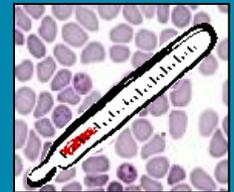


Chikungunya

Pr Fabrice SIMON

Service de pathologie infectieuse et tropicale
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
13013 Marseille – France



simon-f@wanadoo.fr

Chikungunya, la double maladie

- **Arbovirose**
 - Aiguë
 - Épidémique
 - Liée à l'expansion des vecteurs *Aedes*
 - Médiatique

- **Alphavirose**
 - Rhumatisante
 - Chronicisation
 - « Endémie post-épidémique »
 - Sous-estimée



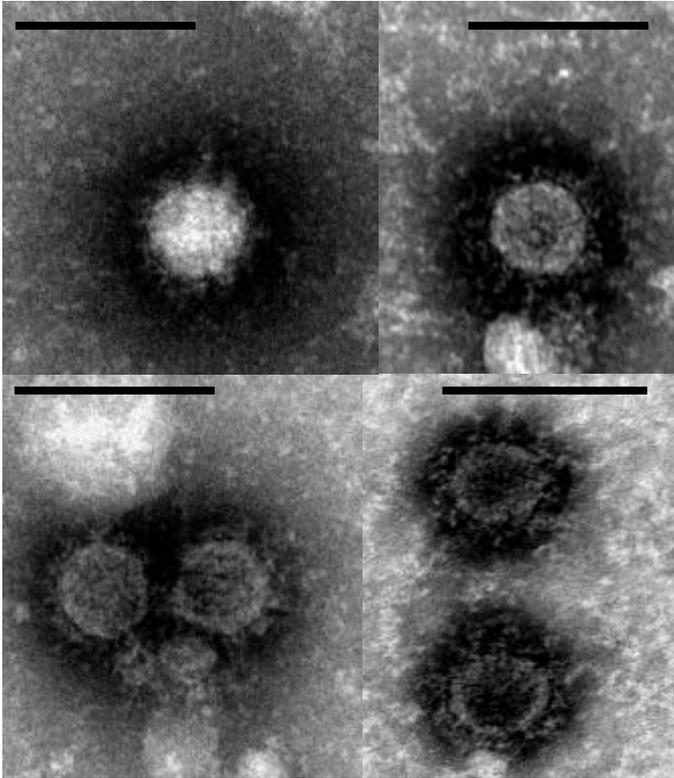
Chikungunya, premières descriptions cliniques

- 1954, Tanzanie
 - En Makonde : “qui marche courbé”
 - Fièvre et arthralgies intenses au stade aigu, classiquement persistantes pendant plusieurs mois, selon les petites séries de cas rapportées en Afrique du Sud à la fin des années 1970
- ➔ une infection “bénigne”...



Virus chikungunya (CHIKV)

RNA
Alphavirus
Togaviridae



3 linéages

West Africa

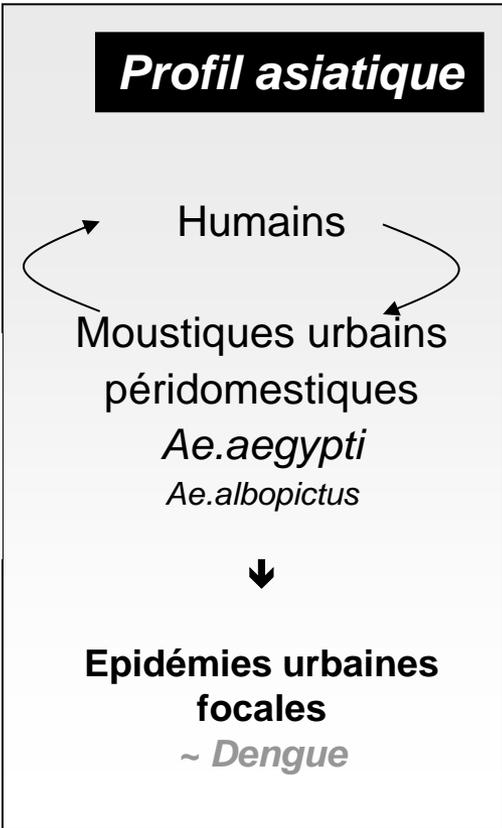
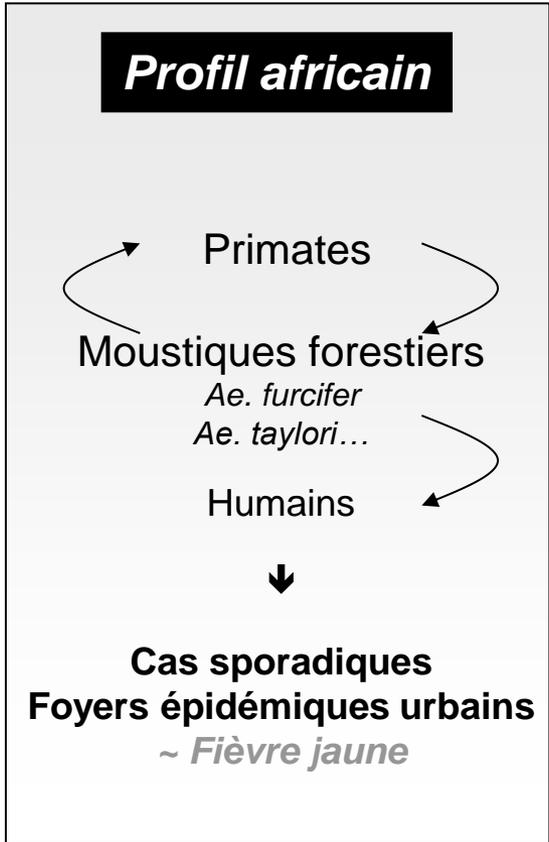
East-Central-South Africa (ECSA)

Asia

1954



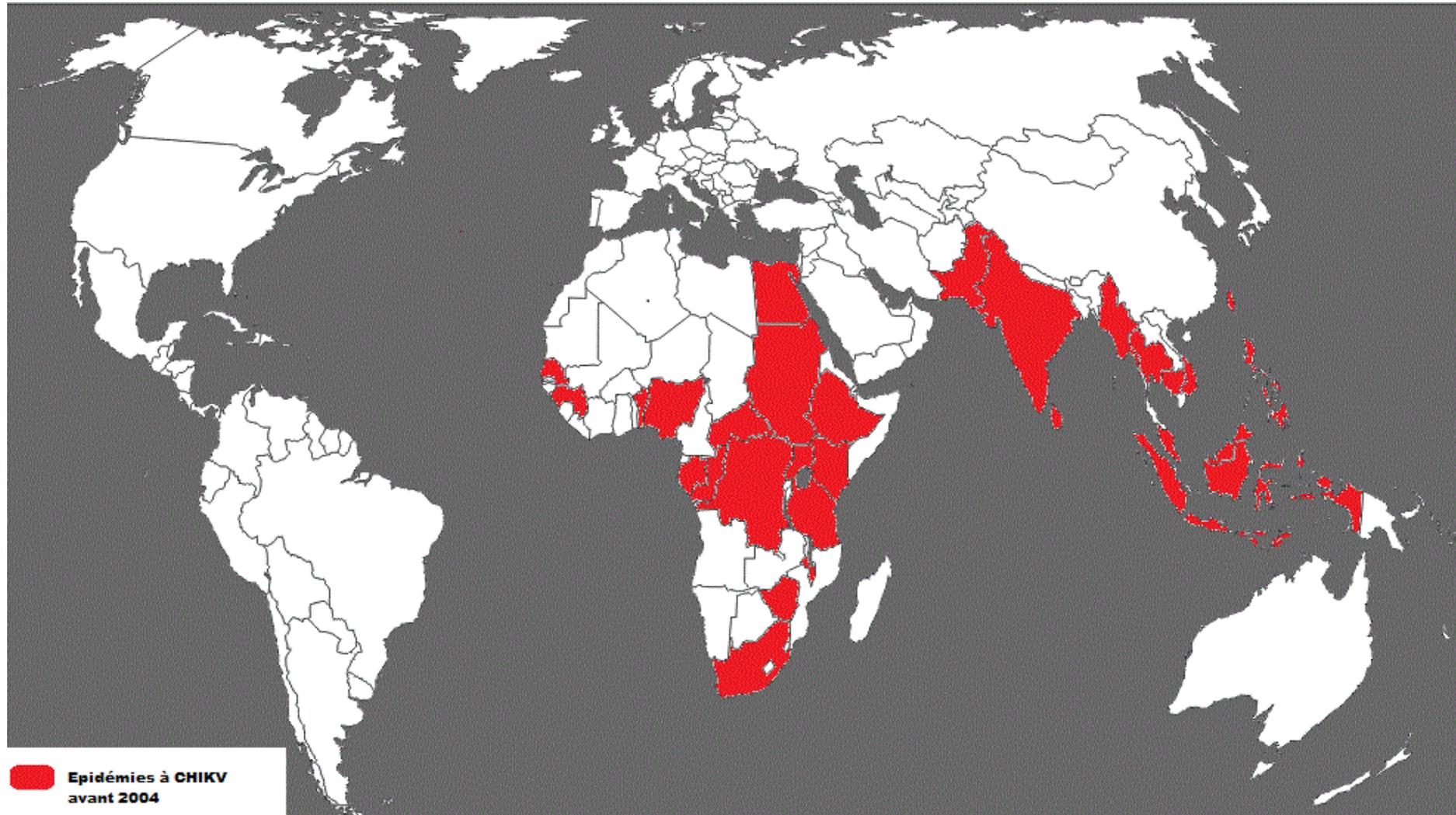
2000



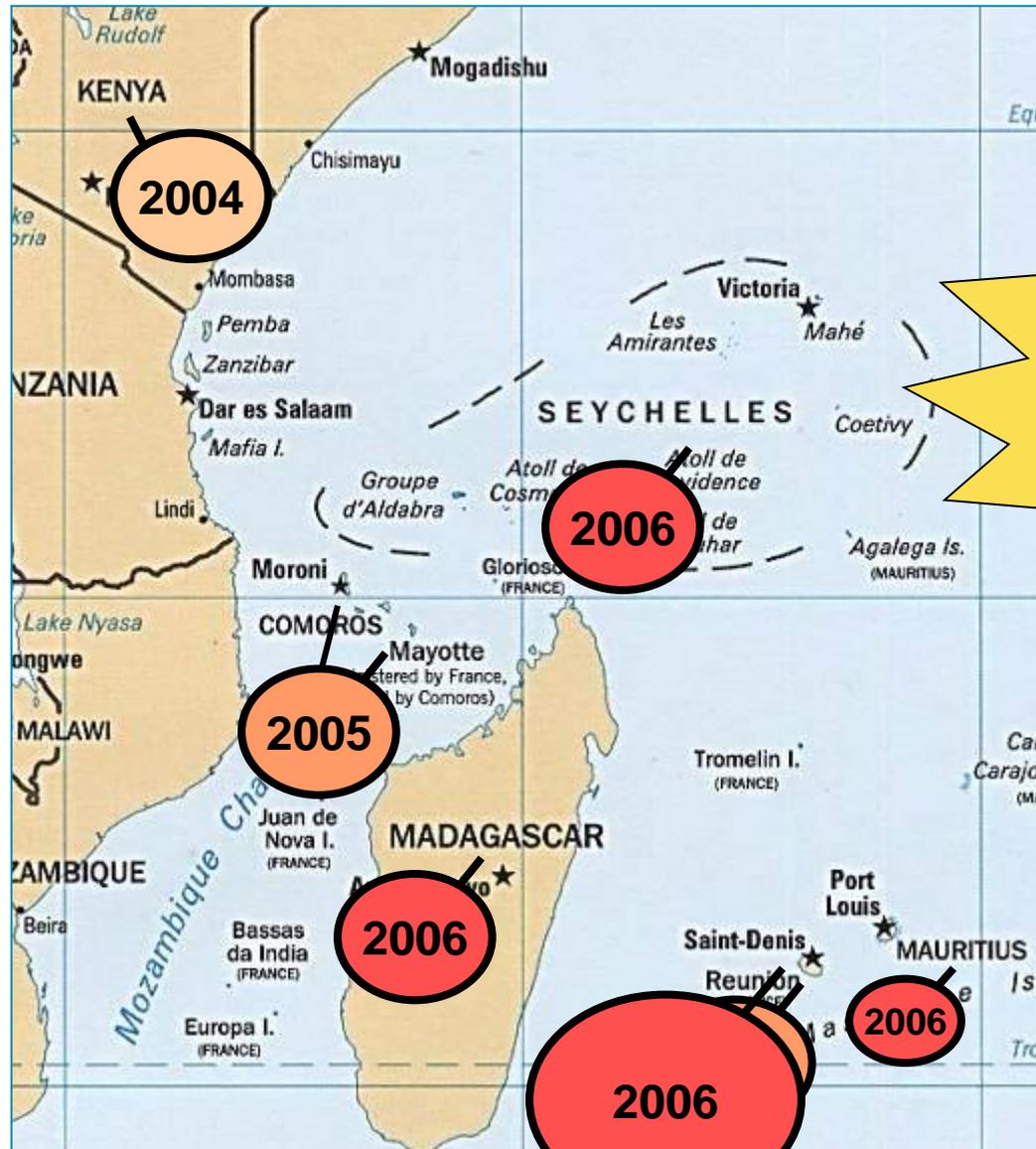
Alternance d'épidémies limitées et de quiescence



Chikungunya 1954-2004, environ un million de cas



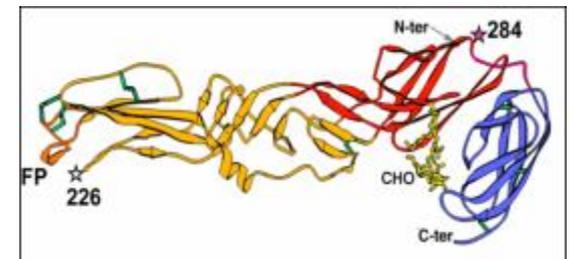
Épidémie de Chikungunya, Océan Indien, 2004-2006



Emergence

Épidémie de 2006 sur l'île de la Réunion, pourquoi ?

- ***Population naïve pour le CHIKV***
- ***Colonisation par Aedes albopictus***
- ***2006 : mutation A226V d'une souche ECSA-CHIKV +++***
 - Potentialisation significative de la réplication et transmission du virus par *Ae. albopictus*

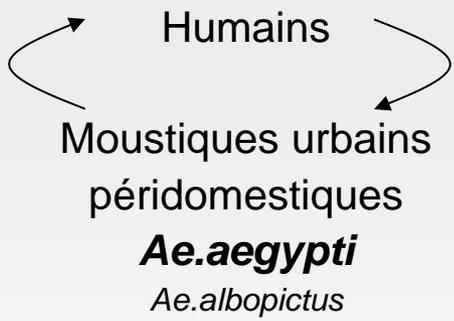


1954

Profil africain



Profil asiatique



2004

Cas sporadiques
Foyers épidémiques
urbains
~ *Fièvre jaune*



Epidémies urbaines
focales
~ *Dengue*

2006

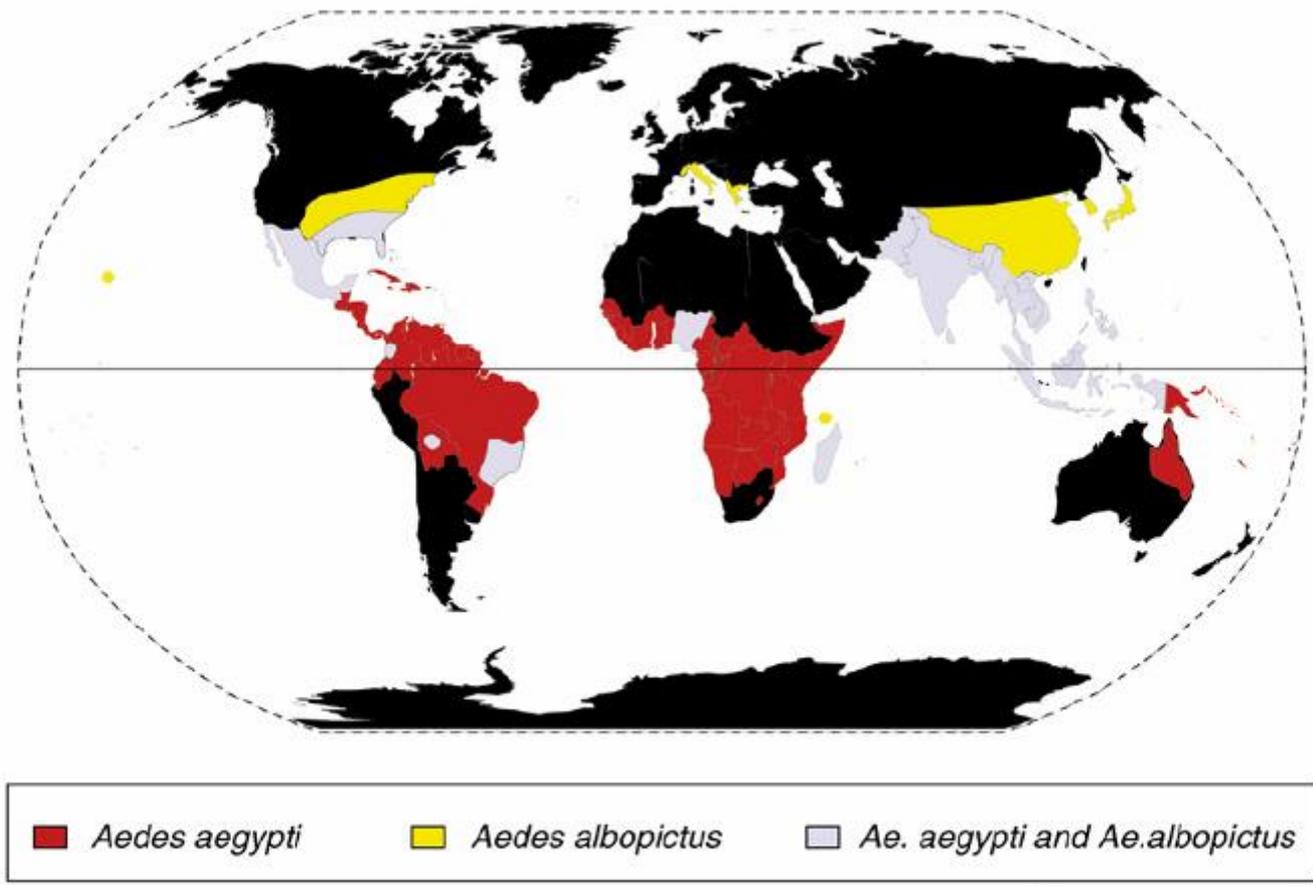


2011

Epidémies urbaines massives



Expansion globale des *Aedes* → globalisation du risque CHIK



TRENDS in Microbiology

Chevillon C. et al. Trends Microbiol 2008; 16: 80-88



Emergence du chikungunya, la mauvaise addition

Voyageur virémique à CHIKV

+

*Zone colonisée par Aedes
(Ae. aegypti, Ae. albopictus)*

+

Période active des Aedes

+

Population susceptible

Village mondial, vols internationaux

+

*Augmentation du territoire
des Aedes dans le monde*

+

*Risque plus élevé si même saison et en
zone urbaine*

+

Pas de protection croisée avec DEN

Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region

Lancet 2007; 370: 1840-46

G Rezza*, L Nicoletti*, R Angelini, R Romi, A C Finarelli, M Panning, P Cordioli, C Fortuna, S Boros, F Magurano, G Silvi, P Angelini, M Dottori, M G Ciufolini, G C Majori, A Cassone, for the CHIKV study group†

Août 2007

Province de Ravenne:

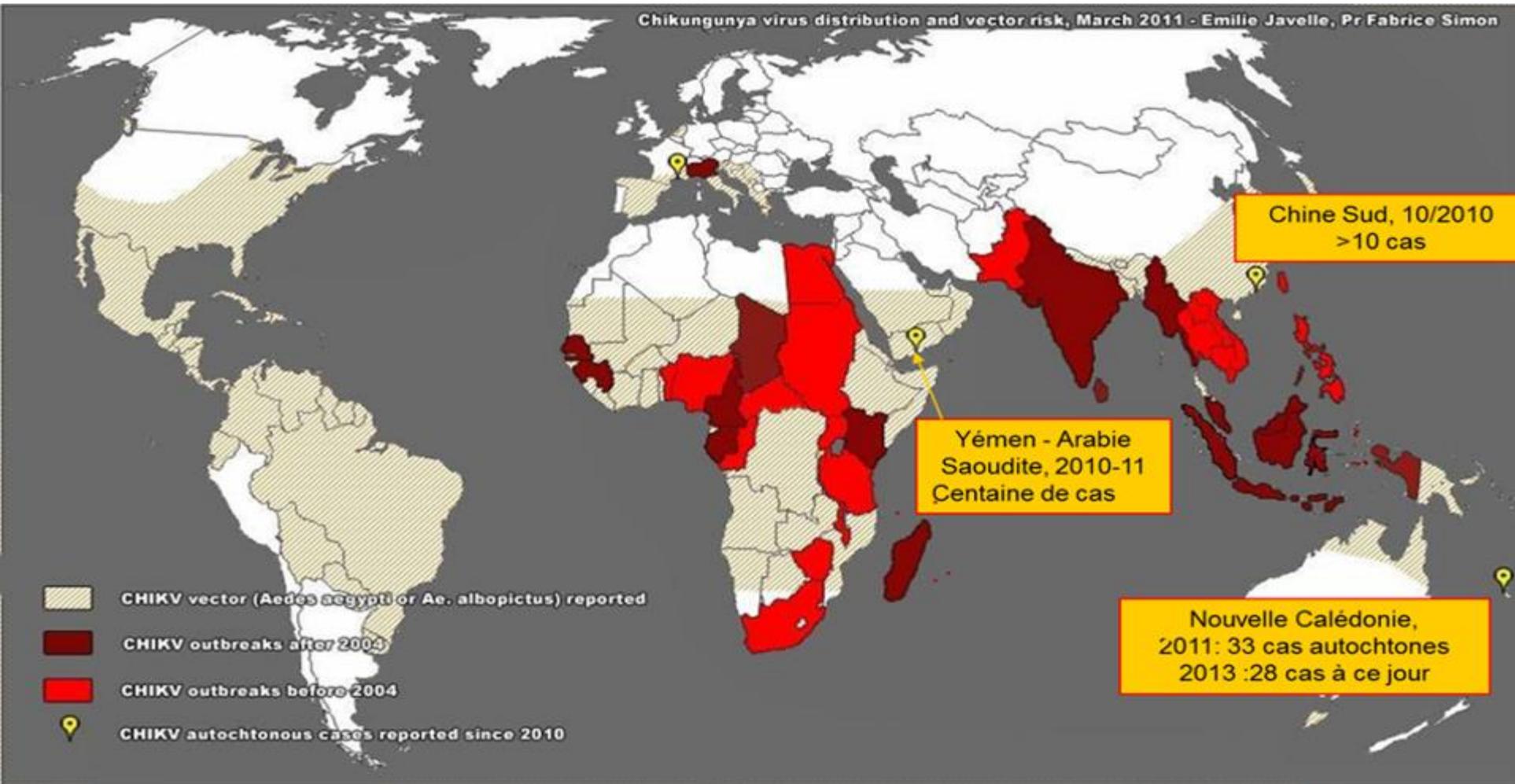
Nombre inhabituel de cas de fièvres inexplicées dans les villages de Castiglione di Cervia et Castiglione di Ravenna

Sérologie + PCR : Chikungunya.

