



Prévalence et facteurs de risques associés de la forme chronique du chikungunya; une étude de cohorte.

*M.Thioune, A.Bertolotti, R.Césaire, B.Carme, C. Laouenan,
M.Cervantes, I.Calmont, J.Jean-Marie, S.Abel, A.Cabie*

*Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique .
Service de biostatistiques - Hopital Bichat - HUPNVS - AP-HP
Centre méthodologique REACTING.*



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Thioune Marême

Titre : Prévalence et facteurs de risques associés de la forme chronique du chikungunya; une étude de cohorte.

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON


Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

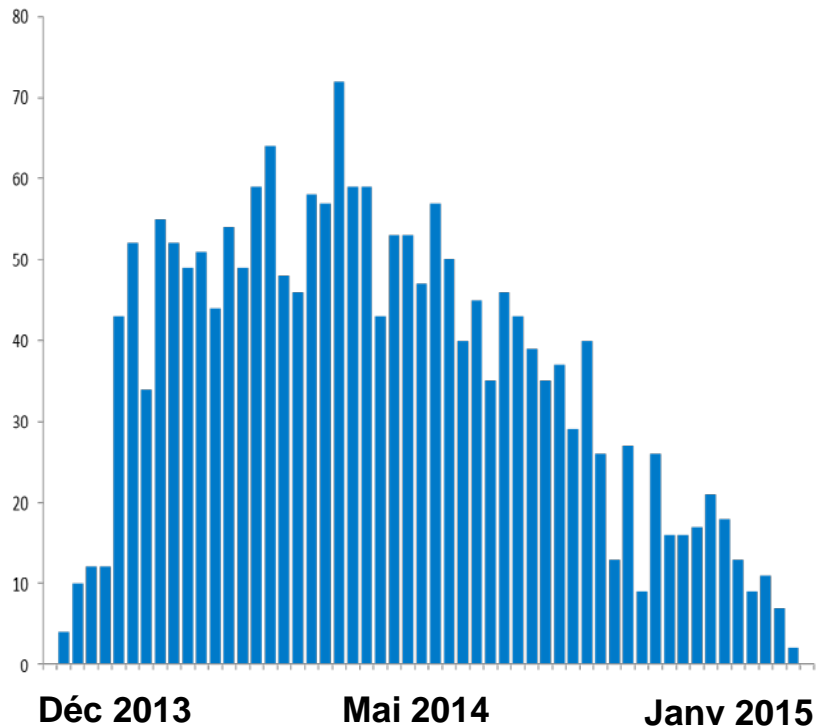
OUI NON

Le virus du Chikungunya

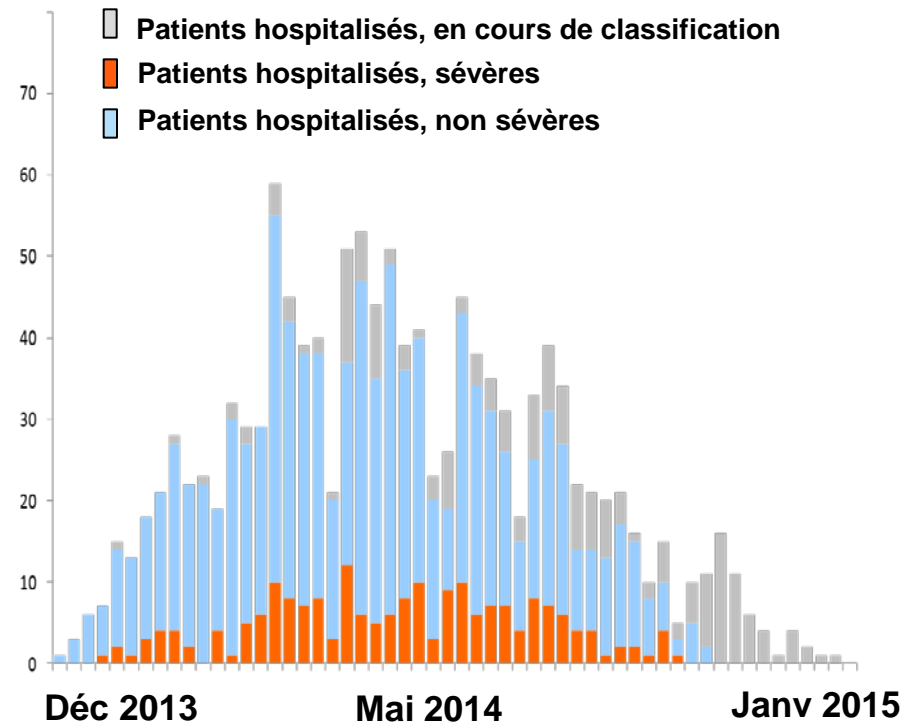
- Arbovirus de la famille des Togaviridae
- Vecteurs : *Aedes aegypti* (Antilles) et *Aedes albopictus* (Réunion)
- Isolement en Tanzanie en 1952-53 (« celui qui marche courbé »)
- Epidémies : La Réunion (2005-270000 cas) Europe (Italie 2007-249 cas), Asie du Sud-Est, Afrique.
- Et en ce moment 2016 ?  Amérique du Sud : Argentine
(Bulletin d'information sur les flambées épidémiques.OMS.14/03/16)

