

Fatigue chronique post-arbovirale à distance d'une épidémie de Chikungunya : étude ancillaire dans l'étude génome-entier CHIKGene

Patrick Gérardin¹, Léa Bruneau^{1,2}, Christine Fontaine³, Vanessa Grondin⁴, Nathalie Ah-You³,
Raissa M. Santos⁵, Josselin Noirel⁵, Antoine Bertolotti^{1,6}, Jean-François Zagury⁵

1 Centre d'Investigation Clinique INSERM CIC1410, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

2 Unité de Soutien Méthodologique, CHU Réunion, Saint Denis, Réunion

3 Centre de Ressources Biologiques, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

4 Direction de la Recherche Clinique, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

5 Génomique, Bio-informatique et Chimie Moléculaire, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France

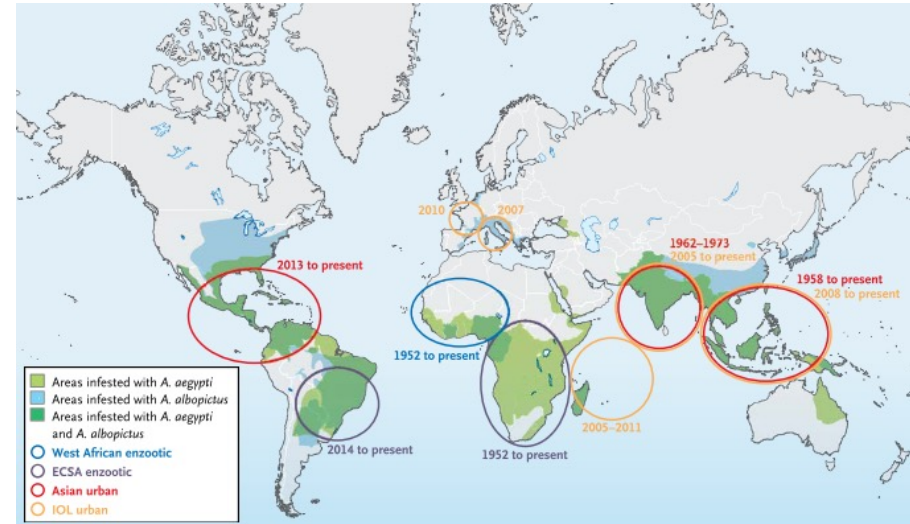
6 Maladies infectieuses et Dermatologie, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : **Aucun**
- Liens durables ou permanents : **Aucun**
- Interventions ponctuelles : **Aucun**
- Intérêts indirects : **Aucun**

Le Chikungunya : une arbovirose épidémique

- Chikungunya virus (CHIKV) = alphavirus arthritogène
- Vecteur : moustique *Aedes*
- La Réunion : 2005-2006 : ~ **40% de la population**
- Europe : Italie 2007, France 2010, 2014 et 2017
- Caraïbes (Antilles) et Amériques en 2013-2014



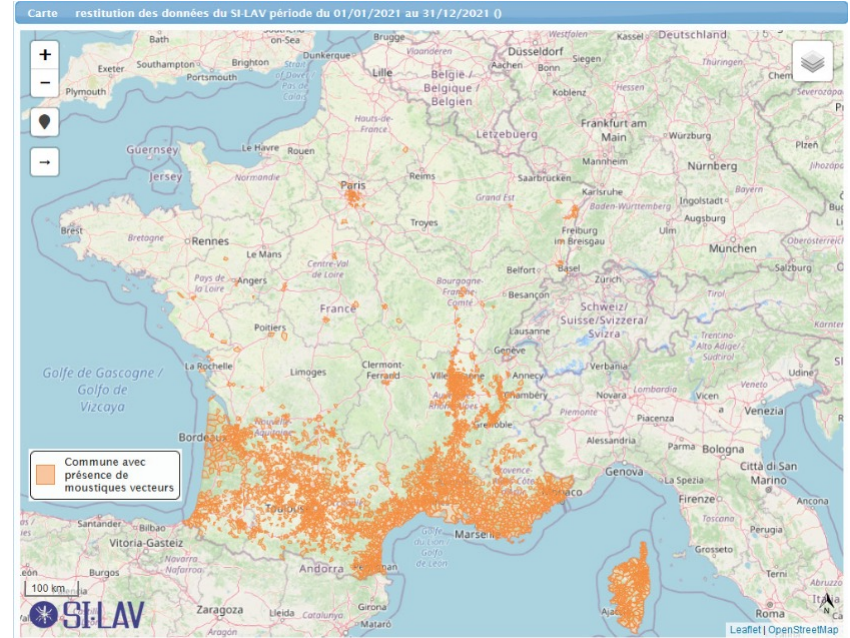
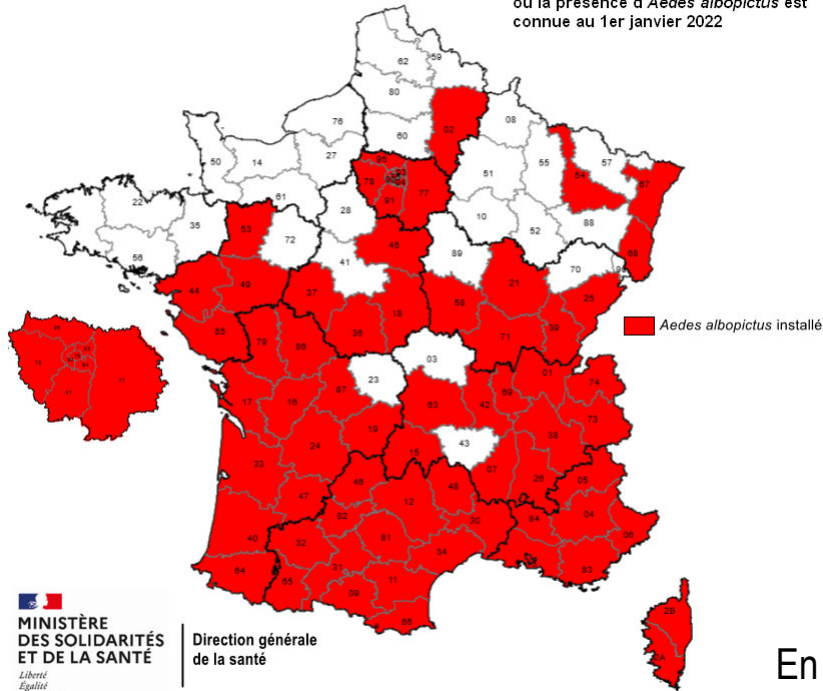
Pialoux G et al, Lancet Infect Dis 2007

