



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prévalence et facteurs de risque associés de la forme chronique du  
Chikungunya en Martinique, une étude de cohorte.**

Présentée et soutenue publiquement le lundi 10 octobre 2016 à 14h00 au  
Pôle Formation  
**Par Marême Awa THIOUNE**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame le Professeur FAURE Karine**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur ARFI Serge**

**Monsieur le Professeur CABIE André**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur BERTOLOTTI Antoine**

**Travail effectué avec le service de maladies infectieuses et tropicales et  
le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du Centre Hospitalier  
Universitaire de la Martinique.**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CHIKV</b>	Le virus du Chikungunya
<b>CHIKC+</b>	Le Chikungunya chronique
<b>CHIKC-</b>	Patient non atteint de Chikungunya chronique
<b>CHUM</b>	Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique
<b>CPK</b>	Créatine phosphokinase
<b>CRP</b>	Protéine C Réactive
<b>DN4</b>	Questionnaire « Douleur Neuropathique en 4 questions »
<b>EQ5D</b>	EuroQol five dimensions questionnaire
<b>GGT</b>	Gamma glutamyl transférase
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>HGF</b>	Hepatocyte growth factor
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>Ig G</b>	Immunoglobuline de type G
<b>Ig M</b>	Immunoglobuline de type M
<b>IL</b>	Interleukine
<b>Insee</b>	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
<b>M3</b>	Troisième mois
<b>M6</b>	Sixième mois
<b>M12</b>	Douzième mois
<b>MDHAQ</b>	Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	Odd ratio

<b>PAL</b>	Phosphatases alcalines
<b>RMSP</b>	Long-lasting rheumatic musculoskeletal pain
<b>RT-PCR</b>	Reverse transcription polymerase chain reaction
<b>TCA</b>	Temps de céphaline activée
<b>TGO</b>	L-aspartate-aminotransférase
<b>TGP</b>	L-alanine-aminotransférase
<b>TP</b>	Taux de prothrombine
<b>VAS</b>	Visual analogue scale
<b>VGM</b>	Volume globulaire moyen

## Table des matières

A. RESUME.....	1
B. PARTIE 1 : INTRODUCTION GENERALE.....	2
I. Le virus du Chikungunya (CHIKV).....	2
II. Le vecteur.....	3
II.1. Les moustiques du genre <i>Aedes</i> .....	3
II.1.a. <i>Aedes aegypti</i> .....	3
II.1.b. <i>Aedes albopictus</i> .....	4
II.1.c. Compétence vectorielle.....	5
II.1.d. Quel avenir ?.....	5
III. La transmission du CHIKV.....	7
III.1. Généralités.....	7
III.2. Cycles de transmission.....	8
IV. Le réservoir.....	9
V. Epidémiologie.....	10
V.1. La première épidémie de Chikungunya en Martinique.....	12
VI. La maladie « Chikungunya ».....	14
VI.1. Physiopathologie.....	14
VI.1.a La réplication virale.....	14
VI.1.b. CHIKV et atteinte articulaire.....	15
VI.2. Les phases cliniques de la maladie.....	17
VI.2.a. La phase aigüe.....	18
VI.2.b. La phase post-aigüe.....	19
VI.2.c. La phase chronique ou « Chikungunya chronique » (CHIKC+).....	19
VI.3. Les formes atypiques.....	21
VI.4. Caractéristiques cliniques du Chikungunya chez le nouveau-né et l'enfant...	21
VII. Diagnostic de l'infection.....	23
VII.1. Diagnostic direct : la RT PCR.....	23
VII.2. Diagnostic indirect : les sérologies.....	23
VIII. Une prise en charge pluridisciplinaire.....	25
VIII.1. Des traitements symptomatiques.....	26
VIII.2. La phytothérapie martiniquaise.....	27
VIII.3. Autres thérapies.....	28
VIII.4. Les perspectives vaccinales.....	29
IX. Les mesures préventives.....	29
IX.1. La prévention individuelle.....	30
IX.2. La prévention collective.....	30
X. Notre étude.....	32

X.1. Objectifs de l'étude.....	33
X.1.a. Objectif principal.....	33
X.1.b. Objectif secondaire.....	33
C. PARTIE 2 : Prevalence of chronic Chikungunya and associated risks factors in The French West Indies (Martinique), a prospective cohort study.....	34
I. Abstract.....	34
II. Introduction.....	35
III. Methods.....	36
III.1. Ethics.....	36
III.2. Study population.....	37
III.3. DATA collection and follow-up.....	37
III.4. Laboratory tests.....	39
III.5. Data Analyses and Statistical Tests.....	39
IV. Results.....	40
IV.1.Overall prevalence of CHIKC+ at 12 months.....	42
IV.2.Characteristics in the acute phase of 87 CHIKC+ and 80 CHIKC- adult subjects.....	43
IV.3. Identification of risk factors for developing CHIKC+.....	50
V. Discussion.....	54
VI. References.....	58
D. PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE.....	64
I. Synthèse des résultats de notre étude.....	64
II. Confrontation à la littérature et discussion des résultats.....	65
II.1. La prévalence du CHIKC+.....	65
II.2. Les facteurs de risque associés au CHIKC+.....	66
II.2.a. Âge et sexe féminin : des facteurs de risque « connus ».....	66
II.2.b. Comorbidités et CHIKC+.....	67
II.2.c. Atteintes rhumatologiques à la phase aigüe et CHIKC+.....	67
II.2.d. Signes généraux à la phase aigüe et CHIKC+.....	68
III. Hypothèse : « la présence d'une déshydratation à la phase aigüe du Chikungunya serait-elle un facteur de risque de CHIKC+ ? ».....	69
III.1. Conséquences de la déshydratation sur le cartilage articulaire et le tissu Osseux.....	68
III.2. Déshydratation et CHIKC+.....	73
IV. Retentissement sur la qualité de vie des patients et impact psychologique.....	74
V. Limites de l'études.....	75
V.1. Biais de sélection.....	75
V.2. Biais de déclaration.....	76
V.3. Absence d'analyses immuno-virologiques.....	78
VI. Conclusion.....	79
VII. Références bibliographiques.....	80

E. ANNEXES.....	90
Annexe 1 : Feuille de recommandation « Plantes et Chik ».....	90
Annexe 2 : Ordonnance des plantes médicinales.....	93
Annexe 3 ou S1 File : Questionnaire de qualité de vie « échelle EQ5D ».....	94
Annexe 4 ou S2 File : Questionnaire de suivi « Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire.....	95
Annexe 5 ou S3 File : “Clinical profile of CHIKC+ patients in the chronic phase”.....	96
F. TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	97

## A. Résumé

Contexte : Le virus du Chikungunya (CHIKV) est un alphavirus ré-émergent, pouvant provoquer des rhumatismes articulaires chroniques (ou « CHIKC+ ») parfois très invalidants. L'épidémie de Chikungunya qui a touché la Martinique en 2013, nous a permis de constituer la première étude de cohorte prospective de patients infectés par le CHIKV sur cette île. L'objectif de cette étude longitudinale était de déterminer la prévalence du CHIKC+ à 12 mois, puis de rechercher les facteurs de risque associés au CHIKC+.

Méthodes : Cent quatre-vingt-treize patients adultes (âge >16 ans) positifs à la RT-PCR au CHIKV, ont été évalués cliniquement et interrogés lors de la phase aigüe (< 21 jours) puis 3, 6 et 12 mois après l'inclusion. Le critère d'évaluation principal était la non guérison du patient sur au moins une de ces trois périodes (devant la persistance de symptômes liés au CHIKV). Les facteurs de risque de CHIKC+ ont été recherchés par régression logistique avec analyses uni et multivariées.

Résultats : Cent soixante-sept patients ont pu être classés comme souffrant ou non de CHIKC+. A 12 mois de suivi, la prévalence globale du CHIKC+ était de 52 % (IC95% 44.60-59.80). En analyse univariée, l'âge (OR 1.04 IC95% 1,02-1,06 p<0.01), le sexe (H/F) (OR 0.51 IC95% 0,26-0,97 p<0.05), la présence de céphalées (OR 1.90 IC95% 1,02-3,55 p< 0.05), de vertiges (OR 2.06 IC95% 1,05-4,03 p< 0.05), de vomissements (OR 2.51 IC95% 1,07-5,87 p< 0.05), d'une urée élevée (OR 1.33 IC95% 1,04-1,70 p<0.05), d'au moins une enthésite (OR 8.67 IC95% 1,01-74,72 p< 0.05) ou une ténosynovite (OR 4.46 IC95% 0,98-20,31 p<0.05) lors de la phase aigüe étaient significativement associés au CHIKC+. En analyses multivariées, les facteurs de risque de CHIKC+ étaient l'âge >50 ans (OR 3.74 IC95% 1,69-8,28 p<0.01), le sexe féminin (OR 2.11 IC95% 1,97-2,33 p<0.05), la présence de vertiges (OR 2.28 IC95% 1,04-5,00 p<0.05), de céphalées (OR 2.28 IC95% 1,09-5,34 p<0.05), et d'au moins une ténosynovite (OR 9.45 IC95% 1,29-69,26 p<0.05) lors de la phase aigüe.

Conclusion : Cette étude démontre que le CHIKC+ est une complication fréquente de la maladie, probablement à l'origine d'un lourd impact économique pour la société. L'analyse des facteurs de risque confirme l'importance de l'âge et du sexe féminin et évoque le rôle potentiel de la déshydratation lors de la phase aigüe. Ces résultats permettront de mieux appréhender la prévention de cette maladie chronique.

## **B. PARTIE I : INTRODUCTION GENERALE**

### **I. Le virus du Chikungunya (CHIKV)**

Le virus Chikungunya (CHIKV) appartient à la famille des Togaviridae.

C'est un alphavirus dont le génome est constitué d'un seul brin d'acide ribonucléique (ARN).

Il existe près d'une trentaine d'alphavirus (dont le virus Ross River, O'Nyong Nyong, etc.).(1)

C'est également un arbovirus (ou Arthropod Borne Virus) car la transmission inter espèces ou inter individus se fait par l'intermédiaire du moustique du genre *Aedes*.(2)

Sa structure est de forme ronde, composée d'une capsidie avec une protéine de capsidie C non glycosylée. Celle-ci est entourée d'une enveloppe elle-même formée de deux glycoprotéines E1 à activité hémagglutinante et E2.

L'une d'elle porte le site de reconnaissance du récepteur cellulaire.

Les souches de CHIKV appartiennent à trois génotypes différents : « Asie », « Afrique de l'ouest », « Afrique Centrale et Afrique de l'Est ».(3)

## II. Le vecteur



*Figure 1. Photo d'Aedes aegypti*

### II.1. Les moustiques du genre *Aedes*

Le vecteur du CHIKV est un moustique du genre *Aedes*, vulgairement appelé « moustique tigre » (également vecteur du virus de la dengue et de la fièvre jaune).(4)

Il y a deux vecteurs principaux : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

#### II.1.a. *Aedes aegypti* (Figure 1.)

Originaire d'Afrique, il est retrouvé dans la plupart des zones tropicales et subtropicales où le CHIKV est endémique (Afrique et Asie).(5)

Sa dissémination récente liée à ses capacités d'adaptation (6) ont entraîné des épidémies de grandes ampleurs en Amérique Latine et dans les Caraïbes (Antilles Françaises).(7,8)

### II.1.b. *Aedes albopictus*

Originaire des forêts d'Asie du Sud-Ouest, il s'est progressivement répandu au vingtième siècle dans d'autres régions, grâce aux commerces internationaux, et aux migrations humaines.(9,10)

Sa capacité d'adaptation aux températures plus froides, lui a permis de s'introduire également dans des régions tempérées comme les Etats Unis, l'Europe, ou le Japon. Des études ont d'ailleurs démontré qu'*Aedes albopictus* était capable de survivre à des températures très basses, jusqu'à -5°C.(11,12)

Cette résistance au froid, serait liée à une capacité de lipogénèse (synthèse de lipides) supérieure à celle du moustique *Aedes aegypti*.(13)

Dans les années 2000, les propriétés d'*Aedes albopictus* lui ont permis d'infester massivement l'île de la Réunion (y compris dans les régions de hautes altitudes) et d'y provoquer en 2005 une épidémie d'infection par le CHIKV de grande ampleur. D'autres épidémies ont ensuite suivi, notamment en Europe (l'Italie en 2007) et en Inde.

Cette expansion rapide au cours de l'épidémie réunionnaise serait liée à une mutation de la souche virale originaire sur le plan phylogénétique d'Afrique Centrale et d'Afrique de l'Est.

C'est « la mutation A226V » qui est en position 226 de la glycoprotéine E1.(14,15)

Celle-ci augmenterait l'adaptation du virus au moustique en améliorant sa capacité de répllication et de transmission.(16,17)

### II.1.c. Compétence vectorielle

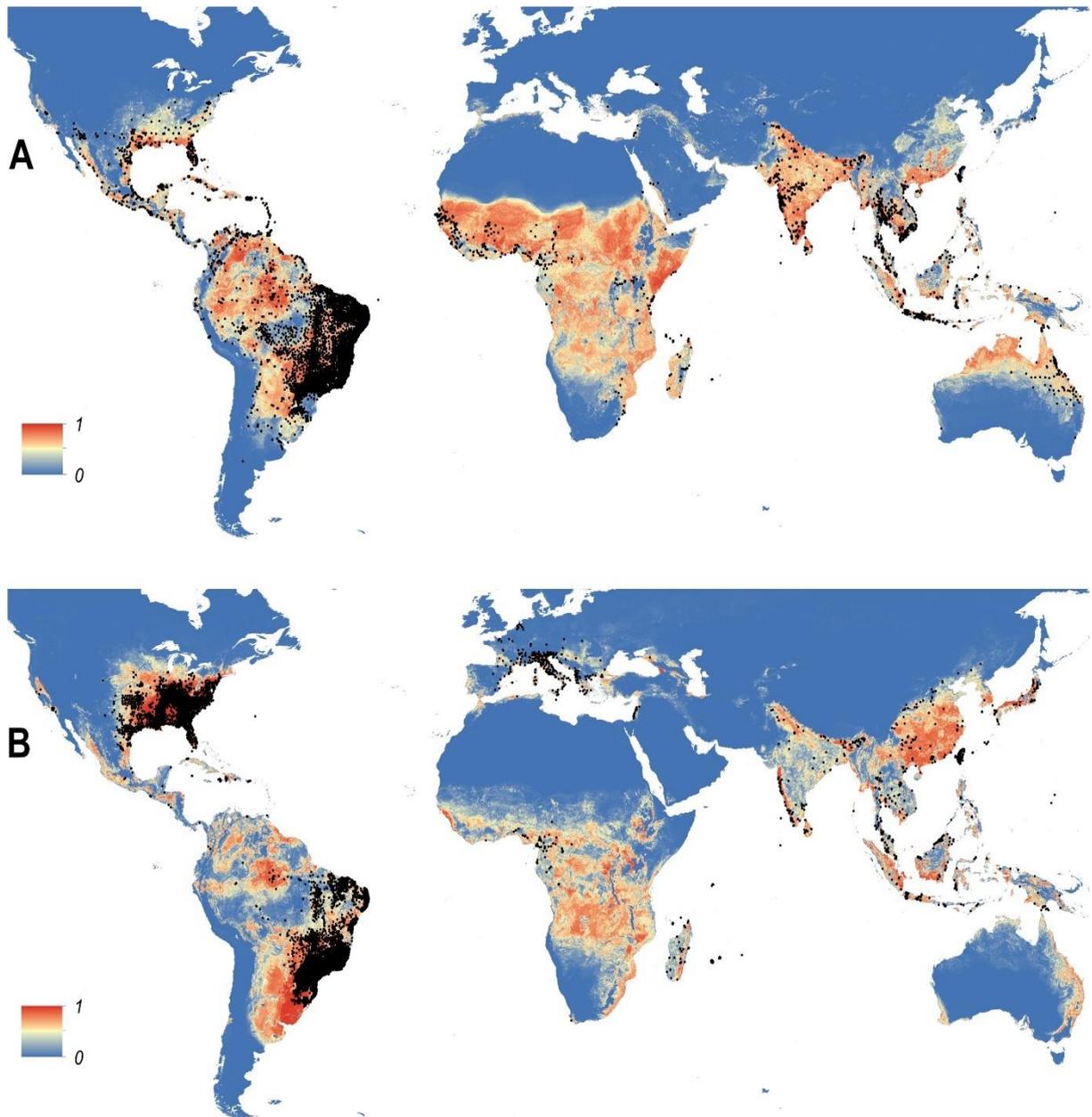
L'équipe menée par Vega-Rúaa *et al.* (2014) a calculé « la compétence vectorielle » des moustiques *Aedes aegypti* et *albopictus*. Elle comparait la quantité de virus présente dans la salive des moustiques femelles selon la souche virale impliquée (Asie, Afrique de l'ouest, Afrique Centrale-Afrique de l'Est).

Les résultats ont montré que *Aedes aegypti* et *albopictus* étaient tous deux capables de transmettre les trois souches virales, à des niveaux très élevés.

*Aedes aegypti* aurait une efficacité de transmission supérieure pour les souches asiatiques et Ouest africaines (83,3%) ; tandis qu'*Aedes albopictus* aurait une efficacité de transmission encore plus élevée (près de 97%) mais avec une affinité supérieure pour la souche réunionnaise mutée.(18)

### II.1.d. Quel avenir ?

Les capacités d'adaptation du CHIKV aux moustiques *Aedes* et le bouleversement climatique pourraient favoriser l'émergence prochaine de véritables épidémies d'arboviroses dans des régions plus tempérées comme par exemple, la France Métropolitaine.(19) (**Figure 2.**)



**Figure 2** Distribution géographique des moustiques *Aedes aegypti* (A) et *Aedes albopictus* (B), et des zones probables de développement. Zones pointillées en noir : zones où le moustique a déjà été détecté. De la couleur jaune à la couleur rouge : « degré de probabilité de développement à court terme » (jaune : faible, orange : moyenne, rouge : forte). Kraemer et al. (2015).(20)

### **III. La transmission du CHIKV**

#### **III.1. Généralités**

Les moustiques femelles, hématophages (elles ont besoin de sang pour produire leurs œufs), sont responsables de la transmission du virus lors de leurs piqûres.

Elles s'infectent elles même lors de la piqûre d'un animal ou d'un être humain infesté.

Une fois contaminées, le virus se réplique dans leur système digestif puis parvient aux glandes salivaires.

C'est lors de la piqûre que le virus pénètre dans l'hôte par injection concomitante de la salive infestée.

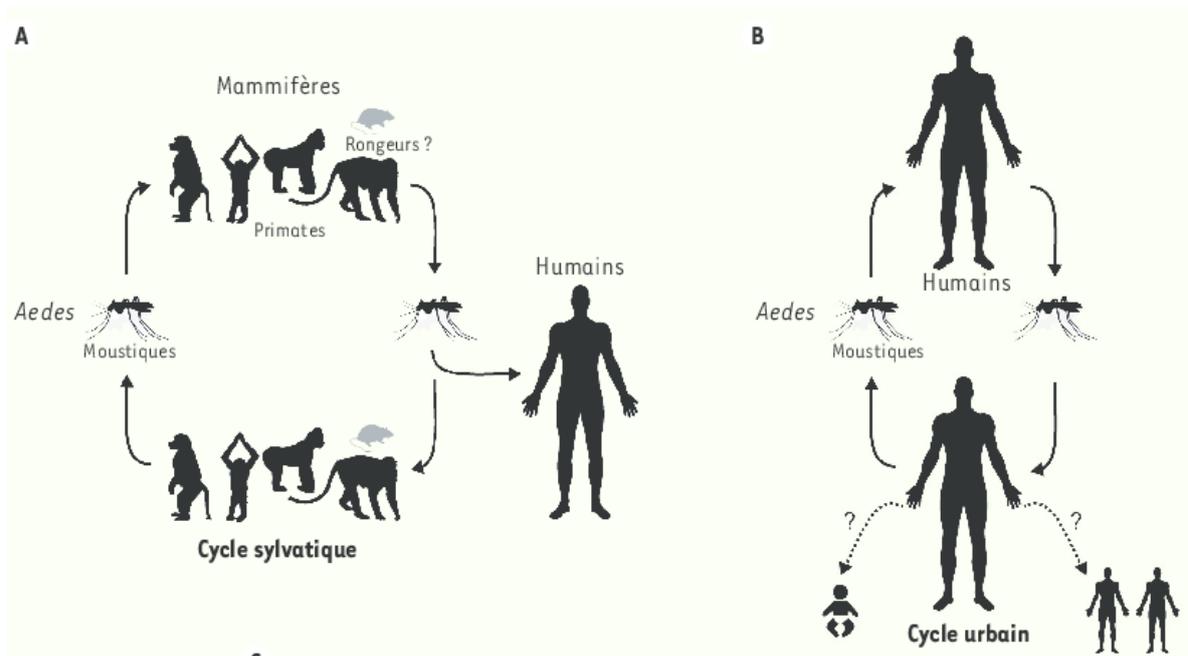
L'insecte vecteur sera infestant toute sa vie, mais n'en sera pas affecté.(21)

Les moustiques *Aedes* sont des vecteurs diurnes. Ils piquent surtout en début et en fin de journée, mais également la nuit à l'extérieur ou à l'intérieur des habitations.

### III.2. Cycles de transmission

On distingue deux cycles de transmission (**Figure 3.**) :

- Le cycle « sylvatique » rural qui est principalement retrouvé en Afrique. Il inclut des espèces animales (les primates, rongeurs et oiseaux) et implique plusieurs moustiques du genre *Aedes* (*Ae. luteocephalus*, *Ae. Africanus* et *Aedes furcifer* et *Aedes aegyptis*).<sup>(22)</sup>
- Le cycle urbain et péri-domestique, retrouvé en Asie est de type « homme-vecteur-homme ». Il implique *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.<sup>(3)</sup>



**Figure 3.** Cycles de transmission du CHIKV. Cycle A : cycle sylvatique, Cycle B : cycle urbain.

## **IV. Le réservoir**

En dehors des périodes épidémiques, les réservoirs sont nombreux : primates (en Afrique), oiseaux migrateurs, rongeurs, chevaux ou animaux domestiques.(23,24)

Ils peuvent être porteurs sains ou infectés de manière chronique.

