

Syndrome post-chikungunya : une maladie systémique post-infectieuse ?

Pr Fabrice SIMON
Pathologie infectieuse et tropicale
HIA LAVERAN - MARSEILLE

Déclaration d'intérêts

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : activités de consultant pour les laboratoires Sanofi (2017) et Valneva (2017-2019) et pour l'OMS**
- **Intérêts indirects : aucun**

Chikungunya, alphavirose et arbovirose

- « celui qui marche courbé »

- Virus à ARN

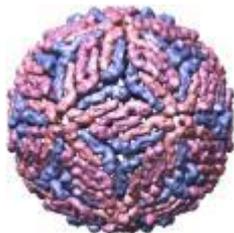
- Alphavirus

- 3 lignées :

- ECSA & ECSA-IOL, ouest-africain, Asiatique

- Réaction inflammatoire

- Tropicisme articulaire



- Réservoir: primates, Homme

- Principaux vecteurs : Aedes

- *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*

- 1954-2004 : 1 M de cas

- Endémie Afrique, Asie

- 2005-2019 : >10 M de cas

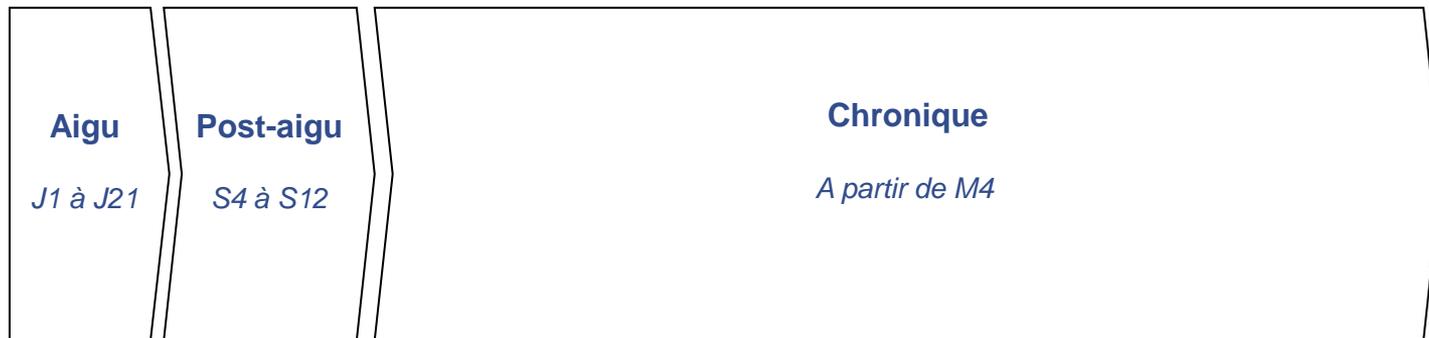
- Emergence en Océan Indien

- Océanie, Amériques, Asie

- Europe



Chikungunya, un drame clinique en trois temps



Chikungunya, stade aigu



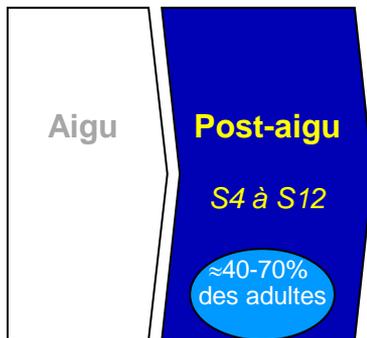
Virémie
5-7 j

- 5-12% des cas asymptomatiques
- Fièvre (90-96%)
- Rash (40-75%)
- Arthralgies/arthrites (95-100%)
- Des formes atypiques et graves :
 - Sujets avec maladie chronique
 - Nouveaux-nés
- Taux de mortalité proche de celui de la grippe

Chikungunya, stade aigu



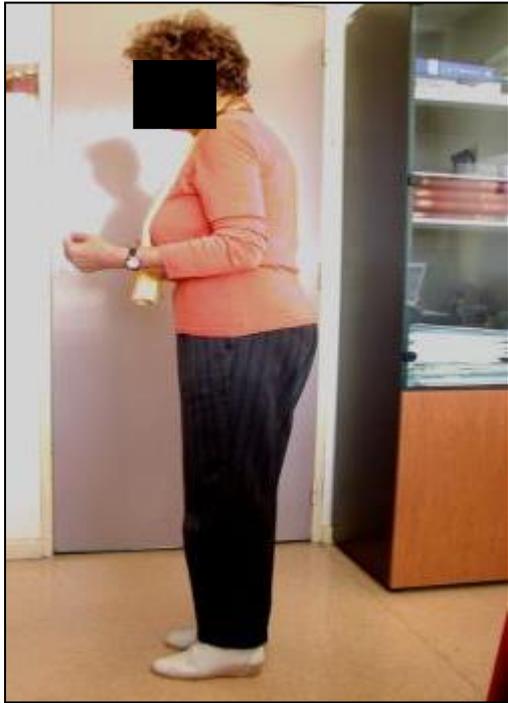
Chikungunya, stade post-aigu



**Inflammation articulaire
et abarticulaire multifocale et persistante**
Troubles musculo-squelettiques

- **Amélioration brève ou évolution continue**
- **Rechute clinique fréquente**
 - Exacerbation à M2-M3
- **Manifestations ostéo-articulaires fréquentes**
 - Multiples et polymorphes
 - Sites initiaux +/- sites nouveaux
- **Manifestations générales**
 - Fatigue, impact sur l'humeur
 - Troubles vasomoteurs distaux transitoires

