

Chikungunya . Quoi de neuf ?

fajana@ch-tourcoing.fr

JRPI 13 octobre 2015



Liens d'intérêt

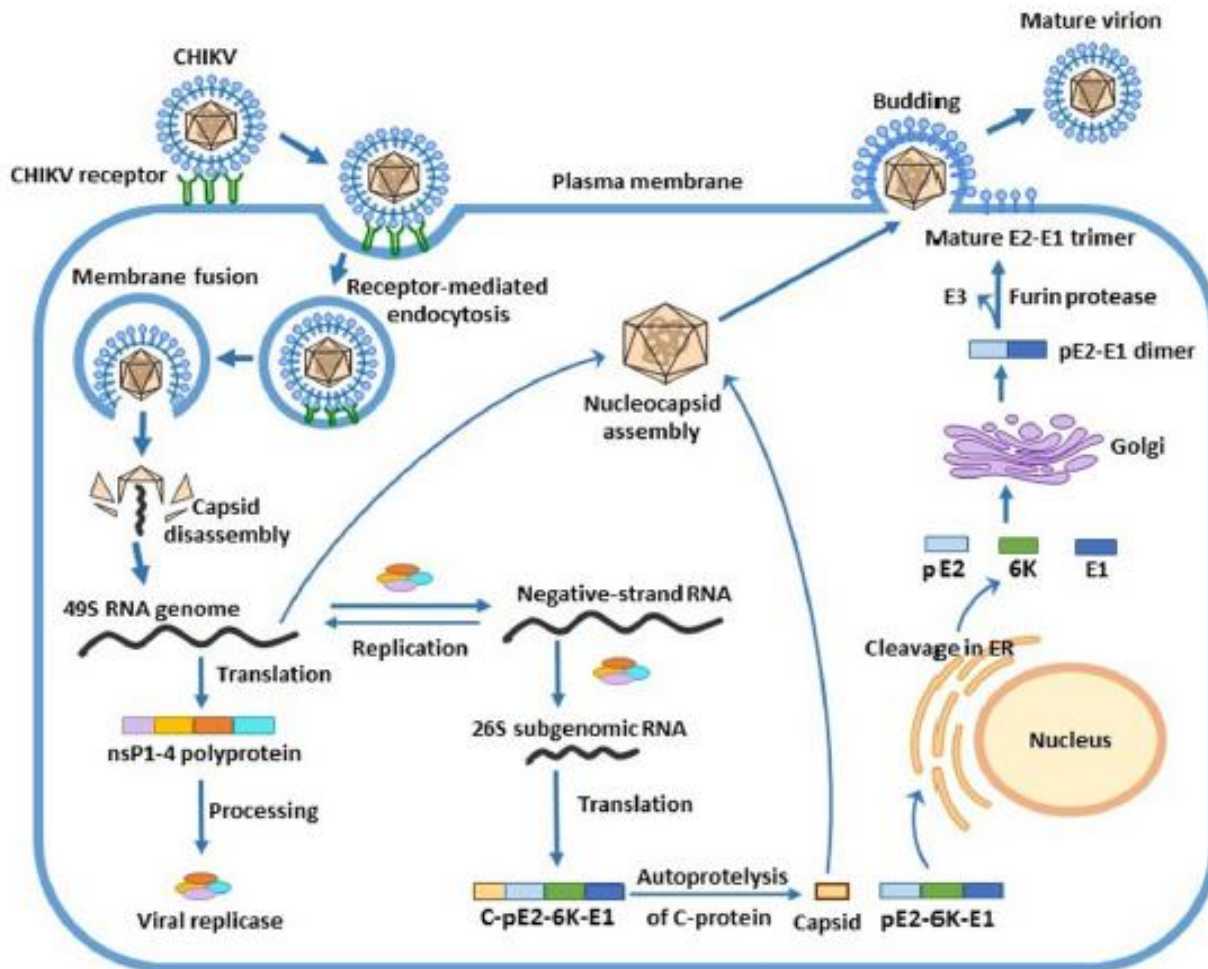
Aucun pour cette présentation



Cycle de réplication du CHIKV

Abdelnabi. Antivirals Research. 2015

