

ARTHRITES VIRALES EXOTIQUES : PLACE DES ALPHAVIROSES

P. JEANDEL, R. JOSSE, J-P. DURAND

Med Trop 2004; **64** : 81-88

RESUME • Parmi les multiples alphavirus connus chez l'homme, seules six d'entre elles sont susceptibles de générer des manifestations articulaires : les infections par les virus Ross River et Barmah Forest en Océanie, celles des virus Chikungunya, O'Nyong Nyong et Sindbis en Afrique tropicale, l'infection par le virus Mayaro en Amérique du sud. Dans grand nombre des cas, il s'agit de simples arthralgies ou d'arthrites fugaces qui passent au second plan. Toutefois, spécialement pour le virus Ross River, une polyarthrite aiguë peut dominer le tableau clinique voire même précéder la fièvre. Remarquable par l'intensité des douleurs, jamais destructrice, cette polyarthrite peut se prolonger sur un mode subaigu pendant plusieurs semaines ou mois, évoluant par poussées peu inflammatoires et bien contrôlées par les antalgiques. En pratique, de telles polyarthrites sont aisément rattachées à leur étiologie alphavirale, en particulier lorsqu'elles surviennent par bouffées épidémiques comme cela est volontiers le cas en Australie pour la polyarthrite épidémique du virus Ross River. Ailleurs, l'enquête étiologique d'une polyarthrite aiguë ou subaiguë chez un sujet ayant séjourné plus ou moins récemment en pays tropical doit faire rechercher par sérologie auprès d'un centre de référence une des infections concernées.

MOTS-CLES • Alphavirus - Polyarthrite aiguë - Virus Ross River - Virus Chikungunya - Virus O'Nyong Nyong.

EXOTIC VIRAL ARTHRITIS: ROLE OF ALPHAVIRUS

ABSTRACT • Only six of the many alphavirus known to affect humans can cause articular manifestations. They are the Ross River and Barmah Forest viruses from the South Pacific, the Chikungunya, O'Nyong Nyong and Sindbis viruses from tropical Africa, and the Mayaro virus from South America. In most cases, articular manifestations involve arthralgia or transient arthritis and are usually minor. However in some cases especially involving Ross River virus acute polyarthritides may be the most prominent clinical feature and even develop before fever. Although these joint symptoms may be severe and persist for weeks or months in a subacute mode with slightly inflammatory episodes that can be relieved using antalgics, they never cause permanent damage. Differential diagnosis of alphavirus-related polyarthritides is simple to diagnosis especially in epidemic outbreaks as is frequently the case for Ross River virus epidemics in Australia. Imported cases should be suspected in patients presenting acute or subacute polyarthritides after a recent stay of any length of time in a tropical country and can be confirmed by ordering serology from a specialized reference laboratory.

KEY WORDS • Alphavirus - Acute polyarthritides - Ross River virus - Chikungunya virus - O'Nyong Nyong virus.

En milieu tropical, la survenue d'une arthrite est une situation clinique classique dont la cause reste cependant souvent méconnue. C'est particulièrement vrai pour les arthrites d'origine virale dont on connaît la multiplicité des agents potentiellement impliqués chez l'adulte comme chez l'enfant (1, 2). Toutefois, si certains agents viraux occupent dans ce contexte une place bien définie, tels les virus des hépatites B et C, le virus de la rubéole, le VIH et l'HTLV1, d'autres sont d'autant plus souvent ignorés que les données de la littérature restent éparpillées et n'ont fait qu'exception-

nellement l'objet d'un travail de synthèse. Ceci est spécialement le cas pour les syndromes arthritiques aigus, subaigus ou chroniques en rapport avec les arbovirus du genre alphavirus (3).

Ces virus, transmis par des vecteurs qui sont en général des moustiques, génèrent de la fièvre, des signes cutanés et parfois neurologiques, et ont surtout un indiscutable tropisme articulaire (4). Ils sont particulièrement rencontrés en Océanie, en Afrique subsaharienne et dans certaines régions d'Asie et d'Amérique du Sud, souvent sous forme d'épidémies. Ils sont d'autant plus intéressants à connaître que les signes articulaires peuvent, comme dans le cas du virus Ross River en Australie, précéder la fièvre (5) ou rester isolés (6), et que la majorité d'entre eux peuvent générer des polyarthrites d'évolution prolongée sur des mois voire des années (4). Ce travail a donc pour objectif de colliger les données disponibles, de préciser la place des alphavirus parmi les syndromes arthritiques viraux en milieu exotique et de faire le point des applications pratiques qu'il convient de connaître pour chaque praticien exerçant dans ces contrées ou susceptible de prendre en charge des patients de retour de ces régions.

• Travail de la Chaire de Médecine Tropicale, (P.J., Professeur agrégé du Service de Santé des Armées) et de l'Unité de Virologie, Laboratoire associé au Centre National de Référence des Arbovirus, (J.P.D., Médecin biologiste), de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Le Pharo, Marseille et du Service de Médecine des collectivités (R.J., Médecin épidémiologiste), de l'Hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, Bordeaux, France.

• Correspondance : P. JEANDEL, Hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, BP 28, 33998 Bordeaux Armées •

• Article sollicité.

DES ARBOVIROSES AUX ALPHAVIROSES

Le terme d'arboviroses regroupe un ensemble de pathologies virales atteignant les vertébrés. Ce sont souvent des anthroponoses transmises par un arthropode piqueur, d'où leur nom (*arthropode borne virus*). Ces affections ont en commun plusieurs caractéristiques (7). Elles sont dues à des virus de structures diverses, essentiellement à ARN, dont plus de 500 sont actuellement répertoriés et parmi lesquels 150 environ ont une importance médicale. Ces arbovirus, autrefois classés en groupes antigéniques par Casals (8), appartiennent à cinq grandes familles virologiques : *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae* et *Rhabdoviridae*, chacune étant subdivisée en genres (Tableau I). Le réservoir principal de ces virus est constitué par des animaux sauvages (mammifères, oiseaux, reptiles) et des arthropodes (à la fois vecteurs et réservoir par transmission trans-ovarienne du virus). L'atteinte de l'homme se fait de manière accidentelle par introduction ou interposition de l'être humain dans le foyer naturel et dans le cycle zootique (chasse, travaux des champs, travaux forestiers, tourisme). Elle est réalisée par des arthropodes hématophages infectés et infectants, les principaux étant les moustiques, les phlébotomes, les tiques et les culicoïdes.