Gérardin P et al, BMC Infect Dis 2008

Lecuit M & Weaver SC, New Engl J Med 2015

Aedes albopictus : un vecteur invasif

Carte des départements de métropole où la présence d'*Aedes albopictus* est connue au 1er janvier 2022



En 2022, *Aedes albopictus* implanté dans 67 départements et près de 4000 communes (SpF)

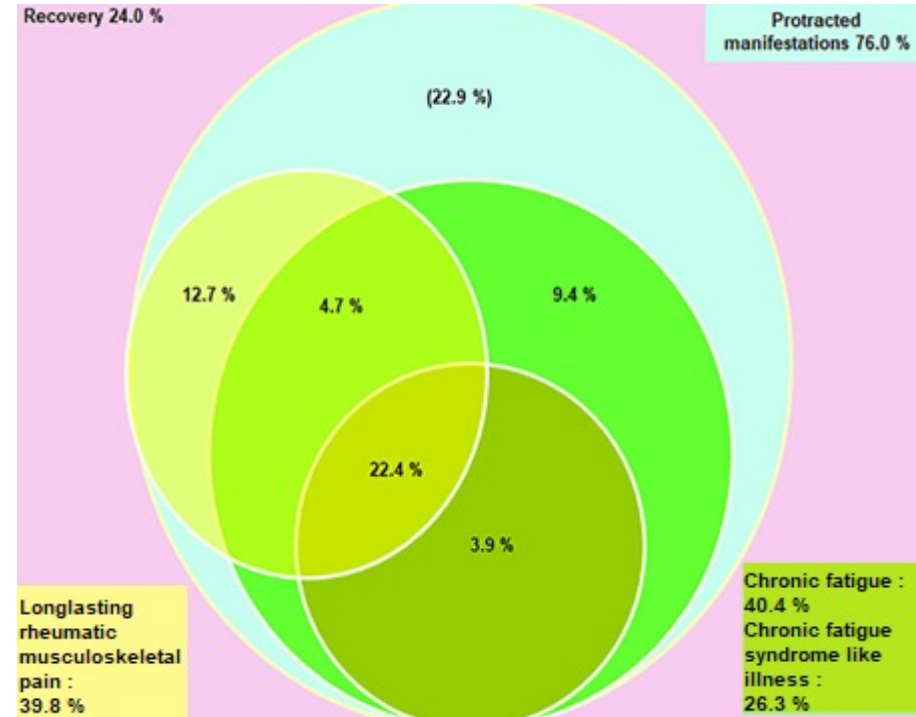
Fatigue post arbovirale

- Fatigue = syndrome post-infectieux classique
- Fatigue post-arbovirale connue après la dengue ou l'encéphalite à virus du Nile Occidental
- **Fatigue post – chikungunya :**
 - ~ 40% dans la population Réunionnaise à 18 mois
 - ~ 34% quotidiennement ou plusieurs fois par sem. à 6 ans de l'infection chez les gendarmes
 - ~ 22 à 30% dans la population Réunionnaise

Marimoutou C et al, Clin Microbiol Infect 2012

Duvignaud A et al, Epidemiol Infect 2018

Données non publiées de l'étude en population QoL-CHIK



Hypothèses et objectifs

- **Hypothèses :**

- La fréquence de la fatigue chronique chez les infectés observée entre 12 et 15 ans après l'infection devrait être moindre que celle observée à deux ans dans la cohorte TELECHIK
- La prévalence observée devrait être modulée par le phénotype de présentation clinique

- **Objectif principal :**

- Documenter chez les sujets exposés, CHIK+ malades (chroniquement douloureux ou fatigués) ou guéris (ni douleur ni fatigue), une **fatigue chronique idiopathique** (FCI), un tableau compatible avec le **syndrome de fatigue chronique** (« SFC-like »), en comparaison d'une population CHIK- non infectée

Phénotype douloureux à 10 ans selon l'exposition (n = 386)	CHIK- (%)	CHIK+ (%)	p
Rhumatisme chronique	19,2	29,0	0,024
Fatigue chronique idiopathique	11,9	13,5	0,646
"Syndrome de fatigue chronique"	6,2	8,3	0,432

Résultats bruts (sans prise en compte du plan d'échantillonnage)

Phénotype douloureux à 10 ans selon l'état morbide (n = 119)	CHIK+ guéris à 2 ans (%)	CHIK+ malades à 2 ans (%)	p
Rhumatisme chronique	7,7	46,3	< 0,001
Fatigue chronique idiopathique	1,9	32,8	< 0,001
"Syndrome de fatigue chronique"	0	23,9	< 0,001

Résultats bruts (sans prise en compte du plan d'échantillonnage)