Chikungunya, stade post-aigu



Chikungunya, stade chronique



Inflammation abarticulaire et/ou articulaire multifocale persistante

Cascade dégénérative

Troubles musculo-squelettiques divers

Rare évolution vers un rhumatisme inflammatoire chronique

Chronicisation

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

*Moïton, M.P. et al. BEH thématique, 2008; 38-40.
Soumahoro M.K. et al. Rev Med Interne. 2008; 3371:S1-S55*

*Sissoko D et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(3):389.
Marimoutou C et al. ASTMH 59th, Atlanta, USA, 2010*

- **Sont associés à la non guérison :**
 - Age > 45 ans, problèmes articulaires préexistants...
 - Intensité du stade aigu: douleurs, CRP, virémie élevée
 - Arthralgies à M4...

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 Chronic inflammatory arthritis	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 10 months	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

Et bien d'autres études...

Des douleurs chroniques

757 gendarmes,
Ile de la Réunion, 2006

6 mois après le début

672 réponses

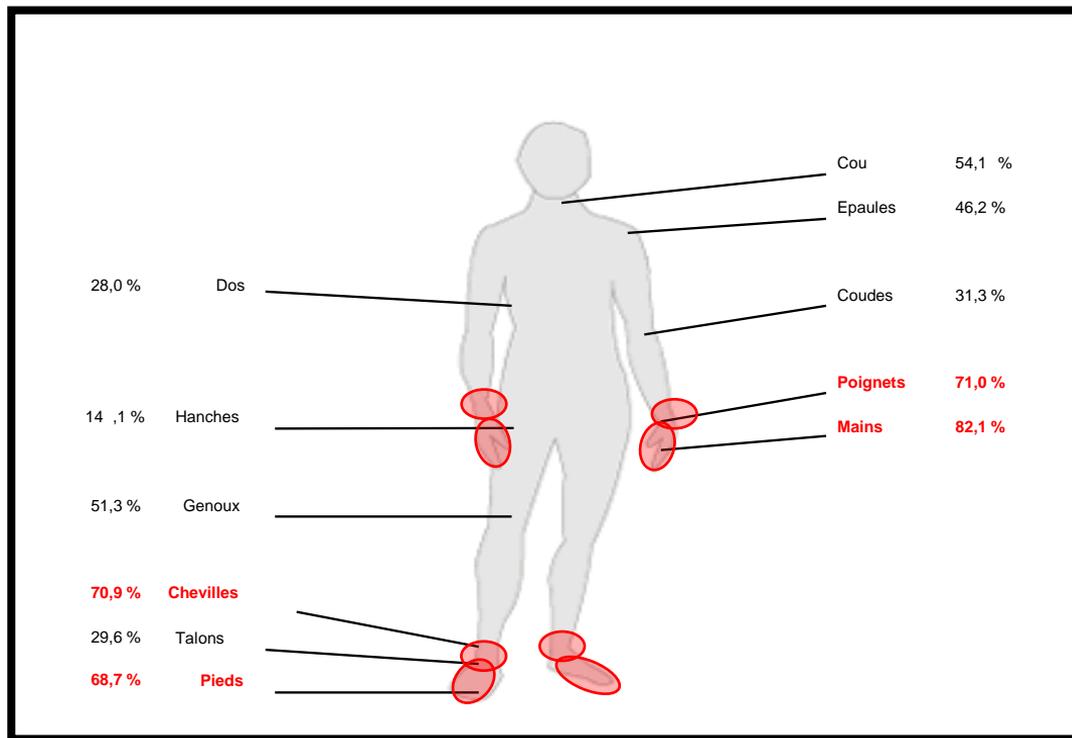
M: 95%,

âge moyen: 40 ans

→ 126 CHIK+

86%

arthralgies chroniques



Un enraidissement très sous-estimé

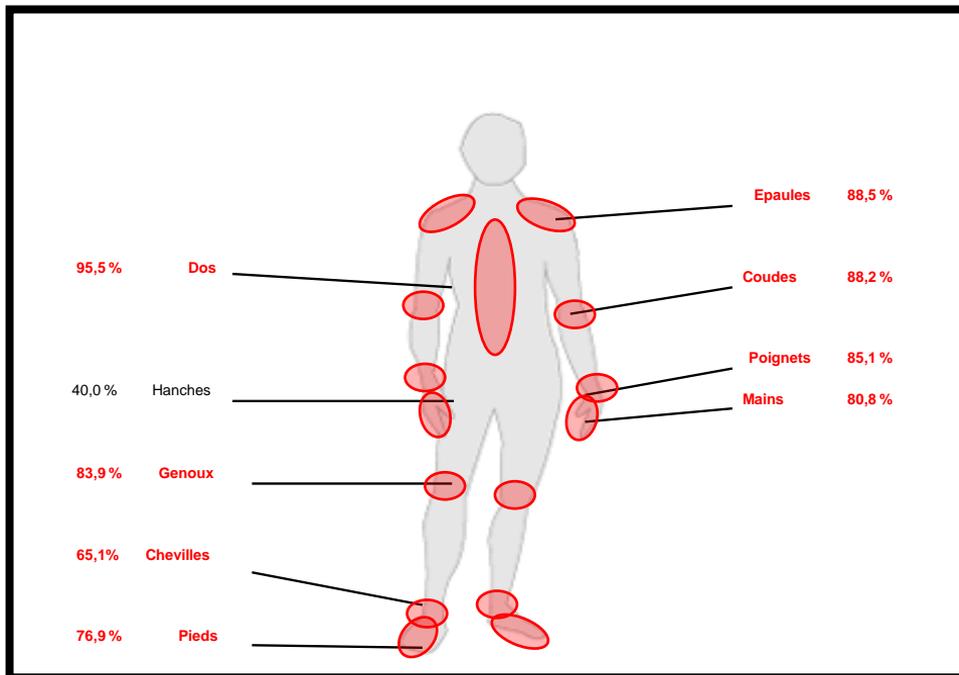
757 gendarmes,
Ile de la Réunion, 2006

6 mois après le début

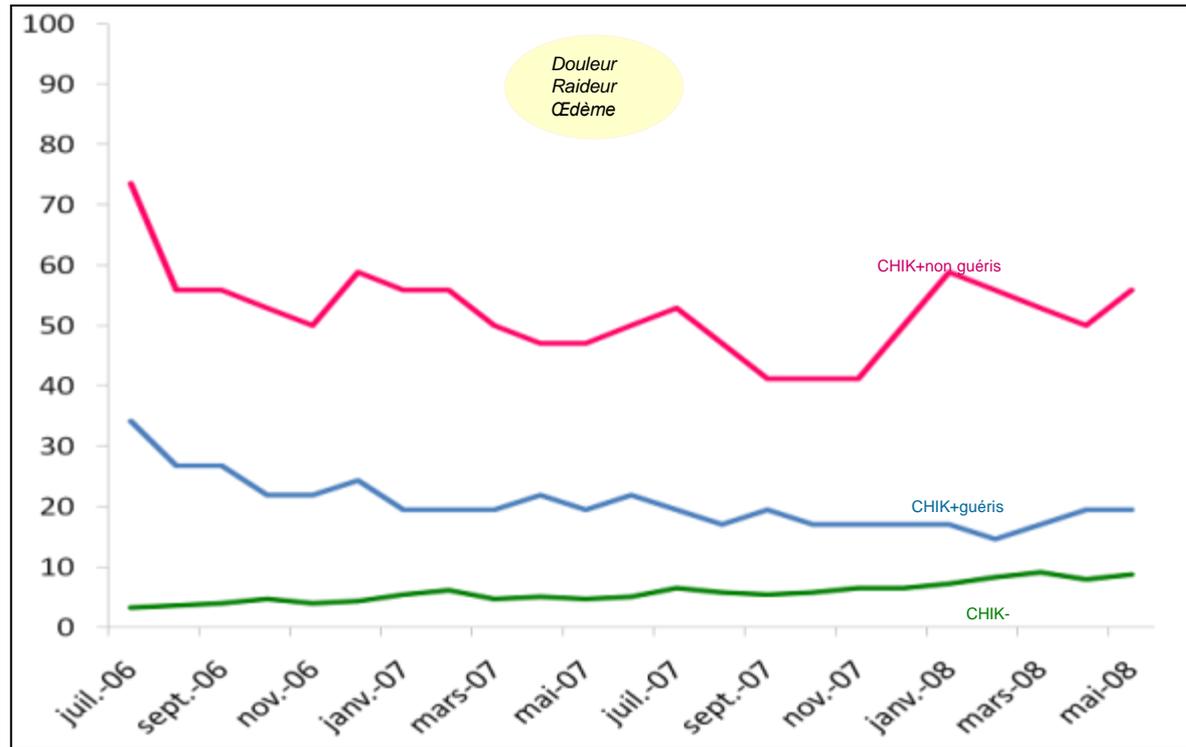
672 réponses
M: 95%,
âge moyen: 40 ans

→ 126 CHIK+

**Quasiment 100% de raideur
Multifocale**