Le virus du Chikungunya en Martinique : contexte épidémiologique

- 1ère épidémie en Martinique ($\leq 400\ 000$ hts) : Déc 2013 à janv 2015
- 145 000 cas estimés (36% de la population)



Nombre hebdomadaire de passages pour chikungunya aux urgences adultes (PZQ) Martinique—S2013-52 à S2015-02



Nombre hebdomadaire de cas confirmés ou probables hospitalisés - Martinique - S2013-51 à S2015-02

Clinique



Symptomatologie :

- Signes généraux à la phase aiguë** : Fièvre, céphalées, fatigue intense, myalgies, rash (tronc, membres), myalgie, troubles digestifs (diarrhées, vomissements)
- Atteinte articulaire PREDOMINANTE parfois CHRONIQUE**
- Formes compliquées** : neurologiques (méningo-encéphalite, Sd Guillain Barré) ([Daginawala et al.2009](#)) cardiovasculaires, décompensation de maladies chroniques
- Transmission materno-foetale** : chikungunya néonatal ([Gopakumar et al.2012](#))

Cohorte DAG → DAG 2 → CARBO

- Juin 2010 : « Cohorte DAG » : étude descriptive et pronostique de la fièvre *dengue* dans une cohorte prospective hospitalière (CHU de Martinique)



- Mai 2014 : Extension de la cohorte au chikungunya (DAG2)
adaptation des dossiers de suivi (précision des atteintes articulaires).



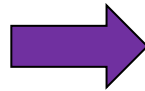
- Janvier 2016: Extension de l'étude aux autres arboviroses
(CARBO)

Cohorte DAG2- Groupe chikungunya :

« Prévalence et facteurs de risques associés de la forme chronique du chikungunya »

Deux objectifs :

1) Evaluer la prévalence globale du chikungunya chronique (CHIKC+)



2) Rechercher les facteurs associés au CHIKC+

Pourquoi notre étude ?

→ Pas d'étude antérieure sur l'épidémie Martiniquaise de chikungunya

→ Méthodologie prospective

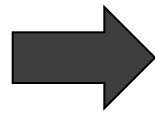
→ Comparaison à la phase aigüe (<21j) de patients chroniques et non chroniques

Matériel et Méthodes :

- Cohorte **prospective**
- CHU de Martinique
- Déc 13 à Déc 14

Critères d'inclusion :

- RT-PCR ChikV positive
- Inclus dans les 7 jours suivants le début des symptômes



Recueil de données :

- Suivi total : 36 mois (étude en cours)
- Examens cliniques (+ score EQ5D)
: 4 en phase aiguë (< 21j) avec bilan biologique + 1 (**fin M3**) en phase **chronique**
- Questionnaires Téléphoniques :
M6, M12, (M18, M24, M30, M36)
« **Diriez vous que vous êtes complètement guéri du chikungunya? »**



Si non guéris : examens cliniques proposés
à **M6 et M12** (M18, M24, M30, M36)

Matériel et Méthodes :

1) Détermination de 2 populations (prévalence estimée) :

CHIKC + = Non guéri sur au moins 1 des périodes :
(patient chronique) M3, M6, M12