CHIKV détectés par PCR dans des *Aedes albopictus* locaux

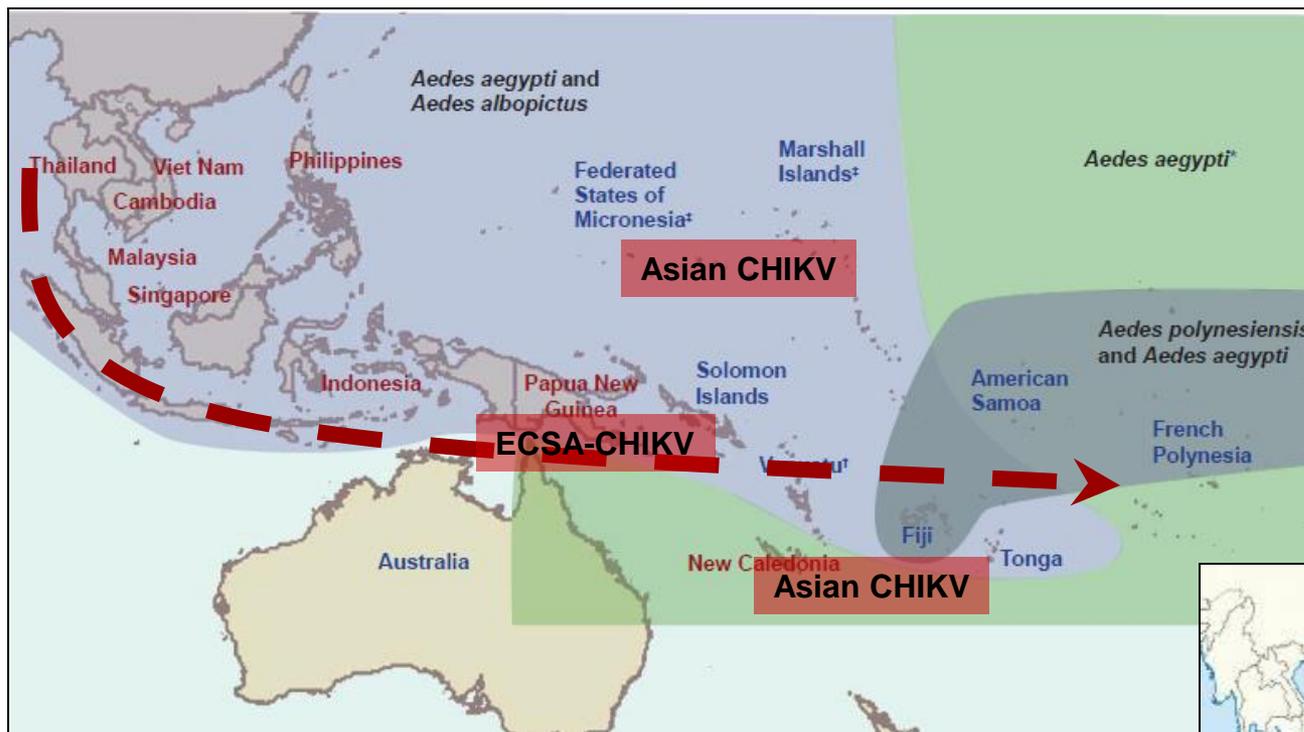


Chikungunya 2005-2013, 2-6 millions de cas



Menace forte sur les Amériques, l'Océanie et l'Europe du sud

Expansion progressive vers l'Océanie, 2012

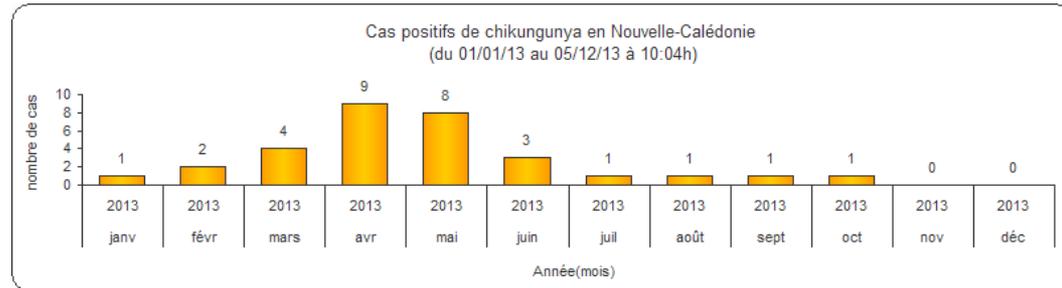
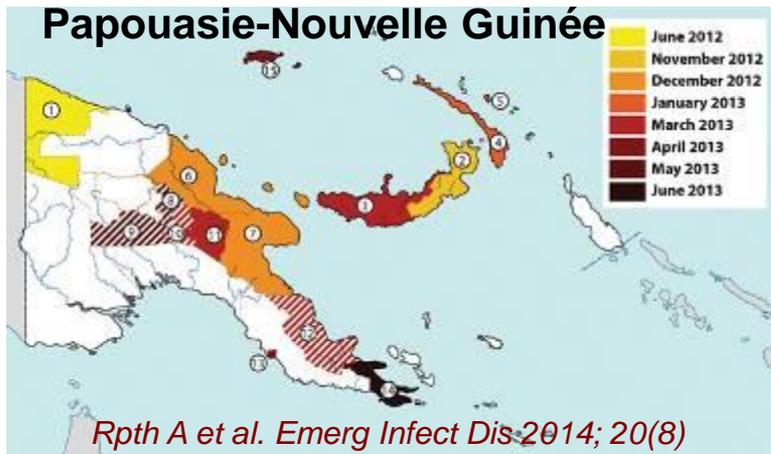


WPSAR 2013; 4(2):1-3



Rpth A et al. Emerg Infect Dis 2014; 20(8)

Diffusion multifocale en Océanie, 2012-2015



<http://www.dass.gouv.nc/>

Tonga

Épidémie en 04/14; export de 12 cas vers la Nouvelle-Zélande

Samoa américaines

09/09/14 : 770 cas

Samoa

01/09/14 : 433 cas depuis 07/14

Tokelau

10/09/14 : 164 cas suspects depuis 12/07/14

<http://www.nathnac.org/>

Épidémie actuelle en Polynésie Française

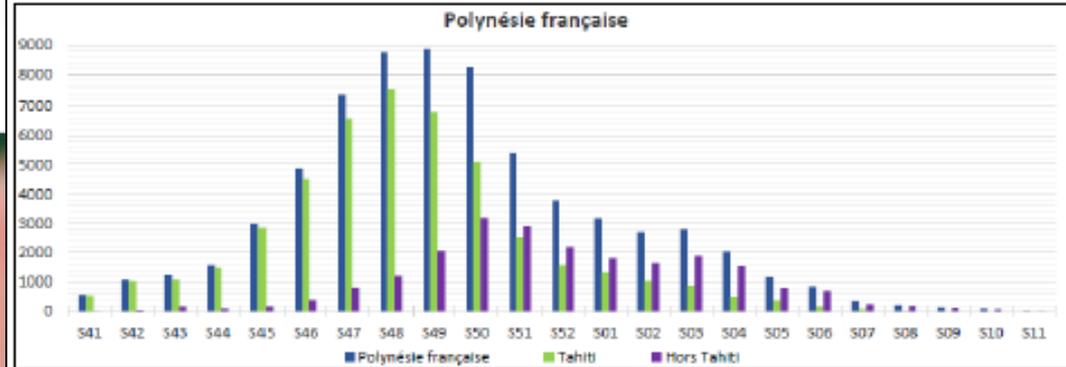
L'ACTUALITE DU GOUVERNEMENT DE LA POLYNESIE FRANCAISE

Premiers cas de chikungunya identifiés à Tahiti

Publication : 10 octobre 2014



Figure 1 : Estimation du nombre de cas de chikungunya ayant consulté, par semaine et par île/archipel, 2014 -2015



Source : Bulletin de Surveillance Sanitaire en Polynésie française

... en 6 mois

Situation au 18/03/2015 : fin d'épidémie déclarée

≈ 69 000 cas suspects (> 25% de la population)

La majorité à Tahiti & Moorea
Autres îles et archipels atteints

>20 décès (> 65 ans)

Emergence à Saint-Martin, Caraïbes, octobre 2013

www.thelancet.com Vol 383 February 8, 2014

Chikungunya—coming to America



See [Correspondence](#) page 514

First reported in the early 1950s in the Makonde Plateau, straddling the border of Tanzania and Mozambique, the chikungunya virus is similar to dengue, both in symptoms and transmission; the virus is spread by mosquitoes. The primary vector has been thought to be the *Aedes aegypti* mosquito, but a related species, *A albopictus*, has also emerged as a potent player in the spread of this disease.

A letter in today's *Lancet* highlights the frightening capacity of genetic mutation in the propagation of specific viral variants. In this context, independent evolutionary adaptations in the two species of *Aedes* mosquitoes might also contribute to the differential spread of distinct chikungunya viral genotypes, including the east, central, and South African lineage and several Asian strains.

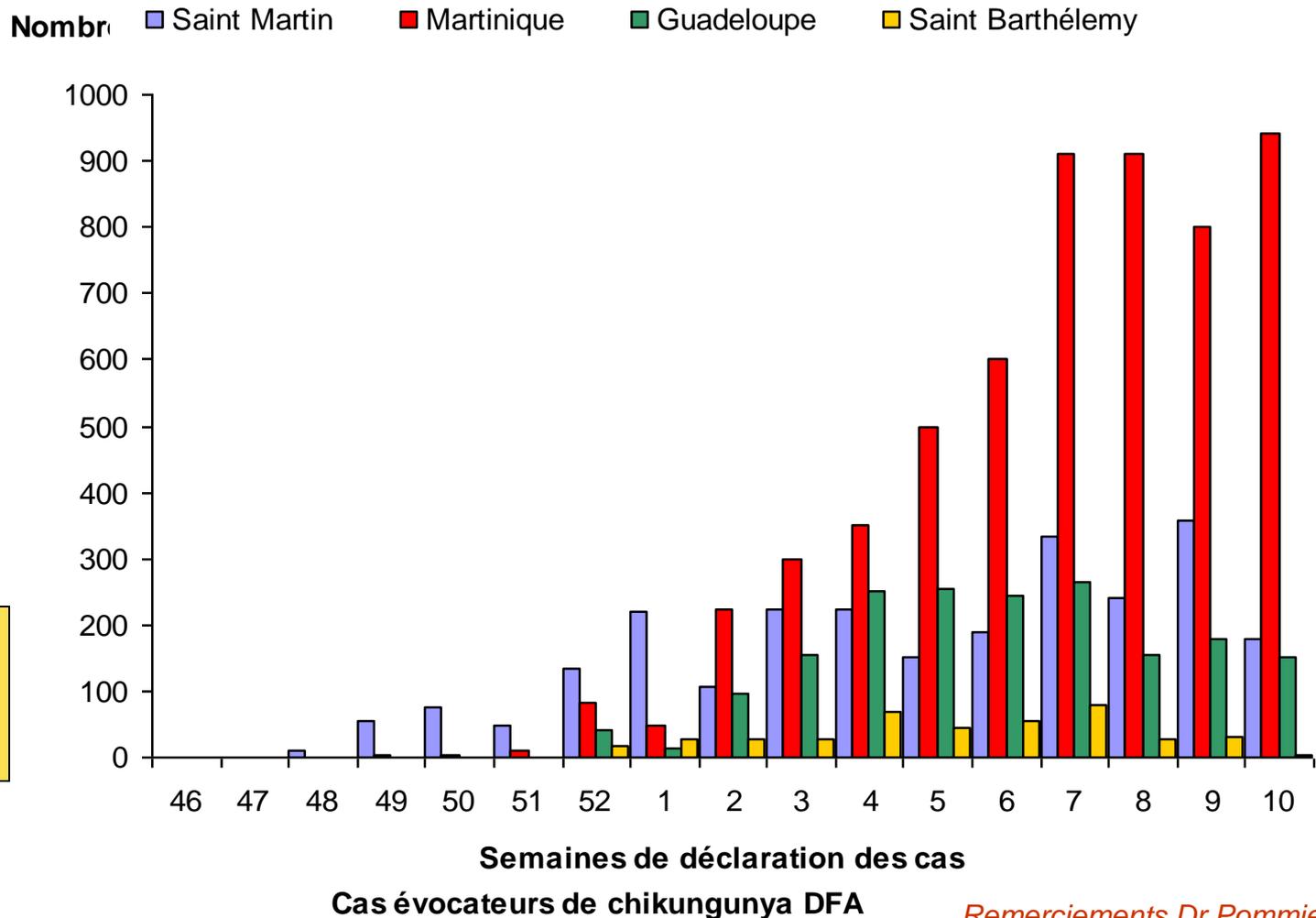
Once confined mainly to sub-Saharan Africa, southern Asia, and the Indian subcontinent, reported cases of autochthonous (locally originating) chikungunya have occurred in Europe—eg, Italy in 2007—Saint Martin in December, 2013, and, as of Jan 21, 2014, other French West Indies islands and the neighbouring British

Virgin Islands. Importantly, these most recent cases in the Caribbean are the first known appearance of autochthonous chikungunya in the Americas—a major possible public health threat in the making.

Several factors amplify the potential for the spread of chikungunya. The Caribbean islands are a popular travel destination for Europeans and North Americans, which opens new channels for intercontinental transmission. The region currently lacks adequate surveillance and virological testing infrastructure, which could hinder efforts to contain the virus. Containment, however, will be a much larger issue since global warming patterns are changing the migration pattern of *A aegypti* (responsible for the present Caribbean outbreak). Warmer climates in North America will translate into more mosquitoes and more opportunity for autochthonous outbreaks.

With no approved vaccine or antiviral treatment, millions are at risk. Chikungunya can no longer be considered an exotic disease from the tropics—it's ready to be a household name. ■ [The Lancet](#)

Asian CHIKV & *Ae. aegypti* → l'épidémie débute aux Antilles

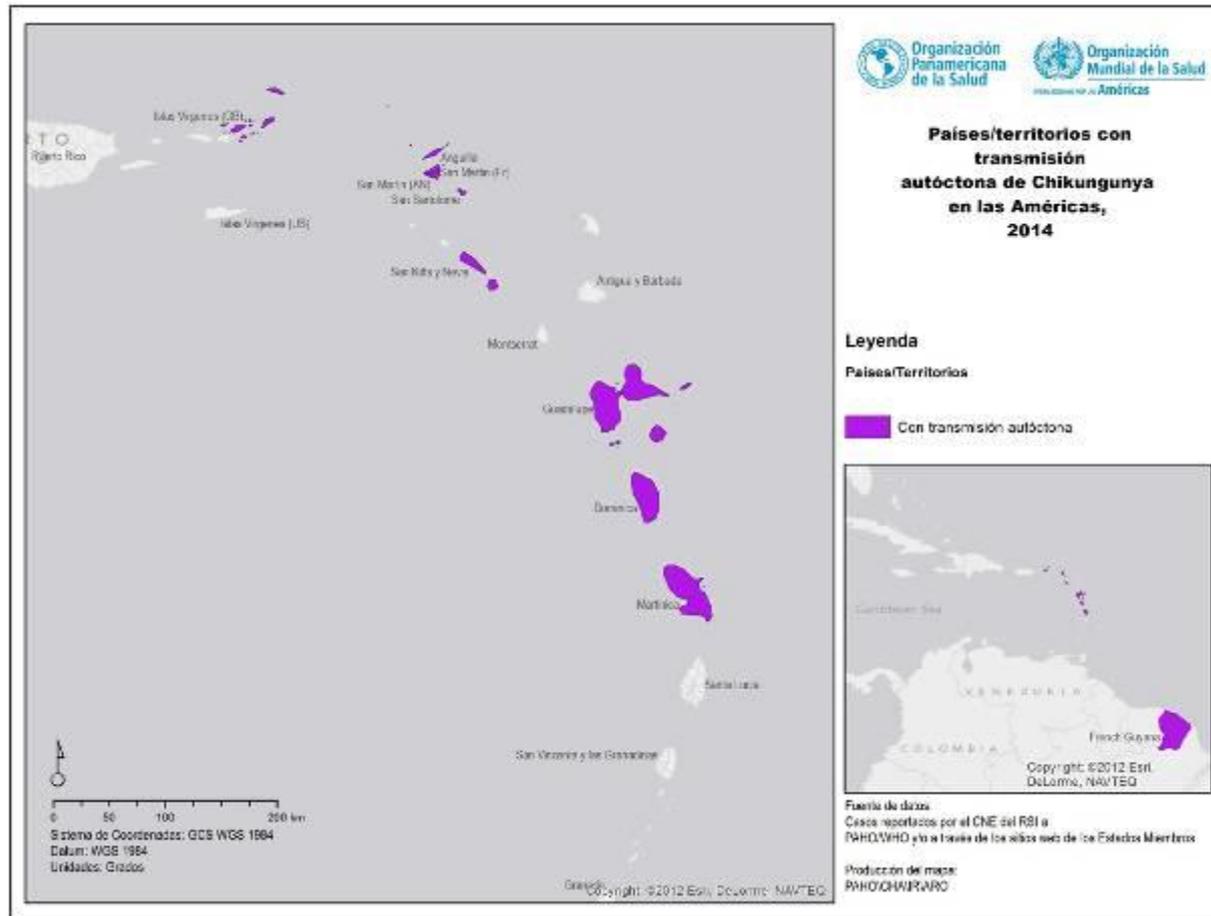


+ Guyane
Kourou
02/2014

Remerciements Dr Pommier de Santi



Diffusion régionale aux Caraïbes, mars 2014



En date du 14/03/2014

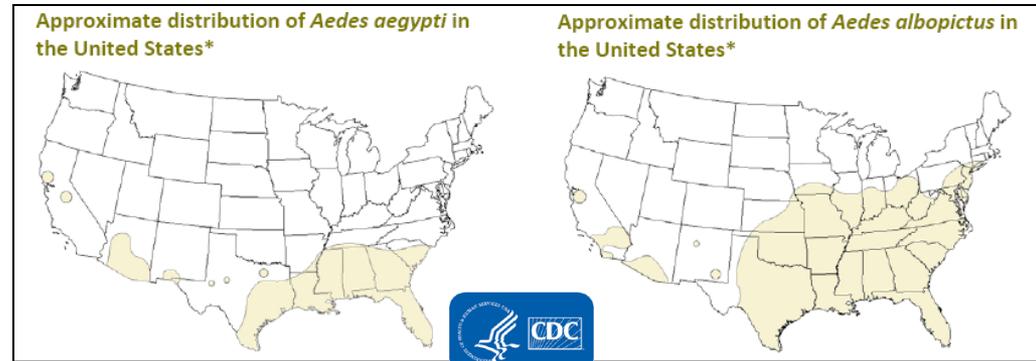
➔ 10 450 cas suspects

➔ 2818 cas probables ou confirmés

➔ 4 décès

Source PAHO

L'appréhension légitime des États-Unis



**Cas importés « classiques »
USA, 1995-2009**

105 cas de CHIK

57% d'Inde, 12% virémiques

Gibney KB et al. Clin Infect Dis. 2011;52:e121-6.

+ Cas importés des Caraïbes



Press Release

CDC Newsroom

For Immediate Release: Thursday, July 17, 2014

Contact: [CDC Media Relations](#)
(404) 639-3286

First Chikungunya case acquired in the United States reported in Florida

07/2014
Émergence
aux USA

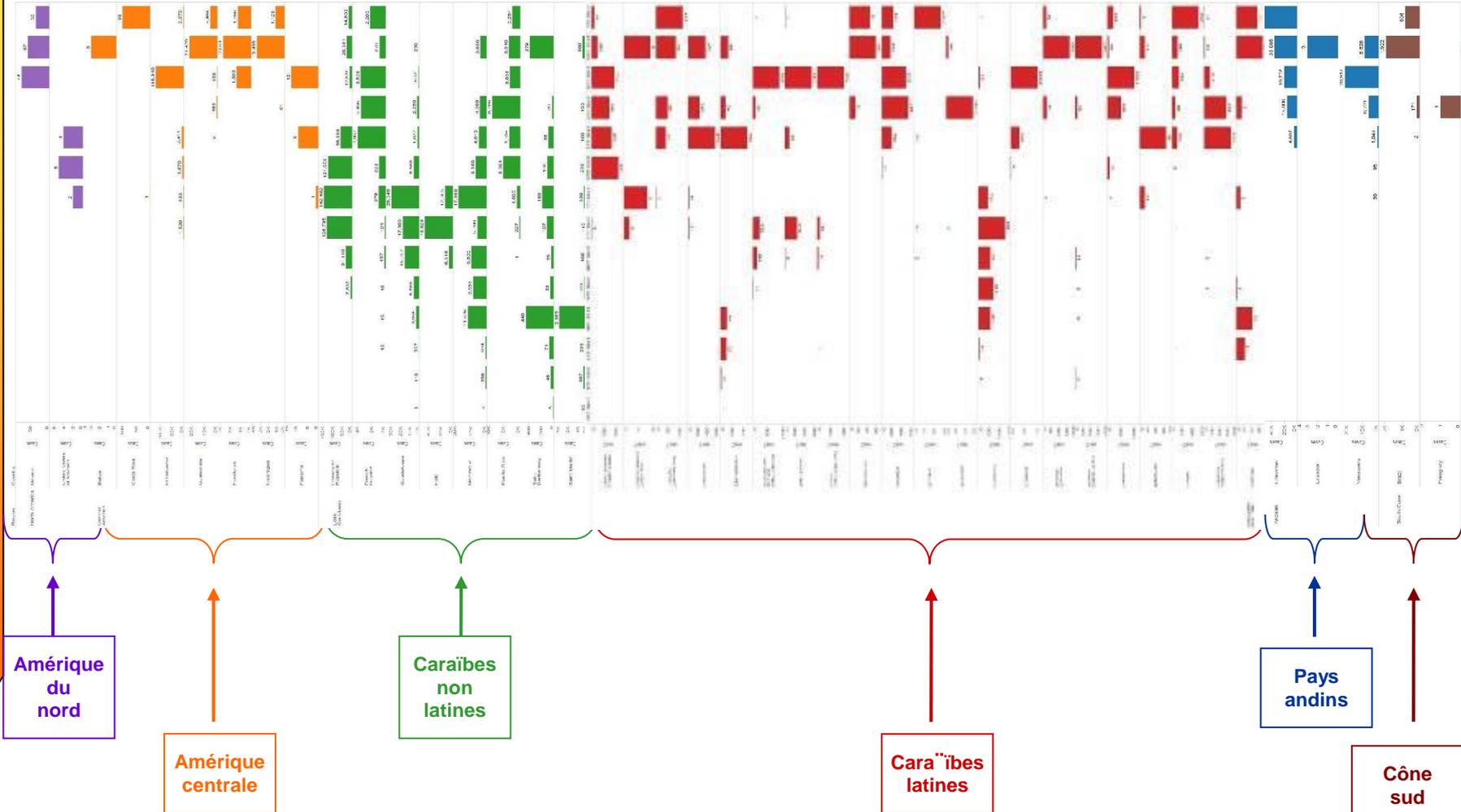


La diffusion épidémique aux Amériques, 10/2013 - ...