En période d'épidémie, l'homme devient un réservoir essentiel dans l'amplification du virus.(25)

## V. Epidémiologie

Le CHIKV est dit ré-émergent depuis une dizaine d'années.

Isolé pour la première fois en 1952 en Tanzanie (26), « Chikungunya » signifie en langue Makondé : « celui qui marche courbé » (faisant référence aux atteintes articulaires parfois très invalidantes chez certains patients).

Il est depuis à l'origine de vastes épidémies dans le monde.

Parmi les continents historiquement touchés : l'Asie du Sud-Est et l'Afrique.

Dans les années 1960-1970 plusieurs cas cliniques d'infection par le CHIKV ont été décrits dans différents pays africains (le Sénégal, le Ghana, la République Démocratique du Congo, le Cameroun, le Zimbabwe).(78)

Des cas plus récents ont été rapportés en 2006 et 2007 dans certains de ces pays d'Afrique.(28,29,30)

En Asie aux mêmes périodes (1960-1970), plusieurs épidémies de faible ampleur ce sont succédées, en Inde (Etats de Gujarat et de Keralat), en Malaisie, en Thaïlande ou encore au Viet Nam.(121)

L'émergence du CHIKV en Océan Indien en 2004, s'explique par l'importation du virus depuis une île frontalière du Kenya (Lamu) vers les Comores.

Le CHIKV s'est ensuite propagé aux nombreuses îles situées aux alentours : l'île de la Réunion, l'île Maurice, Mayotte, les Seychelles, Madagascar, pour atteindre finalement le Pakistan puis l'Inde.(31,32,33)

En 2005-2006, au cours de l'épidémie réunionnaise, la mutation A226V de la souche virale a permis une expansion très rapide de l'infection. On dénombrait environ 270 000 cas d'infection par le CHIKV sur l'île de la Réunion (34)(35)(36), et plus d'1 millions de cas en Inde l'année suivante.

En 2007, 249 cas de Chikungunya sont répertoriés en Italie du Nord, suite à l'importation du virus par un voyageur venu d'Inde.(37,38,39)

En octobre 2014, quelques cas de Chikungunya autochtones ont été recensés dans le Sud de la France (Montpellier).(40)

Fin 2013, les premiers cas de CHIKV ont été confirmés sur l'île de Saint-Martin par le Centre National de Référence des Arbovirus ; annonçant le début de la propagation du virus dans les Caraïbes et sur le continent Américain (Amérique centrale, Amérique du Sud et les Etats-Unis).

En décembre 2013, une alerte régionale a été émise par l'Organisation panaméricaine de la Santé, informant de la propagation du CHIKV dans les Amériques.(41)

En 2014, le CHIKV a ensuite continué de se propager, en Océanie (Polynésie Française, Papouasie Nouvelle-Guinée, etc.).(42)

## V.1. La première épidémie de Chikungunya en Martinique

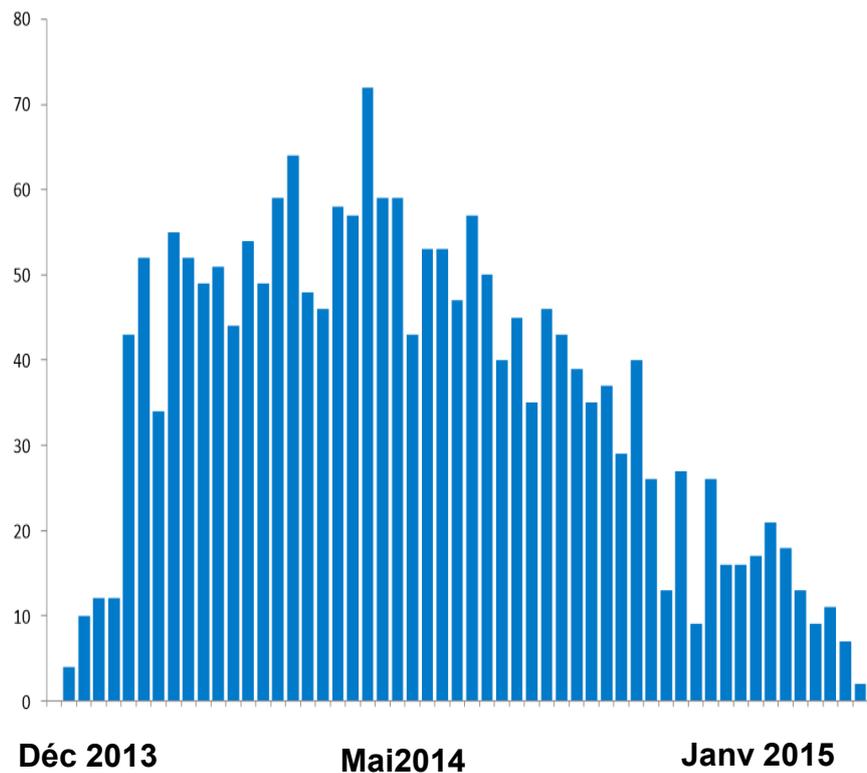
Les premiers cas autochtones de Chikungunya dans les Antilles françaises ont été décrits en Novembre 2013.(43)

Le moustique vecteur était *Aedes aegypti*, et la souche virale de type asiatique, différente de la souche réunionnaise mutée.

En Martinique, département français d'Amérique de moins de 400 000 habitants, l'épidémie de Chikungunya a débuté en décembre 2013, avec un pic de contamination en milieu d'année 2014.

A partir de la deuxième semaine de l'année 2015, des cas sporadiques de l'infection commencent à être enregistrés (avec moins de 10 cas hebdomadaires en février 2015) marquant la fin de l'épidémie.(**Figure 4.**)

Selon l'Agence Régionale de Santé (ARS), près de 145 000 personnes ont été touchées (36 % de la population) dont 49 décès de causes diverses chez des patients infectés par le CHIKV.(44)



**Figure 4.** Nombre hebdomadaire de passages pour Chikungunya aux urgences adultes du Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM) (site PZQ).

De la 52ème semaine d'année 2013 à la 2ème semaine d'année 2015. Données provenant du Bulletin épidémiologique au 01/03/2015 ARS.

## **VI. La maladie « Chikungunya ».**

### **VI.1. Physiopathologie**

#### **VI.1.a. La réplication virale**

Après l'injection du virus dans le derme lors de la piqûre du moustique, celui-ci va commencer à se répliquer au point d'inoculation.

Il gagne ensuite la circulation sanguine (en s'associant ou non aux monocytes) ; afin d'atteindre les organes cibles : le foie, les muscles, les articulations et les organes lymphoïdes.(45)

Dans ces tissus, le CHIKV infiltre principalement les cellules mononucléées, comme les macrophages ou les fibroblastes, provoquant une réaction inflammatoire locale et la production de cytokines, chimiokines et d'effecteurs pro-inflammatoires.

Cette réplication virale dans les muscles et les articulations explique la symptomatologie musculo-squelettique et articulaire propre à la maladie.(45)

D'autres cellules peuvent être infectées, comme les cellules dendritiques, les cellules endothéliales, les hépatocytes, ou les cellules musculaires satellites.(46,47,48,49).

Il peut également provoquer des atteintes nerveuses (centrales et périphériques) (46,47,48) qui ont fait suspecter une capacité de neurotropisme du virus, non démontrée jusqu'à présent.(49,50,51)

Ces manifestations neurologiques pourraient être liées à l'infection des cellules du plexus choroïdes et des leptoméninges, ou à une inflammation non spécifique.(52)

### **VI.1.b. CHIKV et atteinte articulaire**

Après inoculation, le CHIKV va se disséminer dans l'organisme jusqu'aux cellules et organes cibles (macrophages, fibroblastes, cellules musculaires satellites, etc.) dont les articulations.

La réaction inflammatoire liée à l'infection va endommager le cartilage (53) et le tissu synovial (54) et provoquer des atteintes intra articulaires inflammatoires et/ou péri-articulaires inflammatoires parfois très sévères.(55,56)

#### Le rôle de l'Interleukine-6 (IL-6)

Les travaux de Chow *et al.* (57) menés en 2011 sur 30 patients infectés par le CHIKV ont démontré que les patients ayant développés un CHIKC+ avaient au cours de l'infection des niveaux plus faibles d'hepatocyte growth factor (« HGF » : facteur de croissance des hépatocytes) et d'éotaxine (CCL11) que les patients guéris (ces deux paramètres biologiques auraient un rôle régulateur dans l'inflammation, en plus d'un effet correcteur des atteintes tissulaires).

Les patients chroniques avaient également des niveaux sanguins plus élevés d'IL-6.

Plusieurs études ont démontré l'effet régulateur d'HGF dans l'équilibre IL6/IL-10, en diminuant la production d'IL-6.(58,59)

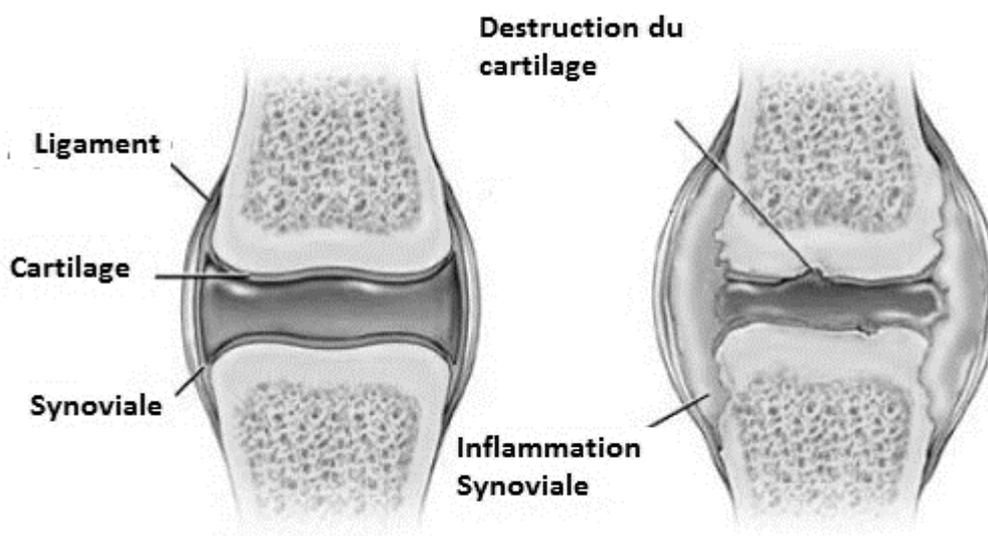
Le rôle de l'IL-6 dans l'atteinte articulaire a été démontré dans l'arthrite rhumatoïde.

Elle activerait la production de plusieurs molécules (chémokines et molécules d'adhérence) responsables de la prolifération de fibroblastes synoviaux (60), de leucocytes, et de la stimulation des ostéoclastes (61) au niveau des articulations.

Cette réaction provoque une inflammation du tissu synovial, une résorption osseuse et la destruction du cartilage. (**Figure 5.**)

De plus, IL-6 stimulerait l'expression d'une autre interleukine (IL-17) par les cellules Th17 en augmentant la production d'enzymes détruisant les cartilages.(62,63)

Dans l'étude de Chow *et al.* les patients chroniques avaient des niveaux plus élevés d'IL-17.



**Figure 5.** A gauche : représentation d'une articulation saine. A droite : représentation d'une articulation inflammatoire avec destruction du cartilage articulaire.

### La destruction du collagène et du tissu conjonctif

Les travaux de Lokireddy *et al.* (53), menés sur 75 individus, ont évalué les conséquences d'une infection par le CHIKV sur le collagène et le tissu conjonctif en mesurant les taux urinaires de

mucopolysaccharides, d'hydroxyproline et de proline (marqueurs de la destruction du collagène et des tissus conjonctifs).

Les résultats de cette étude ont montré que les sujets infectés par le CHIKV avaient une excrétion urinaire de mucopolysaccharides, d'hydroxyproline et de proline nettement plus élevée que dans le groupe contrôle sain.

L'infection par le CHIKV provoquerait une réponse inflammatoire qui stimulerait le métabolisme du collagène et du tissu conjonctif.

Cette réaction entraînerait une détérioration du cartilage (par la destruction du collagène) et du tissu conjonctif.

## **VI.2. Les phases cliniques de la maladie**

L'infection par le CHIKV est asymptomatique dans 5 à 40 % des cas.

La maladie Chikungunya se déroule en trois phases :

- La phase aigüe du premier jour (J1) au 20<sup>ème</sup> jour (J20).
- La phase post-aigüe à partir du 21<sup>ème</sup> jour (J21).
- Et la phase chronique au-delà du 3<sup>ème</sup> mois également appelé « Chikungunya chronique » ou « CHIKC+ ».

Les symptômes de la maladie sont généralement résolutifs en quelques semaines.

Ces deux dernières phases cliniques ne sont pas retrouvées chez toutes les personnes infectées.

**VI.2.a. La phase aigüe**

La phase aigüe (la phase virémique) dure en moyenne 5 à 10 jours avec un délai d'incubation de 2 à 4 jours.

Elle débute par une fièvre élevée, des arthralgies et des myalgies. Elle peut s'accompagner de céphalées, de vertiges, d'une fatigue intense, d'un rash cutané maculo-papuleux avec parfois un prurit palmo-plantaire et des troubles digestifs (diarrhées, vomissements).

L'atteinte articulaire est au premier plan. Elle touche principalement les extrémités de façon symétrique : chevilles, poignets, doigts, mains, pieds. Elle se caractérise le plus souvent par des douleurs articulaires, pouvant s'accompagner d'œdème et de raideur articulaire.

On retrouve des atteintes intra articulaires inflammatoires (arthrite, synovite) et péri-articulaires inflammatoires (téno-synovites, enthésites, périostites, capsulites, bursites, tendinites), avec parfois des cas de polyarthropathies très invalidantes.(64,65,66,67)

L'inflammation locale des articulations touchées peut entraîner un dérouillage matinal douloureux (allant de quelques minutes à plusieurs heures) et provoquer des syndromes canaux (syndrome du canal carpien) ou des neuropathies des petites fibres (notamment au niveau des mains).(46,68)

### **VI.2.b. La phase post-aigue**

Lors de cette phase, l'évolution clinique est variable d'un patient à l'autre.

Les symptômes liés au CHIKV sont polymorphes, et peuvent être permanents ou évoluer par poussées.

Une altération de l'état général (asthénie, anorexie et amaigrissement), un syndrome anxio-dépressif (69,70) ainsi que des troubles de l'attention, de la concentration ou de la mémoire peuvent survenir.(71)

### **VI.2.c. La phase chronique ou « Chikungunya chronique » (CHIKC+)**

En mai 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a défini comme atteinte de CHIKC+, toute personne ayant 12 semaines après un diagnostic clinique de Chikungunya aigu, au moins une des manifestations articulaires suivantes : douleur, rigidité, œdème, de manière continue ou récurrente (*« person with previous clinical diagnosis of Chikungunya after 12 weeks of the onset of the symptoms presenting with at least one of the following articular manifestations : pain, rigidity, or edema, continuously or recurrently (also called long-lasting rheumatic musculoskeletal pain "RMSP"»*).(72)

Lors de la phase chronique, les manifestations cliniques se caractérisent essentiellement par des troubles rhumatismaux.(32,35,73,74)

Il n'y a plus de fièvre ni de signes généraux (les patients n'étant plus virémiques).

Les symptômes, généralement fluctuants, évoluent sous une forme récurrente (évolution par poussée avec période d'accalmie) ou persistante.

Il y a deux types d'atteintes rhumatologiques :

- Les troubles musculo-squelettiques localisés (atteinte oligo ou mono-articulaire inflammatoire) ou diffus (polyarthralgies distales parfois oedémateuses),
- Les troubles rhumatismaux inflammatoires chroniques (avec au moins quatre articulations inflammatoires).(75)

Ces rhumatismes inflammatoires chroniques sont représentés par des polyarthrites rhumatoïdes ou des spondylarthropathies, lorsque les critères diagnostiques sont réunis.

En l'absence de critères diagnostiques précis, on parle de « polyarthrites indifférenciées ».

A ce stade, les patients concernés doivent bénéficier d'un bilan immunologique à la recherche d'une pathologie rhumatologique auto-immune associée.

En effet, l'infection par le CHIKV peut être « un révélateur » de pathologies auto-immunes rhumatismales sous-jacentes, comme la polyarthrite rhumatoïde (lors de l'épidémie réunionnaise, l'équipe de Bouquillard *et al.* a reporté 21 cas de polyarthrite rhumatoïde, diagnostiqués suite à une infection par le CHIKV).(62)

Le CHIKC+ est une complication assez fréquente de l'infection, avec une prévalence allant de 40 à 60% dans certaines populations étudiées.(7,71,76)

Les études menées lors des précédentes épidémies (Île de la Réunion, Italie, Inde), ont montré que les patients ayant développé un CHIKC+ étaient significativement plus âgés (35,36,39,71,77) et majoritairement de sexe féminin.(7,39,79)

Les travaux rétrospectifs de Gérardin *et al.* sur 346 patients infectés par le CHIKV lors de l'épidémie réunionnaise de Chikungunya en 2005, ont démontré qu'une atteinte rhumatologique sévère, et un taux

d'IgG CHIKV très élevé lors de la phase initiale étaient également des facteurs pronostiques d'une évolution chronique de la maladie.(36)

La plupart des études se rejoignent sur l'important retentissement du CHIKC+ sur la qualité de vie des patients.(70,80,81,82)

### **VI.3. Les formes atypiques**

Certaines formes cliniques peuvent être très graves et potentiellement létales, notamment lors d'atteintes :

- Neuro méningées (méningo-encéphalites, syndromes de Guillain-Barré).(83,84,85,86)
- Hépatiques (hépatites aiguës ou fulminantes).(84,87)
- Cardiaques (myocardites).(88,89)
- Rénales (insuffisances rénales aiguës).(120)

### **VI.4. Caractéristiques cliniques du Chikungunya chez le nouveau-né et l'enfant**

Le risque de transmission materno-foetale (transmission verticale) du CHIKV est majeur lors de l'accouchement et du dernier trimestre de grossesse.(90,91,92)

Il peut conduire à des infections néonatales sévères. Les mesures de protection anti-moustiques doivent donc être renforcées au cours de ces périodes.

Les premiers cas de transmission ont été rapportés durant l'épidémie réunionnaise de 2005.(93)

Elle serait favorisée en péripartum par le passage du sang virémique maternel chez le fœtus, au cours des contractions utérines.(94)

Les mères sont généralement symptomatiques dans les jours qui précèdent l'accouchement.

Les nouveau-nés, à 4 à 7 jours de vie deviennent symptomatiques et présentent une fièvre, un refus de la tétée, des douleurs, des oedèmes des extrémités, une éruption rubéoliforme, et parfois des hémorragies (épistaxis, gingivorragies, pétéchies).

Les encéphalopathies sont fréquentes et peuvent entraîner des séquelles dans le développement psychomoteur de l'enfant (trouble de la marche, retard de langage, etc.).(93)

Chez le nourrisson (généralement avant 6 mois), des cas de dermatoses bulleuses ont été rapportés, dont un cas d'épidermolyse sévère lors de l'épidémie réunionnaise (aucun cas n'a été reporté en Martinique).(95)

L'apparition de bulles d'évolution ascendante et d'un décollement cutané à caractère extensif, s'associe à des lésions muqueuses (ulcérations et aphtes). La prise en charge doit d'effectuer dans un service de soins intensifs (protocole de brûlures sévères). L'évolution est généralement bonne.

Chez l'enfant, les formes sont généralement moins graves.

Toutefois, des cas sévères d'encéphalopathies, de méningites, de syndromes de Guillain-Barré ou de convulsions fébriles ont été rapportés.(96)

Les atteintes cardiaques (myocardites, coronarites) sont rares et d'évolution favorable.(97)

Les atteintes hémorragiques bénignes se manifestant par des épistaxis ou des gingivorragies sont plus fréquentes.

## **VII. Diagnostic de l'infection (*Figure 6.*)**

### **VII.1. Diagnostic direct : la RT PCR**

Le diagnostic direct se fait par la RT-PCR, une technique d'analyse biologique permettant de faire une « PCR » (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'un échantillon d'ARN.

Celui-ci est rétro transcrit par une enzyme (transcriptase inverse) aboutissant à la synthèse d'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADN), utilisé pour la PCR.

Il doit être réalisé en phase virémique (du premier au septième jour), sur un prélèvement sanguin.

Il permet aussi de quantifier l'ARN.

