



**HAL**  
open science

**Polyarthrite Rhumatoïde avec ou sans antécédent  
d'infection à Chikungunya à La Réunion : étude  
PRASANCHIK**

Digé Mbu Nyamsi Um Nyobe

► **To cite this version:**

Digé Mbu Nyamsi Um Nyobe. Polyarthrite Rhumatoïde avec ou sans antécédent d'infection à Chikungunya à La Réunion : étude PRASANCHIK. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03324060

**HAL Id: dumas-03324060**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03324060>**

Submitted on 23 Aug 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



université  
de **BORDEAUX**

**UNIVERSITÉ DE BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES**

Année 2021

Thèse n°3078

Thèse pour l'obtention de

**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
Présentée et soutenue publiquement le 16 juillet 2021

Par Digé Naférma MBU NYAMSI UM NYOBE  
Né le 17 février 1991, à Gonesse

**Polyarthrite Rhumatoïde avec ou sans antécédent d'infection à Chikungunya à la Réunion  
Etude PRASANCHIK**

DIRECTEUR DE THÈSE : **Monsieur le Professeur Xavier GUILLOT**  
RAPPORTEUR DE THÈSE : **Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY**

MEMBRES DU JURY :

**Madame le Professeur Marie-Elise TRUCHETET, Présidente**  
**Monsieur le Docteur Antoine BERTOLOTTI, Juge**  
**Monsieur le Docteur Patrick GERARDIN, Juge**



# REMERCIEMENTS

A mon jury :

**Madame la Professeur Marie-Elise TRUCHETET,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail, et je vous en remercie.

**Monsieur le Professeur Xavier GUILLOT,**

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour ton encadrement, pour ta disponibilité, pour tes conseils. J'ai vraiment apprécié travailler sur ce sujet avec toi ! Merci de participer au développement de la Rhumatologie à La Réunion !

**Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY,**

Tout d'abord, merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse, j'espère que tu ne t'es pas trop arraché les cheveux en la lisant !

Merci pour ton investissement dans la spécialité de Médecine Interne à La Réunion, pour ton encadrement pédagogique, pour ta disponibilité, pour tes précieux conseils. Merci de m'avoir suivie depuis le début de mon internat. Et surtout merci pour ton humilité ! On a vraiment de la chance de t'avoir comme coordinateur de DES !

**Monsieur le Docteur Antoine BERTOLOTTI,**

Merci Antoine d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci également de m'encadrer pour mon mémoire ! Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse !

Et ne t'inquiètes pas, je n'oublie pas que je dois terminer d'écrire mon fameux article (rires)

**Monsieur le Docteur Patrick GERARDIN,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et merci de l'intérêt que vous y portez.

**A ces services où je suis passée, ces médecins que j'ai rencontrés et dont je garde un excellent souvenir :**

Le service de Gériatrie de Saint-Joseph, merci à son chef de service le Docteur EYCHENNE et aux Docteurs AUSSEDAT, DESPRES, KERVELLA, SULLICE.

Le service de Néphrologie de Saint-Pierre, merci à son ancien chef de service le Docteur FINIELZ et aux Docteurs MARROC, RAMDANE, VIOT, VEILLON, MARCHAL.

Le service de Réanimation Polyvalente de Saint-Pierre, merci à son ancien chef de service le Docteur ANTOK et aux Docteurs CRESTA, BOISSON, LEMANT, THIBAULT.

Le service de Médecine interne de Saint-Denis, merci à son chef de service le Docteur RAFFRAY et aux Docteurs RENOUE, GERBER, GAÜZÈRE, FERNANDEZ, OSDOIT, BAGNY, DESROCHES, GUILLOT.

Le service d'Hyperbarie de Saint-pierre, merci à son chef de service le Docteur MASSEGUIN et aux Docteurs MARIANNE DIT-CASSOU, D'ANDREA. Ces médecins que j'ai surnommés les 3 mousquetaires ! Merci à toi Thomas d'avoir accepté que je sois la première interne de ton service !! Merci à Cyril et Pierre-Jean pour ce merveilleux dernier semestre ! Mes 6 derniers mois avec vous ont été parfaits et j'ai fini mon internat en beauté avec vous !

Le service de Dermatologie de Bordeaux, merci à son ancien chef de service le Professeur TAÏEB, aux Professeurs BEYLOT-BARRY et SENESCHAL et aux Docteurs MILLEPIED, HERON-MERMIN, DOUSSET.

Une pensée particulière pour le Professeur BEYLOT-BARRY, grâce à qui j'ai découvert la dermatologie ! Vous avez été un véritable coup de cœur pour moi ! Merci pour tout !

Le service de Médecine Vasculaire de Bordeaux, merci à son chef de service, le Professeur CONSTANS d'avoir accepté mon inscription pour le DESC de médecine vasculaire. Merci pour votre bienveillance et vos précieux conseils.

Le service de Médecine Vasculaire de Libourne, merci à son chef de service, le Docteur BARCAT et aux Docteurs ALLY et LE BAS. J'ai été la première interne fléchée médecine vasculaire et je vous remercie de m'avoir encadrée, de m'avoir fait découvrir d'autres aspects de la Médecine vasculaire (explorations vasculaires, plaies et cicatrisation).

Le service de Cardiologie de Saint-Denis, merci à son chef de service, le Docteur MOSHINALY et aux Docteurs LEDIEU, BOIRON, CORRE, PERRIOLLAT, ROSSANALY, BOURGUIGNON, DESROCHES, BOUILLAUD.

