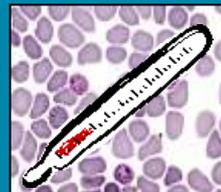


Manifestations chroniques des arboviroses

Pr Fabrice SIMON

*Pathologie Infectieuse et Tropicale
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Marseille – France*

*simon-f@wanadoo.fr
www.hia-laveran.fr*



Déclaration de conflit d'intérêt

Fabrice SIMON

Absence de conflit d'intérêt

Arboviroses, un concept épidémiologique

- ***Ensemble des viroses transmises par des arthropodes***
 - Maladies du risque vectoriel : cycle, foyer, extension
 - Multiplicité des hôtes : plasticité virale

- ***Une grande hétérogénéité***
 - Virologique, dont alphavirus
 - Vectorielle
 - Géographique
 - Clinique

Arboviroses, infection aiguë

- ***Incubation courte***
- ***Infection aiguë (J0-J10)***
 - Virémie courte < 12 jours
 - Tableau asymptomatique
 - ou syndrome fébrile + atteintes spécifiques

Arboviroses, présentation clinique

Syndrome grippal

fièvre de la Vallée du Rift

Dengue

Sand-fly fever

Toscana

Vasculaire

dengue

Arthrites

Chikungunya

O'Nyong-nyong

Mayaro

Ross River

Encéphalites, méningites

West-Nile

encéphalite japonaise

encéphalites à tiques

encéphalite de Saint Louis

encéphalites équine

Toscana

dengue

Hémorragies

fièvre de la Vallée du Rift

fièvre de Crimée-Congo

fièvre jaune

Kyasanur forest

fièvre d'Omsk

Alkhurma

Arboviroses, après l'infection aiguë

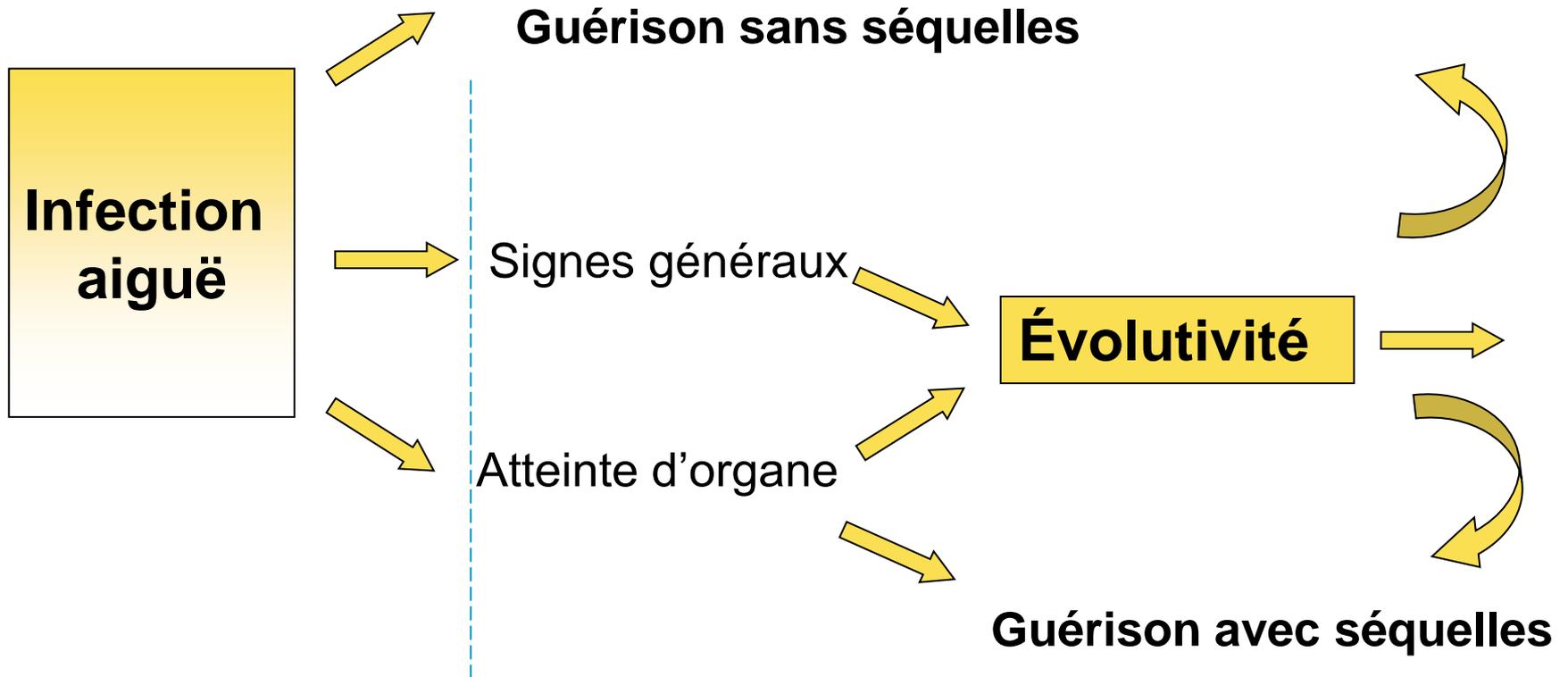
- ***Aspects biologiques***

- Pas de virémie
- Pas de sanctuaire viral chez l'immunocompétent
- Possibles désordres immunitaires persistants

- ***Cadres évolutifs***

- Guérison *ad integrum*
- Manifestations persistantes

Profils évolutifs d'une arboviroses



Manifestations chroniques, mécanismes possibles

- ***Séquelles***
- ***Infection chronique avérée***
- ***Induction d'un désordre immunitaire, métabolique***
- ***Ressenti anormal***
 - Signes focaux
 - Manifestations générales

Cadre clinique du syndrome de fatigue chronique

- **« Altération du soi »**

- **Plus de 6 mois, sans lien à l'effort**

- **Réduction substantielle des activités quotidiennes**

- **Au moins 4 des 8 symptômes suivants :**

malaise post-effort inhabituel, sommeil non récupérateur, altération de la mémoire à court terme ou de la concentration, céphalée nouvelle, douleurs musculaires, polyarthralgie sans raideur ni œdème, douleur de gorge, polyadénopathie cervicale ou axillaire sensible

- **Souvent post-infectieux**

- **Mécanismes incertains**

Manifestations chroniques des arboviroses, quel cadre ?

Entité similaire au syndrome post-Lyme,
à la patraquerie brucellienne ?

Ou

Entités cliniques spécifiques ?

Manifestations chroniques des arboviroses, une réalité ?

- ***Rareté relative***

- Lien évident avec la famille virale

- ***Problème majeur de l'imputabilité***

- Argumentation scientifique « rare »

- Arguments cliniques : comparaison de cohortes infectés guéris vs non guéris, infectés vs non infectés, arboviroses vs autres infections

- Arguments épidémiologiques : surmorbidity historique, géographique

- Mise en évidence de la chronicité virale

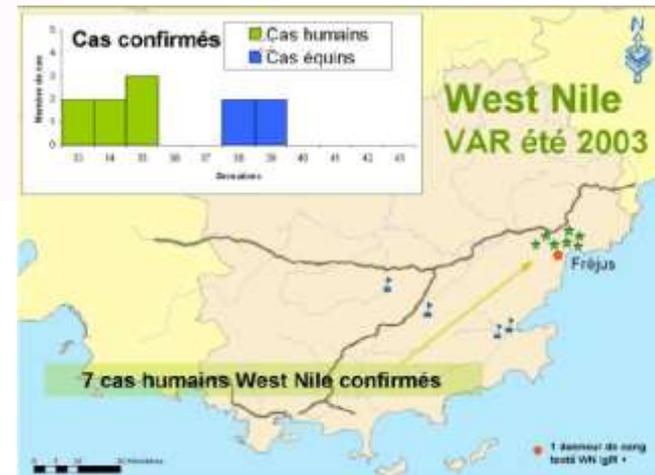
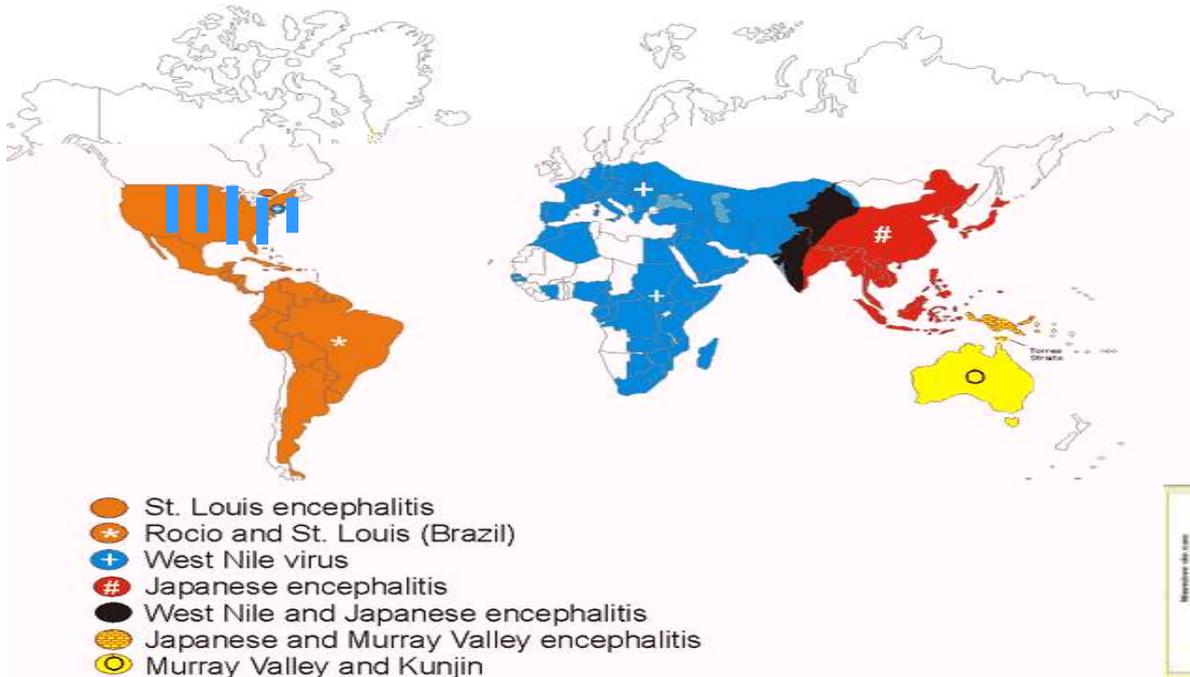
- Mise en évidence d'un désordre immunitaire, métabolique et preuve de la causalité

Manifestations chroniques des arboviroses, exemples

- ***Encéphalopathie post-arbovirose***
 - West-Nile
- ***Syndrome de fatigue chronique***
 - Dengue
- ***Rhumatisme chronique***
 - Ross River, sindbis, chikungunya

Manifestations neurologiques chroniques post-West Nile

The Geographic Distribution of the Japanese Encephalitis Serocomplex of the Family Flaviridae, 2000.