Une surmorbidity articulaire à moyen terme



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

Un impact somatique et psychique à long terme

Symptômes rhumatismaux

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

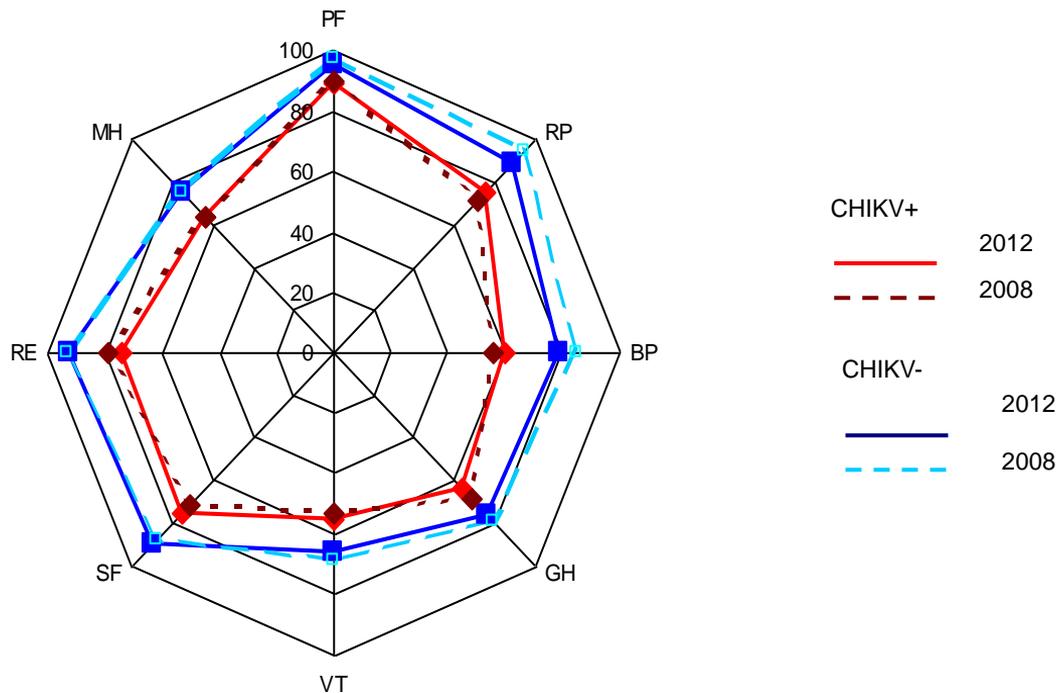
Autres symptômes

>1 fois / mois	2008	2012	
	CHIK+	CHIK+	CHIK-
Fatigue	17	60	32
Céphalée	14	42	29
Dépression	4	21	6

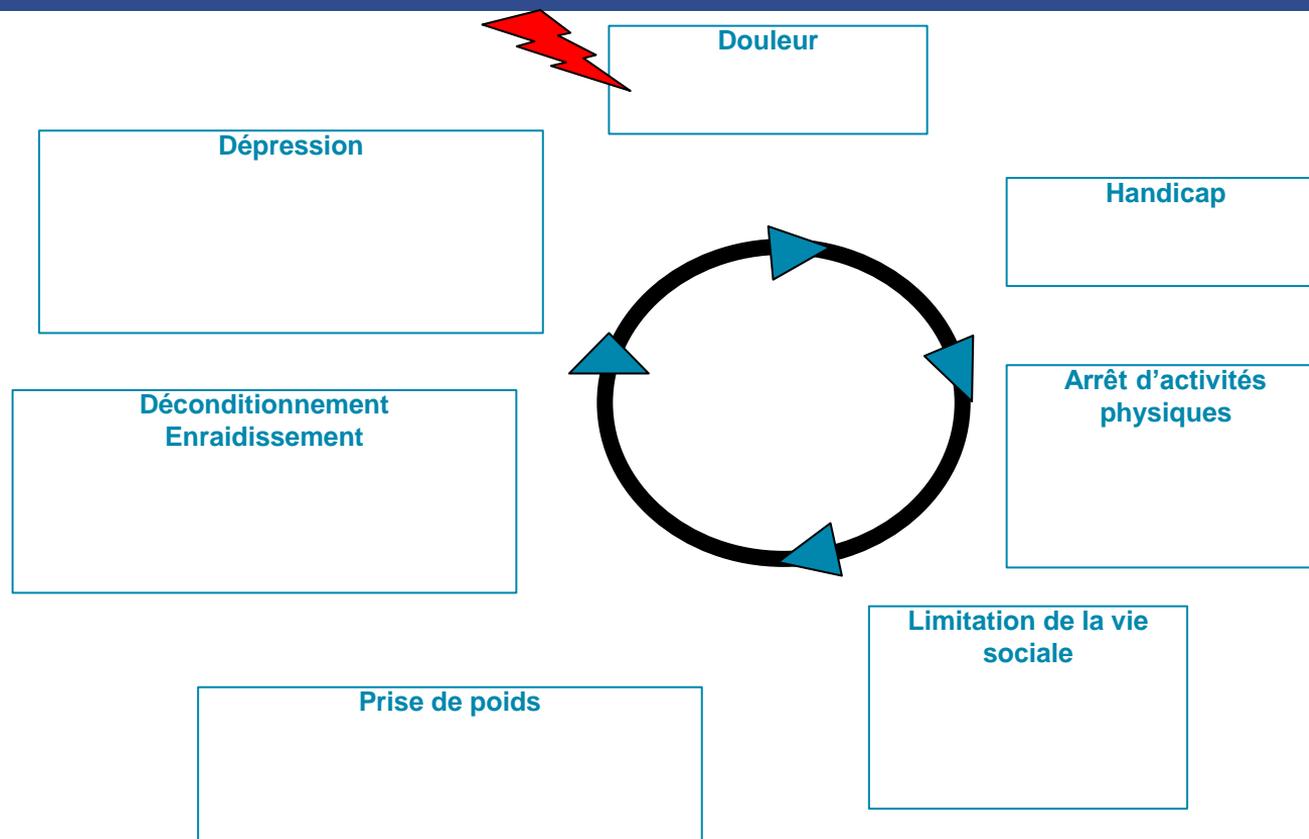
Cohorte des
gendarmes de la
Reunion, 2006
Suivi 2008-2012

Fatigue chronique hautement attribuable au chikungunya

Une qualité de vie altérée à long terme



Le cercle vicieux du post-chikungunya



Syndrome post-chikungunya : une maladie post-infectieuse

Quel cadre nosologique post-infectieux ?