J'avais beaucoup d'appréhension lorsque j'ai commencé mes gardes en USIC et ,au final, j'ai appris énormément et j'ai rencontré une équipe médicale formidable et compétente !

Au docteur CAMUSET, je te remercie pour ta bienveillance, ta gentillesse, ton calme, tes conseils ! Tu es le médecin qui a marqué mon premier semestre d'internat ! Ce fut un plaisir de te revoir à Libourne.

Au docteur MUSTUN, alors Sabine par où commencer ????? MERCI, MERCI, MERCI !!!! Cela n'a pas été facile de trouver des médecins vasculaires sur l'île pour me former. Tu es la première à avoir accepté, et je t'en suis reconnaissante ! Comme je te l'ai déjà dit, tu es mon mentor ! Merci de m'avoir formé à l'échographie, merci d'avoir pris le temps de me montrer et de m'expliquer les choses, merci pour ta gentillesse, ta bienveillance ! Merci pour tout. Restes comme tu es, compétente, gentille, belle et élégante !!!

Au Docteur VALENTIN et au docteur BALLINI, MERCI à toutes les 2 ! Merci de m'avoir gentiment acceptée dans votre cabinet pour me former à la Médecine vasculaire ! Merci pour votre accueil chaleureux ! Merci, merci !!!

**A tous les infirmiers, toutes les infirmières, tous les aides-soignants, les ASH, les secrétaires des services :**

- de Maladies infectieuses/Médecine interne + HDJ de Saint-Pierre, mention spéciale pour les IDE de l'hôpital de jour (Sarah, Guylene, Elismée, Catherine), merci les filles pour tous ces bons moments !! Vous m'avez vue au 1er semestre et maintenant me voilà enfin Docteur !!! Grosse pensée pour Céline, Judith, Anaëlle, Victor, Mercedes, Sabine, Aurore, Béatrice, Laura, Orlane, Léonie et tout le reste de l'équipe paramédicale !

- de Gériatrie de Saint-Joseph  
- de Néphrologie de Saint-Pierre

- de Réanimation polyvalente de Saint-Pierre, je pense à Soso, Momo, Dédé, Clotilde, Mélanie, Sophie, Pascaline, Eddie, Virginie (et tous les autres !)

- de Médecine Vasculaire de Bordeaux, des bisous à Virginie, Lola, Isabelle, Nadège, Juliette, Gigi, Yaya, Céline, Marion (et tous les autres !)

- de Médecine Vasculaire de Libourne, je pense à toi Sarah et nos fameuses pauses bonbons ! Des bisous à Audrey, Fanny, Jennifer, Sabrina, Stéphanie, Valérie (et tous les autres !)

- de Médecine interne + HDJ de Saint-Denis, mention spéciale pour mon Elois et son fameux rougail saucisses poulet, Nathalie, Vanessa, Gaëlle !!! Des bisous à Emeline, Emilie, Flo, Richie, Romain, les 2 Séverine (et tous les autres !)

- d'USIC Saint-Denis et ses IDE de folieeeeeee : Claire, Marie-Lucie, Angélique, Élise, Amandine, Marie, Marine !!!!!!!!!!!!!

- d'Hyperbarie un grand merci à l'équipe paraméd de choc : Julia, Martine, Emmanuelle, Laëtitia, Mado, Stéphanie, Nicolas, Les 2 Pierre, Julien pour ce dernier semestre et tous ces moments de rigolade ! Merci pour le super resto que nous avons eu l'occasion de faire pour mes 30 ans et merci pour tous les cadeaux !!!!! Vous avez été tous supers !!!

- des urgences de Saint-Pierre

## **A ma famille**

A mes parents, cette thèse elle est pour vous, merci de nous avoir transmis la fibre scientifique à nous 5 (C'est toujours utile d'avoir des parents profs de Physique-Chimie ☺)

Maman, la meilleure des mamans ! Merci pour tes sacrifices, merci pour tout ce que tu as fait pour nous 5, toi qui nous surnomme « les enfants de Jacques Chirac ». Tu peux être fière de toi. Merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années. Merci d'avoir été là pendant ma première année de médecine. Merci d'être la maman que tu es, avec tes qualités et tes défauts. Merci d'avoir été à la naissance de Joy, de m'avoir donné les armes pour entrer dans la maternité sereinement. Je t'aime.

Papa, le meilleur des papas ! Merci pour ta sagesse, ton objectivité en toutes circonstances ; tes conseils qui m'ont sauvée la vie à plusieurs reprises !!!! Merci d'avoir été à mon écoute, surtout depuis mon internat. Je pense que j'ai dû bien t'embêter avec toutes mes histoires !! J'attends maintenant que tu tiennes la promesse que tu m'avais faite quand j'avais 10 ans ☺. Je t'aime.

A ma défunte grande sœur, Jacqueline.

A mes grands-parents : ceux qui ne sont plus là, Digé SALEY, Barnabé DOHOUNON et Faustin Jovite TANKOUA ; et celle toujours en vie, Rebecca TCHUISSI.

A mes frères, Jovite (& Andrea et le petit Jovian), François, Kangmi et à ma sœur jumelle TchuiSSI. Kangmi aka betty, aka « allooooo ma blonde », merci pour ta présence et ton soutien petit frère ! Et surtout merci d'être le parrain de Jared et promis, il va l'apporter sa gourmets !