Manifestations neurologiques chroniques post-West Nile

- ***Séquelles neurologiques***

- déficits, comitialité

- ***Manifestations subjectives***

- Après infection aiguë : > 50% en cas de fièvre après J90, 75 % en cas d'atteinte nerveuse

- Syndrome de fatigue chronique

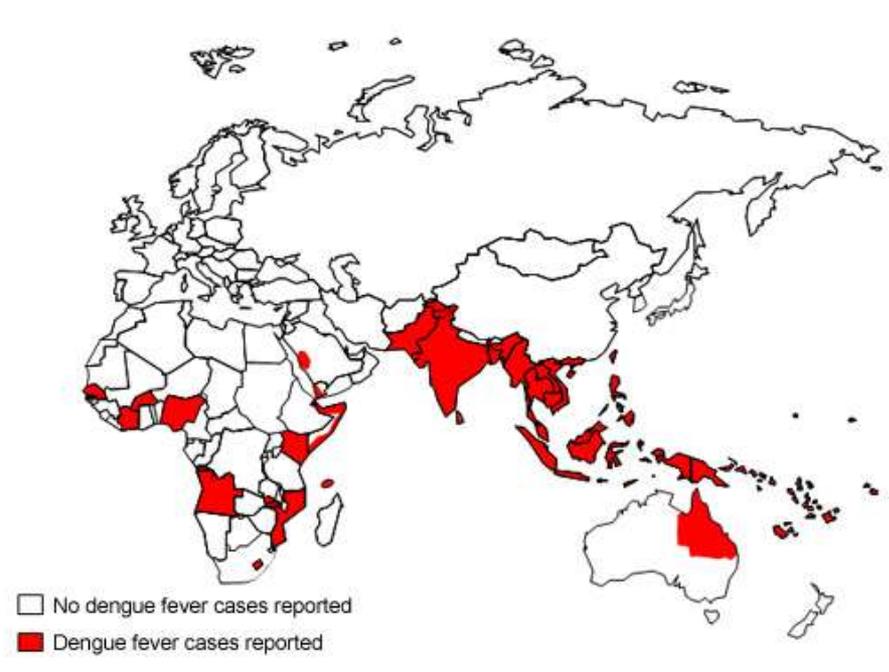
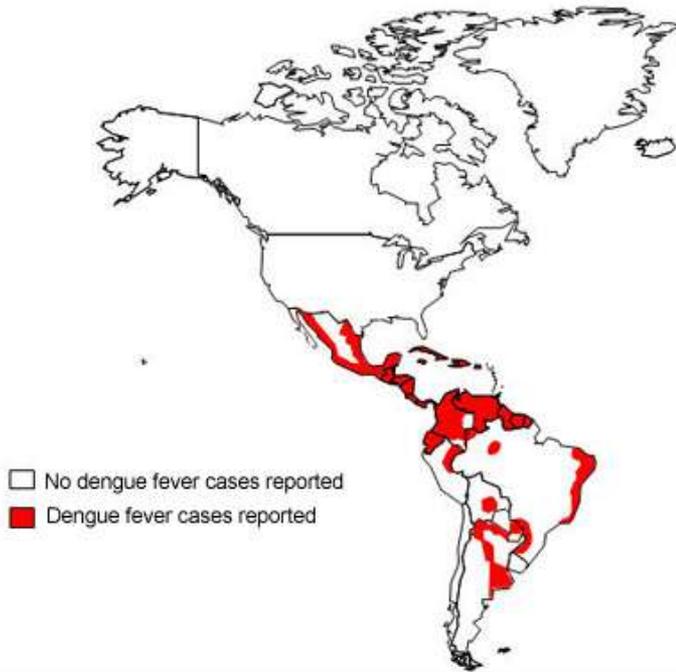
- Baisse ressentie des capacités cognitives, très rarement confirmée à moyen terme, comparable à des patients

- Altération de la qualité de vie

Table 2. Details of contemporary studies assessing the long-term outcomes of patients recovering from West Nile virus (WNV) infection.

Study or studies (year)	No. of patients enrolled	Duration of time between acute illness and follow-up assessment	Method of assessment	Major findings	
Assessing WNF, WNM, WNE, and WNP Sejvar et al. [5] (2003)	16 (8 with WNE, 5 with WNM, and 3 with WNP)	3 months	Longitudinal follow-up, neurological examination, and functionality questionnaire	The 5 patients with WNM had favorable outcomes with near-baseline recovery by 8 months; although 5 patients with WNE had favorable outcomes, persistent movement disorders and functional difficulties led to severe difficulties in others; WNP was associated with a poor prognosis, with 1 death and no substantive recovery in the remainder of the patients at 8 months	
Watson et al. [9] (2004)	98 (all with WNF)	Median of 168 days (range, 84–264 days)	Patient telephone interview with standardized questionnaire	Of the 98 subjects with otherwise uncomplicated WNF, 96% experienced fatigue for a median of 36 days, 30 subjects were hospitalized for a median of 5 days, 63% of subjects continued to experience symptoms at 30 days after onset; the authors concluded that WNF is a more severe illness than previously documented	
Residual symptoms at 1 year postdischarge	Ou et al. [15] (2005)	127 (65 with WNE and 53 with WNM)	~1 year	Semistructured telephone interview gathering information on residual symptoms	22% of 127 subjects continued to describe multiple persistent year after infection, including somatic pain, memory and cognitive difficulties, and fatigue; 14% of responders were readmitted to some point because of WNV infection-related problems
Excess mortality at 1 year postdischarge	Green et al. [17] (2005)	246 (118 with WNE, 33 with WNM, 69 with WNF, and 25 with other syndromes)	1 and 2 years (assessment of death rates)	Longitudinal assessment of vital status of cohort by crossmatching case identity numbers with national Israeli mortality data and comparing age-SMRs to national data	SMR among WNV-infected subjects was 2.5 times higher the year but was not significantly elevated by 2 years; this risk greater for males and for older persons (aged >85 years); the charge death risk of WNV infection was comparable to that noninfectious illness
Level of functional disability	Gottfried et al. [27] (2005)	22 (17 with WNME and 5 with WNF)	1 year	Telephone survey using structured questionnaire	59% of persons with WNME were unable to return to baseline functioning after illness for a median of 90 days (range, 9–365 days); 100% of persons with WNF were unable to return to baseline functioning
Neurocognitive complaints	Carson et al. [10] (2006)	49 (11 with WNE or WNM and 38 with WNF)	Mean of 13 months (range, 10.5–15.8 months)	Longitudinal assessment, including standardized, validated functional assessment tools (SF-12v2, Barthel index, modified Rankin scale, MFI, and Beck depression inventory), standardized neurocognitive battery, and neurological examination	Self-reported fatigue, somatic, and cognitive complaints were common among the cohort; objective neurocognitive impairment was variable depending on the specific test; 100% of subjects with WNF had significant impairment in results of tests of executive function; 20% had persistent tremor or dizziness in reported symptoms or neurocognitive complaints between hospitalized and nonhospitalized patients
Subjective cognitive complaints	Haaland et al. [11] (2006)	116 (64 with WNF and 52 with WNND)	9 months	Administration of TICS, telephone assessment of subjective cognitive complaints	Total TICS score was somewhat lower among the group with WNF, suggesting poorer mental status; subjects with WNND reported more subjective cognitive complaints than did subjects with WNF, with ~24% of subjects with WNND reporting persistent problems; the TICS score was correlated with subjective cognitive complaints; only 54% of patients with WNF achieved TICS scores considered to be in the normal range

Fatigue chronique post-dengue



Fatigue persistante post-dengue, incidence

- **Singapore 2005, cas hospitaliers**

- 127 cas: 55,9% H, âge moyen : 36 ans, 19,7 % avec DHF

Fatigue Questionnaire

	None	Mild	Moderate	Severe
1. Do you have problems with tiredness?	0	1	2	3
2. Do you have problems starting things?	0	1	2	3
3. Do you feel weak?	0	1	2	3
4. Do you make slips of the tongue when speaking?	0	1	2	3
5. Do you need to rest more?	0	1	2	3
6. Are you lacking in energy?	0	1	2	3
7. Do you have difficulty concentrating?	0	1	2	3
8. How is your memory?	0	1	2	3
9. Do you feel sleepy or drowsy?	0	1	2	3
10. Do you have less strength in your muscles?	0	1	2	3
11. Do you have problems thinking clearly?	0	1	2	3

- Fatigue à J60 chez 31/127

- Association avec : âge, sexe féminin, frissons, absence d'éruption

Fatigue persistante post-dengue, désordres biologiques

- ***Cuba 2006, rétrospectif***

- 68 DF, 29 DHF, 42 asymptomatiques; fonctions mentales et cognitives normales dans tous les cas
- 57/97 DF/DHF avec symptômes persistants dans les deux ans; pas de plaintes chez les asymptomatiques
- Séquelles non liées à la dengue plus fréquents chez les femmes
- Persistance des symptômes associée à un polymorphisme du Fc RIIa et à des titres élevés en IgG anti-DEN
- Marqueurs de dysimmunité fréquents chez les symptomatiques