Le CHIKV est également présent et détectable dans d'autres liquides biologiques (les urines, les larmes ou encore le liquide cébrospinal).(98)

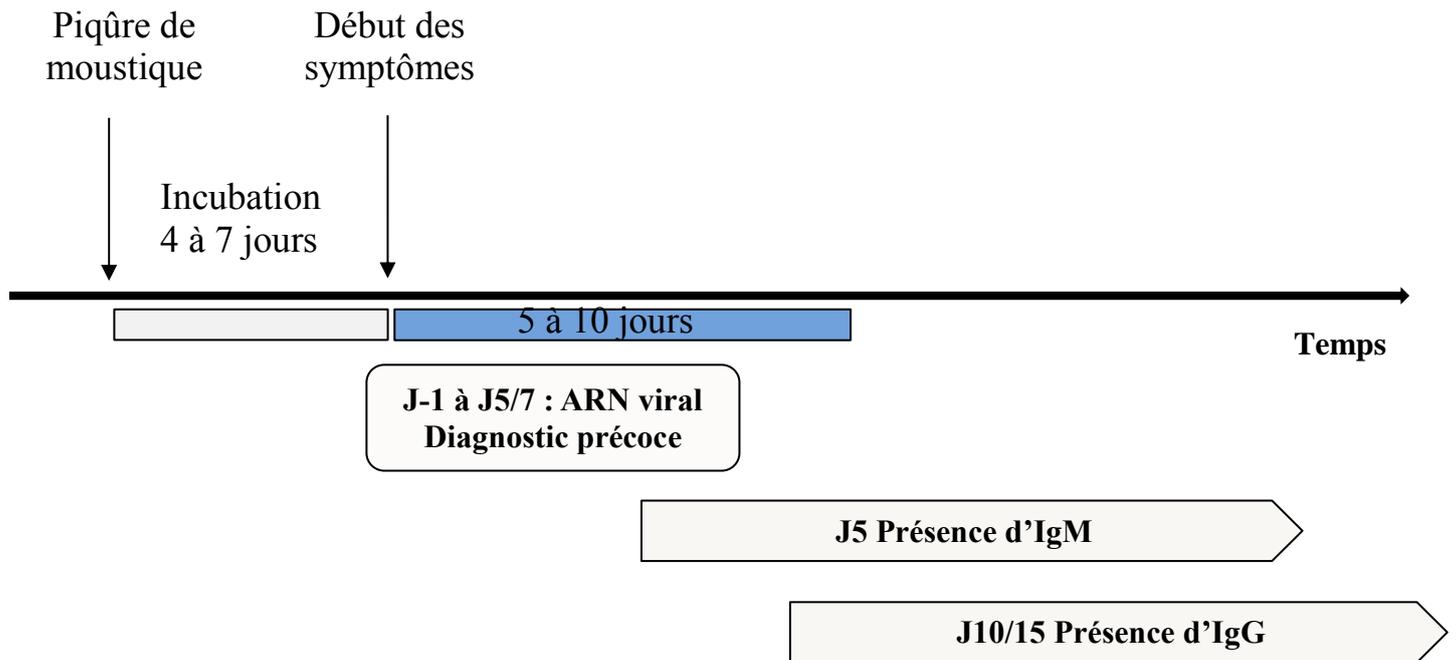
### **VII.2. Diagnostic indirect : les sérologies**

Cette technique est basée sur la recherche dans le sang d'anticorps.

A partir du 4-5<sup>ème</sup> jour, les immunoglobulines (Ig) de type M sont détectables, et peuvent persister plusieurs semaines (près de 12 semaines en moyenne) voire plusieurs mois après le début de l'infection.(99)

Après le 10-15<sup>ème</sup> jour, les Ig de type G apparaissent par séroconversion.

Des sérologies faussement positives avec la dengue peuvent se produire, par stimulation polyclonale.(100)



*Figure 6. Diagnostic biologique de l'infection.*

## **VIII. Une prise en charge pluridisciplinaire**

Les patients souffrant de CHIKC+ doivent parfois bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire. Il n'existe pas encore de traitement spécifique de l'infection : la prise en charge des symptômes est essentiellement symptomatique.

Le médecin traitant assure le suivi à long terme du patient, parfois en association avec le médecin rhumatologue et le médecin rééducateur selon la gravité des atteintes articulaires.(101)

### **VIII.1. Des traitements symptomatiques**

Le traitement médical classique consiste à soulager la douleur et l'inflammation des structures musculo-squelettiques : par des antalgiques, des antipyrétiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

L'utilisation d'aspirine est fortement déconseillée, en raison du risque d'aggravation en cas de symptômes hémorragiques.(102)

Dans les formes chroniques douloureuses et invalidantes, les cures de corticothérapie à dose décroissante peuvent être utilisées.

Le recours aux infiltrations articulaires est également possible.

Les traitements antiépileptiques sont utilisés pour soulager les douleurs neuropathiques dans les cas de neuropathies périphériques.

Ces soins peuvent également s'accompagner de séances de kinésithérapie et de rééducation avec physiothérapie.

## VIII.2. La phytothérapie martiniquaise

La phytothérapie martiniquaise (ou « Rimèd Razié »), a été utilisée et recommandée dans la prise en charge des patients symptomatiques, dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHUM lors de l'épidémie.

Les plantes étaient recommandées pour leurs actions anti inflammatoires et/ou antalgiques (principalement dans le soulagement des douleurs légères à modérées).

Parmi ces plantes, il y avait « la Brisée » ou « Lippia alba » (**Figure 7.**) et « l'Arada » ou « Petiveria alliacea » (**Figure 8.**).

Une feuille de recommandation pratique a été élaborée par messieurs les docteurs NOSSIN Emmanuel et LONGUEFOSSE Jean-Louis (ethno-pharmacologues et spécialistes de la pharmacopée martiniquaise).(103) (**annexe 1**)

Celle-ci était remise aux patients symptomatiques, accompagnée d'une ordonnance détaillée des décoctions orales ou topiques.(**annexe 2**)



**Figure 7.** Plante « la Brisée » ou « Lippia alba ». **Figure 8.** Plante « Arada » ou « Petiveria alliacea ».

### VIII.3. Autres thérapies

Dans les années 1980, la chloroquine fut une piste prometteuse (104) dans le traitement des atteintes articulaires inflammatoires chroniques. Cependant, elle n'a pas prouvé son efficacité dans de récentes études.(105,106)

Les anti TNF ont montré leur efficacité dans le traitement des arthrites chroniques sévères, notamment lors de l'épidémie en Martinique.(107)

D'autres thérapies immunosuppressives ont montré des résultats prometteurs, comme la Ribavirine ou l'Interferon- $\alpha$ 2a.(108)

L'utilisation d'anticorps monoclonaux humains (109) ou d'immunoglobulines humaines purifiées (110) a démontré une efficacité prophylactique et thérapeutique contre l'infection par le CHIKV, mais uniquement chez l'animal (les murins). Ces traitements n'ont pour le moment pas encore été évalués chez l'homme.

#### **VIII.4. Les perspectives vaccinales**

Depuis les années 1970, chez l'homme et l'animal, plusieurs essais de vaccins de constitution différente contre l'infection par le CHIKV, ont été effectués avec une efficacité et une tolérance variables.(111)(112)

En 2000, un essai de phase 2 prometteur mené sur 73 adultes sains, avec un vaccin vivant atténué, présentait une bonne tolérance et une forte immunogénicité. Mais ces travaux ont dû être interrompus par défaut de financement.(113)

Très récemment, de nouveaux protocoles de recherche ont débuté avec d'autres types de vaccins (notamment constitué d'ADN).(114)

Le service de maladies infectieuses et tropicales du CHUM est actuellement en train de participer à un protocole de recherche sur un vaccin contre le CHIKV.

### **IX. Les mesures préventives**

Les mesures préventives ont pour principal objectif d'aboutir à un contrôle vectoriel efficace, afin de réduire la dissémination de la maladie.

Elles sont de deux types : individuelles et collectives.

### **IX.1. La prévention individuelle**

Elle passe par une prophylaxie d'exposition aux piqûres.

Pour ce faire, il est conseillé de porter des vêtements à manches longues avec des chaussures fermées.

Les vêtements peuvent également être imprégnés de répulsifs. L'utilisation de moustiquaire traitée est également conseillée.

Les répulsifs cutanés sont recommandés mais pas chez le nouveau-né. Les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans doivent choisir des produits adaptés à leur condition.

L'entourage des personnes infectées doit être encore plus vigilant dans la mise en place des mesures préventives ; car la forte virémie en début d'infection augmente le risque de dissémination de proximité du virus.

### **IX.2. La prévention collective**

La prévention repose toujours sur la lutte anti-vectorielle en détruisant les sites de reproduction du moustique et les gîtes larvaires. Ceux-ci se trouvant généralement à proximité des habitats.

Pour ce faire, il faut supprimer toutes les eaux stagnantes (pots de fleur, piscine non traitée, etc.) ou utiliser des traitements larvicides quand cela n'est pas possible.

Afin de garantir une bonne observance de ces mesures, la sensibilisation de la population est essentielle.

Plusieurs campagnes d'information et de prévention ont ainsi été menées en Martinique au cours et après l'épidémie (messages d'information télévisée, affiches, etc.) (*Figure 9. et 10.*)



Figure 9. Campagne de sensibilisation au Chikungunya de l'ARS Martinique n°1.



Figure 10. Campagne de sensibilisation au Chikungunya de l'ARS Martinique n°2.

## X. Notre étude

Le service de maladies infectieuses et tropicales du CHUM, a débuté en juin 2010 l'étude « DAG ». C'est une étude de cohorte prospective, descriptive et pronostique de la fièvre dengue dont l'objectif principal est de définir les facteurs prédictifs d'une évolution sévère de la maladie.

Suite à l'épidémie de Chikungunya en Martinique, les critères d'inclusion de la cohorte DAG se sont étendus aux cas de Chikungunya, avec en Mai 2014 une adaptation des dossiers cliniques de suivi (principalement dans la description des atteintes articulaires propres au Chikungunya).

L'étude « DAG » devient alors étude « DAG2 », avec cette fois une cohorte composée de deux groupes : « le groupe dengue et le groupe Chikungunya ».

*Plus récemment, début 2016, la cohorte DAG2 s'est étendue aux autres arboviroses, dont le virus ZIKA, et prend désormais le nom de « cohorte CARBO ».*

Cette première épidémie martiniquaise de Chikungunya, n'a fait l'objet d'aucune étude de cohorte antérieure. Ainsi, la forme chronique n'a pas encore été étudiée en Martinique.

L'épidémie réunionnaise de 2005 a fait l'objet de nombreuses études.

Le vecteur (*Aedes albopictus*) et la souche virale (souche de type Afrique Centrale et Afrique de l'Est mutée) étaient différents de ceux impliqués dans l'épidémie martiniquaise (le vecteur étant *Aedes aegypti* et la souche virale de type asiatique), en plus des caractéristiques sociodémographiques propres à chaque île.

L'évolution de la maladie Chikungunya pourrait donc en être différente.

Ainsi, nous formulons l'hypothèse que la prévalence du CHIKC+ en Martinique, serait différente de celle retrouvée sur l'Île de la Réunion.

## **X.1. Objectifs de l'étude**

Notre présente étude a été menée dans le groupe Chikungunya de la cohorte DAG2 et a deux objectifs, qui permettront de répondre à l'hypothèse précédemment citée.

### **X.1.a. Objectif principal**

Définir la prévalence du CHIKC+ à 12 mois de suivi.

### **X.1.b. Objectif secondaire**

Rechercher les facteurs de risque associés au CHIKC+.

## C. PARTIE 2:

« Prevalence of chronic Chikungunya and associated risks factors in The French West Indies (Martinique), a prospective cohort study».

### I. Abstract

#### Background

Chikungunya virus (CHIKV) is a re-emerging alphavirus, that can cause chronic rheumatic musculoskeletal pain sometimes highly disabling for patients (or chronic Chikungunya « CHIKC+ »). A Chikungunya outbreak in La Martinique occurred in 2013 (transmitting by *Aedes aegypti*), enabling us to constitute a first prospective cohort of CHIKV-infected subjects on this island. The aim of this longitudinal study was to define the prevalence of CHIKC+ at 12 months and secondly to investigate potential CHIKC+-risks factors associated by describing the features of acute infection.

#### Methodology/Principal findings

One hundred eighty three patients with positive RT-PCR CHIKV, were submitted to clinical investigations in the acute phase (< 21 days), 3, 6 and 12 months after their inclusion. They were analyzed using a multinomial logistic regression model. One hundred sixty-seven participants could be classified as suffering or not from CHIKC+. At 12 months, overall prevalence of CHIKC+ was 52% (95%CI 44.60-59.80). In univariate analysis, age (OR 1.04 95%CI 1.02-1.06 p<0.01), sex (M/W) (OR 0.51 95%CI 0.26-0.97 p<0.05), headache (OR 1.90 95%CI 1.02-3.55 p< 0.05), vertigo (OR 2.06 95%CI 1.05-4.03 p< 0.05), vomiting (OR 2.51 95%CI 1.07-5.87 p< 0.05), urea (OR 1.33 95%CI 1.13-5.36 p<0.05), at least one enthesitis (OR 8.67 95%CI 1.01-74.72 p< 0.05) or one tenosynovitis (OR 4.46 95%CI 0.98-20.31 p< 0.05) were associated with CHIKC+. In final multinomial logistic regression models, predictors of CHIKC+ were age > 50 years (OR 3.74 95%CI 1.69-8.28 p<0.01), women (OR 2.11 95%CI 1.97-2.33 p<0.05) the presence of vertigo (OR 2.28 95%CI 1.04-5.00 p<0.05), headaches

(OR 2.28 95%CI 1.09-5.34  $p<0.05$ ) and at least one tenosynovitis at disease onset (OR 9.45 95%CI 1.29-69.26  $p<0.05$ ).

### **Conclusions/Significance**

This first cohort study in La Martinique, confirms that CHIKC+ is a frequent complication of acute Chikungunya disease. The analysis of risk factors strengthens the importance of age and female sex in CHIKC+ involvement, and in addition evokes potential role of dehydration in acute phase, whose premature coverage should reduce the risk of this Chikungunya complication.

## **II. Introduction**

Chikungunya virus (CHIKV), “that which bends up” in the Makonde dialect [1], is a re-emerging alphavirus transmitting to human by *Aedes mosquitoes* and causing massive epidemics in Africa [2-4], in the Indian Ocean [5-7], in Southeast Asia [8,9] and in 2007 the first European outbreak in Italy [10,11]. CHIKV is known to target human epithelial and endothelial cells, fibroblasts and macrophages [12-14], human muscle satellite cells [15] and suspected to have a neurotropism [16,17] due to neurological complications [18-21].

The disease typically consists of an acute illness like dengue fever, characterized by abrupt onset of a high-grade fever, followed by constitutional symptoms, poly-arthritis, musculoskeletal pain, headache, skin involvement [22] and sometimes severe clinical forms like encephalopathy [20,23] acute hepatitis [24,25], myocarditis [26-28], multi-organ failure. Usually, the acute phase lasts on average 5 to 10 days (viremia phase), and the illness resolves within a few weeks. In May 2015, the World Health Organization [29] defined chronic Chikungunya like “person with previous clinical diagnosis of Chikungunya after 12 weeks of the onset of the symptoms presenting with at least one of the following articular manifestations: pain, rigidity, or edema, continuously or recurrently”. Chronic

arthralgia post CHIKV (“chronic Chikungunya” or “CHIKC+”) is a frequent complication (40 to 60%) [30-32] of acute Chikungunya disease responsible to a heavy impact on quality of life according to Couturier *et al.*[33-36]. Previous studies from others outbreaks suggested that patients infected with CHIKC+ were significantly older [30,32,37,38] sometimes to be female [7,30,38,39] with severity of initial rheumatic symptoms [38,40,41], and high CHIK-specific IgG titres [37,40]. The most detailed description is a cohort study of 346 patients by Gerardin *and al.*[40] of the epidemic in 2005 on the island of La Reunion. In that study, predictive factors during the initial phase of CHIKC+ were investigated retrospectively.

La Martinique, is a French overseas department of nearly 400 000 inhabitants, located in the French West Indies. The first autochthonous cases of Chikungunya were described in the French West Indies in November 2013 (December 2013 in La Martinique) [42]. At the end of the outbreak (approximately January 2015), the number of affected people was estimated at 145 000 (36% of the population) [43]. This study had two objectives, firstly to define the prevalence of CHIKC+ at 12 months of follow-up, secondly to investigate potential risks factors associated with CHIKC+.

### **III. Methods:**

#### **III.1. Ethics**

Ethical clearance was obtained ANSM (n°IDRCB 2010-A00282-37) by the Comité de protection des personnes du Sud-Ouest et d’Outremer. Written signed informed consent of all subjects was collected. Department of infectious diseases of the hospital of Fort de France, started in June 2010 the “DAG” Study. This is a descriptive and prognostic study of dengue fever in the French West Indies and French Guiana, based on a hospital cohort of children and adults with suspected dengue fever. The main objective of this study was to define the predictive factors of severe dengue disease. Following the outbreak of Chikungunya in La Martinique, inclusion criteria of DAG study were extended also to

---

cases of Chikungunya fever with an adjustment of the follow-up cases (mainly in the description of rheumatic disorders specific to Chikungunya disease). In May 2014, “DAG” study becomes “DAG2” study, with a cohort composed of two groups: dengue group and Chikungunya group. This study is registered on clinicaltrials.gov (NCT01099852). *Most recently at the beginning of 2016, the DAG2 cohort has extended to others arbovirolosis (including Zika Virus), which has been renamed as « the CARBO cohort ».* DAG2 study is still ongoing (the total duration of follow-up is 36 months) this analysis was realized at 12 months of follow-up.

This study was proposed to departments of the Hospital of Fort de France likely to receive patients infected by the CHIKV (emergency and department of infectious diseases). Therefore, it's an ambulatory cohort of patients; might reflect the population from Martinique affected by the epidemic.

### **III.2. Study population**

For this study, patient inclusion was done from December 19th 2013 to December 4th 2014. Inclusion criteria were adults aged > 16 years old, be able to accept and sign inform consent, with positive blood CHIKV RT-PCR, within seven days after the beginning of the symptoms.

### **III.3. DATA collection and follow-up**

Clinical data at disease onset of CHIKV were collected during clinical examination in the inclusion, day 3, between day 5 and day 7, and between day 8 and day 10, after beginning of symptoms. A detailed common case was developed including sociodemographic data, comorbidities and clinical characteristics at baseline (headache, arthralgia myalgia, fever, rash, fatigue, etc.), impact of quality of life measured by the “EQ5D” assessment (S1 File ou annexe 3) and treatments used. And, for patients enrolled from July 2014 (after adjustment of clinical files to DAG2 study) an accurate description of

affected joints (location and joint involvement: swelling, stiffness, arthritis, enthesitis trouble, joint pain, etc.), and the search of peripheral neuropathy (measured by the “questionnaire DN4”).

After 3 months (M3) of the onset of the symptoms, patients have had a detailed physical examination to detect the first cases of CHIKC+. At 6 months (M6), and 12 months (M12), patients were interviewed by telephone using a same questionnaire composed of closed questions to monitor persistent arthralgia and others clinical signs, impact of quality of life measured by the “EQ5D” assessment, and treatments used. To classify a subject as suffering from CHIKC+, we asked this question “do you consider yourself completely recovered of Chikungunya disease?” If they answered “not”, patients were considered as CHIKC+ and clinical examination was proposed to describe and care persistent symptoms. Asymptomatic patients at M3 and having answered “yes, I consider myself to be completely recovered” at M6 and M12 are categorized as CHIKC- (negative chronic Chikungunya).

To define the global prevalence of CHIKC+ in our cohort, all patients classified as CHIKC+ on at least one of these three periods (M3, M6, M12) were counted. The clinical global assessment of CHIKC+ subjects, were estimated using the “Multi Dimensional Health Assessment Questionnaire” (MDHAQ) (S2 File ou annexe 4). Usually, patients with Chikungunya disease describe a fluctuation of their symptoms (continuously or recurrently) from day to day. Patients with relapsing pain were defined as “disorders present at one to two time points without recovering” and patients with lingering pain as “disorders present at three time points: M3, M6 and M12”.

Twelve-months follow up helped to define the features of the patients CHIKC+ at the chronic phase which could be clinically investigated at this period. To this end, it was decided to keep the most severe period (M3, M6 or M12) for each patient.

### **III.4. Laboratory tests**

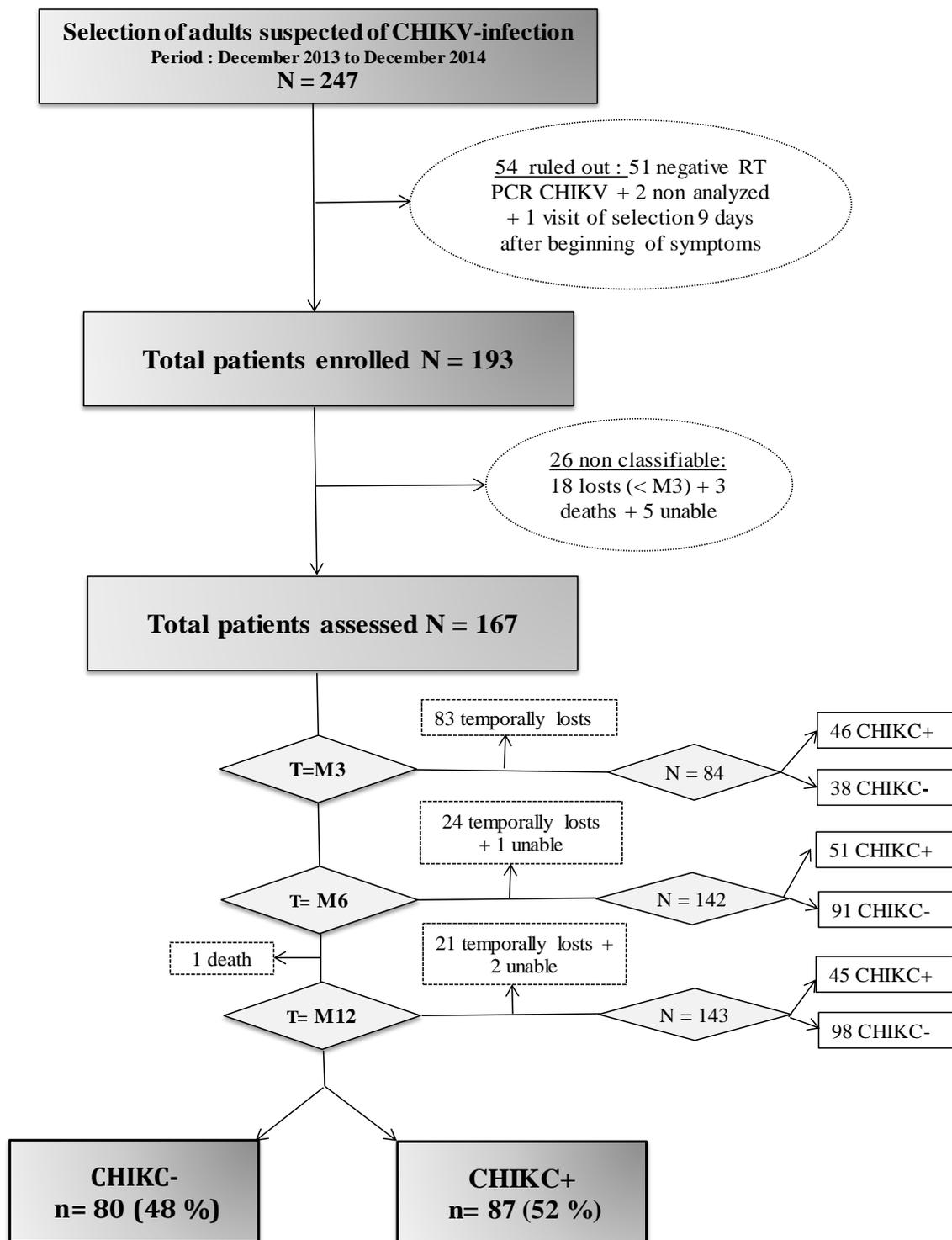
Viremia was tested by q RT-PCR and proposed to the febrile patients during a visit of selection. Biological monitoring with blood cells counts, biochemical analysis (C-reactive protein, concentration, etc.) and biological data base (serotheque, plasmatheque, cellulothèque, DNAtheque, RNA theque) were performed in the viremia phase.