GP d'enveloppe E1-E2



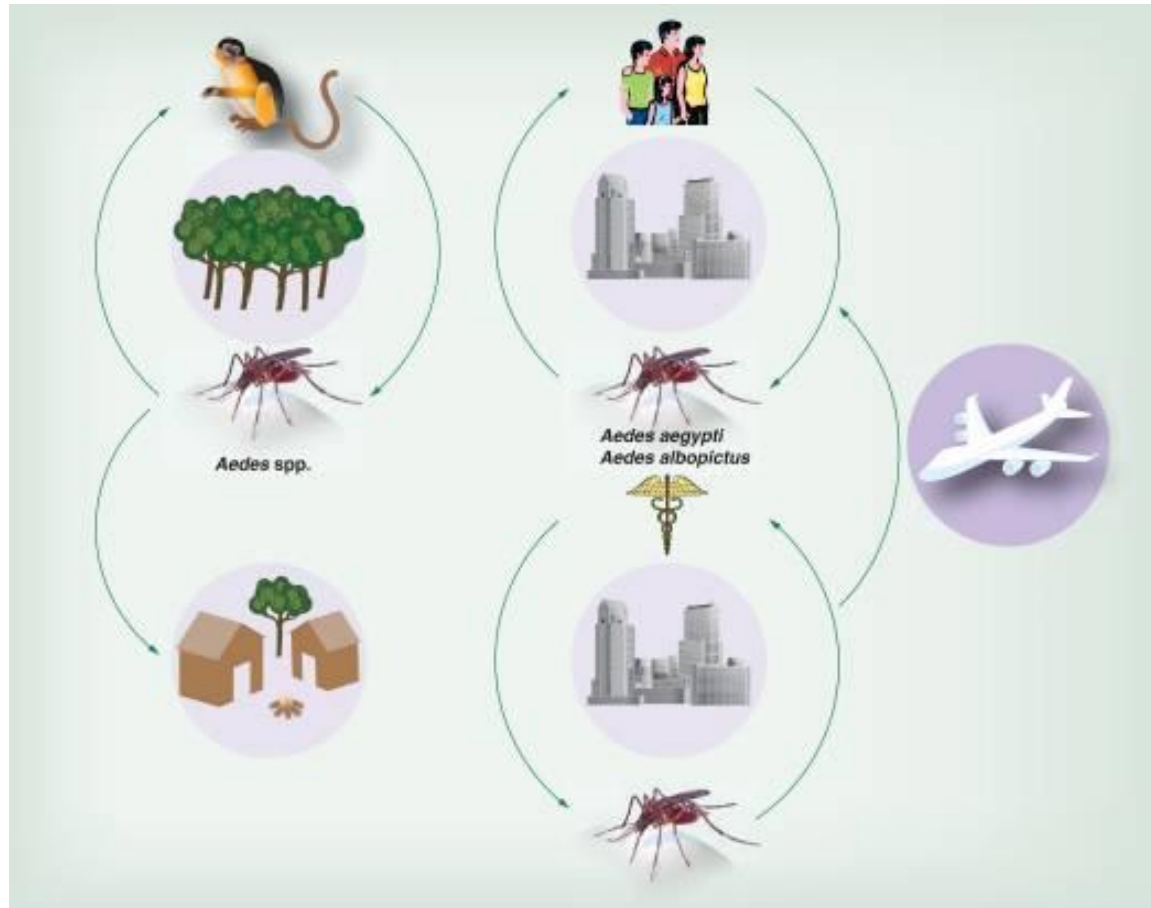
Virus ARN
genre alphavirus „
famille togaviridae



ChikV : Quel Vecteur ?

Parashar D.& al . Antiviral perspectives for chikungunya virus
Biomed. Res. Int. 2014;:631642