De répartition cosmopolite, ces arboviroses sévissent pour la majorité d'entre elles en zone tropicale selon des répartitions géographiques spécifiques. Ainsi, la zone de réceptivité amarile (fièvre jaune) est localisée à l'Afrique subsaharienne et à la région amazonienne de l'Amérique du Sud, la dengue est fréquente en Asie, en Océanie et aux Caraïbes, l'infection à virus West Nile est ubiquitaire, sévissant en Afrique, au Moyen-Orient, s'étendant vers le Pakistan

et l'Inde. Depuis les premiers cas de New York en 1999, le virus s'est maintenant étendu à toute l'Amérique du Nord.

D'expression clinique polymorphe, ces arboviroses se traduisent par quatre grands syndromes (9) : fièvre hémorragique (fièvre de Crimée-Congo), méningo-encéphalite (encéphalite japonaise), syndrome hépato-rénal (fièvre jaune) et surtout fièvre algique (dengue) de type pseudo-grippal accompagnée d'éruption cutanée, de courbatures, de céphalées et de myalgies plus ou moins marquées et d'évolution bénigne. Fait important, l'étude de la littérature montre que seules certaines alphaviroses sont susceptibles d'entraîner des manifestations rhumatologiques (3), à savoir des arthralgies, des arthrites ou des manifestations tendineuses. Il s'agit des infections par les virus Ross River, Barmah Forest, Chikungunya, O'Nyong Nyong, Sindbis et Mayaro (5).

LES ALPHAVIROSES ARTHRITOGÈNES

Géographiquement, ces affections sont regroupées selon plusieurs aires de répartition spécifiques : la zone australienne et l'Océanie pour les infections par les virus Ross River et Barmah Forest, l'aire africaine intertropicale pour les infections par les virus Chikungunya, O'Nyong Nyong et Sindbis, la région sud-américaine pour l'infection par le virus Mayaro et plus récemment la zone asiatique pour le virus Chikungunya. Chacune de ces maladies présente un profil épidémioclinique qui lui est spécifique.

L'infection à virus Ross River

Décrite en 1928 en Australie, cette affection sévit toujours dans ce pays comme le démontre la centaine de cas noti-

Tableau I - Classification actuelle des arboviroses.

Famille	Genre	Espèces (pathologies)	Vecteurs
<i>Flaviridae</i>	Flavivirus (ex groupe B de Casals)	Fièvre jaune	Moustiques (<i>Aedes haemagogus</i>)
		Dengue 1, 2, 3, 4	Moustiques (<i>Aedes</i>)
		Encéphalite japonaise	Moustiques (<i>Culex</i>)
		Encéphalite St Louis	Moustiques (<i>Culex</i>)
		West Nile	Moustiques (<i>Culex</i>)
		Encéphalite à tiques	Tiques
<i>Togaviridae</i>	Alphavirus (ex groupe A de Casals)	Chikungunya, O'Nyong Nyong, Sindbis, Ross River Fever, Barmah Forest	Moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i>)
		Encéphalites équine	Moustiques (<i>Culex</i>)
		Virus de la Rubéole	
<i>Bunyaviridae</i>	Bunyavirus	Bunyamwera	Moustiques (<i>Aedes</i>)
	Nairovirus	Fièvre hémorragique Crimée Congo	Tiques
	Phlebovirus	Fièvre de la vallée du Rift Fièvre des 3 jours	Moustiques Phlébotomes
<i>Reoviridae</i>	Orbivirus	Fièvre du Colorado	Tiques
<i>Rhabdoviridae</i>	Vesiculovirus	Stomatite vésiculeuse	Phlébotomes

* Le virus de la rubéole n'est pas un arbovirus.

fiés en 2002 en Tasmanie. Elle évolue sur un mode épidémique (6, 10) et a également été rapportée aux Iles Salomon, en Nouvelle Guinée (11) et dans de nombreuses autres petites îles du Pacifique Sud : Fidji, Cook Islands, Samoa, Wallis et Futuna et Nouvelle Calédonie (12-14). *Aedes polynesiensis*, *Aedes vigilax* et *Culex annulirostris* sont les principaux vecteurs connus. Cliniquement, la fièvre est toujours présente et, chez près de la moitié des patients, les douleurs articulaires précèdent l'éruption cutanée de plus de 15 jours (5). Cette éruption est classiquement de type maculo-papuleuse, parfois vésiculeuse, érythémateuse, sans desquamation secondaire. On retrouve classiquement des polyadénopathies disséminées. Des encéphalites et des méningoencéphalites sont possibles mais rares (6), pouvant engager le pronostic vital.

L'infection à virus Barmah Forest

Le virus Barmah Forest a été individualisé en 1974 en Australie (15) à partir de *Culex annulirostris*. En 1987, ont été décrits les premiers cas d'infection humaine chez 29 sujets (16). Outre la fièvre, le rash cutané est fréquent, souvent vésiculeux. Les atteintes articulaires, les myalgies et les arthralgies sont présentes dans presque trois quarts des cas (17). Pour les auteurs australiens, cette affection, parfois épidémique (18), est beaucoup plus fréquente que décrite du fait des très nombreuses formes inapparentes et l'association Ross River et Barmah Forest est possible chez un même sujet (19).

