy subjects (6.8±3.8 and 5.1±3.1, p<0.001, respectively) or the CHIK- subjects (7.8±3.8 and 6.0±3.4, p<0.001, respectively).

**Conclusion :** ADD were more frequent and deeper in subjects who have presented protracted manifestations of Chikungunya than among those who have recovered or in unexposed subjects.

**Keywords :** Chikungunya, anxiety, depression, HADS, exposed non-exposed, Reunion Island

**Discipline :** Médecine générale/Primary care