Patraquerie ?

Etat dépressif post-infectieux ?

Fibromyalgie ?

« Rhumatisme » ?

Syndrome de fatigue chronique ?

Vieillesse accélérée ?

Inflammation articulaire chronique ?

Maladie systémique du collagène ?

« ONSPE »

Evaluation clinique et paraclinique

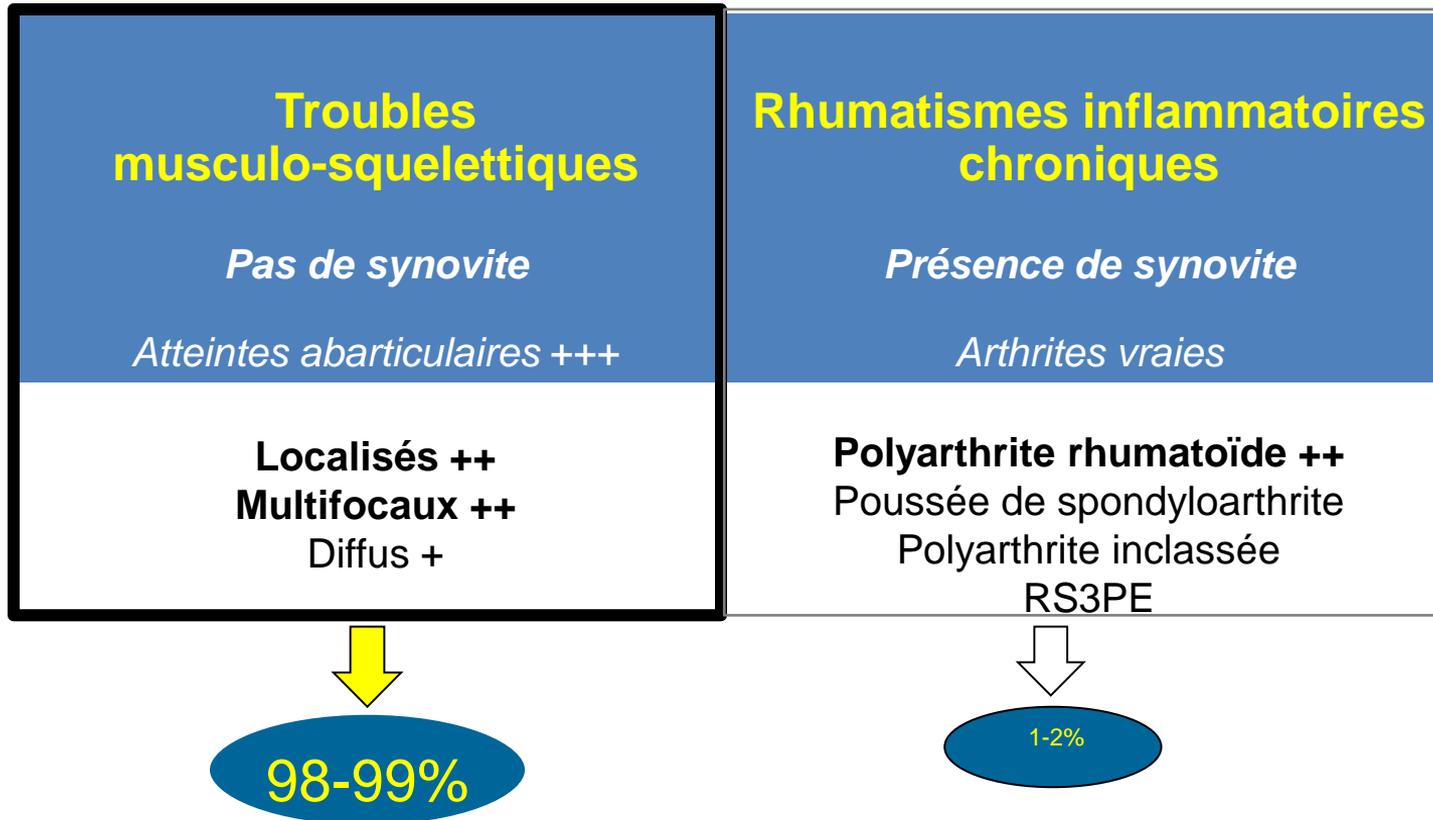


+ EVA, DN4, SF-12...

- Confirmation sérologique du chikungunya
- Biologie minimale : CRP
- Sérologie rhumatoïde et imagerie selon l'orientation clinique
- Evaluation préthérapeutique

**Bilan lésionnel
& cadre clinique**

Deux grands cadres cliniques



Troubles musculo-squelettiques post-CHIK

- **Quasi-totalité des patients souffrants**
- **Mécanismes intriqués**
 - Inflammation articulaire initiale
 - Lésions pré-existantes
 - Hyperusage prolongé
 - Déconditionnement musculaire
- **Atteintes abarticulaires nombreuses et variées**
 - Tendinites, ténosynovites, fasciites, bursites
 - Enthésites
 - Œdème sous-cutané des extrémités
- **Cascade dégénérative**