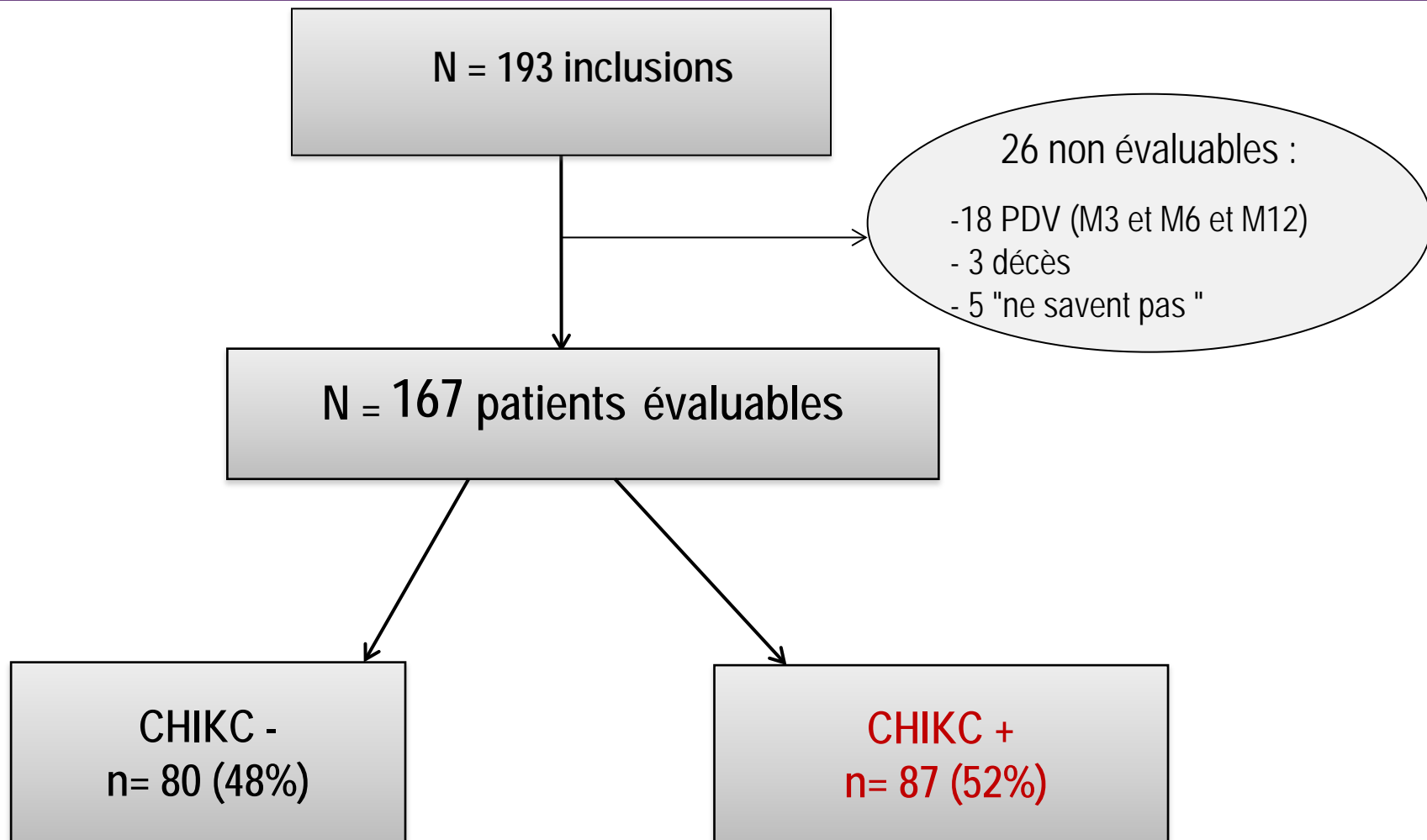
CHIKC - = Guéri < phase chronique
(patient non chronique)

2) Recherche des facteurs associés : Comparaison de CHIKC+ et CHIKC- à la phase aiguë (< 21 j)