Mois

10/2013

10/2014



Amérique du nord

Amérique centrale

Caraïbes non latines

Caraïbes latines

Pays andins

Côte sud



Diffusion multifocale aux Amériques, au 13 mars 2015



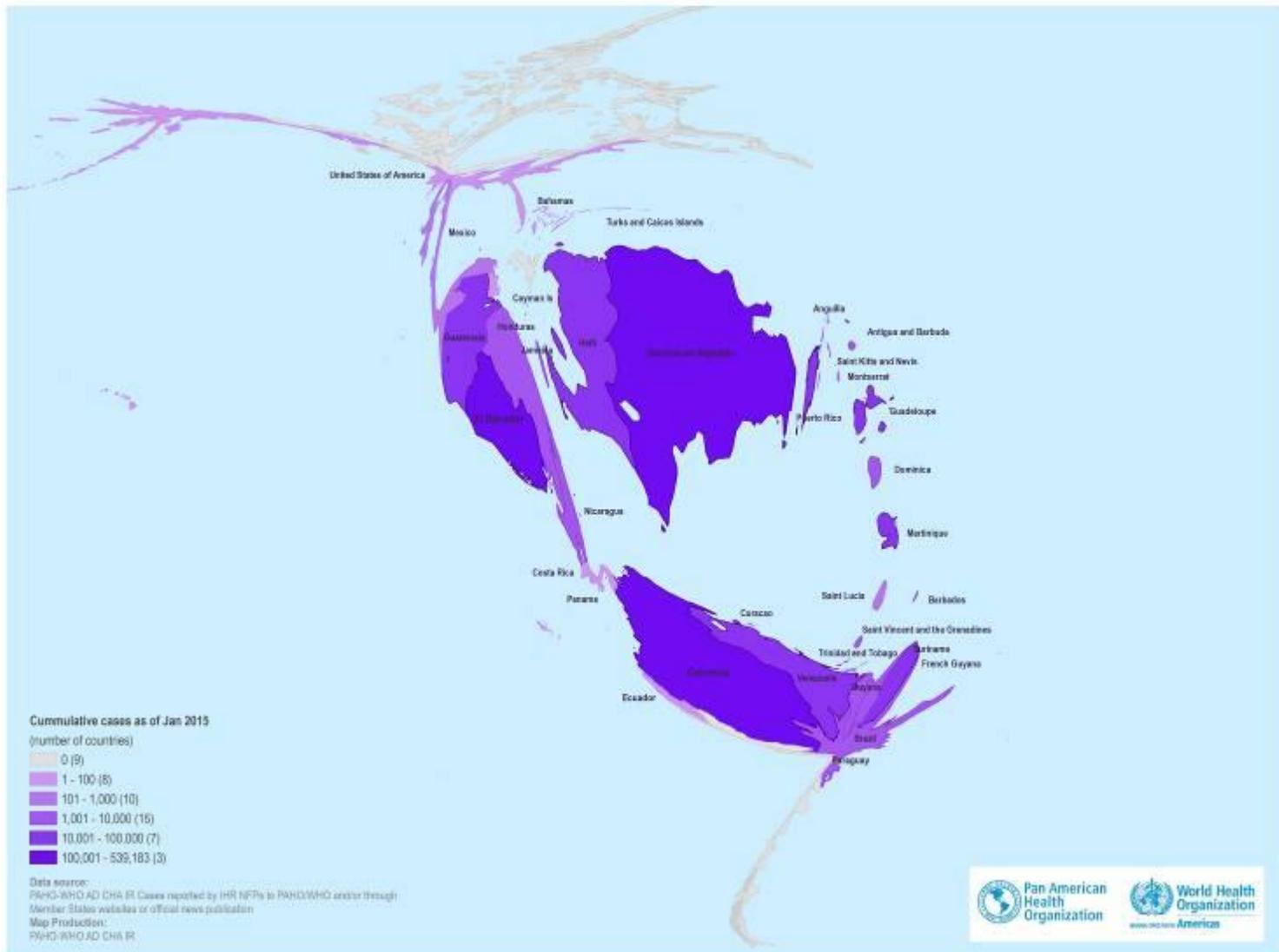
➔ 1 253 184 cas suspects

➔ 25 400 cas probables ou confirmés

➔ 183 décès

Source PAHO

Incidence cumulée aux Amériques, 01/2015



Source PAHO



Un rhumatisme émergent chez les voyageurs

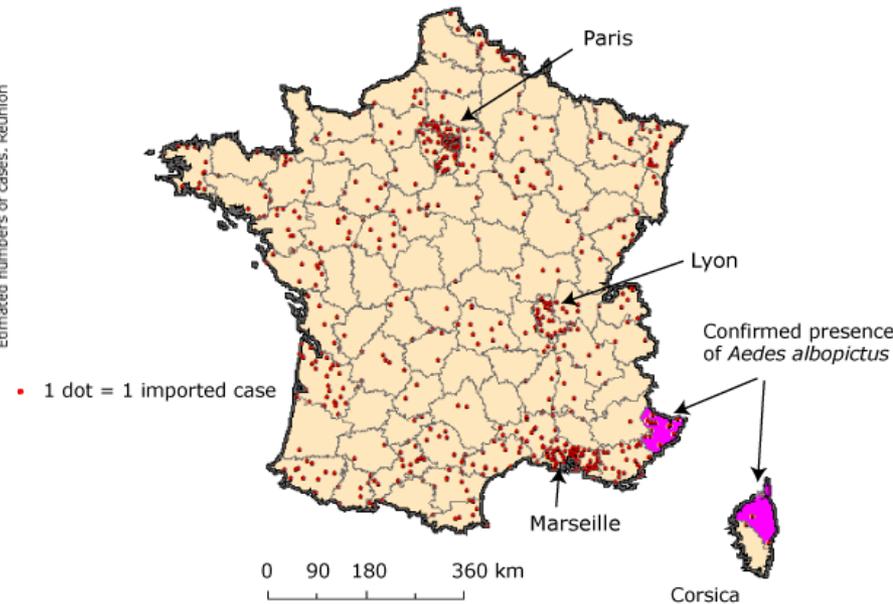
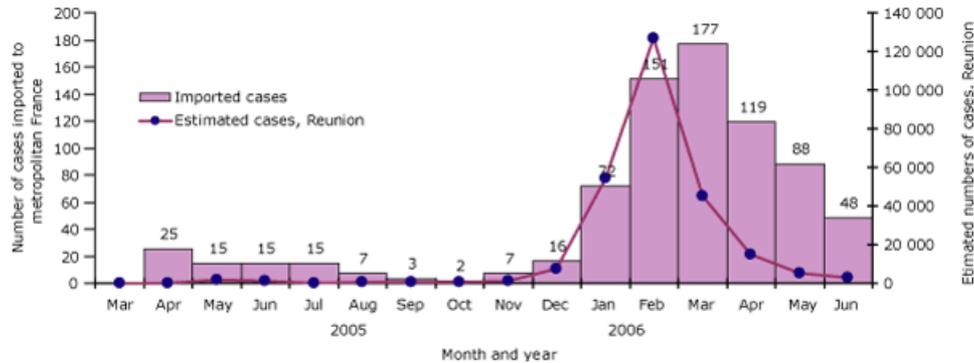


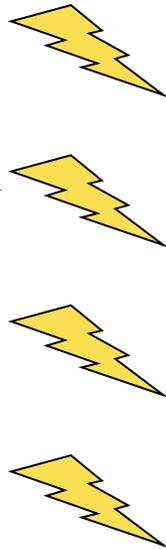
Table 11.3 Etiologies of travel-acquired rheumatism.

| | Acute rheumatism | Chronic rheumatism |
|--|------------------|--------------------|
| Disseminated gonococcal infection | + | |
| Reiter's syndrome | + | + |
| Sexually acquired: <i>Chlamydiae trachomatis</i> , HIV | | |
| Enterically acquired: <i>Yersinia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , etc. | | |
| Alphaviruses | + | + |
| Chikungunya, O Nyong Nyong, Sindbis group, Ross River, Mayaro, Barmah forest, Semliki | | |
| Helminth-related rheumatism Taeniasis, hookworm, filariasis, strongyloidiasis, anisakiasis, etc. | | + |

Krastinova et coll. *Euro Surveill.* 2006;11(34):pii=3030.
 Simon F et coll. *Tropical Diseases in travellers.* 1st edition.



Les défis immédiats de l'émergence du chikungunya



Connaissance de la maladie

Formation des soignants

Gestion des malades

Organisation des soins

Communication

Recherche

Prévention

...

« Quelques » questions cliniques et scientifiques

Phase aiguë

prise en charge des formes simples

marqueurs pronostiques

prévention des formes graves

IgIV ? traitement antiviral ?

Phase persistante

évolution à long terme

prise en charge spécialisée précoce

*classification clinique,
approche psycho-sociale*

traitement des rhumatismes graves

*détection précoce
stratégie thérapeutique*

Le virus

Aspects génétiques

*mutations adaptatives
différences entre linéages*

tropisme cellulaire

sanctuaires viraux ?

La réponse immunitaire

mécanismes de la chronicité

*immunité naturelle
immunité acquise*

immunisation vaccinale

« Quelques » questions cliniques et scientifiques

Phase aiguë

prise en charge des formes simples

Séries cliniques

Études prospectives

Avis d'experts

Recommandations

traitement des rhumatismes graves

détection précoce

stratégie thérapeutique

Le virus

Données humaines

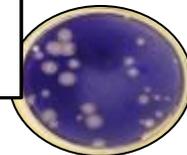
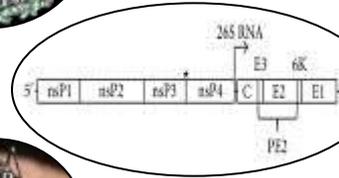
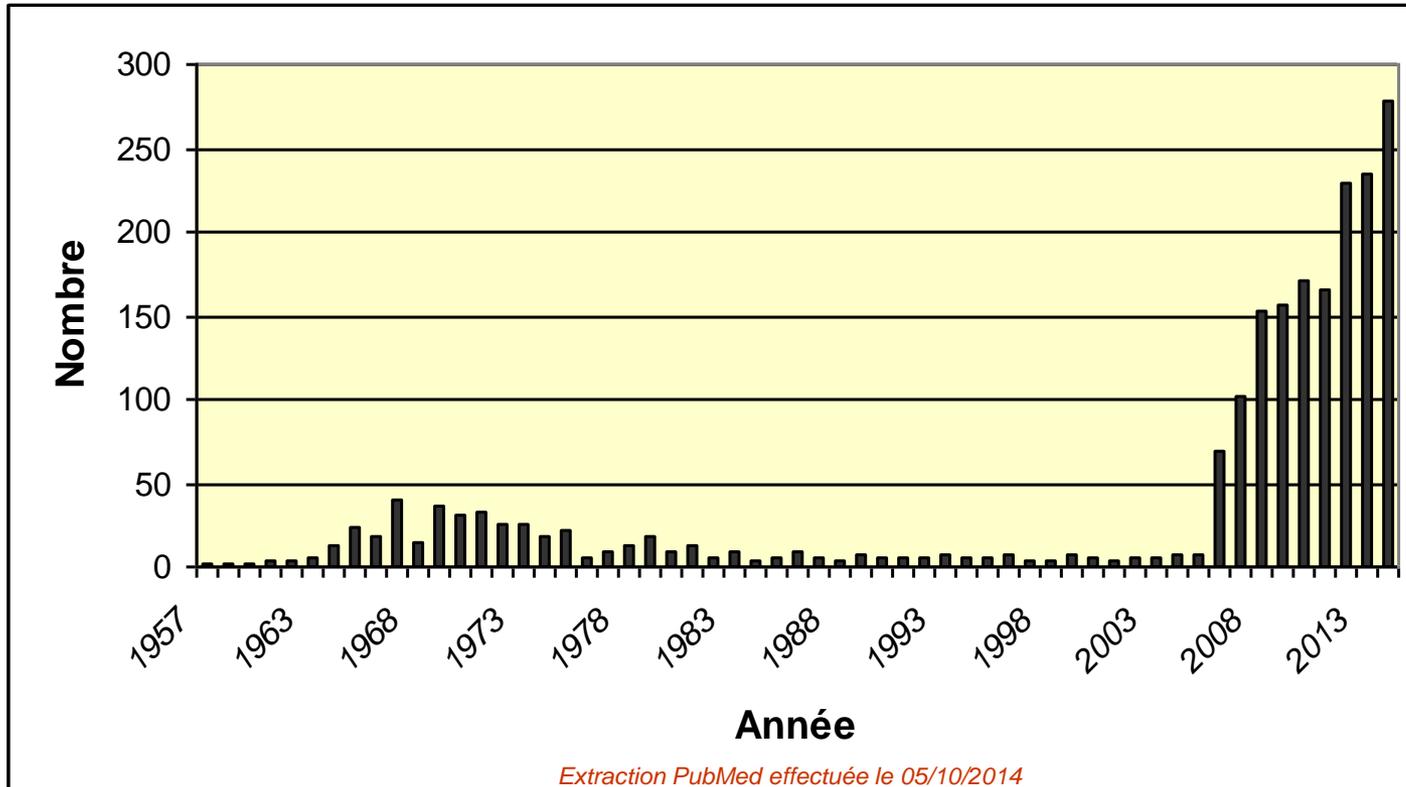
Expérimentations in vitro

Modèles animaux

immunisation vaccinale

2004-2015, l'explosion scientifique

Publications annuelles « chikungunya » indexées sur PubMed



Saisine de la DGS du 07/07/2014

- ***Demande de recommandations nationales de prise en charge des formes aiguës et chroniques du chikungunya, notamment rhumatismales***
- ***Adressée à la SPILF***
 - Pr F. SIMON (coordinateur) & Dr E. JAVELLE (chargée de projet), infectiologues, hôpital d'instruction des armées Laveran, Marseille
 - Partenariat avec la SFR, la SOFMER, le CNGE, le CNR arboviroses
- ***Livraison en novembre 2014***

**Recommandations nationales
sur la prise en charge du chikungunya
(Formes aiguës, formes persistantes)**

Novembre 2014

Réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé du 18/07/2014

Accessibles sur www.infectiologie.com



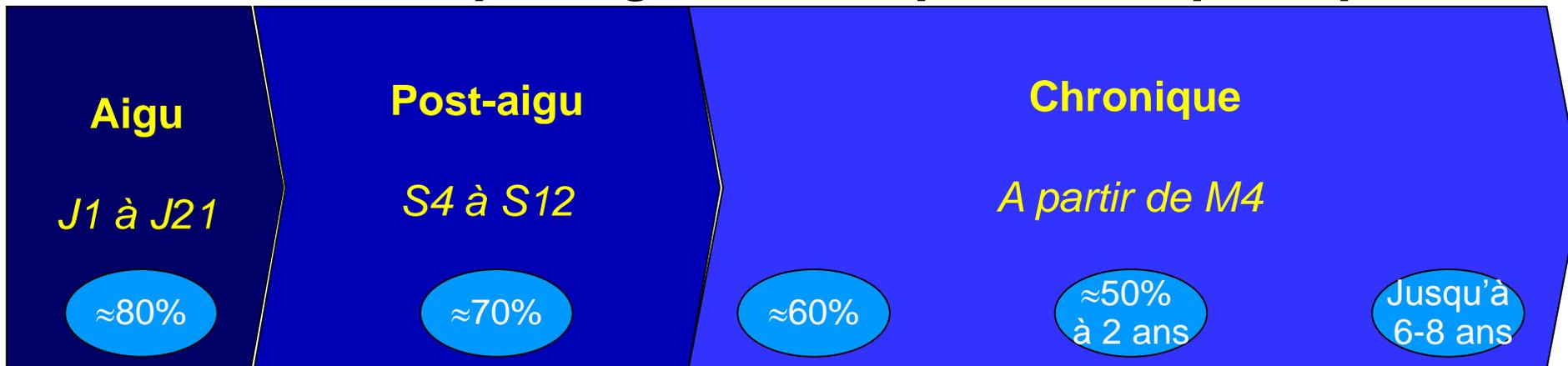
Experts du groupe de travail

| Société savante/institution | Membre | Fonction | Groupe de travail | Groupe de lecture |
|--|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| Infectiologie, SPILF <i>Présidente : Pr France ROBLLOT</i>  | Pr Fabrice SIMON HIA Laveran - Marseille | Chef de projet | • | |
| | Dr Emilie JAVELLE HIA Laveran - Marseille | Chargée de projet | • | |
| | Pr Eric CAUMES CHU Pitié-Salpêtrière, Paris | Expert | | • |
| | Pr Denis MALVY CHU Pellegrin, Bordeaux | Expert | • | |
| | Pr André CABIE CHU Fort-de-France | Expert | • | |
| | Pr Bruno HOEN CHU Pointe-à-Pitre | Expert | | • |
| Rhumatologie, SFR <i>Président : Pr Daniel WENDLING</i>  | Dr Félix DJOSSOU CH Cayenne, Guyane | Expert | | • |
| | Pr Daniel WENDLING CHU Besançon | Expert | | • |
| | Pr Bernard COMBE CHU Montpellier | Expert | • | |
| | Pr Thierry SCHAEVERBEKE CHU Pellegrin, Bordeaux | Expert | | • |
| | Dr Eric BOUQUILLARD CHU Saint-Pierre, Réunion | Expert | • | |
| Médecine physique & réadaptation, SOFMER <i>Président : Pr Gilles RODE</i>  | Dr Frédérique GANDJBAKHCH CHU Pitié Salpêtrière | Expert | • | |
| | Dr Patrick RENE-CORAIL CHU Fort-de-France | Expert | • | |
| | Dr Odile TROISGROS CHU Fort-de-France | Expert | • | |
| Médecine générale, CNGE <i>Président : Pr Vincent RENARD</i>  | Pr Serge POIRAUDEAU CHU Cochin, Paris | Expert | | • |
| | Dr Franciane GANE-TROPLENT DUMG, Pointe-à-Pitre | Expert | • | |
| | Dr Anne CRIQUET-HAYOT DUMG, Fort-de-France | Expert | • | |
| | Dr Philippe CARRERE DUMG, Pointe-à-Pitre | Expert | | • |
| | Dr Patrick GAILLARD DUMG, Saint-Paul, Réunion | Expert | | • |
| InVS - CNR Arboviroses  | Dr Gaétan GENTILE DUMG, Marseille | Expert | | • |
| Dr Isabelle LEPARC-GOFFART IRBA-HIA Laveran, Marseille | Expert | • | | |

Aucun conflit d'intérêt majeur en lien avec les recommandations déclaré par les experts

Définition de trois stades cliniques

- **Différences : pathogénie, clinique & thérapeutique**



Virémie
5-7 j

Persistance multifocale de l'inflammation articulaire, source de troubles musculo-squelettiques divers (TMS)

Possible rare évolution vers un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC)

Stade aigu (J0-J21) : présentation typique

- **5-12% de cas asymptomatiques**
- **Fièvre (90-96%)**
 - Durée: 2-3 jours
- **Arthralgies/arthrites (95-100%)**
- **Rash (40-75%)**
 - Maculo-papuleux prurigineux
- **Polyadénopathie**
 - Souche asiatique
 - Cervicales +++
 - Parfois centimétriques

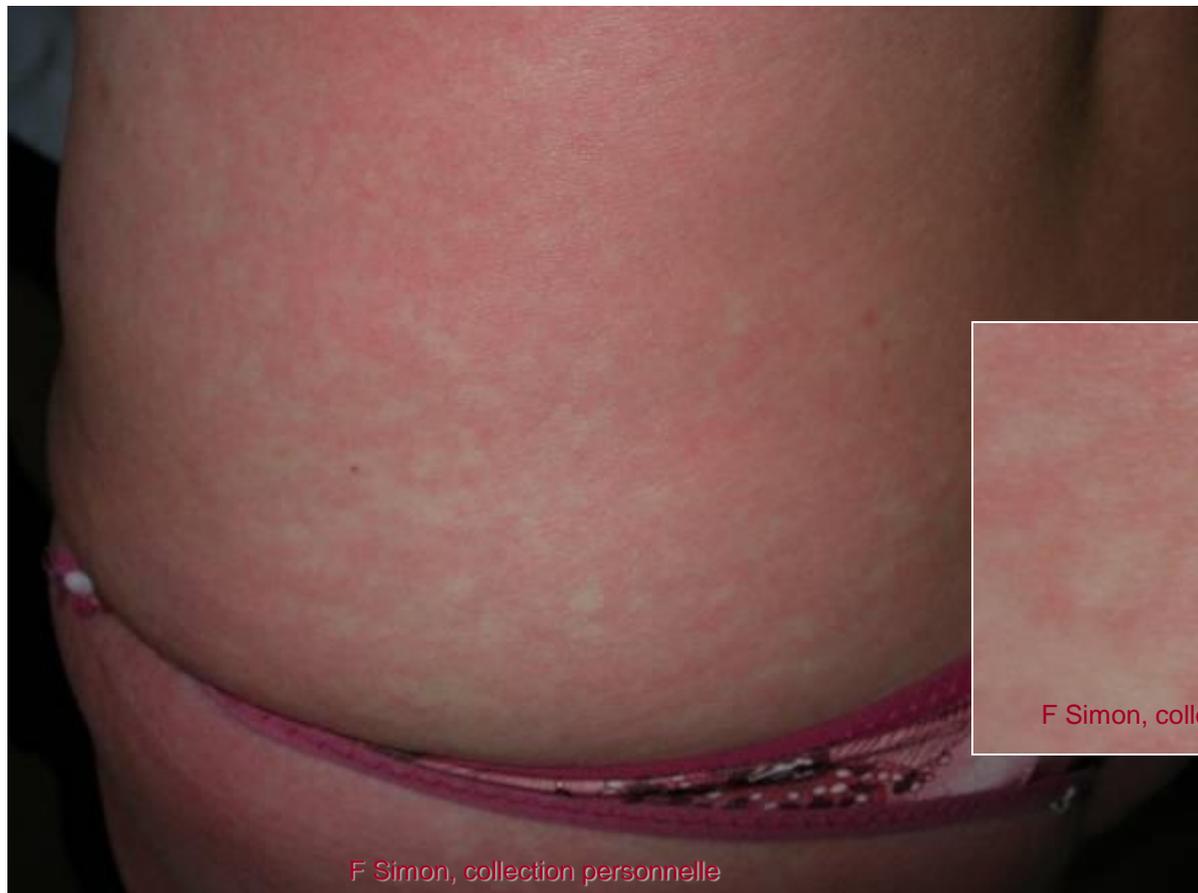


E Javelle, CHU Martinique

Borgherini G et coll. Clin Infect Dis 2007;44:1401-7
Hochedez et al. Eurosurveillance 2007, 12: 1
Simon F et coll. Medicine 2007;86: 123-37
Josseran L et coll. Emerg Infect Dis 2006;12:1994-5

Stade aigu, manifestations cutanées

Exanthème diffus



F Simon, collection personnelle

Stade aigu, manifestations cutanées

J1 – J21



F Simon, collection personnelle

Oedème facial



F Simon, collection personnelle

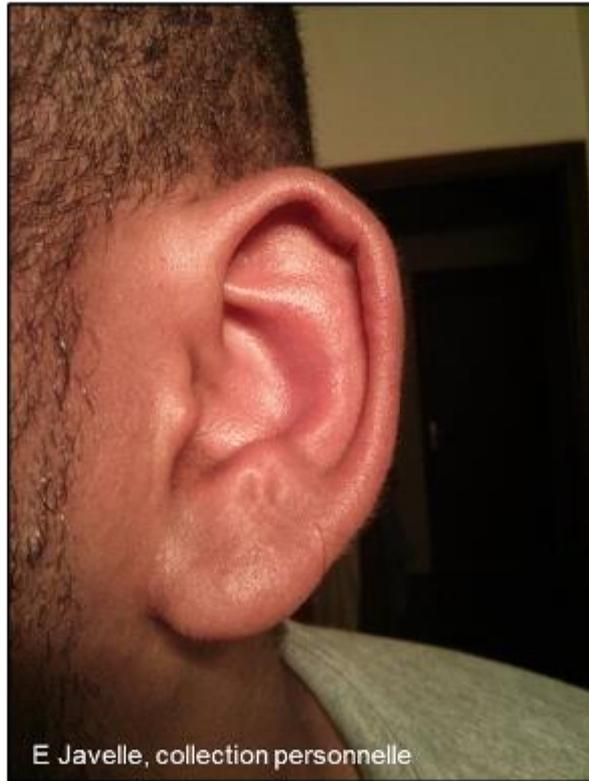
Stade aigu, manifestations cutanées

Hyperémie diffuse

Durée moyenne: 2.3 jours (1-4)



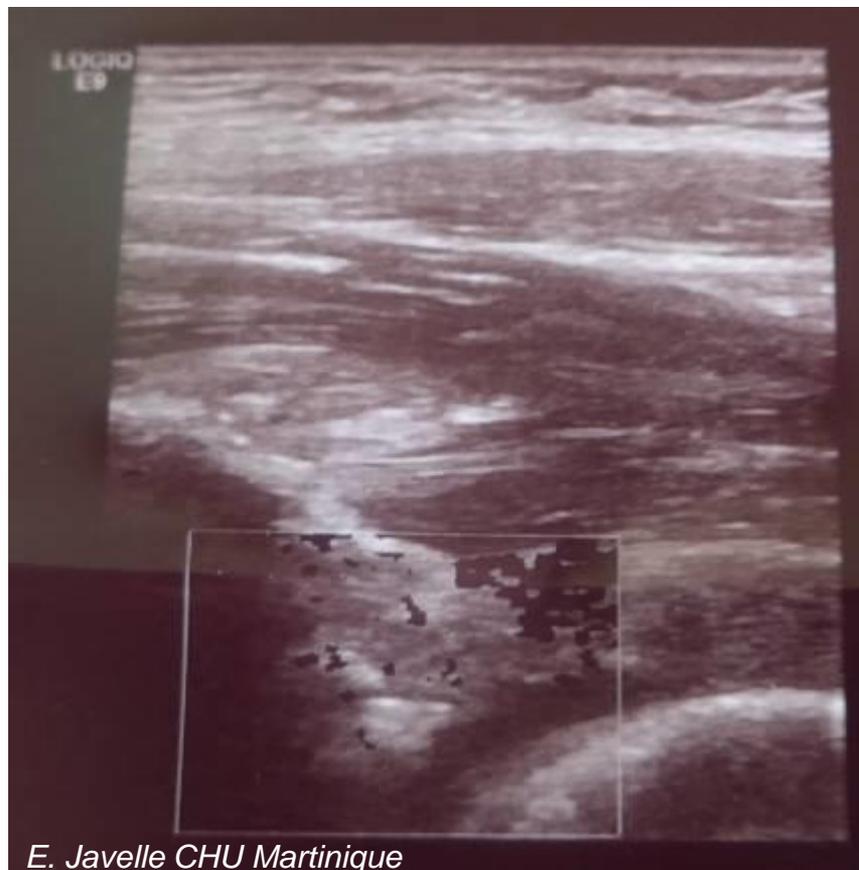
Stade aigu, pseudo-chondrite auriculaire