Fatigue persistante post-dengue, désordres biologiques

Table 3

The polymorphism of FcγRIIa and its association with the presence of clinical symptoms

Genotype	Presence of clinical symptoms		Total
	No symptoms	Symptoms	
HH	8 (26.7%)	22 (73.3%)	30
HR	23 (52.3%)	21 (47.7%)	44
RR	11 (47.8%)	12 (52.2%)	23
Total	42	55	97

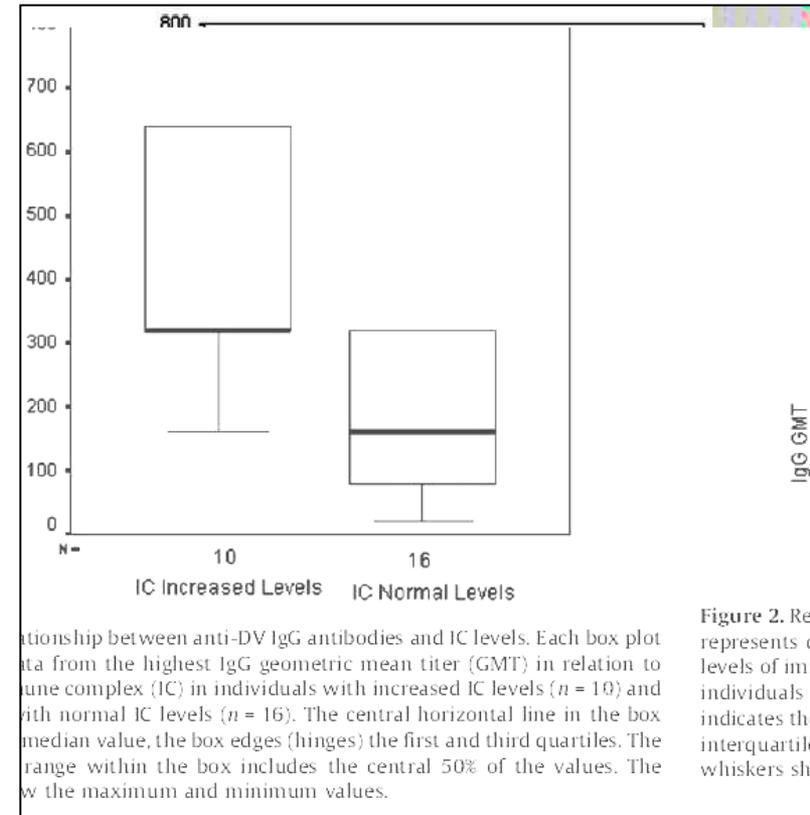
Genotype distribution frequency in individuals with and without sequelae: Chi-square $p=0.08$. Comparison between HH vs. HR+RR, $p=0.027$ (Chi square test).

Table 4

Evaluation of the autoimmune markers in 26 individuals with persisting symptoms

Autoimmune marker	No. of individuals	%	Normal range
ANA	6	23.1	-
Borderline C3	2	7.7	90–180 mg/dl
Increased C4	3	11.5	10–40 mg/dl
IC	11	42.3	≤0.050 OD
RF	1	3.8	0–14 UI/ml
CrP	11	42.3	≤0.50 mg/dl

ANA, anti-nuclear antibodies; C3 and C4, complement factors 3 and 4; IC, immune complex; RF, rheumatoid factor; CrP, C-reactive protein.



Fatigue chronique après infection par le Ross River

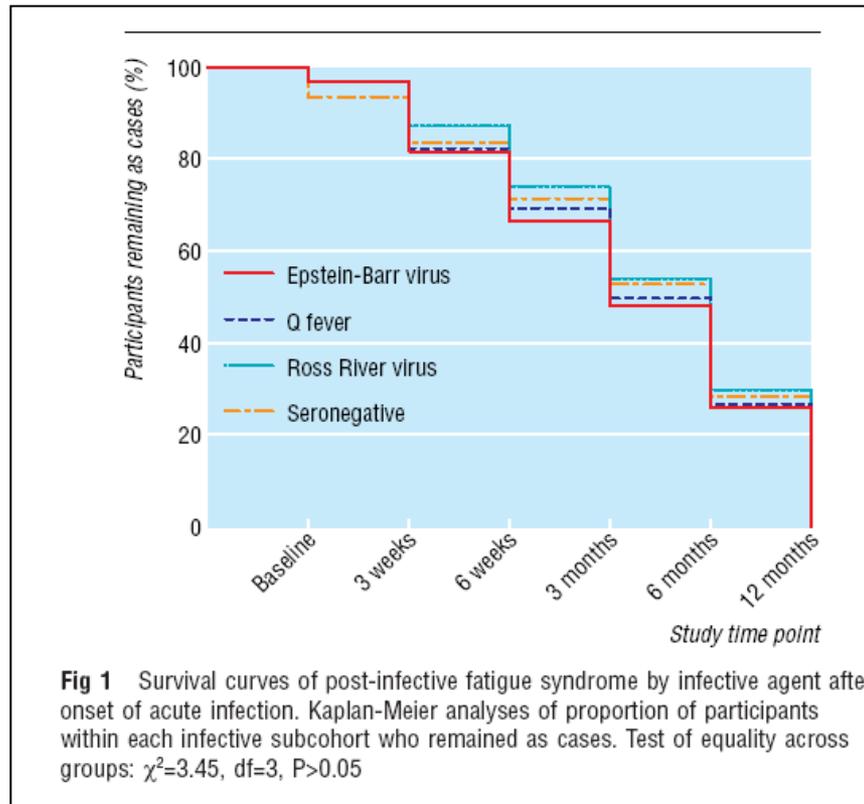
- **Australie, étude hôpital-ville prospective, suivi sur 12 mois**
 - Comparaison infection EBV, Ross River, fièvre Q

Table 1 Demographic characteristics of the cohort (n=253). Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Serology	No.	Mean (range) age (years)	Female	Education*	Employed†
Confirmed	59	37 (15-68)	29/30 (50)	15/44 (32)	20/39 (59)
Unconfirmed	60	40 (18-69)	27/33 (45)	25/35 (43)	47/50 (94)
Confirmed	43	40 (16-73)	6/37 (14)	21/22 (51)	40/42 (95)
Unconfirmed	32	38 (16-77)	30/2 (44)	30/2 (44)	30/2 (75)
Total	253	38 (16-77)	109/253 (43)	66/247 (27)	177/245 (72)

- 12 % avec persistance à 6 mois d'une fatigue incapacitante, de douleurs musculosquelettiques, de perturbations de l'humeur, difficultés neurocognitives
- Lien à la sévérité de la phase aiguë

Fatigue chronique après infection par le Ross River



Fatigue chronique après infection par le Ross River

Table 2 Demographic, psychological, and infective risk factors predicting symptom severity in acute illness (n=229). Values are standardised β coefficients from regression analysis

Risk factors	Symptom domain [†]					
	Acute sickness	Irritability	Musculoskeletal pain	Mood disturbance	Neurocognitive disturbance	Fatigue
Demographic						
Age (years)	0.04	0.03	0.004	-0.15	-0.09	-0.25*
Sex (female=1)	0.10	0.08	0.02	-0.11	0.10	0.03
Education (secondary=1)	-0.05	0.25	0.12	0.21	-0.16	0.11
Education (tertiary=1)	0.08	0.24	0.16	0.18	-0.03	0.11
Psychological						
Premorbid psychiatric disorder (DSM-IV)	-0.10	0.06	-0.05	-0.03	-0.19	-0.05
Intercurrent psychiatric disorder (DSM-IV)	0.31*	-0.07	0.07	0.14	0.43**	-0.12
Neuroticism score	-0.08	0.27*	-0.22*	0.45***	0.03	0.16
Locus of control score	0.27**	-0.02	-0.12	0.18*	-0.09	0.001
Microbiological						
EBV confirmed [‡]	-0.20	0.12	-0.11	-0.26*	0.003	-0.26
RRV confirmed [‡]	-0.21	-0.07	0.37***	-0.01	0.04	-0.04
Q fever confirmed [‡]	-0.03	-0.01	-0.003	-0.10	0.08	0.05

DSM-IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition; EBV=Epstein-Barr virus; RRV=Ross River virus.

*P<0.05.

**P<0.01.

***P<0.001.

[†]Derived from initial factor analysis of responses on somatic and psychological health report questionnaire from 229 participants with complete data available at 29-56 days after onset of symptoms.

[‡]Acute infection confirmed by testing of longitudinally collected sera.

Rhumatisme chronique du Ross River

Ross River virus disease in tropical Queensland: evolution of rheumatic manifestations in an inception cohort followed for six months

MJA 2002; 177: 352-355

ABSTRACT

Objective: To describe the natural history of rheumatic manifestations of Ross River virus (RRV) disease.

Design: Prospective longitudinal clinical review.

Setting: North Queensland local government areas of Cairns, Douglas, Mareeba and Atherton during January to May 1998.

Participants: General practice patients diagnosed with RRV disease on the basis of symptoms and a positive RRV IgM result.

Main outcome measures: Rheumatic symptoms and signs assessed as soon as possible after disease onset and on two subsequent occasions (up to 6.5 months after onset).

Results: 57 patients were recruited, 47 of whom were reviewed three times (at means of 1.1, 2.4 and 3.6 months after disease onset). Results are reported for these 47: 46 (98%) complained of joint pain at first review, with the ankles, wrists, fingers, knees and metacarpophalangeal joints (II–IV) most commonly involved. Prevalence of joint pain decreased progressively on second and third reviews, both overall (92% and 68% of patients, respectively), and in the five joints most commonly affected. The prevalence of other common rheumatic symptoms and signs, and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, also progressively declined over the three reviews.

Conclusions: Earlier studies may have overestimated the prevalence and duration of symptoms in RRV disease. Progressive resolution over 3–6 months appears usual.