A mes autres frères, Yoné et Paul, et à ma belle-mère.

A Tata Sylvie, Tonton Amaury et vos mini, vous : Yvon, Morgane, Alaric et Elian. Merci pour tous ces bons moments passés avec vous !

A ma super grande famille du Niger, du Bénin et du Cameroun. Je pense très fort à vous.

## **An meiner schwiegerfamilie (ma belle-famille Allemande)**

Gardis & Burkhart, Gardis, danke für deine Liebe. Danke, dass du mich nimmst wie deine eigene Tochter. Danke, dass du deinen Sohn so gut erzogen hast, du kannst super stolz auf dich sein. Er ist ein guter Mann und ein guter Vater. Die Liebe die du deinen Enkelchen zeigst ist schön zu sehen. Ich bin froh, dass sie dich als Oma haben. Schade, dass wir uns nicht so häufig sehen können! Danke an Buki für seine Präsenz und seine Liebe.

Gerd & Tatjana, Gerd, danke für deine gute Laune! Du hast einen super Sohn! Danke, dass Ihr uns besucht habt in La Réunion und Bordeaux und danke für die schönen Fotos, die du immer machst. Wir sehen uns bald!

Ludmilla, die liebe Oma, Christian hat dich so lieb, dass ich dich auch genauso liebe habe. Ich bin froh, dass Joy und Jared die Chance haben dich kenne zu lernen. Sie werden auf jeden Fall wissen, dass ihre Uroma die beste ist. Bis ganz Bald!

Die reste der familie: Die Böttchers, Mike & Bero, David & Tekla, Petra, Sebastian (und seine 2 kinder), Laura, Reiner, ich denke an euch alle!!!!

## **An meinen deutsche Freunde (A mes amis allemands)**

Die Mädels, Nevena, Cassandra, Jamila et Yacine.

1. Mai 2013, ein Datum, das ich nie vergessen werde, unser Kennenlernen!!! Danke für all die gute Momente, die Partys, Chillen im Park, die Besuche im Restaurant, alles! Ihr habt mich wirklich integriert in eure Gruppe, ihr habt mir einen Teil von Berlin gezeigt, den ich nicht kannte. Jahren später

seid ihr immernoch in meinem Herz und es ist für immer! Schade, dass ich nicht mehr in Berlin bin. Aber ich denke viel an euch!!!

An euch noch: Die Drachenbergs und die kleine Charlotte, Viki, Yeliz, Juschi, Timm, Fritz, Stephan, Christopher, Nikolai, Laurenz, Steffi (und ihre Familie Kevin und der kleine Kafani), Georgia, Mathilde, Valeria, Fatou, Johanna.

### **Aux copains/copines**

A mes copinettes de toujours, Jamila, Meryl et Amélie, aka mes go sûres !!!!! Merci les filles d'être là, merci d'être mes amies ! Merci d'avoir été mes coéquipières au basket pendant de nombreuses années !! Le ballon nous a réunies et nous a permis de passer des moments agréables, que ce soit en match ou sur le playground !! J'aimerais tellement vous avoir ici sur l'île... mais bon, la distance n'aura pas raison de notre amitié !!!!!

A Jennifer & Aline, merci pour votre amitié les filles, merci d'être mes amies !!! Votre visite à Bordeaux après la naissance de Jared m'avait fait un bien fou ! Hâte de vous retrouver !

A Franklin aka D-T, Loïc aka Boucher, les ambianceurs !! Toujours présents quand je rentre à Paris ! A bientôt pour une session Zouk, Kompa, Dancehall !!

A mon cher Victor, mon grand corps malade !!!!! Merci pour ton amitié qui compte beaucoup pour moi !!! Merci pour cette super aventure à Berlin et notre première boîte de nuit à Berlin avec tes parents au Kater Holzig, c'était épique !!! Je suis contente de te savoir bien accompagné avec Lucie ! Gros bisous au reste de ta famille (Christian, Dorothee, Laura, Alexandre et tes neveux). Tu me manques.

A Oriane, mon petit poisson !!! Merci pour cette année de folie à Berlin !!! Tu sais que je n'oublierais jamais notre super weekend à Hambourg !!!!! Merci d'avoir accepté d'être la marraine de Joy, et promis, je viendrais te voir dans ta maison en Corse ☺

A Mélanie Maroc, mon bounty inversé ! Merci d'avoir été ma super cheffe en Néphro puis mon amie !! Merci pour tous ces moments passés ensemble, à La Réunion, à Bordeaux !!! Il me tarde de te revoir à Bordeaux et d'aller à la guinguette ! Yakoooo ma mel !!!!! Love you.

A mes premières copines de La Réunion Juliette et Léa (et ton chéri Antoine), la colocation a été courte mais j'en garde un joli souvenir. Merci pour tous ces bons délires sur le dancefloor (je pense notamment au fameux verre cassé ☺) ! Bisous les filles !

A Lilia, merci pour cette amitié qui dure depuis la P1 !! Je me rappelle de ce fameux amphi Sp1 où l'on s'est rencontré ! Puis il y a eu le ski P2 où j'ai appris à skier à tes côtés, le WEI de D1 où nous étions cheffes d'équipe ensemble ! Merci d'avoir compris mon état d'esprit à mon retour de Berlin ! Et puis il y a eu La Réunion et c'était juste magique ! Merci pour ton amitié précieuse !

