

## Manifestations chroniques rhumatologiques post-infection à virus chikungunya : Description clinique et orientations thérapeutiques

Ribera A<sup>1,3</sup>, Degasne I<sup>1</sup>, Jaffar Bandjee MC<sup>2,3</sup>, Gasque Ph<sup>3</sup>

1. Service de Rhumatologie, CHU Réunion Nord Saint Denis, France

2. Service de Virologie, CHU Réunion Nord Saint Denis, France

3. GRI, Groupe de recherche hospitalo-universitaire EA4517, UFR santé, CHU et Université de la Réunion, Saint Denis, France

*Med Trop* 2012 ; 72 : 83-85

**RÉSUMÉ** • L'affection à virus chikungunya qui a sévi à l'île de la Réunion de mai 2005 à fin 2006, a atteint 30 % de la population (plus de 250 000 personnes). Le retentissement précoce majeur clinique a permis de mieux décrire la phase aiguë de la maladie. L'évolution est généralement lentement favorable chez un grand nombre de patients avec, sur plusieurs mois, l'expression de manifestations rhumatologiques, interrogeant sur plusieurs plans les praticiens quant à : i) la responsabilité de l'infection à virus chikungunya dans l'expression des manifestations douloureuses, ii) les thérapeutiques à proposer, iii) la possibilité d'enrayer l'évolution chronique. L'observation de deux cohortes de patients à la Réunion tente d'apporter une réponse à la compréhension et à l'amélioration de la prise en charge des manifestations chroniques « post-chikungunya ». L'observation de 360 patients souffrant de manifestations douloureuses post-infection à virus chikungunya fait ressortir le risque majoré de développement d'une polyarthrite inflammatoire lorsque l'atteinte aiguë initiale dure plus de 3 semaines avec la proposition pour ces patients d'une évaluation rhumatologique à 3 mois pour traitement par immunosuppresseur (méthotrexate).

**MOTS-CLÉS** • Alphavirus. Chikungunya. Polyarthrite. Rhumatisme. Traitement. Méthotrexate.

### CHRONIC RHEUMATIC MANIFESTATIONS FOLLOWING CHIKUNGUNYA VIRUS INFECTION: CLINICAL DESCRIPTION AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

**ABSTRACT** • The chikungunya virus epidemic that occurred on Reunion Island from May 2005 to the end of 2006 affected 30% of the population (more than 250 000 people). As a result of its major clinical impact, this outbreak allowed better documentation of the acute phase of the disease. The disease generally has a slowly self-limiting course over a period of several months with rheumatic manifestations. For practitioners, these symptoms raise numerous questions at several levels, i.e., i) role of the virus in pain, ii) most appropriate treatment, and iii) prevention of development of chronic symptoms. This study in two patient cohorts on Reunion Island was carried out in an attempt to improve understanding and management of chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection. Findings in 360 patients presenting painful manifestations following chikungunya virus infection showed that the risk of developing inflammatory polyarthritis was higher if the initial acute phase lasted longer than 3 weeks. Based on this observation, it is recommended that these patients undergo rheumatologic evaluation at 3 months to assess the need for possible immunosuppressor treatment (methotrexate).

**KEY WORDS** • Alphavirus. Chikungunya. Polyarthritis. Rheumatism. Treatment. Methotrexate.

L'affection à virus chikungunya (CHIK) qui a sévi à l'île de la Réunion de mai 2005 à fin 2006, a atteint 30 % de la population (plus de 250 000 personnes) (1). Les études du retentissement clinique précoce majeur ont permis de mieux décrire la phase aiguë de la maladie.

Les données de la littérature sont relativement imprécises dans les descriptions des manifestations chroniques post-CHIK. En 1979, Fourie et Morrison décrivent des arthralgies sévères initiales chez des patients adultes avec des douleurs persistantes à 18 mois dans plus de 15 % des cas (2). Kennedy et collaborateurs décrivent en 1980 les atteintes arthritiques en phases aiguës et chroniques chez 20 patients et qui présentaient toujours des douleurs à 4 mois (60%), voire 16 mois chez deux d'entre eux (3). L'étude d'une cohorte plus importante (107 patients) réalisée en 1983 par Brighton *et coll.* a permis de montrer que 53 % présentaient une évolution favorable en 1 à 2 ans pour atteindre 87% après 3 ans (4). Cependant, 12 % avaient des douleurs articulaires à 3 ans dont 16 % avec des raideurs et des épanchements. Dans de rares cas, ces atteintes chroniques pouvaient conduire à des destructions des articulations (5).