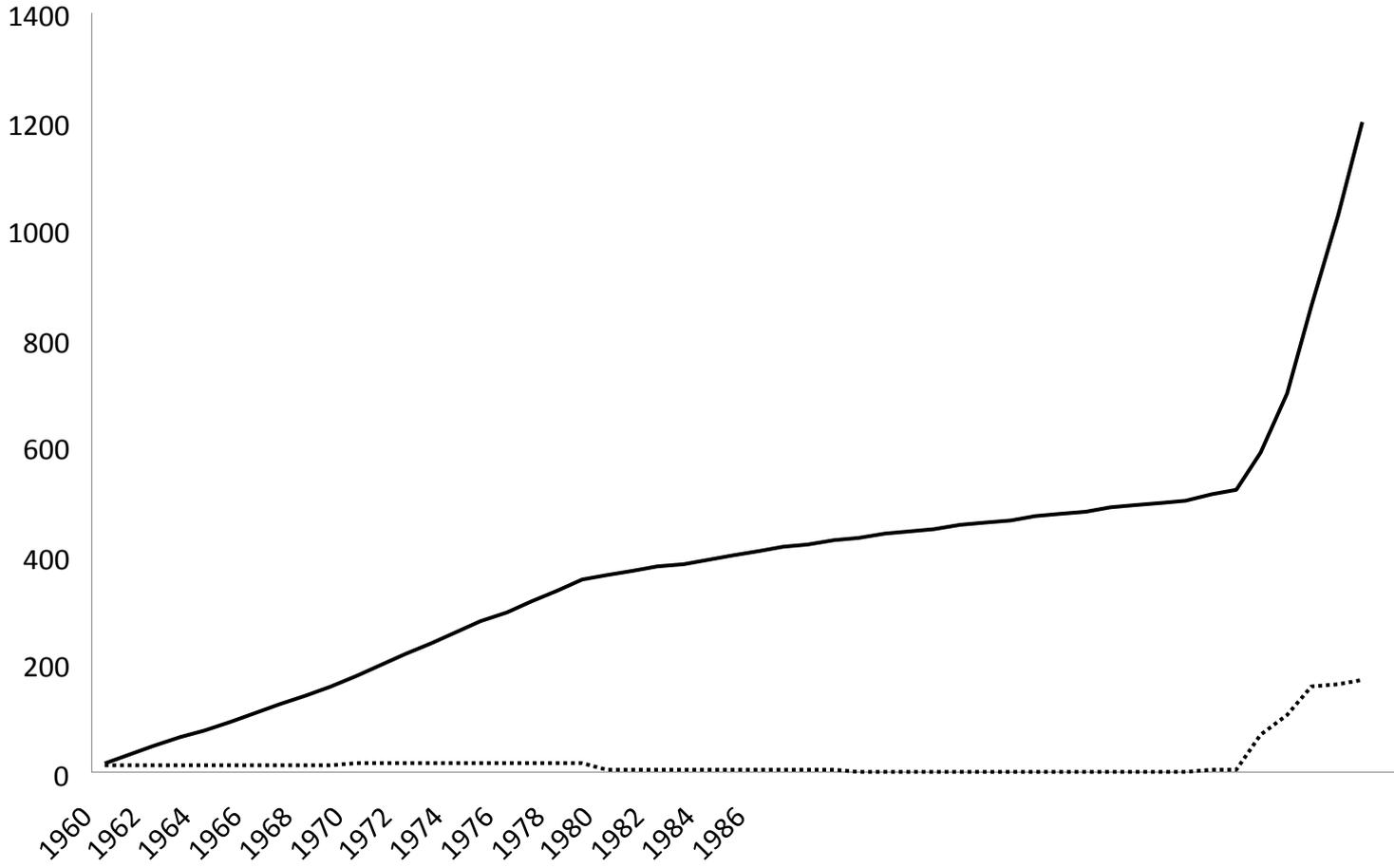
Rhumatisme chronique du Sindbis

- ***Finlande, étude prospective, suivi sur 3 ans***
 - 49 patients avec infection Sindbis aiguë prouvée
 - A 3 ans, 24,5 % de signes chroniques : arthrite clinique (4%), anomalie à l'examen (14%), doléances rhumatismales (10,2%%)
 - Présence d'IgM : 3/ 49, dont les deux avec arthrite

Chikungunya



2005-2011, plus de deux millions de cas



Chikungunya, la double maladie

- **Arbovirose**

- Aiguë
- Epidémique
- Liée à l'expansion du vecteur
- Médiatique



- **Alphavirose**

- Rhumatisme
- Chronique
- « Endémique »
- Sous-estimée
- Encore mal connue : pronostic, traitement

Phase aiguë (J0-J10)

- **Fièvre (96%)**
- **Arthralgies/arthrites (95-100%)**
 - Bilatérale, symétrique, distale, >10 art.
- **Éruption morbilliforme (40-51%)**
- **Complications**
 - Encéphalite, myocardite, hépatite, transmission materno-fœtale
 - Létalité < 1/1000 (> 75 ans, terrain pathologique)



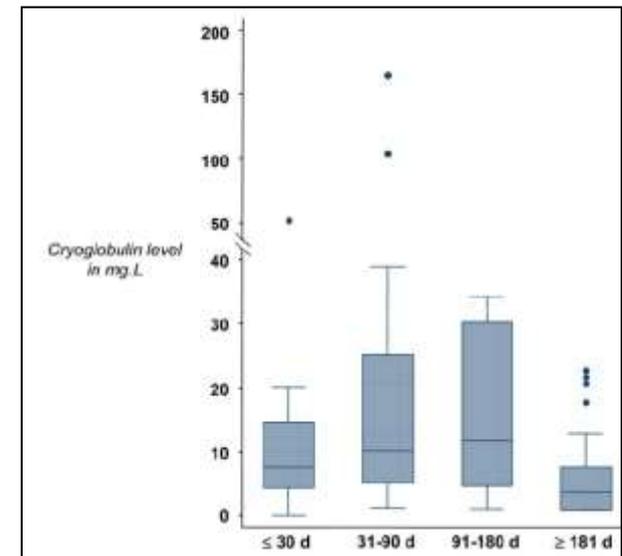
Phase subaiguë (J10-J90)

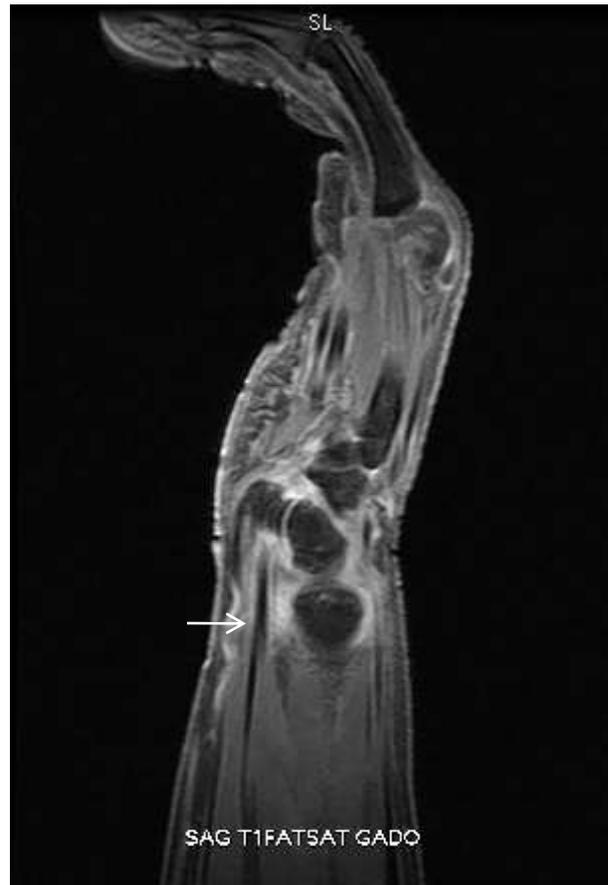
- ***Amélioration transitoire***
- ***Rebond clinique (82%) et acmé à M2-M3***
 - Polyarthralgie/polyarthrite
 - Ténosynovites
 - Asthénie, état dépressif
 - Acrosyndromes



Cryoglobulinémie mixte associée au CHIKV

- **94% des cas testés**
- **Taux élevé pendant la phase aiguë**
- **Persistance dans le temps (IgM)**
- **Responsable de fausse séronégativité**
 - Sensibilité améliorée par l'utilisation de sérum à 37 ou de plasma
 - Jusqu'à 1/6





Pathogénie

- ***Phase chronique***
 - Réponse inflammatoire forte
 - Taux élevés IL12, persistance expression ARNm pour IFN α
 - Synovites par stimulation des cellules NK et macrophages
 - Présence d'ARN CHIKV et de protéines virales dans les macrophages synoviaux d'un hygroma à M18 (un cas) ← maladie virale chronique ?...