Résultats

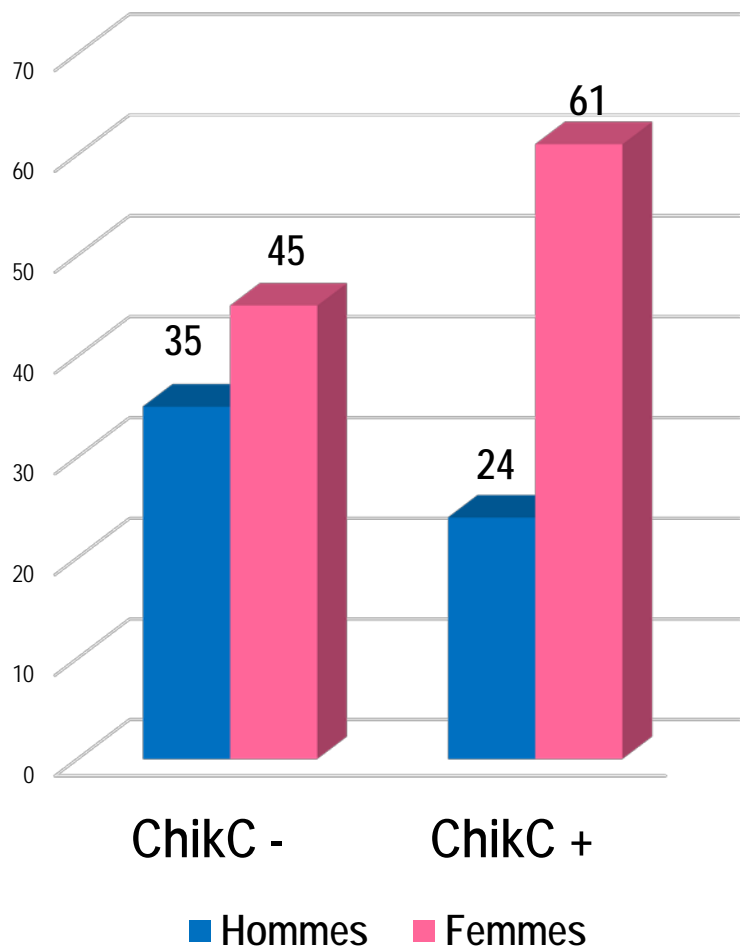
Interprétation à M12

Résultats : Flow Chart-Prévalence

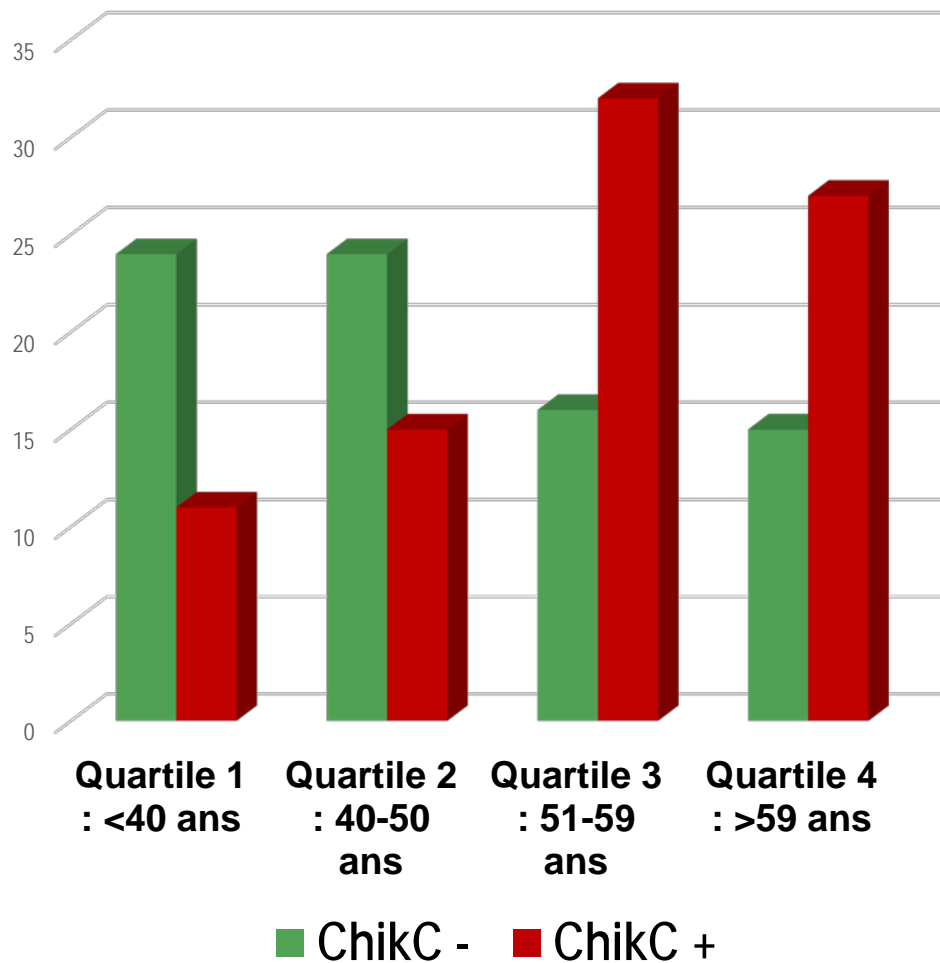


Résultats : Caractéristiques de la