Données non publiées de l'étude en population QoL-CHIK

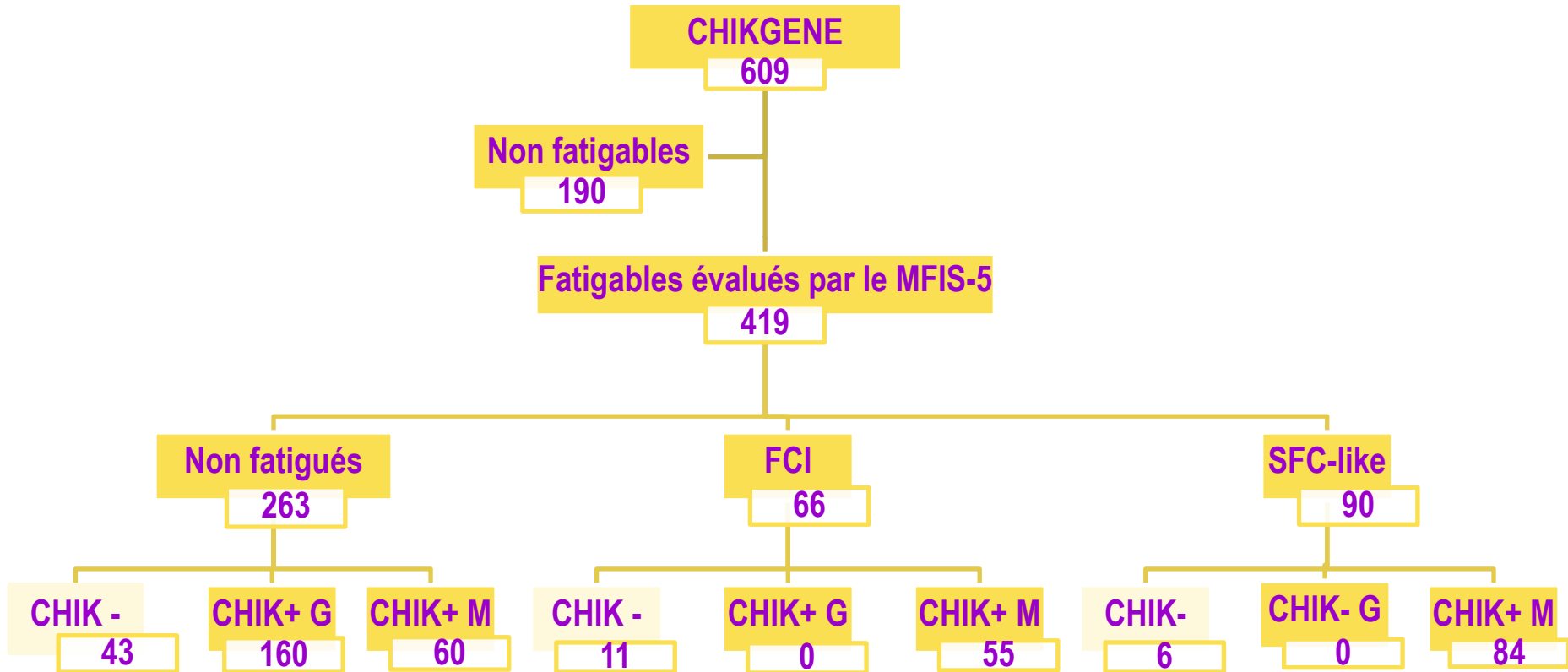
Schéma d'étude et population

- Etude ancillaire à une **étude génome entier** (GWAS) dont l'objectif est d'identifier les déterminants génétiques et immunologiques des manifestations prolongées du Chikungunya
- Entre le 01/08/2018 et le 30/09/2020, **609 sujets inclus** dans une **cohorte exposé – non exposé rétrospective** à partir de 4 sources différentes :
 - **Etude de séroprévalence (SEROCHIK/TELECHIK) : 169 sujets**
 - **Etude RÉDIA (Réunion DIAbète) : 173 sujets**
 - **Cohorte du Groupe Hospitalier Sud Réunion : 230 sujets**
 - **Cohorte RHUMATOCHIK : 37 sujets**
- Evaluation du groupe ayant déclaré soit une fatigue, soit une condition susceptible de s'accompagner de fatigue (CHIK-R...) au **questionnaire de dépistage** ou sur les **échelles de qualité de vie SF12-v2** (Short Form Survey 12-items) ou **EQ5D-5L** (Euro-QoL 5 dimensions).

Critères d'évaluation et analyse statistique

- Définition des **phénotypes d'intérêt** après **interrogatoire** et **examen clinique**:
 - **Sujets non fatigué** : pas de fatigue persistante (définition du CDC),
 - **Fatigue chronique idiopathique** (épisodes à rechute ≥ 1 mois ou fatigue ≥ 6 mois),
 - « **Syndrome de fatigue chronique - like** » (fatigue ≥ 6 mois plus 2 critères parmi les 4 suivants : douleurs musculosquelettiques, troubles de l'attention/mémorisation, céphalées ≥ 1 mois, troubles du sommeil).
- Validation de la fatigue par l'échelle **MFIS-5 (Modified Fatigue Impact Scale 5)** et la **SF12-v2** : scores des composantes physique (PCS) et mentale (MCS), des limitations liées à l'activité physique (RP), de santé générale (GH), de vitalité (VT), et des limitations liées à l'état émotionnel (RE), ainsi qu'un score d'anxio-dépression issu de l'**HADS (Hospital anxiety depression scale)**
- Recherche de l'effet indépendant de l'exposition au CHIKV sur les phénotypes d'intérêt par des modèles de **régression logistique multinomiale**.