L'infection à virus Chikungunya

Fréquente en zones rurales africaines où elle a été décrite en 1955 (20), on rencontre cette alphavirus surtout en Afrique de l'Est (21, 22), en Tanzanie, en Zambie, en Afrique du Sud, au Mozambique, en Namibie, au Burundi, au Botswana, au Malawi, plus rarement en Afrique de l'Ouest comme au Sénégal (23). Elle est également connue en Asie du sud-est, en Inde, en Indonésie, en Thaïlande, au Vietnam et en Malaisie où elle est actuellement réémergente (14, 24). Le virus circule chez les singes (babouins, vervet) et chez les oiseaux et est transmis à l'homme, en Afrique par piqûre d'*Aedes africanus* ou d'*Aedes fuscifer* et en Asie par piqûre d'*Aedes aegypti* ou d'*Aedes albopictus*. Elle évolue par petites épidémies ou sous forme de cas sporadiques. De début brutal, la fièvre est habituellement modérée durant 5 à 10 jours, accompagnée de céphalées avec photophobie, d'un exanthème morbilliforme parfois prurigineux, de vives myalgies et de très fréquentes douleurs articulaires. La présence d'adénopathies cervicales et inguinales est classique tout comme celle d'une conjonctivite. La convalescence est longue, marquée par une asthénie intense et les rechutes sont relativement fréquentes. Il existe de très nombreuses formes inapparentes. Des formes hémorragiques minimales ont été décrites en Asie du sud-est (25), se limitant à de simples pétéchies et ne revêtant jamais un caractère de gravité comme dans la dengue hémorragique.

L'infection à virus O'Nyong-Nyong

Cette virose a été observée pour la première fois lors d'une vaste épidémie qui a touché deux millions de sujets en Ouganda, Kenya, Tanzanie, Malawi, Mozambique et Zaïre dans les années soixante (26, 27). Cette infection est restée ensuite très peu documentée du fait de la survenue de rares cas sporadiques jusqu'à la réémergence d'une nouvelle flambée épidémique trente ans après dans les mêmes zones (28, 29). Outre l'Afrique de l'Est, quelques cas ont été décrits au Sénégal. *Anopheles funestus* et *Anopheles gambiae* semblent être les vecteurs principaux de cette arbovirose dont les signes cliniques sont parfaitement superposables à ceux de l'infection par le virus Chikungunya. Il faut souligner l'étroitesse des parentés antigéniques entre ces deux virus (30).

L'infection à virus Sindbis

Cette arbovirose est sans doute la plus répandue dans le monde. Transmise par un culex, elle a été découverte en 1950, près du Caire en Egypte, puis notifiée en Afrique du Sud (31). Lorsqu'elle s'exprime cliniquement, la fièvre est présente durant deux à trois jours accompagnée de myalgies intenses mais, dans la très grande majorité des cas, cette virose reste asymptomatique (5). En fait, il existe au sein des alphavirus, un sous-groupe Sindbis qui rassemble plusieurs virus (32) et il est remarquable de noter que ces derniers sévissent par flambées épidémiques en Scandinavie comme c'est le cas pour le virus Ockelbo (33), ou en Sibérie dans le cadre de la fièvre de Karélie.

L'infection à virus Mayaro

Localisée en Amérique du Sud, au Brésil, en Colombie, en Bolivie, au Surinam, à Trinidad (34-36) et plus récemment individualisée en Guyane française (37), cette arbovirose a été décrite simultanément avec des mini-épidémies de fièvre jaune sylvatique (38), le vecteur étant sans doute identique. Elle se présente sous forme d'épisodes fébriles bénins survenant sur le mode épidémique. Quelques céphalées, des douleurs articulaires, un rash de courte durée, plus fréquent chez les enfants, et parfois même un ictère, peuvent être retrouvés (5, 35, 38).

LES MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES DES ALPHAVIROSES

Si les données de la littérature relatives à la polyarthrite épidémique du virus Ross River sont très riches, les manifestations articulaires des autres alphavirus n'ont donné lieu qu'à quelques descriptions cliniques succinctes. Bien que des différences existent vraisemblablement entre chacune d'entre elles, les enseignements fournis par les travaux australiens sur la polyarthrite épidémique peuvent servir de base de référence.

La polyarthrite épidémique du virus Ross River

Le terme de *epidemic polyarthritis* proposé par Dowling en 1946 (39), et dorénavant usité comme appellation courante de l'infection par le virus Ross River, illustre parfaitement la prééminence du syndrome rhumatismal dans l'expression clinique de la maladie. En effet, globalement, 90 % des sujets atteints présentent une polyarthrite alors que seulement 50 % sont fébriles (6). La description clinique détaillée réalisée par Fraser en 1986 à partir d'une série de 43 patients peut encore actuellement servir de modèle (40).

La polyarthrite s'installe sur un mode aigu mais son degré d'intensité est très variable ; certaines formes restent modérées tout au long de leur évolution, d'autres peuvent être d'une extrême sévérité et responsables d'une impotence fonctionnelle absolue, d'autres enfin tendent à s'aggraver progressivement ou par paliers. L'atteinte tend généralement à être symétrique et concerne pratiquement toujours les poignets (41). Sont ensuite touchés par ordre de fréquence décroissante, les genoux, les chevilles, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes des doigts, les coudes et les pieds. Les hanches et les épaules sont le plus souvent indemnes de même que les sacro-iliaques. Les petites articulations costo-vertébrales, sterno-claviculaires, temporo-mandibulaires peuvent être touchées. Les articles sont en règle inflammatoires, le gonflement, la raideur et le dérouillage sont marqués mais d'intensité variable ; les épanchements articulaires sont possibles surtout peu après le début des signes. Des tendinites et des ténosynovites sont parfois observées généralement à l'acmé du syndrome articulaire mais parfois de façon isolée : tendinite achilléenne, fasciite plantaire, tendinite rotulienne, épicondylite ou tendinite de la coiffe des rotateurs (41). Des myalgies sont fréquentes (40) mais banales dans ce contexte viral, des paresthésies liées à un canal carpien sont également possibles (6).

La biologie montre une accélération de la vitesse de sédimentation qui reste modérée et ne dépasse en général pas 50 mm à la première heure, une élévation très modérée et transitoire de la CRP, une lymphocytose plus souvent qu'une leucopénie avec parfois présence de lymphocytes activés (40). L'étude du liquide synovial est, dans ce contexte fébrile et parfois sévère, d'une grande utilité quand elle est possible : le taux de cellules varie de 1 000 à 14 000 éléments par mm³ (42), essentiellement sous forme de lymphocytes ; le taux de polynucléaires neutrophiles serait en moyenne de 11 % (43).