A Lucille, merci pour ta joie, ta bonne humeur, ton optimisme en toute circonstances ! Dire que tu as été bien ma cheffe d'équipe au WEI de P2 !! Merci pour le bizutage avec les autres chefs !!!!! Tu le sais déjà, mais j'apprécie ta force mentale et je suis contente de te voir aller au bout de tes projets ! A bientôt à Bordeaux et à La Réunion, who knows ? ☺

A Louise, merci pour tes mots toujours justes et doux, merci pour ta gentillesse et ta présence sans faille ! Bisous à ton chéri Lambert et au petit Gabriel que j'ai hâte de rencontrer ! A bientôt à Nice !

A Jessie & Maxime, merci pour votre amitié les amis !! Beaucoup de moments agréables passés en votre compagnie !! Le week-end à l'entre-deux était magique !!! Je suis très contente que ta petite Louise s'entende à merveille avec ma fille, Joy !!

A mes anciens supers voisins et amis Léa & Clément, d'abord voisins puis amis, on a vu nos familles respectives s'agrandir ! C'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous et vos loulous Arthur et Marin ! Merci à toi Léa (mon petit coup de cœur de l'année 2016) pour ta joie et ta bonne humeur et les fameux gâteaux savane que nous dévorons à la place de nos enfants ☺

A mes amis tahitiens Camille & Philippe, merci tous ces bons moments passés à La Réunion ! C'était un plaisir de vous avoir parmi nous ! A très vite à Tahiti et nous avons hâte de rencontrer votre mini vous !

A Kiné & Mamadou, merci pour l'accueil lors de mes débuts à Bordeaux ! Hâte de vous retrouver et de revoir le petit Tiémoko qui doit avoir bien grandi depuis !!!

A la team les français de Berlin : Loïc, Baptiste, Chloé ! Les soirées, les WG party, les balades dans Berlin ! Merci pour cette fameuse année d'erasmus à Berlin !

A la team Vasco de Bordeaux : Younes, Thibault, Sofian, Juliette, Simon et Magali ! Merci pour ce semestre de folie ! Il me tarde de retrouver certains d'entre vous à Bordeaux !

A mon premier co interne de médecine interne Ayoub, piou piou ☺ et à Justine ! Savourons la fin de notre internat mon youyoub, afin de profiter de notre année commune à Bordeaux !!!!!

A mon super co-interne de dermato Carl, aka le duc !!! Merci mon Carlito pour tous ses agréables moments passés en ta compagnie. Je n'oublie pas nos fameux déjeuners au comptoir Saint-André !! Gros bisous à Alessandra vos enfants Mattéo et Sofia ! A bientôt en Guyane ou à La Réunion !

A mes copines de l'Ouest, Anne (& Simon et les petits Vladimir, Théodore et Laszlo) et Lyla, merci de me donner l'occasion de monter plus souvent du côté de Saint-Gilles !!! J'espère qu'on aura l'occasion de profiter des bons repas du Sauvage à mon retour en métropole !

Aux copains/copines réunionnais(es) de la promo et les pièces rapportées : Thomas & Julie, Diane & Baptiste, John & Pauline, Alexandre & Francine, Marie & Benoît, Raphaëlle & Paul, Mous & Béné, Alice, Luna & Stéphane avec Noah et son futur petit frère !! Merci pour nos soirées, nos weekends, c'était bien sympa et cool et nous sommes beaucoup trop stylés d'avoir choisi La Réunion pour y faire notre internat !!!

A tous les autres copains/copines : Kétia, Amandine la littéraire de kookaï, Nadia, Marie, Koudiev, Bakary, Alexandre (Sco), Nora, Manel, Sofia, Clémence (Brice et les petits Anouchka et Axel), Loraine & Jérôme, Loïc & Carole, Anne-sophie & Stéphane (et le petit Basile), Karim, Marly, Xavier (merci de m'avoir laissé ton appart pendant mes remplacements à la Clinique Saint-Clotilde)

A mes bébés docteurs bordelais : Amin, Guillaume et Adam, bon courage pour l'ECN mes cocos et j'espère vous voir sur le cailloux très prochainement !

A tous les autres copains/copines que j'ai sûrement oublié, sorry, entschuldigung !

### **Le meilleur pour la fin : Ma famille à moi, celle que je construis**

Christian, mon crapass, mon chrissou, mon bebiboo, ou encore christianette ! Der Man meines Lebens !!! Qui l'eut cru ? Un coup de foudre RitterButzke à la Berlin, (je nous revois encore sur le quai du métro en train de s'échanger nos numéros... ☺ ) Plusieurs années plus tard, nous sommes toujours là et nous avons 2 mini-nous. On en a parcouru du chemin, Berlin, Paris, La Réunion, Bordeaux et tu as toujours été là, aux premières loges !

Je me rappelle encore de ces années d'externat où tu m'accompagnais à la BU de Cochin et restais avec moi jusqu'à 23h, tu étais tellement fatigué que tu dormais sur la table... On a survécu à ces 2 années de relation à distance, toi à Berlin et moi à Paris. Heureusement que tu avais un boulot qui te permettait de venir me voir souvent... les réveils à 5h pour prendre l'avion ne manquent plus du tout !!!!! ☺

Je ne te remercierais jamais assez d'avoir accepté de me suivre à La Réunion, d'avoir renoncé à un poste en or à New-York pour moi, d'avoir quitté ta famille, tes amis, ta zone de confort pour moi, d'avoir appris le français sur le tard. Les débuts sur le sol français n'ont pas été simples pour toi, mais tu as été courageux et en bon allemand qui se respecte, tu as su faire preuve de rigueur et redoublé d'effort !

