

Prévalence du chikungunya chronique et facteurs de risque associés aux Antilles françaises (La Martinique): étude prospective de cohorte

Antoine Bertolotti, Marème Thioune, Sylvie Abel, Gilda Belrose, Isabelle Calmont, Raymond Césaire, Minerva Cervantes, Laurence Fagour, Émilie Javelle, Catherine Lebris, Fatiha Najjoulah, Sandrine Pierre-François, Benoît Rozé, Marie Vigan, Cédric Laouénan, André Cabié,
le groupe de travail Chikungunya Chronique du Centre Médical Universitaire de Martinique

Version 2 Publié: 12 mars 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327>

Abstrait

Contexte

Le virus du chikungunya (CHIKV) est un alphavirus réémergeant qui peut provoquer des troubles musculo-squelettiques rhumatismaux chroniques et potentiellement incapacitants connus sous le nom d'arthrite chronique à chikungunya (CCA). Nous avons mené une étude de cohorte prospective de sujets infectés par le CHIKV lors de l'épidémie de chikungunya de 2013 en Martinique. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'ACC à 12 mois et de rechercher des facteurs de phase aiguë significativement associés à la chronicité.

Méthodologie / Principaux résultats

Un total de 193 patients testés positifs pour l'ARN de CHIKV via qRT-PCR ont subi des investigations cliniques dans la phase aiguë (<21 jours), puis 3, 6 et 12 mois après l'inclusion. La lignée asiatique a été identifiée comme le génotype circulant. Un total de 167 participants ont été classés comme avec ou sans CCA et ont été analysés à l'aide de modèles de régression logistique. La prévalence globale de l'ACC à 12 mois était de 52,1% (IC à 95%: 44,5 à 59,7). En analyse univariée, âge (DR 9,62, IC à 95%, 4,87; 14,38, $p < 0,0001$), sexe féminin (DR 15,5, IC à 95%, 1,03; 30,0, $p = 0,04$), céphalées (DR 15,42, IC à 95%, 0,65; 30,18 $p = 0,04$), vertiges (DR 15,33, IC à 95%, 1,47; 29,19, $p = 0,03$), vomissements (DR 12,89, IC à 95%, 1,54; 24,24, $p = 0,03$), dyspnée (DR 13,53, 95 IC%, 0,73; 26,33, $p = 0,04$), réhydratation intraveineuse (DR -16,12, IC 95%, -31,58; -0,66 $p = 0,04$) et urée (DR 0,66, IC à 95%, 0,12; 1,20, $p = 0,02$) étaient significativement associés au développement de l'ACC. Pour la sous-population avec des données sur l'atteinte articulaire en phase aiguë, les facteurs de risque significativement associés à l'ACC étaient au moins 1 enthésite (DR 16,7, IC à 95%, 2,8; 30,7, $p = 0,02$) et au moins une ténosynovite (DR 16,8, IC à 95%, 1,4–32,2, $p = 0,04$).

Conclusions

Cette étude de cohorte menée en Martinique confirme que l'ACC est une complication fréquente de la maladie aiguë du chikungunya. Notre analyse a souligné l'importance de l'âge et du sexe féminin pour la survenue de l'ACC et a mis en évidence le rôle aggravant de la déshydratation pendant la phase aiguë. Une hydratation précoce et adéquate s'est avérée réduire le risque de troubles chroniques du chikungunya.

Inscription d'essai

[Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ([NCT01099852](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01099852)).

Résumé de l'auteur

Le chikungunya est un virus tropical transmis par les moustiques qui a réémergé au cours de la dernière décennie. Elle a provoqué d'importantes épidémies ces dernières années, notamment à La Réunion et en Asie du Sud-Est. Près de 2,5 milliards de personnes dans le monde risquent de contracter le virus. Dans la phase aiguë de la maladie, les patients présentent un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, maux de tête, myalgie, éruption cutanée et arthralgie sévère. Ces symptômes peuvent persister plusieurs mois chez certains patients et entraîner une incapacité fonctionnelle importante. Lors de l'épidémie de 2013 en Martinique, nous avons suivi près de 200 patients qui avaient contracté le chikungunya. Plus de la moitié des patients avaient une forme chronique de la maladie, principalement des femmes de plus de 50 ans. Nos analyses statistiques indiquent qu'une mauvaise hydratation en phase aiguë est un facteur de risque de développer des rhumatismes chroniques.

Référence: Bertolotti A, Thioune M, Abel S, Belrose G, Calmont I, Césaire R, et al. (2020) Prévalence du chikungunya chronique et facteurs de risque associés aux Antilles françaises (La Martinique): étude prospective de cohorte. *PLoS Negl Trop Dis* 14 (3): e0007327. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327>

Rédacteur: Nathan D. Grubaugh, Yale School of Public Health, ÉTATS-UNIS

Reçu: 19 mars 2019; **Accepté:** 27 décembre 2019; **Publié:** 12 mars 2020

Copyright: © 2020 Bertolotti et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

Disponibilité des données: À la demande du promoteur, les données ne sont disponibles que sur demande: Service de la recherche et de l'innovation, CHU Martinique 97261 Fort-de-France, Martinique, France. Contact: Cedric CONTARET; email: cedric.contaret@chu-fortdefrance.fr.

Financement: Le financement a été obtenu par le CHU de Martinique auprès du ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur (PHRC 2019 29-01). Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

Intérêts concurrents: les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents.

introduction

Le virus Chikungunya (CHIKV) est un alphavirus réémergeant transmis aux humains par les moustiques *Aedes* qui a provoqué des épidémies massives en Afrique [1 - 3]; dans les îles de l'océan Indien [4 - 6]; en Asie du Sud-Est [7 , 8]; dans les Amériques [9 , 10]; et en Italie, où le premier foyer européen est survenu en 2007 [11 , 12]. Le CHIKV est connu pour cibler les cellules épithéliales et endothéliales humaines, les fibroblastes et les macrophages [13 - 15], ainsi que les cellules satellites musculaires humaines [16]. Le virus est également suspecté de neurotropisme [17 , 18], qui peut entraîner des complications neurologiques [19 - 22].

Le chikungunya, un terme de Makonde signifiant «ce qui se plie» [23], est une maladie aiguë similaire à la dengue qui se caractérise par l'apparition brutale d'une fièvre de haut grade, suivie de symptômes constitutionnels tels que polyarthrite, douleurs musculo-squelettiques, maux de tête et atteinte cutanée [24], et dans de rares cas par des manifestations sévères telles qu'une encéphalopathie [21 , 24], une hépatite aiguë [25 , 26], une myocardite [27 - 29] et une défaillance multi-organique. La phase aiguë (période virémique) dure de 5 à 10 jours en moyenne et se résorbe en quelques semaines. En mai 2015, l'Organisation mondiale de la santé [30] a défini une personne atteinte de chikungunya chronique comme une «personne ayant déjà reçu un diagnostic clinique de chikungunya après 12 semaines de l'apparition des symptômes et présentant au moins une des manifestations articulaires suivantes: douleur, rigidité ou œdème, de manière continue ou récurrente.» L'arthralgie chronique (c.-à-d. «Arthrite chronique suspectée de chikungunya» ou «CCA») est une complication courante après l'infection par le CHIKV. Certaines études [31 - 37] ont rapporté que 40 à 60% des patients atteints de chikungunya aigu présentent une qualité de vie significativement altérée à long terme. D'autres études ont montré que les patients affectés par l'ACC étaient significativement plus âgés [31 , 33 , 38 , 39], étaient plus susceptibles d'être des femmes [6 , 31 , 39 , 40], présentaient des symptômes rhumatismaux initiaux sévères [39 , 41 , 42] et des titres élevés d'IgG spécifiques au CHIK [38 , 41]. La Martinique est un département français d'outre-mer avec une population de près de 400 000 habitants et situé aux Antilles françaises. Les premiers cas autochtones de chikungunya ont été décrits dans la région en novembre 2013 (en décembre 2013 en Martinique) [43]. La lignée asiatique a été identifiée comme le génotype circulant [44]. À la fin de l'épidémie (vers janvier 2015), le nombre de personnes touchées était estimé à 145 000 (36% de la population) [45]. Le but de la présente étude était: premièrement, de déterminer la prévalence de l'ACC à 12 mois de suivi, et deuxièmement, de rechercher des facteurs de phase aiguë significativement associés à la chronicité.