Plus récemment à la Réunion, plusieurs études confirment ce tableau d'arthrites chroniques post-CHIK avec des arthralgies et arthrites chroniques chez des patients plusieurs mois

après la primo-infection (6-10). L'évolution est généralement lentement favorable chez un grand nombre de patients avec, sur plusieurs mois, l'expression de manifestations rhumatologiques, interrogeant sur plusieurs plans les praticiens quant à : 1) la responsabilité de l'infection à virus CHIK dans l'expression des manifestations douloureuses, 2) les thérapeutiques à proposer, 3) la possibilité d'enrayer l'évolution chronique.

### Méthodologie

Deux cohortes sont décrites et étudiées :

- la première cohorte de 120 patients suivis depuis 2006, initialement dans le cadre d'une consultation rhumatologique dédiée aux patients présentant des manifestations articulaires depuis plus de 3 mois et une sérologie CHIK positive (IgG). Cette cohorte a été analysée fin 2007 et fait l'objet d'un suivi clinique ;

- la deuxième cohorte de 220 nouveaux patients, suivis en cabinet libéral de rhumatologie avec en critères d'inclusion : une sérologie CHIK positive (IgG), l'absence de pathologie rhumatismale pré-existante à l'infection virale et l'absence d'intervalle libre supérieur à 1 mois dans l'expression douloureuse.

Les éléments cliniques pris en compte ont été la durée et les caractères de la phase aiguë, la raideur articulaire, le retentissement fonctionnel, les localisations articulaires (petites articulations,

• Correspondance : anne.ribera@orange.fr

• Article reçu le 08/02/12 et accepté le 21/02/12

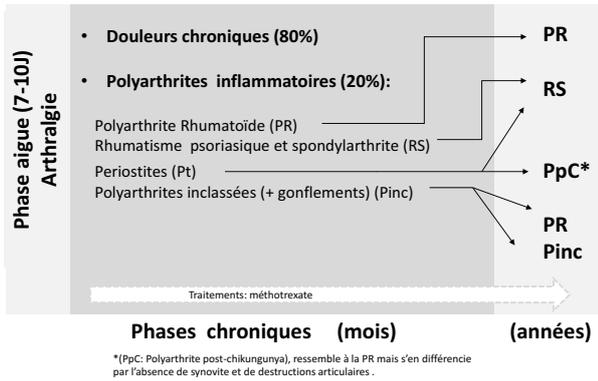


Figure 1. Pathologie chikungunya (phase aiguë et chronique).

symétrie), la présence ou non des signes cliniques suivants : périostite, synovites, lésions cutanées, nodules de vascularite, psoriasis, signes systémiques. Les éléments biologiques étudiés étaient : hémogramme (NF), vitesse de sédimentation (VS), taux de protéine-C-réactive (CRP), électrophorèse des protéines (EP), uricémie, recherche d'anticorps antinucléaires, anti-DNA natifs, anticorps anti-CCP, test de latex Waaler Rose (recherche du facteur rhumatoïde). Des radiographies et éventuellement échographie et IRM des mains ont été réalisées

## Résultats

### Première cohorte (2007) : 120 patients suivis depuis 2006

Situation en 2007, soit environ 16-18 mois après la primo-infection :

Quatre-vingt pour cent des sujets avaient des douleurs chroniques non spécifiques d'une atteinte post-CHIK, secondairement rattachées à des étiologies diverses : capsulites scapulo-humérales, syndromes canalaire, décompensation diabétique, dysthyroïdie, goutte, ostéomalacie sur carence vitaminique D3 ;

Plus de 20 % de sujets avaient un tableau de polyarthrite inflammatoire (figure 1) avec plusieurs types cliniques :

- *Polyarthrite rhumatoïde* répondant aux critères ACR (American College of Rheumatology) : 8 F/1 H ; âge moyen : 55 ans, anticorps anti-CCP chez un patient ; traitement par méthotrexate : 9/9.

- *Polyarthrite psoriasique et spondylarthrite* : 3 F/4H, âge moyen : 46 ans ; éruption érythémato-squameuse plantaire identifiée en phase aiguë chez 4 patients ; aspects radiographiques : une arthrite inter-phalangienne distale (IPD), une sacroiliite, une pelvispondylite, 3 appositions périostées ; traitement par méthotrexate ou biothérapie par anti-TNF alpha (1 patient).