population initiale à la phase aigüe (< 21 jours)

Répartition H/F



Répartition de l'âge par quartile



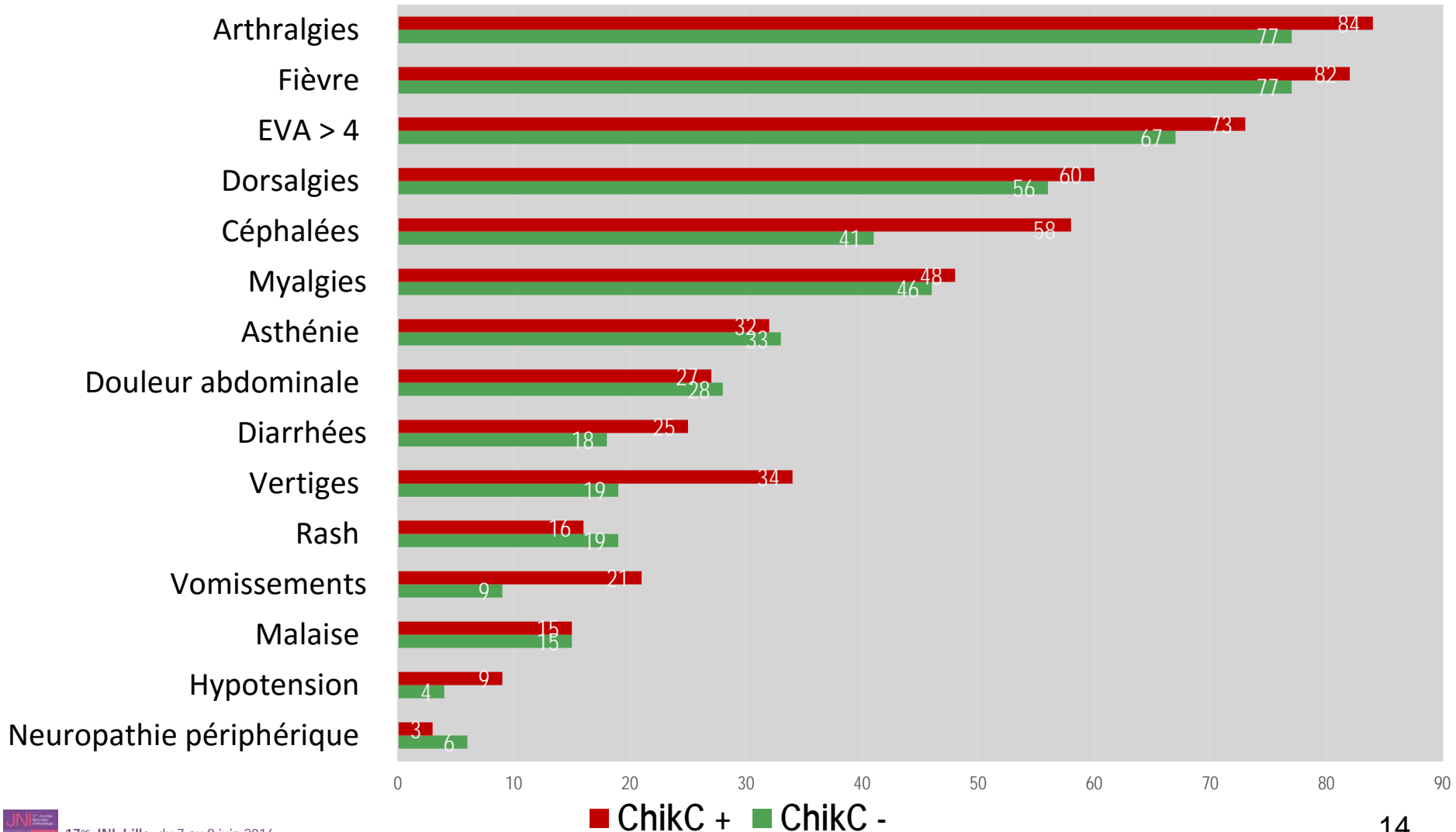
Adultes de 20 à 91ans / Âge médian : 51ans 12

