

LES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES PERSISTANTES

PERSISTENT RHEUMATIC MANIFESTATIONS

Martine Ledrans

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

L'épidémie de chikungunya qui a frappé La Réunion en 2005-2006 fut une des premières survenant dans un pays présentant un dispositif de santé publique élaboré. Dans les études antérieures, il a été retrouvé que 33 % des personnes atteintes avaient des arthralgies persistantes à quatre mois et 10 % à 3-5 ans [1]. Après l'épidémie, les formes persistantes sont apparues plus fréquentes, longues et invalidantes qu'attendues. Plusieurs études ont été menées à ce sujet. Trois sont présentées ci-après. Trois autres publiées par ailleurs apportent les éléments suivants :

- parmi 88 cas diagnostiqués dans un hôpital de La Réunion, 60 % conservaient des douleurs à 18 mois. La sévérité de l'épisode initial, évaluée biologiquement, serait prédictive d'une évolution plus favorable [2] ;
- parmi 47 cas importés hospitalisés à Marseille, 48 % souffraient à six mois de douleurs persistantes [3] ;
- parmi 156 gendarmes atteints lors de l'épidémie, 94 % rapportaient des douleurs à six mois avec pour 46 % d'entre eux une détérioration importante de leur qualité de vie [4].

Bien que de méthodes différentes (population, recueil des données, délai depuis l'infection), ces études sont globalement en cohérence. Une conclusion générale est que 50 à 75 % des adultes atteints présentent encore des douleurs articulaires un an après l'infection. Ces résultats sont importants pour la prise en charge et le suivi des malades. Ils incitent à prolonger les études pour connaître le devenir de ces patients à plusieurs années de distance de l'infection. Des travaux sont nécessaires concernant les mécanismes physiopathologiques en jeu, notamment, le rôle de la réponse immunitaire lors de l'épisode initial.

Références

- [1] Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J*. 1983; 63(9):313-5.
- [2] Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, Rivin-Berod C, Paganin F. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:469-75.
- [3] Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, Hance P, Kraemer P, Mohamed AA, de L, X, Charrel R, Tolou H. Chikungunya Infection: An Emerging Rheumatism Among Travelers Returned From Indian Ocean Islands. Report of 47 Cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:123-37.
- [4] Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:2-3.

Manifestations articulaires du chikungunya 12 à 18 mois après l'infection : évolution clinique et facteurs de risque associés aux formes persistantes, La Réunion, France, 2006

Daouda Sissoko (daouda.sissoko@sante.gouv.fr)¹, Frédéric Moschetti², Philippe Renault¹, Elsa Balleydier¹, Martine Ledrans³, Khaled Ezzedine⁴, Denis Malvy⁴, Vincent Pierre¹

1 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Réunion-Mayotte, Saint-Denis (La Réunion), France 2 / Médecin généraliste, Saint-Paul (La Réunion), France 3 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 4 / Service de médecine interne et des maladies tropicales, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux et Centre René Labusquière, Université de Bordeaux II, France

Résumé / Abstract

Objectifs – Évaluer la fréquence des manifestations articulaires persistantes après l'infection par le virus du chikungunya (CHIKV) et investiguer les facteurs liés à la persistance des manifestations articulaires.

Méthodes – Nous avons interrogé par téléphone entre juin et septembre 2006 une cohorte de patients âgés de 16 ans et plus ayant présenté, 12 à 18 mois auparavant, une infection CHIKV confirmée.