- *Périostite*, marquée par une inflammation des chevilles et poignets, et une raideur, sans arthrite, métacarpo-phalangienne (MCP) et inter-phalangienne proximale (IPP) : 4 F ; âge moyen : 44 ans ; négativité des anticorps anti-CCP ; aspects radiographiques : appositions périostées, absence de chondrolyse.

- *Douleurs et gonflements articulaires* : 5 F ; âge moyen : 50 ans ; négativité des anticorps anti-CCP ; aspects radiographiques : pas de chondrolyse, ni d'apposition périostée.

On notait la fréquence plus élevée des femmes ménopausées dans cette cohorte. Remarquablement, toutes ces polyarthri-

tes inflammatoires étaient caractérisées par la pauvreté des signes inflammatoires biologiques, notamment la normalité des examens suivants : NF, VS, CRP, EP, fibrinogène.

Situation en 2011, soit à 5 ans de la primo-infection :

- *Patients avec diagnostic initial de polyarthrite rhumatoïde (n=9)* : diagnostic maintenu avec 3 anti-CCP positifs, traitement par méthotrexate ou leflunomide et deux biothérapies par anti-TNF alpha ; aspects radiographiques : pas de chondrolyse (objectif souhaité chez sujets avec polyarthrite rhumatoïde traités précocement par immunosuppresseur).

- *Patients avec diagnostic initial de spondylarthrite, rhumatisme psoriasique (n=7)* : diagnostic maintenu ; arthrites des IPD, 3 formes de spondylarthrites axiales et périphériques ; aspects radiographiques : pas de chondrolyse ; traitement par méthotrexate, un patient par biothérapie anti-TNF alpha.

- *Patients avec périostite initiale (n=4)* : régression des œdèmes des membres inférieurs chez 4 patientes sur 4 ; 2 sur 4 avec diagnostic différé de polyarthrite psoriasique et traitement par méthotrexate ; 2 sur 4 avec raideurs de hanches et chevilles (dérouillage inférieur à 15 minutes), sans traitement spécifique ; disparition des appositions périostées, pas de chondrolyse ; biologie normale.

- *Patients avec initialement douleurs et gonflements articulaires (n=5)* : évolution soit vers une polyarthrite rhumatoïde (1 cas), soit polyarthrite inflammatoire inclassée (4 cas) avec gonflements MCP et IPP, raideur inférieure à 15 minutes ; négativité des anti-CCP, absence de chondrolyse ; traitement par méthotrexate : 5/5.

### Deuxième cohorte : 220 patients inclus plus tardivement

Situation en 2011, soit à 5 ans en post-infection

La répartition des patients était la suivante :

- *Douleurs chroniques sans lien avec le CHIK* : 140 patients ; étiologies identifiées : gonarthrose, arthrose des doigts, capsulite, fibromyalgie, goutte, lupus.

- *Douleurs fugaces, raideurs fugaces* : 39 patients ; douleurs intéressant les épaules, poignets, chevilles, bassin ou hanches ; traitement symptomatique.

- *Polyarthrites inflammatoires* : 42 patients (19% de la cohorte) dont 7 hommes, répartis en plusieurs types cliniques :

- *Polyarthrite rhumatoïde* (critères ACR +) : 19 patients dont 7 avec anticorps-CCP positifs ;

- *Polyarthrite psoriasique et/ou spondylarthropathie* : 15 patients.

- *Polyarthrite post-CHIK* : 8 patients ; cette polyarthrite est caractérisée par :

- 1) la survenue à la phase aiguë d'une pustulose et/ou une desquamation plantaire, et/ou une périostite (tibiale),

- 2) précocement, une grande raideur des hanches, chevilles, tarses, métatarso-phalangiennes, épaules, poignets, MCP, IPP, IPD,

- 3) l'absence de synovite,

- 4) l'absence d'inflammation biologique,

- 5) l'absence radiographique de chondrolyse et la régression de l'apposition périostée. Tous les patients ont eu une évolution lentement favorable marquée par un retentissement professionnel

majeur avec plusieurs mois d'arrêt de travail, et une régression plus ou moins complète à 5 ans des raideurs ; tous ces patients ont été nettement améliorés au niveau de la raideur par l'instauration du méthotrexate.