Population étudiée (n = 419)



CHIK - : non infecté ; CHIK+G: infectés guéris ; CHIK+ M: infectés malades

Fréquence des phénotypes de fatigue selon l'exposition

Fréquence des différents phénotypes de fatigue selon l'exposition en trois modalités, CHIKGENE, 2020

Phénotype	Total avec MFIS-5 (n = 419)	CHIK – (n = 60)	CHIK+ guéris (n = 160)	CHIK+ malades (n = 199)	Valeur de p
Non fatigué, n (%)	263 (62,8)	43 (16,7)	160 (100)	60 (30,2)	Ref.
Fatigue chronique idiopathique, n (%)	66 (15,7)	11 (18,3)**	0 (0)***	55 (27,6)	< 0,001
Syndrome de fatigue chronique like, n (%)	90 (21,5)	6 (10,0)***	0 (0)***	84 (42,2)	< 0,001

% en colonnes. Comparaison 2 à 2 des CHIK+ malades (= réf.) aux CHIK- et au CHIK+ guéris. *p<0,05. **p<0.01. ***p<0.001

Fréquence des différents phénotypes de fatigue selon l'exposition en deux modalités, CHIKGENE, 2020

Phénotype	Total avec MFIS-5 (n = 419)	CHIK – ou CHIK+ guéris (n = 160)	CHIK+ malades (n = 199)	Valeur de p
Non fatigué, n (%)	263 (62,8)	203 (92,3)	60 (30,2)	Ref.
Fatigue chronique idiopathique, n (%)	66 (15,7)	11 (5,0)	55 (27,6)	< 0,001
Syndrome de fatigue chronique like, n (%)	90 (21,5)	6 (2,7)	84 (42,2)	< 0,001

Rôle propre de l'exposition sur les phénotypes de fatigue

Modèle logistique multinomial testant l'effet de l'exposition au Chikungunya sur un critère de jugement composite de la fatigue CHIKGene, La Réunion, 2018-2020

Modèle (n = 419)	OR ajusté	IC 95%	Valeur de p
Y0: Non fatigué (n = 263)			
Chik -	1		
Chik+ guéris	1		
Chik + malades	1		
Y1. Fatigue chronique idiopathique (n = 66)			
Chik -	1		
Chik+ guéris	8,04e-09	3,17e-09 - 2,04e-08	< 0,001
Chik + malades	2,01	0,83 - 4,85	0,122
Y2. Syndrome de fatigue chronique - like (n = 90)			
Chik -	1		
Chik+ guéris	2,84e-08	8,84e-09 - 9,14e-08	< 0,001
Chik+ malades	7,88	2,46 - 25,22	0,001

Le modèle est **ajusté sur l'âge** découpé en tertiles (t1:18-42 ans, t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.)), **le sexe** (masculin = réf.), **le cumul des comorbidités** (aucune = réf.) et **un score de l'anxio-dépression** issu l'HADS (1^{er} tertile = réf).

Validation des phénotypes de fatigue chez les sujets infectés par la MFIS-5, la SF-12v2 et un score d'anxio-dépression

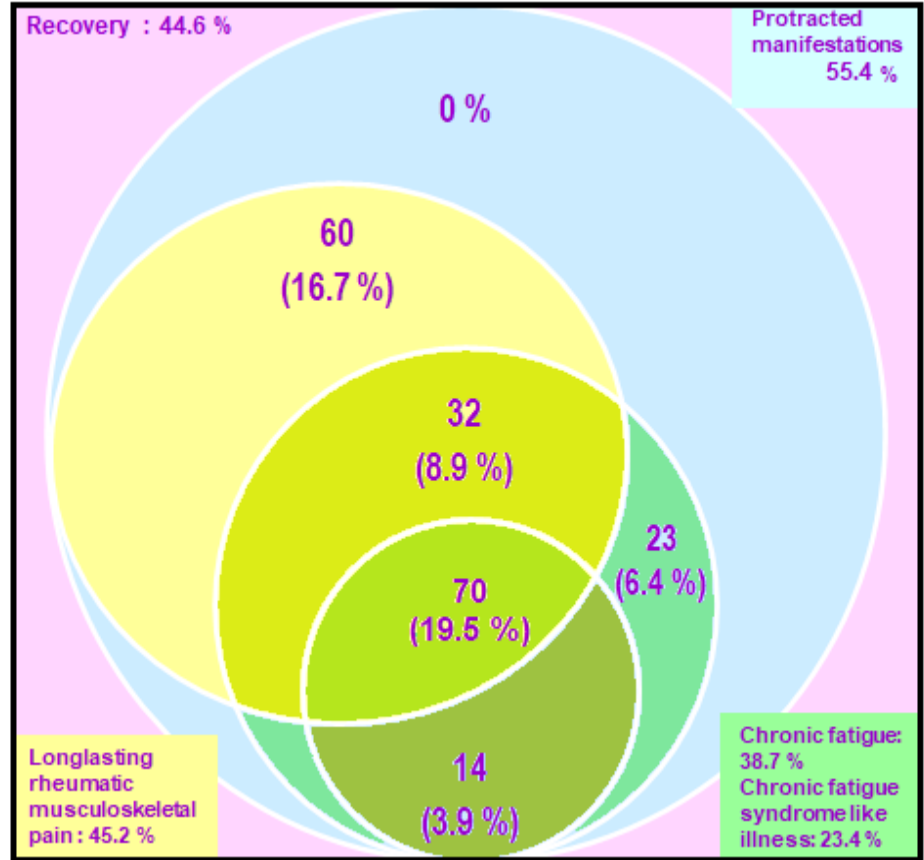
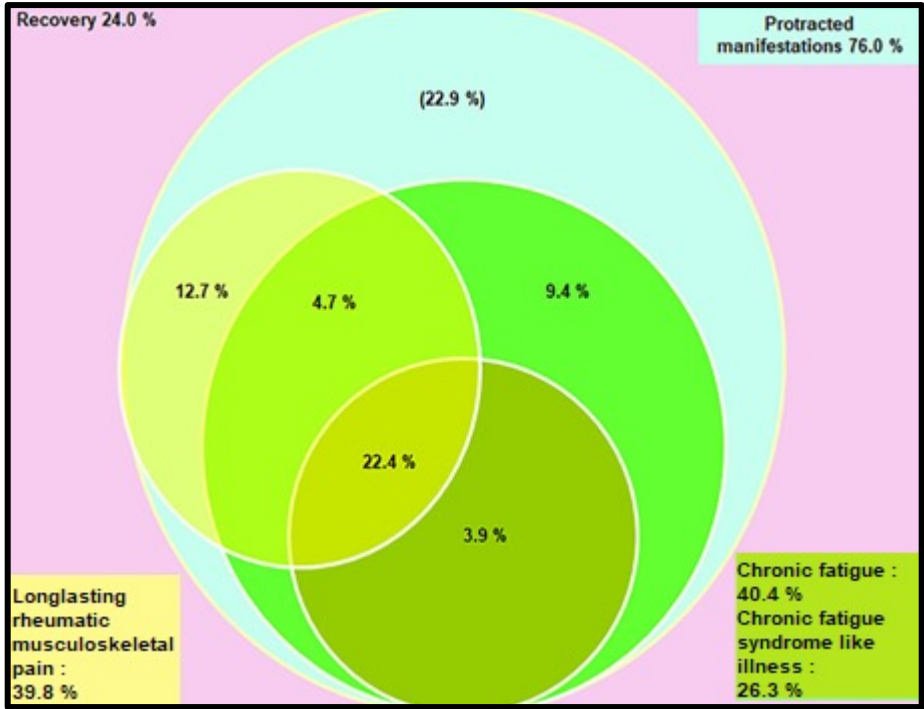
Score	Non fatigué	FCI	SFC-like	P value
MFIS-5	7,6 (5,5)	13,6 (4,9) ***	15,9 (3,9) ***	< 0,001
SF-12 PCS	46,6 (8,6)	41,2 (9,8) ***	36,1 (9,5) ***	< 0,001
SF-12 RP	47,4 (10,7)	38,5 (12,0)***	32,1 (10,6)***	< 0,001
SF-12 GH	42,0 (7,0)	36,7 (6,6) ***	40,2 (11,7) **	< 0,001
SF-12 MCS	49,1 (7,7)	44,5 (6,4) ***	40,7 (7,5) ***	< 0,001
SF-12 VT	57,0 (15,2)	47,0 (13,0)***	38,6 (11,2)***	< 0,001
SF-12 RE	44,6 (11,3)	35,9 (11,2)***	27,5 (11,8)***	< 0,001
Score d'anxio-dépression	12,1 (6,4)	18,9 (5,6) ***	21,5 (7,0) ***	< 0,001