### **III.5. Data Analyses and Statistical Tests**

Results are expressed as mean and standard error or frequencies (percentages) as appropriate. Patients « not cured » over at least one-time point (M3, M6 and M12) were considered as chronic (CHIKC+) to calcul prevalence. Patients CHIKC- and CHIKC+ were compared using a Chi-2 test or a Fisher exact test as appropriate for binary variable, by student test for quantitative variable. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to evaluate factors associated with CHIKC+. The factors associated with CHIKC+ with a P value <0.25 in the univariate analysis and without collinearity among them, were included in a multivariate model and then selected using a backward stepwise strategy with a P value <0.05. Model with multiple imputation and without (complete case) were used in multivariable analysis, because more precise arthralgia variables were available in only a subset of patients. Under the assumption of missing at random, we used multiple imputation to impute missing data using the chained equations approach, with 10 imputed datasets. All statistical analyses were performed with SAS® 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## **IV. Results**

Two hundred forty-seven subjects were eligible and consented to participate. Of whom, 193 were enrolled. Fifty-four adults were ruled out, 51 due to negative RT PCR Chikungunya, two to RT-PCR CHIKV non-analyzed, and one to visit of selection 9 days after the beginning of symptoms (the deadline being 7 days). Profile participation of the study is displayed in Fig 1. All patients included in this study had a positive RT-PCR CHIKV and including in the 7 days after beginning of symptoms.



**Fig 1. Diagram of the study population.** “unable”: patients unable to answer the question “do you consider yourself completely recovered of Chikungunya disease?”. “temporally lost”: not present at a specific period, “lost”: patients losts of follow up before M3, “death”: dead patients

#### **IV.1. Overall prevalence of CHIKC+ at 12 months**

Among 193 patients, 21 couldn't have been followed during the chronic phase (absent at M3 and M6 and M12) with 18 lost and 3 deaths (one patient died of prostate adenocarcinoma, another patient died of multi-organ failure due to CHIKV acute infection, and the third died of unknown cause). Between M6 and M12 one patient died following a myeloma. Five subjects were unable to categorize themselves definitely as CHIKC- (without possibility to classify them as CHIKC+). On one of the period (M6, M12) these subjects answered "don't know" to the question "do you consider yourself completely recovered of Chikungunya disease?". And, were no longer able to confirm their full recovery on the others period. They were not integrated into statistical analysis.

One hundred sixty-seven participants could be classified as CHIKC- or CHIKC+. At M3, there has been many temporally lost patients. Only 46 CHIKC+ and 38 CHIKC- were analyzed. At M6 and M12, more patients could be assessed with respectively 142 (51 CHIKC+ and 91 CHIKC-) and 143 analyzed (45 CHIKC+ and 98 CHIKC-). One patient at M6 and 2 at M12 were not unable to defined themselves as CHIKC+, but they could at M3. Therefore, these three patients have been taken as CHIKC+ into account in the calculation of the overall prevalence of CHIKC+.

Out of 167 participants, 80 were CHIKC- and 87 CHIKC+. Thus, in the study population, overall prevalence of patients suffering from CHIKC+ was 52.10% (CI95% 44.60-59.80). Ten subjects CHIKC+ were present and analyzed only at a single time point, so they couldn't be classified as "relapsing" or "lingering" form. Most CHIKC+ had relapsing CHIKC+ (44) with 83.12% (64 out of 77) against 16.88% (13 out of 77) of lingering CHIKC+.

#### **IV.2. Characteristics in the acute phase of 87 CHIKC+ and 80 CHIKC- adult subjects (Table 1)**

The sex ratio of men to women was 0.56 (59 males to 106 females). Of the 167 patients included (range 20 to 91 years), 54% were aged 50 years or older with a median age of 51 years. Amerindian (n=65, 44.52%) and Sub-Saharan Africa origin (n=50, 34.25%) were mainly represented. Cardiovascular and rheumatologic diseases were the most common pre-existing comorbidities: 36 (21.56%) high blood pressure, 28 (16.77%) healed fractures, 14 (8.38%) osteoarthritis, 13 (7.78%) diabetes, 13 (7.78%) dyslipidemia, 11 (6.59%) rheumatologic inflammatory diseases and 9 (5.39%) cancer.

At disease onset, the majority of the population had articular disorders (95.89%) with joint pain (90.41%), swelling (42.46%), stiffness (27.40%) and less frequently: arthritis (20.55%), tenosynovitis (13.70%) and enthesitis (10.96%). Joints most affected were ankles (68.49%), wrists (57.53%), distal interphalangeal joint (hand) (52.05%), knees (49.31%) and proximal interphalangeal hand (45.20%). Others clinical signs most frequently observed in the acute phase were fever (95.21%), intensity of pain > 4/10 on visual analog scale (80.38%), headache (59.28%), myalgia (56.28%) and vertigo (31.74%), digestive symptoms were less frequent (diarrhea, vomiting, abdominal pain).

**Table 1. Characteristics of CHIKC+ and CHIKC- adult at disease onset. DAG-2 study 2014-2016, La Martinique. (N=167)**

Variables	N (%)	CHIKC- (%)	CHIK+ (%)	P-value
Age (year)	164	46.37 (15.83)	55.99 (15.01)	<b>&lt;0.01<sup>#</sup></b>
<35 years	26 (15.85)	22 (13.41)	4 (2.44)	
35-50 years	48 (29.27)	26 (15.85)	22 (13.41)	
51-65 years	64 (39.02)	22 (13.41)	42 (25.61)	
>65 years	26 (15.85)	9 (5.49)	17 (10.37)	
Sex	165			<b>&lt;0.05*</b>
Male	59 (35.76)	35 (21.21)	24 (14.54)	
Female	106 (64.24)	45 (27.27)	61 (36.97)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	161	26.62 (6.51)	26.61 (5.90)	
Clinical signs at disease onset				
Arthralgia	167	77 (46.11)	84 (50.30)	0.32**
Fever	167	77 (46.11)	82 (49.10)	0.24**
Visual analog scale (VAS) > 4	167	67 (40.12)	73 (43.71)	0.98*
Headache	167	41 (24.55)	58 (34.73)	<b>&lt;0.05*</b>
Myalgia	167	46 (27.54)	48 (28.74)	0.77*
Abdominal pain	167	28 (16.77)	27 (16.17)	0.59*
Rash	167	19 (11.38)	16 (9.58)	0.40*
Number of signs	167	3.27 (1.12)	3.40 (1.12)	0.47 <sup>#</sup>
Others signs in the acute phase:				
Dorsalgia	167	56 (33.53)	60 (35.93)	0.89*
Adenopathy	167	33 (19.76)	43 (25.75)	0.29*
Asthenia	73	33 (45.20)	32 (43.84)	0.29**
Confinement to bed	94	24 (25.53)	36 (38.30)	0.14*
Not palmoplantar rash	94	26 (27.66)	29 (30.85)	0.72*
Vertigo	167	19 (11.38)	34 (20.36)	<b>&lt;0.05*</b>
Anorexia	73	23 (31.51)	24 (32.88)	0.69*
Diarrhea	167	18 (10.78)	25 (14.97)	0.36*

Vomiting	167	9 (5.39)	21 (15.57)	<b>&lt;0.05*</b>
Malaise	167	15 (8.98)	15 (8.98)	0.80*
Cough	167	16 (9.58)	12 (7.19)	0.28*
Nausea	167	7 (4.19)	16 (9.58)	<b>&lt;0.05*</b>
Dyspnea	94	6 (6.38)	16 (17.02)	0.05*
Retro-orbital pain	73	6 (8.22)	10 (13.70)	0.23*
Peripheral neuropathy	46	6 (13.04)	3 (6.52)	0.23**
Confusional syndrome	167	4 (2.40)	1 (0.6)	0.13**
Meningeal irritation	94	-	-	-
Convulsions	94	-	-	-
Coma	94	-	-	-
Melena	95	-	1 (1.05)	0.55**
Menorrhagia	167	1 (0.6)	-	0.48**
Purpura petechial	167	-	1 (0.6)	0.52**
Pleural effusion	167	-	1 (0.6)	0.52**
Shock	167	-	1 (0.6)	0.52**
Cerebral failure	167	-	1 (0.6)	0.52**
Normal blood pressure	157	66 (42.04)	70 (44.58)	0.63*
Low blood pressure (SBP < 90 mmhg and DBP < 60mmhg)	13 (8.28)	4 (2.55)	9 (5.73)	0.10**
High Blood pressure (SBP> 140mmhg and DBP > 90mmhg)	8 (5.09)	5 (3.18)	3 (1.91)	0.20**
Recoloration time < 2 seconds	134 (91.16)	61 (41.50)	73 (49.66)	0.06**
Recoloration time > 2 seconds	13 (8.84)	9 (6.12)	4 (2.72)	0.06**
Body temperature (Celsius)	157	37.39 (0.93)	37.07 (0.88)	<b>&lt;0.05#</b>
Pulse (beats per minute)	157	80.99 (19.09)	76.96 (19.13)	0.19#
Respiration frequency (breathing cycles)	131	18.42 (6.67)	19.48 (9.59)	0.46#

Sites				
Ankles	73	26 (35.62)	24 (32.88)	0.74*
Wrists	73	22 (30.14)	20 (27.40)	0.92*
Distal interphalangeal joint (hand)	73	11 (15.07)	17 (23.29)	
Knees	73	18 (24.66)	18 (24.66)	
Shoulder	73	17 (23.29)	17 (23.29)	0.91*
Proximal interphalangeal joint (hand)	73	16 (21.92)	17 (23.29)	
Metacarpophalangeal joint	73	11 (15.07)	14 (19.18)	
Elbow	73	10 (13.70)	10 (13.70)	
Metatarsophalangeal joint	73	9 (12.33)	9 (12.33)	
Foot	73	9 (12.33)	8 (10.96)	
Hip	73	7 (9.59)	8 (10.96)	
Hand	73	5 (6.85)	6 (8.22)	
Proximal interphalangeal joint (foot)	73	5 (6.85)	5 (6.85)	
Distal interphalangeal joint (foot)	73	4 (5.48)	5 (6.85)	
Joint achievement	73	36 (49.31)	34 (46.57)	0.38**
Joint pain (number of joint pain)	73	33 (45.20)	33 (45.20)	0.83 <sup>#</sup>
Joint swelling without arthritis (number of joint swelling)	73	17 (23.29)	14 (19.18)	0.64 <sup>#</sup>
Joint stiffness (number of joint stiffness)	73	7 (9.59)	13 (17.81)	0.10 <sup>#</sup>
Arthritis (number of arthritis)	73	7 (9.59)	8 (10.96)	0.32 <sup>#</sup>
Asymmetry joint achievement	73	7 (9.59)	5 (6.85)	0.56*
Tenosynovitis (number of tenosynovitis)	73	2 (2.74)	8 (10.96)	<b>&lt;0.05<sup>#</sup></b>
Enthesitis (number of enthesitis)	73	1 (1.37)	7 (9.59)	0.06 <sup>#</sup>

Arthritis with synovitis (number of arthritis with synovitis)	73	1 (1.37)	0	0.32 <sup>#</sup>
Periostitis (number of periostitis)	73	-	-	-
Score "all achievement"	73	10.65 (7.52)	12.42 (8.83)	0.36 <sup>#</sup>
Score scale EQ5D in the acute phase (total score in 100) (n=144)	144	60.38 (23.10)	56.05 (20.67)	0.24 <sup>#</sup>
Score scale EQ5D in the acute phase (total score in 100) (n=144)	46	2.31 (1.89)	1.85 (1.56)	0.37 <sup>#</sup>
Origins				0.41 <sup>*</sup>
Amerindian	146	27 (18.49)	38 (26.03)	
Sub-Saharan Africa	146	28 (19.18)	22 (15.07)	
Western Europe	146	8 (5.48)	7 (4.79)	
India	146	1 (0.68)	-	
South-West Asia	146	-	1 (0.68)	
Job	160			0.72 <sup>*</sup>
YES	119 (74.37)	59 (36.88)	60 (37.5)	
NO	41 (25.62)	19 (11.88)	22 (13.75)	
Medical histories				
High Blood Pressure (HBP)	167	15 (8.98)	21 (12.57)	0.40 <sup>*</sup>
Healed fractures	167	15 (8.98)	13 (7.78)	0.51 <sup>*</sup>
Allergy	167	6 (3.59)	9 (5.39)	0.52 <sup>*</sup>
Osteoarthritis	167	5 (2.99)	9 (5.39)	0.14 <sup>**</sup>
VIH	167	6 (3.59)	8 (4.79)	0.69 <sup>*</sup>
Diabetes	167	5 (2.99)	8 (4.79)	0.18 <sup>**</sup>
Dyslipidemia	167	5 (2.99)	8 (4.79)	0.18 <sup>**</sup>
Rheumatologic and inflammatory diseases	167	5 (2.99)	6 (3.59)	0.24 <sup>**</sup>
Cancer	167	4 (2.39)	5 (2.99)	0.26 <sup>**</sup>

Others Immunodepression (immunosuppressive therapy, chemotherapy)	167	2 (1.20)	5 (2.99)	0.18**
Thrombopathy or chronic thrombopenia	167	1 (0.60)	6 (3.59)	0.06**
Asthma	167	2 (1.20)	5 (2.99)	0.18**
Dengue	167	4 (2.39)	2 (1.20)	0.21**
Hemoglobinopathy	167	1 (0.60)	5 (2.99)	0.11**
Pregnancy	152	4 (2.63)	-	<b>&lt;0.05**</b>
Rheumatologic and degenerative diseases	167	1 (0.60)	2 (1.20)	0.39**
Others rheumatologic diseases	167	2 (1.20)	1 (0.60)	0.36**
Spondylarthropathy	167	-	2 (1.20)	0.27**
Lupus	167	1 (0.60)	1 (0.60)	0.50**
SAPL	167	1 (0.60)	-	0.48**
VHB	167	1 (0.60)	-	0.48**
VHC	167	-	-	-
Rheumatoid polyarthritis	167	-	-	-
Arthropathic psoriasis	167	-	-	-
Psoriasis	167	-	-	-
Treatments:				
Analgesic level 1	167	74 (44.31)	76 (45.51)	0.27*
Use of paracetamol	165	67 (40.61)	71 (43.03)	0.97*
Analgesic level 2	167	24 (14.37)	31 (18.56)	0.44*
Antihistaminic	167	20 (11.98)	29 (17.36)	0.23*
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	167	17 (10.18)	28 (16.77)	0.11*
Phytotherapy (herbal medicine)	71	14 (19.72)	19 (26.76)	0.13*
Intravenous rehydration	99	13 (13.13)	6 (6.06)	<b>&lt;0.05*</b>
Analgesic level 3	167	-	1 (0.60)	0.52**

Cumulate dose of paracetamol since the beginning of symptoms (milligrams) (n=83)	83	5.57 (4.48)	8.21 (7.48)	<b>&lt;0.05<sup>#</sup></b>
Laboratory measurements				
TP (%)	139	94.67 (27.03)	94.23 (24.78)	0.92 <sup>#</sup>
TCA patient (seconds)	139	35.45 (3.99)	35.49 (4.49)	0.96 <sup>#</sup>
TCA temoin (seconds)	139	32.76 (0.59)	32.68 (0.65)	0.48 <sup>#</sup>
Fibrinogen (G/L)	27	4.08 (1.20)	3.83 (1.30)	0.61 <sup>#</sup>
Leukocyte (G/L)	160	4.98 (2.03)	4.95 (2.41)	0.92 <sup>#</sup>
Red blood cells (G/L)	160	4.59 (0.59)	4.46 (0.56)	0.13 <sup>#</sup>
Hemoglobin (G/dl)	160	13.29 (1.84)	12.88 (1.47)	0.13 <sup>#</sup>
VGM ( $\mu\text{m}^3$ )	160	87.68 (5.94)	85.88 (13.61)	0.27 <sup>#</sup>
Neutrophils (G/L)	157	3.38 (1.75)	3.39 (2.14)	0.97 <sup>#</sup>
Eosinophils (G/L)	157	0.07 (0.09)	0.05 (0.08)	0.24 <sup>#</sup>
Basophils (G/L)	157	0.02 (0.02)	0.02 (0.02)	0.65 <sup>#</sup>
Lymphocyte (G/L)	156	0.94 (0.47)	0.97 (0.52)	0.70 <sup>#</sup>
Monocyte (G/L)	157	0.44 (0.21)	0.46 (0.22)	0.48 <sup>#</sup>
Platelets (G/L)	159	204.60 (65.81)	205.90 (69.56)	0.90 <sup>#</sup>
Sodium (mmol/L)	151	137.60 (2.96)	137.50 (2.65)	0.80 <sup>#</sup>
Potassium (mmol/L)	151	3.90 (0.44)	3.91 (0.36)	0.90 <sup>#</sup>
Chlorine (mmol/L)	151	87.94 (28.72)	85.94 (30.81)	0.68 <sup>#</sup>
Urea (mmol/L)	148	3.96 (1.22)	4.62 (1.95)	<b>&lt;0.05<sup>#</sup></b>
Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	156	83.39 (18.86)	79.72 (23.08)	0.28 <sup>#</sup>
Protein (g/L)	31	75.14 (5.19)	72.06 (6.35)	0.15 <sup>#</sup>
Calcium (mmol/L)	61	2.29 (0.10)	2.29 (0.10)	0.89 <sup>#</sup>
Albumin (g/L)	11	39.90 (2.95)	39.20 (3.47)	0.72 <sup>#</sup>
Total bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	157	9.07 (9.22)	8.30 (6.67)	0.56 <sup>#</sup>
Conjugated bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	155	3.09 (2.32)	2.84 (1.49)	0.41 <sup>#</sup>
TGO (UI/L)	158	36.17 (48.42)	31.18 (16.59)	0.40 <sup>#</sup>
TGP (UI/L)	158	27.19 (18.96)	28.71 (18.79)	0.61 <sup>#</sup>

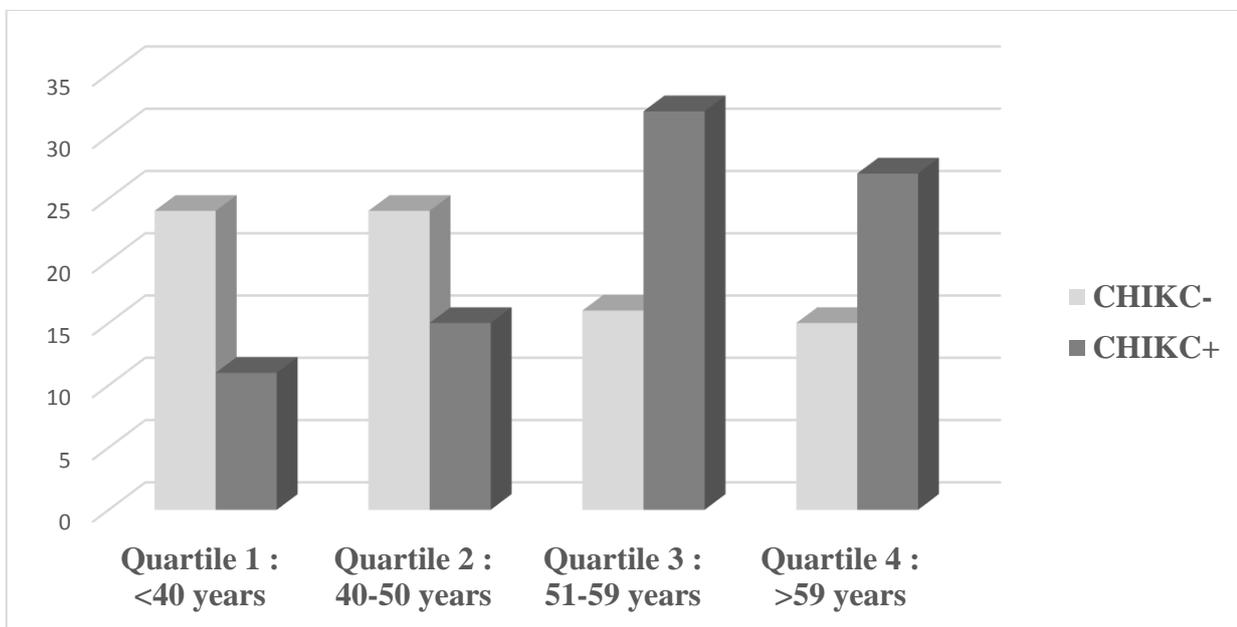
GGT (UI/L)	156	37.88 (28.58)	38.71 (42.99)	0.98 <sup>#</sup>
CPK (UI/L)	133	206.90 (228.10)	197.80 (218.10)	0.81 <sup>#</sup>
Lipase (UI/L)	14	26.00 (11.93)	21.43 (3.78)	0.45 <sup>#</sup>
PAL (UI/L)	156	69.68 (43.11)	69.04 (24.80)	0.91 <sup>#</sup>
Troponin (ng/mL)	34	5.87 (3.75)	8.83 (9.00)	0.25 <sup>#</sup>
CRP (mg/L)	153	25.56 (70.12)	22.35 (30.89)	0.72 <sup>#</sup>
Lactates (mmol/L)	3	251.0	121.0 (169.7)	0.64 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Student test; \* Chi2 test; \*\* Fischer test

### IV.3. Identification of risk factors for developing CHIKC+

To search initial predictive factors of CHIKC+, characteristics at disease onset of the two groups (CHIKC- and CHIKC+) were compared and detailed in Table 1. Patients aged > 50 years, represented by the quartile 3 and 4 (Fig 2) were in the majority women with CHIKC+. Men were more likely in the group CHIKC- (35 men) than CHIKC+ group (24 men). In univariate analysis (Table 2), probability of CHIKC+ increased with age (OR 1.04 95% CI 1.02-1.06 p<0.01). Men report less CHIKC+ than women (OR 0.51 95% CI 0.26- 0.97 p<0.05). Some clinical signs present at disease onset like headache (OR 1.90 95% CI 1.02-3.55 p<0.05), vertigo (OR 2.06 95% CI 1.05-4.03 p<0.05), vomiting (OR 2.51 95% CI 1.07-5.87 p<0.05), nausea (OR 3.20 95% CI 1.11-9.21 p<0.05), dyspnea (OR 2.12 95% CI 1.02-4.42 p<0.05) were associated with CHIKC+. The presence of at least one enthesitis (OR 8.67 95% CI 1.01-74.72 p<0.05) was strongly identified as risk for developing CHIKC+. Body temperature (OR 0.67 95% CI 0.46-0.96 p<0.05) was protective. Interestingly, the increase of urea (OR 1.33 95% CI 1.04-1.70 p<0.05) were significantly and independently associated with CHIKC+. No statistically significant difference was found in intensity of initial pain (VAS >4) between CHIKC+ and group CHIKC- (OR 1.01 95% CI 0.44-2.31), however using of over 5 grams of

paracetamol (since beginning of symptoms) was a risk factor for CHIKC+. None comorbidity (cardiovascular or rheumatologic diseases) was found to be a risk factor to CHIKC+ (data not shown). Impact in quality of life measured by score EQ5D (OR 0.99 95% CI 0.98-1.01) at the acute phase was not significantly different between patients CHIKC- and CHIKC+.