Le fait le plus remarquable réside dans les caractéristiques évolutives du syndrome articulaire. En effet, contrairement à l'évolution habituelle des affections virales, la polyarthrite tend à persister plusieurs semaines voire plusieurs mois. Si les symptômes perdent de leur intensité en quelques jours, des douleurs articulaires vont persister soit dans la majorité des cas sous forme d'un dérouillage matinal ou à la mise en route, soit sous forme d'arthralgies, soit enfin sous forme d'une mono ou d'une oligoarthrite ; ce syndrome douloureux persiste de façon continue ou réapparaît par poussées transitoires de quelques jours. Dans tous les cas, les radiographies restent normales et les paramètres d'inflammation biologique ne varient pas ou peu chez les patients douloureux. Cette évolution a été d'autant plus largement

documentée que la maladie s'avère source d'incapacité physique et/ou professionnelle prolongée et que l'on connaît le rôle que les agents viraux sont suspectés de tenir dans la pathogénie de certaines maladies articulaires chroniques (1). Dans la série de Fraser, 50 % des sujets souffraient encore 12 mois après l'épisode initial et 10 % après 24 mois (40) ; d'autres études plus récentes menées par questionnaire ont révélé que 52 % des sujets souffraient encore à 12 mois (44), 57 % à 24 mois (45), 64 % à 30 mois (46) ; selon une étude prospective menée sur la base d'un examen clinique, il reste en moyenne une articulation atteinte à 4 mois et aucune à 7 mois (6). Il apparaît donc clairement que l'infection par le virus Ross River est susceptible de générer dans 50 % des cas une polyarthrite subaiguë.

Quel que soit le stade initial ou tardif, les douleurs sont remarquablement sensibles aux AINS mais aussi dans les formes les plus modérées au paracétamol. Le recours à une corticothérapie est à réserver aux formes les plus sévères et doit rester l'exception.

Les études pathogéniques menées par les auteurs australiens ont montré que des mécanismes immunologiques sont à l'origine de la polyarthrite. Contrairement à ce qui s'observe dans d'autres arthrites virales, il n'y a pas de complexes immuns circulants et le taux des fractions du complément C3 et C4 est normal (47) ; le virus n'a pas été mis en évidence dans le liquide synovial (40), mais des particules d'ARN viral ont été décelées par PCR dans le tissu synovial (48). De plus, le virus persiste et se reproduit au sein des macrophages (49). Sachant que les sujets chez lesquels apparaît une arthrite sont plus souvent porteurs de l'antigène HLA DR7 (6), il a été suggéré que chez ces sujets existait une incapacité à développer une réponse cytotoxique T spécifique les exposant ainsi à une chronicité du syndrome articulaire (48, 50), hypothèse qui rend parfaitement compte des résultats obtenus antérieurement sur la répartition des sous-populations lymphocytaires (6). Il a également été démontré que certains médiateurs de l'inflammation comme l'oxyde nitrique et l'interféron sont retrouvés en quantité élevée dans le liquide synovial (49) et que les fibroblastes synoviaux infectés produisent *in vitro* une protéine, la MPC-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) qui active les macrophages (51) et qui est impliquée dans la pathogénie d'autres arthrites et en particulier de la polyarthrite rhumatoïde.

En Australie, une autre alphavirus est responsable d'un tableau très proche de celui décrit avec le virus Ross River mais elle reste beaucoup plus anecdotique. Il s'agit de manifestations articulaires liées à l'infection par le virus Barmah Forest (19, 52) également caractérisée par la survenue dans près de trois quarts des cas d'arthralgies ou d'une polyarthrite aiguë dont l'intensité reste modérée, peu ou pas fébrile, et parfois persistante. La difficulté est de faire la part entre les deux viroses, toutes deux à l'origine d'une polyarthrite épidémique (10), mais les formes articulaires prolongées s'observent beaucoup plus rarement dans l'infection par le virus Barmah Forest, seulement dans 10 % des cas (53).

Les arthrites liées aux virus Chikungunya et O'Nyong Nyong

Curieusement, comme le rappellent Harley *et Coll*, c'est par analogie avec les tableaux articulaires observés au cours de l'infection par le virus Chikungunya que les auteurs australiens ont recherché et mis en évidence l'origine alphavirale des polyarthrites épidémiques (6). Les manifestations articulaires de cette virose sont en effet connues depuis une épidémie survenue au Tanganyika en 1952 (20) et ont même donné son nom au virus puisque le terme de Chikungunya signifie en langage swahili *qui marche courbé en avant* (1), illustrant ainsi l'invalidité occasionnée par la maladie. Les manifestations articulaires ont fait l'objet de quelques publications éparses (54-57).

Dans le travail de Fourie et Morrison, des arthralgies sévères étaient notées dans 73 % des cas, et un tableau douloureux articulaire persistait à 20 mois chez 15 % des patients (54). Lors d'une épidémie survenue en 1999 et 2000 à Kinshasa (58), Muyembe *et Coll* ont constaté que l'incapacité motrice due à l'intensité des phénomènes douloureux est telle que la population désigne la maladie sous le nom de *bukabuka*, terme déjà utilisé pour désigner la poliomyélite.

En 1980, Kennedy *et Coll*, au Transvaal, ont exploré et suivi 20 sujets âgés en moyenne de 48 ans et présentant une séropositivité significative vis-à-vis du virus Chikungunya ; tous présentaient une polyarthrite symétrique de sévérité variable (55) tandis que la fièvre n'avait pas duré plus de 48 heures. Les atteintes inflammatoires concernaient les mains, les poignets, les coudes, les épaules, les genoux, les chevilles et les pieds mais jamais les hanches. Des téno-synovites au niveau des poignets et des mains étaient notées chez 8 patients. Ce tableau s'accompagnait d'une nette inflammation biologique et d'une élévation des fractions du complément. Les douleurs étaient très sensibles aux AINS. Quatre mois après l'épisode initial, le tiers des sujets présentait des douleurs et un dérouillage matinal importants, essentiellement au niveau des poignets et des mains, un tiers se plaignait de douleurs modérées et le dernier tiers ne souffrait plus. Les radiographies étaient normales tandis que chez 3 sujets, la CRP restait élevée. Cette étude dont le recrutement est manifestement biaisé, ne permet pas de préciser la fréquence réelle de l'atteinte articulaire et suggère qu'elle s'observerait surtout chez les sujets les plus âgés (55).