## Discussion

Nous reconnaissons d'emblée plusieurs limites méthodologiques dans ces études pragmatiques :

- 1°) le recrutement des patients : il s'agit de patients issus d'une consultation de rhumatologie venant consulter soit pour suites douloureuses d'une infection CHIK, soit pour une autre pathologie et s'inquiétant de la possible intrication avec l'infection CHIK ;

- 2°) la définition de la chronicité : manifestations durant depuis plus de 4 mois, par analogie à la définition de la douleur chronique ;

- 3°) la nécessité, dans la compréhension des manifestations douloureuses et du retentissement fonctionnel, de prendre en compte les composantes affectives et cognitives telles que l'impact émotionnel de la crise aiguë, la réalité sociale de l'impact douloureux de l'infection, le phénomène de masse avec difficultés d'expression d'un problème personnel, la réalité de la « mauvaise reconnaissance » du retentissement douloureux et fonctionnel et enfin la prépondérance des douleurs chez la femme de plus de 50 ans.

En dépit des réserves méthodologiques, ces deux études qui portent sur des effectifs importants, supérieurs à ceux de la littérature historique autorise de proposer des perspectives en matière de traitement de ces patients présentant des manifestations articulaires chroniques post-CHIK.

En synthèse, à la lumière de l'observation à 5 ans de ces 2 cohortes (360 patients), il apparaît que 80% des patients se présentant comme porteurs de douleurs « post-CHIK » n'ont pas de pathologie directement liée à l'infection virale et que 20% développent une maladie articulaire inflammatoire chronique, soit à type de polyarthrite rhumatoïde (28 cas), soit de spondylarthropathie (24 cas), soit encore d'un rhumatisme inclassé d'expression spécifique. Tous ces patients ont nécessité selon les critères ACR et/ou EULAR (European league against rheumatism) d'un traitement par immunosuppresseur, le méthotrexate (2,5mg/kg/semaine) en première intention.

De l'étude détaillée des cas et des données de la littérature, il ressort qu'en cas d'épisode aigu supérieur à 3 semaines, un plus grand risque de développer une polyarthrite inflammatoire est observé. Ceci amène aux propositions thérapeutiques suivantes :

1°) en l'absence de polyarthrite : un traitement symptomatique sera proposé : antalgiques de niveau I-II, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, décontractants, kinésithérapie, acupuncture et phytothérapie.

2°) au-delà de 2-3 mois si une polyarthrite s'installe, il y aura la nécessité d'effectuer une consultation spécialisée rhumatologique en vue de proposer un traitement immunosuppresseur

(méthotrexate), ceci pour respecter les recommandations actuelles (ACR, EULAR) de traitement par immunosuppresseur pour toute polyarthrite inflammatoire évoluant depuis plus de 3 mois.

## Conclusion

L'observation de deux grandes cohortes de patients infectés par le virus CHIK montre que la plus grande partie des manifestations articulaires chroniques vont finir par céder sans séquelle. L'attention doit être donnée aux patients ayant eu une atteinte initiale sévère, marquée par une arthrite ayant duré plus de 3 semaines. Quarante pour cent d'entre eux se plaignent de douleurs résiduelles à 6 mois et parmi ceux-ci, 20 % (soit 8 % des patients avec forme initiale sévère) développeront une polyarthrite inflammatoire relevant d'un traitement par immunosuppresseur au mieux avant 3 mois, ceci afin de limiter le développement des formes douloureuses et enraidissantes et de garantir le respect structural articulaire dans les formes à potentiel destructeur.

## Références

1. Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguiberry S. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 2007 ; 7 : 319-27.
2. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *S Afr Med J* 1979 ; 56 : 130-2.
3. Kennedy AC, Fleming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 231-6.
4. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983 ; 63 : 313-5.
5. Brighton SW, Simson IW. A destructive arthropathy following Chikungunya virus arthritis—a possible association." *Clin Rheumatol* 1984 ; 3 : 253-8.
6. 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* 2007 ; 86 : 123-37.
7. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G *et al.* Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : e1-4.
8. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 654-7.
9. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC *et al.* Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis* 2009 ; 9 : 200.
10. Larrieu S, Poudroux N, Pistone T, Filleul L, Receveur MC, Sissoko D *et al.* Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunya virus-infected travellers: report of 42 French cases. *J Clin Virol* 2010 ; 47 : 85-8.

## Remerciements :

Les auteurs remercient les membres du GRI pour les études cliniques et fondamentales sur la physiopathologie du virus chikungunya. Ces études ont reçu le soutien financier PHRC, ANR, CRVOI, MOM et également PCRD7 (ICRES, Integrated chikungunya research). PG a bénéficié d'un contrat d'interface INSERM avec l'unité INSERM U945 de la Salpêtrière.