Moyennes (écart types). Test de Mann-Whitney. Comparaison 2 à 2 non fatigués (= réf.)

Relations entre les trois principaux phénotypes de manifestations post-chikungunya

CHIKGENE 2020

TELECHIK 2008



Forces et limites

Forces

- **Etude contrôlée** avec un recul supérieur inégalé jusqu'à présent > 12 ans
- **Exposition confirmée** par pcr ou sérologie
- **Taille de l'étude**
- **Validité interne** confortée par les critères d'évaluation secondaire cohérents

Limites

- **Biais de sélection** (échantillonnage par volontariat, individus à risque, survie sélective) ?
- **Biais d'information** (caractère déclaratif des données cliniques à confronter aux données génomiques et transcriptomiques) ?
- **Biais d'évaluation** (phénotype évalué en connaissance de l'exposition) ?

Conclusions et messages à emporter

- L'infection à CHIKV est associée à une **fatigue persistante** 12 à 15 ans l'infection inaugurale.
- Dans une population à risque sélectionnée par le volontariat, le **phénotype apparenté au syndrome de fatigue chronique prédomine sur la fatigue chronique idiopathique**, ce qui contraste avec les données recueillies en population mais reste cohérent
- L'effet mesuré de l'exposition sur la fatigue ne persiste que chez les malades et est indépendant de l'âge, du sexe, des comorbidités, et d'un score d'anxio-dépression.
- Ces éléments incitent à **dépister le syndrome de fatigue chronique/encéphalomyélite malgique** chez les individus ayant des manifestations prolongées du chikungunya (rhumatisme, syndrome de fatigue post-infectieuse, troubles anxio-dépressifs) ou des facteurs de risque de syndrome de fatigue chronique

Remerciements

Merci pour votre attention

A la mémoire du Pr Fabrice Simon



UR UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION

CHU



le cnam
gbcm



Bonus

Données complémentaires sur la pathogenèse de la fatigue post-chikungunya

Rôle propre de l'exposition sur les phénotypes de fatigue

Modèle logistique multinomial testant l'effet de l'exposition au Chikungunya sur un critère de jugement composite de la fatigue CHIKGene, La Réunion, 2018-2020

Modèle (n = 419)	Odds Ratio ajusté	IC 95%	Valeur de p
Y0: Non fatigué (n = 263)			
Chik -	1		
Chik +	1		
Y1. Fatigue chronique idiopathique (n = 66)			
Chik -	1		
Chik +	0,58	0,24 - 1,33	0,198
Y2. Syndrome de fatigue chronique - like (n = 90)			
Chik -	1		
Chik +	2,37	0,84 - 6,62	0,101

Le modèle est **ajusté sur l'âge** découpé en tertiles (t1:18-42 ans, t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), **le sexe** (masculin = réf.), **le cumul des comorbidités** (aucune = réf.) et **un score de l'anxio-dépression** issu l'HADS (1^{er} tertile = réf).

Rôle propre de l'exposition sur les phénotypes de fatigue

Modèle logistique multinomial testant l'effet de l'exposition au Chikungunya sur un critère de jugement composite de la fatigue CHIKGene, La Réunion, 2018-2020

Modèle (n = 419)	Odds Ratio ajusté	IC 95%	Valeur de p
Y0: Non fatigué (n = 263)			
Chik - ou chik + guéris	1		
Chik + malades	1		
Y1. Fatigue chronique idiopathique (n = 66)			
Chik - ou chik+ guéris	1		
Chik + malades	13,32	6,05 - 29,30	< 0,001
Y2. Syndrome de fatigue chronique - like (n = 90)			
Chik – ou chik + guéris	1		
Chik+ malades	43,23	14,00 - 133,47	< 0,001

Le modèle est **ajusté sur l'âge** découpé en tertiles (t1:18-42 ans, t2:43-57 ans; t3: 58-75 ans (réf.), **le sexe** (masculin = réf.), **le cumul des comorbidités** (aucune = réf.) et **un score de l'anxio-dépression** issu l'HADS (1^{er} tertile = réf).