Résultats – Sur les 147 personnes incluses dans l'étude, 69 % étaient des femmes. L'âge médian était de 52 ans (IQ₂₅₋₇₅ : 43-63). Cette étude a mis en évidence une proportion élevée de manifestations articulaires au sein de cette cohorte puisque 84 participants (57 %) rapportaient des manifestations articulaires 12 à 18 mois après l'infection. Parmi ces 84 patients, 53 (63 %) rapportaient des troubles permanents et 31 (37 %) des troubles occasionnels. Ajustés sur le sexe, l'âge ≥ 45 ans (OR 3,9 ; IC95 % 1,7-9,7), la sévérité des douleurs articulaires initiales (OR 4,8 ; IC95 % 1,9-12,1) et les antécédents

Rheumatic manifestations of chikungunya 12 to 18 months following infection: clinical course and risk factors associated with persistent forms, the Reunion Island, France, 2006

Objective – This study aimed at assessing the time course of chikungunya virus (CHIKV) rheumatic manifestations 12-18 months after acute illness and investigating factors associated to the delayed recovery of these manifestations.

Methods – Patients aged ≥ 16 were interviewed from June to September 2006 by telephone on self-perception of rheumatic symptoms 12 to 18 months after CHIKV illness onset.

Results – We recruited 147 subjects, 69% were female. The median age was 52 years (IQ₂₅₋₇₅ : 43-63). At 12-18-month evaluation after acute CHIKV infection, 84 participants (57%) reported rheumatic symptoms. Of these, 53 (63%) reported

d'arthrose (OR 2,9 ; IC95 % 1,1-7,4) étaient retrouvés significativement associés à la persistance des troubles.

Conclusion – Ces résultats devraient permettre de mieux cibler à l'avenir les personnes à risque d'évolution vers la chronicité.

Mots clés / Key words

Chikungunya, manifestations articulaires chroniques, cohorte rétrospective, île de La Réunion / Chikungunya virus infection, Chronic rheumatic manifestations, Retrospective cohort study, Reunion Island

Introduction

Le virus du chikungunya (CHIKV) est un alphavirus appartenant au complexe antigénique du virus de la forêt de Semliki, qui inclut également les virus de la rivière Ross, O'nyong-nyong et Mayaro. Ces virus ont la particularité de provoquer des arthralgies fébriles spontanément résolutive en quelques jours [1]. Toutefois, ces manifestations peuvent persister trois à cinq ans chez environ 12 % des patients infectés par le CHIKV [2]. A notre connaissance, aucune étude analytique sur les facteurs de risque associés à la chronicité du CHIKV n'a encore été publiée. Les objectifs de l'étude étaient de décrire l'évolution clinique et fonctionnelle rapportée par des patients atteints de CHIKV confirmé biologiquement 12 à 18 mois après l'infection et de déterminer les facteurs de risque associés à la persistance des atteintes articulaires.

Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, conduite à La Réunion entre juillet et septembre 2006.

Les participants âgés de 16 ans et plus ont été identifiés à partir des données de notification des cas de CHIKV comme ayant présenté une infection CHIKV récente confirmée par MAC-ELISA IgM ou par amplification génique et dont la date de début des symptômes était comprise entre le 28 mars et le 30 juin 2005. Un consentement oral de participation à l'étude était recueilli. Les données ont été obtenues par interview téléphonique à partir d'un questionnaire structuré, administré par un interne en médecine générale parlant français et créole.

Le critère de jugement principal était l'existence de manifestations articulaires (douleur, gonflement, raideur matinale de plus de 45 minutes). Les personnes ont été interrogées sur l'évolution initiale des manifestations et puis au cours des huit jours précédant l'interview. Pour analyser les facteurs de risque, nous avons créé une variable « guérison » à deux classes : la persistance ou la réapparition des manifestations articulaires et la disparition complète de ces manifestations au cours de la période considérée (figure). L'intensité des douleurs a été évaluée par l'échelle numérique verbale (ENV 0-10).

L'analyse statistique a été conduite sous Stata® 9. L'analyse descriptive classique a été complétée par une analyse multivariée selon la procédure de Hosmer et Lemeshow [3].