Résultats : Caractéristiques de la population initiale à la phase aiguë (< 21 jours)

ANTECEDENTS N=167	Total (n;%)	ChikC – (n;%)	ChikC + (n;%)
Hypertension Artérielle (n)	36 (22%)	15 (19%)	21 (24%)
Fractures anciennes (n)	28 (18%)	15 (19%)	13 (15%)
Allergie (n)	15 (9%)	6 (7,5%)	9 (10%)
Arthrose (n)	14 (8%)	5 (6%)	9 (10%)
VIH (n)	14 (8%)	6 (7%)	8 (9%)
Diabète (n)	13 (8%)	5 (6%)	8 (9%)
Dyslipidémie (n)	13 (8%)	5 (6%)	8 (9%)
Pathologies rhumatologiques inflammatoires (n)	11 (7%)	5 (6%)	6 (7%)
Cancer (n)	9 (5%)	4 (5%)	5 (6%)
Thrombopathie ou thrombopénie chronique (n)	7 (4%)	1 (1%)	6 (7%)
Asthme (n)	7 (4%)	2 (2%)	5 (6%)
Autres immunodépressions (n)	7 (4%)	2 (2%)	5 (6%)
Dengue (n)	6 (4%)	4 (5%)	2 (2%)
Hémoglobinopathie (n)	6 (4%)	1 (1%)	5 (6%)
Grossesse (n)	4 (2%)	4(5%)	-

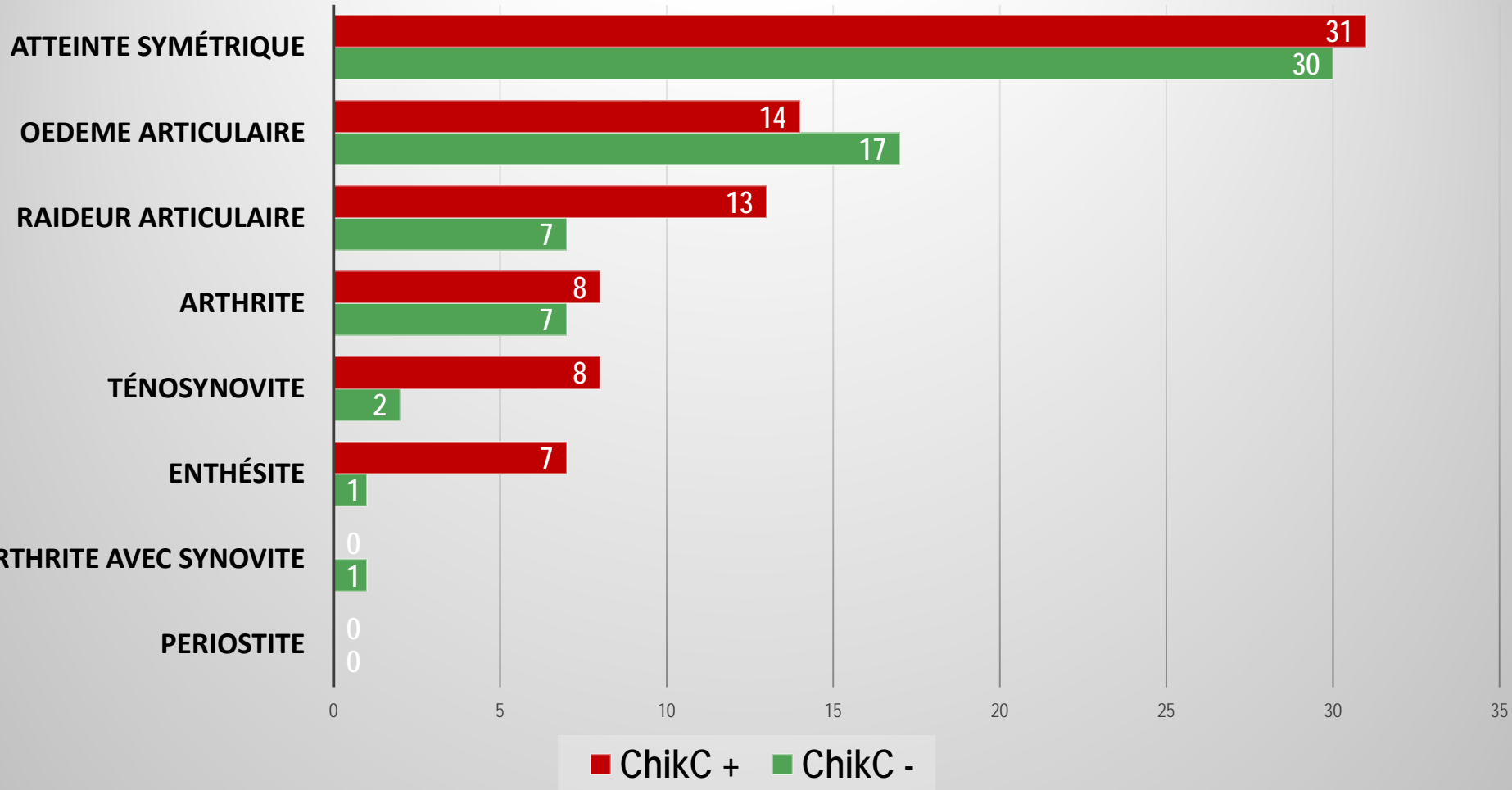
Résultats : Caractéristiques de la population initiale à la phase aiguë (< 21 jours)