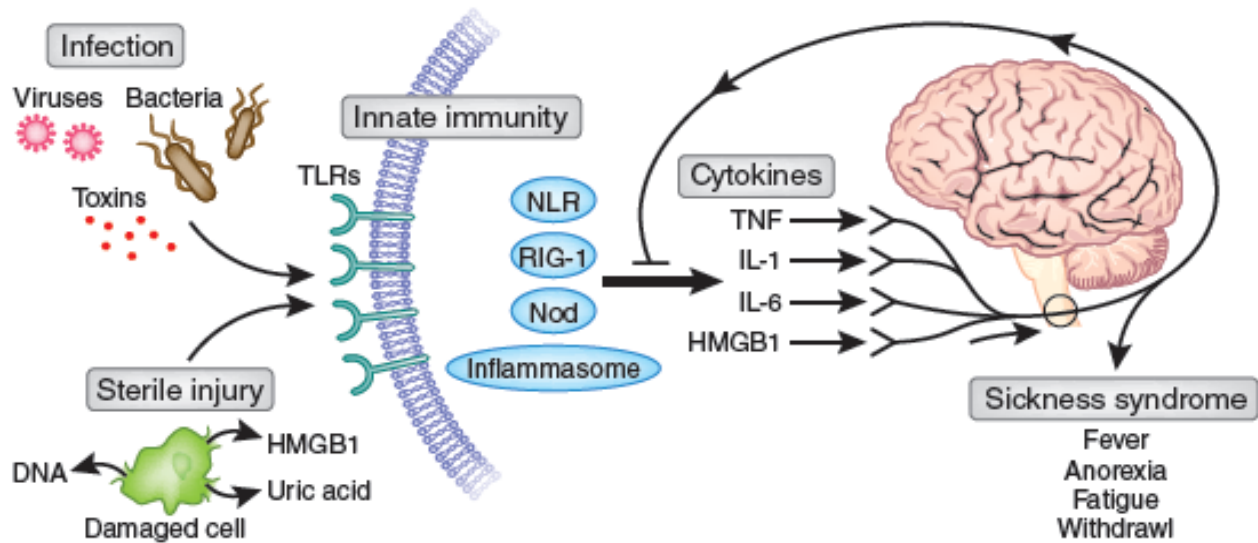


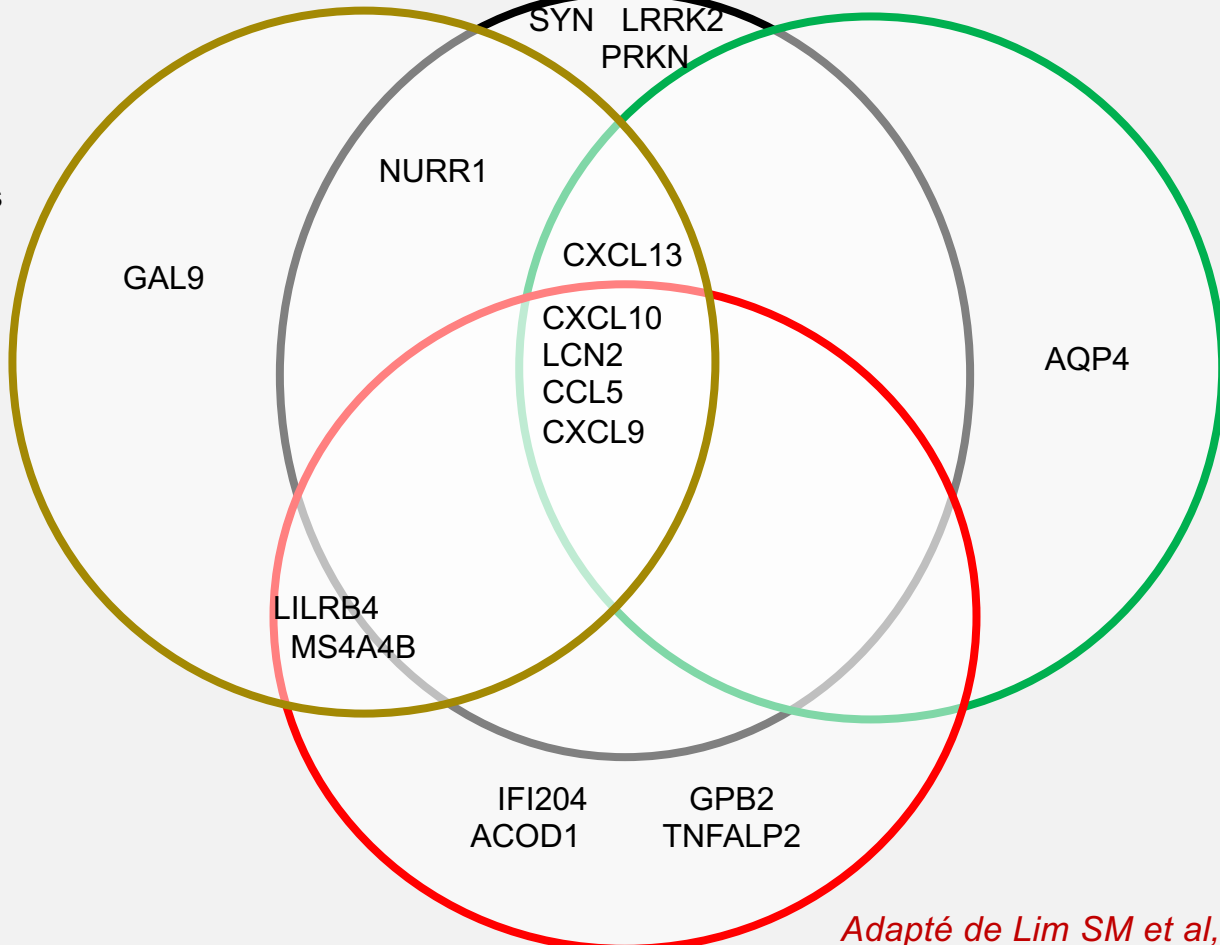
Figure 1 Foreign products derived from infecting pathogens and endogenous molecules released from ischemic or ruptured cells converge on the innate immune system, which leads to cytokine release. Tumor necrosis factor (TNF), IL-1, IL-6 and HMGB1 interact with neurons to produce a constellation of signs and symptoms known as 'sickness behavior'. Because this is the result of cytokines, it is not possible to distinguish between infectious injury and sterile injury as the activating etiology. The nervous system responds to the presence of cytokines and transmits action potentials via the cholinergic anti-inflammatory pathway to downregulate the progression of inflammation and prevents further damage. NLR, Nod-like receptor; RIG, retinoic acid inducible gene; Nod, nucleotide-oligomerization domain protein; HMGB1, high-mobility group protein B1.