**Fig.2: Age distribution in quartiles of 80 CHIKC- and 87 CHIKC+ adult in the DAG-2 study 2014-2016, La Martinique.**

**Table 2. Identification of risk factors for CHIKC+ after CHIKV acute disease (univariate analysis) in the DAG 2 study, La Martinique 2014-2016**

Variables	N	Crude OR (95% CI)	P-value
Age (years)	164	1.04 (1.02-1.06)	<0.01
Sex (M/F)	165	0.51 (0.26-0.97)	<0.05
Clinical signs at disease onset			
Headaches	167	1.90 (1.02-3.55)	<0.05
Dyspnea	94	2.12 (1.02-4.42)	<0.05
Vertigo	167	2.06 (1.05-4.03)	<0.05
Vomiting	167	2.51 (1.07-5.87)	<0.05
Nausea	71	3.20 (1.11-9.21)	<0.05
Body temperature (Celsius)	157	0.67 (0.46-0.96)	<0.05
Joint achievement			
Enthesitis $\geq 1$	73	8.67 (1.01-74.72)	<0.05
Tenosynovitis (number of tenosynovitis)	73	4.46 (0.98-20.31)	0.05
Treatments			
Cumulate dose of paracetamol > 5g (since the beginning of symptoms)	83	2.16 (1.08-4.30)	<0.05
Rehydration	99	0.34 (0.12-0.99)	<0.05
Laboratory measurements			
Urea (mmol/L)	148	1.33 (1.04-1.70)	<0.05

Final multinomial logistic regression model with multiple imputation and controlling variables with  $p < 0.25$  in univariate analysis was presented in Table 3. The predictors of CHIKC+ were age (OR 1.04 95% CI 1.02-1.07  $p < 0.01$ ), vertigo (OR 2.28 95% CI 1.04-5.00  $p < 0.05$ ) and headache (OR 2.28 95% CI 1.09-5.34  $p < 0.05$ ) at disease onset. Male gender (OR 0.46 95% CI 0.42-0.49  $p < 0.05$ ) and body temperature  $> 37.2^\circ$  (OR 0.38 95% CI 0.18-0.81  $p < 0.05$ ) were protective. In other multinomial logistic model (Table 4), without multiple imputation, controlling variables with  $p < 0.05$  in univariate analysis the predictors of CHIKC+ were age  $> 50$  years (OR 3.74 95% CI 1.69-8.28  $p < 0.01$ ), sex (M/W) (OR 0.29 95% CI 0.08-1.01  $p < 0.05$ ), the presence of at least one tenosynovitis at disease onset (OR 9.45 95% CI 1.29-69.26  $p < 0.05$ ) and at least one joint stiffness (OR 3.51 95% CI 1.00-12.35  $p = 0.05$ ).

**Table 3. Identification of risk factors for CHIKC+ after CHIKV acute disease (multivariate analysis with multiple imputation, final model controlling variables  $p < 0.25$ ) in the DAG 2 study, La Martinique 2014-2016 N=167.**

Variables	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Age (years)	1.04 (1.02-1.07)	<0.01
Sex (M/F)	0.46 (0.42-0.49)	0.05
Clinical signs at disease onset		
Headache	2.28 (1.09-5.34)	<0.05
Hypotension (SBP < 90 mmhg and DBP < 60 mmhg)	4.23 (0.96-18.57)	0.06
Vertigo	2.28 (1.04-5.00)	<0.05
Body temperature > 37.2	0.38 (0.18-0.81)	<0.05
Treatments		
AINS per os	2.10 (0.92-4.78)	0.08
Laboratory measurements		
Urea $\geq 6.2$ (mmol/L)	5.20 (0.96-27.99)	0.05

**Table 4. Identification of risk factors for CHIKC+ after CHIKV acute disease (multivariate analysis without multiple imputation, final model controlling variables  $p < 0.05$  in the DAG 2 study, La Martinique 2014-2016 (N=73)**

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Age > 50 years	3.74 (1.69-8.28)	<0.01
Sex (M/F)	0.29 (0.08-1.01)	0.05
Joint achievement		
Tenosynovitis $\geq 1$	9.45 (1.29-69.26)	<0.05
Joint stiffness $\geq 1$	3.51 (1.00-12.35)	0.05

The clinical features at the chronic phase of the 54 patients CHIKC+ is displayed in S3 File (ou annexe 5).

Relapsing joint achievement (64 out of 77), with joint pain (87%), sometimes stiffness (33.3%) and swelling (22%) were the most common clinical signs at the chronic phase. Enthesitis (13%), Arthritis (7.4%), and tenosynovitis (5.6%) were less frequent. Ankles (31.5%), knees (29.6%) and more lightly at proximal interphalangeal joint (24.1%) wrist (22,2%) and the shoulders (22.2%) were joints most affected. A quarter of patients had a peripheral neuropathy (27.7%), a MDHAQ score to 10 out of 30, and decrease of quality of life (score EQ5D = 62/100). Women (61 women versus 24 men) over 50 years were a majority.

## V. Discussion

This is the first prospective cohort study of CHIKV-infected subjects in La Martinique, following the outbreak of 2013 [43]. The global prevalence of CHIKC+ is 52 %, confirming that is a frequent complication of CHIKV infection, also observed in previous studies [7,30-32]. Nevertheless, in India other study reported a lower rate of persistent musculoskeletal pain post Chikungunya in their population [46,47] (probably linked to different viral strain and DNA profile of these population).

Important role of age and female sex as prognostic value in CHIKC+ development were confirmed face to previous studies [7,30,32,38-40,48]. Sexual impact of CHIKC+ improvement may due to the human menstrual cycle [49], the ovulation phase would influences production of pro-inflammatory cytokines by monocytes [49,50] and the role of estradiol to increase antibody production [51,52].

In addition, these analyzes show that some predictors of CHIKC+ present at disease onset like vertigo, headache, vomiting, nausea and increased urea; raise the hypothesis of a relationship between dehydration at disease onset and CHIKC+ development. Cartilage is essentially composed of water [53], therefore dehydration may result in its degradation by cartilage cracks and become more fragile [54,55]. Recent data by Boettcher *et al.*[56] suggest that after transient dehydration structure and mechanical properties of articular cartilage decreased the risk of irreversible material failure, despite its poor regenerative abilities. Others research, from the model animal by Sahni *et al.*[57] focused on the contribution of prolonged dehydration on osseous tissue and calcium phosphate metabolism mice. They have been demonstrated that a prolonged water deficiency would entail a decreased bone mass with an increase of rate of bone resorption and mineralization defect. In the same way, calcium metabolism disorders stimulate parathyroid hormone (PTH) secretion and activation of bone resorption by osteoclast. But in our study, CHIKC+ patients had not more calcium metabolism disorders, than CHIKC- patients.

It has been demonstrated that CHIKV is able to damage cartilage [58] and synovial tissue [59]. In this context, the hypothesis would be that “at disease onset of Chikungunya, patients suffering in addition from dehydration could have a lower resilience of the damaged cartilage. Joints injury could be more severe with a slow recovery and with a higher risk of chronicity”. Furthermore, it has been reported that the intensity of symptoms at presentation was able to predict a CHIKC+ [40]. Presence of those clinical signs as risks factors for developing CHIKC+, could be also explained by a viremia phase more severe in CHIKC+ subjects [59,60]. Plasma viral load on patients CHIKC+ versus CHIKC- patients have not been compare yet in our study.

In previous studies, some pre-existing diseases could be more likely associated with CHIKC+, such rheumatic disorders [48] as osteoarthritis [39,61] or rheumatoid arthritis [62-66] and cardiovascular diseases hypertension [67] or diabetes [32]. In our study we could not identify any relationship with CHIKC+ for each of these variables. However, the proportion of subjects having these comorbidities wasn't powerful enough to detect a significant difference.

Description of inflammatory and autoimmune processes in Chikungunya disease at the acute and chronic phase, has been subject to a number of recent studies [59,68]. Several of them have identified the positive relationship at disease onset between CRP level [32,59], plasma viral load [59,60], pro-inflammatory cytokines [59,68], and the severity at presentation [40,41,61]. But no autoimmune markers suggested in observational studies were reported with CHIKV [32]. In others studies, the biomarkers associated with CHIKC+ were IL-6 secretion [60] at disease onset and GM-CSF [59,60]. In La Reunion Island cohort the proper role of specific IgG titres for predicting CHIKC+ has clearly been observed, positively correlated with age, female gender and the severity of initial rheumatics symptoms [40]. In this study, the CRP level at disease onset wasn't associated with CHIKC+.

The clinical characteristics of Chikungunya join those of the other studies [9,22,36] with mainly joint painful, joint stiffness, joint swelling, arthritis and less frequently enthesitis, and tenosynovitis

[36,69,70,71]. Relapsing arthralgia was in majority. Previous studies have not demonstrated a great statistically significant difference between relapsing and lingering arthralgia, therefore we have not analyzed them separately [40]. These findings also demonstrate the implication between tenosynovitis, enthesitis (at least one at disease onset) and development of CHIKC+. Both conditions specific to CHIKV were clearly described by others studies but not identified as risk factor for CHIKC+ [39,72-74].

The impact of CHIKC+ on activities of daily living and quality of life was also investigated [33-36,40]. Patients suffering from CHIKC+ must have a multidisciplinary medical care [75,76]. The general practitioner follow up the patient's condition in a long term, often in association with the rheumatologist or the rehabilitation physician [77]. Medical treatments employed for patients are: analgesics, anti-inflammatory drugs, corticosteroid, sometimes anticonvulsant and immunosuppressive therapy in cases with severe form [76,78,79]. It may be accompanied by physiotherapy and physical therapy. A psychiatric and psychologic care could be required [80-82]. Chikungunya disease and specially CHIKC+ can induce: anxiety, stress and sometimes a real nervous breakdown [81,82]. These many medicals care represents a cost to society and for the patients. The economic impact of the CHIKV outbreak in La Reunion in 2005-06 was estimated as €43.9 million [83].

One of the strengths of our study is the prospective data collection with a follow up started in seven days after the beginning of symptoms. Moreover, patients were examined physically by a clinician investigator at disease onset and at M3 to monitor all clinical manifestations. This objective assessment of symptoms has been probably prevented an overestimation of achievements by the patients, however, some data are subjective as the joint pain assessment.

But, this study has some limitation. Firstly, telephone questionnaire at M6 and M12, to diagnose CHIKC+ with the self-assessment of patients could be develop a declarative bias. On the other hand, this data collection by telephone has probably contributed to a decrease in the number of temporally lost at M6 and M12, (respectively 24 and 22), compared to 83 lost at M3. Secondly, presence of those clinical signs of dehydration as risks factors for developing CHIKC+, could be also explained by a viremia phase more severe in CHIKC+ subjects [40,41,59-61]. Plasma viral load on patients CHIKC+ versus CHIKC- patients have not been compare yet. That might be the object of future work, through the constitution of a biobank (with immunological and virological data) at disease onset.

To conclude, this first study on CHIKV outbreak in La Martinique, describe the characteristic of Chikungunya disease in the cohort, and suggests the burden inflicted upon population infected. Our findings confirm that CHIKC+ is frequent complication with age and female sex as principal risks factors. Some predictors of CHIKC+ present at disease onset in multivariate analysis, with vomiting, nausea and increased urea in univariate analysis introduce for the first time the hypothesis of relationship between dehydration at the acute phase and development of CHIKC+, opening up research perspectives.

**Conflict of interest:**

No conflict of interest to declare.

**Supporting Information**

(annexe 3) S1 File. EQ5D assessment

(annexe 4) S2 File. MDHAQ assessment

(annexe 5) S3 File. Table 5. Clinical profile of CHIKC+ patients in the chronic phase.

## VI. References

1. Mason PJ, Haddow AJ. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53; an additional note on Chikungunya virus isolations and serum antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957 May; 51(3): 238–40.
2. Paupy C, Ollomo B, Kamgang B, Moutailler S, Rousset D, Demanou M, et al. Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* 2010 Apr; 10(3): 259–66.
3. Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP, et al. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in Democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *J Med Virol.* 2004 Oct; 74(2): 277–82.
4. Diagne CT, Faye O, Guerbois M, Knight R, Diallo D, Faye O, et al. Vector Competence of *Aedes aegypti* and *Aedes vittatus* (Diptera: Culicidae) from Senegal and Cape Verde Archipelago for West African Lineages of Chikungunya Virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Sep 3; 91(3): 635–41.
5. Delatte H, Paupy C, Dehecq JS, Thiria J, Failloux AB, Fontenille D. [*Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue viruses in Reunion Island: biology and control]. *Parasite Paris Fr.* 2008 Mar; 15(1): 3–13.
6. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PloS One.* 2007; 2(11): e1168.
7. 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.* 2013 Aug 1; 89(1054): 440–7.
8. Ngwe Tun MM, Inoue S, Thant KZ, Talemaitoga N, Aryati A, Dimaano EM, et al. Retrospective seroepidemiological study of chikungunya infection in South Asia, Southeast Asia and the Pacific region. *Epidemiol Infect.* 2016 Aug; 144(11): 2268–75.
9. Vijayakumar KP, Nair Anish TS, George B, Lawrence T, Muthukkutty SC, Ramachandran R. Clinical Profile of Chikungunya Patients during the Epidemic of 2007 in Kerala, India. *J Glob Infect Dis.* 2011 Jul; 3(3): 221–6.
10. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli A, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet.* 2007 Dec 7; 370(9602): 1840–6.
11. Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Chikungunya fever. Rheumatic manifestations of an emerging disease in Europe. *Reumatol Clin.* 2015 Jun; 11(3): 161–4.
12. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al. Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog.* 2007 Jun; 3(6): e89.

13. Higgs S, Ziegler SA. A nonhuman primate model of chikungunya disease. *J Clin Invest*. 2010 Mar 1; 120(3): 657–60.
14. Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. [Physiopathology of chronic arthritis following chikungunya infection in man]. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon*. 2012 Mar; 72 Spec No: 86–7.
15. Ozden S, Huerre M, Riviere J-P, Coffey LL, Afonso PV, Mouly V, et al. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PloS One*. 2007; 2(6): e527.
16. Kashyap RS, Morey S, Bhullar S, Baheti N, Chandak N, Purohit H, et al. Determination of Toll-Like Receptor-Induced Cytokine Profiles in the Blood and Cerebrospinal Fluid of Chikungunya Patients. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21(6): 338–46.
17. Arpino C, Curatolo P, Rezza G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. *Rev Med Virol*. 2009 May; 19(3): 121–9.
18. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurol India*. 2009 Apr; 57(2): 177–80.
19. Bank AM, Batra A, Colorado RA, Lyons JL. Myeloradiculopathy associated with chikungunya virus infection. *J Neurovirol*. 2016 Feb; 22(1): 125–8.
20. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lémant J, et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. *Neurology*. 2016 Jan 5; 86(1): 94–102.
21. Mazaud R, Salaün JJ, Montabone H, Goube P, Bazillio R. [Acute neurologic and sensorial disorders in dengue and Chikungunya fever]. *Bull Société Pathol Exot Ses Fil*. 1971 Feb; 64(1): 22–30.
22. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA, Arce-Segura LJ, Díaz-Vera E. Chikungunya, una enfermedad vírica emergente. Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. *Semergen-Med Fam*. 2015; 41(4): 221–225.
23. Casolari S, Briganti E, Zanotti M, Zauli T, Nicoletti L, Magurano F, et al. A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40(11–12): 995–6.
24. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med*. 2008 Sep; 36(9): 2536–41.
25. Hrnjaković Cvjetković IB, Cvjetković D, Patić A, Nikolić N, Stefan Mikić S, Milošević V. Chikungunya - a serious threat for public health. *Med Pregl*. 2015 Apr; 68(3–4): 122–5.
26. Simon F, Paule P, Oliver M. Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb; 78(2): 212–3.
27. Maiti CR, Mukherjee AK, Bose B, Saha GL. Myopericarditis following chikungunya virus infection. *J Indian Med Assoc*. 1978 Jun 1; 70(11): 256–8.

28. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med*. 2008 Sep; 36(9): 2536–41.
29. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 20-21 May 2015. *Wkly Epidemiol Rec Health Sect Secr Leag Nations*. 2015 Aug 14;90(33): 410–4.
30. 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*. 2016;5 : 360.
31. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int*. 2015 Dec; 35(12): 2091–4.
32. Schilte C, Staikowsky F, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(3): e2137.
33. 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. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jul; 51(7): 1315–22.
34. 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*. 2012; 7(12): e51519.
35. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis*. 2010 Feb 19; 10:31.
36. 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)*. 2012 Jul; 91(4): 212–9.
37. 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*. 2012 Aug; 65(2): 165–72.
38. 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*. 2009; 3(3): e389.
40. 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*. 2013; 15(1): R9.
41. 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*. 2014 Jul 24; 15:249.

42. Ledrans M, Najjioullah F, Cesaire R, Locatelli Jouans C, Vincent J, Daudens E, et al. Émergence du chikungunya dans les départements français d'Amérique: organisation et résultats de la surveillance épidémiologique, avril 2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014 juillet; (21–22): 368–79.
43. Point épidémiologique du 12 janvier au 1er mars 2015 (S2015-03 à S2015-09) [cited 2016 May 17]. [Internet]. Available from: [http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres\\_actu/2015/fin\\_epidemie\\_CHIK/PE\\_Antilles\\_2015-2\\_Chik.pdf](http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres_actu/2015/fin_epidemie_CHIK/PE_Antilles_2015-2_Chik.pdf)
46. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect.* 2012 May; 140(5): 842–50.
47. Ramachandran V, Kaur P, Kanagasabai K, Vadivoo S, Murhekar M. Persistent arthralgia among Chikungunya patients and associated risk factors in Chennai, South India. *J Postgrad Med.* 2014; 60(1): 3.
48. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with Persistent Pain Following an Epidemic of Chikungunya in Rural South India. *J Rheumatol.* 2016 Feb; 43(2): 440–4.
49. Willis C, Morris JM, Danis V, Gallery EDM. Cytokine production by peripheral blood monocytes during the normal human ovulatory menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2003 Jun 1; 18(6): 1173–8.
50. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EKS, Wong S-C, Kwek DJC, et al. Active Infection of Human Blood Monocytes by Chikungunya Virus Triggers an Innate Immune Response. *J Immunol.* 2010 May 15; 184(10): 5903–13.
51. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update.* 2005 Jul 1; 11(4): 411–23.
52. Matalaka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003 Aug; 24(3–4): 185–91.
53. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health Multidiscip Approach.* 2009 Nov 1; 1(6): 461–8.
54. Fick JM, Espino DM. Articular cartilage surface failure: an investigation of the rupture rate and morphology in relation to tissue health and hydration. *Proc Inst Mech Eng [H].* 2012 May; 226(5): 389–96.
55. Wang Q, Yang Y-Y, Niu H-J, Zhang W-J, Feng Q-J, Chen W-F. An ultrasound study of altered hydration behaviour of proteoglycan-degraded articular cartilage. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Oct 11; 14: 289.
56. Boettcher K, Kienle S, Nachtsheim J, Burgkart R, Hugel T, Lieleg O. The structure and mechanical properties of articular cartilage are highly resilient towards transient dehydration. *Acta Biomater.* 2016 Jan; 29: 180–7.
57. Sahni M, Peignoux-Deville J, Lopez E, Lallier F, Martelly E, Vidal B. Effet d'une carence hydrique sur certains aspects du métabolisme phosphocalcique d'un rongeur semi-désertique (*Meriones shawi*) en croissance. *Reprod Nutr Dév.* 1987; 27(1A): 1–12.