Évolution vers la chronicité

- **A 3 mois : 80 à 93%**
- **À 15 mois : 57%**
- **A 24 mois : 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
Vivier E et coll., poster D-19 JNI 2010*

- **Facteurs prédictifs**
 - Âge > 45 ans, co-morbidités articulaires
 - Sévérité de l'épisode initial : douleur, CRP, charge virale initiale

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

Arthralgies

Arthralgies chroniques

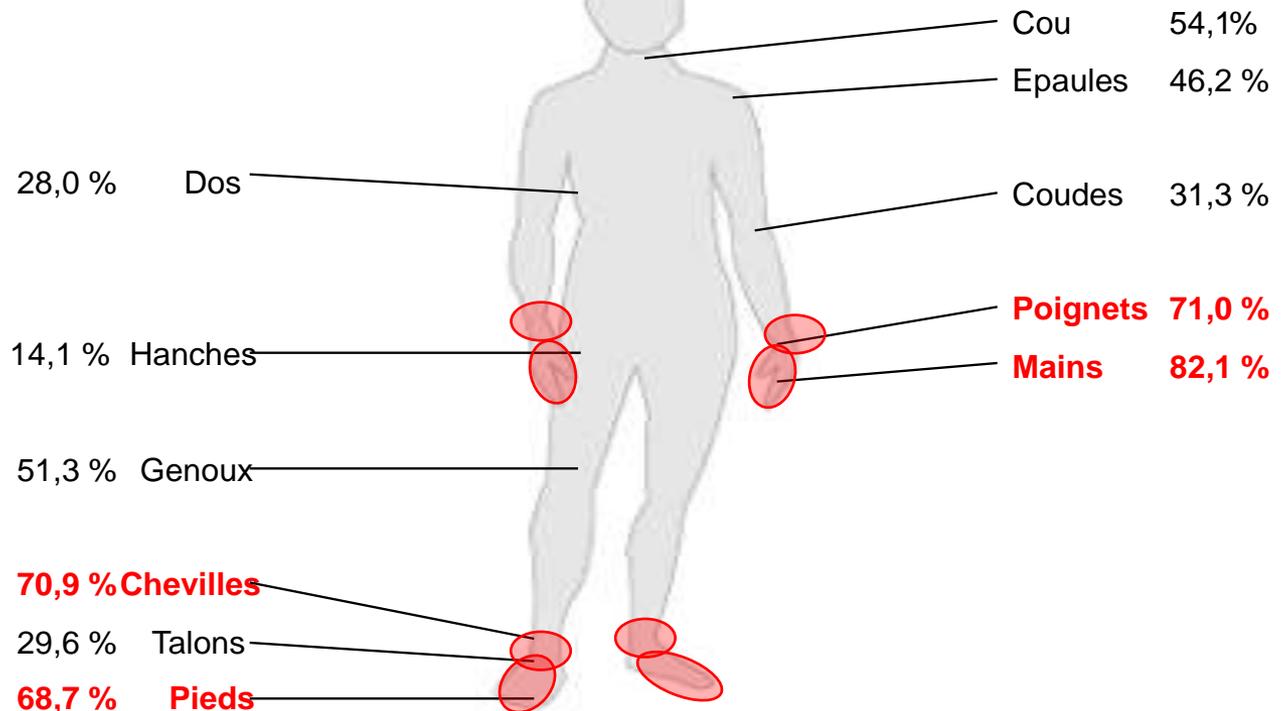
757 gendarmes,
Réunion 2006

A 6 mois

672 répondants
H: 95%, méd: 40 ans

→ 126 CHIK+

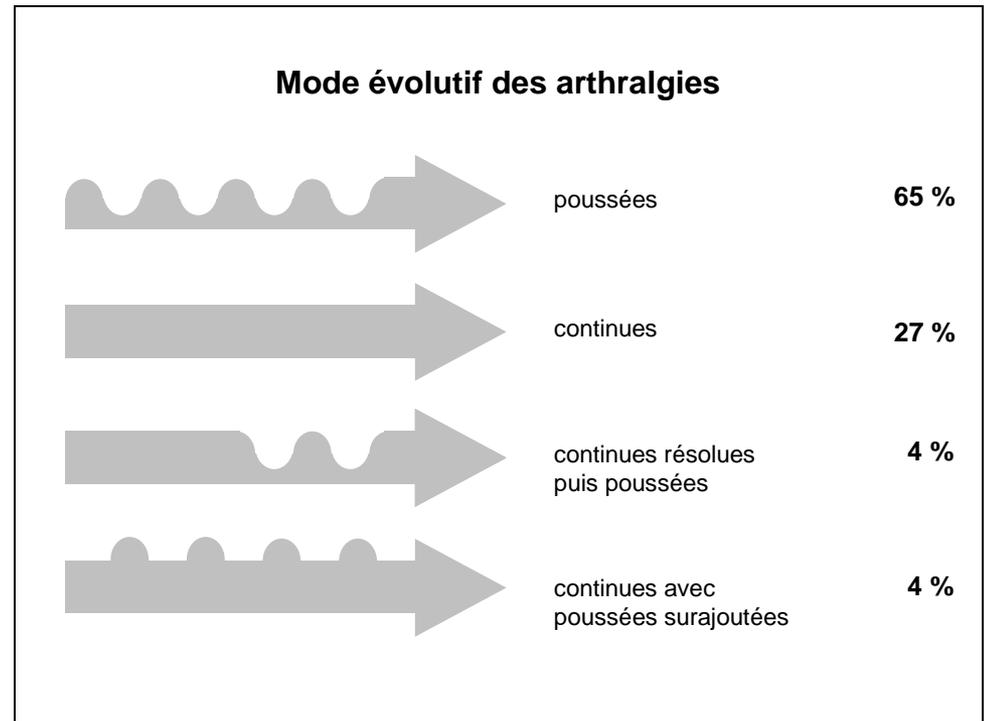
86% chroniques



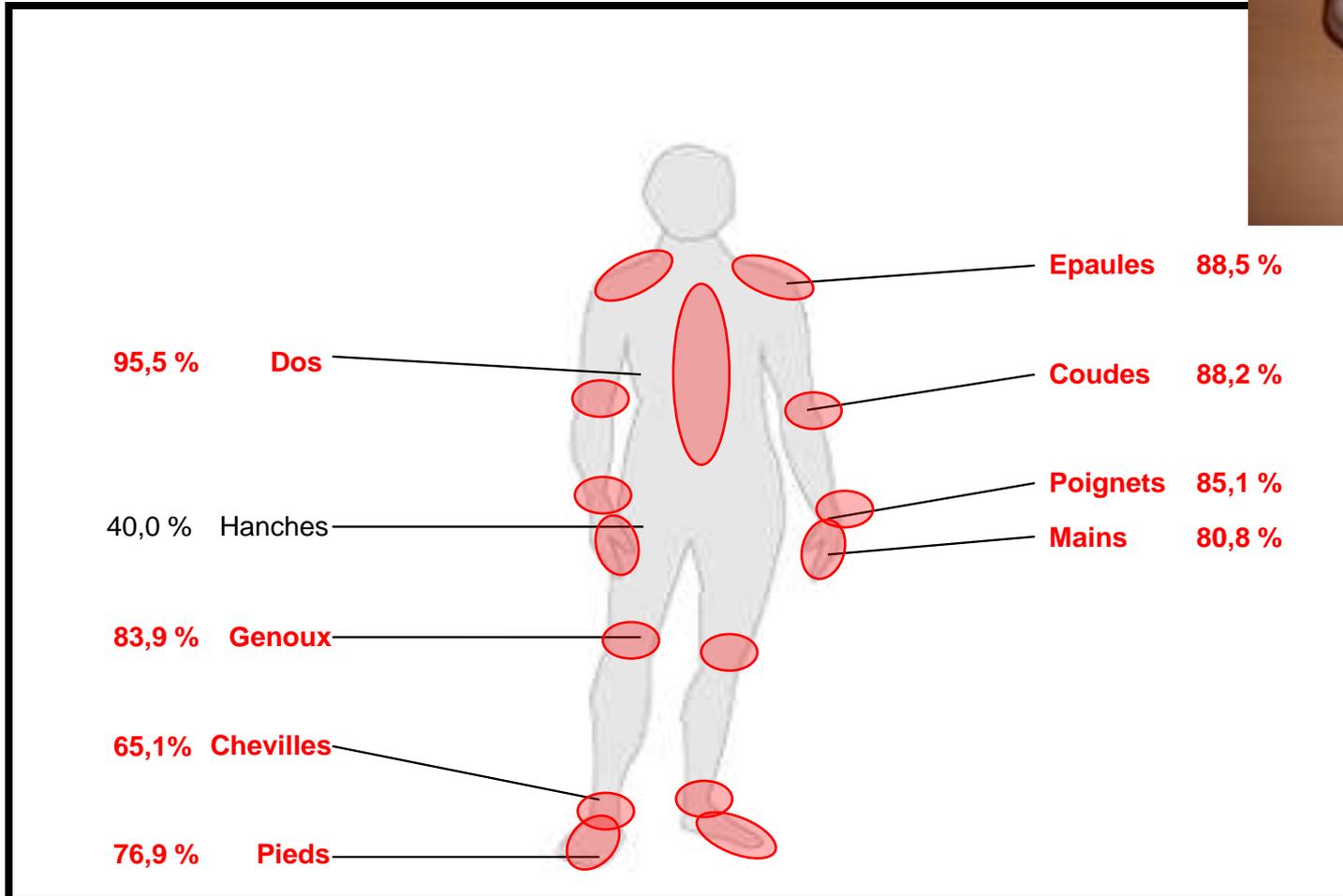
Simon F, données personnelles

Arthralgies chroniques (2)

- **Type inflammatoire**
 - Dérouillage matinal (32%)
- **Fluctuations**
 - « rechutes »
 - Sensibilité au froid