Méthodes

Déclaration d'éthique

L'attestation éthique a été obtenue auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (n ° IDRBCB 2010-A00282-37) et du Comité français pour la protection des personnes. Un consentement éclairé écrit et signé a été obtenu de tous les participants.

Présentation CARBO

En juin 2010, le service des maladies infectieuses de l'hôpital de Fort de France a initié une étude descriptive et pronostique de la dengue aux Antilles et en Guyane, dite étude «DAG». Cette étude était basée sur une cohorte hospitalière d'enfants et d'adultes suspects de dengue et avait pour objectif principal d'identifier les facteurs prédictifs de la dengue sévère. Suite à l'introduction du CHIKV en Martinique, les critères d'inclusion de l'étude DAG ont été étendus aux cas de chikungunya, et le protocole a été ajusté en conséquence (notamment en incluant une description large des troubles rhumatismaux spécifiques à la maladie du chikungunya). En mai 2014, l'étude «DAG» est devenue l'étude «DAG-2» et a inclus une cohorte composée de 2 groupes: le groupe dengue et le groupe chikungunya. Cette étude est enregistrée sur Clinicaltrials.gov (NCT01099852).

Début 2016, la cohorte DAG-2 a été étendue à d'autres arbovirus (dont le virus Zika), et a été renommée «la cohorte CARBO».

Cette étude a été menée à l'hôpital Pierre Zobda-Quitman de Fort de France, capitale de la Martinique, dans les services les plus susceptibles de recevoir des patients infectés par le CHIKV (service des urgences et service des maladies infectieuses). En conséquence, la cohorte de patients était majoritairement ambulatoire et reflétait la population en recherche de soins affectée par l'épidémie en Martinique.

Population étudiée

Les patients ont été inclus dans la cohorte entre le 19 décembre 2013 et le 4 décembre 2014. Les critères d'inclusion étaient: âge \geq 16 ans, capacité à signer un consentement éclairé, échantillon sanguin positif pour l'ARN du CHIKV via qRT-PCR et apparition des symptômes (maux de tête, arthralgie, myalgie, fièvre, éruption cutanée, fatigue) \leq 7 jours.

Collecte de données et suivi

Le questionnaire DAG a été adapté aux objectifs de l'étude. Les données ont été collectées lors de la visite initiale (en phase aiguë), et si possible au jour 3, entre les jours 5 et 7, et entre les jours 8 et 10 après l'apparition des symptômes. Les données suivantes ont été enregistrées: données sociodémographiques, comorbidités et caractéristiques cliniques au départ (céphalées, arthralgies, myalgie, fièvre, éruption cutanée, fatigue, etc.), impact sur la qualité de vie mesuré par l'échelle EuroQol 5 Dimensions (EQ5D) (S1 Figure) et les traitements utilisés. Au début de l'épidémie, l'équipe médicale du service des maladies infectieuses a été formée par un groupe de rhumatologues, dont l'un était membre de l'équipe de soins aux patients du CHIKV. Les patients atteints d'ACC ont été pris en charge en collaboration avec le service de rhumatologie. Pour les patients recrutés à partir de juillet 2014 (c'est-à-dire après ajustement du protocole pour la cohorte DAG-2), une description précise des articulations atteintes (localisation, gonflement, raideur, arthrite, enthésite, douleurs articulaires, etc.), et une évaluation des neuropathies périphériques avec l'échelle de la *douleur neuropathique 4* (DN4, douleur neuropathique 4) (Fig S2) ont également été réalisées.

À 3 mois (M3), les patients ont été examinés par un médecin de l'équipe pour identifier les cas d'ACC. A 6 mois (M6) et 12 mois (M12), les patients ont été interrogés par téléphone à l'aide du questionnaire DAG (composé de questions fermées) pour suivre les symptômes persistants (en particulier les douleurs articulaires), l'impact sur la qualité de vie (comme mesuré par l'échelle «EQ5D») et les traitements reçus. Les patients ont été définitivement classés comme ayant une CCA s'ils ont répondu NON à tout moment du suivi à partir de M3 à la question suivante: «Vous sentez-vous complètement rétabli de l'infection à CHIKV, en d'autres termes, êtes-vous maintenant libre de douleurs articulaires, de rigidité, ou un œdème lié à cette infection? » Un examen clinique pour décrire et gérer les troubles restants a été proposé à ces patients. Seuls les patients qui se sentaient complètement rétablis du chikungunya à toutes les visites à partir de M3 ont été classés dans la catégorie NO CCA (sans maladie chronique du chikungunya). L'évaluation clinique globale des sujets atteints d'ACC a été réalisée à l'aide du «Questionnaire d'évaluation multidimensionnelle de la santé» (MDHAQ). Les patients atteints de chikungunya sont connus pour présenter une fluctuation de leurs symptômes (de manière continue ou récurrente) au fil du temps. Les patients avec une CCA récurrente ont été définis comme ayant «des troubles présents à 1 et / ou 2 moments sans récupération» et les patients avec une CCA persistante ont été définis comme ayant «des troubles présents aux 3 moments: M3, M6 et M12». Les patients atteints de chikungunya sont connus pour présenter une fluctuation de leurs symptômes (de manière continue ou récurrente) au fil du temps. Les patients avec une CCA récurrente ont été définis comme ayant «des troubles présents à 1 et / ou 2 moments sans récupération» et les patients avec une CCA persistante ont été définis comme ayant «des troubles présents aux 3 moments: M3, M6 et M12». Les patients atteints de chikungunya sont connus pour présenter une fluctuation de leurs symptômes (de manière continue ou récurrente) au fil du temps. Les patients avec une CCA récurrente ont été définis comme ayant «des troubles présents à 1 et / ou 2 moments sans récupération» et les patients avec une CCA persistante ont été définis comme ayant «des troubles présents aux 3 moments: M3, M6 et M12».

La période de suivi de 12 mois a permis la description complète des troubles chroniques du chikungunya et pour les patients de caractériser le moment où la charge est la plus lourde (M3, M6 ou M12).

Tests de laboratoire

Seuls les patients virémiques CHIKV ont été recrutés dans l'étude. Une numération des cellules sanguines et des tests biochimiques (protéine C-réactive (CRP), ionogramme, urée, créatinine et transaminases hépatiques) ont été effectués sur un échantillon sanguin testant positif pour l'ARN de CHIKV via qRT-PCR (RealStar Chikungunya RT-PCR kit 1.0 - Altona Diagnostics, Hambourg, Allemagne). Une banque biologique a été créée mais jamais utilisée et la charge virale des patients n'a pas été collectée.

Analyses de données et tests statistiques

Les résultats ont été exprimés en moyenne et en écart type ou en fréquence (pourcentage), selon le cas. Des comparaisons entre le groupe sans CCA et le groupe CCA ont été effectuées en utilisant le test du chi carré, le test exact de Fisher ou le test de Wilcoxon, selon le cas. Les résultats ont été rapportés sous forme de différence de risque avec un intervalle de confiance de 95%.