Upegulated genes

Parkinson Disease

Multiple Sclerosis

Neuromyelitis Optica



Neurochikungunya

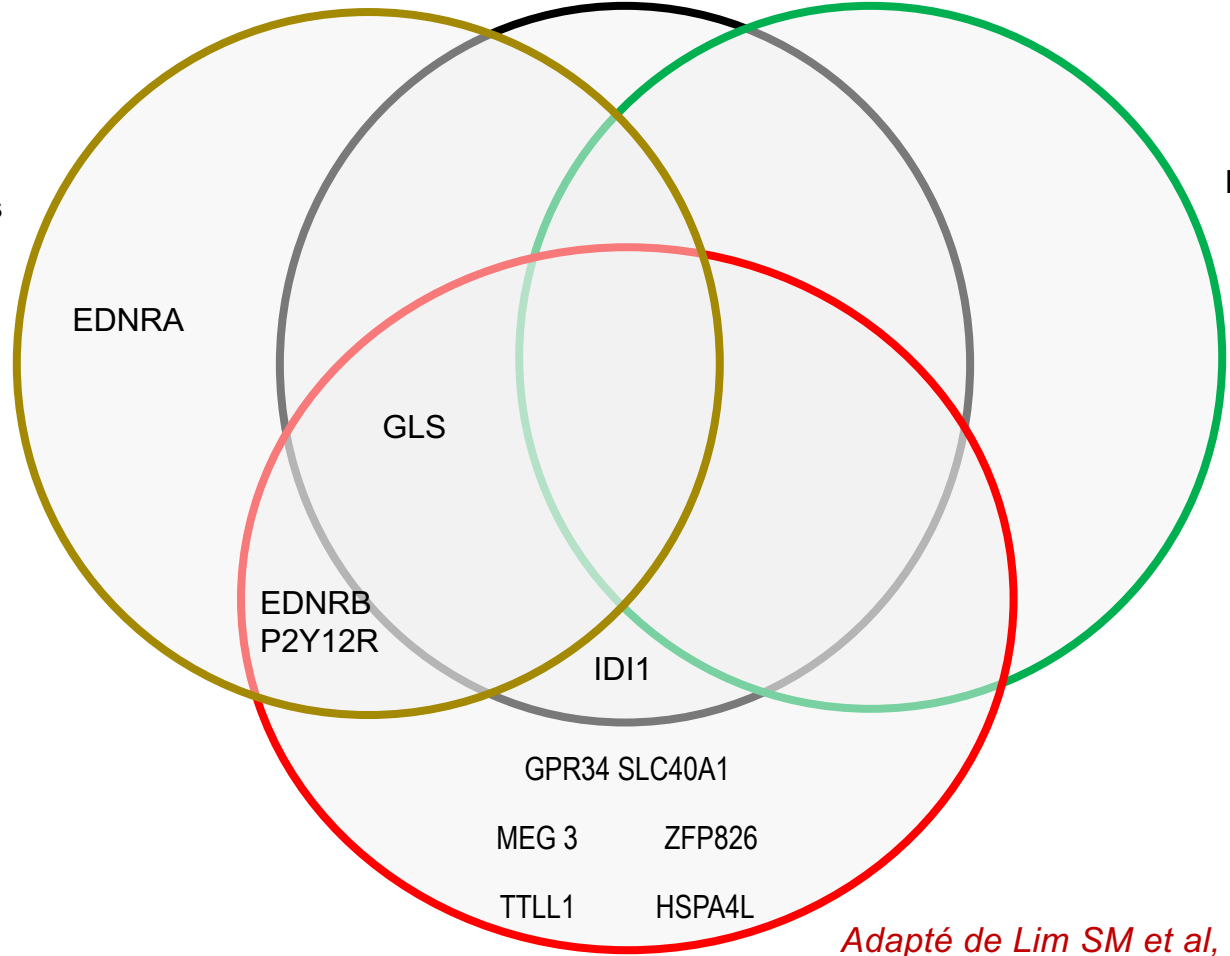
Adapté de Lim SM et al, Front Microbiol 2017