En 1980, Brighton *et Coll* ont étudié de façon rétrospective 107 cas d'infection par le virus Chikungunya sérologiquement prouvés 3 à 5 ans après l'épisode initial (56). Si près de 90 % des sujets ne souffraient plus, 7 patients présentaient encore des épisodes intermittents de raideur matinale et à l'effort surtout au niveau des mains sans aucun signe clinique, radiologique et biologique objectif. Surtout, 6 autres patients présentaient une oligo ou une polyarthrite avec douleur, raideur et gonflement articulaire ; poignets, mains et chevilles étaient touchés chez tous ces malades et les hanches n'étaient jamais concernées. Les radiographies étaient normales tandis qu'il existait une discrète accélération de la vitesse de sédimentation et que les taux d'anticorps spécifiques étaient particulièrement élevés. Le liquide synovial contenait 2000 à 5000 éléments par mm³. Ici également, ces

évolutions vers la chronicité s'observaient essentiellement chez les sujets âgés de plus de 40 ans.

Enfin, il a été rapporté un cas de destruction articulaire du pied et des chevilles 15 ans après l'infection initiale (57).

Concernant le virus O'Nyong Nyong dont l'appellation signifie briseur d'articulation en langue dialectique, il n'existe pas de descriptions très précises des signes articulaires mais on peut penser que ces manifestations sont superposables à celles du virus Chikungunya. Ainsi, ces deux virus sont responsables dès le début de l'infection de douleurs, sous forme de céphalées, de rachialgies très intenses mais banales, et dans 80 % des cas de douleurs articulaires voire de véritables arthrites volontiers symétriques et touchant surtout les mains et les poignets, l'ensemble aboutissant à une sévère impotence fonctionnelle. Ultérieurement, à 4 mois, un tiers des sujets, particulièrement les plus âgés, présentait des atteintes articulaires persistantes, peu inflammatoires et non destructrices ; chez 5 % des sujets, une polyarthrite pourrait se pérenniser sur plusieurs années mais ceci reste à prouver de façon formelle.

Les manifestations articulaires des virus du groupe Sindbis

Au cours des infections par le virus Sindbis, des arthralgies, des enthésopathies et des myalgies peuvent s'observer (5, 59). Il en va de même au cours de viroses proches, en particulier du virus Ockelbo en Scandinavie également générateur dans un tiers des cas de polyarthrites prolongées (33, 60) et du virus Karelian en Sibérie (61).

C'est avec un virus proche qu'il a pu être récemment démontré après inoculation à l'animal que les alphavirus peuvent se répliquer au sein du tissu conjonctif proche des articulations, périoste, tendon, os endostal (62). Cette notion peut rendre compte du tropisme et de la pérennité des atteintes articulaires mais on ne sait toujours pas combien de temps le virus est susceptible de persister à ce niveau ni quelles cellules sont infectées.

Les arthrites liées au virus Mayaro

Des travaux récents ont montré que les manifestations articulaires sont particulièrement fréquentes, de l'ordre de 50 % des cas, au cours de cette virose sud-américaine (36). Les arthralgies s'intègrent dans un tableau polyalgique qui peut être très sévère, responsable d'une incapacité fonctionnelle majeure. Les observations détaillées dans le travail de Tesh *et Coll* qui concernent deux femmes nord-américaines ayant séjourné au Pérou, démontrent la réalité de la persistance de douleurs articulaires, voire de véritables oligoarthrites pendant plusieurs semaines ou mois après l'épisode aigu initial (36). Volontiers sporadique, il peut être difficile de rattacher en dehors de tout contexte épidémique ces manifestations à leur origine virale.

ASPECTS PRATIQUES

Le diagnostic des manifestations articulaires des alphavirus se pose en termes différents selon que le sujet est vu en phase aiguë ou au décours de celle-ci.

Tableau II - Coordonnées des centres de référence des arboviroses

Centre National de Référence des Arbovirus (Pr H. Zeller)

Laboratoire Jean Mérieux
21, avenue Tony Garnier
69365 - Lyon Cedex 7
Téléphone : 04 37 28 24 21
Mail : zeller@cervi-lyon.inserm.fr

Unité de Virologie Section Diagnostic des Arbovirus (Dr J.P. Durand)

Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées
Le Pharo - BP 46
13998 - Marseille Armées
Téléphone : 04 91 15 01 18
Mail : imtssa.vro@wanadoo.fr

En phase aiguë, chez un sujet séjournant ou provenant d'une région tropicale, l'association d'arthralgies marquées ou d'arthrite à une fièvre et à un rash cutané doit faire évoquer une alphavirus, a fortiori si l'on retrouve la notion d'une flambée épidémique. Il convient cependant de rappeler la précession possible des signes articulaires par rapport au syndrome fébrile au cours de l'infection par le virus Ross River (5). Pour affirmer le diagnostic, seules des méthodes sérologiques peuvent s'envisager en adressant les prélèvements dans des laboratoires de référence soit au niveau de l'Institut Pasteur à Lyon, soit au niveau de l'Institut de Médecine tropicale du Service de santé des armées à Marseille pour ce qui concerne la France (Tableau II). Hors métropole, seuls les Instituts Pasteur peuvent effectuer ces examens très spécialisés.

Il est plus usuel d'être en mesure de poser le diagnostic au décours de l'épisode aigu initial. Il convient alors de dicter la conduite à tenir sur une analyse géographique détaillée des voyages ou des déplacements au cours des 20 à 30 derniers mois.