- *Aedès aegypti* & *albopictus* : femelle



Urbanisation

Diffusion +++

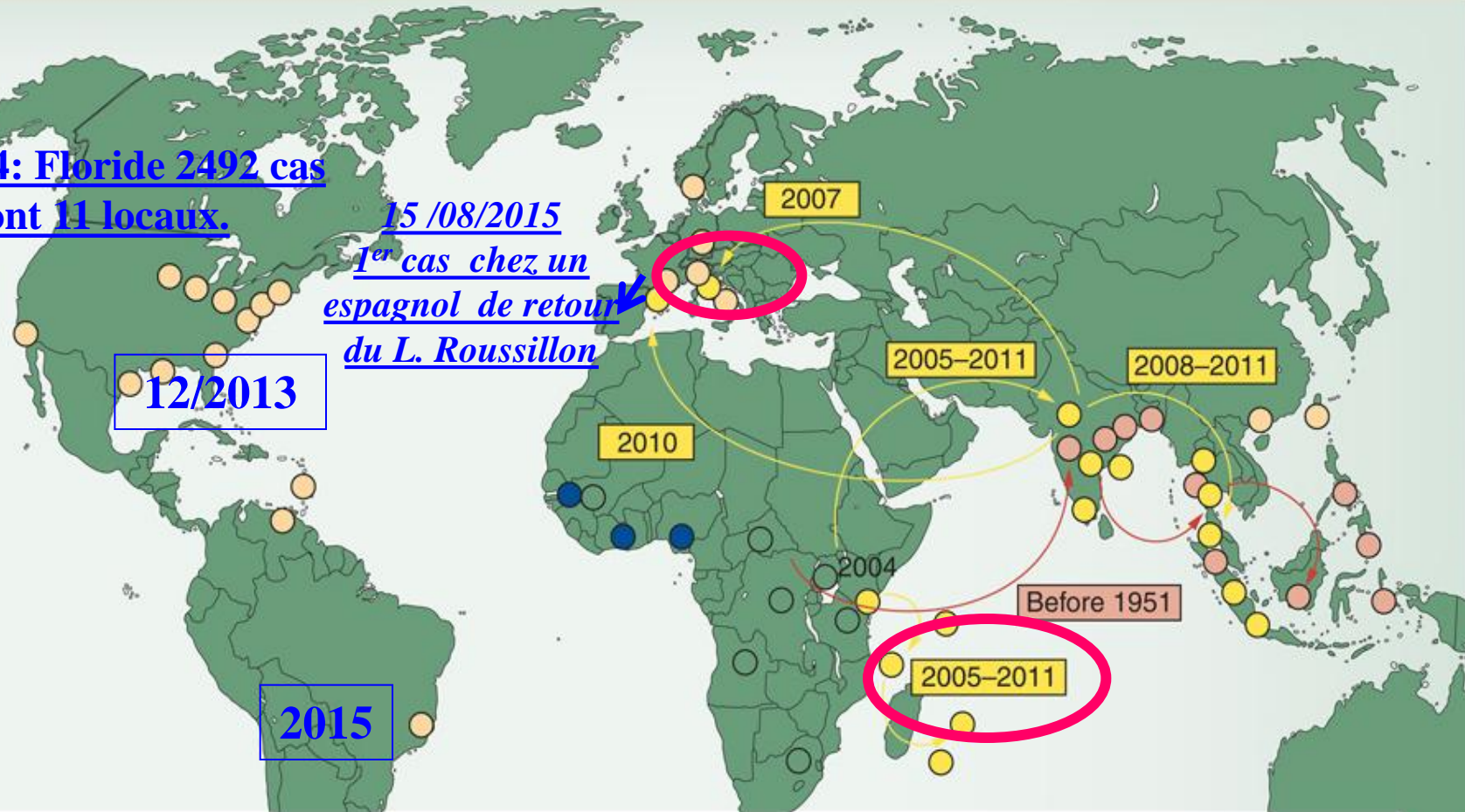


CHIK Vi - CHIKV_o

Parashar D.& al . Antiviral perspectives for chikungunya virus
Biomed. Res. Int. 2014;:631642

En 2014: Floride 2492 cas
dont 11 locaux.

15 /08/2015
1^{er} cas chez un
espagnol de retour
du L. Roussillon



- | | | | | | |
|--|--|---|--|---|---|
|  | Introduction of CHIKV into Asia in ~1958 |  | Imported CHIK cases in travelers, 2005–2007 |  | Sites of enzootic CHIKV, East/Central/South African clade |
|  | Movement of 2004–2009 CHIKV epidemic |  | Sites of Asian endemic transmission, 1958–1996 |  | Sites of enzootic CHIKV, west African clade |