J1 - J21

Stade aigu, manifestations articulaires et tendineuses

- **Arthralgies/artrites (95-100%)**
 - Bilatérales, symétriques,
 - >10 groupes articulaires
 - Mains & pieds : MTP, MCP, poignets, chevilles +++
 - Fortement invalidantes
- **Oedème périarticulaire**
- **Ténosynovites**
 - Poignets, chevilles
 - Très évocatrices



E. Javelle CHU Martinique

Echographie articulaire : synovite de hanche

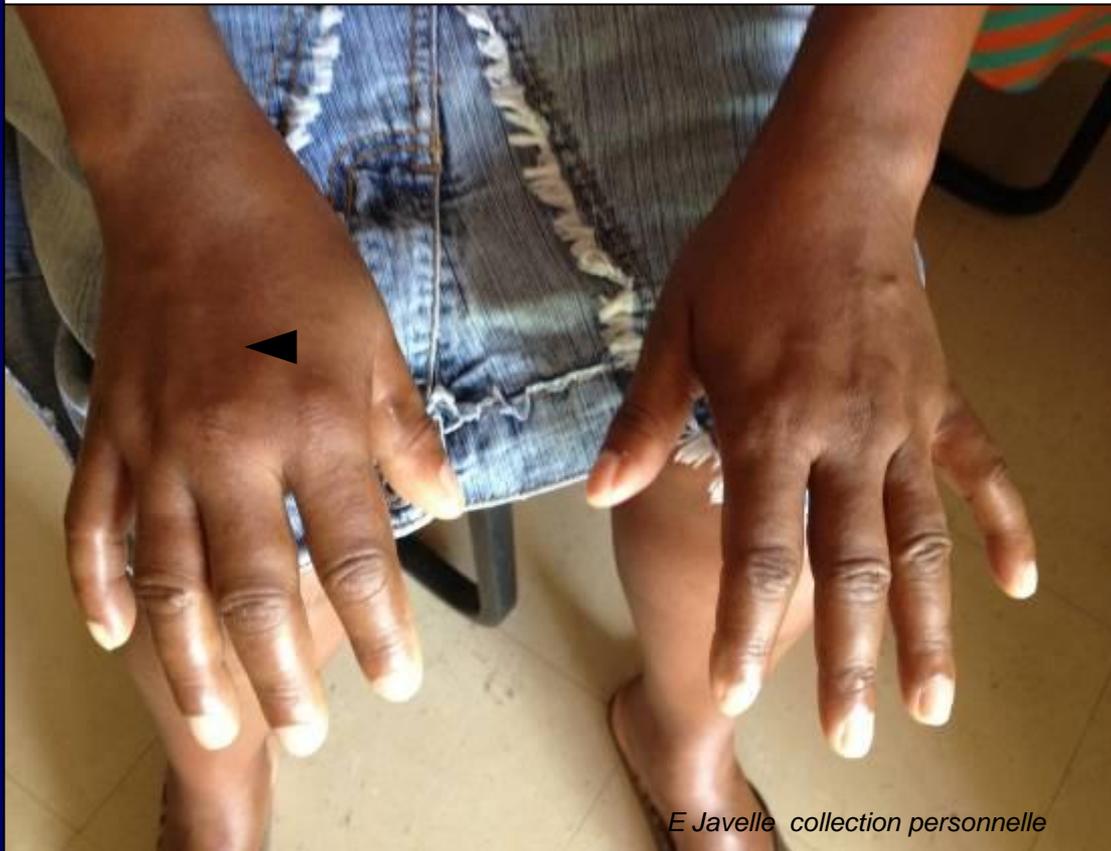
Stade aigu, arthrites et périarthrites

Gonflement péri-articulaire et épanchement articulaire



Stade aigu, tenosynovites

Localisation aux extenseurs de la main, mais aussi aux tendons fibulaires, tibiaux et tendons d'Achille



Stade aigu, maladie invalidante

- ***Union des Comores, Grande Comore, 2005***
 - Séroprévalence: 63% (341,000 habitants)
 - Environ 80% de la population séropositive pour le CHIKV a été hospitalisée ou est restée alitée à domicile pendant 6 jours en moyenne
 - Absentéisme scolaire ou professionnel pendant en 7 jours en moyenne (1-40 j) pour 50% des patients

Manifestations atypiques mineures

- **Digestifs (40%)**
 - Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
- **Oculaires**
 - Névrite optique, rétinites, épisclérites
- **Cutanés**
 - Hyper ou dépigmentation (nez, membres), aigu, post-aigu
 - Ulcérations muqueuses (buccale, génitales)
[13-35] jours post infection (pi), cicatriciel, CHIKV sur biopsie (séries Inde)
 - Dermatose bulleuse
 - Psoriasis induit post-CHIK

Economou P et al. Epidemiol Infect 2008;13:319- 27

Rajapakse et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2010;104: 89-96

Seetharam et al. J Dermatol 2011;38:1033-4

Facteurs de risque de gravité

- ***Pour les formes sévères***
 - Comorbidités cardiovasculaires (cardiopathie, hypertension)
 - Comorbidités pulmonaires (BPCO, asthme)
 - Usage d'AINS
 - > 60 ans
 - Nouveaux-nés/ femmes enceintes proches du terme
 - Immunodéprimés (diabète)
- ***Pour un décès lié au CHIK***
 - > 85 ANS
 - Alcoolisme

Formes atypiques graves les plus fréquentes : non directement liées au CHIK

- **Décompensations d'insuffisance chronique**
 - Rénale, cardiaque, hépatique (cirrhose, hépatite B), respiratoire (BPCO)
- **Surinfection (immunodéprimés, attention aux rechutes fébriles !)**
 - Pneumopathie, pyélonéphrite, bactériémies
- **Chute, rhabdomyolyse, malaise (sujets âgés), thrombose**
- **36% cas sévères → 14% en USI → 29% de décès parmi eux**
- **Risque de décès 30x supérieur après 65 ans vs avant 45 ans**

Rajapakse et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2010;104: 89-96

Lemant et al Crit care Med 2008;36:2536-41

Tandale et al. J Clin Virol 2009;46:145-149

Formes atypiques graves neurologiques

Encéphalites / Encéphalomyélite

- Premier cas Bangkok 1964
- 1,3 à 3/1000 cas (Inde)
- 8/100000 adultes (La Réunion)
- Mortalité élevée (de 20 jusqu'à 50%)
- Séquelles (<50% des cas)
- Tropicisme viral suspecté

Neuropathies

- Précoces avec encéphalite (LCR positif)
- Tardives : 1 à 3 semaines après le début des symptômes, type Guillain Barré (LCR négatif)

Syndrome de Guillain Barré

- Intérêt des immunoglobulines IV polyvalentes
- Séquelles et formes graves possibles

Syndrome cérébelleux

- Aspécifique

Convulsions Confusion

- Surmortalité associée

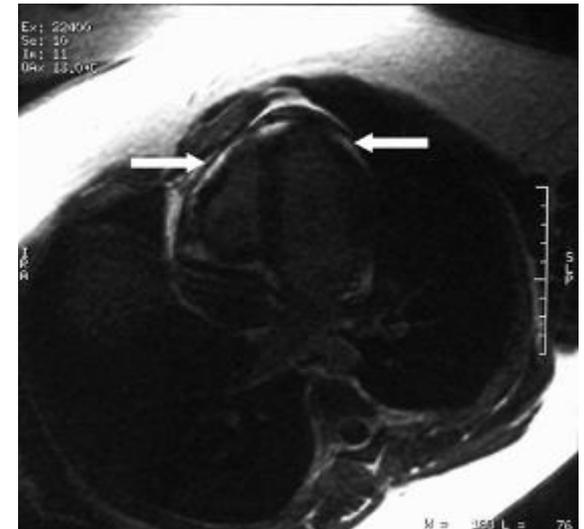
Tournebize et al. Rev Neurol 2009;165:48-51

Wielanec et al. Neurology 2007

Gérardin et al. Med et Mal Inf 2014

Formes atypiques graves non neurologiques

- **Rénale** : 1/3 sur néphropathie
- **Hépatique** : hépatite fulminante virale (tropisme), toxique
- **Électrolytique** : déshydratation, SIADH, insuffisance surrénalienne
- **Cardiovasculaire**
 - Myocardite virale (tropisme viral ?)
 - Infarctus, troubles du rythme
- **Respiratoire**
 - Pneumopathie : non virale primaire
 - Œdème pulmonaire, SDRA
- **Hémorragique** (exceptionnelle, un cas de choc)
- **Dermatose bulleuse** sur terrain de lupus



Simon et al Am J Trop Med Hyg 2008

Rajapakse et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2010;104: 89-96

Lemant et al Crit care Med 2008;36:2536-41

Tandale et al. J Clin Virol 2009;46:145-149

Formes atypiques graves non neurologiques (2)



E Javelle, CHU Martinique



E Javelle, CHU Martinique

Lupus érythémateux systémique, défaillance rénale et neurologique aiguës, épidermolyse étendue, nécrose. PCR CHIK + sur liquide de bulles. Décès à S8 avec virémie CHIK très élevée.



E Javelle, CHU Martinique



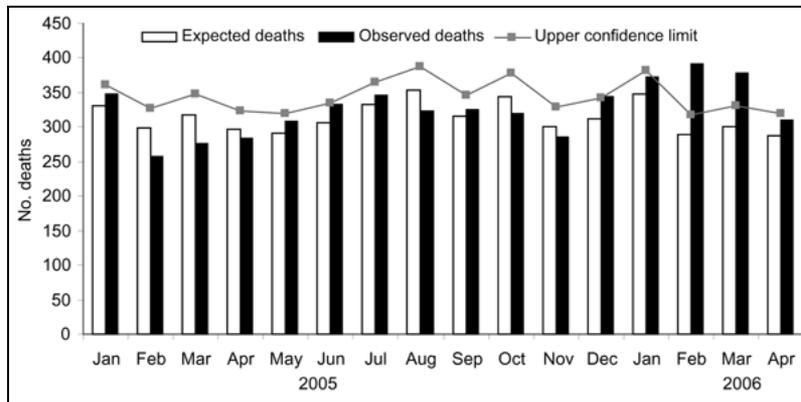
E Javelle, CHU Martinique

Infection sur grossesse en péripartum : gravité

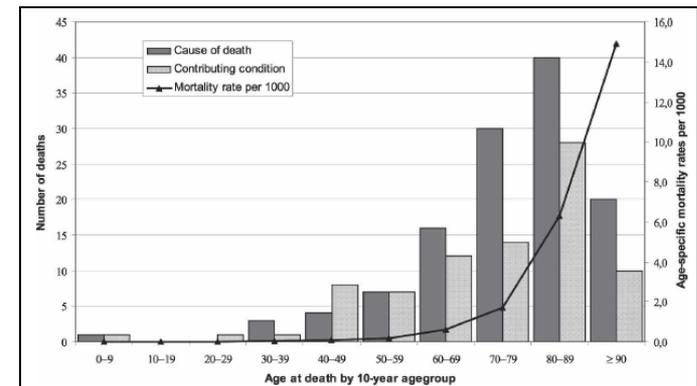
- **Transmission materno-néonatale**
 - En cas d'infection maternelle en péripartum, soit de 4 jours avant à 2 jours après accouchement
 - Non modifiée par la césarienne, possiblement évitée par tocolyse
- **Infection néonatale à CHIKV de J2 à J10 après la naissance**
 - Fièvre, douleurs, prostration, thrombocytopénie
 - Complications sévères chez 52% des nouveaux nés infectés
 - *Encephalopathie avec convulsions et anomalies à l'IRM +++, manifestations hémorragiques, défaillances cardiaques et hémodynamiques.*
 - Mauvais pronostic à long terme
 - Séquelles persistantes

Surmortalité initiale en période épidémique

- **Excès de mortalité initiale, 4 premiers mois de 2006, Réunion**



- **Taux de mortalité par infection CHIKV, Réunion 2005-2006**
 - **0,3/1 000 habitants**
 - Surtout population âgée (proche de la grippe saisonnière)



Josseran et al. *Emerg Infect Dis* 2007 12:1994-1995
Renault et al. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:327-31.

Stade aigu, variations biologiques

- ***Leucopénie***
 - Lymphopénie
- ***Thrombocytopénie modérée***
- ***Peu de perturbations hépatiques (50%)***
- ***Élévation (parfois majeure) des CPK, avec ou sans myalgies***

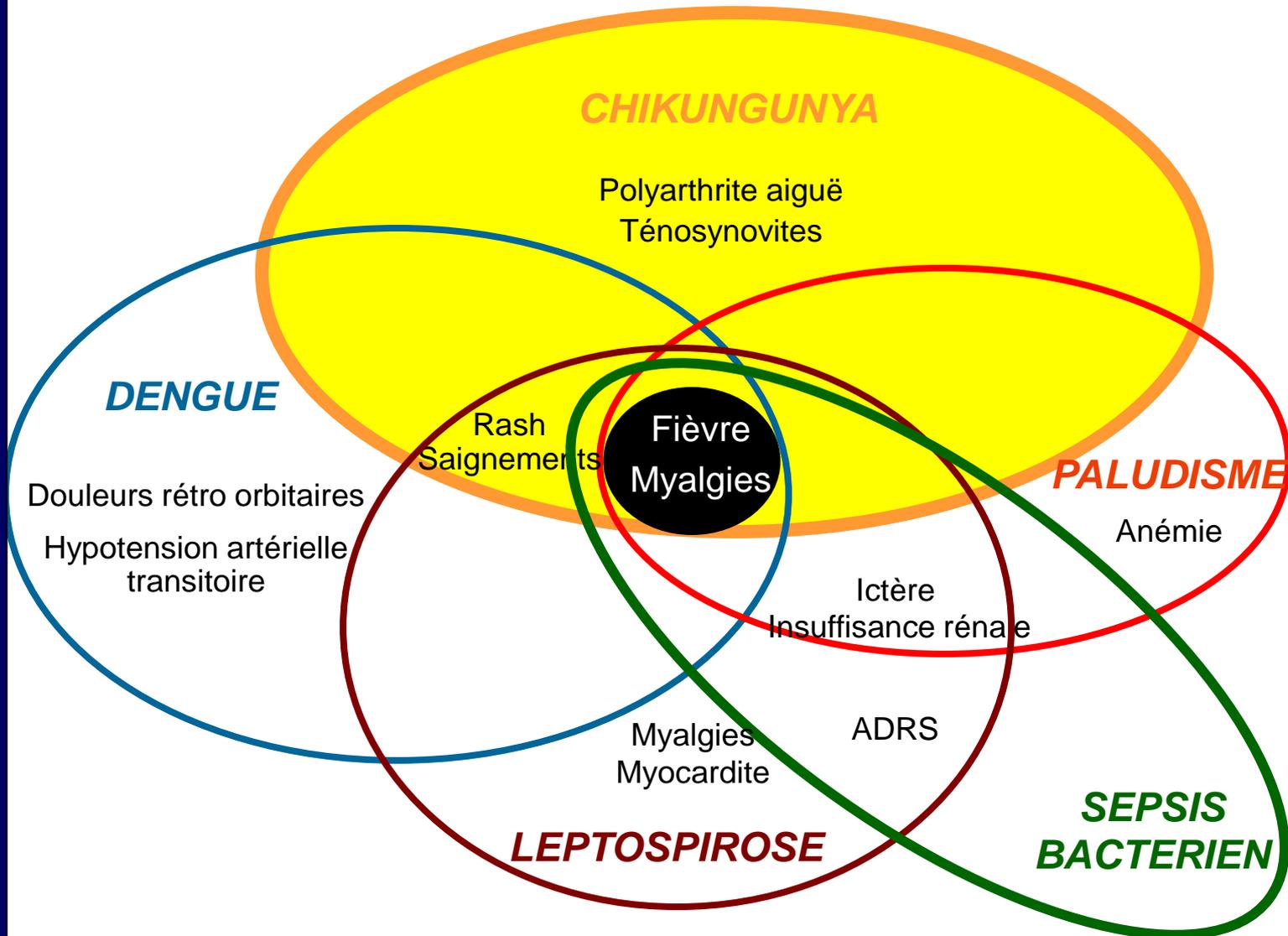
Chikungunya ou dengue ?

Gravité en aigu

| | Chikungunya | Dengue |
|--|--|--|
| Fièvre Rash Douleurs rétro-orbitaires Arthralgies/arthrites Myalgies Tenosynovites Hypotension Saignements mineurs Adénopathies | Classique J1-J4 Absentes Classiques, oedémateuses Classiques Possibles Rare Possibles Classiques | Classique J5-J7 Constantes Absentes Classiques Absentes Classique, J5-J7 Classiques, J5-J7 Possibles |
| Thrombocytopénie | Précoce et modérée Pronostic en chronique | Retardée et potentiellement sévère |

J1 – J21

Épidémie de chikungunya, risque d'erreur diagnostique



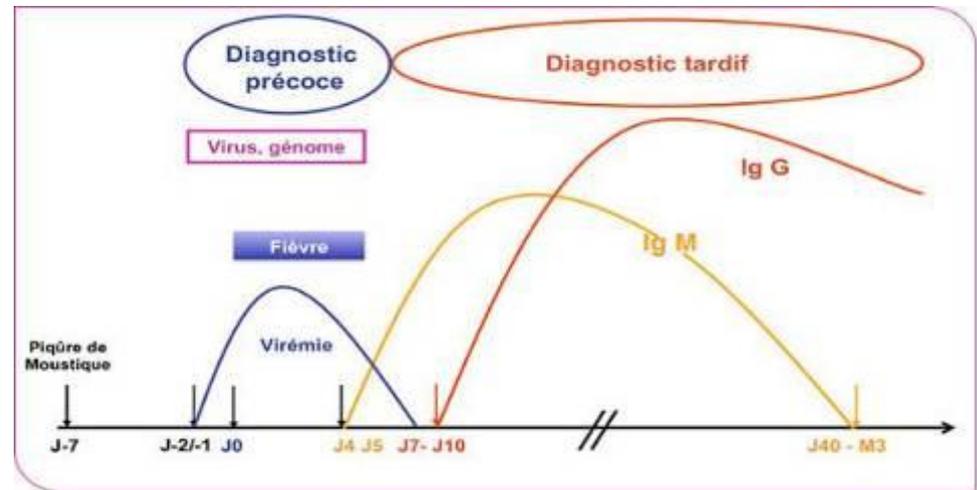
Adapted from Simon et al, Schwartz, Infections in travelers, Ed 2009

J1 – J21

Stade aigu, diagnostic

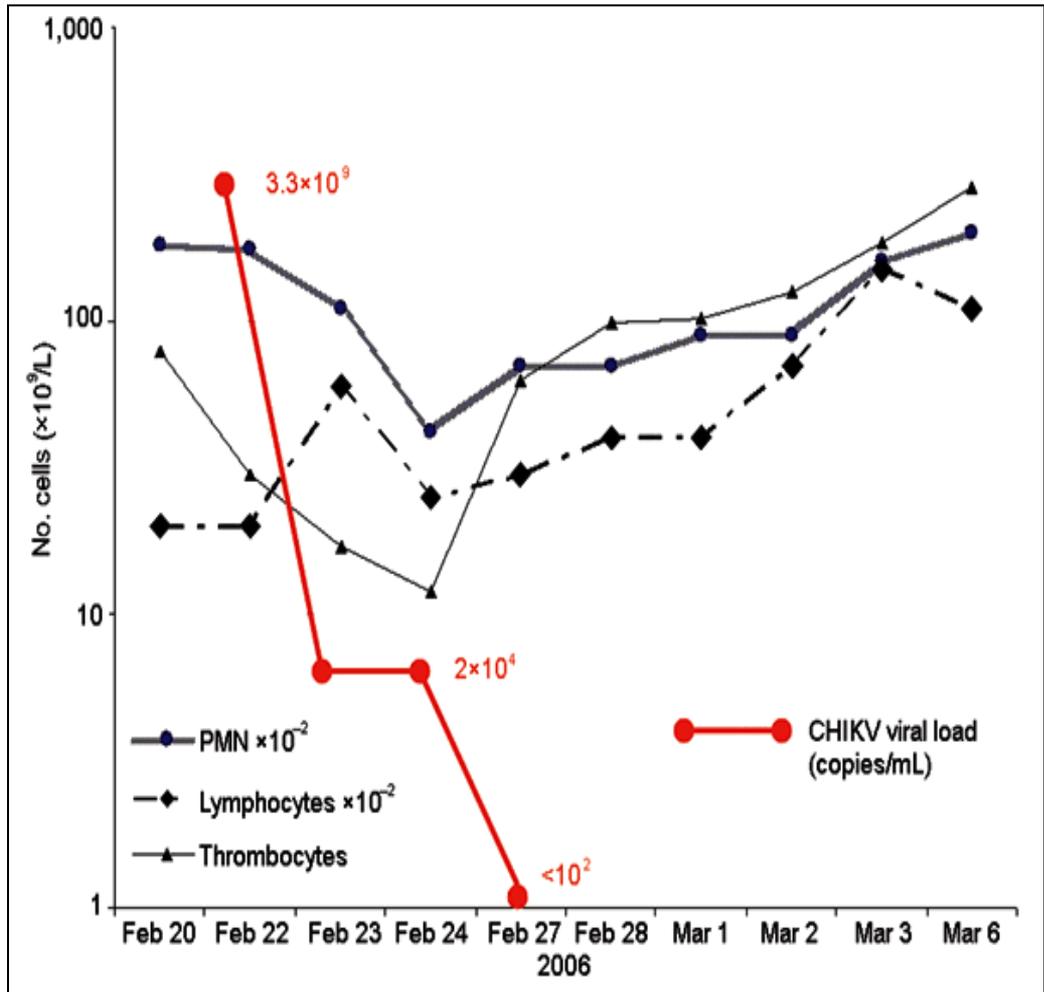
- **Zone épidémique**
 - Forme typique sur terrain sain : clinique
 - Forme atypique, terrain à risque, doute : biologie

- **Zone non épidémique**
 - Biologie



En période épidémique, le diagnostic biologique est réservé aux cas graves, atypiques, et aux personnes à risques

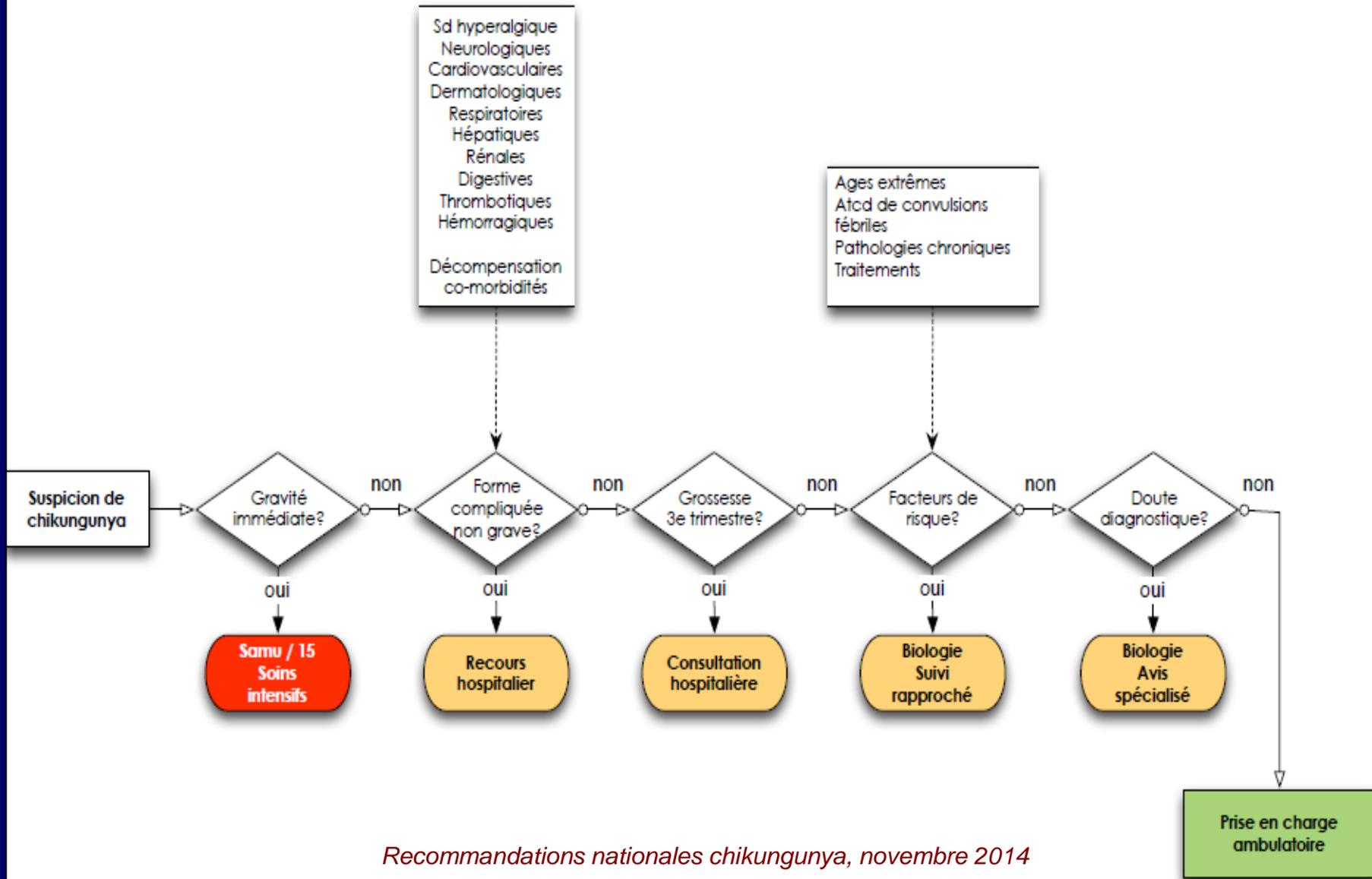
Stade aigu, virémie majeure



Parola P, et al. Emerg Infect Dis 2006; 12:1493-9

Stade aigu, évaluation - orientation

J1 - J21



Stade aigu (J0-J21) : traitement

- ***Aucun médicament antiviral validé***
- ***Repos & arrêt de travail***
- ***Traitement symptomatique***
 - **Antipyrétiques, antalgiques** (jusqu'à classe 3)
 - **Hydratation orale**
 - **Pas d'AINS au stade aigu jusqu'à J10 si dengue non éliminée**
 - **Attention aux surdosages et effets secondaires+++**
 - **Déconseiller traitements traditionnels, sulfate de magnésium...**
 - **Formes graves : support des organes défaillants...**
 - **IgIV anti-CHIK chez NN à risque (protocole en cours aux DFA)**

Stade aigu (J0-J21) : pas de corticoïdes !