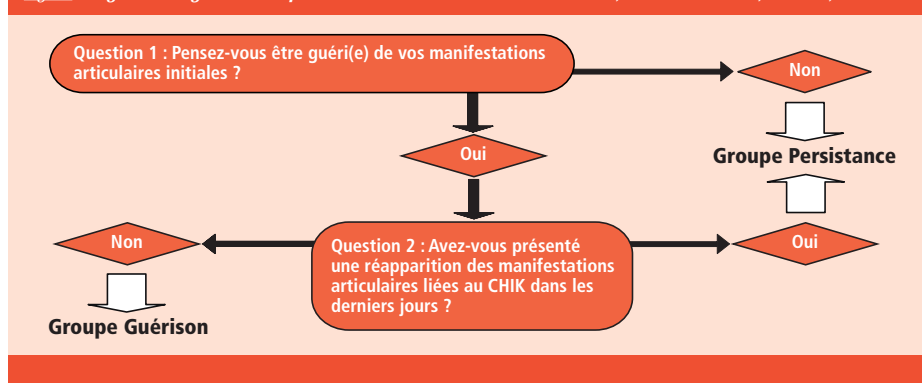
Résultats

Parmi 625 personnes éligibles, 160 personnes ont pu être contactées, dont 147 (92 %) ont accepté de participer à l'enquête. Les femmes représentaient 69 % des participants. L'âge médian était

permanent trouble while 31 (37%) had intermittent symptoms. Adjusted on gender, age ≥ 45 years (OR 3.9; IC95% 1.7-9.7), initial joint pain self-rated as severe (OR 4.8; IC95% 1.9-12.1) and presence of underlying osteoarthritis condition (OR 2.9; IC95% 1.1-7.4) were found to be associated to non recovery.

Conclusion – These findings suggest that long term CHIKV rheumatic manifestations seem to be a frequent post epidemic condition and may assist for early identification of those at greatest risk for prolonged CHIKV disease.

Figure Algorithme de classification des patients atteints de chikungunya confirmé, La Réunion, France, 2006
Figure Diagnostic algorithm of patients with confirmed CHIK disease, Reunion Island, France, 2006



de 52 ans (IQ 25-75 : 43-63). Près de 31 % des participants étaient âgés de moins de 45 ans et 21 % avaient plus de 65 ans. Le délai médian entre l'infection et l'interview était de 15 mois (extrêmes, 13-17).

Entre 12 et 18 mois après l'infection, 63/147 participants (43 %) déclaraient être complètement guéris. Au contraire, des manifestations articulaires occasionnelles ou permanentes ont été rapportées respectivement par 31 (21 %) et 53 (36 %) des 147 participants. Une interruption des activités quotidiennes de plus de 3 mois a été rapportée par 40 % des personnes ayant une persistance des manifestations (tableau 1).

L'âge ≥ 45 ans (OR = 3,9, IC95 % 1,7-9,7), la sévérité des douleurs articulaires initiales (OR = 4,8,

IC95 % 1,9-12,1) et les antécédents d'arthrose (OR = 2,9, IC95 % 1,1-7,4) étaient significativement associés à la persistance des manifestations articulaires dans le modèle final de régression logistique multivariée, après ajustement sur le sexe (tableau 2).

Discussion

Notre enquête a permis de documenter l'évolution des manifestations articulaires du CHIKV, 12 à 18 mois après l'infection. La proportion de formes prolongées était de 57 %. En outre, 40 % des personnes non guéries ont dû interrompre leurs activités quotidiennes pendant plus de trois mois. Cette étude a aussi montré que la persistance des manifestations articulaires du CHIKV était associée

Tableau 1 Évolution et impact des manifestations articulaires entre 12 et 18 mois après l'infection par chikungunya, La Réunion, France, 2006 / Table 1 Rheumatic disease course and impact over an 18-Month period among participants with confirmed CHIKV infection, Reunion Island, France, 2006

Variable	N (%) patients	Pourcentage cumulé
Manifestations articulaires (N = 147)		
Aucune	63 (43)	43
Occasionnelles	31 (21)	64
Permanent	53 (36)	100
Nature des manifestations (N=147)		
Douleur	84 (100)	–
Raideur	61 (73)	–
Gonflement	22 (24)	–
Diminution des activités quotidiennes*, jours (groupe persistance N = 84)		
< 90	50 (59,5)	59,5
90 -180	24 (28,6)	88,1
> 180	10 (11,9)	100
Intensité des douleurs articulaires 12-18 mois (ENV₁₂₋₁₈)** (groupe persistance N = 84)		
Légère	70 (83,3)	83,3
Modérée	13 (15,5)	98,8
Sévère	1 (1,2)	100

* Chez les non guéris.