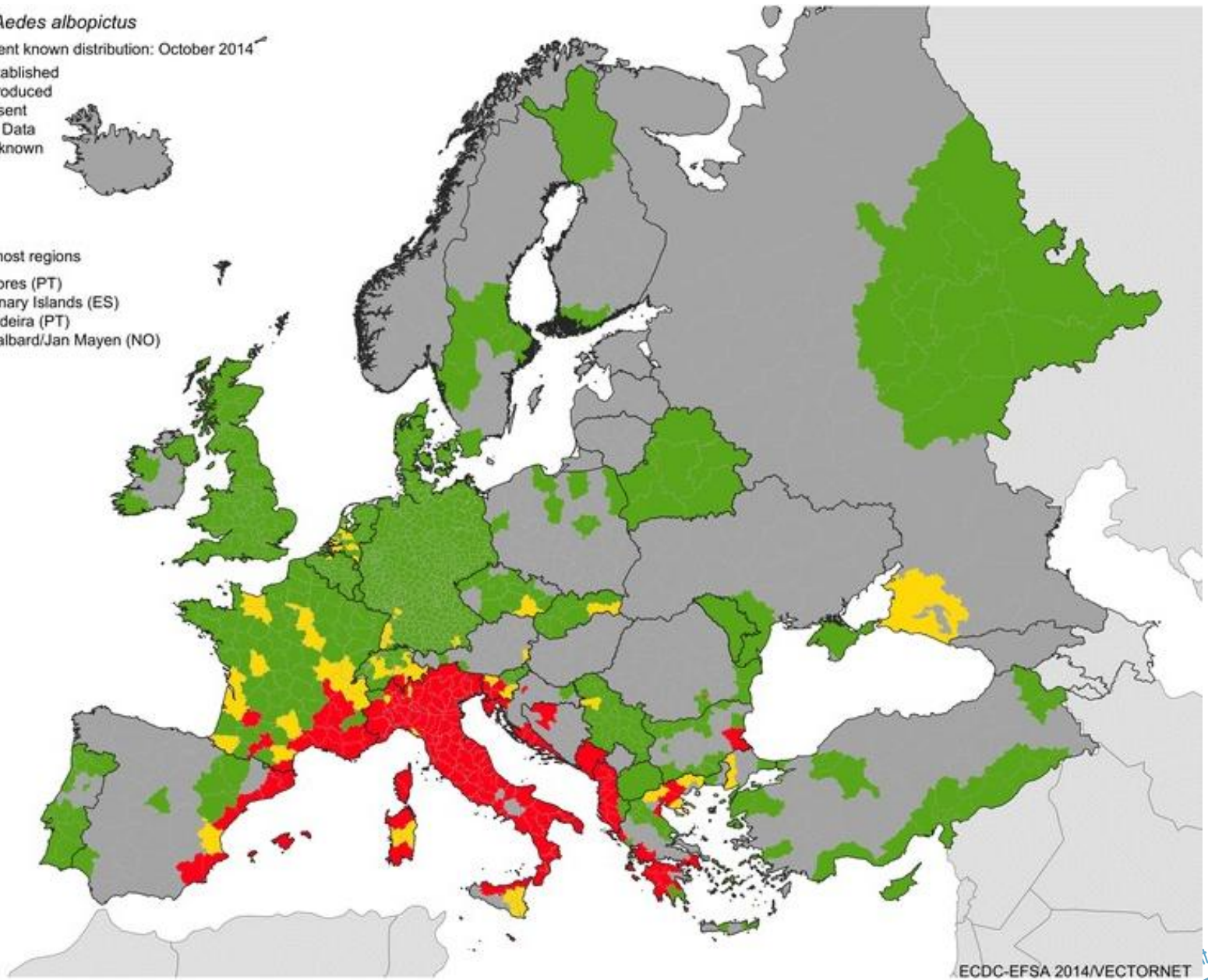
Aedes albopictus

Current known distribution: October 2014

- Established
- Introduced
- Absent
- No Data
- Unknown

Outermost regions

- Azores (PT)
- Canary Islands (ES)
- Madeira (PT)
- Svalbard/Jan Mayen (NO)