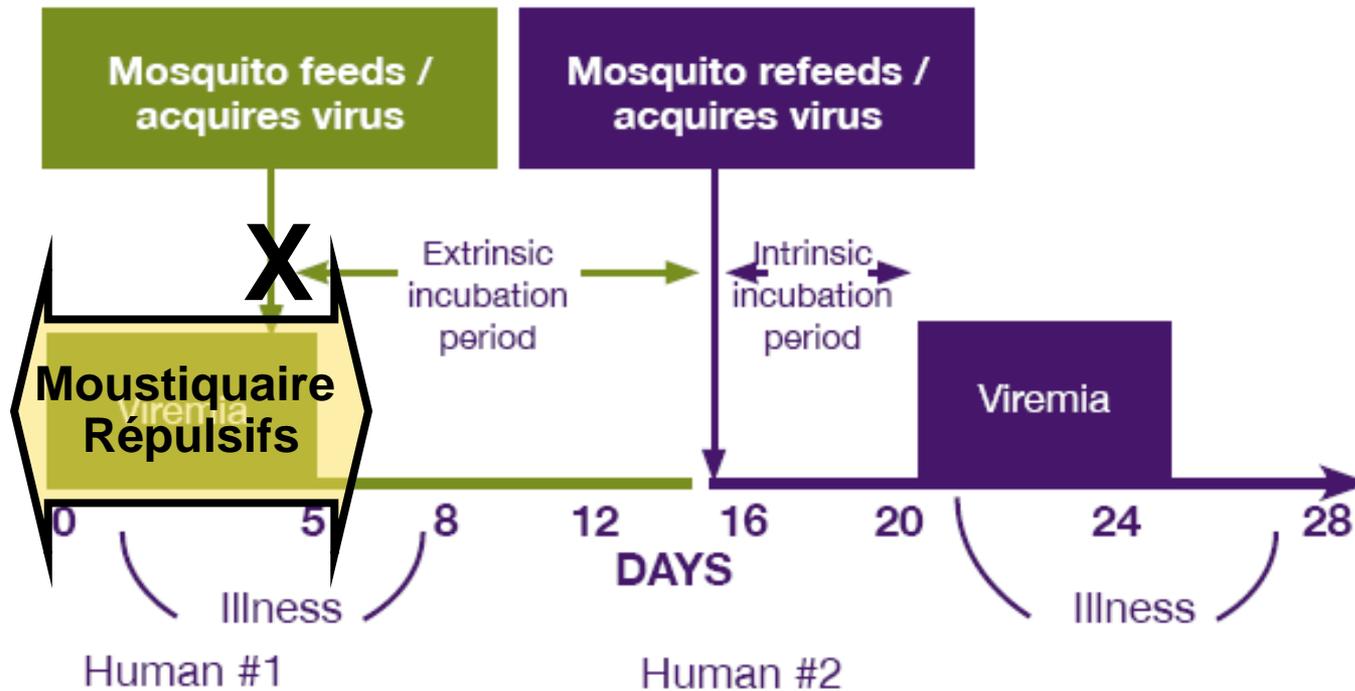
Aucun bénéfice à moyen terme

Rebond des ténosynovites et de la polysynovite avec aggravation à chaque arrêt de la corticothérapie

Effets secondaires non négligeables



Protection des malades virémiques des piqûres d'Aedes



Isolement « altruiste » des cas suspects (le jour)

Moustiquaire au mieux imprégnée, répulsifs

COMMENT POURRAIT SURVENIR UNE ÉPIDÉMIE DE CHIKUNGUNYA OU DE DENGUE DANS LE SUD DE LA FRANCE ET COMMENT LA PRÉVENIR ?

AUJOURD'HUI,

... il n'y a pas d'épidémie de chikungunya ni de dengue en France Métropolitaine. Cependant, un moustique qui peut véhiculer ces virus, appelé *Aedes albopictus*, est présent dans le sud de la France.

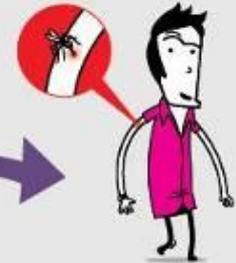


Une personne en voyage dans un pays où le chikungunya ou la dengue sont présents, se fait piquer par un moustique porteur de l'un des virus et attrape le chikungunya ou la dengue.



De retour dans le sud de la France, la personne malade se fait piquer par un moustique *Aedes albopictus* sain. Le moustique se fait ainsi infecter par le virus du chikungunya ou de la dengue.

Quelques jours plus tard, le moustique infecté devient contaminant.



Ce moustique peut alors transmettre le virus à une autre personne saine en la piquant.

Il faut **4 à 7 jours** pour que les symptômes du chikungunya ou de la dengue apparaissent chez la personne contaminée par le moustique.

Pendant au moins **1 semaine** après l'apparition des symptômes, la personne malade peut contaminer un autre moustique sain si elle se fait piquer.

POUR SE PROTÉGER ET PROTÉGER LES AUTRES

- **Éliminer les eaux stagnantes** où les moustiques pondent leurs oeufs (ex : coupelles de pots de fleurs, gouttières...).
- **Consulter** son médecin traitant en cas de fièvre brutale et de douleurs articulaires en particulier au retour d'un voyage dans une zone tropicale.

POUR ÉVITER DE SE FAIRE PIQUER

- **Porter** des vêtements longs et amples et **utiliser** des produits anti-moustiques.



SI LA PERSONNE MALADE SE PROTÈGE DES PIQÛRES DE MOUSTIQUES, ELLE CONTRIBUE À PRÉVENIR L'ÉPIDÉMIE.

Elle ne contamine pas d'autres moustiques. Ainsi le virus ne se propage pas à d'autres personnes.



SI LA PERSONNE MALADE NE SE PROTÈGE PAS DES PIQÛRES DE MOUSTIQUES, ELLE PEUT TRANSMETTRE LE VIRUS.

En effet, elle peut se faire piquer par un moustique *Aedes albopictus* sain qui peut ainsi être infecté par le virus du chikungunya ou de la dengue.



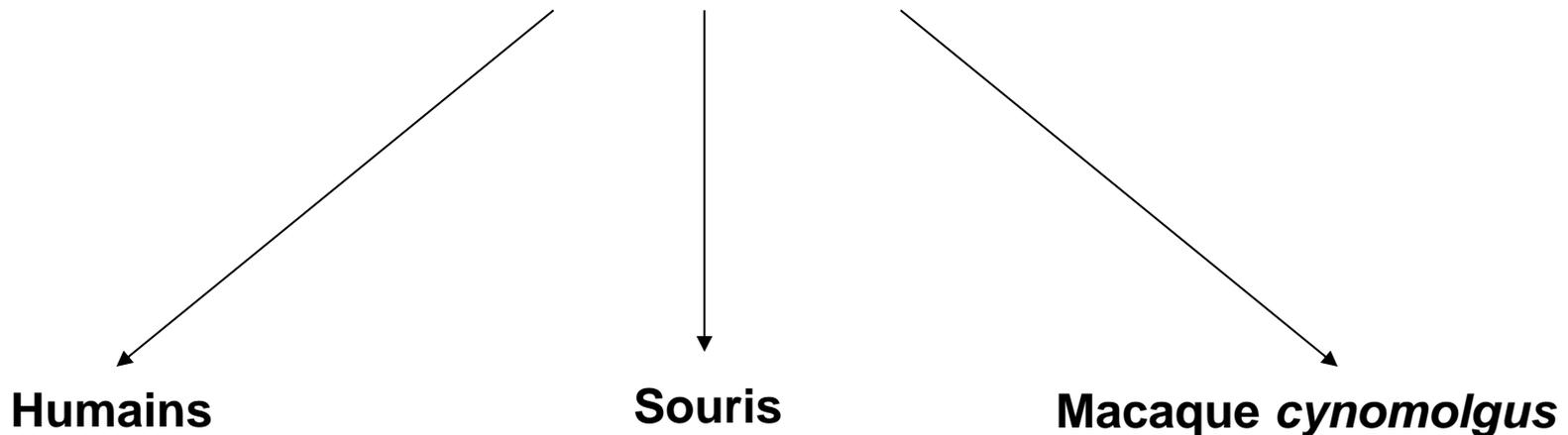
Stade aigu, pathogénie

Forum

Focus on Chikungunya pathophysiology in human and animal models

Thérèse Couderc ^{a,b}, Marc Lecuit ^{b,c,*}

Couderc et al. Microbes infect 2009.



Fibroblastes-cibles
Placenta obstacle à la transmission foetale
Neurotropisme
Perspectives de l'immunothérapie

J1 – J21

Stade aigu, réponse cytokinique intense

Cytokines in Acute Chikungunya

Anuradha Venugopalan*, Ravi P. Ghorpade, Arvind Chopra

Methods: Out of 509 clinical CHIKV cases (43% population) identified during a rural population survey, 225 subjects consented blood investigations. 132 examined within 30 days of febrile onset are the study cohort. Anti-CHIKV IgM and IgG antibodies tested by immunochromatography and indirect immunofluorescence respectively. Interferons (IFN)- α , - β and - γ , Interferon Gamma-Induced Protein-10 (CXCL-10/IP-10), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-13 (IL-13), Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), Interleukin-4 (IL-4) and Interleukin-10 (IL-10) performed by ELISA. Samples collected from neighboring community a year prior to the epidemic used as healthy controls.

Results: Seropositivity for anti-CHIKV IgM and IgG was 65% and 52% respectively. IFN- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL10/IP-10 and IL-1 β showed intense response in early acute phase. Cytokines (particularly TNF- α , MCP-1, IL-4, IL-6 and IL-10) was maximum in extended symptomatic phase and remained elevated in recovered subjects. Higher ($p < 0.05$) IFN and IL-4 seen in patients seropositive for anti-CHIKV IgG. Elderly cases (≥ 65 years) showed elevated cytokines (except IFN) and anti-CHIKV antibodies near similar to younger subjects. Significant correlations ($p < 0.05$) found between cytokines and clinical features (fatigue, low back ache, myalgia) and anti-CHIKV antibodies.

Conclusion: An intense cytokine milieu was evident in the early and immediate persistent symptomatic phase and in recovered subjects. Early persistent IgM and lower IgG to anti-CHKV and intense Th2 cytokine phenotype seem to be associated with delay in resolution of MSK symptoms. Intriguingly, maximum TNF- α , IL-6 and IL-13 with low anti-CHIKV IgM response found in subjects recovered from CHIKV within one month of illness.

Stade aigu, virulence des souches de CHIKV ?

- **Toutes les épidémies n'ont pas le même profil clinique : différents taux de formes asymptomatiques**
- **A226V-ECSA-CHIKV : pas de virulence accrue démontrée chez l'Homme**
- **Modification sur résidu 82 d'une protéine d'attachement E2 associée à modulation de virulence (tropisme et réponse) sur cellules de moustique et modèle murin : possible interaction avec GAGs des cellules de l'hôte**

Ashbrook et al J Virol 2014;88(21):12180-92

Stade post-aigu (J21-J90)

- **Amélioration brève ou évolution continue**
- **Rechute clinique (82%) et exacerbation à M2-M3**

| Atteintes articulaires inflammatoires | Atteintes périarticulaires inflammatoires | Autres atteintes locorégionales | Manifestations générales |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Arthrite• Arthralgies inflammatoires | <ul style="list-style-type: none">• Ténosynovites• Tendinites avec risque de rupture• Enthésites• Bursites• Capsulites• Périostite | <ul style="list-style-type: none">• Arthralgies mécaniques• Raideur• Récidive de douleur en zone préalablement lésées• Œdème des tissus mous (extrémités)• Syndromes canaux• Neuropathie des petites fibres• Troubles vasculaires périphériques (Raynaud) | <ul style="list-style-type: none">• Asthénie• Dyschromie cutanée, alopecie• Décompensation métabolique ou endocrinienne• Décompensation de maladies chroniques• Syndrome anxio-dépressif, ralentissement idéatoire, troubles mnésiques |

Recommandations nationales chikungunya, novembre 2014
Simon F et coll. *Medicine* 2007;86: 123-37
Queyriaux B et col. *Lancet Infect Dis* 2008;8:2-3.

Stade post-aigu, arthralgies inflammatoires persistantes

S4 - S12



Stade post-aigu, ténosynovites



F Simon, collection personnelle



F Simon, collection personnelle



F Simon, collection personnelle

S4 - S12

Stade post-aigu, signes rhumatismaux associés

S4 - S12



Stade post-aigu, œdèmes des extrémités

S4 - S12



Troubles périphériques vasculaires

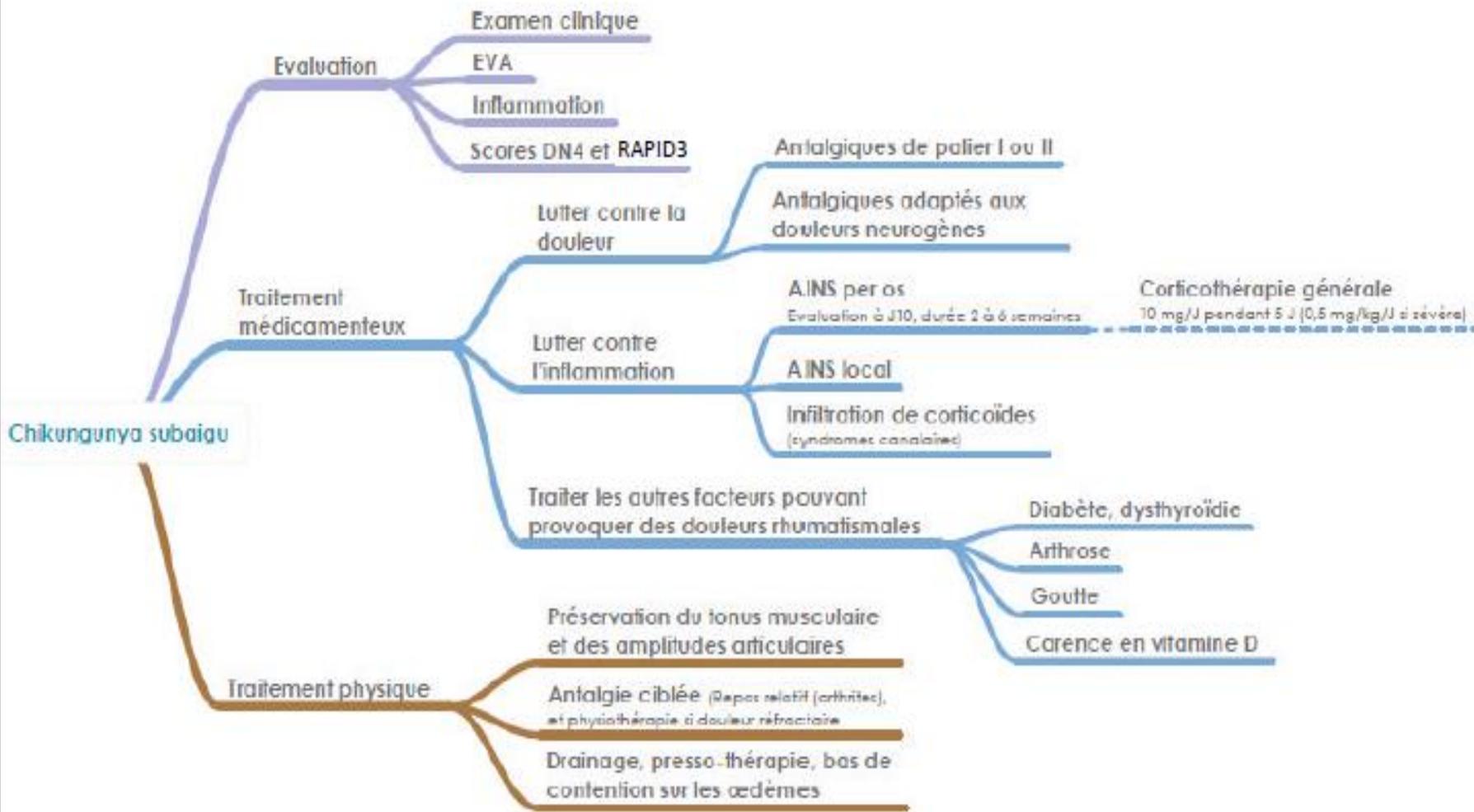
- **Érythermalgie**
- **Syndrome de Raynaud**
 - Intolérance au froid
 - *De novo* et transitoire
 - Classiquement bilatéral
 - Associé à cryoglobulinémie mixte



Stade post-aigu, impact général et psychologique

- ***Fatigue***
 - Incapacité totale: 37,2%, importante et très importante: 47,3%, modérée: 15,5%, absente: none.
- ***Impact sur l'humeur***
 - Complètement déprimé: 4,6%, déprimé: 35,5%, moralement affaibli : 47,4%, normal: 12,5%.

Stade post-aigu (J21-J90) : objectifs et moyens



S4 - S12

Stade post-aigu, évaluation

- **Analyse clinique syndromique par site**
- **NF, CRP**
 - Pas ou peu de syndrome inflammatoire biologique
- **Bilan pré-thérapeutique**
 - Transaminases, créatininémie
- **Pas d'imagerie systématique**
 - Échographie pour différencier arthrite et œdème sous-cutané, préciser les lésions tendineuses...
 - Pas d'érosions à ce stade

Stade post-aigu, médicaments

- **Antalgiques**
 - Paliers 1 à 3 selon la douleur; anti-neuropathique si test DN4+
- **AINS**
 - Pleine dose en l'absence de CI, prise vespérale, forme LP, switch si insuffisant à J10, durée : 2-12 semaines
- **Corticothérapie générale**
 - Indication limitée aux formes réfractaires aux AINS
 - Faible dose, durée < 4 semaines, relais par AINS
 - 10mg/j x 5j puis dégression sur 10j : efficace le plus souvent
 - 0,5 mg/kg/j x 5 j, puis dégression sur 10 j : réservé aux formes réfractaires, avis rhumatologique si sevrage impossible
 - Risque de rebond et d'effets II
- **Pas de traitement de fond avant 8-12 semaines**
 - Après 2 mois de traitement médicamenteux & physique optimisé

Stade post-aigu, traitement physique

- ***Complément utile du traitement anti-inflammatoire***
- ***Préservation des amplitudes et du capital musculaire par MKDE***
 - Mobilisation activo-passive, massages...
- ***Physiothérapie antalgique en cas de douleur non contrôlée par les médicaments***
 - Arthrite, ténosynovite ← cryothérapie/orthèse la nuit
 - Œdème ← bain écossais/pressoathérapie/contention
 - Syndrome canalaire ← infiltration (chirurgie proscrite)

| Pathologies | | Traitement physique et local |
|-------------------|------------------------------|--|
| ARTICULAIRE | Arthrite | Patch d'anti-inflammatoire non stéroïdiens en tissu gel ; ponction/évacuation de liquide articulaire + infiltrations ; mise au repos relatif des arthrites par orthèse (la nuit, durée brève); mobilisation activo-passive douce et non douloureuse ; contractions musculaires isométriques, puis isotoniques et isocinétiques légers ; postures en correction générale des attitudes vicieuses ; massage décontractant des grandes masses musculaires proches des articulations atteintes ; drainage des zones atteintes ; physiothérapie antalgique (douleur réfractaire au traitement antalgique/AINS) |
| | Synovite | |
| | Arthralgie | |
| | Arthrose (exacerbation) | |
| | Bursite | Ne pas s'étendre sur le côté douloureux, marcher ou courir excessivement ; ponction ; infiltration de corticoïdes ; bandage compressif ; mobilisation activo-passive douce ; physiothérapie antalgique (douleur réfractaire aux antalgiques et AINS) |
| MUSCULO-TENDINEUX | Tendinopathie | Repos relatif ; massage transverse profond, crochitage ; travail musculaire en excentrique des tendinopathies ; étirements tendineux progressifs ; stimulation vibratoire transcutanée ; physiothérapie antalgique (douleur réfractaire aux antalgiques et AINS) |
| | Enthésite | |
| | Ténosynovite | Immobilisation par orthèses ; infiltrations |
| LOCO-REGIONAL | Oedèmes | Pressothérapie, drainage postural, contention élastique ; retrait des bagues et garrots vestimentaires ; éviction des positions orthostatiques prolongées et sources de chaleur |
| | Syndrome canalaire | Immobilisation par orthèses ; infiltrations si syndrome canalaire complet , patch de lidocaïne ; physiothérapie antalgique (douleur réfractaire aux antalgiques, comprenant un antineuropathique, et AINS) |
| | Douleur neurogène | |
| | Raideur | Mobilisation passive puis active et apprentissage de l'auto-rééducation d'assouplissement ; renforcement musculaire ; travail proprioceptif ; réentraînement à l'effort |
| GENERAL | Déconditionnement à l'effort | Réentraînement à l'effort |
| | Malaises orthostatiques | Bas de contention ; passage de la position couchée à debout en marquant un temps d'arrêt en position assise |
| | Troubles de l'humeur | Relaxation, sophrologie ; soutien psychologique |

Les techniques figurant en gras bénéficient d'un consensus professionnel fort ou d'un niveau de preuve d'efficacité robuste (grade B). Les techniques de physiothérapie ont un niveau d'efficacité thérapeutique d'un niveau de preuve de grade C.

Recommandations nationales chikungunya, novembre 2014

Chronicisation....

- **A 3 mois : 80 à 93%**
- **A 15 mois : 57%**
- **Après 2,5 ans : 47%**

*Moiton, M.P. et al. BEH thématique, 2008; 38-40
Sissoko D et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(3):389.
Soumahoro M.K. et al. Rev Med Interne. 2008; 3371:S1-S55
Marimoutou C et al. ASTMH 59th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2010*

- **Associés à la non guérison:**
 - Intensité du stade aigu: douleurs, CRP, virémie élevée
 - Age > 45 ans, problèmes articulaires préexistants
 - Comorbidités cardio-vasculaires

*Sissoko D et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(3):389.
Hoarau JJ et coll. J Immunol 2010;184:5914-27.*

Quel devenir à long terme après un chikungunya ?