58. Lokireddy S, Vemula S, Vadde R. Connective tissue metabolism in chikungunya patients. *Virology*. 2008 Feb 27; 5: 31.
59. 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*. 2010 May 15; 184(10): 5914–27.
60. 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*. 2011 Jan 15; 203(2): 149–57.
61. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moschetti 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*. 2009; 3(3): e389
62. Bouquillard É, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine*. 2009 Dec; 76(6): 654–7.
63. 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. 2015 May; 67(5): 1214–20.
64. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar; 21(3): 530–2.
65. Arroyo-Ávila M, Vilá LM. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. *P R Health Sci J*. 2015 Jun; 34(2): 71–7.
66. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar; 21(3): 530–2.
67. 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*. 2009 Apr; 137(4): 534–41.
68. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EKS, Wong S-C, Kwek DJC, et al. Active Infection of Human Blood Monocytes by Chikungunya Virus Triggers an Innate Immune Response. *J Immunol*. 2010 May 15; 184(10): 5903–13.
69. Chaaithanya IK, Muruganandam N, Raghuraj U, Sugunan AP, Rajesh R, Anwesh M, et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. *Indian J Med Res*. 2014 Jul; 140(1): 142–5.
70. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Mar 11; 9(3): e0003603.
71. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a

- Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. *Int J Clin Pract.* 2011 Dec; 65(12): 1306–12.
72. Seijo A. [Tenosynovitis associated to Chikungunya virus (CHKV) infection: a response]. *Medicina (Mex).* 2015; 75(2): 130.
  73. Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Korukluoğlu G, Ertek M, Unal S. [An imported Chikungunya fever case from New Delhi, India to Ankara, Turkey: the first imported case of Turkey and review of the literature]. *Mikrobiyoloji Bül.* 2012 Jan; 46(1): 122–8.
  74. Parola P, Simon F, Oliver M. Tenosynovitis and Vascular Disorders Associated with Chikungunya Virus–Related Rheumatism. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 15; 45(6): 801–2.
  75. Chikungunya. Point sur les connaissances et la conduite à tenir en Martinique. 2013 Dec [cited 2015 Mar 28] [Internet]. Available from: [http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Votre\\_Sante/Veille\\_sanitaire/Les\\_champs\\_de\\_competences/Chikungunya/Telecharger/Chik\\_Fiche\\_info\\_medecin\\_-\\_V1\\_Dec\\_2013.pdf](http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Votre_Sante/Veille_sanitaire/Les_champs_de_competences/Chikungunya/Telecharger/Chik_Fiche_info_medecin_-_V1_Dec_2013.pdf)
  76. Prise en charge du chikungunya subaigu et chronique. Fiche de synthèse. 2014 Oct 17 [cited 2015 Mar 28] [Internet]. Available from: [http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres\\_actu/2014](http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres_actu/2014)
  77. Vijayan V, Sukumaran S. Chikungunya Virus Disease: An Emerging Challenge for the Rheumatologist. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2016 Jun; 22(4): 203–11.
  78. Wadhvani GG. Homeopathic drug therapy Homeopathy in Chikungunya Fever and Post-Chikungunya Chronic Arthritis: an observational study. *Homeopathy.* 2013 juillet; 102(3): 193–8.
  79. Abdelnabi R, Neyts J, Delang L. Antiviral Strategies Against Chikungunya Virus. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2016; 1426: 243–53.
  80. 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.* 2014 Jul 24; 15: 249.
  81. 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.* 2009; 4(11): e7800.
  82. Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Psychiatric Morbidity in Patients with Chikungunya Fever: First Report from India. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015 Oct; 9(10):VC01-VC03.
  83. Soumahoro M-K, Boelle P-Y, Gaüzere B-A, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. The Chikungunya epidemic on La Réunion Island in 2005-2006: a cost-of-illness study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Jun; 5(6): e1197.

---

## D. PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE

### I. Synthèse des résultats de notre étude

Cette étude est la première étude de cohorte prospective de patients portant sur les cas de CHIKC+ lors de l'épidémie martiniquaise de 2013.

A 12 mois de suivi, la prévalence globale de CHIKC+ était de **52 %** dans la cohorte, démontrant que c'est une complication fréquente de l'infection.

Notre analyse montre que les individus **âgés de plus de 50 ans** (avec un facteur âge-dépendant significatif) et **les femmes** étaient les plus à risque de développer un CHIKC+.

De même, certains signes cliniques ou biologiques présents à la phase aigüe comme : **les vertiges, les céphalées, les vomissements, les nausées et l'augmentation de l'urée** étaient des facteurs associés au CHIKC+.

Ces résultats nous ont amené à formuler l'hypothèse du rôle potentiel de la déshydratation dans le développement d'un CHIKC+.

Certains signes articulaires comme la présence d'**au moins une enthésite** ou **une ténosynovite à la phase aigüe** étaient également des facteurs significativement associés au CHIKC+.

## II. Confrontation à la littérature et discussion des résultats

### II.1. La prévalence du CHIKC+

Les prévalences de CHIKC+ retrouvées dans d'autres épidémies sont variables et fonction du nombre de sujets inclus et de la durée de suivi. Elles se situent généralement autour de 40 à 60% selon les populations étudiées.

Lors de l'épidémie réunionnaise de 2005, la prévalence de CHIKC+ à 36 mois de suivi avait été estimée à 60% (sur 180 patients évalués).(71)

En 2007, en Italie sur les 250 patients étudiés, la prévalence était de 66.5% à 12 mois de suivi.(39)

Plus récemment, des études menées en Amérique Latine et en Colombie estimaient respectivement à 47.57% et 53.7% la prévalence de CHIKC+.(7,76)

Dans notre population étudiée, 52% des patients avaient développé un CHIKC+ à 12 mois de suivi.

Cette prévalence rejoint donc celles retrouvées dans les précédentes épidémies, y compris de vecteur et de souche virale différents.

## II.2. Les facteurs de risque associés au CHIKC+

### II.2.a. Âge et sexe féminin : des facteurs de risque « connus »

Nos résultats confirment le rôle important de l'âge et du sexe féminin, comme facteurs pronostiques de CHIKC+.

Les individus âgés de plus de 50 ans (avec un facteur âge-dépendant significatif) et les femmes étaient les plus à risque de développer un CHIKC+.

Dans de nombreuses études de cohorte, « l'âge » est le principal facteur de risque associé au CHIKC+, même avec des seuils différents (allant de > 40 ans ou  $\geq$  45 ans).(7,35,36)

Notre étude étant toujours en cours (la durée totale de suivi est de 36 mois), nous n'avons pas encore évalué le lien entre l'âge et la durée du CHIKC+ avant guérison définitive (de précédentes études ayant mis en évidence une association positive entre ces deux facteurs).(35,80)

Le sexe féminin est également fréquemment retrouvé comme étant associé au CHIKC+.(7,39,79)

Plusieurs hypothèses tentent à expliquer cette différence entre les sexes.

Certaines impliquent le cycle menstruel et le rôle de la phase ovulatoire pouvant influencer la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes (115,116) ; d'autres évoquent le rôle de l'oestradiol dans l'augmentation de la production d'anticorps (117,118) lors de l'infection par le CHIKV.

### **II.2.b. Comorbidités et CHIKC+**

L'existence d'un lien significatif entre certaines comorbidités et le CHIKC+ (comme les maladies rhumatismales ou cardiovasculaires) a été démontré.

Les personnes souffrantes d'ostéoarthrite (35), de polyarthrite rhumatoïde (74,119) d'arthralgies préexistantes à l'infection au CHIKV (39), d'hypertension artérielle (35,120) ou de diabète (71) étaient parfois plus à risque de CHIKC+ .

Dans notre étude, aucune comorbidité n'était associée au CHIKC+. Le nombre de sujets concernés n'étant probablement pas assez élevé.

### **II.2.c. Atteintes rhumatologiques à la phase aigüe et CHIKC+**

Lors de la phase aigüe comme chronique (*annexe 5*), l'atteinte articulaire était symétrique et se trouvait essentiellement aux extrémités des membres : poignets, genoux, chevilles, mains, doigts (surtout l'articulation inter-phalangienne proximale). Douleur articulaire, raideur articulaire, et oedème articulaire étaient les principaux signes rhumatologiques, associés à quelques cas d'arthrites, mais peu d'enthésites et de ténosynovites.

Ces caractéristiques cliniques à la phase aigüe du Chikungunya sont généralement retrouvées dans les autres études.(31,65).

Les formes récurrentes de CHIKC+ (non guérison sur 1 ou 2 périodes étudiées de la phase chronique, sans guérison définitive) étaient majoritaires sur les formes permanentes (non guérison aux trois périodes).

Dans la littérature, les formes récurrentes sont également les plus fréquentes. Aucune différence significative n'ayant été retrouvée entre ces deux formes, nous avons choisi de ne pas les étudier séparément.(36)

Dans notre population, les patients ayant développé au moins une ténosynovite ou une enthésite à la phase initiale étaient plus à risque de CHIKC+.

Ces deux affections sont connues et clairement décrites dans le Chikungunya, mais n'ont pas été identifiées comme étant des facteurs pronostiques d'une évolution vers un CHIKC+.(67,122)

Les travaux de Gérardin *et al.* ont démontré que la sévérité des atteintes rhumatismales à la phase initiale était un facteur de risque significatif de CHIKC+.(36)

Dans notre étude, les enthésites et les ténosynovites pourraient témoigner d'une atteinte initiale plus sévère et ainsi augmenter le risque de chronicité (ouvrant d'autres perspectives de recherche).

#### **II.2.d. Signes généraux à la phase aigüe et CHIKC+**

Nos analyses statistiques uni- et multivariées ont démontré qu'à la phase aigüe : les céphalées, les vertiges, les vomissements, une urée supérieure à la normale étaient des facteurs de risque significatifs de CHIKC+.

L'ensemble de ces signes cliniques et biologiques peuvent se retrouver lors d'une déshydratation aigüe. Ils pourraient également témoigner d'une virémie initiale plus élevée et d'une phase aigüe plus sévère.(54,57)

### **III. La présence d'une déshydratation à la phase aigüe du Chikungunya serait-elle un facteur de risque de CHIKC+ ?**

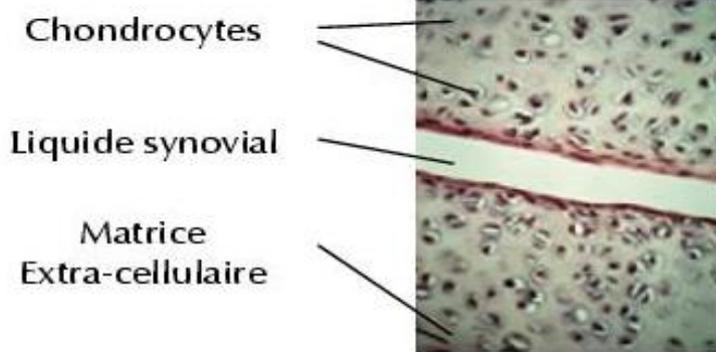
#### **III.1. Conséquences de la déshydratation sur le cartilage articulaire et le tissu osseux**

La déshydratation peut avoir des conséquences néfastes et destructrices sur le tissu osseux et le cartilage.

Les principales cellules composant le cartilage articulaire sont les chondrocytes.

Ils sont inclus dans une matrice extracellulaire (MEC) essentiellement composée d'eau (70%), et d'un réseau complexe de macromolécules protéiques constituées de collagènes (95 % de type II) et de protéoglycanes (*Figure 13*). N'étant pas vascularisé et grâce aux propriétés visco-élastiques du tissu, le cartilage est hydraté et nourri par l'apport de nutriments venant du liquide synovial qui diffusent au travers de la matrice extracellulaire.

Cet apport se fait grâce à la présence de glycosaminoglycanes chargés négativement qui attirent les molécules d'H<sub>2</sub>O, créant une pression osmotique importante permettant les mouvements de l'eau entre la cavité synoviale et le cartilage.(123,124)



**Figure 13.** Structure du cartilage articulaire.(109)

L'eau est un constituant fondamental du cartilage. En cas de déshydratation, il peut se détériorer, se fragiliser et se fissurer.(125)

De récents travaux de Boettcher *et al.* (2015) (126) se sont portés sur les conséquences d'une déshydratation transitoire sur le cartilage articulaire des agneaux (âgés de 3 à 6 mois).

Ils ont démontré que lors d'une déshydratation transitoire, l'épaisseur des échantillons de cartilage articulaire avait significativement diminué et leur morphologie avait significativement changé.

Le cartilage déshydraté était moins souple, plus dure et inhomogène.

Après réhydratation, le cartilage avait résisté sans dommage (malgré une capacité de régénération faible).

Ces recherches ont été réalisées sur un cartilage articulaire initial sain et n'ont pas été évaluées chez l'homme.

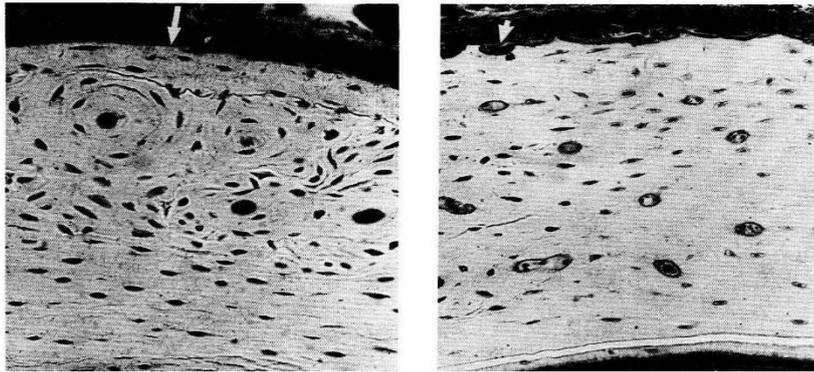
Les travaux de Sahni *et al.* (127) se sont portés sur les conséquences d'une déshydratation prolongée sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique des mériones. Ils ont démontré qu'une carence

hydrique prolongée engendrait un défaut de la minéralisation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse chez cet animal.

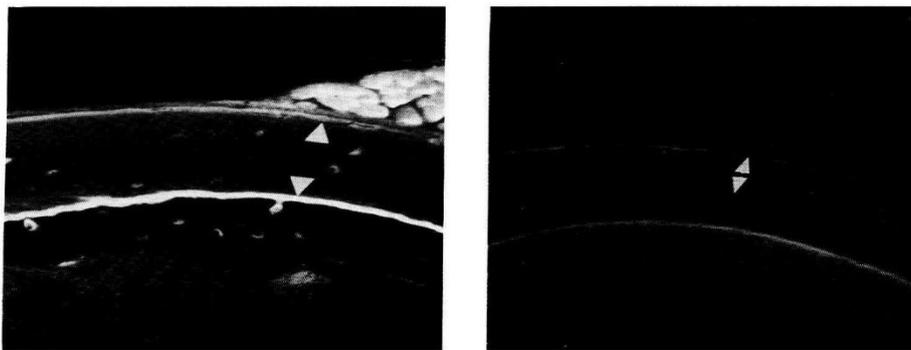
Les mériones déshydratées avaient une masse osseuse diminuée, par rapport aux mériones témoins.

*(Figures 14. et 15.)*

Ces recherches n'ont pas été réalisées chez l'homme, mais elles démontrent qu'une déshydratation peut avoir des conséquences néfastes et destructrices sur le cartilage et le tissu osseux.



**Figures 14.** A gauche : coupe transversale de diaphyse fémorale de mérione témoin (le périoste est lisse et les ostéons sont organisés). A droite : coupe transversale de diaphyse fémorale de mérione « déshydratée » (de nombreux ostéoclastes sont présents à la surface du périoste, on note l'absence de couches osseuses concentriques autour des canaux vasculaires).(127)



**Figures 15.** A gauche : coupe transversale de diaphyse fémorale de mérione témoin, marquée par la tétracycline, montrant la quantité d'os déposée durant la vie de l'animal. A droite : coupe transversale de diaphyse fémorale de mérione « déshydratée » marquée, montrant la réduction de la quantité d'os totale déposée durant la vie de l'animal due à un moindre dépôt après la déshydratation.(127)

### III.2. Déshydratation et CHIKC+

Certains troubles gastro-intestinaux présents lors de l'infection par le CHIKV (vomissements, diarrhées) peuvent favoriser la survenue d'une déshydratation.(97)

Comme nous l'avons vu précédemment :

- Une déshydratation et une infection par le CHIKV peuvent endommager de manière indépendante le cartilage articulaire.
- D'après les travaux de Gérardin *et al.* : la sévérité des atteintes rhumatismales à la phase aigüe serait un facteur de risque de CHIKC+.(36)

Notre hypothèse serait que l'association de ces deux affections aggraverait l'atteinte articulaire initiale. Les patients infectés par le CHIKV et souffrant de déshydratation auraient une capacité de récupération du cartilage articulaire lésé, moins bonne. L'atteinte initiale serait plus sévère, et donc le risque de chronicité plus élevé.

Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'études vérifiant cette hypothèse.

Le rôle de la déshydratation lors de l'infection par le CHIKV, reste donc à approfondir.

Si cette hypothèse venait à être vérifiée, cela permettrait de renforcer les mesures préventives de manière simple et relativement peu coûteuse, en luttant davantage contre la déshydratation lors de la phase aigüe.

#### **IV. Retentissement sur la qualité de vie des patients et impact psychologique**

Dans notre étude, le retentissement de la maladie Chikungunya sur la qualité de vie des patients est conséquent (évalué grâce à l'échelle standardisée EQ5D).(*annexe 3*)

A la phase aiguë, le score EQ5D était diminué dans les deux groupes mais sans différence significative.(80,81)

A la phase chronique, les sujets CHIKC+ avait toujours un score EQ5D diminué.

Certains patients nous ont confié lors des consultations, se sentir « diminués », « invalidés » ; à cause des douleurs, de la fatigue, mais surtout de l'impossibilité d'effectuer « comme avant la maladie » les actes simples de la vie quotidienne (comme par exemple nouer ses lacets ou tenir un verre dans la main).

Des troubles anxio-dépressifs se sont développés chez certaines personnes, nécessitant parfois une prise en charge spécialisée.(69,70,128)

Cette prise en charge multidisciplinaire a très probablement représenté un coût important pour la société et pour les patients (le CHIKC+ n'étant pas reconnu comme une affection relevant d'une prise en charge à 100%).

*L'impact économique de l'épidémie réunionnaise de Chikungunya de 2005, a été estimé à près de 44 millions d'euros.*(34)

## V. Limites de l'études

### V.1. Biais de sélection

Dans notre étude, les personnes âgées de plus de 50 ans et les femmes étaient les plus à risque de développer un CHIKC+. Notre population initiale avait un âge médian estimé à 51 ans et était majoritairement constituée de femmes (sex ratio F/H de 1.6).

La population martiniquaise a beaucoup évolué ces vingt dernières années.

Les données démographiques récentes de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) montrent un vieillissement progressif de la population.

En 1990, 68% des Martiniquais avaient moins de 40 ans contre 37 % en 2013 (avec un âge médian estimé à 42 ans).(129)

Ce vieillissement s'expliquerait par l'émigration plus importante des jeunes adultes vers la métropole (raisons professionnelles ou scolaires).

Ces dernières années les femmes sont aussi plus nombreuses que les hommes.

En 1990 la Martinique comptait 107 femmes pour 100 hommes, contre 117 femmes pour 100 hommes en 2012 (ratio de 1.17). Ce déséquilibre dans la répartition des sexes s'expliquerait par un solde migratoire moins important chez les femmes.

Ces variations démographiques peuvent expliquer les caractéristiques de notre échantillon d'individus. L'âge médian et le ratio femme/homme y sont toutefois plus élevés que dans la population martiniquaise.

Cette différence pourrait donc diminuer la représentativité de notre population étudiée, et engendrer un biais de sélection (probablement faible).

Les patients infectés par le CHIKV ont été inclus dans notre étude en consultant de manière indépendante (ou orientés par leurs médecins traitants) un service de soins hospitaliers participant à l'étude (services d'urgence médicale, service de maladies infectieuses et tropicales).

Il est donc aussi probable que certains de ces patients (plus âgés et majoritairement de sexe féminin), aient eu une atteinte initiale plus sévère ou plus « bruyante », que ceux n'ayant pas ressentis le besoin de consulter en milieu hospitalier.

## **V.2. Biais de déclaration**

Le recueil de données par visites cliniques a permis une évaluation objective des symptômes, visant à prévenir toute sur ou sous-estimation de l'atteinte du patient. Néanmoins, certains signes cliniques sont restés subjectifs comme par exemple l'évaluation de la douleur par le patient.

L'utilisation de questionnaires téléphoniques à 6 mois (M6) et 12 mois (M12) a probablement permis de faciliter le recueil de données à ces périodes (en diminuant l'absentéisme des patients et la proportion de données manquantes).

Néanmoins, ce recueil téléphonique a pu constituer un biais de déclaration.

Huit patients interrogés par téléphone n'ont pas su répondre à la question fermée « diriez-vous que vous êtes complètement guéris du Chikungunya ? ». Ils ne savaient pas se définir comme guéris ou non du Chikungunya.

Certains justifiaient cela par la persistance de signes articulaires, pouvant être également liée à une pathologie antérieure au CHIKV (maladie arthrosique par exemple).

D'autres rapportaient une fluctuation des symptômes ne leur permettant pas de savoir s'ils étaient définitivement guéris.

Sur ces huit patients, trois ont pu être classés comme « CHIKC+ » sur une des autres périodes, et donc intégrés au calcul de prévalence globale de CHIKC+.

### V.3. Absence d'analyses immuno-virologiques

Des études réunionnaises ont retrouvé des taux de CRP à l'inclusion significativement plus élevés chez les patients ayant développé un CHIKC+.(54,71)

Pour ce paramètre, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patients CHIKC+ et CHIKC- de l'étude.

Nous n'avons pas encore exploité l'ensemble des données immunologiques et virologiques recueillies en phase virémique lors de la constitution d'une bibliothèque. Cette investigation fera très probablement l'objet d'un prochain travail.

Dans la littérature, il a été démontré que les patients CHIKC+ avaient une virémie initiale plus élevée, pouvant expliquer une phase aigüe plus sévère.(54,57)

Plusieurs autres marqueurs biologiques seraient prédictifs d'une évolution chronique de la maladie, comme :

- un taux plus élevé d'IgG à la phase initiale (36),
- certaines cytokines circulantes Th1 et Th2 à l'inclusion (54,115),
- un niveau de GM-CSF circulant plus élevé (54,57),
- la persistance de certaines interleukines circulante après la phase initiale dont IL-6 (57) et l' IL-12 p40 (54)
- ou des taux moins élevés d'éotaxine et d'HGF circulant 2-3 mois après l'inclusion.(57)

## VI. Conclusion

Cette première étude de cohorte sur l'épidémie martiniquaise de Chikungunya, a permis de décrire les caractéristiques clinico-biologiques de l'infection, semblables aux précédentes épidémies.