Une clinique complexe

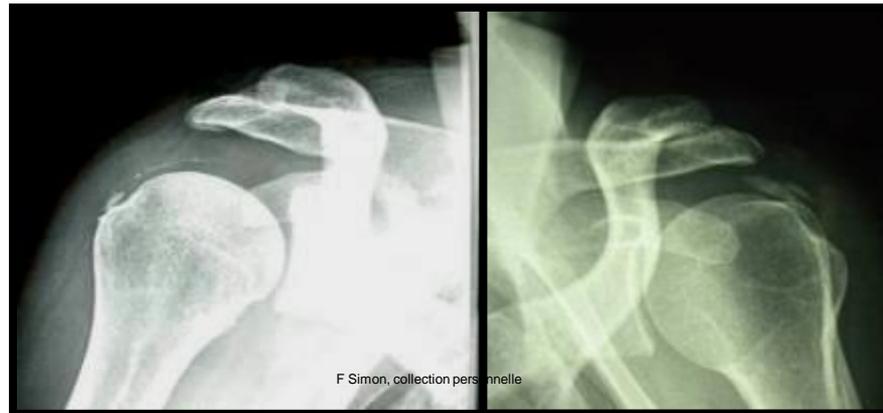
- **Expérience de la RCP post-chikungunya, Marseille, 2014-2017**

- 24 patients, 14F/10H, âge moyen : 61,2 ans
- 1 aigu, 7 post-aigu, 16 chronique
- Consultation initiale et suivi régulier

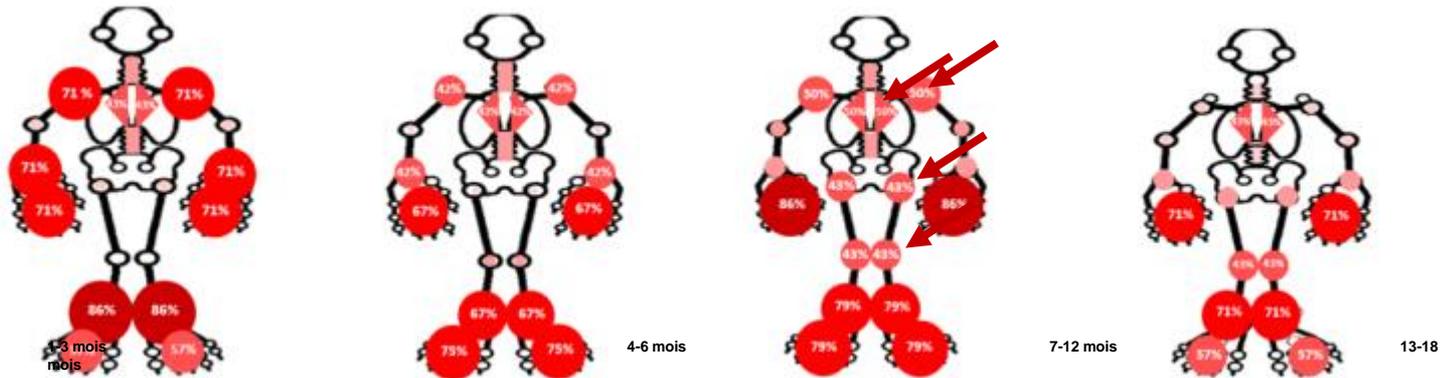
		N (%)
EPAULES	Tendinopathie du long biceps	12 (50%)
	Tendinopathie du supra-épineux	1 (4,2%)
	Raideur d'épaule	4 (16,7%)
COUDES	Épicondylite	3 (12,5%)
	Panniculite du coude	1 (4,2%)
MAINS	Raideur des doigts	14 (58,3%)
	Oedèmes des doigts/mains	5 (20,8%)
	Arthrite des métacarpo-phalangiennes	1 (4,2%)
	Nodules palmaires	3 (12,5%)
	Fasciite palmaire	1 (4,2%)
	Synovite des doigts	4 (16,7%)
	Pseudo-Dupuytren	5 (20,8%)
POIGNETS	Ténosynovite des poignets	12 (50%)
	Oedèmes des poignets	2 (8,3%)

HANCHES	Raideur de hanche	7 (29,2%)
	Tendinopathie du moyen fessier	6 (25%)
	Bursite trochantérienne	3 (12,5%)
GENOUX	Raideur des genoux	4 (16,7%)
	Syndrome rotulien	4 (16,7%)
	Enthésite d'insertion du genou	1 (4,2%)
PIEDS	Douleur à la palpation des métatarso-phalangiennes	9 (37,5%)
	Oedèmes dos des pieds	2 (8,3%)
	Fasciite plantaire	9 (37,5%)
	Douleur palpation épine calcanéenne	1 (4,2%)
	Syndrome tarsien	4 (16,7%)
	Syndrome de Morton	1 (4,2%)
CHEVILLES	Ténosynovite des fléchisseurs	1 (4,2%)
	Raideur de cheville	5 (20,8%)
	Arthrite des chevilles	1 (4,2%)
	Empâtement achilléen	6 (25%)
	Bursite achilléenne	3 (12,5%)
	Tendinopathie achilléenne	7 (29,2%)
	Tendinopathie du long péronier latéral	1 (4,2%)
	Tendinopathie du tendon tibial postérieur	1 (4,2%)
RACHIS	Cervicalgie	5 (20,8%)
	Dorsalgie	2 (8,3%)
	Lombalgie	4 (16,7%)
MUSCLES	Contractures des trapèzes	11 (45,8%)