- ***Guérison ou pas ? critère subjectif***
 - État physique « non guéri », qualité de vie « guéri »
 - Crainte des rechutes → rémission
- ***Possible évolution chronique : plusieurs tableaux***
 - Atteinte articulaire mécanique
 - Inflammation articulaire chronique

| OUTBREAK AREA (number of patients) | YEAR | % | TIME AFTER CHIK ONSET | CHRONIC DISORDER | REFERENCES |
|--|--------------------|--|--|---|--|
| Reunion (106) | 2005-2006 | 52% | 17 months | Chronic pains (BPI questionnaire) | de Andrade DC et al. BMC Infect Dis 2010 |
| Reunion (88) | 2005-2006 | 63,6 % | 18 months | Persistent arthralgia (yes/no) | Borgherini G et al. Clin Infect Dis 2008 |
| Reunion (147) | 2005-2006 | 57% | 15 months | Joint manifestations (NRS scale) | Sissoko D et al. PLoS Negl Trop Dis 2009 |
| India Maharashtra (509) | 2006 | 4,1% 1,6% 0,3% | 12 months 24 months 12 months | Persistent rheumatic non-specific pain | Chopra A et al. Epidemiol Infect 2012 |
| India Karnataka Dakshina in Kannada district (203) | Jan-august 2008 | 75% 31% 30% 46,3 % 17% 13% 6% | 1 month 1 month 1 month 10 months 10 months 10 months | Chronic inflammatory arthritis Rheumatism Swelling Asthenia Joint pain /swelling ACR rheumatoid arthritis criteria Asthenia Neuritis | Manimunda SP et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2010 |
| India Otoor village in Kerala (1396) | March-July 2007 | 55% 8,3% | 15 months 15 months | Musculoskeletal pain Chronic rheumatism (naïve to pain before CHIK) | Mathew AJ et al. Int J Clin Pract 2011 |
| Indian Ocean and South East Asia (69) | Jan-Oct 2006 | 69% 13% | 2 months 6 months | Persistent arthralgia | Taubitz W et al. Clin Infect Dis 2007 |
| Sri Lanka Galagedara-Madige village in Kandy District (513) | Oct 2006 | 45% 24% 8% 2,7% | 14 days 7 months 12 months 36 months | Arthritic disability | Kularatne SA et al. J Trop Med 2012 |
| Italy (250) | 2007 | 66,5 % | 12 months | Myalgia, asthenia, arthralgia | Moro ML et al. J Infect 2012 |
| Japan (15 imported cases) | 2005 | 6/15 (40%) | | Persistent arthralgia 1/6 erosive arthritis and tenosynovitis | Mizuno Y et al. J Infect Chemother 2011 |



Arthralgies chroniques - M6

A partir de M4

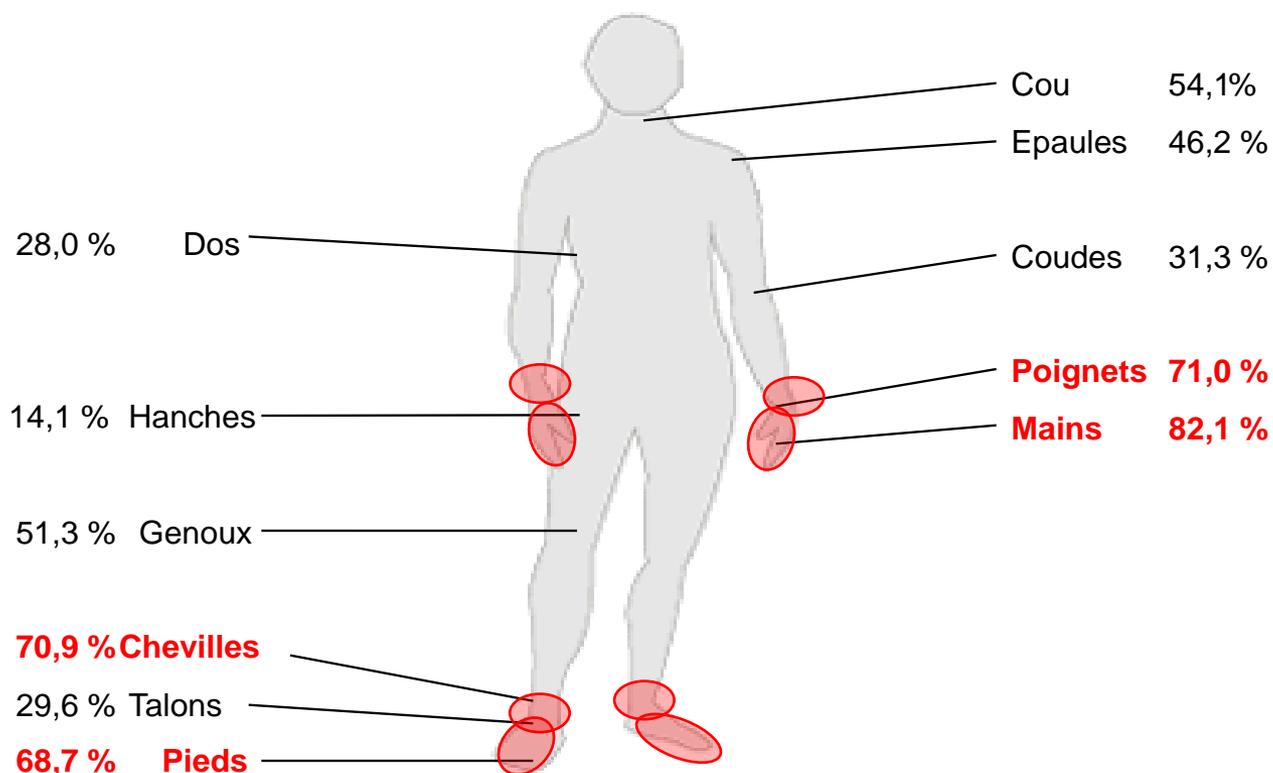
757 gendarmes,
Ile de la Réunion, 2006

6 mois après le début

672 réponses
M: 95%,
âge moyen: 40 ans

→ 126 CHIK+

86%
arthralgies chroniques



Simon F, données personnelles

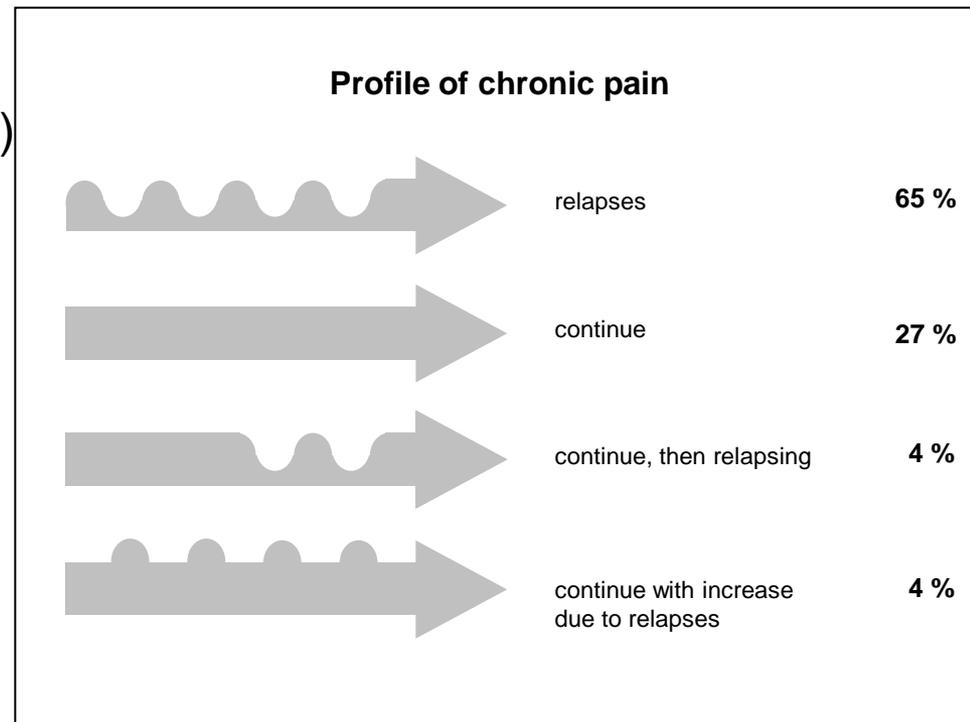
Arthralgies chroniques– M6 (2)

Inflammatoires

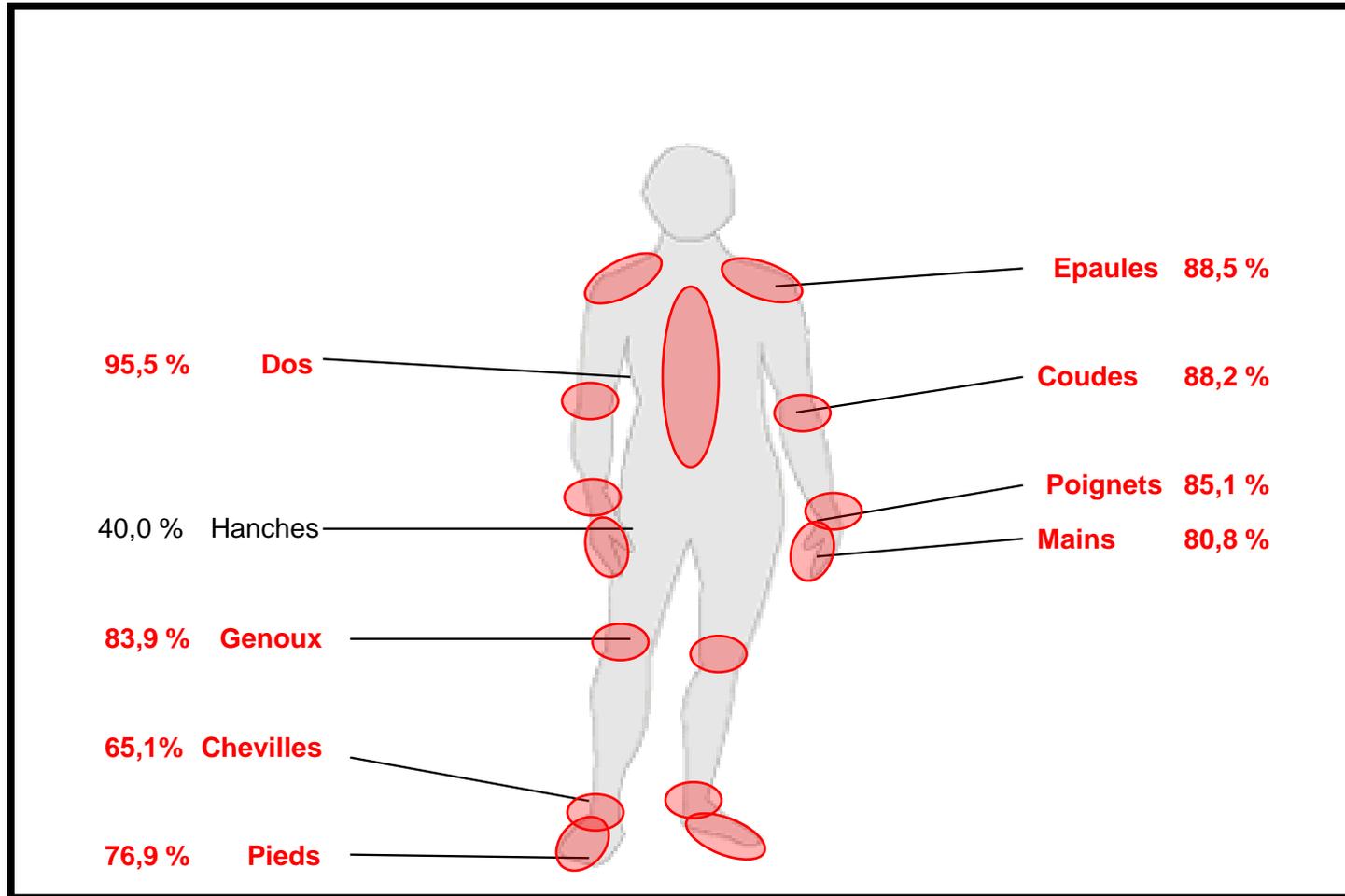
- Douleur & raideur matinale
Améliorées à la mobilisation (32%)

Fluctuations

- « Rechutes cliniques » +++
- Déclenchées par le froid
- Pas de virémie



Enraidissement artriculaire – M6



Simon F, données personnelles

Tendinopathies chroniques

- **Ténosynovites chroniques**
 - Syndromes canaux
- **Capsulites, coiffe des rotateurs, syndrome épaule-main**
- **Ruptures tendineuses**
 - Spontanées
 - Induites par traitements



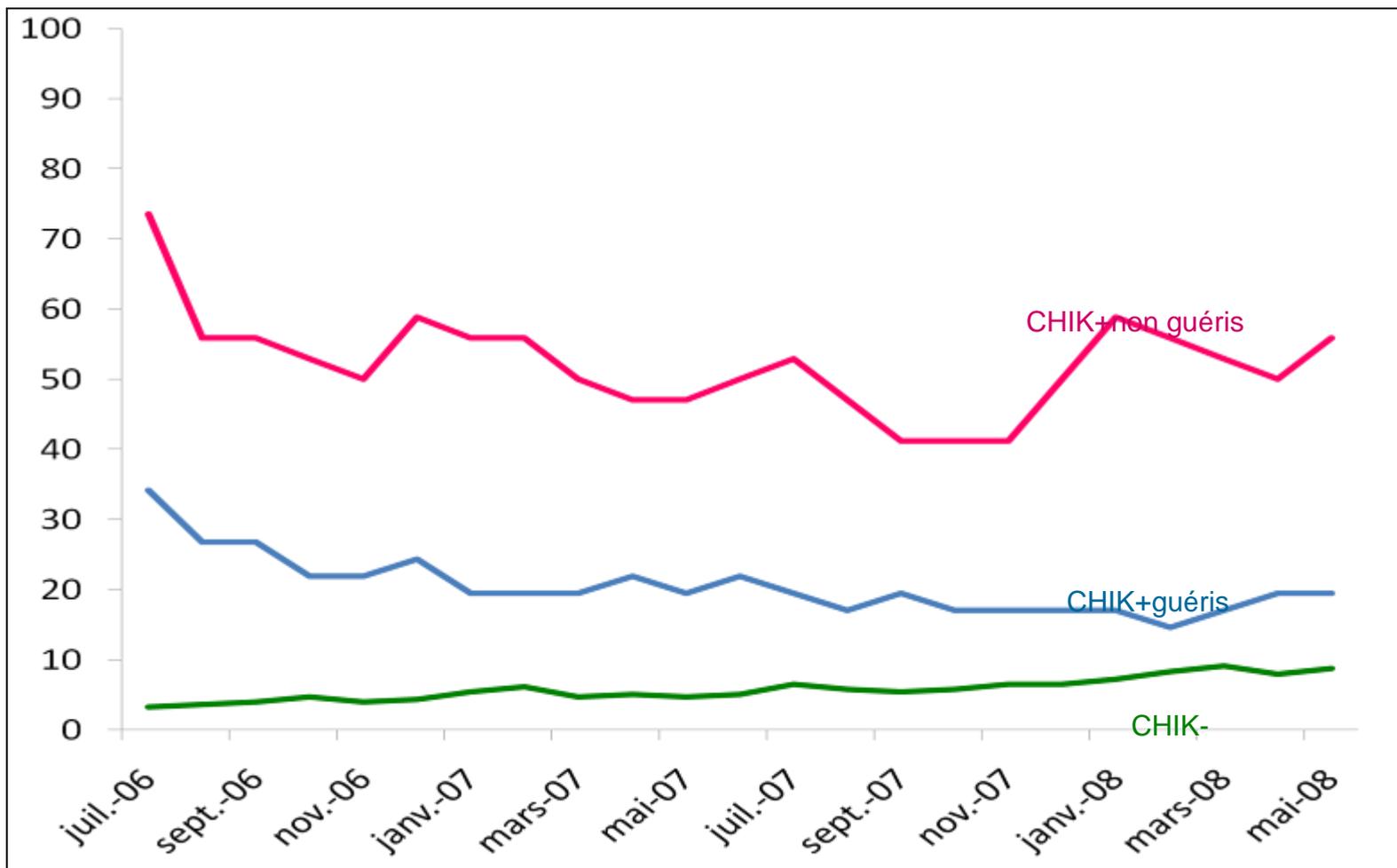
Stade chronique, discordance clinique/biologie

- ***Radiographies des articulations : pas d'érosion habituellement***
- ***Peu de variations de l'hémogramme, la CRP, la VS***
- ***Rares facteurs rhumatoïdes, incluant anti-CCP***
- ***Pas d'anticorps antinucléaires***

- ***Cryoglobulinémie mixte modérée***
- ***Longue persistance des IgM anti-CHIKV***

Surmorbidité... même après guérison !

A partir de M4



Marimoutou C et al. *Medicine* 2012 ;91(4):212-9

Symptômes articulaires (%) : persistance & diminution

Gendarmes Réunion 2006, suivi à 6 ans, 81 CHIK+ vs 171 CHIK-

| >1fois/mois | 2012 | | 2008 |
|-------------------|-------|-------|-------|
| | CHIK- | CHIK+ | CHIK+ |
| Douleur | 35 | 70 | 83 |
| Raideur | 18 | 53 | 82 |
| Gonflement | 2 | 20 | 50 |

Aucun
rhumatisme
destructeur

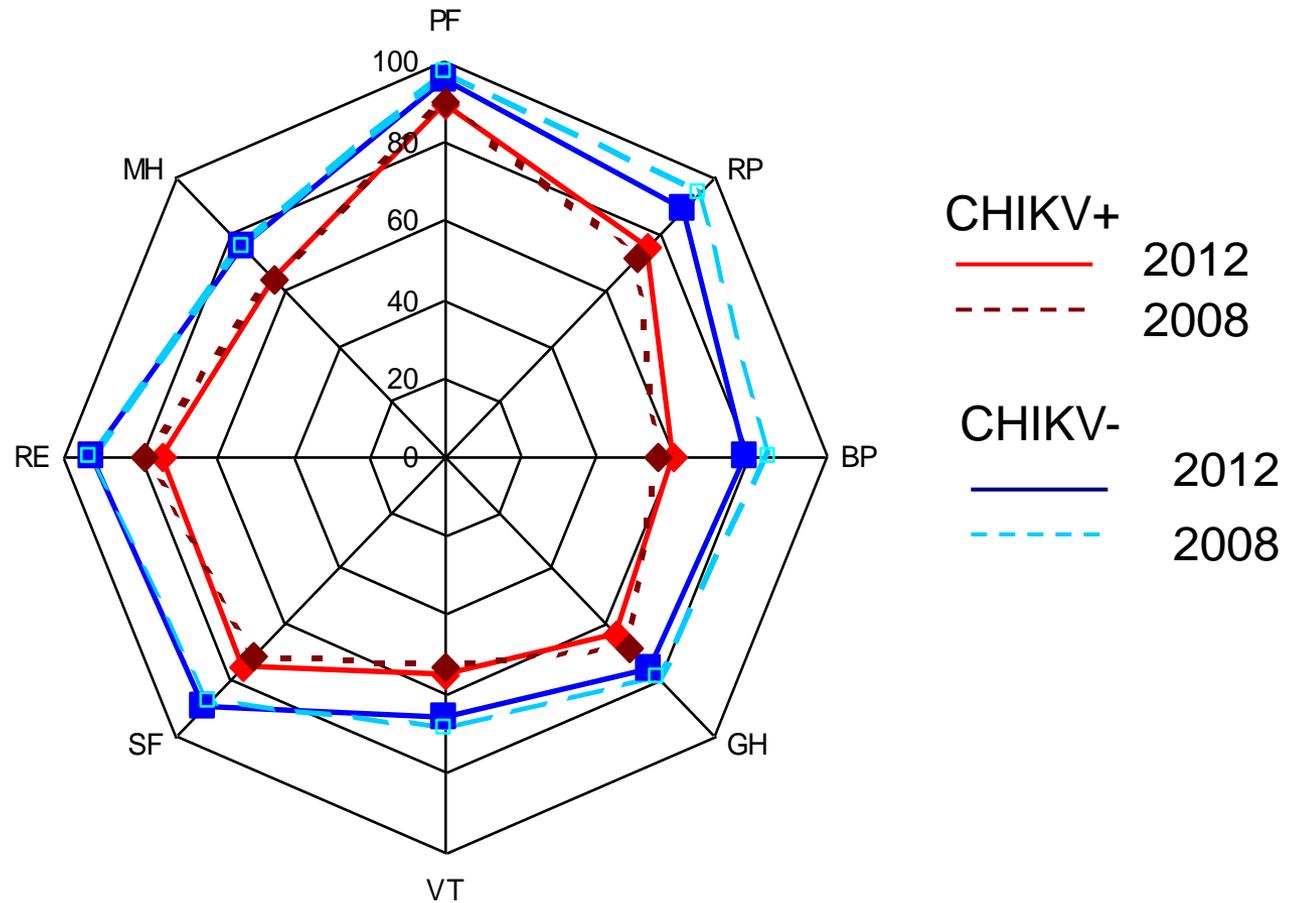
Symptômes extra-articulaires (%) : majoration

Gendarmes Réunion 2006, suivi à 6 ans, 81 CHIK+ vs 171 CHIK-

| >1fois/mois | 2012 | | 2008 |
|-------------------|-------|-------|-------|
| | CHIK- | CHIK+ | CHIK+ |
| Asthénie | 32 | 60 | 42 |
| Céphalées | 29 | 42 | 14 |
| Dépression | 6 | 21 | 4 |