Elle démontre que le CHIKC+ est une complication fréquente de la maladie, très probablement à l'origine d'un lourd impact économique pour la société.

Notre étude confirme l'importance de l'âge et du sexe féminin dans la survenue d'un CHIKC+.

Nos résultats ont également permis de formuler l'hypothèse du rôle de la déshydratation dans le développement d'un CHIKC+.

La constitution en phase virémique d'une base de données biologiques (sérothèque, plasmathèque, cellulothèque, DNAtèque, RNA théque), permettra de compléter les analyses immuno-virologiques de l'étude.

Cette étude ouvre ainsi d'autres perspectives de recherches intéressantes, dont le but sera de mieux appréhender la prévention de cette maladie chronique et parfois très invalidante.

## VII. Références bibliographiques

1. Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiol Rev.* 1994 Sep;58(3):491–562.
2. Weaver SC, Barrett ADT. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol.* 2004 Oct;2(10):789–801.
3. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol.* 2000 Feb;81(Pt 2):471–9.
4. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp.* 2006;277:3-16-22, 71–3, 251–3.
5. Mbaika S, Lutomiah J, Chepkorir E, Mulwa F, Khayeka-Wandabwa C, Tigoï C, et al. Vector competence of *Aedes aegypti* in transmitting Chikungunya virus: effects and implications of extrinsic incubation temperature on dissemination and infection rates. *Virol J.* 2016;13:114.
6. Chadee DD, Martinez R. *Aedes aegypti* (L.) in Latin American and Caribbean region: With growing evidence for vector adaptation to climate change? *Acta Trop.* 2016 Apr;156:137–43.
7. 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.* 2016;5:360.
8. Ledrans M, Najjioullah F, Cesaïre R, Locatelli Jouans C, Vincent J, Daudens E, et al. Émergence du chikungunya dans les départements français d'Amérique : organisation et résultats de la surveillance épidémiologique, avril 2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014 juillet;(21–22):368–79.
9. Reiter P, Fontenille D, Paupy C. *Aedes albopictus* as an epidemic vector of chikungunya virus: another emerging problem? *Lancet Infect Dis.* 2006 Aug;6(8):463–4.
10. Reiter P, Sprenger D. The used tire trade: a mechanism for the worldwide dispersal of container breeding mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc.* 1987 Sep;3(3):494–501.
11. Kobayashi M, Nihei N, Kurihara T. Analysis of northern distribution of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Japan by geographical information system. *J Med Entomol.* 2002 Jan;39(1):4–11.
12. Nawrocki SJ, Hawley WA. Estimation of the northern limits of distribution of *Aedes albopictus* in North America. *J Am Mosq Control Assoc.* 1987 Jun;3(2):314–7.

13. Briegel H, Timmermann SE. *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): physiological aspects of development and reproduction. *J Med Entomol.* 2001 Jul;38(4):566–71.
14. Schuffenecker I, Itean I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney M-C, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.* 2006 Jul;3(7):e263.
15. Bessaud M, Peyrefitte CN, Pastorino BAM, Tock F, Merle O, Colpart J-J, et al. Chikungunya virus strains, Reunion Island outbreak. *Emerg Infect Dis.* 2006 Oct;12(10):1604–6.
16. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PloS One.* 2007;2(11):e1168.
17. de Lamballerie X, Leroy E, Charrel RN, Tsetsarkin K, Higgs S, Gould EA. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? *Virology.* 2008;5:33.
18. Vega-Rúa A, Zouache K, Girod R, Failloux A-B, Lourenço-de-Oliveira R. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. *J Virol.* 2014 Jun;88(11):6294–306.
19. Fischer D, Thomas SM, Suk JE, Sudre B, Hess A, Tjaden NB, et al. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *Int J Health Geogr.* 2013 Nov 12;12:51.
20. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQN, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife.* 2015;4:e08347.
21. Nakouné E, Finance C, Le Faou A, Rihn B. [The Chikungunya virus]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2007 Aug;65(4):349–56.
22. 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.* 1999 Feb;60(2):281–6.
23. Olaleye OD, Oladosu LA, Omilabu SA, Baba SS, Fagbami AH. Complement fixing antibodies against arboviruses in horses at Lagos, Nigeria. *Rev Délevage Médecine Vét Pays Trop.* 1989;42(3):321–5.
24. Sidenko VP, Stepankovskaia LD, Solomko RM, Poliakov EM, Grekov VS. [Results of a study of West Nile fever in the South of the European part of the USSR]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1974;0(5):129.
25. McCrae AW, Henderson BE, Kirya BG, Sempala SD. Chikungunya virus in the Entebbe area of Uganda: isolations and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1971;65(2):152–68.
26. Mason PJ, Haddow AJ. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53; an additional note on Chikungunya virus isolations and serum antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957 May;51(3):238–40.
27. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953.

28. Paupy C, Ollomo B, Kamgang B, Moutailler S, Rousset D, Demanou M, et al. Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. 2010 Apr;10(3):259–66.
29. Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP, et al. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in Democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *J Med Virol*. 2004 Oct;74(2):277–82.
30. Diagne CT, Faye O, Guerbois M, Knight R, Diallo D, Faye O, et al. Vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes vittatus* (Diptera: Culicidae) from Senegal and Cape Verde archipelago for West African lineages of chikungunya virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Sep;91(3):635–41.
31. Vijayakumar KP, Nair Anish TS, George B, Lawrence T, Muthukkutty SC, Ramachandran R. Clinical Profile of Chikungunya Patients during the Epidemic of 2007 in Kerala, India. *J Glob Infect Dis*. 2011 Jul;3(3):221–6.
32. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect*. 2012 May;140(5):842–50.
33. Chastel C. [Chikungunya virus: its recent spread to the southern Indian Ocean and Reunion Island (2005-2006)]. *Bull Académie Natl Médecine*. 2005 Nov;189(8):1827–35.
34. Soumahoro M-K, Boelle P-Y, Gaüzere B-A, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. The Chikungunya epidemic on La Réunion Island in 2005-2006: a cost-of-illness study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Jun;5(6):e1197.
35. 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*. 2009;3(3):e389.
36. 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*. 2013;15(1):R9.
37. Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Chikungunya fever. Rheumatic manifestations of an emerging disease in Europe. *Reumatol Clin*. 2015 Jun;11(3):161–4.
38. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli A, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet*. 2007 Dec 7;370(9602):1840–6.
39. 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*. 2012 Aug;65(2):165–72.
40. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souarès Y, Failloux A-B, et al. Chikungunya virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis*. 2011 May;17(5):910–3.

41. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet Lond Engl*. 2014 Feb 8;383(9916):514.
42. Nhan TX, Musso D. The burden of chikungunya in the Pacific. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jun;21(6):e47-48.
43. Émergence du chikungunya dans les départements français d'Amérique : organisation et résultats de la surveillance épidémiologique, avril 2014 [Internet]. [cited 2016 Feb 8]. Available from: [http://www.invs.sante.fr/beh/2014/21-22/pdf/2014\\_21-22\\_1.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/21-22/pdf/2014_21-22_1.pdf)
44. Point épidémiologique du 12 janvier au 1er mars 2015 (S2015-03 à S2015-09) [cited 2016 May 17]. [Internet]. Available from: [http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres\\_actu/2015/fin\\_epidemie\\_CHIK/PE\\_Antilles\\_2015-2\\_Chik.pdf](http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres_actu/2015/fin_epidemie_CHIK/PE_Antilles_2015-2_Chik.pdf)
45. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(3):e1446.
46. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurol India*. 2009 Mar 1;57(2):177.
47. Mazaud R, Salaün JJ, Montabone H, Goube P, Bazillio R. [Acute neurologic and sensorial disorders in dengue and Chikungunya fever]. *Bull Société Pathol Exot Ses Fil*. 1971 Feb;64(1):22–30.
48. Bank AM, Batra A, Colorado RA, Lyons JL. Myeloradiculopathy associated with chikungunya virus infection. *J Neurovirol*. 2016 Feb;22(1):125–8.
49. Kashyap RS, Morey S, Bhullar S, Baheti N, Chandak N, Purohit H, et al. Determination of Toll-Like Receptor-Induced Cytokine Profiles in the Blood and Cerebrospinal Fluid of Chikungunya Patients. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(6):338–46.
50. Murthy J. Chikungunya virus: the neurology. *Neurol India*. 2009 Apr;57(2):113–5.
51. Arpino C, Curatolo P, Rezza G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. *Rev Med Virol*. 2009 May;19(3):121–9.
52. 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*. 2010 Mar;120(3):894–906.
53. Lokireddy S, Vemula S, Vadde R. Connective tissue metabolism in chikungunya patients. *Virol J*. 2008 Feb 27;5:31.
54. 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*. 2010 May 15;184(10):5914–27.
55. Kennedy AC, Fleming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. *J Rheumatol*. 1980 Apr;7(2):231–6.

56. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 1979 Jul 28;56(4):130–2.
57. 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.* 2011 Jan 15;203(2):149–57.
58. Coudriet GM, He J, Trucco M, Mars WM, Piganelli JD. Hepatocyte growth factor modulates interleukin-6 production in bone marrow derived macrophages: implications for inflammatory mediated diseases. *PloS One.* 2010;5(11):e15384.
59. Kamimoto M, Mizuno S, Nakamura T. Reciprocal regulation of IL-6 and IL-10 balance by HGF via recruitment of heme oxygenase-1 in macrophages for attenuation of liver injury in a mouse model of endotoxemia. *Int J Mol Med.* 2009 Aug;24(2):161–70.
60. Mihara M, Moriya Y, Kishimoto T, Ohsugi Y. Interleukin-6 (IL-6) induces the proliferation of synovial fibroblastic cells in the presence of soluble IL-6 receptor. *Br J Rheumatol.* 1995 Apr;34(4):321–5.
61. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, Miyaura C, Tanaka S, Yamada Y, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Dec 15;90(24):11924–8.
62. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998 Feb 16;187(4):461–8.
63. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2009 Feb 21;373(9664):659–72.
64. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA, Arce-Segura LJ, Díaz-Vera E. Chikungunya, una enfermedad vírica emergente. Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. *SEMERGEN-Med Fam.* 2015;41(4):221–225.
65. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 15;49(6):942–8.
66. Parola P, Simon F, Oliver M. Tenosynovitis and Vascular Disorders Associated with Chikungunya Virus-Related Rheumatism. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 15;45(6):801–2.
67. Seijo A. [Tenosynovitis associated to Chikungunya virus (CHKV) infection: a response]. *Medicina (Mex).* 2015;75(2):130.
68. [Acute neurologic and sensorial disorders in dengue and Chikungunya fever]. [Article in French] Mazaud R, Salaün JJ, Montabone H, Goube P, Bazillio R.
69. Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Psychiatric Morbidity in Patients with Chikungunya Fever: First Report from India. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015 Oct;9(10):VC01-VC03.
70. 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.* 2009;4(11):e7800.

71. Schilte C, Staikowsky F, Staikovskiy F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2137.
72. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 20-21 May 2015. *Relevé Épidémiologique Hebd Sect Hygiène Secrétariat Société Nations Wkly Epidemiol Rec Health Sect Secr Leag Nations*. 2015 Aug 14;90(33):410–4.
73. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Mar 11;9(3):e0003603.
74. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):530–2.
75. Prise en charge du chikungunya subaigu et chronique. Fiche de synthèse. 2014 Oct 17 [cited 2015 Mar 28] [Internet]. Available from: [http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/Martinique/Actualites/Autres\\_actu/2014](http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/Martinique/Actualites/Autres_actu/2014)
76. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int*. 2015 Dec;35(12):2091–4.
77. 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*. 2013 Aug 1;89(1054):440–7.
78. Mcintosh Bm, Harwin Rm, Paterson He, Westwater Ml. An Epidemic Of Chikungunya In South-Eastern Southern Rhodesia. *Cent Afr J Med*. 1963 Sep;9:351–9.
79. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with Persistent Pain Following an Epidemic of Chikungunya in Rural South India. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):440–4.
80. 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. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jul;51(7):1315–22.
81. 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*. 2012;7(12):e51519.
82. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis*. 2010 Feb 19;10:31.
83. Casolari S, Briganti E, Zanotti M, Zauli T, Nicoletti L, Magurano F, et al. A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11–12):995–6.

84. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med*. 2008 Sep;36(9):2536–41.
85. Tournebize P, Charlin C, Lagrange M. [Neurological manifestations in Chikungunya: about 23 cases collected in Reunion Island]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Jan;165(1):48–51.
86. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology*. 2007 Nov 27;69(22):2105–7.
87. Hrnjaković Cvjetković IB, Cvjetković D, Patić A, Nikolić N, Stefan Mikić S, Milošević V. Chikungunya - A Serious Threat For Public Health. *Med Pregl*. 2015 Apr;68(3–4):122–5.
88. Maiti CR, Mukherjee AK, Bose B, Saha GL. Myopericarditis following chikungunya virus infection. *J Indian Med Assoc*. 1978 Jun 1;70(11):256–8.
89. Simon F, Paule P, Oliver M. Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb;78(2):212–3.
90. Laoprasopwattana K, Suntharasaj T, Petmanee P, Suddeaugrai O, Geater A. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal-fetal transmission, southern Thailand, 2009-2010. *Epidemiol Infect*. 2016 Jan;144(2):381–8.
91. Gopakumar H, Ramachandran S. Congenital Chikungunya. *J Clin Neonatol*. 2012;1(3):155–6.
92. Robillard P-Y, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, et al. Transmission verticale materno-fœtale du virus chikungunya. *Presse Médicale*. 2006 May 1;35(5):785–8.
93. Robillard P-Y, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, et al. [Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2006 May;35(5 Pt 1):785–8.
94. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med*. 2008 Mar 18;5(3):e60.
95. Robin S, Ramful D, Zettor J, Benhamou L, Jaffar-Bandjee M-C, Rivière J-P, et al. Severe bullous skin lesions associated with Chikungunya virus infection in small infants. *Eur J Pediatr*. 2010 Jan;169(1):67–72.
96. Robin S, Ramful D, Le Seach' F, Jaffar-Bandjee M-C, Rigou G, Alessandri J-L. Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol*. 2008 Sep;23(9):1028–35.
97. Ernould S, Walters H, Alessandri J-L, Llanas B, Jaffar M-C, Robin S, et al. [Chikungunya in paediatrics: epidemic of 2005-2006 in Saint-Denis, Reunion Island]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2008 Mar;15(3):253–62.
98. Grivard P, Le Roux K, Laurent P, Fianu A, Perrau J, Gigan J, et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2007 Dec;55(10):490–4.

99. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2008 Mar;14(3):416–22.
100. Calisher CH, el-Kafrawi AO, Al-Deen Mahmud MI, Travassos da Rosa AP, Bartz CR, Brummer-Korvenkontio M, et al. Complex-specific immunoglobulin M antibody patterns in humans infected with alphaviruses. *J Clin Microbiol.* 1986 Jan;23(1):155–9.
101. Vijayan V, Sukumaran S. Chikungunya Virus Disease: An Emerging Challenge for the Rheumatologist. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2016 Jun;22(4):203–11.
102. 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).* 2007 May;86(3):123–37.
103. Longuefosse JL, Nossin E. Medical ethnobotany survey in Martinique. *J Ethnopharmacol.* 1996 Sep;53(3):117–42.
104. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 1984 Aug 11;66(6):217–8.
105. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014 Feb;66(2):319–26.
106. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier J-C, Enault S, Charrel RN, Flahault A, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* 2008 Dec;8(6):837–9.
107. Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S, et al. Management of Chronic Post-Chikungunya Rheumatic Disease: The Martinican Experience. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2016 Jun 6;
108. Gallegos KM, Drusano GL, D'Argenio DZ, Brown AN. Chikungunya Virus: In Vitro Response to Combination Therapy with Ribavirin and Interferon- $\alpha$ 2a. *J Infect Dis.* 2016 Aug 5;
109. Warter L, Lee CY, Thiagarajan R, Grandadam M, Lebecque S, Lin RTP, et al. Chikungunya virus envelope-specific human monoclonal antibodies with broad neutralization potency. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2011 Mar 1;186(5):3258–64.
110. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, Visse C, Gangneux N, Bagot S, et al. Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *J Infect Dis.* 2009 Aug 15;200(4):516–23.
111. Muthumani K, Lankaraman KM, Laddy DJ, Sundaram SG, Chung CW, Sako E, et al. Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against Chikungunya virus. *Vaccine.* 2008 Sep 19;26(40):5128–34.
112. Harrison VR, Eckels KH, Bartelloni PJ, Hampton C. Production and evaluation of a formalin-killed Chikungunya vaccine. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1971 Sep;107(3):643–7.

113. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg.* 2000 Jun;62(6):681–5.
114. Chung C, Ugen KE, Sardesai NY, Weiner DB, Muthumani K. Protocols for Developing Novel Chikungunya Virus DNA Vaccines. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2016;1426:311–32.
115. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EKS, Wong S-C, Kwek DJC, et al. Active Infection of Human Blood Monocytes by Chikungunya Virus Triggers an Innate Immune Response. *J Immunol.* 2010 May 15;184(10):5903–13.
116. Willis C, Morris JM, Danis V, Gallery EDM. Cytokine production by peripheral blood monocytes during the normal human ovulatory menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2003 Jun 1;18(6):1173–8.
117. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update.* 2005 Jul 1;11(4):411–23.
118. Matalka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003 Aug;24(3–4):185–91.
119. Arroyo-Ávila M, Vilá LM. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. *P R Health Sci J.* 2015 Jun;34(2):71–7.
120. 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.* 2009 Apr;137(4):534–41.
121. Hammon WM, Rudnick A, Sather GE. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science.* 1960 Apr 15;131(3407):1102–3.
122. Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Korukluoğlu G, Ertek M, Unal S. [An imported Chikungunya fever case from New Delhi, India to Ankara, Turkey: the first imported case of Turkey and review of the literature]. *Mikrobiyoloji Bül.* 2012 Jan;46(1):122–8.
123. Johnson ZI, Shapiro IM, Risbud MV. Extracellular osmolarity regulates matrix homeostasis in the intervertebral disc and articular cartilage: evolving role of TonEBP. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* 2014 Nov;40:10–6.
124. Corvol MT. [Cell therapy and its clinical applications. Cartilage cell therapy, present and future]. *J Société Biol.* 2001;195(1):79–82.
125. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health Multidiscip Approach.* 2009 Nov 1;1(6):461–8.
126. Boettcher K, Kienle S, Nachtsheim J, Burgkart R, Hugel T, Lieleg O. The structure and mechanical properties of articular cartilage are highly resilient towards transient dehydration. *Acta Biomater.* 2016 Jan;29:180–7.

127. Sahni M, Peignoux-Deville J, Lopez E, Lallier F, Martelly E, Vidal B. Effet d'une carence hydrique sur certains aspects du métabolisme phosphocalcique d'un rongeur semi-désertique (*Meriones shawi*) en croissance. *Reprod Nutr Dév.* 1987;27(1A):1–12.
128. 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.* 2014 Jul 24;15:249.
129. Insee - Population - La baisse de la population martiniquaise se confirme en 2013 [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=23&ref\\_id=23896#encadre1](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=23&ref_id=23896#encadre1)

## E. Annexes : Annexe 1 : Feuille de recommandation « Plantes et Chik »

### Plantes & Chik

JL Longuefosse septembre 2014

Toutes les plantes citées sont à la pharmacopée française  
(FE : FEUILLE, RA : RACINE, PE : PLANTE ENTIERE, PA : PARTIE AERIENNE)

#### Usage interne

##### 1 - Plantes ou phytothérapie anti-inflammatoires en gélules :

- gélules d'harpagophytum (Harpagol gélules : minimum 2 gélules 3 fois par jour)
- gélules de curcuma
- gélules de bromélaïne (ananas), Extranase cpr (3 gélules 3 fois/jour)
- gélules de Ainat (bromélaïne, harpagophytum, curcuma)
- gélules de Plascléidine (insaponifiables d'huile d'avocat)

##### 2 - Infusion de plantes locales anti-inflammatoires et antalgiques (pharmacopée française):

- Arada (*Petiveria alliacea*)
- Brisée (*Lippia alba*) (FE)
- Chardon béni (FE) (*Eryngium foetidum*)
- Herbe aiguille (PE) (*Bidens pilosa*),
- Herbe couresse (PA) (*Peperomia pellucida*),
- Malnommée (FE) (*Chamaesyce hirta*),
- Safran-pays (RA) (*Curcuma longa*)

5 g de chaque plante en infusion pour 1 litre d'eau. Couvrir et laisser infuser 10 mn. Boire une tasse trois à quatre fois par jour.

##### 3 - Plantes anti-ulcéreuses (association avec AINS)

à-tous-maux (*Alpinia zerumbet*) (décoction de la racine), guérit-tout (*Pluchea carolinensis*), plantain (*Plantago major*), balai doux (*Scoparia dulcis*) (infusion des feuilles)

##### 4 - Plantes hépatoprotectrices

Graine-en-bas-feuille (*Phyllanthus amarus*), congo lala ou herbe à l'encre (*Eclipta prostrata*), gingembre, papayer, tamarinier, cassia alata (*Senna alata*)

#### Usage externe

Huiles de massages, gel, cataplasmes de plantes fraîches, lotion de plantes créoles

##### 1 - Huiles de massage

- Huile de ricin aux plantes : herbe à femme, mahot noir, gros-thym...