De retour d'Océanie, d'Australie ou des petites îles du Pacifique, y compris de Nouvelle Calédonie, les infections à virus Ross River et à virus Barmah Forest doivent être recherchées devant tout syndrome douloureux polyarthralgique ou polyarthritique. Notons que la Polynésie Française est indemne de ces affections. La notion d'épidémie locale lors du séjour est importante à considérer car elle manque rarement pour ces viroses. Il n'y a pas de particularités de l'atteinte articulaire qui doit donc faire discuter les étiologies habituelles et en particulier la maladie de Lyme et l'infection à parvovirus. Il faut insister sur le fait qu'il existe volontiers une surestimation diagnostique car les formes asymptomatiques de ces infections sont très fréquentes et que, dans ces conditions, la simple conjonction d'une arthrite et d'une sérologie positive plusieurs mois après un épisode aigu initial ne signifie pas nécessairement que l'atteinte articulaire soit d'origine virale (6). Le diagnostic sérologique fait appel depuis 1999 à des techniques immuno-enzymatiques (ELISA) et nécessite deux prélèvements consécutifs à deux semaines d'intervalle. Cette méthode permet la mesure séparée des IgG et des IgM spécifiques par immuno-capture. A la phase initiale, dès le 3^e ou 4^e jour, les IgM sont positives signant une infection récente (6). Pendant cette phase, la mise en évidence de l'ARN viral peut aussi être réalisée par PCR, le séquen-

çage du fragment amplifié ou l'utilisation de sondes bien choisies permettant l'identification précise du virus en cause (63). La mise en culture sur des cellules permissives, réalisée à partir du sang ou de biopsies, permet l'identification précise du virus. Plus tardivement, les IgG se positivent entre le 8^e et le 28^e jour et une séroconversion des IgG sur deux prélèvements successifs signe l'infection (53). Bien que les performances de cette sérologie soient satisfaisantes, l'interprétation du diagnostic sérologique est délicate d'autant que des faux positifs peuvent s'observer avec la rubéole, la fièvre Q et les maladies auto-immunes (6), sans oublier les communautés antigéniques existant entre ces virus de la même famille.

Les symptômes sont en général bien contrôlés par les antalgiques, voire dans les formes plus sévères par les AINS et le pronostic reste bon car ces arthrites n'ont pas de tendance destructrice.

De retour d'Afrique subsaharienne, une infection à virus Chikungunya ou à virus O'Nyong Nyong est à rechercher sachant que l'épisode aigu initial a souvent été sévère, responsable d'une forte invalidité physique, et que les épidémies sont mineures ne concernant en général que quelques personnes. Il n'y a pas de particularités de l'atteinte articulaire. Il convient de rappeler que, parmi les grands syndromes fébriles africains, ni le paludisme, ni les parasitoses ne génèrent d'atteinte articulaire ; certes, certaines helminthiases comme les schistosomoses ou les filarioses peuvent dans de très rares cas être responsables d'atteintes articulaires mais celles-ci s'accompagnent alors toujours d'une forte hyperéosinophilie. Le diagnostic est rendu difficile par le fait que les deux virus, Chikungunya et O'Nyong Nyong, croisent entre eux (9,30). L'appoint de la PCR est alors utile (64).

A l'issue d'un séjour en Thaïlande, au Vietnam, en Malaisie, en Inde ou aux Philippines, la recherche d'une étiologie alphavirale essentiellement liée à l'infection par le virus Chikungunya doit être également pratiquée. Enfin, au retour d'Amérique du Sud et particulièrement de Guyane, toute arthrite survenant à plus ou moins longue échéance devra faire rechercher le virus Mayaro.

CONCLUSIONS

Les manifestations articulaires des alphavirus, fréquentes au cours des poussées épidémiques de ces maladies en milieu tropical, peuvent se rencontrer en Europe chez les sujets ayant migré ou ayant voyagé dans ces contrées (touristes ou militaires). Présentes en Australie, dans le Pacifique sud, en Afrique intertropicale, dans certaines régions du sud-est asiatique, et en Amérique du sud, ces alphavirus génèrent des arthralgies voire de véritables arthrites surtout observées au cours des poussées épidémiques qui caractérisent ces affections. Ces manifestations rhumatologiques ne présentent pas de spécificité clinique mais les données de la littérature prouvent que des douleurs articulaires peuvent persister au décours de l'épisode initial pendant plusieurs mois voire plusieurs années, sans tendance destructrice. Leur connaissance peut éviter des égarements diagnostiques voire théra-

peutiques, non seulement au sein des populations autochtones lors des flambées épidémiques mais aussi chez des sujets ayant récemment voyagé dans ces régions. Le diagnostic est donc essentiel mais il repose sur des examens de laboratoire délicats, nécessitant une interprétation en fonction des antigènes utilisés, variables selon le lieu de séjour. Seule une collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste peut permettre l'établissement du diagnostic le plus probable. Ainsi ces alphavirus, fréquentes en terrain tropical, viennent par leurs manifestations rhumatologiques, enrichir les multiples étiologies spécifiques des arthrites et polyarthrites observées sous ces climats (65).