Un ensemble prédictif de facteurs associés à l'ACC a été sélectionné à l'aide de la méthode de l'opérateur de retrait et de sélection le moins absolu (LASSO), après plusieurs imputations avec des équations chaînées pour traiter les données manquantes pour la sélection des variables. Le terme de pénalité requis par la méthode LASSO a été sélectionné en utilisant une validation croisée en 5 fois. Les facteurs avec moins de 10% de données manquantes ont été pris en compte pour l'analyse. Les facteurs sélectionnés par LASSO ont un coefficient non nul. Une dernière régression logistique non régularisée a été menée sur les facteurs à coefficient non nul, dans laquelle l'effet de chaque facteur a été rapporté sous forme d'un rapport de cotes ajusté avec un intervalle de confiance de 95%.

Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs de P inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Résultats

Un total de 247 patients étaient éligibles et ont consenti à participer, dont 193 ont été inclus dans l'étude (54 patients ont été exclus: 51 ont été testés négatifs pour l'ARN du CHIKV via qRT-PCR, 2 n'ont pas été testés pour l'ARN du CHIKV en raison d'un problème technique temporaire. en laboratoire, et 1 a été évalué pour la première fois plus de 7 jours après l'apparition des symptômes). L'organigramme de l'étude est affiché sur la [figure 1](#).

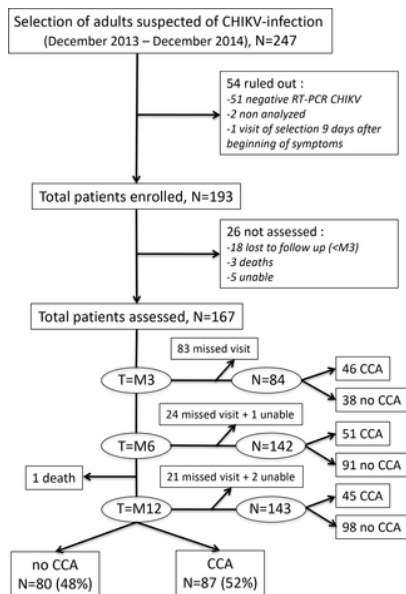


Fig 1. Schéma de la population étudiée.

«Incapable»: patients incapables de répondre à la question «Vous sentez-vous complètement rétabli de l'infection par le CHIKV, en d'autres termes, êtes-vous maintenant libre de douleurs articulaires, de rigidité ou d'œdème liés à cette infection?»; «Visite manquée»: non présente à un moment précis; «Perdus de vue»: patients qui ont manqué toutes les visites de suivi à partir de M3; «Mort»: patients décédés; «CCA»: patients atteints d'arthrite chronique à chikungunya; «Pas de CCA»: patients sans arthrite chronique à chikungunya.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.g001>

Prévalence globale de l'ACC à 12 mois

Sur les 193 patients, 21 ont été perdus de vue (c'est-à-dire qu'ils n'ont assisté à aucune des visites de suivi à partir de M3), dont 3 sont décédés avant M3 (les causes de décès étaient: adénocarcinome de la prostate, multiple défaillance d'organe dans la phase aiguë de l'infection à CHIKV, et cause inconnue). Entre M6 et M12, 1 patient est décédé d'un myélome; cependant, ce patient n'a pas été exclu de l'étude car il avait été signalé comme CCA à M3 (c'est-à-dire avant son décès). Cinq sujets avaient un statut CHIKC indéterminé à toutes les visites de suivi et ont donc été exclus de l'analyse.

Un total de 167 patients ont été classés comme CCA ou sans CCA. Près de la moitié des patients ont manqué la visite M3, puisque seuls 46 patients CCA et 38 aucun patient CCA n'ont été comptés à l'époque. Cependant, un plus grand nombre de patients ont été évalués à M6 et M12, respectivement 142 (85%; 51 CCA et 91 sans CCA) et 143 (86%; 45 CCA et 98 sans CCA). Sur les 167 participants, 87 avaient subi une CCA par M12, soit une prévalence globale de 52,10% (IC 95% 44,5-59,7). Dix patients atteints de CCA n'ont assisté qu'à une seule visite et leur profil de CCA («rechute» ou «persistant») n'a donc pas pu être évalué. Sur les 77 patients atteints de CCA, 64 (83,12%) avaient une CCA récurrente et 13 (16,88%) avaient une CCA persistante.

Données cliniques en phase aiguë

Le ratio femmes-hommes était de 1,80 (59 hommes et 106 femmes). Sur les 167 patients inclus (tranche d'âge de 20 à 91 ans), 53,9% étaient âgés de plus de 50 ans, avec un âge moyen (\pm ET) de 51,35 (\pm 16,10) ans. Les origines amérindiennes ($n = 65$, 38,92%) et les origines d'Afrique subsaharienne ($n = 50$, 29,94%) étaient les plus représentées. Les maladies cardiovasculaires et rhumatologiques étaient les comorbidités préexistantes les plus courantes: 36 participants (21,56%) avaient une pression artérielle élevée, 28 (16,77%) avaient des fractures cicatrisées, 14 (8,38%) souffraient d'arthrose, 13 (7,78%) souffraient de diabète, 13 (7,78%) avaient une dyslipidémie, 11 (6,59%) avaient des maladies inflammatoires rhumatologiques et 9 (5,39%) avaient un cancer.

Les signes cliniques les plus fréquemment enregistrés dans la phase aiguë étaient la fièvre (95,21%), l'intensité de la douleur > 4/10 sur l'échelle visuelle analogique (83,83%), les céphalées (59,28%), la myalgie (56,29%) et les vertiges (31,74%); les symptômes digestifs (diarrhée, vomissements et douleurs abdominales) étaient moins fréquents.

Dans la sous-population avec des données sur l'atteinte articulaire en phase aiguë ($n = 73$, dont 37 sans CCA et 36 CCA), la majorité présentait des troubles articulaires (69 patients, 94,52%) avec douleurs articulaires (90,41%), gonflement (42,46%), raideur (27,40%), arthrite (20,55%), ténosynovite (13,70%) et enthésite (10,96%). Les articulations les plus touchées étaient les chevilles (68,49%), les poignets (58,90%), les articulations interphalangiennes distales des mains (36,97%), les genoux (50,68%) et les articulations interphalangiennes proximales des mains (45,20%).

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients au début de la maladie sont présentées dans le [tableau 1](#).

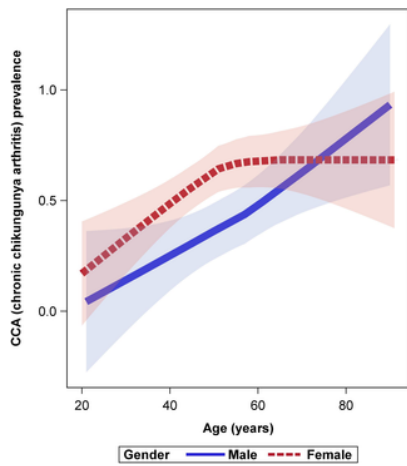


Fig 2. Courbe de Loess entre l'âge et la prévalence du chikungunya chronique selon le sexe. Le rose correspond au sexe féminin et le bleu au sexe masculin. Etude DAG-2 2014–2016, Martinique. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.g002>