ECDC-EFSA 2014/VECTORNET

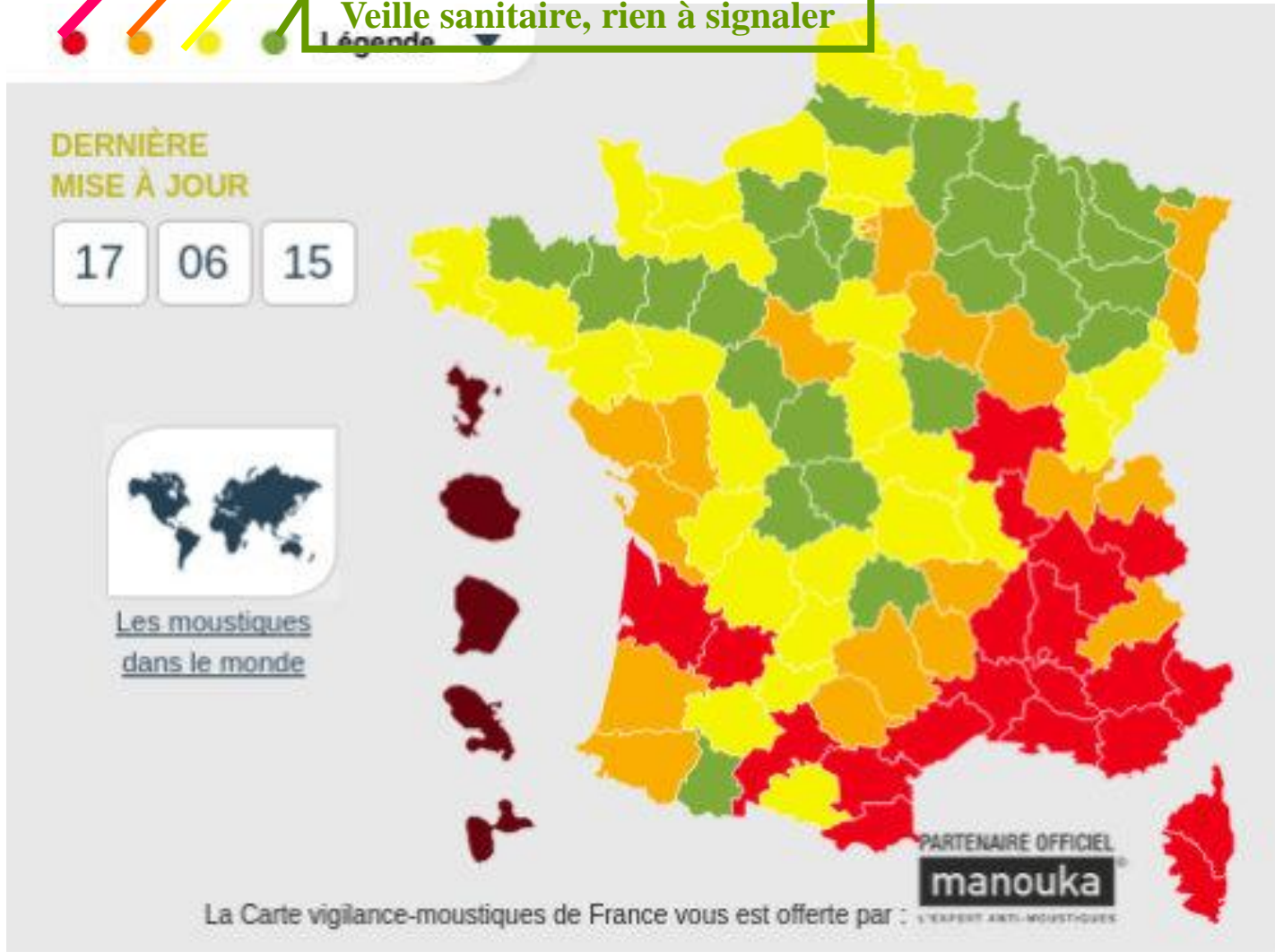


Implanté et actif

Interception ponctuelle

Surveillance entomologique

Veille sanitaire, rien à signaler



ChikV en France

- Vecteur installé depuis 2004
- Vecteur de : DENV & CHIKV
- Programme de lutte anti- vectorielle (LAV)
- Quelques cas annuels autochtones depuis 2007



ChikV : transmissions

- Vectorielle : Inoculation
 - *Aedès aegypti* & *albopictus* : femelle
 - Agressivité diurne
- Maternofoetale
- AES : laboratoire +++
- Risque théorique :
 - Transfusion , transplantation d'organes
- Aucune évidence de transmission / allaitement



ChikV : de l'infection à la maladie

- Incubation 3-7 jours (1 - 12 jours)
- Asymptomatique : 15-30%
- Forme aigue
- Forme chronique