Atteintes abarticulaires



Une évolution des TMS avec le temps



- Amélioration incomplète, puis rebond
- Evolution centripète
 - Réponse adaptative pour protéger les articulations distales enflammées
 - Atteinte secondaire mécanique des grosses articulations et de l'axe

Rhumatismes inflammatoires chroniques

- Moins de 1% des cas
- Continuum de l'infection aiguë vers le rhumatisme chronique
- Présence des critères diagnostiques de RIC (EULAR)
- Quatre types de rhumatisme inflammatoire post-CHIK
 - Polyarthrite rhumatoïde, la plus fréquente
 - Polyarthrite inclassée
 - Poussée de spondyloarthrite (forme périphérique)
 - RS3PE
- **Alerte : raideur ou œdème des mains, corticodépendance**

Synovites chroniques



F Simon, collection personnelle



E Javelle, collection personnelle



F Simon, collection personnelle



F Simon, collection personnelle

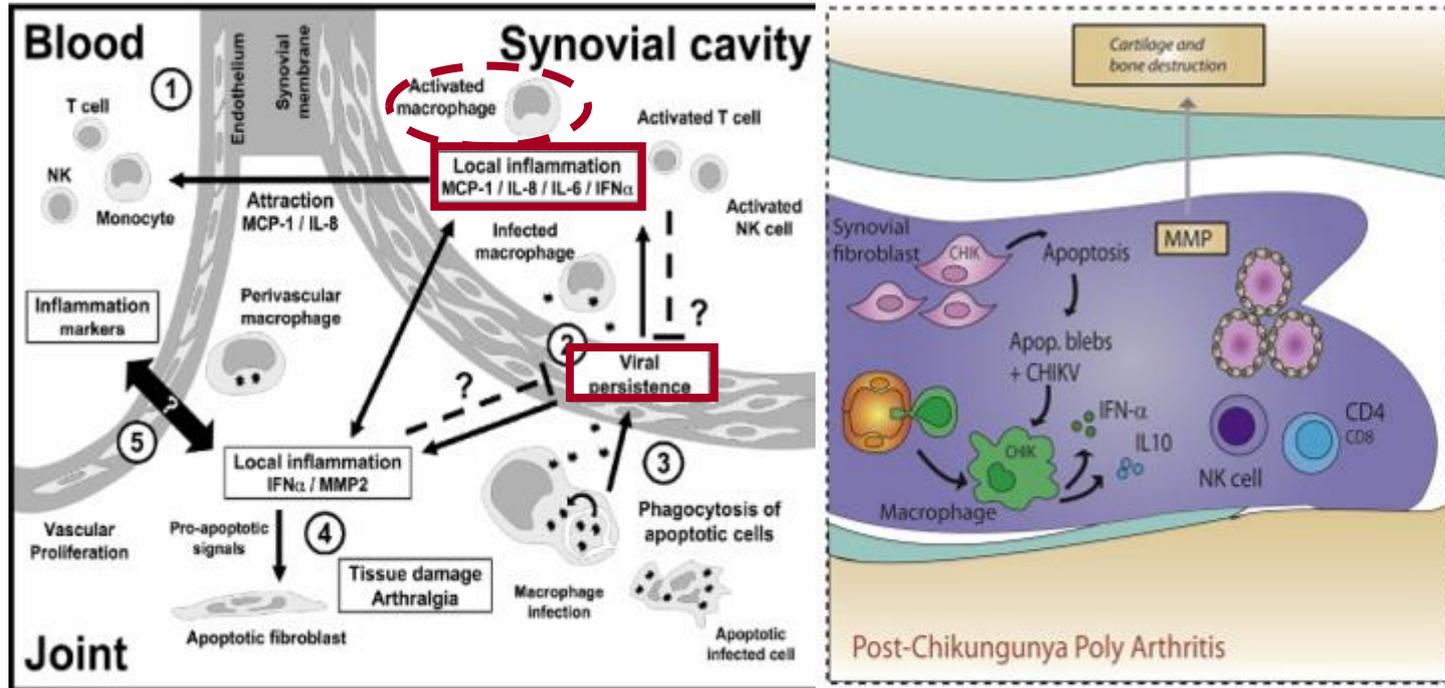


E Javelle, collection personnelle



F Simon, collection personnelle

Inflammation chronique, rôle des macrophages



En pratique

TMS multiples

Fréquentes atteintes abarticulaires