Downregulated genes

Parkinson Disease

Multiple Sclerosis

Neuromyelitis Optica



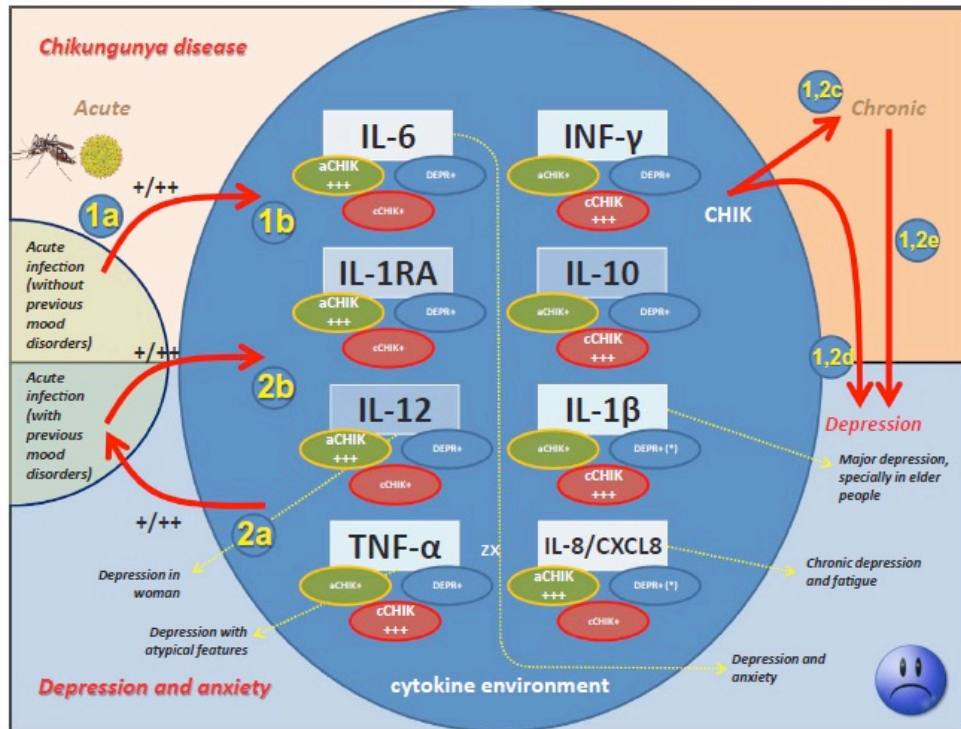
Adapté de Lim SM et al, Front Microbiol 2017

Bonus

Données complémentaires de l'étude ancillaire à l'étude génome-entier CHIKGENE sur les troubles anxio-dépressifs : thèse de Jérémy Fontaine soutenue le 22/11/2021



Substratum immunopathologique commun entre le Chikungunya et les troubles anxio-dépressifs (cf. Poster EPID-08)



Certain pour la dépression majeure :
Köhler CA et al, Acta Psych Scand 2017
Rodriguez – Morales AJ et al, Cytokine 2018

IL6, IFN- γ , IL1-RA, IL-10, IL-1 β , TNF- α , IL-8/ CXCL8 (**figure ci-contre**)

Fort probable pour l'anxiété généralisée :
Costello H et al, BMJ Open 2019

RESULTATS

Troubles anxio-dépressifs selon l'exposition

- Sujets: 66,1% ni anxieux ni dépressif, 13,5% anxio-dépressifs

Critères d'évaluation/définition de l'exposition	Total sujets n = 451	CHIK- n = 72	CHIK+ guéris n = 178	CHIK+ malades n = 201	Valeur de p
2. Echelle HAD classant 4 phénotypes distincts [†]					< 0,001
Ni anxieux ni dépressif, n (%) ¹	298 (66,1)	53 (73,6)	145 (81,5)	100 (49,8)	Ref.
Anxieux mais non dépressif, n (%) ²	81 (18,0)	14 (19,4)	24 (13,5)	43 (21,4)	0,003
Dépressif mais non anxieux, n (%) ³	11 (2,4)	2 (2,8)	2 (1,1)	7 (3,5)	0,084
Anxieux et dépressif, n (%) ⁴	61 (13,5)	3 (4,2)	7 (3,9)	51 (25,4)	< 0,001

CHIK+ malades PLUS fréquemment anxio-dépressifs que CHIK+ guéris ou CHIK- (p<0,001)

RESULTATS

Troubles anxio-dépressifs selon l'exposition

Critères d'évaluation/définition de l'exposition	Total sujets n = 451	CHIK- n = 72	CHIK+ guéris n = 178	CHIK+ malades n = 201	Valeur de p
1. Echelle HAD dans son utilisation classique					
Classement de l'anxiété en 3 grades distincts					< 0,001
Anxiété absente (score HAD-A < 8), n (%)	204 (45,2)	38 (52,8)	106 (59,5)	60 (29,8)	Ref.
Anxiété possible (score HAD-A 8-10), n (%)	109 (24,2)	18 (25,0)	43 (24,2)*	48 (23,9)	0,031
Anxiété certaine (score HAD-A > 10), n (%)	138 (30,6)	16 (22,2)***	29 (16,3)***	93 (46,3)	< 0,001
Score d'anxiété (HAD-A), $\mu \pm DS$	8,3 \pm 4,2	7,8 \pm 3,8***	6,8 \pm 3,8***	9,8 \pm 4,2	< 0,001
Classement de la dépression en 3 grades distincts					
Dépression absente (score HAD-D < 8), n (%)	274 (60,7)	50 (69,4)	137 (77,0)	87 (43,3)	< 0,001
Dépression possible (score HAD-D 8-10), n (%)	105 (23,3)	17 (23,6)	32 (18,0)***	56 (27,9)	< 0,001
Dépression certaine (score HAD-D > 10), n (%)	72 (16,0)	5 (6,9)***	9 (5,1)***	58 (28,9)	< 0,001
Score de dépression (HAD-D), $\mu \pm DS$	6,6 \pm 3,7	6,0 \pm 3,4***	5,1 \pm 3,1***	8,1 \pm 3,7	< 0,001

CHIK+ malades PLUS profondément et PLUS certainement anxieux et dépressifs que CHIK+ guéris ou CHIK- (p<0,001)

RESULTATS

Objectifs secondaires

CHIK+ malades

- ⊕ Psychotropes
- ⊕ Risque suicidaire
- ⊕ Suivis spécialisés
- ⊖ Qualité de vie SF-12