Coudert . Chikungunya pathogenesis

Antivirals Research. 2015, 121: 120-123

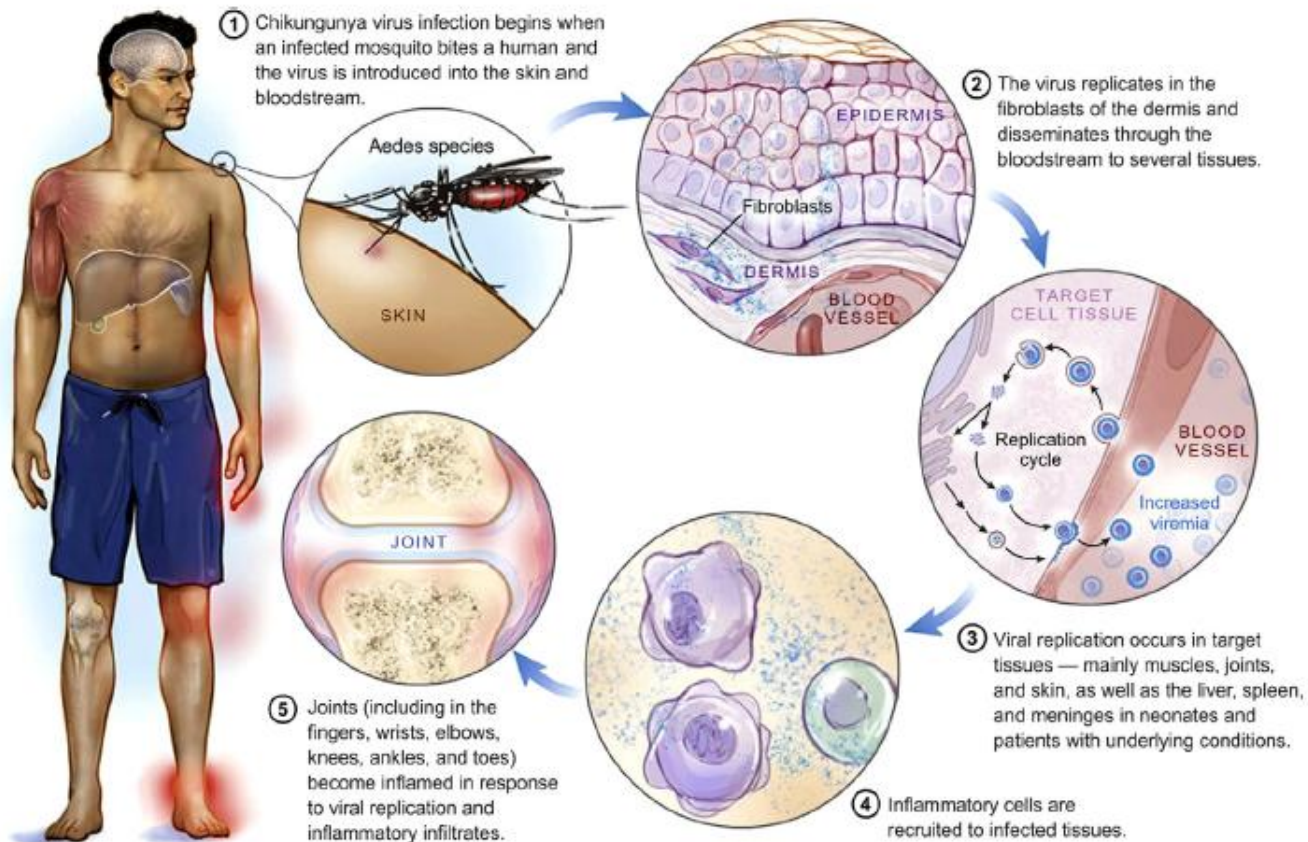


Fig. 1. Successive steps of chikungunya virus infection in humans, based on human clinical data and animal experiments. 1. CHIKV inoculation by mosquito bite. 2. Viral replication at the inoculation site, in dermal fibroblasts. 3. Replication in target tissues, with recruitment of inflammatory cells to infected tissues. 4. Joint inflammation. Adapted from Weaver and Lecuit (2015). Copyright Massachusetts Medical Society 2015. Reproduced with permission.

ChikV : la phase aiguë

- Syndrome fébrile poly-arthralgique (70%)
 - Fièvre brutale à 40°C
 - Arthralgies parfois *incapacitantes*
 - *symétriques* : sévères : mains (IP) , poignets coudes, chevilles, genoux . Parfois arthrites, ténosynovites
 - Rash, prurit, plus rarement : céphalées
- Formes graves < 5%
 - Rein, foie, cœur , moelle , SNC
- Terrain : N.né , > 65 ans , HTA, diabète
 - Mortalité : 1/1000 surtout nouveaux nés



CHIKV après la phase aiguë

- Si pas de résolution en 7 -10 jours,
- Rechute du syndrome articulaire des semaines ou des mois après
- Sd articulaire chronique durant des années
 - % variable selon les études

Du Swahili, Makondé
-walk bent over- marcher courbé_



CHIKV, DENV : Similarities & differences

	Chikungunya	Dengue
Géographie	le même vecteur / co- infections !	
Myalgies	Constantes	
incubation	2-4 j (1-12 jours)	Jusque 21 jours
Fièvre > 39°C	Plus brutale	Plus durable
Rash	Précoce dès J1	plus tardif
Céphalées /RO	Plus rares	Fréquentes
Arthralgies	Symétriques , persistantes / 1 mois	Rares – fugaces
Hémorragies	précoce et rares	Fréquentes J5 -7
thrombopénie	Précoce et modérée	Plus tardive et sévère
Leucocytes	Lymphopénie	Neutropénie