Tu es un merveilleux Papa pour Joy et Jared, tu t'en occupes à merveille et je sais (eux aussi) que tu les aimes du plus profond de ton cœur, je dirais même que tu les aimes plus que moi ... ☺ Merci d'avoir été là pour eux quand j'étais de garde ou d'astreinte, quand je rentrais tard de l'hôpital. Cette thèse elle est aussi pour toi, elle est certes le fruit de mon travail, mais je n'aurais pas pu fournir tout ce travail si tu n'avais pas été là, si tu ne m'avais pas soutenue comme tu l'as fait. Tu sais que je suis assez pudique sur mes sentiments, mais sache que mon amour pour toi est inconditionnel et j'espère te garder près encore pendant un trèèèèèèèèès long moment. Danke für alles, Je t'aime, mein Liebe. Lebewohl. Deine wifey.

A ma fille, Joy Hadiza, ma Jojo, ma belle, mon petit cœur ! Ma Joy, tu portes tellement bien ton prénom ! Je suis fière de toi, fière d'être maman. Merci d'être cette magnifique petite fille, merci pour ta bonne humeur (même si comme moi, tu n'es pas du matin...), merci pour ta joie de vivre, je me reconnais tellement en toi (surtout au niveau du caractère ☺). Sache que je t'aimerais toujours quoi qu'il arrive. Für immer deine Mutter.

A mon fils, Jared Karimoun, mon petit Chaton, Jaredou. La douceur et la gentillesse incarnées. Tout est mignon chez toi, mon chaton et nous savons très bien que parfois tu en profites, n'est-ce pas mon petit comédien ? Merci d'être toi, toujours prêt à nous faire rigoler avec tes petites expressions et tes petits pas de danse. Ton empathie et ta sensibilité me touchent beaucoup. Sache que je t'aimerais toujours quoi qu'il arrive. Für immer deine Mutter.

## **Liste des figures:**

Figure 1: Critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde

Figure 2: Les différents types de traitement de fond

Figure 3: Facteurs de mauvais pronostic de la PR

Figure 4: Stratégie de prise de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Figure 5: Génome du virus Chikungunya

Figure 6: Répartition des différents géotypes du virus Chikungunya

Figure 7: *Aedes Aegypti* (A) et *Aedes Albopictus* (B)

Figure 8: Épidémie du virus Chikungunya en Asie, Afrique et Europe

Figure 9: Épidémie de Chikungunya depuis 2004 à travers le monde

Figure 10: Physiopathologie l'infection par le CHIKV phase aiguë/chronique

Figure 11: Physiopathologie de l'infection par le CHIKV

Figure 12: Réponse inflammatoire de l'infection par le CHIKV en phase aiguë et chronique

Figure 13: Différence phase aiguë/phase chronique

Figure 14: Principaux symptômes de la phase aiguë

Figure 15: Manifestations atypiques de la phase aiguë

Figure 16: Algorithme d'orientation diagnostique pour les manifestations rhumatismales chronique post-Chikungunya

Figure 17: Atteinte des articulations en phase aiguë et chronique

Figure 18: Examens complémentaires biologiques recommandés pour les manifestations rhumatismales chroniques post-Chikungunya

Figure 19: Classification nosologique des manifestations rhumatismales chroniques post-Chikungunya

Figure 20: Place de la PCR et de la sérologie dans le diagnostic du Chikungunya en fonction du temps après l'infection

Figure 21: Différences cliniques entre le Chikungunya, la Dengue et Zika

## **Liste des tableaux:**

Tableau 1: Caractéristiques des patients

Tableau 2: Analyse univariée et multivariée

## TABLE DES MATIERES

<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>16</b>
<b>I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</b> .....	<b>16</b>
A. GÉNÉRALITÉS.....	16
B. CAUSES.....	16
1. <i>Génétique</i> .....	16
2. <i>Environnementales</i> .....	16
3. <i>Hormonales</i> .....	16
4. <i>Infectieux /Microbiote</i> .....	17
C. PHYSIOPATHOLOGIE .....	17
D. PRÉSENTATION CLINIQUE .....	17
E. BIOLOGIE.....	18
F. DIAGNOSTIC.....	18
G. MANIFESTATIONS EXTRA ARTICULAIRES.....	19
H. TRAITEMENT .....	20
I. SUIVI DE LA MALADIE .....	24
<b>II. LE VIRUS CHIKUNGUNYA</b> .....	<b>24</b>
A. GÉNÉRALITÉS.....	24
B. VECTEURS ET MODE DE TRANSMISSION .....	27
C. EPIDÉMIOLOGIE .....	29
D. PHYSIOPATHOLOGIE .....	31
E. TABLEAU CLINIQUE .....	35
1. <i>Phase aiguë</i> .....	36
a) Cas atypiques .....	38
b) Cas sévères.....	40
c) Transmission materno-foetale .....	40
2. <i>Phase post aiguë</i> .....	40
3. <i>Phase chronique</i> .....	41
a) Présentation clinique .....	41
(1) Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC).....	45
(2) Les troubles musculo squelettiques (TMS) .....	46
b) Physiopathologie du rhumatisme inflammatoire post-Chikungunya .....	47
(1) Persistance d'antigènes viraux dans les articulations, liquide/tissus synoviaux .....	47
(2) Mécanisme anti-CCP indépendant.....	48
(3) Rôle de la sérologie Chikungunya .....	48
(4) Persistance des marqueurs inflammatoires.....	48
F. FACTEURS PRONOSTIQUES .....	48
G. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION .....	49
H. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS .....	50
I. TRAITEMENTS .....	51
1. <i>Traitement de la phase aiguë</i> .....	51
2. <i>Traitement de la phase post aiguë</i> .....	51
3. <i>Traitement de la phase chronique</i> .....	52
4. <i>Autres traitements</i> .....	52
a) Protection individuelle .....	52
b) Vaccins .....	53
J. IMPACT FONCTIONNEL ET ÉCONOMIQUE DU CHIKUNGUNYA.....	53
<b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>54</b>
<b>ARTICLE</b> .....	<b>55</b>