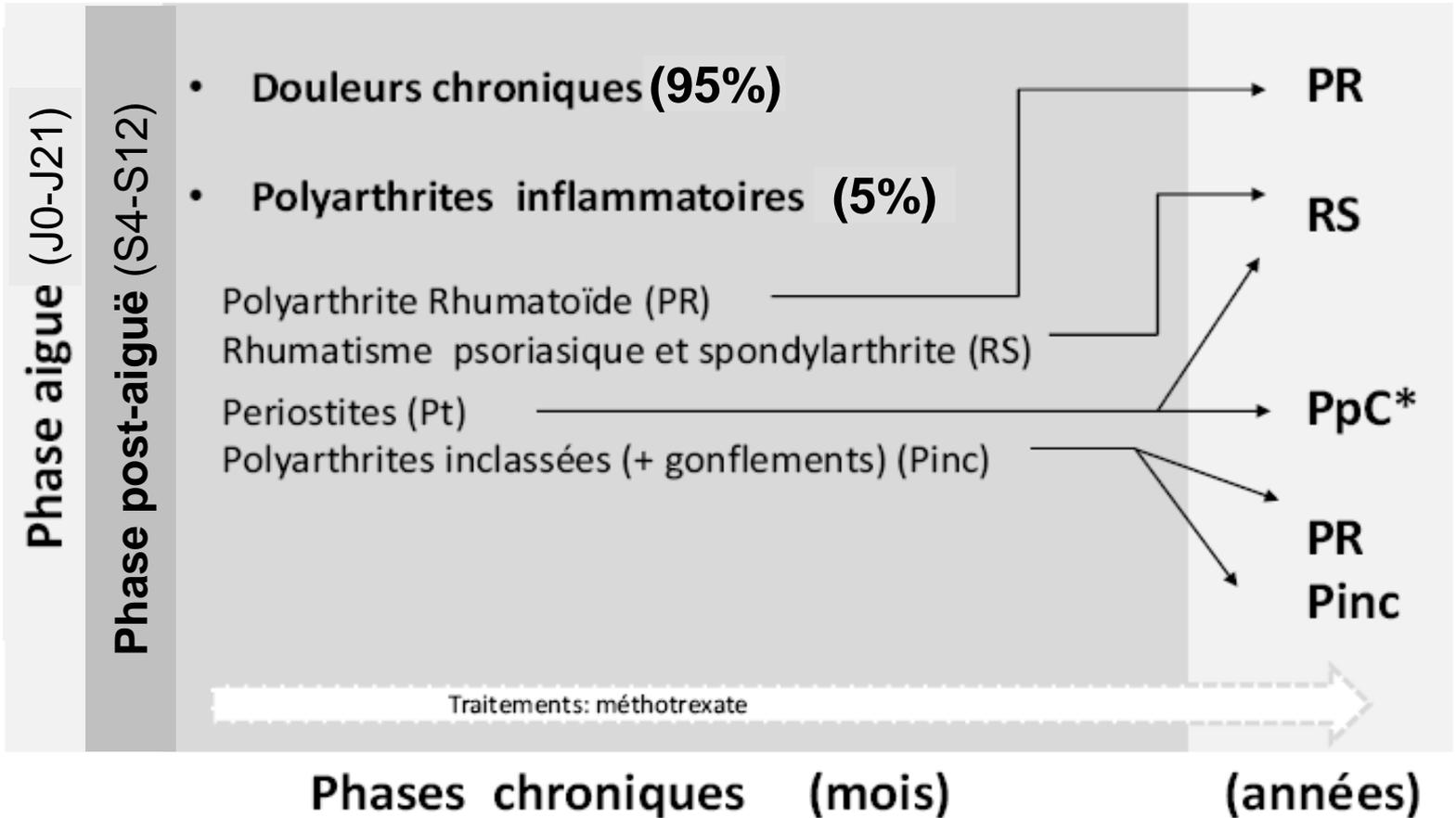
Qualité de vie : 2008-2012

Gendarmes Réunion 2006, suivi à 6 ans, 81 CHIK+ vs 171 CHIK-



Marimoutou et al. Clin Microbiol Infect 2015

Profil rhumatismal évolutif post-chikungunya

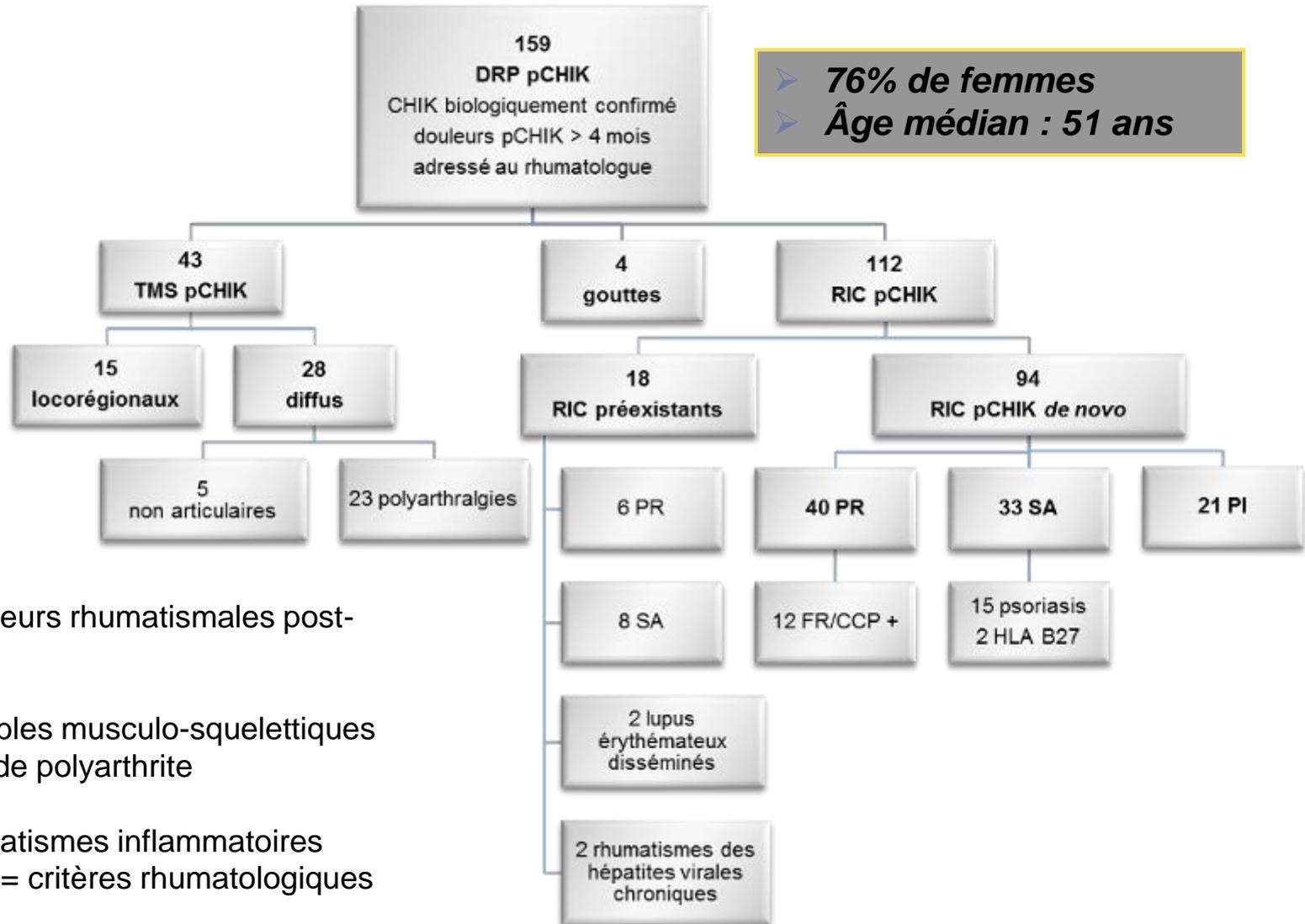


*(PpC: Polyarthrite post-chikungunya), ressemble à la PR mais s'en différencie par l'absence de synovite et de destructions articulaires .

Adapté de Ribera A et coll., Med Trop 2012 Mar;72 Spec:83-5.

Rhumatismes post-CHIK, expérience de rhumatologues, Saint-Denis, La Réunion, 2006-2012

- 76% de femmes
- Âge médian : 51 ans



DRP = douleurs rhumatismales post-CHIK

TMS = troubles musculo-squelettiques
= absence de polyarthrite

RIC = rhumatismes inflammatoires
chroniques = critères rhumatologiques

Stade chronique, cadre nosologique

Rhumatismes inflammatoires chroniques

Polyarthrite rhumatoïde

Spondyloarthrite
(psoriasique notamment)

Polyarthrite indifférenciée
(diagnostic d'élimination)

Autres troubles musculo-squelettiques

Localisés

Atteinte mono- ou oligo-articulaire

Autres complications locales

Diffus

Polyarthralgie distale œdémateuse
(absence d'arthrite → ≠ RS3PE)

Polyalgie et fatigabilité d'effort

≈ 5%



**Pronostic fonctionnel
spontané défavorable**

≈ 95%



**Meilleur pronostic
fonctionnel**

Rhumatismes inflammatoires chroniques post-CHIK

- **Continuum de l'infection aiguë vers le rhumatisme chronique**
- **Polyarthrite rhumatoïde, la plus fréquente**
 - IgM+IgG anti-CHIKV, critères EULAR ou ACR, pas d'autre cause, évolution destructrice possible
- **Spondyloarthrite : forme périphérique**
 - Antécédent de psoriasis, périostite initiale, synovites : atteintes des IPD, enthésopathie multiple : talon..., critères spondyloarthrite, évolution destructrice possible
- **Polyarthrite inclassée**
 - Pas de critère pour les rhumatismes précédents, pas d'évolution destructrice; risque d'évolution vers PR ou SA

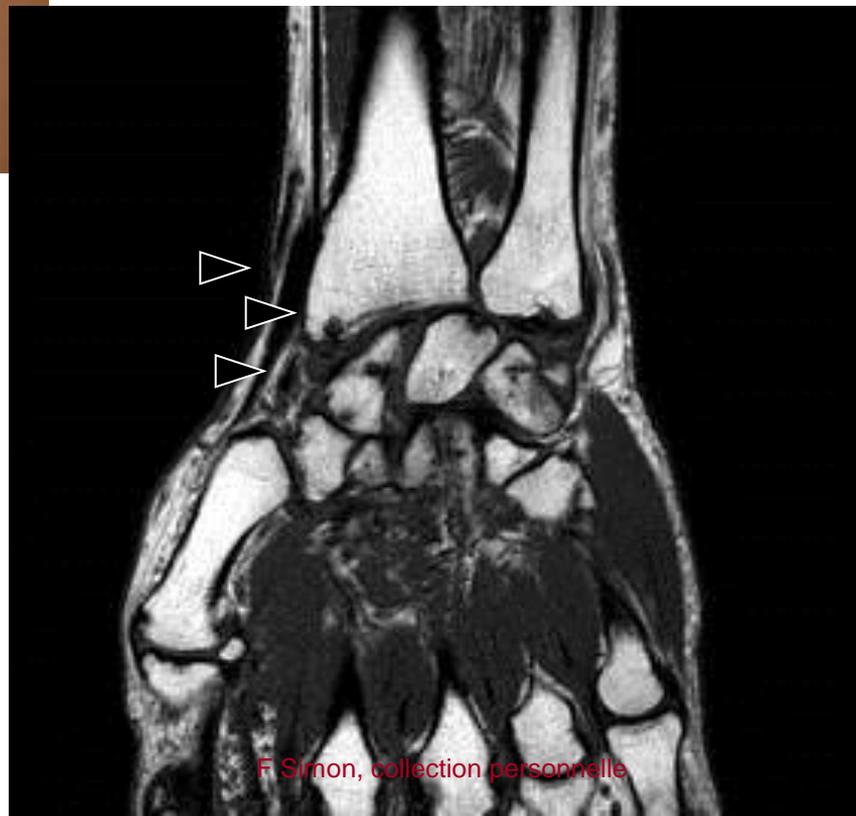


F Simon, collection personnelle

Patient de 45 ans

***Polyarthrite rhumatoïde
post-chikungunya***
*(1ère consultation spécialisée
à 2 ans d'évolution)*

Amélioration sous méthotrexate



F Simon, collection personnelle

Les mots de ce patient

« J'ai souffert énormément sur le plan moral et professionnel ...» → **souffrances**

C'est uniquement en 2008 (...) que je me suis senti reconnu → **perte d'estime de soi**

« Inutile de vous dire la perte de temps, pendant ce temps-là, je n'étais pas présent au magasin, et la perte d'argent car étant travailleur indépendant toutes les visites et médicaments étaient pour mon compte... » → **perte d'argent et passage au statut de salarié**

« Outre les divers problèmes rencontrés, il y a aussi celui du 100%... Après plusieurs mois de démarches et paperasses, la Sécurité Sociale me l'a accepté. Au bout d'un an, plus rien, on m'avait supprimé le 100%. Il a fallu environ 6 mois environ pour que le système se redéclenche, et bien sûr pendant ce laps de temps, j'ai du régler mes médicaments à raison d'une injection par semaine et d'une prise de sang par mois. » → **poids supplémentaire des difficultés administratives**



E. Javelle, collection personnelle



E. Javelle, collection personnelle

Patient de 42 ans

***Polyarthrite rhumatoïde
post-chikungunya***

*Échec du méthotrexate
et de multiples biothérapies*



E. Javelle, collection personnelle

Stade chronique, évaluation

| Confirmation du chikungunya | Evaluation de l'inflammation Bilan auto-immun | Bilan pré-thérapeutique | Recherche d'une comorbidité associée |
|-----------------------------|--|---|--|
| Sérologie chikungunya (IgG) | Hémogramme, VS, protéine-C-réactive ; Anti-CCP2, facteurs rhumatoïdes (Elisa ou néphélobimétrie), AC anti-nucléaires, complément C3 C4 CH50 ; HLA B27 si suspicion de SA | Ionogramme sanguin, créatinine, transaminases, glycémie à jeun (HbA1C si diabète connu) ± bandelette urinaire | ± acide urique, sérologies VHB/VHC/VIH, TSH, CPK |

Stade chronique, évaluation

En cas de suspicion de polyarthrite rhumatoïde, compléter par

Radiographies des mains et poignets de face, des pieds de face et trois-quarts
Eventuellement, échographie pour recherche de synovite, ténosynovite ou érosions.

En cas de suspicion de spondylo-arthrite, compléter par

Radiographies des sacro-iliaques, du bassin de face, du rachis dorso-lombaire face et profil,
IRM des sacro-iliaques et du rachis dorso-lombaire si aspect normal à la radiographie

Radiographie de toute autre articulation symptomatique

Place de l'échographie articulaire ou tendineuse

Confirmation de rupture tendineuse, distinction œdème sous-cutané vs synovite

Stade chronique : intérêt de l'échographie articulaire

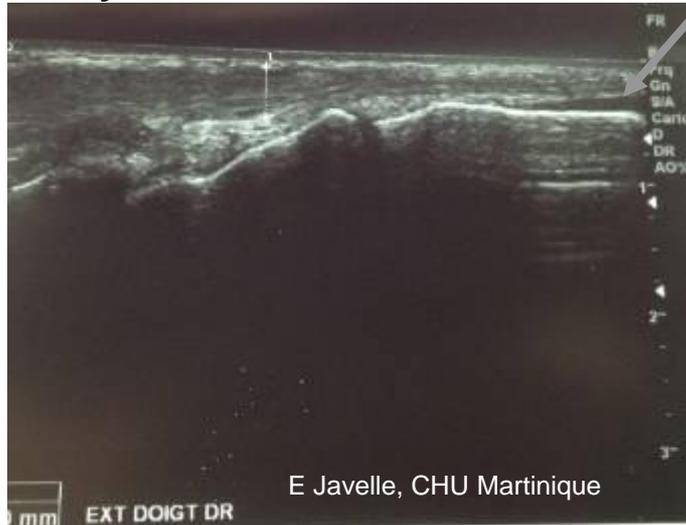
Pour distinguer

- arthrite (synovite avec hyperémie au doppler +/- épanchement intra-articulaire)
- œdème des tissus mous (infiltration, dilatation vasculaire sous cutanée)



E Javelle, CHU Martinique

Ténosynovite des extenseurs de la main



E Javelle, CHU Martinique

Synovite des 2^{èmes} métacarpophalangiennes



E Javelle, CHU Martinique

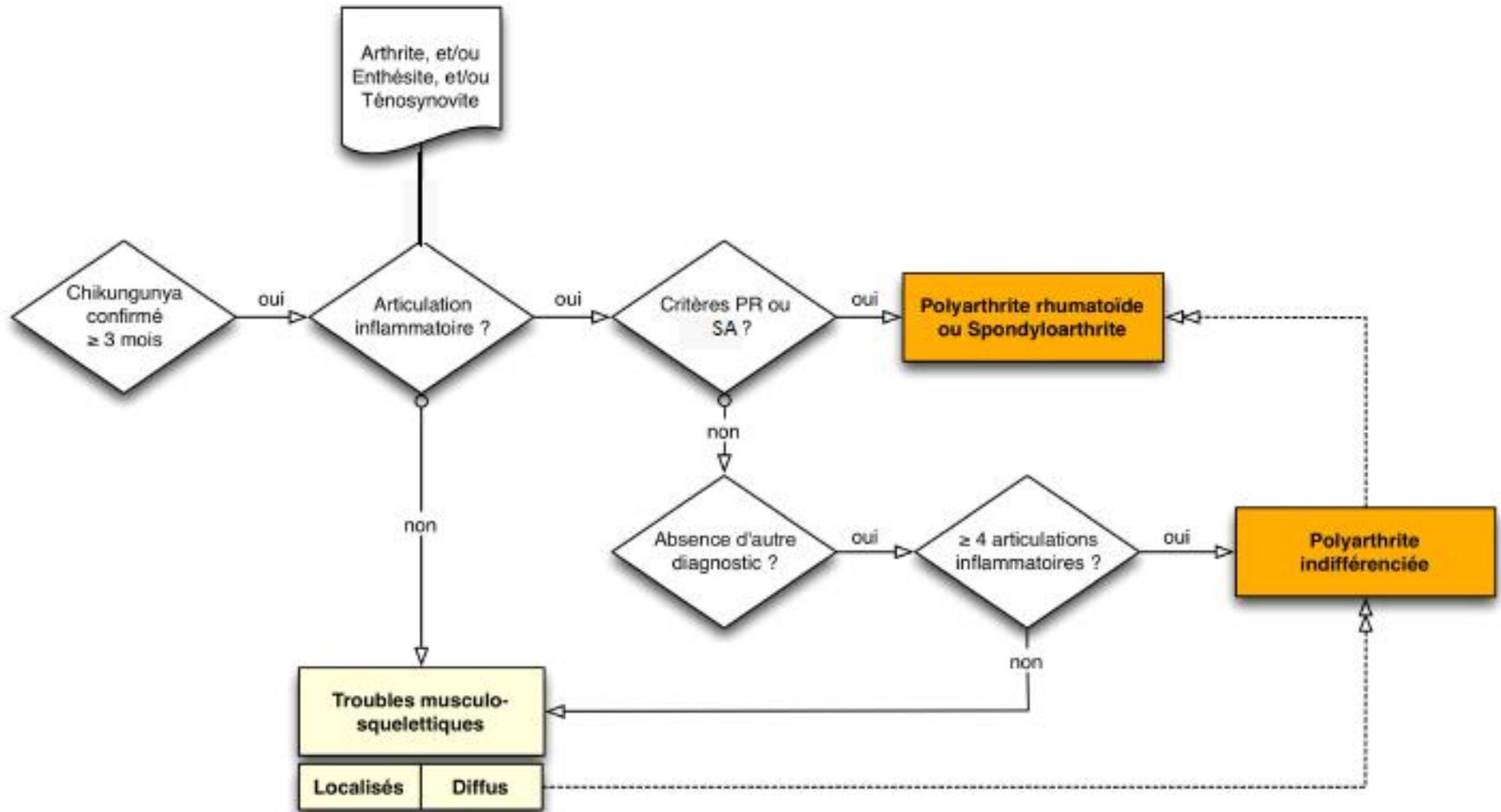
Stade chronique, critères de RIC?

A partir de M4

| POLYARTHRITE RHUMATOÏDE Critères ACR/EULAR 2010 ⁽¹⁾ | SPONDYLOARTHRITE Critères ASAS 2011 spondyloarthrite périphérique ⁽²⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|----------------------------|---|---------------------------------------|---|--|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---------------------------|---|-----------------------------|---|-------------|---|-------------|---|--|
| ≥ 1 synovite articulaire inexpliquée ET score ≥ 6/10 | Chez l'adulte < 45 ans Arthrite ou enthésite ou dactylite ET | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>A. Atteinte articulaire*</p> <table border="1" data-bbox="170 508 1070 719"> <tr><td>1 grosse articulation</td><td>0</td></tr> <tr><td>2-10 grosses articulations</td><td>1</td></tr> <tr><td>1-3 petites articulations (± grosses)</td><td>2</td></tr> <tr><td>4-10 petites articulations (± grosses)</td><td>3</td></tr> <tr><td>>10 articulations (dont au moins 1 petite)**</td><td>5</td></tr> </table> <p>B. Sérologie (tester au moins un)***</p> <table border="1" data-bbox="170 768 1070 896"> <tr><td>FR négatifs <i>et</i> anti-CCP négatifs</td><td>0</td></tr> <tr><td>FR faiblement + <i>ou</i> anti-CCP faiblement +</td><td>2</td></tr> <tr><td>FR fortement + <i>ou</i> anti-CCP fortement +</td><td>3</td></tr> </table> <p>C. Biologie inflammatoire (tester au moins un)****</p> <table border="1" data-bbox="170 945 1070 1031"> <tr><td>CRP normale et VS normale</td><td>0</td></tr> <tr><td>CRP anormale ou VS anormale</td><td>1</td></tr> </table> <p>D. Durée des symptômes</p> <table border="1" data-bbox="170 1079 1070 1165"> <tr><td><6 semaines</td><td>0</td></tr> <tr><td>≥6 semaines</td><td>1</td></tr> </table> | 1 grosse articulation | 0 | 2-10 grosses articulations | 1 | 1-3 petites articulations (± grosses) | 2 | 4-10 petites articulations (± grosses) | 3 | >10 articulations (dont au moins 1 petite)** | 5 | FR négatifs <i>et</i> anti-CCP négatifs | 0 | FR faiblement + <i>ou</i> anti-CCP faiblement + | 2 | FR fortement + <i>ou</i> anti-CCP fortement + | 3 | CRP normale et VS normale | 0 | CRP anormale ou VS anormale | 1 | <6 semaines | 0 | ≥6 semaines | 1 | <p>≥ 1 autre signe parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Maladie inflammatoire intestinale chronique • Antécédent récent d'infection • HLA-B27 positif • Uvéite • Sacro-iliite à la radiographie ou à l'IRM <p>OU ≥ 2 autres signes parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite • Dactylite • Enthésite • Rachialgie inflammatoire • Antécédent familial de SA |
| 1 grosse articulation | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-10 grosses articulations | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-3 petites articulations (± grosses) | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4-10 petites articulations (± grosses) | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| >10 articulations (dont au moins 1 petite)** | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FR négatifs <i>et</i> anti-CCP négatifs | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FR faiblement + <i>ou</i> anti-CCP faiblement + | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FR fortement + <i>ou</i> anti-CCP fortement + | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CRP normale et VS normale | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CRP anormale ou VS anormale | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <6 semaines | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥6 semaines | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IMAGERIE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erosions typiques de PR | Sacro-iliite radiographique suivant les critères de New-York modifiés ⁽³⁾ ou sacro-illite à l'IRM selon les critères ASAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Formes chroniques, algorithme d'orientation

A partir de M4



Stade chronique, traitements

- ***Tous les patients chroniques***
 - Antalgiques, kinésithérapie, physiothérapie, autres traitements locaux, soutien psycho-social, suivi prolongé
- ***TMS non RIC***
 - Tableau mécanique : soins locaux, avis spécialisé
 - Polyarthralgie œdémateuse : AINS, corticothérapie courte en 2^{ème} intention, soins locaux
 - Polyalgie non spécifique : enquête étiologique élargie, avis spécialisé (algologue, psychologue...)
- ***RIC post-CHIK = RIC***
 - Pas de corticothérapie prolongée; recommandations SFR 2014 pour la PR et la SA ; ALD30

Recommandations nationales chikungunya, novembre 2014

Stade chronique : stratégie thérapeutique pour RIC

A partir de M4

| | |
|---|---|
| PR post-CHIK ⁽¹⁾ | <p><u>Prise en charge selon les recommandations de la SFR (2014)</u></p> <p>Méthotrexate (MTX) précoce en première intention surtout si anti-CCP positifs ; autres DMARDs (leflunomide, sulfasalazine) en alternative</p> <p>Biothérapies si réponse insuffisante au DMARD de première ligne et facteurs de mauvais pronostic</p> <p>Suivi par score d'activité spécifique DAS 28</p> |
| SA post-CHIK ⁽²⁾ | <p><u>Prise en charge selon les recommandations de la SFR (2014)</u></p> <p>AINS en première intention</p> <p>MTX ou sulfasalazine en deuxième intention si arthrites périphériques</p> <p>Biothérapie si réponse insuffisante ou intolérance aux AINS/DMARDs</p> |
| PI post-CHIK ⁽³⁾ | <p>AINS en première intention</p> <p>Corticothérapie en deuxième intention</p> <p>MTX en troisième intention ou à visée d'épargne cortisonique ; alternative par hydroxychloroquine (non validée dans cette indication)</p> |
| <p>1 : Gaujoux-Viala C, Joint Bone Spine 2014;81(4):287-97. ; 2 : Wendling D, et al. Joint Bone Spine 2014;81(1):6-14. ; 3: Ribéra A, et al. Méd Trop 2012;72 Spec No:83-5.</p> | |

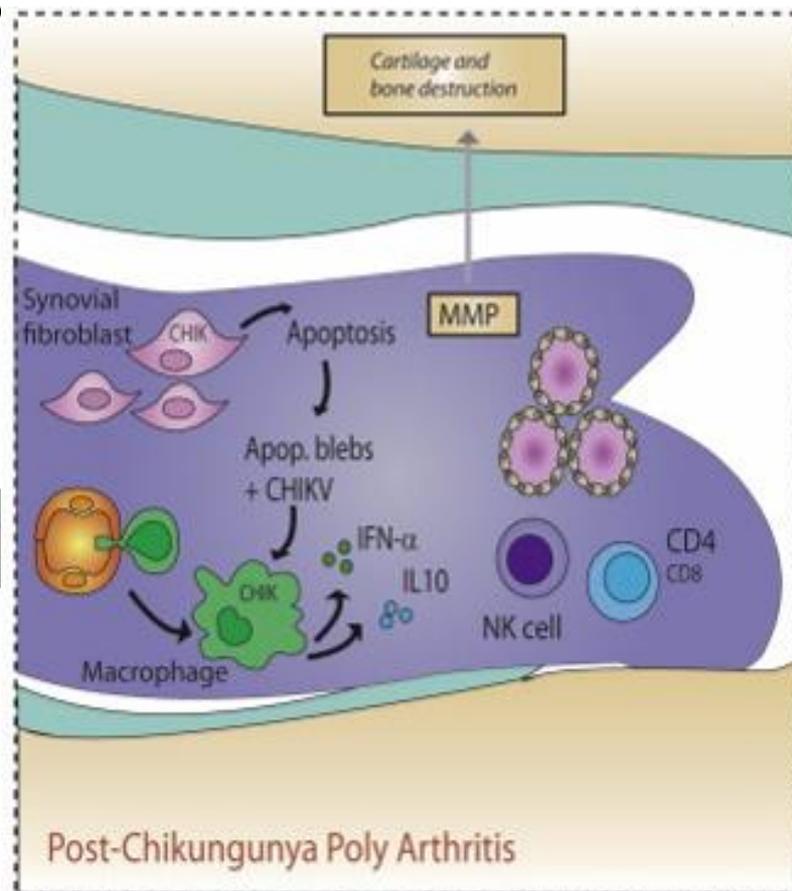
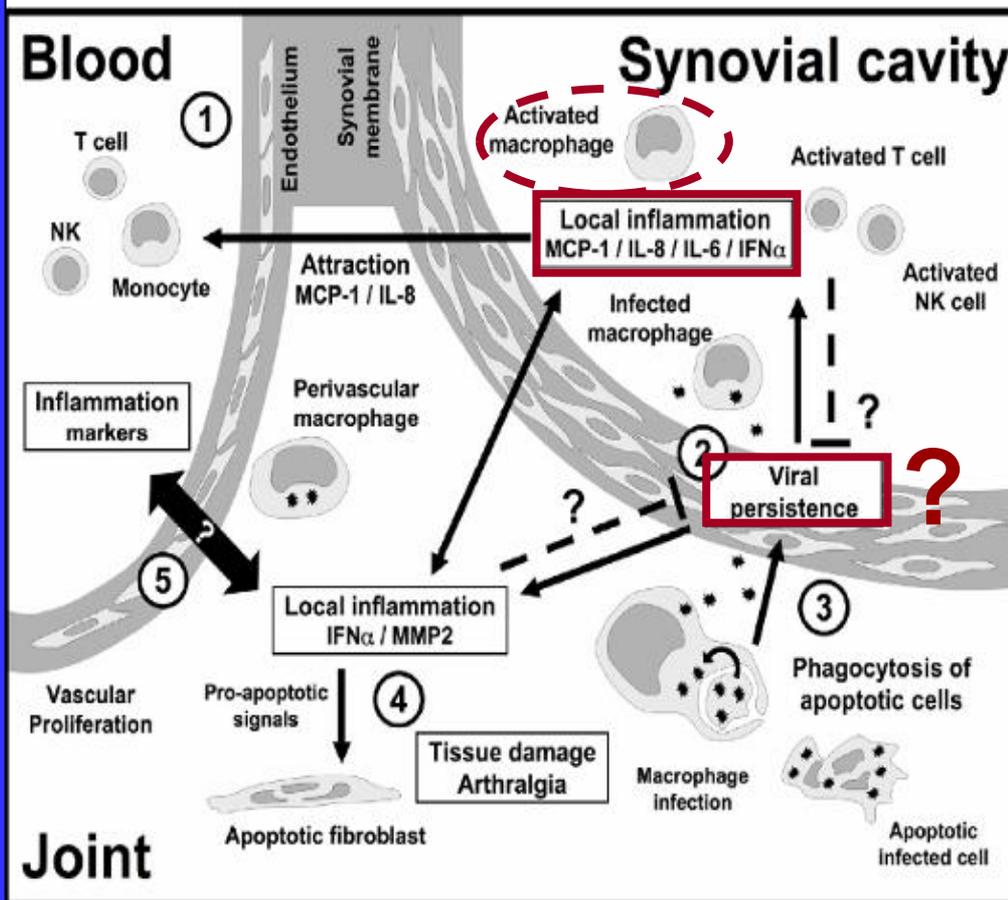
+ traitements locaux : infiltrations...