Huile neutre aux huiles essentielles de géranium rosat, citronnelle, basilic, curcuma, eucalyptus

- Huile végétale : huile de ricin, huile de consoude, huile de gingembre

## 2 - Gel d'aloès

3 - Cataplasmes de plantes fraîches : feuilles de ricin, de consoude, de gros thym, de mahot noir, de moutarde, d'herbe charpentier, d'oreille-mouton

## 4 - Lotion de plantes locales :

1 - Bois d'inde (FE) 20 g

2 - Herbe charpentier (PA) 20 g

3 - Gros-thym (FE) 20 g

4 - Guérit-tout (FE) 20 g

5 - Herbe à femme (Ageratum), (FE) 20 g

6 - Mahot noir, (FE) 20 g

7 - Fleur corail (FE) 20 g

8 - Oreille-mouton (FE) 20 g

9 - Piment-terre (cresson de Para ou créosote-pays) (PA) 20 g

10 - Herbe à coq d'inde (PA) 20 g

+ 1 piment écrasé

Alcool à 55° QSP 1 litre

## 5 - Gels et crèmes à base de plantes commercialisés :

- Rumago de Phytobokaz (gommier rouge + herbe charpentier)

- capsïcine dosée entre 0,025% et 0,075% (Zostrix à 0,025%)

## **Conseils hygiéno-diététiques**

**Favoriser** une alimentation avec des épices et des plantes anti-inflammatoires (pourpier); certaines **épices** sont très efficaces (curcuma associé au poivre, gingembre)

**Favoriser** les huiles vierges de première pression à froid et les produits contenant des acides gras essentiels (AGE) de type **oméga 3** (huile de colza, noix, soja, périlla, poissons gras, pourpier) car ils favorisent la synthèse des prostaglandines PGE1 qui sont anti-inflammatoires. Une supplémentation quotidienne de 2 g d'oméga 3 possède une action anti-inflammatoire.

**Consommer** des aliments riches en **antioxydants** car ils inhibent la production des prostaglandines pro-inflammatoires : fruits et légumes crus, fruits riches en enzymes protéolytiques : papaye, ananas, fruits riches en bioflavonoïdes pamplemousse et autres agrumes). Ils permettent de soulager l'inflammation et éventuellement de réduire les doses d'anti-inflammatoires.

**Éviter** les aliments pro-inflammatoires (aliments dénaturés, chimiques, trop raffinés, excès d'oméga 6) qui favorisent la synthèse des prostaglandines

PGE2 et des leucotriènes, substances qui contribuent à l'inflammation. Éviter le lait et les produits laitiers, privilégier le riz et les céréales complètes, diminuer la consommation de viande, pas de cuisson à haute température.

**Favoriser le drainage des émonctoires par une infusion drainante :**

- feuilles d'orthosiphon (drainage rénal)
- feuilles de cassia alata (drainage digestif)
- fleurs de sureau (drainage rénal)
- parties aériennes de graine-en-bas-feuille (drainage hépatique)
- parties aériennes de balai doux (drainage)
- rhizome de gingembre (drainage hépato-biliaire)

Préparez une infusion avec une pincée (10 g) de chaque plante pour un litre d'eau bouillante. Laissez infuser 10 minutes. Filtrez et buvez 3 à 4 tasses par jour.

## Annexe 2 : Ordonnance des plantes médicinales



Docteur Patrick RENE -CORAIL  
 Chef de Service  
 patrick.rene-corail@chu-fortdefrance.fr

Hôpital Pierre Zobda Quitman

Docteur S. MOLCARD  
 Médecin Hospitalier  
 sylviane.molcard@chu-fortdefrance.fr  
 Tél. : 0596 55 97 37

Docteur C. DE-VASSOIGNE  
 Médecin F<sup>o</sup> de Cadre Supérieur de Santé  
 cecilia.de-vassoigne@chu-fortdefrance.fr  
 Tél. : 0596 55 97 36 – 0596 55 29 61

Docteur M. GEMIEUX  
 Médecin de Santé  
 michèle.gémieux@chu-fortdefrance.fr  
 Tél. : 0596 55 35 58 – 0596 55 97 39

Hôpital hospitalière de Mangot Vulcin

Docteur E DRAGAS -CIRILLE  
 Médecin Hospitalier  
 emeline.edragas@chu-fortdefrance.fr

Hospitalisation de semaine

Docteur A. JEAN-ETIENNE  
 Médecin Hospitalier  
 emeline.jean-etienne@chu-fortdefrance.fr

Docteur P. SIMONNET-VIGERAL  
 Médecin Hospitalier  
 pauline.simonnet-vigeral@chu-fortdefrance.fr

Hospitalisation de jour

Docteur P. OLIVE  
 Médecin Hospitalier  
 pascal.olive@chu-fortdefrance.fr

Médecine du sport

Docteur A. JEAN-ETIENNE

Docteur E. LE CLERCQ  
 Médecin F<sup>o</sup> de Cadre Supérieur de Santé  
 elyane.leclercq@chu-fortdefrance.fr  
 Tél. : 0596 488 059

Docteur M.A MARIE-LUCE  
 Médecin de Santé Infirmier  
 marie-agnes.marie-luce@chu-fortdefrance.fr  
 Tél. : 0596 488 006

Docteur S. ADELE  
 Assistante Sociale  
 sylviane@chu-fortdefrance.fr  
 Tél. : 0596 55 24 99

Secrétariat d'hospitalisation  
 Tél. : 0596 488 053  
 Fax : 0596 55 23 86- 0596 75 84 65

Secrétariat d'hospitalisation de jour  
 Tél. : 0596 488 050-488 055  
 Fax : 0596 75 77 03

Secrétariat de consultation  
 Tél. : 0596 488 051  
 Fax : 0596 75 84 64

Secrétariat de médecine du sport  
 Tél. : 0596 488 051

1/14

CITE HOSPITALIERE DE MANGOT VULCIN  
 Route du Vert-Pré – BP 429 – 97292 LAMENTIN CEDEX  
 SERVICE DE MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION  
 Niveau 0

## Recommandation pour traitement de Chikungunya

Accord professionnel Dr NOSSIN Emmanuel et LONGUEFOSSE  
 Louis

### 1-VOIE ORALE:

**DECOCTION:** faire bouillir 30 gr de plante dans 1 litre d'eau.

Filter.

A boire 3 fois /jour durant 4-5 jours.

1-Arada (*Petiveria alliacea*)(FE)-**AA**

2- Brisée/BRIZÉ (*Lippia alba*) (FE)-**A**

3- Charderon béni/CHADRON-BÉNI (FE) (*Eryngium ffidum*)

4- Herbe aiguille/ZÈB-ZÉDJOUI (PE) (*Bidens pilosa*)-**A**

5- Herbe-à-couresse/ZÈB-KOUWÈS (PA) (*Peperomia pellucida*)-**AA**,

**AA**,

6- Mal-nommée/MALONMEN (FE) (*Chamaesyce hirta*)

7- Safran-pays/SAFRAN-PÉYI (RHZ) (*Curcuma longa*)-**A**

**Le classement thérapeutique serait donc(A et AA):**

**1 -A=AINS: Bidens pilosa, Chamaesyce hirta, Eryngium ffidum, Lippia alba et curcuma longa.**

**2-AA=AINS + ANTALGIQUE: Petiveria alliacea, Peperomia pellucida.**

### 2-Lotion par voie exteme: 20 gr de chaque plante en maceration

1 - Bois d'Inde/Bwa-dend-**pimenta racemosa**-(FE)

2 - Herbe-à-charpentier/Zèb-charpantié-**Justicia pectorata**-(FE)

3 - Gros-thym/Gwo-diten-**plectranthus amboinicus**-(FE)

4 - Guérit-tout/Djéri-tout-**Pluchea carolinensis**-(FE)

5 - Herbe-à-la vierge/Zèb-lavièj-**Ageratum conyzoides**-(FE)

6 - Mahot noir/Maho-nwè-**Cordia martinicensis**-(FE)

7 - Fleur-coraill/Flè-Koray-**Hamelia patens** -FE)

8 - Oreille-à-mouton/Zorèy-mouton-**Struchium sparganophorum** (FE)

9 - Piment-de-terre/Cresson de Para/Créosite-pays/Piman tèt/Krésou-para/Kréyozôt-péyi-**Acmella oleracea** (PA)

10 - Herbe-à-coq d'inde/Zèb-kodenn-**heliotropium indicum**- (PA)

+ 1 piment écrasé

Alcool à 55°..... QSP 1 litre

> **RUZ=rhizome PA= parties**

**aériennes FE=feuilles PE=Plante entière**

## Annexe 3 ou S1 File : Questionnaire de qualité de vie « échelle EQ5D »

## QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE

EQ-5D

Questionnaire complété le

VEUILLEZ INDIQUER, POUR CHACUNE DES RUBRIQUES SUIVANTES, L’AFFIRMATION QUI DECRIT LE MIEUX VOTRE ETAT DE SANTE AUJOURD’HUI, EN COCHANT LA CASE APPROPRIEE.

<b>Mobilité</b>	
Je n’ai aucun problème pour me déplacer à pied	
J’ai des problèmes pour me déplacer à pied	
Je suis obligé(e) de rester alité(e)	
<b>Autonomie de la personne</b>	
Je n’ai aucun problème pour prendre soin de moi	
J’ai des problèmes pour me laver ou m’habiller tout(e) seul(e)	
Je suis incapable de me laver ou de m’habiller tout(e) seul(e)	
<b>Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)</b>	
Je n’ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes	
J’ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes	
Je suis incapable d’accomplir mes activités courantes	
<b>Douleurs/gêne</b>	
Je n’ai ni douleurs ni gêne	
J’ai des douleurs ou une gêne modérée(s)	
J’ai des douleurs ou une gêne extrême(s)	
<b>Anxiété/Dépression</b>	
Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)	
Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)	
Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)	
<b>Score indiqué sur l’échelle entre 0 – pire état imaginable et 100 - meilleur état :</b>	

## Annexe 4 ou S2 File : Questionnaire de suivi « Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire »

**Questionnaire complété le :**

**Formulaire de suivi : Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ).**

*Ce questionnaire permet d'évaluer et suivre votre état de santé rhumatismal. Il fournit des informations précieuses non disponibles par ailleurs. Il sera remis à votre médecin en début de consultation.*

*Veillez essayer de répondre à toutes les questions, même si vous ne croyez pas qu'une question s'applique à votre situation du moment. Il n'y a pas de bonne ni de mauvaise réponse, répondez sincèrement SVP, demandez de l'aide si vous ne comprenez pas. Merci.*

**1. Veuillez cocher (✓) LA meilleure réponse en fonction de vos capacités actuelles:**

Au cours de la dernière semaine, avez-vous été capable de:	Sans AUCUNE difficulté	Avec UN PEU de difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	INCAPABLE de le faire
a. Vous habillez, y compris attacher vos lacets et boutons ?				
b. Monter dans votre lit et en sortir ?				
c. Porter une tasse ou un verre à votre bouche ?				
d. Marcher dehors sur un terrain plat ?				
e. Vous lavez et essuyez tout le corps ?				
f. Vous pencher pour ramasser des vêtements sur le plancher ?				
g. Ouvrir et fermer des robinets ordinaires ?				
h. Monter dans une voiture, un bus, train, avion et en descendre ?				
i. Marcher 3 kilomètres à pieds ?				
j. Avoir des activités de loisir et sportives comme vous le voulez ?				
k. Avoir une bonne nuit de sommeil ?				
l. Surmonter des sentiments d'anxiété ou nervosité ?				
m. Surmonter des sentiments de dépression ou moral bas?				

**POUR MEDECIN**

**1.a-j FN (0-10):**

1=0.3    16=5.3  
2=0.7    17=5.7  
3=1.0    18=6.0  
4=1.3    19=6.3  
5=1.7    20=6.7  
6=2.0    21=7.0  
7=2.3    22=7.3  
8=2.7    23=7.7  
9=3.0    24=8.0  
10=3.3    25=8.3  
11=3.7    26=8.7  
12=4.0    27=9.0  
13=4.3    28=9.3  
14=4.7    29=9.7  
15=5.0    30=10

**2.PN (0-10):**

**3.PTGL (0-10):**

**RAPID 3 (0-30)**

**2. Quel degré de douleur avez-vous éprouvé en raison de votre rhumatisme AU COURS DE LA DERNIERE SEMAINE ? Cochez ci-dessous l'intensité de votre douleur entre [0-10]:**

AUCUNE DOULEUR DOULEUR LA PLUS INTENSE POSSIBLE

**3. En considérant le retentissement global de votre rhumatisme sur votre santé, indiquez comment vous allez :**

TRES BIEN TRES MAL

**4. Cochez (✓) la case correspondant à l'intensité de la douleur (de 0 à 3) que vous ressentez aujourd'hui dans chaque site articulaire listé :**

Aucune    Un peu    Moyenne    Intense	Aucune    Un peu    Moyenne    Intense
<u>a. DOIGTS GAUCHES</u>	<u>i. DOIGTS DROITS</u>
<u>b. POIGNET GAUCHE</u>	<u>j. POIGNET DROIT</u>
<u>c. COUDE GAUCHE</u>	<u>k. COUDE DROIT</u>
<u>d. EPAULE GAUCHE</u>	<u>l. EPAULE DROITE</u>
<u>e. HANCHE GAUCHE</u>	<u>m. HANCHE DROITE</u>
<u>f. GENOU GAUCHE</u>	<u>n. GENOU DROIT</u>
<u>g. CHEVILLE GAUCHE</u>	<u>o. CHEVILLE DROITE</u>
<u>h. ORTEILS GAUCHES</u>	<u>p. ORTEILS DROITS</u>
<u>q. NUQUE</u>	<u>r. DOS</u>

**5. Dans quelle mesure une fatigue INHABITUELLE vous a pose problème AU COURS DE LA DERNIERE SEMAINE ?**

LA FATIGUE NE POSE AUCUN PROBLEME LA FATIGUE EST UN PROBLEME MAJEUR

**6. Quand vous vous êtes réveillé le matin AU COURS DE LA DERNIERE SEMAINE, vous sentiez-vous raide?**

Si NON passez à la question 8.  
Si OUI indiquez pendant combien de minutes , ou d'heures il faut pour vous sentir aussi souple que le reste de la journée.

**Annexe 5 ou S3 File : “Clinical profile of CHIKC+ patients in the chronic phase”****Table 5. Clinical profile of CHIKC+ patients in the chronic phase.**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Value</b>	<b>Score min-max</b>
Age (yrs)	85	> 51 yrs	23 yrs-91 yrs
Sex ratio W/M	85	2,6	
Joint achievement :			
Joint pain (number of joint pain)	54	47 (87%)	0-19
Joint swelling without arthritis (number of joint swelling)	54	12 (22%)	0-5
Joint stiffness (number of joint stiffness)	54	18 (33,3%)	0-9
Arthritis (number of arthritis)	54	4 (7,4%)	0-6
Tenosynovitis (number of tenosynovitis)	54	3(5,6%)	0-2
Enthesitis (number of enthesitis)	54	7(13%)	0-4
Arthritis with synovitis (number of arthritis with synovitis)	54	1 (1,8%)	0-6
Periostitis (number of periostitis)	54	1 (1,8%)	0-3
Number of all achievement	54	7	0-32
Peripheral neuropathy	47	13 (27,66%)	
DN4 Score in the chronic phase	47	2,2	0-7
EQ5D score in the chronic phase	71	62	1-100
MDHAQ score in the chronic phase	43	10,7	0-22.7000
Sites of achievement			
Ankles	54	17 (31.5%)	
Knees	54	16 (29.6%)	
Proximal interphalangeal joint (hand)	54	13 (24.1%)	
Wrists	54	12 (22.2%)	
Shoulder	54	12 (22.2%)	
Metacarpophalangeal joint	54	10 (18.5%)	
Metatarsophalangeal joint	54	9 (16.7%)	
Elbow	54	7 (13 %)	
Distal interphalangeal joint (hand)	54	7 (13%)	
Hand	54	3 (5.5%)	
Foot	54	3 (5.5%)	
Hip	54	3 (5.5%)	
Distal interphalangeal joint (foot)	54	2 (3.7%)	
Proximal interphalangeal joint (foot)	54	1 (1.8%)	
Relapsing symptoms	77	64 (83.12%)	
Lingering symptoms	77	13 (16,88%)	

---

## F. TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX

### PARTIE I :

<b>Figure 1 :</b> Photo d' <i>Aedes aegypti</i> .....	3
<b>Figure 2 :</b> Distribution géographique des moustiques <i>Aedes aegypti</i> et <i>Aedes albopictus</i> et des zones probables de développement.....	6
<b>Figure 3 :</b> Cycles de transmission du CHIKV.....	8
<b>Figure 4 :</b> Nombre hebdomadaire de passages pour Chikungunya aux urgences adultes du Centre Hospitalier Universitaire de Martinique.....	13
<b>Figure 5 :</b> Représentation d'une articulation saine et d'une articulation inflammatoire avec destruction du cartilage articulaire.....	16
<b>Figure 6 :</b> Diagnostic biologique de l'infection.....	24
<b>Figure 7 :</b> Plante « la Brisée » ou « <i>Lippia alba</i> » .....	27
<b>Figure 8 :</b> Plante « Arada » ou « <i>Petiveria alliacea</i> ».....	27
<b>Figure 9 :</b> Campagne de sensibilisation au Chikungunya de l'ARS Martinique n°1.....	31
<b>Figure 10 :</b> Campagne de sensibilisation au Chikungunya de l'ARS Martinique n°2.....	31

### PARTIE II :

<b>Fig 1. :</b> Diagram of the study population.....	41
<b>Fig 2. :</b> Age distribution in quartiles of 80 CHIKC- and 87 CHIKC+ adult in the DAG-2 study 2014-2016, La Martinique.....	51
<b>Tableau 1:</b> Characteristics of CHIKC+ and CHIKC- adult at disease onset. DAG-2 study 2014-2016, La Martinique.....	44
<b>Tableau 2:</b> Identification of risk factors for CHIKC+ after CHIKV acute disease (univariate analysis) in the DAG 2 study, La Martinique 2014-2016.....	52

---

<b>Tableau 3:</b> Identification of risk factors for CHIKC+ after CHIKV acute disease (multivariate analysis with multiple imputation, final model controlling variables $p < 0.25$ ) in the DAG 2 study, La Martinique 2014-2016.....	53
--	----

<b>Tableau 4:</b> Identification of risk factors for CHIKC+ after CHIKV acute disease (multivariate analysis without multiple imputation, final model controlling variables $p < 0.05$ in the DAG 2 study, La Martinique 2014-2016.....	53
---	----

### **PARTIE III :**

<b>Figure 13 :</b> Structure du cartilage articulaire.....	70
<b>Figures 14 :</b> Coupe transversale de diaphyse fémorale de mérione témoin et de mérione déshydratée.....	72
<b>Figures 15 :</b> Coupe transversale de diaphyse fémorale de mérione témoin et de mérione déshydratée marquée par la tétracycline.....	72

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**AUTEUR : Nom : THIOUNE**

**Prénom : Marême Awa**

**Date de Soutenance : Lundi 10 octobre 2016**

**Titre de la Thèse : Prévalence et facteurs de risque associés de la forme chronique du Chikungunya en Martinique, une étude de cohorte**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : DES de MEDECINE GENERALE**

**Mots-clés : alphavirus, arbovirose, épidémie, chikungunya chronique, médecine tropicale, rhumatismes articulaires chroniques post chikungunya, Martinique, Antilles, prévalence, facteurs de risque**

**Résumé :**

Contexte : Le virus du Chikungunya (CHIKV) est un alphavirus ré-émergent, pouvant provoquer des rhumatismes articulaires chroniques (ou « CHIKC+ ») parfois très invalidants. L'épidémie de Chikungunya qui a touché la Martinique en 2013, nous a permis de constituer la première étude de cohorte prospective de patients infectés par le CHIKV sur cette île. L'objectif de cette étude longitudinale était de déterminer la prévalence du CHIKC+ à 12 mois, puis de rechercher les facteurs de risque associés au CHIKC+.

Méthodes : Cent quatre-vingt-treize patients adultes (âge >16 ans) positifs à la RT-PCR au CHIKV, ont été évalués cliniquement et interrogés lors de la phase aiguë (< 21 jours) puis 3, 6 et 12 mois après l'inclusion. Le critère d'évaluation principal était la non guérison du patient sur au moins une de ces trois périodes (devant la persistance de symptômes liés au CHIKV). Les facteurs de risque de CHIKC+ ont été recherchés par régression logistique avec analyses uni et multivariées.

Résultats : Cent soixante-sept patients ont pu être classés comme souffrant ou non de CHIKC+. A 12 mois de suivi, la prévalence globale du CHIKC+ était de 52 % (IC95% 44.60-59.80). En analyse univariée, l'âge (OR 1.04 IC95% 1,02-1,06 p<0.01), le sexe (H/F) (OR 0.51 IC95% 0,26-0,97 p<0.05), la présence de céphalées (OR 1.90 IC95% 1,02-3,55 p< 0.05), de vertiges (OR 2.06 IC95% 1,05-4,03 p< 0.05), de vomissements (OR 2.51 IC95% 1,07-5,87 p< 0.05), d'une urée élevée (OR 1.33 IC95% 1,04-1,70 p<0.05), d'au moins une enthésite (OR 8.67 IC95% 1,01-74,72 p< 0.05) ou une ténosynovite (OR 4.46 IC95% 0,98-20,31 p< 0.05) lors de la phase aiguë étaient significativement associés au CHIKC+. En analyses multivariées, les facteurs de risque de CHIKC+ étaient l'âge > 50 ans (OR 3.74 IC95% 1,69-8,28 p<0.01), le sexe féminin (OR 2.11 IC95% 1,97-2,33 p<0.05), la présence de vertiges (OR 2.28 IC95% 1,04-5,00 p<0.05), de céphalées (OR 2.28 IC95% 1,09-5,34 p<0.05), et d'au moins une ténosynovite (OR 9.45 IC95% 1,29-69,26 p<0.05) lors de la phase aiguë.

Conclusion : Cette étude démontre que le CHIKC+ est une complication fréquente de la maladie, probablement à l'origine d'un lourd impact économique pour la société. L'analyse des facteurs de risque confirme l'importance de l'âge et du sexe féminin et évoque le rôle potentiel de la déshydratation lors de la phase aiguë. Ces résultats permettront de mieux appréhender la prévention de cette maladie chronique.

**Composition du Jury :**

**Présidente : Madame le Professeur FAURE Karine**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur ARFI Serge  
Monsieur le Professeur CABIE André**

**Directeur : Monsieur le Docteur BERTOLOTI Antoine**