RÉFÉRENCES

- 1 - HYER FH, GOTTLIEB NL - Rheumatic disorders associated with viral infection. *Semin Arthritis Rheum* 1978 ; **8** : 17-31.
- 2 - MUKAMEL M, MIMOUNI M, VARSANO I - Les arthrites virales de l'enfant. *Ann Pediatr* 1984 ; **31** : 661-664.
- 3 - JOHNSTON RE, PETERS CJ - Alphavirus. In « FIELDS BN, KNIPE DM, HOWLEY PM - Fields virology, 3rd ed ». Lippincott-Raven Publishers ed, Philadelphia, 1996, pp 843-898.
- 4 - TESH RB - Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Annu Rev Med* 1982 ; **33** : 31-40.
- 5 - Mc GILL PE - Viral infections : alpha-viral arthropathy. *Baillieres Clin Rheum* 1995 ; **9** : 145-150.
- 6 - HARLEY D, SLEIGH A, RITCHIE S - Ross River virus transmission, infection and disease : a cross-disciplinary review. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; **14** : 909-932.
- 7 - JOUAN A - Arbovirus. Des virus, des moustiques, des animaux et des hommes. *Med Trop* 1997 ; **57 Suppl 3** : 28S-36S.
- 8 - CASALS J - Viruses : the versatile parasites; the arthropod-borne group of animal viruses. *Trans NY Acad Sci* 1957 ; **19** : 219-235.
- 9 - ABGUEGUEN P, PICHARD E - Arbovirus : notions générales et particularités des principales infections. *Rev Fr Lab* 2000 ; **321** : 31-35.
- 10 - MACKENSIE JS, SMITH DW - Mosquito-borne viruses and epidemic polyarthritis. *Med J Aust* 1996 ; **164** : 90-93.
- 11 - SCRIMGEOUR EM, AASKOV JG, MATZ LR - Ross River virus arthritis in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81** : 833-834.
- 12 - AASKOV JG, MATAIKA JU, LAWRENCE GW *et Coll* - An epidemic of Ross River infection in Fiji, 1979. *Am J Trop Med Hyg* 1981 ; **30** : 1053-1059.
- 13 - ROSEN L, GUBLER DJ, BENNETT PH - Epidemic polyarthritis (Ross River) virus infection in the Cook Islands. *Am J Trop Med Hyg* 1981 ; **30** : 1294-1302.
- 14 - MACKENSIE JS, CHUA KB, DANIELS PW *et Coll* - Emerging viral diseases of southeast Asia and the Western Pacific. *Emerg Infect Dis* 2001 ; **7** : 497-504.
- 15 - MARSHALL AD, WOODROOFE GM, HIRSH S - Viruses recovered from mosquitoes and wildlife serum collected in the Murray Valley of eastern Australia, February 1974, during an epidemic of encephalitis. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1982 ; **60** : 457-470.
- 16 - HAWKES RA, BOUGHTON CR, NAIM HM *et Coll* - Barmah Forest virus infections in humans in New South Wales. *Med J Aust* 1987 ; **146** : 569-573.
- 17 - ANONYME - Barmah Forest virus. *Lancet* 1991 ; **337** : 948-949.
- 18 - PASSMORE J, O'GRADY KA, MORAN R, WISHART E - An outbreak of Barmah Forest virus disease in Victoria. *Commun Dis Intell* 2002 ; **26** : 600-604.
- 19 - PHILLIPS DA, MURRAY JR, AASKOV JG, WIEMERS MA - Clinical and subclinical Barmah Forest infection in Queensland. *Med J Aust* 1990 ; **152** : 463-466.
- 20 - ROBINSON MC - An epidemic of virus disease in Southern province Tanganyika territory, in 1952-1953 : clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955 ; **49** : 28-32.
- 21 - MACINTOSH BM, HARWIN RM, PATERSON HE, WESTWATER ML - An epidemic of Chikungunya in south-eastern Rhodesia. *Cent Afr Med J* 1963 ; **43** : 351-359.
- 22 - RODHAIN F, CARTERON B, LAROCHE R, HANNOUN C - Arbovirus humaines au Burundi : résultats d'une surveillance séro-épidémiologique 1980-1982. *Bull Soc Pathol Exot* 1987 ; **80** : 155-161.
- 23 - THONNON J, SPIEGEL A, DIALLO M *et Coll* - Epidémies à virus Chikungunya en 1996 et 1997 au Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 1999 ; **92** : 79-82.
- 24 - LAM SK, CHUA KB, HOOI PS *et Coll* - Chikungunya infection : an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001 ; **32** : 447-451.
- 25 - DELLER JJ, RUSSELL PK - Chikungunya disease. *Am J Trop Med Hyg* 1968 ; **17** : 107-111.
- 26 - HADDOW AJ, DAVIES CW, WALKER AJ - O'Nyong Nyong fever : an epidemic virus disease in East Africa : introduction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1960 ; **54** : 517-522.
- 27 - WILLIAMS MC, WOODALL JP, GILLET JD - O'Nyong Nyong fever : an epidemic virus disease in East Africa : virus isolations from man and serological studies up to July 1961. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1965 ; **59** : 186-197.
- 28 - LANCIOTTI RS, LUDWIG ML, RWAGUMA EB *et Coll* - Emergence of epidemic O'Nyong-Nyong fever in Uganda after 35-year absence genetic characterization of the virus. *Virology* 1998 ; **252** : 258-268.
- 29 - POWERS AM, BRAULT AC, TESH RB, WEAVER SC - Re-emergence of Chikungunya and O'Nyong Nyong viruses : evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol* 2000 ; **81** : 471-479.
- 30 - BLACKBURN NK, BESSELAAR TG, GIBSON G - Antigenic relationship between Chikungunya virus strains and O'Nyong Nyong virus using monoclonal antibodies. *Res Virol* 1995 ; **146** : 69-73.
- 30 - MALHERBE H, STRICKLAND-CHOLMLEY M, JACKSON AL - Sindbis virus infection in man. *S Afr Med J* 1963 ; **37** : 547-552.
- 32 - SHIRAKO Y, NIKLASSON B, DALRYMPLE JM *et Coll* - Structure of the Ockelbo virus genome and its relationship to other Sindbis viruses. *Virology* 1991 ; **182** : 753-764.
- 33 - S KOGH M, ESPMARK A - Ockelbo disease : epidemic arthritis-exanthema syndrome in Sweden caused by Sindbis-virus like agent. *Lancet* 1982 ; **i** : 795-796.
- 34 - ANDERSON CR, DOWNS WG, WATTLEY GH *et Coll* - Mayaro virus : a new human disease agent. II. Isolation from blood of patients in Trinidad, BWI. *Am J Trop Med Hyg* 1957 ; **6** : 1012-1016.
- 35 - CAUSEY OR, MAROJA OM - Mayaro virus : a new human disease agent. III. Investigation of an epidemic of acute febrile illness on the river Guama in Para, Brasil, and isolation of Mayaro virus as causative agent. *Am J Trop Med Hyg* 1957 ; **6** : 1017-1023.
- 36 - TESH RB, WATTS DM, RUSSEL KL *et Coll* - Mayaro virus disease : an emerging mosquito-borne zoonosis in tropical South America. *Clin Infect Dis* 1999 ; **28** : 67-73.
- 37 - TALARMIN A, CHANDLER LJ, KAZANJI M *et Coll* - Mayaro virus fever in French Guiana : isolation, identification and seroprevalence. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **59** : 452-456.
- 38 - PINHEIRO FP, FREITAS RB., TRAVASSOS DA ROSA JF *et Coll* - An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. *Am J Trop Med Hyg* 1981 ; **30** : 674-681.
- 39 - DOWLING PG - Epidemic polyarthritis. *Med J Aust* 1946 ; **2** : 245-246.
- 40 - FRASER JR - Epidemic polyarthritis and Ross River virus disease. *Clin Rheum Dis* 1986 ; **12** : 369-388.