Stade chronique, pathogénie

- **Réaction inflammatoire intense**
 - Rôle central des macrophages
 - Taux élevés IL12, persistance expression ARNm pour IFN α
 - Synovites par stimulation des cellules NK et macrophages
- **Persistance présumée de sanctuaires viraux**
 - Présence d'ARN CHIKV et de protéines virales dans les macrophages synoviaux d'un hygroma à M18 (un cas) ← maladie virale chronique ?...
 - Une biopsie de canal carpien PCR CHIK+ à 2 ans (*donnée personnelle*)
 - Persistance de certaines souches de CHIKV sur cultures cellulaires

Chronicité inflammatoire, rôle majeur des macrophages

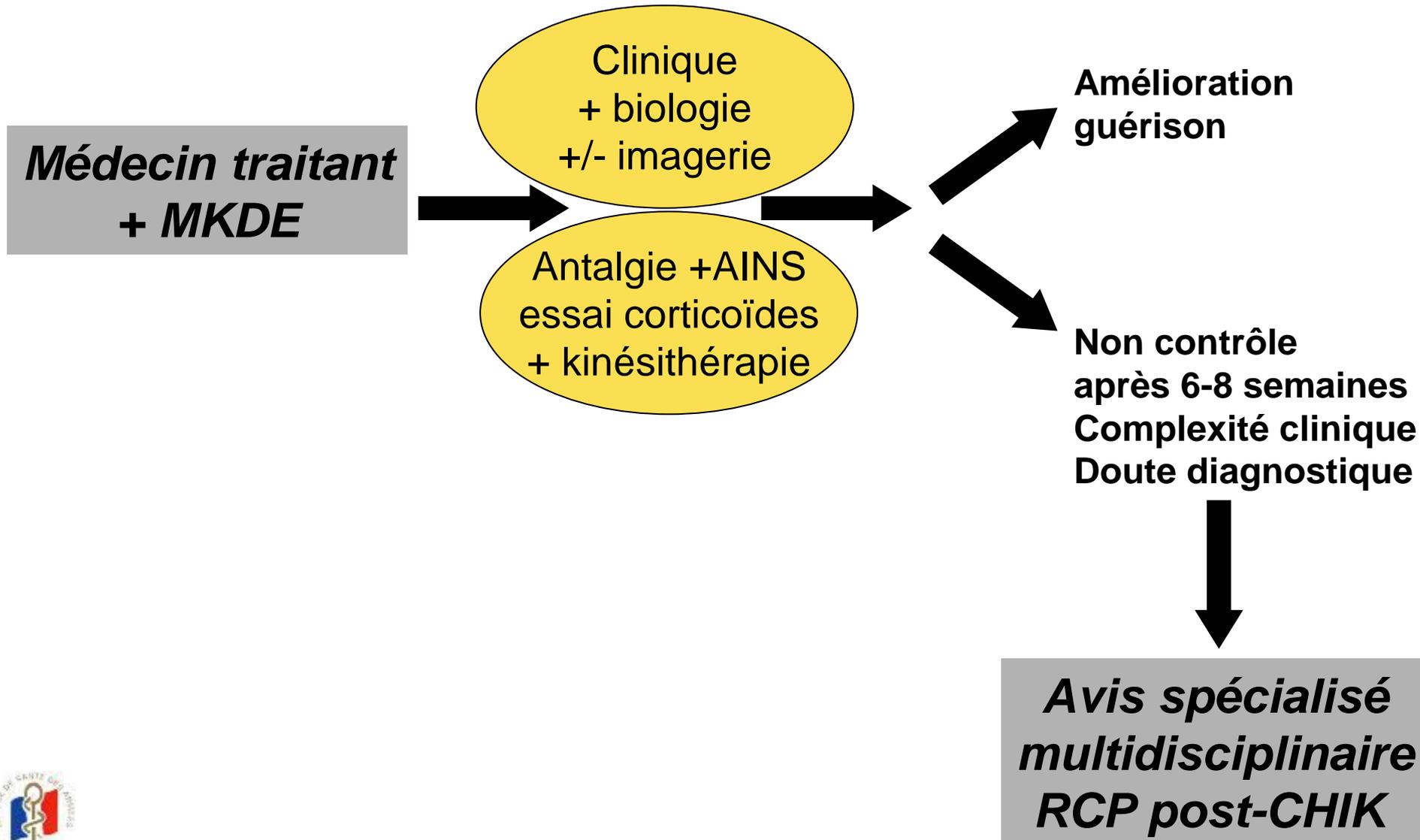
A partir de M4



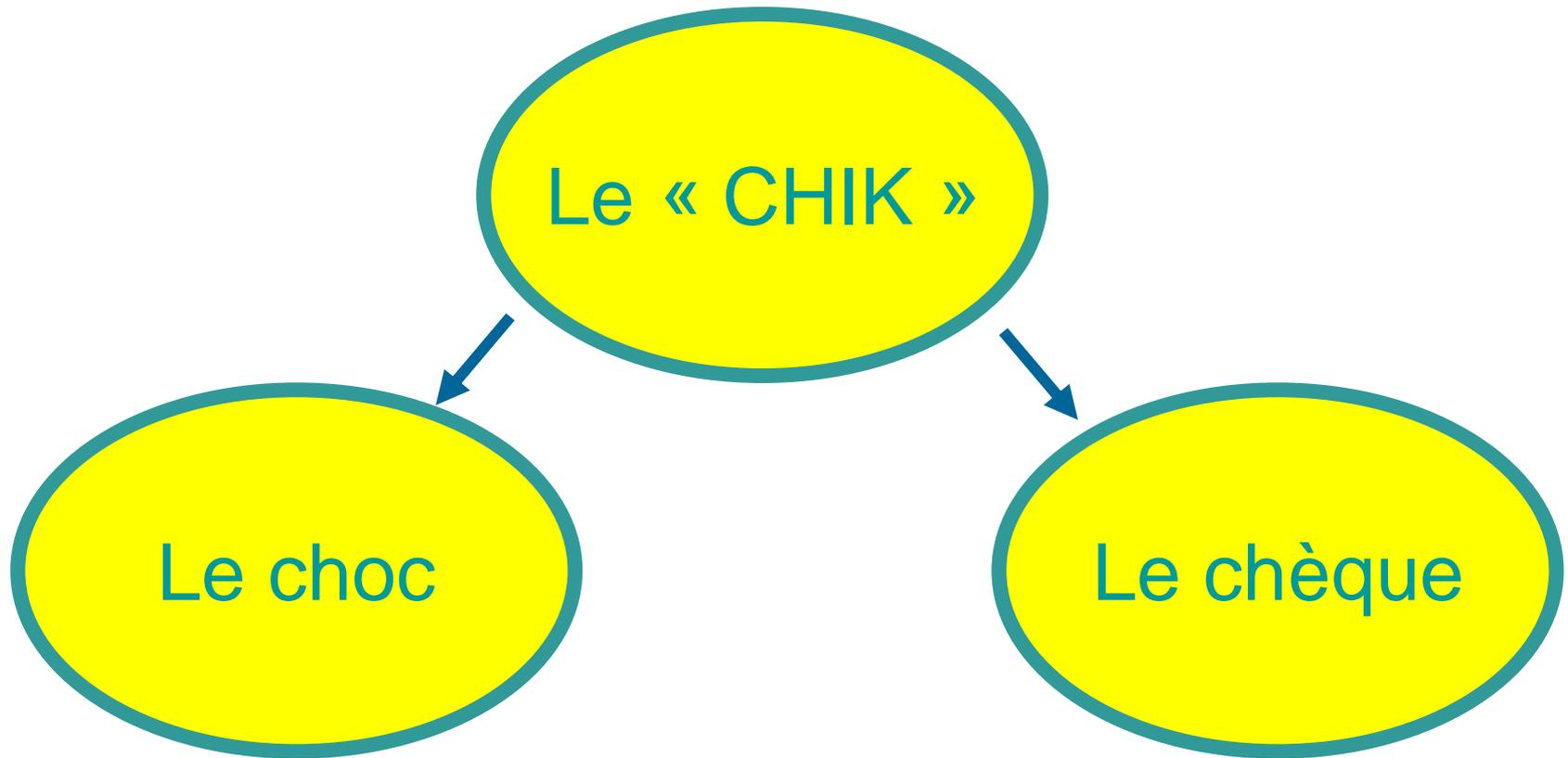
Synthèse clinique : à chaque stade, sa prise en charge

| Aigu <i>J0-J21</i> | post-aigu <i>→ J90</i> | Chronique <i>Au delà de 3 mois</i> |
|---|---|--|
| <p>Médecin traitant</p> <p>Diagnostic clinique (⚠ dengue...)</p> <p>Hôpital si atypie, gravité, FdR</p> <p>Antalgie Repos</p> <p>Suivi</p> | <p>Médecin traitant +/- kinésithérapeute</p> <p>Diagnostic Cadre nosologique (<i>mécanique vs inflammatoire</i>)</p> <p>Antalgie Anti-inflammatoires Corticothérapie (<i>indications limitées</i>)</p> <p>Repos Kinésithérapie</p> <p>Suivi</p> | <p>Équipe multidisciplinaire médecin traitant, kinésithérapeute rhumatologue, MPR, algologue, psychologue</p> <p>Bilan biologique Imagerie de référence</p> <p>Cadre nosologique précis +++ (<i>mécanique vs inflammatoire; critères de rhumatisme ou pas ?</i>)</p> <p>Traitement ciblé sur avis spécialisé</p> <p>Suivi +++</p> |

Orientation des formes persistantes

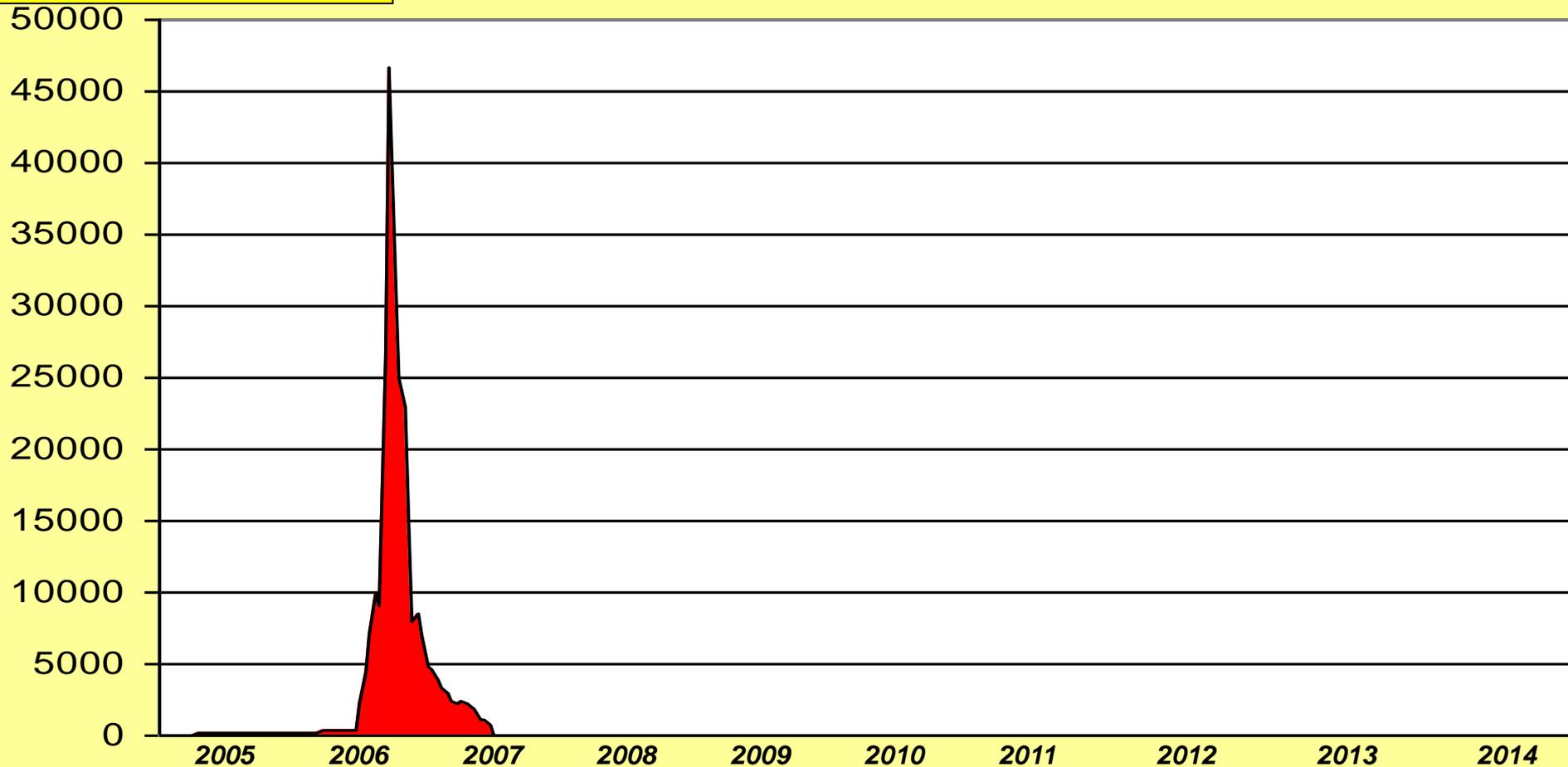


Avec du recul, maladie de santé publique en deux temps...



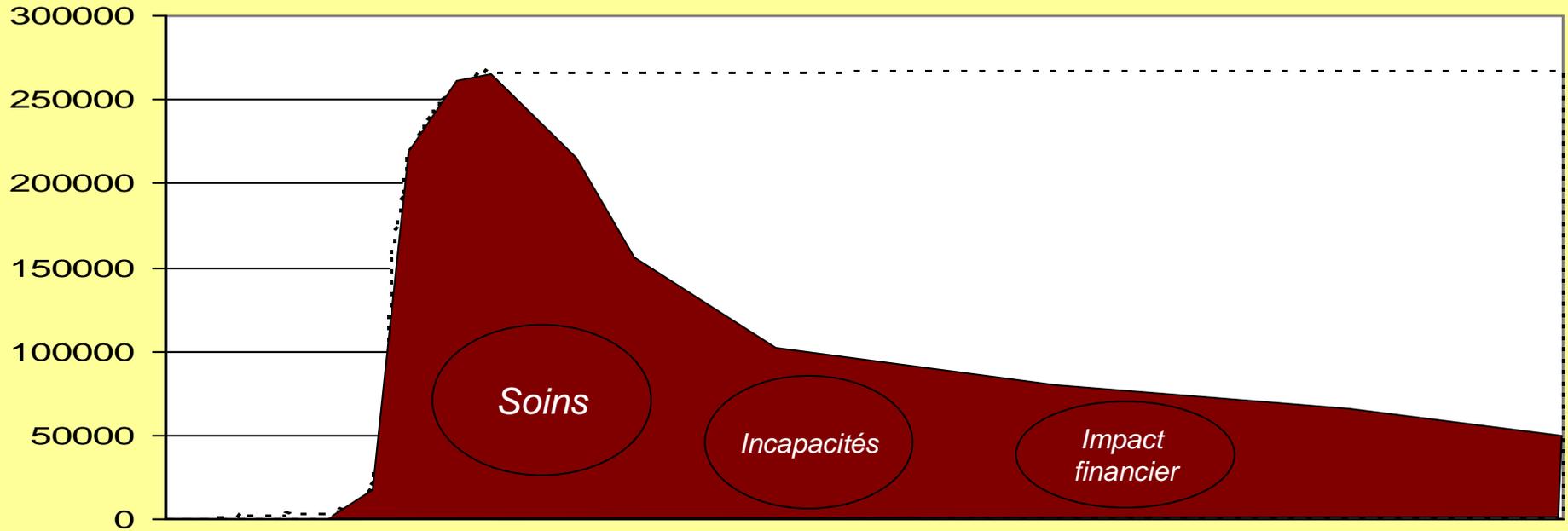
Chikungunya, Île de la Réunion, nouveaux cas 2005-2014

Incidence hebdomadaire
de nouveaux cas



→ ***Vision arbovirose : épidémie***

Chikungunya Réunion, impact réel à long terme 2005-2014



↑
2005

↑
2006

↑
2007

↑
2008

↑
2009

↑
2010

↑
2011

↑
2012

↑
2013

↑
2014

Cas symptomatiques cumulés

→ Vision alphavirose : endémie

Aucun vaccin disponible en 2014, mais de bons candidats vaccins en développement

- Homme = seul hôte amplificateur → cible

| Vaccin | Type | Date | Stade développement | Ref |
|--|---------------------------|--------------|--|-----|
| ESCA formalin | Inactivé | 1971 | Préclinique | (1) |
| 181/clone25 | Vivant atténué | US Army 1986 | Phase II clinique vaccin TSI-GSD-218 (2000) | (2) |
| ADN | E1 E2 E3 | 2008 | Préclinique | (3) |
| Virus like particles (VLP) | HEK 293 transfectées | | Phase I clinique (ClinicalTrials.govNCT01489358) | (4) |
| CHIK-IRES (Run) internal ribosome entry sequence | Vivant atténué | 2011 | Préclinique | (5) |
| VEE/EEE/CHIK | Vivant atténué chimérique | 2008 | Préclinique | (6) |

(1) Harrison VR, et al J. Immunol. 1971

(2) Edelman et al.. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2000

(3) Muthumani K, et al. Vaccine. 2008

(4) Akahata W, et al. Nat. Med. 2010

(5) Plante K, et al.. PLoS Pathog. 2011

(6) Weaver et al. NIH 2013



Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial

Lee-Jah Chang*, Kimberly A Dowd*, Floreliz H Mendaza, Jamie G Saunders, Sandra Sitar, Sarah H Plummer, Galina Yamshchikov, Uzma N Sarwar, Zonghui Hu, Mary E Enama, Robert T Bailer, Richard A Koup, Richard M Schwartz, Wataru Akahata, Gary J Nabel, John R Mascola, Theodore C Pierson, Barney S Graham, Julie E Ledgerwood, and the VRC 311 Study Team

Summary

Lancet 2014; 384: 2046–52

Published Online

August 15, 2014

<http://dx.doi.org/10.1016/>

Background Chikungunya virus—a mosquito-borne alphavirus—is endemic in Africa and south and southeast Asia and has recently emerged in the Caribbean. No drugs or vaccines are available for treatment or prevention. We aimed to assess the safety, tolerability, and immunogenicity of a new candidate vaccine.

Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial



Katrin Ramsauer*, Michael Schwameis*, Christa Firbas, Matthias Müllner, Robert J Putnak, Stephen J Thomas, Philippe Desprès, Erich Tauber, Bernd Jilma, Frederic Tangy

Summary

Background Chikungunya is an emerging arthropod-borne disease that has spread from tropical endemic areas to more temperate climates of the USA and Europe. However, no specific treatment or preventive measure is yet available. We aimed to investigate the immunogenicity and safety of a live recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine.

Lancet Infect Dis 2015

Published Online

March 2, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70043-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70043-5)

Messages-clés

- Pas de piqûre d'*Aedes*, pas de chikungunya
- Maladie totalement distincte de la dengue
 - Risque de iatrogénie
- Évolution inflammatoire rare mais grave
- Douleurs persistantes > 3 mois : avis spécialisé

Pour en savoir plus

Accès libre online

- **Numéro spécial de la revue Médecine Tropicale sur l'épidémie de chikungunya à la Réunion en 2005-2006** : <http://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/index.mhtml>
- Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparc-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(3):218-28.

Accès restreint aux abonnés

- Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013;99(3):345-70.
- Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet.* 2014 ;383(9916):514.

Hôpital d'instruction des armées LAVERAN

www.hia-laveran.fr

Service de pathologie infectieuse et tropicale

Pr Fabrice SIMON (chef de service)

Dr Philippe KRAEMER, Dr Hélène SAVINI, Dr Émilie JAVELLE

Secrétariat : 04 91 61 72 32

Salle de soins : 04 91 61 72 44

Internes : 04 91 61 72 41

Service d'accueil des urgences

04 91 61 71 64

Centre de vaccinations internationales et conseils aux voyageurs

(sur RV, du lundi au vendredi)

04 91 61 73 54

| Virus (Clinical hallmarks) | Primary infection (PI) and Acute responses | | Chronic responses (months to years after PI) and factors which may be involved | | | | Therapies of arthralgia and arthritis |
|---|--|---|--|---|--|--|--|
| | Primary Target cells | Cellular and humoral immunity against virus | Tissue sanctuaries | Systemic, synovial tissues and articular chronic inflammations/injuries | Chronic Arthralgia | Humoral/cellular autoimmune and inflammatory responses | |
| RNA viruses | | | | | | | |
| CHIKV (Arthralgia) (Myalgia) (Tenosynovitis) | Fibroblast (skin) (16, 55, 76) Receptor mediated entry is unknown | Robust activation of NK cells (107) Robust activation of T/B immunity against virus (107) Poor expression of IFN-type -I by dendritic cells (76) Monocytes can be infected (73) and carry the virus to sanctuary | Localization of virus (RNA, proteins) in synovial perivascular macrophages and few fibroblasts months after infection in one patient (107) and in non-human primates (71) and in mouse model (57) Ballooned macrophage NK cells, T cells, but no PMN, are found in synovial fluids as in RRV patients | High levels of interferon type I (alpha) High levels of Apoptosis in synovium Complement activation and cytotoxicity may be involved (141) High levels of angiogenesis in synovium and may assist fibroblast aggressive phenotype (proliferation and invasion) (107) | May be associated with high levels of COX2 CHIKV-induced high levels of PGE2 by fibroblasts (138) Roles of other molecules involved in pain remain unknown (NGF, Substance P, kinins, anaphylatoxins (133) | Canonical anti-citrullinated antibodies are rare. CHIKV-infected osteoblast and fibroblasts promote osteoclast differentiation through RANKL and possibly to joint damage (146) | Antalgics NSAIDs Methotrexate (24) Anti-TNF-alpha Anti CCL2 at least in mice (149) |