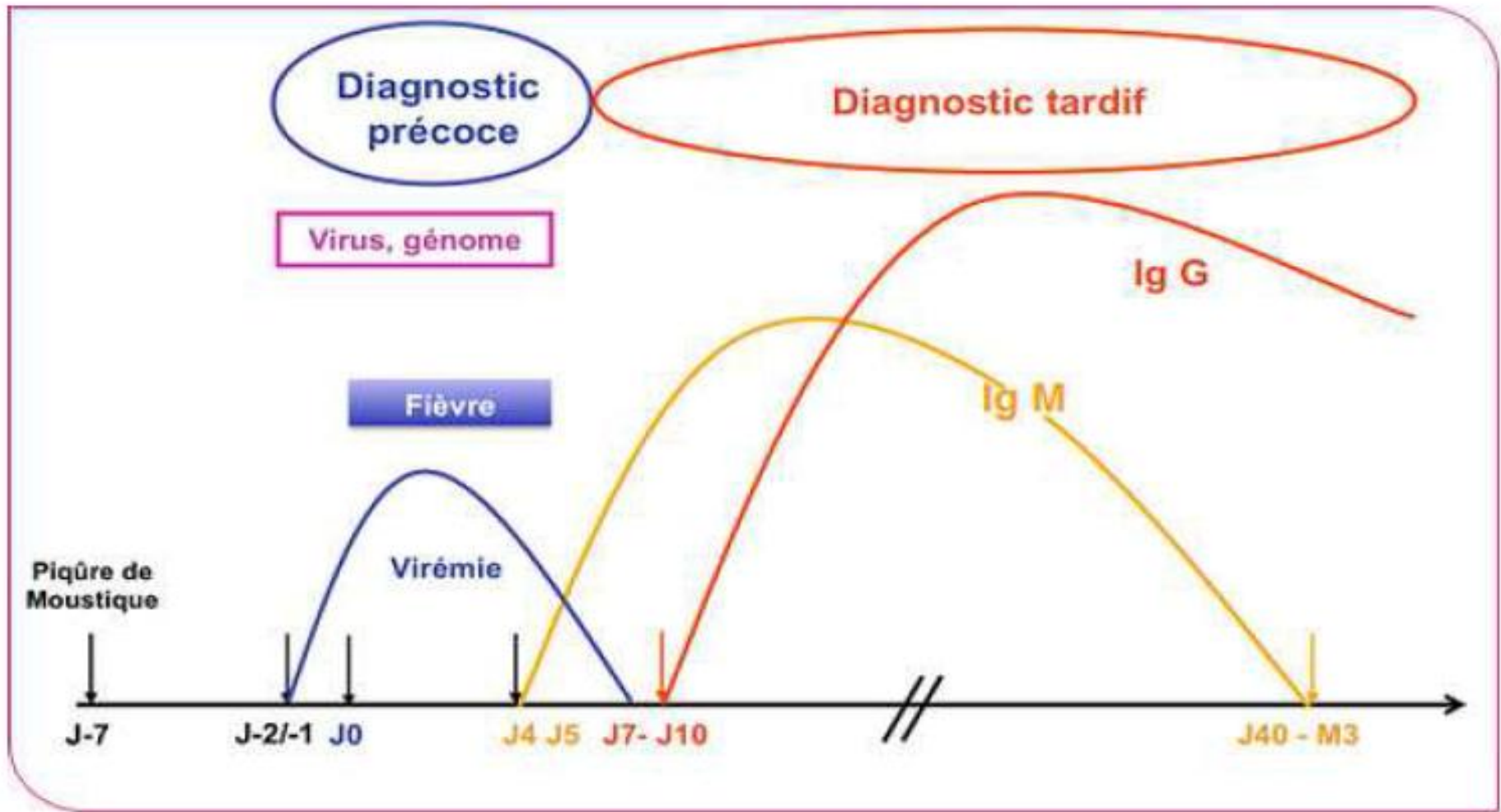
Diagnostic du CHIKV

Technique	délai / début des signes
Culture	< 3 jours
RT - PCR	< 7 jours
Ig M	> 4 j. tests commercialisés
Séro- élévation : 4 fois IF / neutralisation	2 Sérums espacés de 15j
Immuno-histochmie /Ag	

Etre sûr du diagnostic et ne pas passer à coté d'un autre diagnostic



Source HAS 2013



Traitement du CHIKV



Antalgique à la phase aiguë

- Contre indication des salicylés
 - Risque hémorragique +++
- AINS :
 - Même efficacité des anti-COX & AINS
 - Les associer aux protecteurs gastriques
 - Attention à la tolérance : hépatique ...
- Plantes ?

Qu'en est - il des DAA / phase aiguë ?