CRP normale, pas d'AC rhumatoïde

Echographie ++

Inflammation focale multiple

Cytokines non spécifiques

RIC confirmés

Atteintes articulaires (mains), corticodépendance

CRP modérée, positivité rhumatoïde inconstante

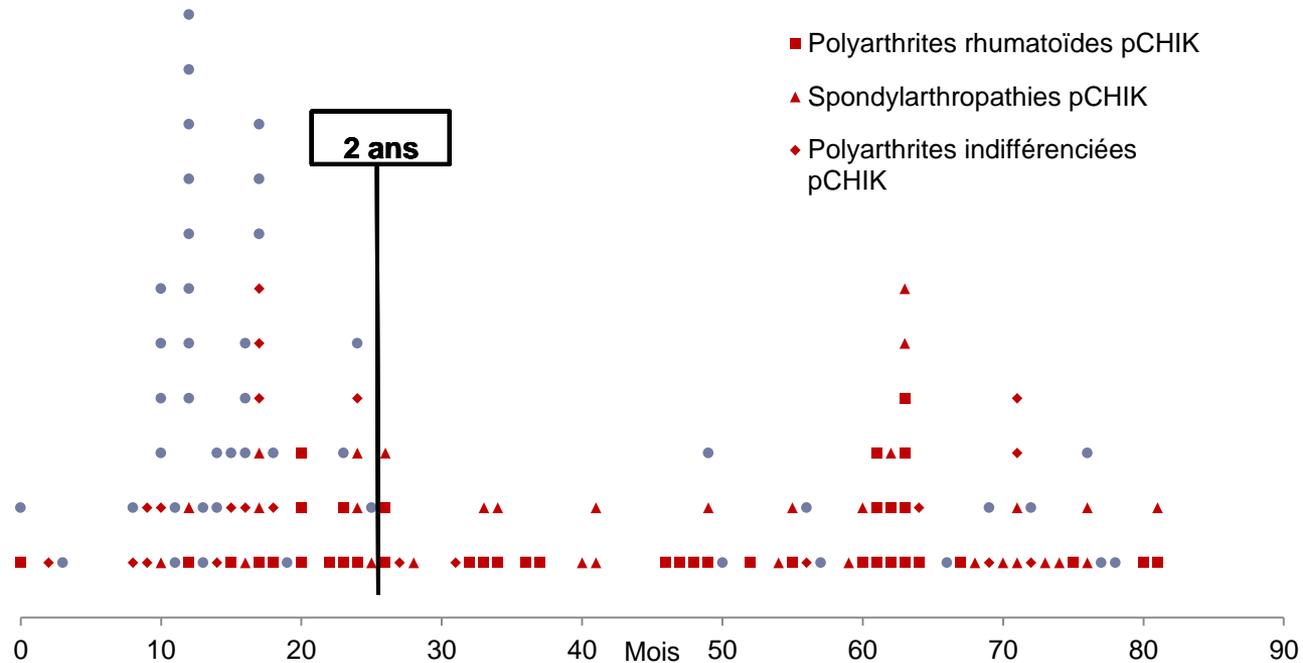
Radiographie : possible destruction articulaire

Inflammation **systemique** persistante

IL17A, IL27, IL29

Clairance virale imparfaite ? Réponse immune aberrante ?

Expérience rhumatologique, Réunion, 2006-2012



Des maladies auto-immunes exceptionnelles...



Atrophie hémifaciale



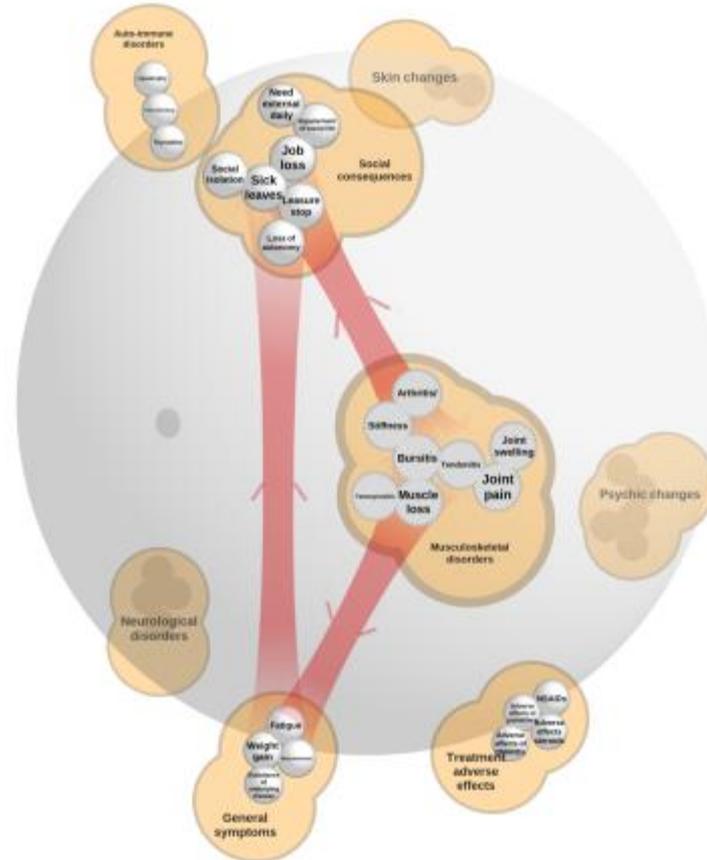
Lipoatrophie distale

Syndrome post-chikungunya : systemique

?

Syndrome post-chikungunya : Maladie très rarement systémique, mais impact souvent général

La constellation clinique post-chikungunya



Traitement, approche holistique

- Bien évaluer
- Soulager la douleur
- Contrôler l'inflammation
- Mobiliser
- Orienter vers spécialiste



**Consultation pluridisciplinaire post-chikungunya
Hôpital LAVERAN – 13013 MARSEILLE**

04 91 61 72 52

chikungunya.expertise@gmail.com