Variables	N	noCCA (N) (N = 37)	CCA (N) (N = 36)	Risk difference (IC95%)	P-value
Site					
Elbow	79	36 (78.5)	24 (66.7)	-0.4 (-0.84; 0.02)	0.07
Wrist	79	22 (59.5)	22 (61.1)	0.1 (-0.22; 0.52)	0.89
Distal interphalangeal joint (hand)	79	19 (51.4)	27 (75.0)	0.26 (0.1, 0.42)	0.001
Knee	79	18 (48.7)	20 (55.6)	0.12 (0.02, 0.22)	0.02
Shoulder	79	17 (46.0)	27 (75.0)	0.33 (0.26, 0.4)	0.0001
Proximal interphalangeal joint (hand)	79	16 (43.2)	27 (75.0)	0.32 (0.26, 0.38)	0.0001
Metacarpophalangeal joint	79	11 (29.7)	18 (50.0)	0.21 (0.15, 0.26)	0.0001
Elbow	79	10 (27.0)	19 (52.8)	0.26 (0.2, 0.32)	0.0001
Metatarsophalangeal joint	79	9 (24.3)	19 (52.8)	0.29 (0.23, 0.35)	0.0001
Foot	79	9 (24.3)	19 (52.8)	0.29 (0.23, 0.35)	0.0001
Hip	79	7 (18.9)	19 (52.8)	0.34 (0.28, 0.4)	0.0001
Hand	79	5 (13.3)	19 (52.8)	0.39 (0.33, 0.45)	0.0001
Wrist	79	5 (13.3)	19 (52.8)	0.39 (0.33, 0.45)	0.0001
Site	79	0	19 (52.8)	0.53 (0.47, 0.59)	0.0001
Back	79	5 (13.3)	19 (52.8)	0.39 (0.33, 0.45)	0.0001
Neck	79	4 (10.5)	19 (52.8)	0.42 (0.36, 0.48)	0.0001
Buttock	79	4 (10.5)	19 (52.8)	0.42 (0.36, 0.48)	0.0001
Throat	79	2 (5.4)	19 (52.8)	0.47 (0.41, 0.53)	0.0001
Proximal interphalangeal joint (foot)	79	3 (7.9)	19 (52.8)	0.45 (0.39, 0.51)	0.0001
Distal interphalangeal joint (foot)	79	4 (10.5)	19 (52.8)	0.42 (0.36, 0.48)	0.0001
Articular Swelling					
Joint pain	79	10 (27.0)	19 (52.8)	0.26 (0.2, 0.32)	0.0001
Joint swelling without arthritis	79	17 (44.9)	14 (38.9)	-0.12 (-0.22, -0.02)	0.03
Joint stiffness	79	17 (44.9)	14 (38.9)	-0.12 (-0.22, -0.02)	0.03
Arthritis	79	7 (18.4)	19 (52.8)	0.34 (0.28, 0.4)	0.0001
Acromioclavicular joint involvement	79	7 (18.4)	19 (52.8)	0.34 (0.28, 0.4)	0.0001
Tenosynovitis	79	2 (5.4)	19 (52.8)	0.47 (0.41, 0.53)	0.0001
Enthesitis	79	2 (5.4)	19 (52.8)	0.47 (0.41, 0.53)	0.0001
Arthritis with synovitis	79	1 (2.6)	19 (52.8)	0.51 (0.45, 0.57)	0.0001
Periostitis	79	0	19 (52.8)	0.53 (0.47, 0.59)	0.0001

Tableau 2. Implication conjointe en phase aiguë dans une sous-population de la cohorte de l'étude DAG-2 2014-2016, Martinique (N = 73): comparaison entre adultes atteints de CCA et sans CCA. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.t002>

Sur les 77 patients chroniques qui ont répondu à au moins 2 des 3 questionnaires, 64 (83%) avaient des symptômes articulaires récidivants et 13 (17%) avaient des symptômes articulaires persistants. De plus, 54 patients sur 87 atteints d'ACC ont été cliniquement évalués en phase chronique (après ajustement du protocole pour la cohorte DAG-2), avec des douleurs articulaires (87%), des raideurs (33,3%) et les symptômes chroniques les plus courants (tableau 3). L'enthésite (13%), l'arthrite (7,4%) et la ténosynovite (5,6%) ont été moins fréquemment observées. Les chevilles (31,5%) et les genoux (29,6%) étaient les articulations les plus touchées, tandis que les articulations interphalangiennes proximales des mains (24,1%), des poignets (22,2%) et des épaules (22,2%) étaient moins fréquemment touchées. Un quart des patients présentaient une neuropathie périphérique (27,7%) et 10 patients sur 30 avaient un score MDHAQ moyen de 10,7. Le score EQ5D moyen était de 51,56, indiquant une diminution significative de la qualité de vie par rapport à avant l'infection par le CHIKV (défini comme 100/100).

Variable	N	Value n (%)	min-max
Age: mean in years		48	21-91
Sex ratio Women/Men	53	2/28	
Number of joint assessments	54	7	0-32
Joint pain	54	47 (87.04)	
Joint swelling without arthritis	54	12 (22.00)	
Joint stiffness	54	10 (18.52)	
Arthritis	54	4 (7.41)	
Tenosynovitis	54	3 (5.56)	
Enthesitis	54	7 (12.96)	
Arthritis with synovitis	54	1 (1.85)	
Periostitis	54	1 (1.85)	
Peripheral neuropathy	47	13 (27.66)	
DN4 score mean value in the chronic phase	47	2.2	0-7
EQ5D score mean value in the chronic phase: mean points	49	51.56	1-100
MDHAQ score mean value in the chronic phase: mean points	43	10.7	0-22.7
Sites of assessment			
Ankles	54	17 (31.48)	
Knees	54	16 (29.63)	
Proximal interphalangeal joint (hand)	54	13 (24.07)	
Wrists	54	12 (22.22)	
Shoulder	54	12 (22.22)	
Metacarpophalangeal joint	54	10 (18.52)	
Metatarsophalangeal joint	54	9 (16.67)	
Elbow	54	7 (12.96)	
Distal interphalangeal joint (hand)	54	7 (12.96)	
Hand	54	3 (5.56)	
Foot	54	3 (5.56)	
Hip	54	3 (5.56)	
Distal interphalangeal joint (foot)	54	2 (3.70)	
Proximal interphalangeal joint (foot)	54	1 (1.85)	

Tableau 3. Profil clinique des patients atteints de CCA en phase chronique entre M3 et M12 (N = 54). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.t003>

Une analyse multivariée réalisée à l'aide de la méthode LASSO est présentée dans le [tableau S1](#). Âge (aOR 1,08 IC à 95%, 1,05 à 1,12, $p < 0,0001$), sexe féminin (aOR 2,44 IC à 95%, 1,03 à 5,88, $p = 0,046$), vomissements (aOR 3,37 IC à 95%, 1,06 à 11,8, $p = 0,045$) et une pression artérielle basse (aOR 6,67 IC à 95%, 1,47 à 36,6, $p = 0,02$) ont été identifiées comme les principaux facteurs de risque de l'ACC.

Discussion

Il s'agissait de la première étude de cohorte prospective sur les cas infectés par le CHIKV à être menée en Martinique pendant l'épidémie de 2013. La prévalence globale du chikungunya chronique dans notre cohorte était de 52,10% (IC 95% 44,50–59,70), ce qui confirme qu'il s'agit d'une séquelle fréquente après une infection aiguë. En effet, des études antérieures ont rapporté des prévalences comprises entre 53,70% et 87,20% dans le monde [[6](#), [31](#) - [33](#)] - sauf en Inde, où les prévalences varient entre 4,10% et 7,00% [[46](#), [47](#)] (peut-être en raison de ou spécificités de la population).

Lors d'épidémies précédentes, il a été démontré que l'âge de plus de 50 ans et le sexe féminin étaient les principaux facteurs de risque de maladie chronique à chikungunya [[6](#), [32](#), [34](#), [40](#), [41](#), [48](#), [49](#)]. Certaines études portant sur le sexe ont suggéré que le cycle menstruel [[50](#)] et l'ovulation influencent la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes [[50](#), [51](#)] et que l'estradiol joue un rôle dans l'augmentation de la production d'anticorps [[52](#), [53](#)]. Cependant, ces hypothèses n'ont pas été entièrement testées.