** Échelle numérique verbale à 12-18 mois (ENV₁₂₋₁₈): 1-4 = légère, 5-6 = modérée, 7-10 = sévère.

à l'âge ≥ 45 ans au moment de l'infection, à la sévérité des douleurs articulaires initiales et aux antécédents d'arthrose.

Aucune étude analytique portant sur les facteurs de risque de persistance des manifestations articulaires du CHIKV n'a été retrouvée dans la littérature. En conséquence, nous avons confronté nos résultats avec ceux relatifs aux autres virus du groupe Semliki. Notre proportion de 57 % paraît cohérente avec les études finlandaises sur le virus Sindbis et australiennes sur le virus de la rivière Ross [4-7]. Une de ces études a rapporté l'âge avancé comme facteur de risque d'atteintes articulaires persistantes chez les personnes infectées par le virus de la rivière Ross [7].

Des biais auraient pu influencer certains de nos résultats : l'étude n'a porté que sur des personnes dont les coordonnées étaient accessibles. Il n'était donc pas possible de comparer les non participants par rapport aux participants, notamment en ce qui concerne les antécédents médicaux. Surtout, les participants ont été interrogés par téléphone et les symptômes allégués n'ont donc pas pu être objectivés par un examen clinique médical. Malgré ces limites, cette première étude a permis de documenter certains facteurs de risque de persistance des manifestations articulaires à distance de l'épisode initial. Il demeure nécessaire de compléter cette enquête par une nouvelle étude portant sur les facteurs de risque de persistance des manifestations articulaires post-infection CHIKV, en considérant par exemple un schéma cas-témoins apparié (personnes atteintes de CHIKV *versus* personnes indemnes de CHIKV).

Tableau 2 Facteurs associés à la persistance des manifestations articulaires (analyse logistique multivariée) chez les patients atteints de chikungunya confirmé, La Réunion, France, 2006

Table 2 Factors associated with persistent rheumatic manifestations (multivariate logistic regression analysis) among participants with confirmed CHIK infection, Reunion Island, France, 2006

Variable	Total	Guéris N (%)	Non guéris N (%)	Odds ratio ajustés [IC 95 %]*	p
Âge ≥ 45	109	37 (34)	72 (66)	3,9 [1,7 - 9,7]	0,002
Antécédent d'arthrose	38	9 (24)	29 (76)	2,9 [1,1 - 7,4]	0,029
ENV ₀ ** ≥ 7	114	41 (36)	73 (64)	4,8 [1,9 - 12,1]	0,001
Sexe féminin	102	40 (39)	62 (61)	1,4 [0,6 - 3,1]	0,391

* IC95 %, intervalle de confiance 95 %.

** Échelle numérique verbale à la phase initiale de l'infection (ENV₀) : 1-4 = légère, 5-6 = modérée, 7-10 = sévère.

Nos résultats indiquent que l'épidémie de CHIKV en 2005 à La Réunion est responsable d'une morbidité importante et durable, en particulier chez des personnes âgées de plus de 45 ans. Au total, nous avons identifié trois facteurs de risque indépendants qui devraient aider à l'identification précoce de personnes à risque de persistance des manifestations articulaires. Ces résultats pourraient être utilisés pour orienter les futures stratégies de prévention et de prise en charge de l'infection. Enfin, des études supplémentaires demeurent nécessaires pour suivre l'évolution à plus long terme de ces atteintes articulaires et pour évaluer les conséquences médico-économiques de la maladie.