Signes cliniques à la phase aiguë N = 167



Résultats : Caractéristiques de la population initiale à la phase aiguë (< 21 jours)

Type d'atteinte articulaire N=73



Facteurs associés au ChikC +

Variables	n	OR (IC 95%)	$p^{\#}$
Age			<0,05
< 40 ans	164	-	
40-50 ans	164	1,36 (0,52-3,57)	
51-59 ans	164	4,36 (1,71-11,08)	
> 59 ans	164	3,93 (1,51-10,18)	
Sexe	165	0,51 (0,27-0,97)	<0,05
Signes cliniques à la phase aigüe :			
Céphalées	167	1,90 (1,02-3,56)	<0,05
Vertiges	167	2,05 (1,05-4,03)	<0,05
Vomissements	167	2,51 (1,07-5,87)	<0,05
Hypotension	157	2,18 (0,64 -7,42)	0,21
Atteintes articulaires :			
Enthésite ≥ 1	73	8,67 (1,01-74,72)	<0,05
Ténosynovite ≥ 1	73	5,00 (1,00-25,45)	0,05
Raideur articulaire	73	1,19 (0,96-1,45)	0,11
Biologie			
Hématocrite $\leq 40\%$	160	2,20 (1,16-4,15)	<0,05
Urée (mmol/L)	148	1,34 (1,04-1,70)	<0,05

$\#$ Test de Wald

17^{es} JNI, Lille, du 7 au 9 juin 2016

Facteurs associés au ChikC +

Analyse multivariée avec imputation multiple à partir des variables univariées avec $p < 0.25$

Variables	n	OR (IC 95%)	p [#]
Âge > 51 ans	167	5,53 (0,94-2,49)	<0,01
Vomissement à l'inclusion	167	3,22 (0,18-2,06)	0,02
Hypotension à l'inclusion	167	4,39 (0,10-2,85)	0,03
Hématocrite < 40%	167	4,10 (2,37-0,44)	< 0,01

Test de Wald

Analyse multivariée sans imputation multiple

Variables	n	OR (IC 95%)	p [#]
Âge (année)	73	1,08 (1,03-1,14)	<0,01
Raideur articulaire ≥ 1	73	4,73 (1,24-18,01)	< 0,05
Ténosynovite ≥ 1	73	21,07 (2,05- 216,61)	< 0,02
Hématocrite < 40%	73	0,13 (0,03-0,48)	< 0,01

Test de Wald

Autre résultat

- Impact sur la qualité de vie (échelle EQ5D / 100) :
 - Diminution globale de la qualité de vie liée au CHIKV
 - Pas de différence significative entre les 2 groupes