Dans notre étude, une augmentation de l'urée ($p = 0,02$) et une fréquence réduite de réhydratation intraveineuse ($p = 0,04$) ont été associées au développement de l'ACC en analyse univariée. Cette découverte suggère que la déshydratation initiale est l'un des facteurs potentiels menant au développement de l'ACC, tout comme elle peut entraîner des complications dans d'autres infections à arbovirus [[54](#), [55](#)]. Nos résultats indiquent également que les vertiges ($p = 0,03$) et les maux de tête ($p = 0,04$) sont des symptômes de déshydratation, et que les vomissements ($p = 0,03$) sont un facteur aggravant de déshydratation. Notez que les vomissements ont été un facteur important dans l'analyse multivariée, avec l'âge et le sexe. La difficulté à diagnostiquer la déshydratation et le manque de ressources humaines et matérielles expliquent pourquoi la réhydratation n'a pas été systématiquement réalisée dans notre cohorte de patients atteints de CHIKV.

Le cartilage étant en grande partie composé d'eau [[56](#)], la déshydratation peut entraîner sa dégradation en provoquant des fissures et en augmentant la fragilité [[57](#), [58](#)]. Une étude de Sahni et al. [[59](#)] sur l'impact d'une déshydratation prolongée sur le tissu osseux et le métabolisme du phosphate de calcium chez la souris a conclu qu'une carence en eau prolongée entraîne une diminution de la masse osseuse, avec une augmentation du taux de résorption osseuse et un défaut de minéralisation. Il est également établi que les troubles du métabolisme du calcium stimulent la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et l'activation de la résorption osseuse par les ostéoclastes. Dans notre étude, aucune différence de calcémie n'a été observée entre les patients atteints de CCA et aucun patient CCA en phase aiguë. Cependant, le taux de calcium n'était disponible que pour 61 patients (car notre échantillon d'étude était petit), et cette mesure ponctuelle ne reflète pas les troubles métaboliques à moyen et long terme. En fait, l'hydratation peut aider à diluer les cellules pro-inflammatoires et les cytokines recrutées dans les articulations et peut améliorer la réponse anti-inflammatoire. Alors que le cartilage articulaire est un matériau mécaniquement hautement contesté avec une capacité de régénération très limitée, des données récentes de Boettcher et al. [[60](#)] ont montré qu'une large gamme de propriétés mécaniques et structurelles du cartilage peut être restaurée après réhydratation avec une solution saline physiologique.

Il a été démontré que le CHIKV endommage le cartilage [[61](#)] et le tissu synovial [[62](#)]. Compte tenu de cela, nous émettons l'hypothèse que les patients souffrant de déshydratation au début de la maladie courent un risque plus élevé de développer ultérieurement un cartilage endommagé, ce qui peut entraîner des lésions articulaires plus graves, une récupération plus lente et des lésions chroniques. Bien qu'il ait été suggéré que l'intensité des symptômes à la présentation est prédictive de l'ACC [[41](#)], nos résultats ne nous permettent pas de répondre formellement à l'hypothèse que nous avons formulée: la déshydratation pendant la phase aiguë de l'infection à CHIKV est une cause de CCA. En effet, nous n'avons pas signalé la survenue de la déshydratation en soi. Les études futures devraient tester explicitement cette hypothèse (i) en quantifiant avec précision le volume de liquide ingéré par les patients pendant la phase aiguë dans les études prospectives; (ii) en menant un essai clinique randomisé comparant une réhydratation intraveineuse et orale élevée à des conseils de réhydratation avec quantification ultérieure. Enfin, la déshydratation peut contribuer à l'augmentation de la virémie par le biais de la concentration sérique, car certaines études ont rapporté des charges virales plasmatiques de CHIKV plus élevées chez les patients atteints de CCA [[62](#), [63](#)]. Cependant, nous n'avons pas examiné ce paramètre dans notre étude en raison d'un manque de financement.

Contrairement à d'autres auteurs, nous n'avons trouvé aucune association entre l'ACC et des maladies préexistantes - qu'il s'agisse de troubles rhumatismaux [[48](#)] comme l'arthrose [[64](#)] et la polyarthrite rhumatoïde [[65](#) - [69](#)] ou de maladies cardiovasculaires comme l'hypertension [[70](#)] et le diabète [[34](#)].

Certaines études ont décrit les processus inflammatoires et auto-immuns dans les phases aiguës et chroniques de la maladie du chikungunya [[62](#), [71](#)]. Plusieurs d'entre eux ont identifié une relation positive au début de la maladie entre le taux de CRP [[34](#), [65](#)], les cytokines pro-inflammatoires [[62](#), [71](#)] et la gravité à la présentation [[41](#), [42](#), [64](#)]. Cependant, aucun marqueur auto-immun du CHIKV n'a été mis en évidence dans les études observationnelles [[34](#)]. Dans d'autres études, les biomarqueurs associés au CCA étaient la sécrétion d'IL-6 [[63](#)] et le GM-CSF au début de la maladie [[62](#), [63](#)]. Dans une étude menée à La Réunion, le rôle propre des titres d'IgG spécifiques dans la prédiction de l'ACC a été observé et positivement corrélé avec l'âge, le sexe féminin et la sévérité des premiers symptômes rhumatismaux [[41](#)]. Pourtant, cette étude n'a trouvé aucune association entre le niveau de CRP au début de la maladie et l'ACC.

Les principales caractéristiques cliniques des patients chroniques de notre étude étaient cohérentes avec les descriptions précédentes [[8](#), [24](#), [38](#)]: polyarthralgie, raideur articulaire, gonflement des articulations et arthrite. De plus, comme ce fut le cas dans les études précédentes [[38](#), [72](#) - [74](#)], des enthésites et des ténosynovites ont été observées dans notre cohorte. Une étude a rapporté des arthralgies récidivantes pour la majorité des patients examinés [[40](#)]. Dans notre étude, le développement de l'ACC était associé à au moins 1 ténosynovite ou 1 enthésite en phase aiguë. Ces 2 conditions, qui sont hautement spécifiques de l'infection symptomatique par le CHIKV, n'ont pas encore été identifiées comme facteurs de risque de CCA [[75](#) - [77](#)].

Certaines études ont mis en évidence l'impact de l'ACC sur les activités quotidiennes et la qualité de vie [[35](#) - [38](#), [41](#)]. Il a été démontré que les patients souffrant de CCA ont besoin d'un programme de soins médicaux multidisciplinaires [[78](#), [79](#)]. Une étude recommande un suivi à long terme par un médecin généraliste, souvent en collaboration avec un rhumatologue ou un médecin de réadaptation [[80](#)]. Il a été démontré que la maladie de Chikungunya et en particulier l'ACC avec séquelle récurrente induisent de l'anxiété, du stress et même une dépression nerveuse [[81](#), [82](#)]. Les traitements médicaux comprennent les analgésiques, les anti-inflammatoires, les corticostéroïdes et, dans les cas graves, un traitement anticonvulsivant et immunosuppresseur [[79](#), [83](#), [84](#)].

De plus, le traitement peut être combiné avec la physiothérapie, la physiothérapie et l'évaluation psychiatrique et psychologique [81 , 82 - 85]. Les incapacités à long terme causées par le chikungunya sont coûteuses aux échelles individuelle et collective. L'impact économique de l'épidémie de chikungunya de 2005–2006 à La Réunion a été estimé à 51,63 millions de dollars américains [86].

L'une des forces de notre étude était l'inclusion précoce et le suivi prospectif des patients situés à l'épicentre de l'épidémie. Un autre point fort était que les patients étaient examinés physiquement par un clinicien investigateur au début de la maladie et à M3 pour surveiller les manifestations cliniques. Cette évaluation objective des symptômes a probablement empêché une surestimation des symptômes de la part des patients, bien que certaines données (par exemple, celles recueillies via l'évaluation des douleurs articulaires) restent subjectives.