<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>73</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>82</b>

# ***ABRÉVIATIONS***

---

AAN: Anticorps anti nucléaire

ACPA: Anticitrullinated peptide antibodies

ACR: American college of rheumatology

AINS: Anti inflammatoire non stéroïdien

ANA: Antinuclear antibody

ARN: Acide ribonucléique

bo: Biological originator

bDMARDs: Biological disease-modifying antirheumatic drugs

bs: Biosimilar

CCL2: C–C motif chemokine ligand 2

CCP: Peptides cycliques citrullinés

CD20: Cluster of differentiate 20

CDAI: Clinical disease activity index

CHIKV: Chikungunya virus

CI: Contre-indication

CPK: Creatine phosphokinase

CRP: C-reactiv protein

csDMARDs: Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

CTLA4-Ig: Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 immunoglobulin

CXCL: Chemokine (C-X-C motif) ligand

DAS28: 28 joint disease activity score

DC: Dendritic cell

DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs

DR: D region

ECSA: East/Central/South/Africa

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

ESR: Erythrocyte sedimentation rate

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA : Visual analog scale

FR : Facteur rhumatoïde

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

HIV: Human immunodeficiency virus

HLA: Human leukocyte antigen

IL : Interleukine

IL-1Ra : Interleukin-1 receptor antagonist

IL-6R : Récepteur de l'interleukine 6

INF: Interféron

IOL: Indian ocean lineage

IP-10: Interferon gamma-induced protein 10

IPD: Interphalangiennes distales

IPP: Interphalangiennes proximales

JAK: Janus kinase

LEF: Leflunomide

LH: Lymphome de hodgkin

LNH: Lymphome non hodgkinien

MIF: Macrophage migration inhibitory factor

MIP : Macrophage Inflammatory Proteins

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MCP: Métacarpophalangiennes

MTP: Métatarsophalangiennes

MTX : Méthotrexate

NAD: Nombre d'articulations douloureuses

NAG: Nombre d'articulations gonflées

NK: Natural killer

nsP: Non structural proteins

OPG: Ostéoprotégérine

PAD 4: Peptidyl-arginine désiminase 4

PID: Pneumopathie interstitielle diffuse

PR: Polyarthrite rhumatoïde

RA: Rheumatoid arthritis

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted

reco: Recommendations

RIC: Rhumatismes inflammatoires chroniques

RF: Rheumatoid factor

RS3PE: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

RT-PCR: Reverse transcriptase polymerase chain reaction.

RX: Radiographies

SDAI: Simplified disease activity index

SDF: Stromal cell-derived factor 1

SHERA : Sexe, hypertension, œdème, douleur rétro oculaire, âge

SPA: Spondylarthrite ankylosante

SSZ: Sulfasalazine

Th: T helper

TMS: Troubles musculosquelettiques

TNF: Tumor Necrosis Factor

TSH: Threostimulin

tsDMARDs: Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

VAS: Visual analog scale

VS: Vitesse de sédimentation

# ***INTRODUCTION***

---

## **I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

---

### **A. GÉNÉRALITÉS**

---

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique, appartenant à la famille des connectivites. Elle est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques, environ 300 000 personnes atteintes en France. Sa prévalence en France est de 0,4%(1). Cette prévalence reste inconnue à la Réunion.

Elle touche principalement les femmes entre 40 et 60 ans. Elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence s'atténue néanmoins avec l'âge.(2)

### **B. CAUSES**

---

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle faisant intervenir principalement des facteurs génétiques, environnementaux et infectieux.

#### **1. Génétique**

---

Il a été démontré que la PR est deux à trois fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints.(3,4)  
Il existe des gènes de susceptibilité qui favoriseraient la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde. Un lien a également été établi avec certains allèles du gène HLA de classe II (HLA-DR1 et DR4 : épitope partagé) et la PR.(4-6)

#### **2. Environnementales**

---

Il semblerait que le tabac soit un facteur de risque important dans la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde.(4,7,8)

#### **3. Hormonales**

---

La PR est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes(9), ce qui suggère l'existence de déterminants hormonaux. Pendant la grossesse, il semblerait que des taux élevés d'œstrogène, de progestérone et de cortisol jouent un rôle protecteur en supprimant l'inflammation et en favorisant la tolérance immunologique chez la mère. Cela pourrait expliquer une baisse d'activité, voire une rémission de la PR pendant la grossesse.(10)

#### **4. Infectieux /Microbiote**

---

La bactérie *Porphyromona gingivalis*, est une bactérie souvent mise en cause dans la parodontite, une infection bucco-dentaire fortement associée à la PR.