CHIKV : DAA

Antiviral agent	Mechanism of action	<i>In vitro</i> efficacy	<i>In vivo</i> efficacy	References
Chloroquine	Inhibition of fusion of the viral E1 protein with the endosomal membrane by raising the endosomal pH	Inhibition of CHIKV infection in Vero A cells	No significant efficacy in a macaque model or clinical trials in CHIKV infected patients	Chopra et al. (2014), Khan et al. (2010) and Roques et al. (2007)
Arbidol	Interference with the binding of CHIKV to host receptors and alteration of cellular membranes	Inhibition of CHIKV infection in MRC-5 cells (EC50 = 12 µM)	Not determined	Delogu et al. (2011)
Flavaglines	Interference with the binding of CHIKV Prohibitin-1	Moderate antiviral effect on CHIKV replication in HEK293T/17 cells (EC50 of FL3 = 22.4 nM)	Not determined	Wintachai et al. (2015)
SiRNAs targeting nsP1, E2	Inhibition of protein synthesis	Inhibition of CHIKV replication in Vero-E6 cells (>90%)	Complete inhibition of CHIKV replication in infected Swiss albino and C57 BL/6 mice when administered 3 days post-infection	Parashar et al. (2013)
Harringtonine and homoharringtonine	Inhibition of protein synthesis	Inhibition of CHIKV replication in BHK21 cells (EC50 = 0.24 µM)	Not determined	Kaur et al. (2013)
Arylalkylidene derivatives of 1,3-thiazolidin-4-one	Inhibition of CHIKV nsP2 protease activity	Inhibition of CHIKV replication in Vero A cells (EC50 of the best compound = 0.42 µM)	Not determined	Jadav et al. (2015)
Ribavirin	Inhibition of viral genome replication, mostly via GTP pools depletion	Inhibition of CHIKV replication in Vero cells (EC50 = 341 µM). Synergistic inhibitory effect in combination with IFN-α2b and doxycycline	Reduced the viral load and inflammation in infected ICR mice when combined with doxycycline	Briolant et al. (2004) and Rothan et al. (2015)
6-Azaauridine	Inhibition of orotidine monophosphate decarboxylase enzyme (depletion of UTP pools)	Inhibition of CHIKV replication in Vero cells (EC50 = 0.82 µM)	Not determined	Briolant et al. (2004)
Favipiravir (T-705)	Inhibition of viral genome replication	Inhibition of CHIKV-induced CPE in Vero A cells (EC50 = 25 µM)	Reduction of the mortality rate in infected AG129 mice with >50% and protection from neurological disease	Delang et al. (2014)
Monoclonal antibody C9	Interaction with CHIKV E2 glycoprotein	Neutralization of CHIKV pseudovirions in HEK293T cells and replication-competent CHIKV in Vero cells	As prophylaxis: complete protection of infected C57BL/6 mice from arthritis and viremia As therapy: 100% survival of CHIKV infected mice when given at 8 or 18 h post infection	Selvarajah et al. (2013)

Les DAA à la phase aiguë

- *Inhibiteurs d'entrée !*
 - Chloroquine ; Arbidol .Flvaglines
- *Inhibiteurs des protéines de synthèse*
 - Si RNA : small interfering RNA / Prometteurs, sans MR In Inhibiteurs de la protéine non structurale 2.
- *Inhibiteurs de la protéine non structurale 2.*
- *Inhibiteurs du génome viral*
- *Ac monoclonal C9/ GP - E2*
- *Antiviraux ciblant l'hôte*



Les DAA à la phase aiguë - bis

- Inhibiteurs du génome viral :
 - Ribavirine + INF
 - Ribavirine + Doxy / baisse de la CV et de l'inflammation
 - Favipiravir (T-705) et son analogue T-1107
- Ac monoclonal C9/ GP - E2 :
 - isolé d'un patient guéri , 100% efficace 8-18H après l'infection de la souris



Le Chik: Phase chronique

- PR ou Rhumatisme post chikungunya
 - AINS
 - Stéroïdes
 - MTX !!

Prévention anti-vectorielle +++



Prévention du CHIKV

- Informations :
 - le vecteur continue sa diffusion / zones tempérées
- **Contrôle du vecteur :**
 - Protection personnelle anti- vectorielle = PPAV en voyage et au retour si symptômes
 - Lutte anti-vectorielle communautaire :
 - Localisation du vecteur
 - Identification du Risque de Transmission Locale
- Vaccination





s'il te plait
voila un sachet de
sang pour toi et tes
soeurs, seulement
laisse moi dormir

non merci
je ne prends pas
de pots de vin,
je travaille
honnêtement





AJANA /SUMIV