Notre étude comporte également des limites qui doivent être reconnues. Premièrement, les entretiens téléphoniques menés à M6 et M12 peuvent avoir conduit à un biais déclaratif. Le taux de perdus de vue était élevé, bien que les appels téléphoniques aient contribué à le réduire. Deuxièmement, la cohorte d'étude ne reflétait pas pleinement la population touchée par l'épidémie car les sujets n'étaient pas échantillonnés dans la population générale; ainsi, les données sur les aînés peuvent être manquantes car leurs symptômes sont atypiques et facilement mal diagnostiqués [87 , 88]. Troisièmement, la charge virale plasmatique de l'ACC et de l'absence de patients atteints d'ACC n'a pu être mesurée en raison d'un manque de financement; cependant, des études futures pourraient exploiter notre banque biologique pour évaluer cette variable et pour mener d'autres investigations immunologiques et virologiques.

Pour conclure, cette première étude prospective menée lors de l'épidémie de chikungunya en Martinique a décrit l'évolution de la maladie dans la population locale et en a estimé la charge à 1 an. Nos résultats confirment que plus de la moitié des infections symptomatiques chez l'adulte deviennent chroniques, l'âge et le sexe féminin étant les principaux facteurs de risque d'incident de chikungunya chronique. Les prédicteurs de la chronicité identifiés dans la phase aiguë nous amènent à suggérer que la déshydratation est un facteur aggravant dans la survenue de troubles rhumatismaux persistants associés au chikungunya. Cette hypothèse ouvre de nouvelles voies de prévention et de recherche sur les parcours CHIKV.

Renseignements à l'appui

S1 Fig. Score EuroQol 5 Dimensions (EQ5D), en français .

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.s001>
(DOCX)

S2 Fig. Score de douleur neuropathique (DN4), en français .

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.s002>
(DOCX)

Tableau S1. Caractéristiques significatives de l'ACC et de l'absence d'adultes CCA au début de la maladie.

Analyse multivariée utilisant le retrait le moins absolu et l'opérateur de sélection. Étude DAG-2 2014-2016, Martinique (N = 167).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.s003>
(DOCX)

Tableau S2. Déclaration STROBE - Liste de contrôle des éléments à inclure dans les rapports d'études de cohorte.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007327.s004>
(DOC)

Remerciements

Nous remercions à la fois Elsevier et notre rédactrice en chef Ariane Dorval pour leur aide éditoriale ainsi que le groupe de travail Chronic Chikungunya au Centre médical universitaire de Martinique (Bally Jacques, Brouste Yannick, Brunier Lauren, Godaert-Simon Lidvine, Hochedez Patrick, Jean -Marie Janick, Komla-Souhka Isabelle, Molkkar Sabine, Pelonde-Erimée Véronique, Perreau Caroline, René-Corail Patrick, Signée Aissatou, Trois-Gros Odile, Ursulet Gilbert, Valentino Ruddy). Le protocole a été élaboré avec l'aide du réseau INSERM de recherche et d'action ciblant les maladies infectieuses émergentes (REACTing).

Les références

1. Paupy C, Ollomo B, Kamgang B, Moutailler S, Rousset D, Demanou M, et al. Rôle comparatif d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti* dans l'émergence de la dengue et du chikungunya en Afrique centrale. *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. 2010; 10 (3): 259–66.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
2. Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP, et al. Résurgence épidémique du virus Chikungunya en République démocratique du Congo: identification d'une nouvelle souche centrafricaine. *J Med Virol*. 2004; 74 (2): 277–82. pmid: 15332277
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
3. Diagne CT, Faye O, Guerbois M, Knight R, Diallo D, Faye O, et al. Compétence vectorielle d'*Aedes aegypti* et *Aedes vittatus* (Diptera: Culicidae) du Sénégal et de l'archipel du Cap-Vert pour les lignées ouest-africaines du virus Chikungunya. *Suis J Trop Med Hyg*. 2014; 91 (3): 635–41. pmid: 25002293
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
4. Delatte H, Paupy C, Dehecq JS, Thiria J, Failloux AB, Fontenille D. [*Aedes albopictus*, vecteur des virus chikungunya et dengue à La Réunion: biologie et contrôle]. *Parasite Paris Fr*. 2008; 15 (1): 3–13.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
5. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al. Deux isolats de Chikungunya provenant de l'épidémie de La Réunion (océan Indien) présentent des schémas d'infection différents chez le moustique *Aedes albopictus*. *PLoS One*. 2007; 2 (11): e1168. pmid: 18000540
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prévalence et facteurs de risque de l'arthralgie chronique et de la polyarthrite rhumatoïde plus de 2 ans après l'infection par le virus chikungunya. *Postgrad Med J*. 2013; 89 (1054): 440–7. pmid: 23645664

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

7. Ngwe Tun MM, Inoue S, Thant KZ, Talemaitoga N, Aryati A, Dimaano EM, et al. Étude séroépidémiologique rétrospective de l'infection par le chikungunya en Asie du Sud, Asie du Sud-Est et dans la région du Pacifique. *Epidemiol Infect.* 2016; 144 (11): 2268–75. pmid: 27018566
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
8. Vijayakumar KP, Nair Anish TS, George B, Lawrence T, Muthukkutty SC, Ramachandran R. Profil clinique des patients atteints de Chikungunya pendant l'épidémie de 2007 au Kerala, en Inde. *J Glob Infect Dis.* 2011; 3 (3): 221–6. pmid: 21887052
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. CJ Villabona-Arenas, de Oliveira JL, Capra Cde S, Balarini K, Loureiro M, Fonseca CR, et al. La détection de quatre sérotypes de la dengue suggère une augmentation de l'hyperendémicité dans les centres urbains du Brésil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2620. pmid: 24587454
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix. Camacho D, Reyes J, Negredo A, Hernández L, Sánchez-Seco M, Comach G. Génotype asiatique du virus Chikungunya circulant au Venezuela en 2014. *Acta Trop.* 2017; 174: 88–90. pmid: 28690146
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli A, Panning M, et al. Infection par le virus chikungunya en Italie: une épidémie dans une région tempérée. *The Lancet.* 2007; 370 (9602): 1840–6.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
12. Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Chikungunya fièvre. Manifestations rhumatismales d'une maladie émergente en Europe. *Reumatol Clin.* 2015; 11 (3): 161–4. pmid: 25192946
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al. Caractérisation du virus chikungunya réémergeant. *PLoS Pathog.* 2007; 3 (6): e89. pmid: 17604450
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
14. Higgs S, Ziegler SA. Un modèle primate non humain de la maladie du chikungunya. *J Clin Invest.* 2010; 120 (3): 657–60. pmid: 20179348
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. [Physiopathologie de l'arthrite chronique suite à une infection au chikungunya chez l'homme]. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* 2012; 72 Spec No: 86–7.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
16. Ozden S, Huerre M, Riviere JP, Coffey LL, Afonso PV, Mouly V, et al. Cellules satellites du muscle humain comme cibles de l'infection par le virus Chikungunya. *PLoS One.* 2007; 2 (6): e527. pmid: 17565380
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Kashyap RS, Morey S, Bhullar S, Baheti N, Chandak N, Purohit H, et al. Détermination des profils de cytokines induits par les récepteurs de type péage dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de Chikungunya. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21 (6): 338–46. pmid: 24776821
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Arpino C, Curatolo P, Rezza G. Chikungunya et le système nerveux: ce que nous faisons et ne savons pas. *Rev Med Virol.* 2009; 19 (3): 121–9. pmid: 19274635
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, et al. Complications neurologiques de l'infection par le virus Chikungunya. *Neurol India.* 2009; 57 (2): 177–80. pmid: 19439849
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
20. Banque AM, Batra A, Colorado RA, Lyons JL. Myéloradiculopathie associée à une infection par le virus chikungunya. *J Neurovirol.* 2016; 22 (1): 125–8. pmid: 26306687
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebise P, Renouil M, Lémant J, et al. Encéphalite associée au virus Chikungunya: étude de cohorte à La Réunion, 2005–2009. *Neurologie.* 2016; 86 (1): 94–102. pmid: 26609145
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Mazaud R, Salaün JJ, Montabone H, Goube P, Bazillio R. [Troubles neurologiques et sensoriels aigus dans la dengue et la fièvre Chikungunya]. *Bull Société Pathol Exot Ses Fil.* 1971; 64 (1): 22–30.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
23. Mason PJ, Haddow AJ. Une épidémie de maladie à virus dans la province du Sud, territoire du Tanganyika, en 1952–53; une note supplémentaire sur les isolations du virus chikungunya et les anticorps sériques. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957; 51 (3): 238–40. pmid: 13443013
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
24. 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.