Raideur articulaire chronique



Simon F, données personnelles

Symptômes articulaires périphériques chroniques

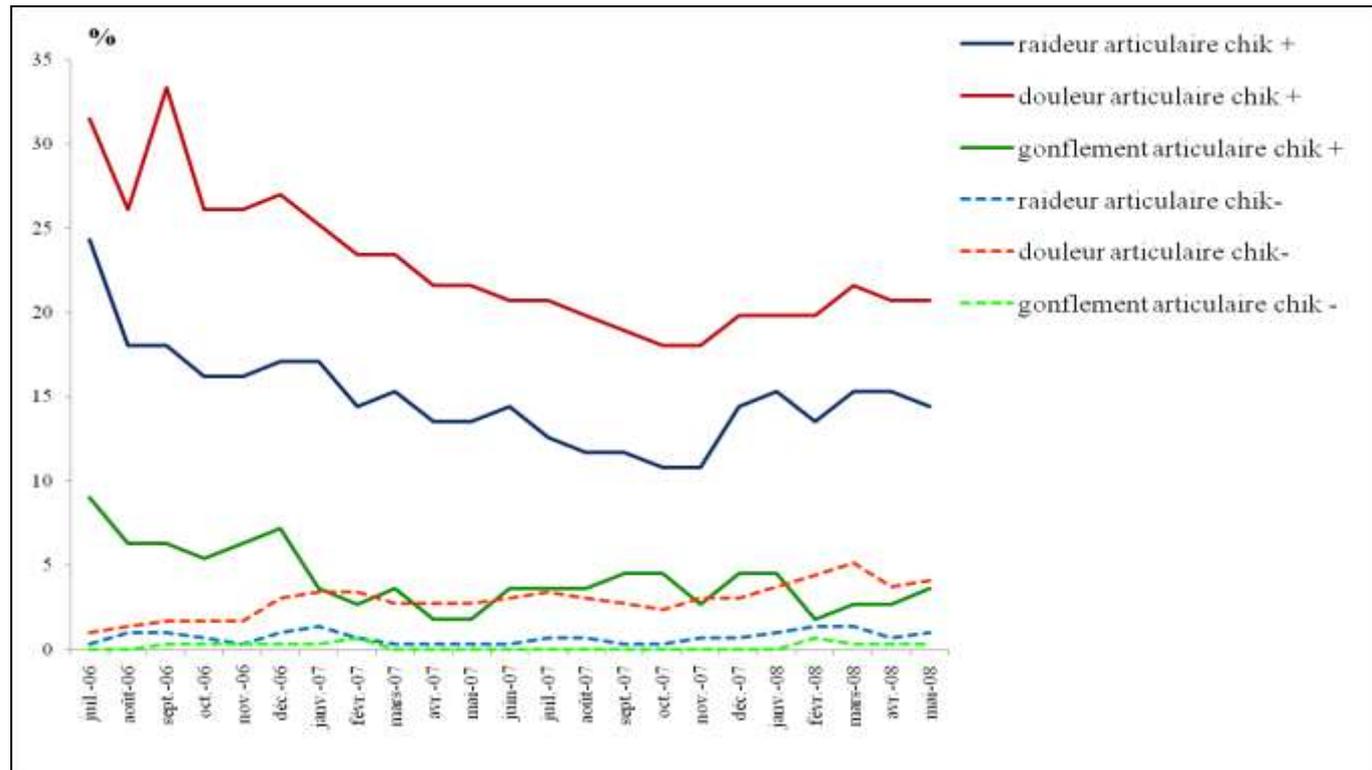
662 gendarmes,
Réunion 2006

A deux ans

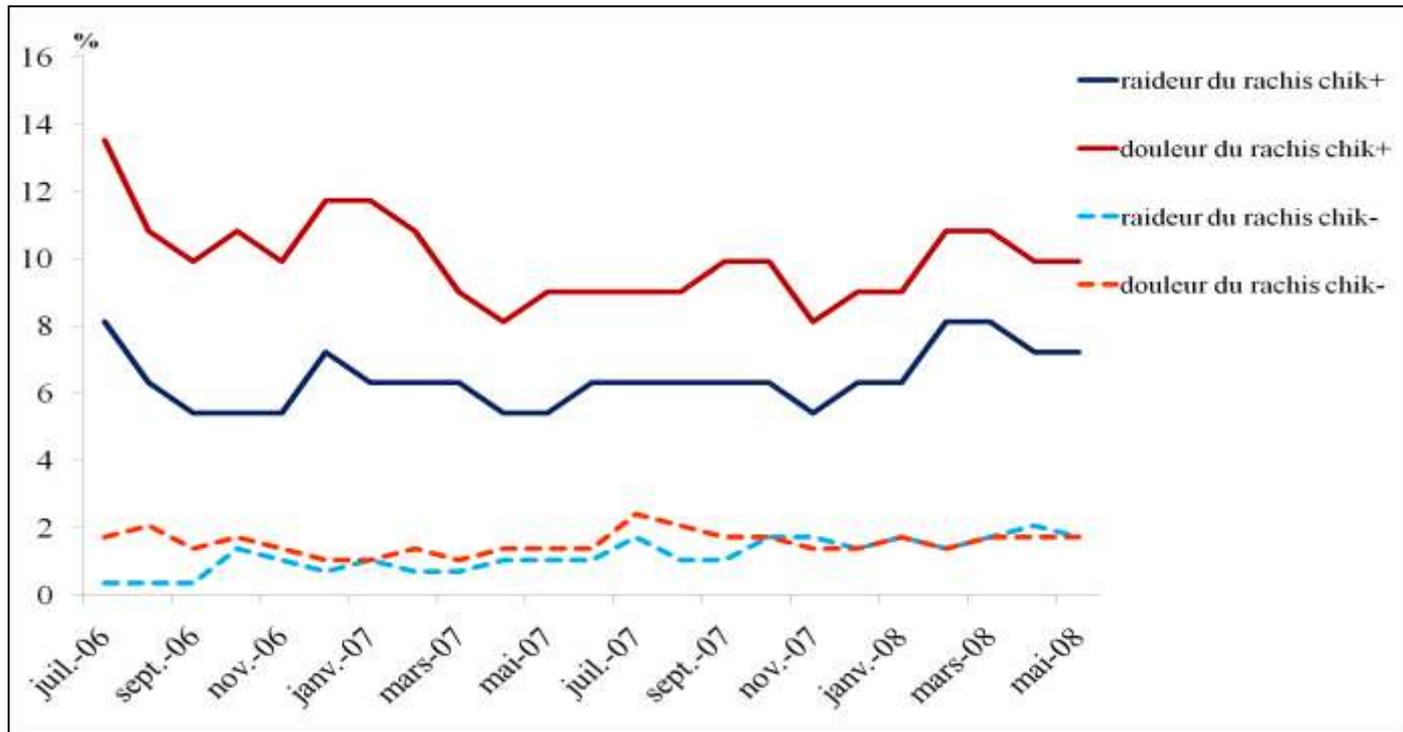
404 répondeurs
H: 95%, méd: 43 ans

→297 CHIK-
→101 CHIK+

**47% guéris,
37% non guéris,
16% indéterminés**



Symptômes rachidiens chroniques



Phase chronique, discordance clinique/biologie

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

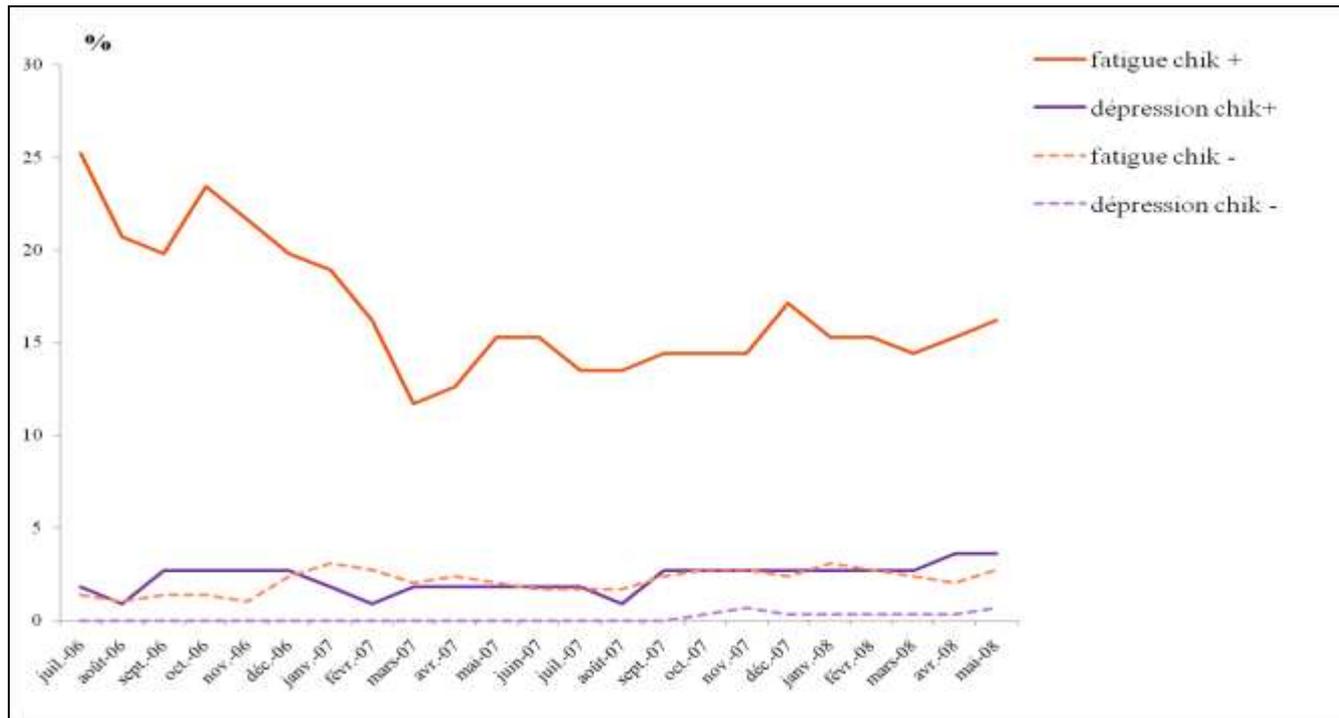
- Cryoglobulinémie mixte modérée
- Longue persistance des IgM anti-CHIK