Cette bactérie produit une enzyme la peptidyl arginine désiminase 4 (PAD4) qui participe à la citrullination des protéines (antigènes du Soi Modifié), favorisant une rupture de tolérance immune et pouvant initier ainsi l'auto immunité de la PR.(5,11,12)

### **C. PHYSIOPATHOLOGIE**

---

Il s'agirait en premier d'une réaction inflammatoire, générant des peptides citrullinés qui sont présentés par les cellules présentatrices d'antigène (récepteurs HLA-DR) aux lymphocytes T CD4. Ces lymphocytes vont par la suite se différencier en cellules Th1 et Th17. A noter que les cellules présentatrices d'antigène expriment les molécules HLA de classe 2 pouvant présenter l'épitope partagé (modification de la conformation spatiale de la poche de présentation de l'antigène).

Le complexe lymphocyte T-cellules présentatrices de l'antigène va entraîner la production de l'interféron gamma et de l'interleukine 2. Cela va également favoriser le recrutement des fibroblastes, macrophages et lymphocytes B, entraînant la production des cytokines pro inflammatoire comme le TNF alpha, l'interleukine 1, l'interleukine 15, interleukine 6, RANKL qui est responsable des synovites et des érosions articulaires.

Une fois activés, les lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes, puis produire les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti peptides citrullinés (anti-CCP).(4,13,14)

### **D. PRÉSENTATION CLINIQUE**

---

Elle est caractérisée par une polyarthrite (>4 articulations touchées), chronique (>6 semaines) symétrique bilatérale distale, touchant principalement les interphalangiennes proximales(IPP), les métacarpo phalangiennes (MCP), les poignets, les métatarso phalangiennes (MTP), et les chevilles. Il s'agit de douleurs d'horaire inflammatoire (douleur au repos, calmés par l'effort, réveils nocturnes, dérouillage matinal de plus de 45 min).

L'atteinte des mains est la plus fréquente (MCP notamment) et est inaugurale dans près de 90% des cas. Elle est nue dans 70% des cas, c'est-à-dire qu'elle ne touche que les articulations, mais peut aussi s'accompagner d'atteintes systémiques (pneumopathies interstitielles, péricardites, vascularites). On retrouve très souvent des synovites et ténosynovites.(15)

Le rachis et les IPD sont en général respectés (diagnostic différentiel de la spondylarthrite ankylosante (SPA), rhumatisme psoriasique).

Elle est souvent accompagnée de signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement)(5,15,16) et s'accompagne d'un sur-risque cardiovasculaire. (17–19)

## **E. BIOLOGIE**

---

Généralement, on retrouve un syndrome inflammatoire biologique avec une élévation de la CRP et ou de la VS.(16)

On recherche également les marqueurs d'auto-immunité : facteur rhumatoïde (FR), les anticorps anti-CCP, les anticorps anti-nucléaires.

Le facteur rhumatoïde a une sensibilité de 69% et une spécificité de 85%. Si les FR ou anti-CCP sont positifs, on parle de PR séropositive (séronégative si négatifs).(20)

Les anticorps anti-CCP ont une sensibilité de 67% et une spécificité de l'ordre de 97%.(21)

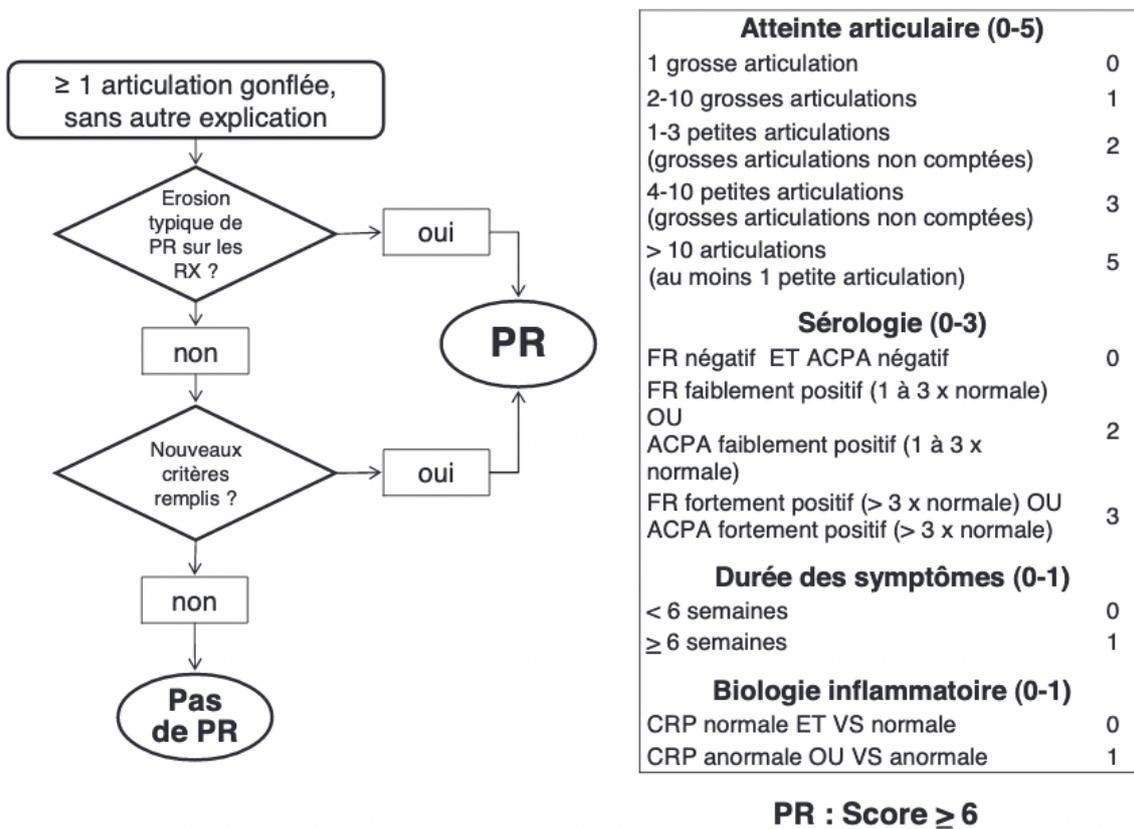
L'imagerie a toute son importance, car elle peut montrer des signes d'atteinte radiographique de la maladie : érosions osseuses, pincement articulaire. L'échographie articulaire peut permettre de mettre en évidence des atteintes structurales pré-radiographiques.(22,23)