[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)

25. Casolari S, Briganti E, Zanotti M, Zauli T, Nicoletti L, Magurano F, et al. Un cas mortel d'encéphalite associée à une infection par le virus Chikungunya. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40 (11–12): 995–6. pmid: 18819040
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Infection aiguë grave par le virus chikungunya nécessitant des soins intensifs lors de l'épidémie de la Réunion en 2005–2006. *Crit Care Med.* 2008; 36 (9): 2536–41.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
27. Hrnjaković Cvjetković IB, Cvjetković D, Patić A, Nikolić N, Stefan Mikić S, Milošević V. Chikungunya - une menace sérieuse pour la santé publique. *Med Pregl.* 2015; 68 (3–4): 122–5. pmid: 26214992
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
28. Simon F, Paule P, Oliver M. Chikungunya, myopéricardite induite par le virus: vers une augmentation de la cardiomyopathie dilatée dans les pays épidémiques? *Suis J Trop Med Hyg.* 2008; 78 (2): 212–3. pmid: 18256416
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Maiti CR, Mukherjee AK, Bose B, Saha GL. Myopéricardite suite à une infection par le virus chikungunya. *J Indian Med Assoc.* 1978; 70 (11): 256–8. pmid: 712084
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Infection aiguë grave par le virus chikungunya nécessitant des soins intensifs lors de l'épidémie de la Réunion en 2005–2006. *Crit Care Med.* 2008; 36 (9): 2536–41.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
31. Chikungunya: définitions de cas pour les cas aigus, atypiques et chroniques. Conclusions d'une consultation d'experts, Managua, Nicaragua, 20-21 mai 2015. *Wkly Epidemiol Rec Health Sect Secr Leag Nations.* 2015; 90 (33): 410–4.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
32. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramírez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Rhumatisme inflammatoire chronique post-chikungunya: résultats d'une étude de suivi rétrospective de 283 cas adultes et enfants à La Virginia, Risaralda, Colombie. *F1000Research.* 2016; 5: 360. pmid: 27081477
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
33. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi AE. À combien de patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique post-chikungunya peut-on s'attendre dans les nouvelles régions endémiques d'Amérique latine? *Rheumatol Int.* 2015; 35 (12): 2091–4. pmid: 26045218
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
34. Schilte C, Staikowsky F, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, et al. Arthralgie à long terme associée au virus Chikungunya: une étude longitudinale prospective de 36 mois. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (3): e2137. pmid: 23556021
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
35. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion JM, Letort MJ, et al. Altération de la qualité de vie après une infection par le virus chikungunya: une étude de suivi de 2 ans. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012; 51 (7): 1315–22.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
36. Ramachandran V, Malaisamy M, Ponnaiah M, Kaliaperuamli K, Vadivoo S, Gupte MD. Impact du chikungunya sur la qualité de vie liée à la santé Chennai, Inde du Sud. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e51519. pmid: 23251562
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
37. De Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Douleurs chroniques associées à la fièvre Chikungunya: fardeau durable d'une maladie aiguë. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:31. pmid: 20170492
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
38. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin JP, Simon F. Morbidité et altération de la qualité de vie 30 mois après infection au chikungunya: cohorte comparative de policiers militaires français infectés et non infectés à La Réunion. *Médecine (Baltimore).* 2012; 91 (4): 212–9. pmid: 22732952
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
39. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al. Manifestations cliniques de l'infection à long terme par le chikungunya après une épidémie en Italie: une étude de cohorte pronostique. *J Infect.* 2012; 65 (2): 165–72. pmid: 22522292
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
40. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Maladie post-épidémique de Chikungunya à La Réunion: évolution des manifestations rhumatismales et facteurs associés sur une période de 15 mois. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3 (3): e389. pmid: 19274071
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
41. Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Prédicteurs du rhumatisme Chikungunya: une enquête pronostique accessoire à l'étude de cohorte TELECHIK. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 (1): R9. pmid: 23302155
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

42. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification des déterminants de la sévérité initiale pour prédire l'arthrite après infection au chikungunya dans une cohorte de gendarmes français. *Troubles musculosquelettiques BMC*. 2014; 15: 249. pmid: 25059583
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
43. Ledrans M, Najjoulah 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; (21–22): 368–79.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
44. Gallian P, de Lamballerie X, Salez N, Plorkowski G, Richard P, Paturel L, et al. Détection prospective du virus chikungunya chez les donneurs de sang, Caraïbes 2014. *Sang*. 2014; 123 (23): 3679–81. pmid: 24904107
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
45. Point épidémiologique du 12 janvier au 1er mars 2015 (S2015-03 à S2015-09) [cité le 17 mai 2016]. [L'Internet]. Disponible sur: 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. Chikungunya aiguë et douleurs musculo-squelettiques persistantes après l'épidémie indienne de 2006: une étude prospective de 2 ans sur la communauté rurale. *Epidemiol Infect*. 2012; 140 (5): 842–50. pmid: 21767452
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
47. Ramachandran V, Kaur P, Kanagasabai K, Vadivoo S, Murhekar M. Arthralgie persistante chez les patients atteints de Chikungunya et facteurs de risque associés à Chennai, Inde du Sud. *J Postgrad Med*. 2014; 60 (1): 3. pmid: 24625931
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
48. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Handicap avec douleur persistante suite à une épidémie de chikungunya dans le sud de l'Inde rurale. *J Rheumatol*. 2016; 43 (2): 440–4. pmid: 26669921
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
49. Heath CJ, Lowther J, Noël TP, Mark-George I, Boothroyd DB, Mitchell G, et al. L'identification des facteurs de risque de la Chikungunya Arthralgia chronique à la Grenade, dans les Antilles: une étude de cohorte transversale. *Ouvrez le forum Infect Dis*. 2018; 5 (1): ofx234 pmid: 29308412
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
50. Willis C, Morris JM, Danis V, Galerie EDM. Production de cytokines par les monocytes du sang périphérique au cours du cycle menstruel ovulatoire humain normal. *Hum Reprod*. 2003; 18 (6): 1173–8. pmid: 12773442
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
51. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EKS, Wong SC, Kwek DJC, et al. L'infection active des monocytes du sang humain par le virus Chikungunya déclenche une réponse immunitaire innée. *J Immunol*. 2010; 184 (10): 5903–13. pmid: 20404274
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
52. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Les hormones sexuelles et la réponse immunitaire chez l'homme. *Mise à jour Hum Reprod*. 2005; 11 (4): 411–23. pmid: 15817524
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
53. Matalka KZ. L'effet de l'estradiol, mais pas de la progestérone, sur la production de cytokines dans le sang total stimulé, dépend de la concentration. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003; 24 (3–4): 185–91. pmid: 14523355
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
54. Harris E, Pérez L, Phares CR, Pérez Mde L, Idiaquez W, Rocha J, et al. Apport hydrique et diminution du risque d'hospitalisation pour dengue, Nicaragua. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9 (8): 1003–6. pmid: 12967502
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
55. Nasir NH, Mohamad M, Lum LCS, Ng CJ (2017) Efficacité d'un diagramme fluide dans la prise en charge ambulatoire d'une suspicion de dengue: une étude pilote. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0183544. pmid: 28977019
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
56. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. La science fondamentale du cartilage articulaire: structure, composition et fonction. *Approche multidisciplinaire de la santé sportive*. 2009; 1 (6): 461–8.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
57. Fick JM, Espino DM. Échec de la surface du cartilage articulaire: étude du taux de rupture et de la morphologie en relation avec la santé et l'hydratation des tissus. *Proc Inst Mech Eng [H]*. 2012; 226 (5): 389–96.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
58. Wang Q, Yang YY, Niu HJ, Zhang WJ, Feng QJ, Chen WF. Une étude échographique du comportement d'hydratation modifié du cartilage articulaire dégradé par les protéoglycanes. *Troubles musculosquelettiques BMC*. 2013; 14: 289. pmid: 24119051
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
59. 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.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)