Symptômes tendineux chroniques

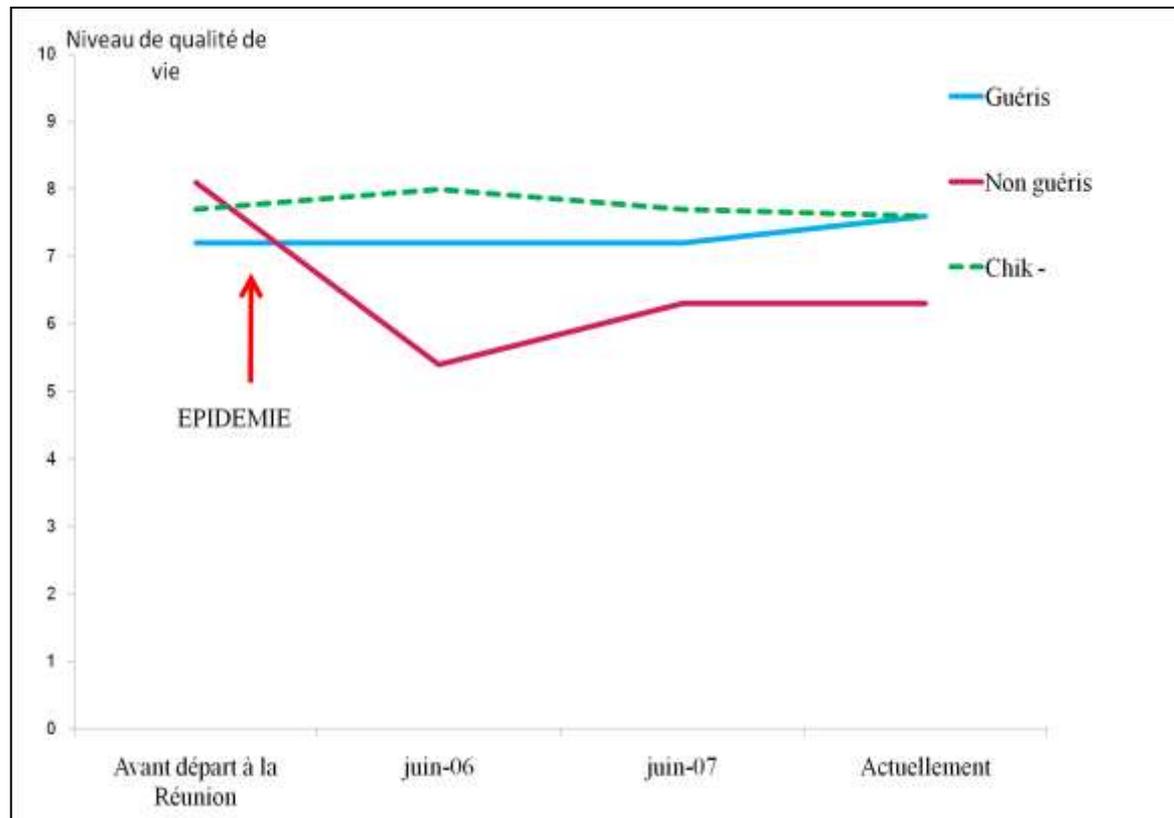
- **Ténosynovites**
 - Poignets, chevilles, avant-pieds...
 - Syndromes canaux
- **Capsulites, syndrome épaule-main**
- **Ruptures tendineuses**
 - Spontanées ou favorisées par traitement



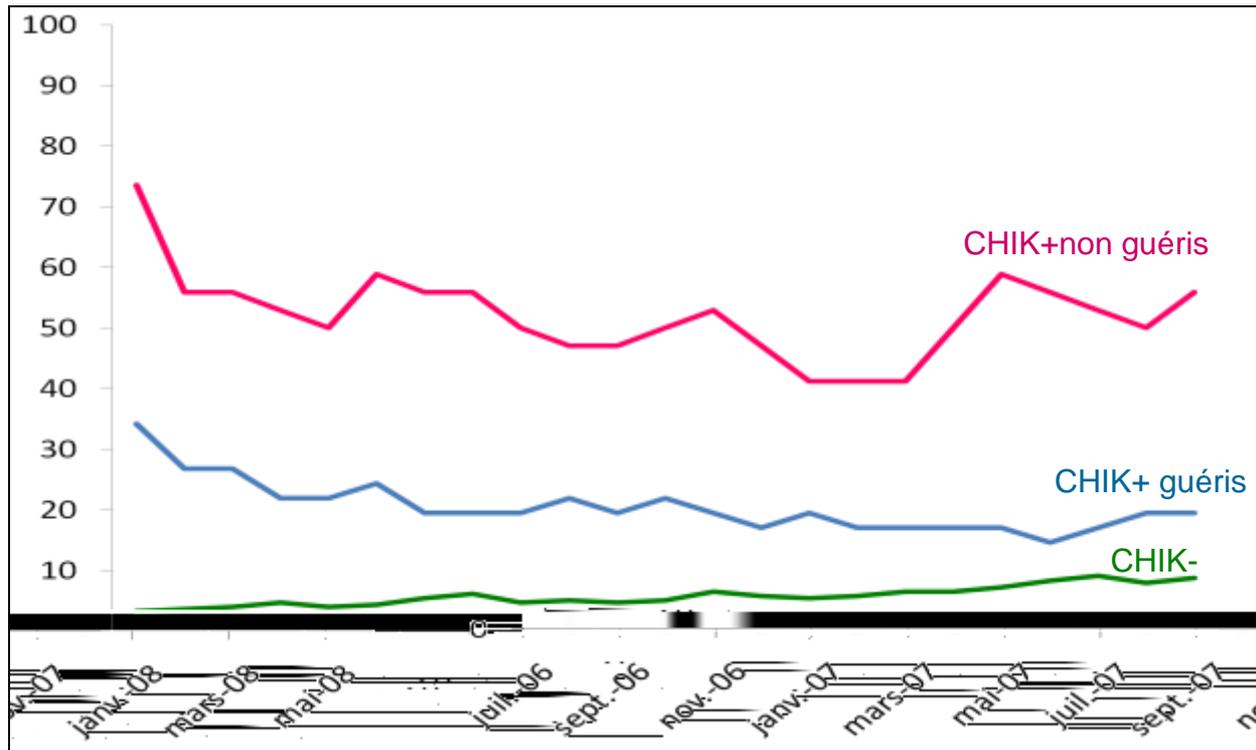
Retentissement sur l'humeur



Impact sur la qualité de vie (1)



Surmorbidity articulaire, même après « guérison »



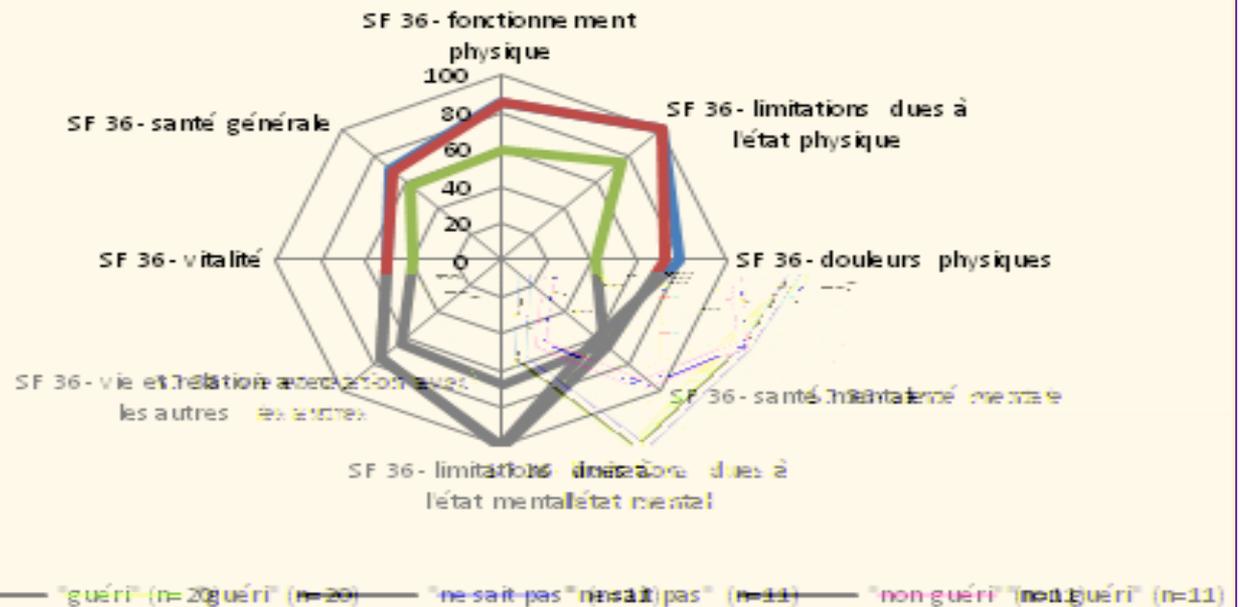
Impact sur la qualité de vie (2)

60 patients suivis
à l'hôpital

A deux ans

43 réponders
H=F, méd: 56 ans
co-morbidités: 60%

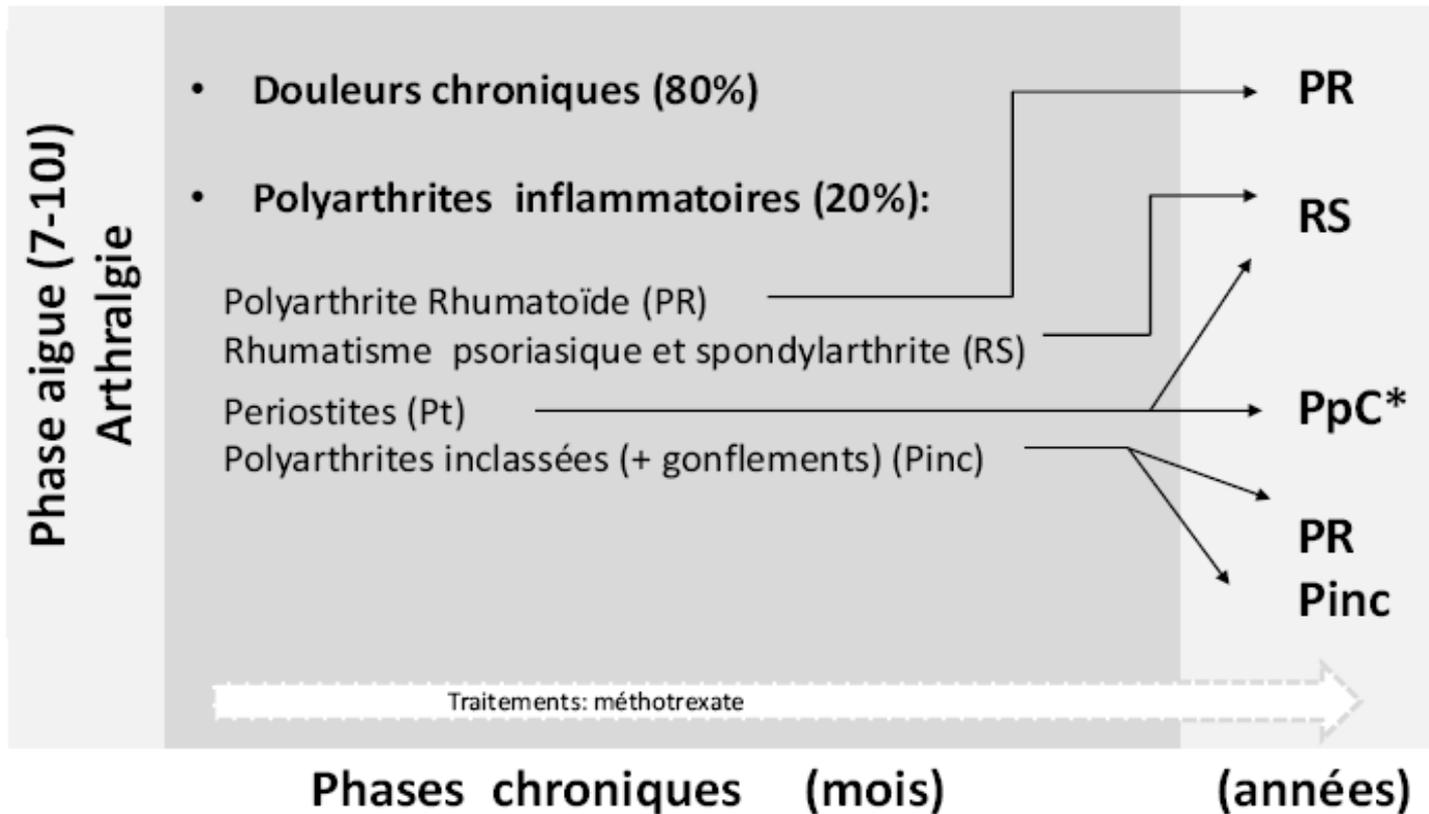
**50% guéris,
25% non guéris,
25% indéterminés**