Remerciements

Les auteurs remercient chaleureusement les personnes ayant accepté de participer à cette enquête, ainsi que Yasmine Hafizou pour la saisie des données.

Références

- [1] Laine M, Luukkainen R, Toivanen A. Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease. *J Intern Med.* 2004; 256(6):457-71.
- [2] Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J.* 1983; 63(9):313-5.
- [3] Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* Second edition. New York: John Wiley & Sons, 2000.
- [4] Kurkela S, Manni T, Myllynen J, Vaheri A, Vapalahti O. Clinical and laboratory manifestations of Sindbis virus infection: prospective study, Finland, 2002-2003. *J Infect Dis.* 2005; 191(11):1820-9.
- [5] Laine M, Luukkainen R, Jalava J, Ilonen J, Kuusisto P, Toivanen A. Prolonged arthritis associated with Sindbis-related (Pogosta) virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(11):1272-4.
- [6] Westley-Wise VJ, Beard JR, Sladden TJ, Dunn TM, Simpson J. Ross River virus infection on the North Coast of New South Wales. *Aust N Z J Public Health* 1996; 20(1):87-92.
- [7] Selden SM, Cameron AS. Changing epidemiology of Ross River virus disease in South Australia. *Med J Aust.* 1996; 165(6):313-7.

Encadré 1

Symptomatologie articulaire aiguë et chronique du chikungunya de l'adulte : connaissances acquises lors de l'épidémie de La Réunion, France (2005-2006)

Acute and chronic rheumatic symptoms of chikungunya in adults: acquired knowledge during the Reunion Island outbreak, France (2005-2006)

Marie-Pierre Moiton (mpmoiton@yahoo.fr)¹, Marie-Christine Jaffar-Bandjee¹, Frédéric Gay²

1 / Centre hospitalier départemental, Saint-Denis (La Réunion), France 2 / Unité mixte de recherche S511, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

Introduction

Le virus chikungunya est un arbovirus qui circule en Afrique de l'Est, en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien. Des épidémies d'infection à chikungunya ont été décrites depuis 1957. Elles ont été peu documentées par manque de moyens d'investigation dans les pays concernés, mais aussi parce que l'infection était réputée bénigne et immunisante. L'infection par le virus chikungunya est responsable, dès la phase aiguë, d'arthro-myalgies intenses touchant principalement les membres. De rares publications rétrospectives et sur de faibles effectifs font état de formes articulaires chroniques [1,2]. L'épidémie qui a touché massivement l'île de La Réunion et ses îles sœurs dans l'Océan Indien en 2005 et 2006, avec plus de

260 000 cas rapportés sur l'île de La Réunion, a été l'occasion d'étudier plus précisément les manifestations articulaires qui caractérisent cette infection virale.

Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude étaient (i) de décrire les formes cliniques articulaires aiguës et chroniques de l'infection à chikungunya chez l'adulte et (ii) d'identifier les facteurs favorisant les manifestations articulaires chroniques. Les objectifs secondaires étaient d'établir les éventuelles relations entre les données cliniques, virales, immunologiques, inflammatoires et hématologiques.

Population et méthode

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique. La population étudiée est celle des patients hos-

pitalisés ou vus en consultation à la phase aiguë ou chronique de l'infection. La phase chronique était définie par la persistance de la symptomatologie au-delà de trois mois après la primo-infection, celle-ci ayant été confirmée biologiquement par une RT-PCR ou une sérologie positive. Les inclusions n'ont pu débuter qu'en avril 2006 dans les différents centres hospitaliers de l'île de La Réunion, alors que l'épidémie était déjà sur le déclin. La durée minimale de suivi prévue était de 12 mois avec des consultations régulières (à 15 jours, six semaines, puis trois, six, neuf et 12 mois après la visite d'inclusion), permettant une évaluation clinique, la réalisation d'un bilan biologique (avec notamment étude des paramètres virologiques, inflammatoires et de l'auto-immunité) et éventuellement