Analyse descriptive et univariée du score EQ5D à la phase aigüe

Variable	n	CHIKC -	CHIKC+	Odd ratio	$p^{\#}$
EQ5D/100	144	60,38	56,05	0,99	0,24

[#] Test de Wald

Discussion/Hypothèse

- **Prévalence globale** : 52 % ChikC+ (30-60%) (*Schilte C et al.2013, Rodriguez-Morales, A. J et al.2015*)
- **Facteurs associés au CHIKC+ « connus »** :
Age (*Gérardin et al.2013, Moro et al.2012*), Sexe (*Rodriguez-Morales et al.2016, Moro et al.2012*)
- **Facteurs associés au CHIKC+ « nouveaux »** :
Vomissements, hypotension artérielle, urée ↗, vertiges, ténosynovites, hémocrite <40%



Hypothèse :

« Une déshydratation à la phase aiguë du chikungunya
= facteur associé au CHIKC+ ? »

- Fragilisation du cartilage par déshydratation + tissu synovial endommagé par CHIKV = atteintes articulaires plus sévères ?
- Sévérité à la phase initiale démontrée comme FDR de CHIKC+ (*Yaseen, Simon et al.2014, Gérardin et al.2013*)

Merci pour votre attention

REMERCIEMENTS :

-Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du
CHU de la Martinique : Mr le Professeur André CABIE, Dr ABEL
Sylvie, Mr le Professeur Raymond CESAIRE, Dr CARME.B, Mme CALMONT.I, Mr
JEAN-MARIE.J, Dr Le BRIS.C, Dr JAVELLE.E, Dr PIERRE-FRANCOIS.S,
Dr ROZE.B, Dr HOCHEDÉZ.P, Dr PIRCHER.M, Dr BERTOLOTTI A., infirmières et
aides soignants.

-Service des biostatistiques de l'Hôpital BICHAT
Dr CERVANTES.M, Dr LAOUENAN.C

Localisation des atteintes articulaires dans la population initiale à la phase aigüe

(<i>Articulations</i>)	(<i>n</i>)	(%)
Ankle	59	71.1%
Wrist	50	60.2%
Knee	40	48.2%
Proximal interphalangeal joint (hand)	37	44.6%
Shoulder	36	43.4%
Distal interphalangeal joint (hand)	28	33.7%
Metacarpophalangeal joint	31	33.3%
Elbow	21	25.3%
Foot	20	24.1%
Metatarsophalangeal joint	20	24.1%
Hip	19	22.9%
Hand	13	15.7%
Proximal interphalangeal joint (foot)	10	12%
Distal interphalangeal joint (foot)	10	12%

« Profil des patients CHIKC + »

Tableau 8 : Profil clinique du patient CHIKC + à la phase chronique

Variables	N	Valeur	Score min-max
Age (ans)	85	> 51ans	23 ans-91 ans
Sex ratio F/H	85	2.6	-
Type d'atteinte articulaire :	N	n; %	Score min-max
Douleur (n; %)	54	47 (87%)	0-19
Raideur (n; %)	54	18 (33.3%)	0-9
Oedème (n; %)	54	12 (22%)	0-5
Enthésite (n; %)	54	7 (13%)	0-4
Arthrite (n; %)	54	4 (7.4%)	0-6
Ténosynovite (n; %)	54	3 (5.6%)	0-2
Périostite (n; %)	54	1 (1.8%)	0-3
Synovite (n; %)	54	1 (1.8%)	0-6
Neuropathie périphérique (n; %)	47	13 (27.66%)	-
Score scale EQ5D à la phase aiguë (/100)	71	62	1-100

« Profil des patients CHIKC + » (suite)

Localisation de l'atteinte articulaire	N	n; %
Cheville	54	17 (31.5%)
Genou	54	16 (29.6%)
Articulation interphalangienne proximale (main)	54	13 (24.1%)
Poignet	54	12 (22.2%)
Epaule	54	12 (22.2%)
Articulation métacarpophalangienne	54	10 (18.5%)
Articulation métatarsophalangienne	54	9 (16.7%)
Coude	54	7 (13 %)
Articulation interphalangienne distale (main)	54	7 (13%)
Main	54	3 (5.5%)
Pied	54	3 (5.5%)
Hanche	54	3 (5.5%)
Articulation interphalangienne distale (pied)	54	2 (3.7%)
Articulation interphalangienne proximale (pied)	54	1 (1.8%)