Évolution

- ***Guérison et évolutivité clinique : critères subjectifs***
- ***Indécision sur l'évolution***
 - Clinique de type « non guéris », qualité de vie de type « guéris »
 - Peur des rechutes → notion de rémission
- ***Séquelles fonctionnelles***
- ***Symptômes non spécifiques : 80%***
- ***Rhumatisme inflammatoire chronique***

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 .

Polyarthrite rhumatoïde post-chikungunya

- ***IgM+IgG anti-CHIKV, critères ACR, pas d'autre cause, symptômes persistant depuis l'infection aiguë***
- ***Série monocentrique réunionnaise : 21 cas (13 femmes)***
 - 87,5% polyarthrite symétrique; durée moyenne : 10 mois
 - FR+ : 57,%; anti-CCP: 28,6% ; HLA DRB1*04 ou 01 : 66,6%
 - Érosion et/ou pincement articulaire (mains, pieds) : 57,1%
 - Suivi de 24,6 mois → 19/21 sous méthotrexate, 6 sous anti-TNF, 7 sous corticothérapie; aggravation sous traitement pour 5



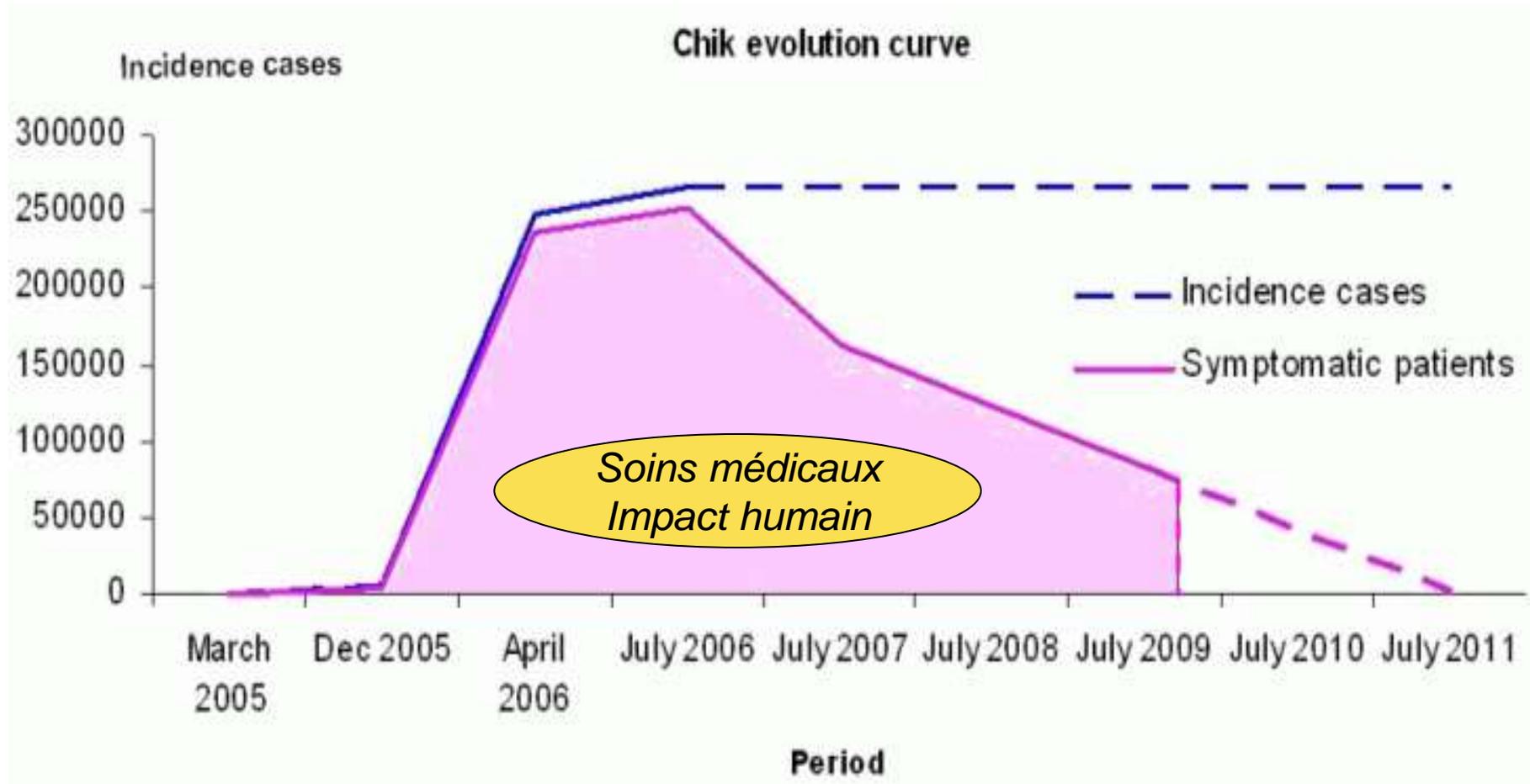
Spondylarthropathie post-chiukungunya

- ***Pseudo-rhumatisme psoriasique***
 - Terrain B27 +
 - Synovites : atteintes des IPD
 - Enthésopathie multiple : talon...
 - Inflammation périostée
 - Contrôle possible sous méthotrexate

Polyarthralgie inflammatoire distale chronique

- ***Polyarthrite inclassée***
 - AINS peu actifs,
 - Quelques critères ACR, séronégativité rhumatoïde fréquente, cryoglobulinémie, persistance d'IgM anti-CHIKV,
 - Pas de destruction
 - Risque d'évolution vers PR
 - Sensibilité au méthotrexate

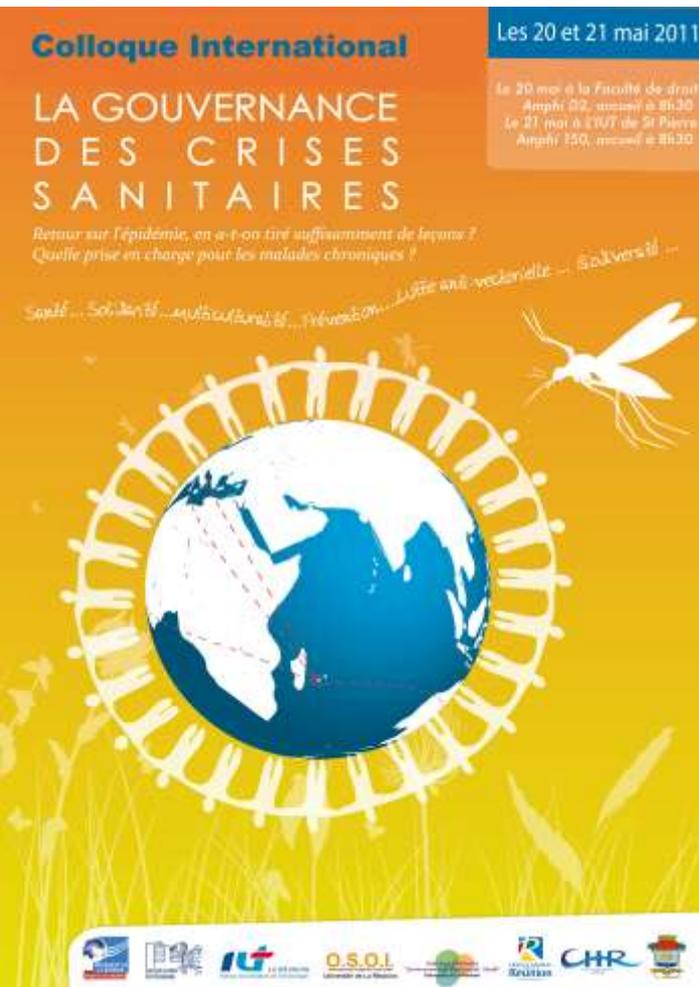
Cas symptomatiques post-CHIK, modélisation



Conclusion

- ***Arboviroses : concept épidémiologique & hétérogénéité***
- ***Manifestations chroniques avérées pour quelques arboviroses***
- ***Imputabilité prudente à l'échelon scientifique et médical individuel***
- ***Perspectives thérapeutiques ciblant le processus pathogène que sur le virus***

A paraître



Numéro spécial
de la revue Médecine Tropicale

Les enseignements
de l'épidémie de chikungunya
à La Réunion en 2005 -2006
et leur application en 2011