- 41 - BENNETT PH - Ross River virus infection : an acute polyarthriti s caused by arbovirus. *J Rheumatol* 1983 ; **10** : 34-36.
- 42 - FRASER JRE, CUNNINGHAMAL, CLARRIS BJ *et Coll* - Cytology of synovial effusions in epidemic polyarthriti s. *Aust NZ J Med* 1981 ; **11** : 168-173.
- 43 - HAZELTON RA, HUGHES C, AASKOV JG - The inflammatory response in the synovium of a patient with Ross River arbovirus infection. *Aust NZ Med* 1985 ; **15** : 336-339.
- 44 - WESTLEY-WISE VJ, BEARD JR, SLADDEN TJ *et Coll* - Ross River virus infection on the north coast of New South Wales. *Aust NZ J Public Health* 1996 ; **20** : 87-92.
- 45 - CONDON RJ, ROUSE IL - Acute symptoms and sequelae of Ross River virus infection in South WestemAustralia : a follow-up study. *Clin Diagn Virol* 1995 ; **3** : 273-284.
- 46 - SELDEN SM, CAMERON AS - Changing epidemiology of Ross River virus disease in South Australia. *Med J Aust* 1996 ; **165** : 313-317.
- 47 - FRASER JR, CUNNINGHAM AL, MATTHEWS JD, RIGLAR A - Immune complexes and Ross River virus disease (epidemic polyarthriti s). *Rheumatol Int* 1988 ; **8** : 113-117.
- 48 - SODEN M, VASUDEVAN H, ROBERTS B *et Coll* - Detection of viral ribonucleic acid and histologic analysis of inflamed synovium in Ross River virus infection. *Arthritis Rheum* 2000 ; **43** : 365-369.
- 49 - LINN ML, AASKOV JG, SUHRBIER A - Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis. *J Gen Virol* 1996 ; **77** : 407-411.
- 50 - LINN ML, MATEO L, GARDNER J, SUHRBIER A - Alphavirus-specific cytotoxic T lymphocytes recognize a cross-reactive epitope from the capsid protein and can eliminate virus from persistently infected macrophages. *J Virol* 1998 ; **72** : 5146-5153.
- 51 - MATEO L, LA LINN M, Mc COLL SR *et Coll* - An arthrogenic alphavirus induces monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8. *Intervirology* 2000 ; **43** : 55-60.
- 52 - NASH P, HARRINGTON T - Acute Barmah Forest polyarthriti s. *Aust NZ J Med* 1991 ; **21** : 737-738.
- 53 - FLEXMAN JP, SMITH DW, MACKENZIE JS *et Coll* - A comparison of diseases caused by Ross River virus and Barmah Forest virus. *Med J Aust* 1998 ; **169** : 159-163.
- 54 - FOURIE FD, MORRISON JGL - Rheumatoid arthriti s syndrome after Chikungunya fever. *S Afr Med J* 1979 ; **56** : 130-132.
- 55 - KENNEDY AC, FLEMING J, SOLOMON L - Chikungunya viral arthropathy : a clinical description. *J Rheumatol* 1980 ; **7** : 231-236.
- 56 - BRIGHTON SW, PROZESKY OW, DE LA HARPE AL - Chikungunya virus infection : a retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983 ; **63** : 313-315.
- 57 - BRIGHTON S.W., SIMSON I.W. - A destructive arthropathy following Chikungunya virus arthritis : a possible association. *Clin Rheum* 1984 ; **3** : 253-258.
- 58 - MUYEMBE-TANFUM JJ, PEYREFITTE CN, YOGOLELO R *et Coll* - Epidémies à virus Chikungunya en 1999 et 2000 en République Démocratique du Congo. *Med Trop* 2003 ; **63** : 637.
- 59 - LAINE M, LUUKKAINEN R, JALAVA J *et Coll* - Prolonged arthritis associated with Sindbis-related (Pogosta) virus infection. *Rheumatology* 2002 ; **41** : 829-830.
- 60 - NIKLASSON B, ESPMARK A - Ockelbo disease : arthralgia 3-4 years after infection with Sindbis virus related agent. *Lancet* 1986 ; **i** : 1039-1040.
- 61 - VERSHINSKII BV, L'VOV DK, SKVORTSOVA TM *et Coll* - Karelian fever : a new nosological form of arbovirus etiology (togaviridae, alphavirus, Sindbis complex). *Tr Inst Im Pastera* 1983 ; **60** : 31-35.
- 62 - HEISE MT, SIMPSON DA, JOHNSTON RE - Sindbis-group alphavirus replication in periosteum and endosteum of long bones in adult mice. *J Virol* 2000 ; **74** : 9294-9299.
- 63 - SELLNER L - A single-tube nested RT-PCR for the detection of Ross River virus. *Methods Mol Biol* 1998 ; **92** : 145-152.
- 64 - HASEBE F, PARQUET MC, PANDEY BD *et Coll* - Combined detection and genotyping of Chikungunya virus by a specific reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 2002 ; **67** : 370-374.
- 65 - JEANDEL P, ROUX H - Epidémiologie des affections rhumatologiques en Afrique subsaharienne. *Rev Rhum* 2002 ; **69** : 1-13.