60. Boettcher K, Kienle S, Nachtsheim J, Burgkart R, Hugel T, Lieleg O. La structure et les propriétés mécaniques du cartilage articulaire sont très résistantes à la déshydratation transitoire. *Acta Biomater.* 2016; 29: 180–7. pmid: 26432435
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
61. Lokireddy S, Vemula S, Vadde R. Métabolisme du tissu conjonctif chez les patients chikungunya. *Viro J.* 2008; 5: 31. pmid: 18302795
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
62. Hoarau JJ, Bandjee M-CJ, Trotot PK, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Inflammation Chronique Persistante Et Infection Par Chikungunya Arthritogenic Alphavirus En Malgré Une Robust Host Immune Response. *J Immunol.* 2010; 184 (10): 5914–27. pmid: 20404278
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
63. Chow A, Her Z, Ong EKS, Chen J, Dimatatac F, Kwek DJC, et al. L'arthralgie persistante induite par l'infection par le virus Chikungunya est associée à l'interleukine-6 et au facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytaires. *J Infect Dis.* 2011; 203 (2): 149–57. pmid: 21288813
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
64. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Maladie post-épidémique de Chikungunya à La Réunion: évolution des manifestations rhumatismales et facteurs associés sur une période de 15 mois. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3 (3): e389 pmid: 19274071
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
65. Bouquillard É, Combe B. Un rapport de 21 cas de polyarthrite rhumatoïde suite à la fièvre Chikungunya. Un suivi moyen de deux ans. *Épine osseuse articulaire.* 2009; 76 (6): 654–7. pmid: 19945329
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
66. Miner JJ, Aw-Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Bref rapport: L'arthrite virale à Chikungunya aux États-Unis: un mimique de la polyarthrite rhumatoïde séronégative. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015; 67 (5): 1214–20.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
67. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (3): 530–2. pmid: 25695499
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
68. Arroyo-Ávila M, Vilá LM. Manifestations rhumatismales chez les patients atteints d'une infection à Chikungunya. *PR Health Sci J.* 2015; 34 (2): 71–7. pmid: 26061056
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
69. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (3): 530–2. pmid: 25695499
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
70. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Infections atypiques par le virus Chikungunya: manifestations cliniques, mortalité et facteurs de risque de maladie grave lors de l'épidémie de 2005-2006 à la Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009; 137 (4): 534–41.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
71. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EKS, Wong SC, Kwek DJC, et al. L'infection active des monocytes du sang humain par le virus Chikungunya déclenche une réponse immunitaire innée. *J Immunol.* 2010; 184 (10): 5903–13. pmid: 20404274
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
72. Chaithanya IK, Muruganandam N, Raghuraj U, Sugunan AP, Rajesh R, Anwesh M, et al. Arthrite inflammatoire chronique avec érosions osseuses persistantes chez les patients suite à une infection à chikungunya. *Indian J Med Res.* 2014; 140 (1): 142–5. pmid: 25222790
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
73. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère BA, Marimoutou C, Simon F. Prise en charge spécifique des troubles rhumatismaux post-chikungunya: étude rétrospective de 159 cas à La Réunion de 2006 à 2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9 (3): e0003603. pmid: 25760632
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
74. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Douleurs et troubles rhumatismaux et musculo-squelettiques dans un groupe d'individus naïfs 15 mois après une épidémie virale de Chikungunya dans le sud de l'Inde: une étude observationnelle basée sur la population. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (12): 1306–12. pmid: 22093538
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
75. Seijo A. [Ténosynovite associée à une infection par le virus Chikungunya (CHKV): une réponse]. *Medicina (Mex).* 2015; 75 (2): 130.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
76. Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Korukluoğlu G, Ertek M, Unal S. [Un cas de fièvre Chikungunya importé de New Delhi, Inde à Ankara, Turquie: premier cas importé de Turquie et revue de la littérature]. *Mikrobiyoloji Bül.* 2012; 46 (1): 122–8.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
77. Parola P, Simon F, Oliver M. Tenosynovitis et troubles vasculaires associés aux rhumatismes liés au virus Chikungunya. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 (6): 801–2.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)

78. Chikungunya. Point sur les connaissances et la conduite à tenir en Martinique. 2013 Dec [cité le 28 mars 2015] [Internet]. Disponible sur: http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Votre_Sante/Veille_sanitaire/Les_champs_de_competences/Chikungunya/Telecharger/Chik_Fiche_inf_V1_Dec_2013.pdf
79. Prise en charge du chikungunya subaigu et chronique. Fiche de synthèse. 17 octobre 2014 [cité le 28 mars 2015] [Internet]. Disponible sur: http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres_actu/2014
80. Vijayan V, Maladie à virus Sukumaran S. Chikungunya: un défi émergent pour le rhumatologue. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2016; 22 (4): 203–11.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
81. Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact de l'infection par le virus Chikungunya sur l'état de santé et la qualité de vie: une étude de cohorte rétrospective. *PLoS One*. 2009; 4 (11): e7800. pmid: 19911058
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
82. Bhatia MS, Gautam P, Jhanjee A. Morbidité psychiatrique chez les patients atteints de chikungunya: premier rapport de l'Inde. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015; 9 (10): VC01 – VC03. pmid: 26557595
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
83. Wadhvani GG. Thérapie médicamenteuse homéopathique Homéopathie dans la fièvre Chikungunya et l'arthrite chronique post-Chikungunya: une étude observationnelle. *Homéopathie*. 2013; 102 (3): 193–8. pmid: 23870379
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
84. Abdelnabi R, Neyts J, Delang L. Stratégies antivirales contre le virus Chikungunya. *Méthodes Mol Biol Clifton NJ*. 2016; 1426: 243–53.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
85. Yaseen HM, Simon F, DeParis X, Marimoutou C. Identification des déterminants de la sévérité initiale pour prédire l'arthrite après infection au chikungunya dans une cohorte de gendarmes français. *Troubles musculosquelettiques BMC*. 2014; 15: 249. pmid: 25059583
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
86. Soumahoro MK, Boelle PY, Gaüzere BA, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. L'épidémie de Chikungunya à La Réunion en 2005–2006: une étude du coût de la maladie. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5 (6): e1197. pmid: 21695162
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
87. Godaert L., Najioullah F. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11 (1): e0005256. pmid: 28056031
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
88. Godaert L, Bartholet S, Gazeuse Y, Brouste Y, Najioullah F, Kanagaratnam L, Césaire R, Fanon JL, Dramé M. Misdiagnosis of Chikungunya Virus Infection: Comparison of Old and Younger Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66 (9): 1768–1772. pmid: 30080240
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)