## **F. DIAGNOSTIC**

---

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde se fait selon les critères ACR/EULAR 2010 2010.(24)  
**(Figure 1)**

Un score supérieur ou égal à 6 permet de poser le diagnostic de polyarthrite potentiellement destructrice, nécessitant un traitement de fond. (PR confirmée dans plus de 2/3 des cas).(24,25)



**Figure 1 - Critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde**

ACPA : anti citrullinated protein antibodies ; CRP : C-reactiv protein ; FR : facteur rhumatoïde ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RX : radiographies ; VS : vitesse de sédimentation

Source : Critères ACR/EULAR 2010 de classification pour la polyarthrite rhumatoïde (Aletaha et al., 2010)

## **G. MANIFESTATIONS EXTRA ARTICULAIRES**

Les manifestations extra articulaires sont les suivantes(15,26–28) :

- cutanées : nodules sous-cutanés, fermes, indolores, le plus souvent mobiles, parfois fixes
- oculaires : sclérite, épisclérite, scléromalacie perforante
- vascularites : lésion cutané distale, purpura vasculaire
- atteintes rénales : vascularite, amylose, iatrogénie (AINS), cryoglobulinémie

- pulmonaires : pleurésie rhumatoïde, PID, nodules rhumatoïdes
- cardiaques : péricardite
- hématologiques : syndrome de Felty (PR, splénomégalie, neutropénie)
- néoplasiques : lymphome LNH/LH

## **H. TRAITEMENT**

---

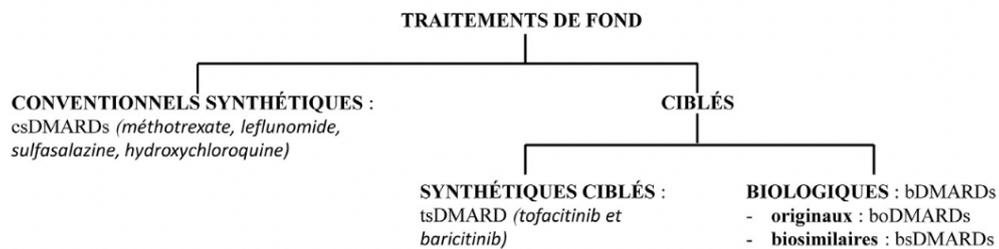
Le traitement repose sur l'utilisation de traitements de fond ayant un rôle immunosuppresseur ou immunomodulateur. On utilise les DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) qui sont classés en 3 groupes(29) (**Figure 2**) :

-csDMARDs (conventionalsynthetic disease-modifying antirheumatic drugs) : méthotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide.

-bDMARDs (biological disease-modifying antirheumatic drugs) : anticorps de synthèse tels que l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, rituximab, abatacept, tocilizumab : anti-TNF, anti-IL-6, anti-CD20, CTLA4-Ig.

-tsDMARDs (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs): anti-JAK kinases tels que tofacitinib, baricitinib, upadacitinib.

Les bDMARDs et les tsDMARDs sont des thérapies ciblées.



**Figure 2- Les différents types de traitement de fond**

bo: biological originator; bs: biosimilar; cs: conventional synthetic; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; ts: targeted synthetic.

*Source : Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (Daien et al., 2019)*

---

Le traitement de fond de première intention est le méthotrexate en monothérapie(30). Si au bout de 3 mois il n'y a pas de réponse au traitement ou si l'objectif de rémission n'est pas atteint au bout de 6 mois et ce, malgré une posologie adaptée, on parle alors d'échec du traitement.(31)

On passe alors en deuxième phase du traitement. On recherche en premier les facteurs de mauvais pronostic. **(Figure 3)**

-S'ils sont présents, il est recommandé d'ajouter une thérapie ciblée par un bDMARDs ou tsDMARDs.

**(Figure 4)**

-S'ils sont absents, on change de classe de sDMARDs avec ou sans une corticothérapie associée.(29,31)

Facteurs de mauvais pronostic

---

Érosions osseuses précoces  
Niveau élevé de syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP)  
Nombre élevé d'articulations gonflées  
Présence de facteur rhumatoïde et d'ACPA, particulièrement en cas de taux élevés ( $\geq 3$  N)  
Activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD<sup>a</sup>  
Échec de  $\geq 2$  csDMARDs<sup>a</sup>

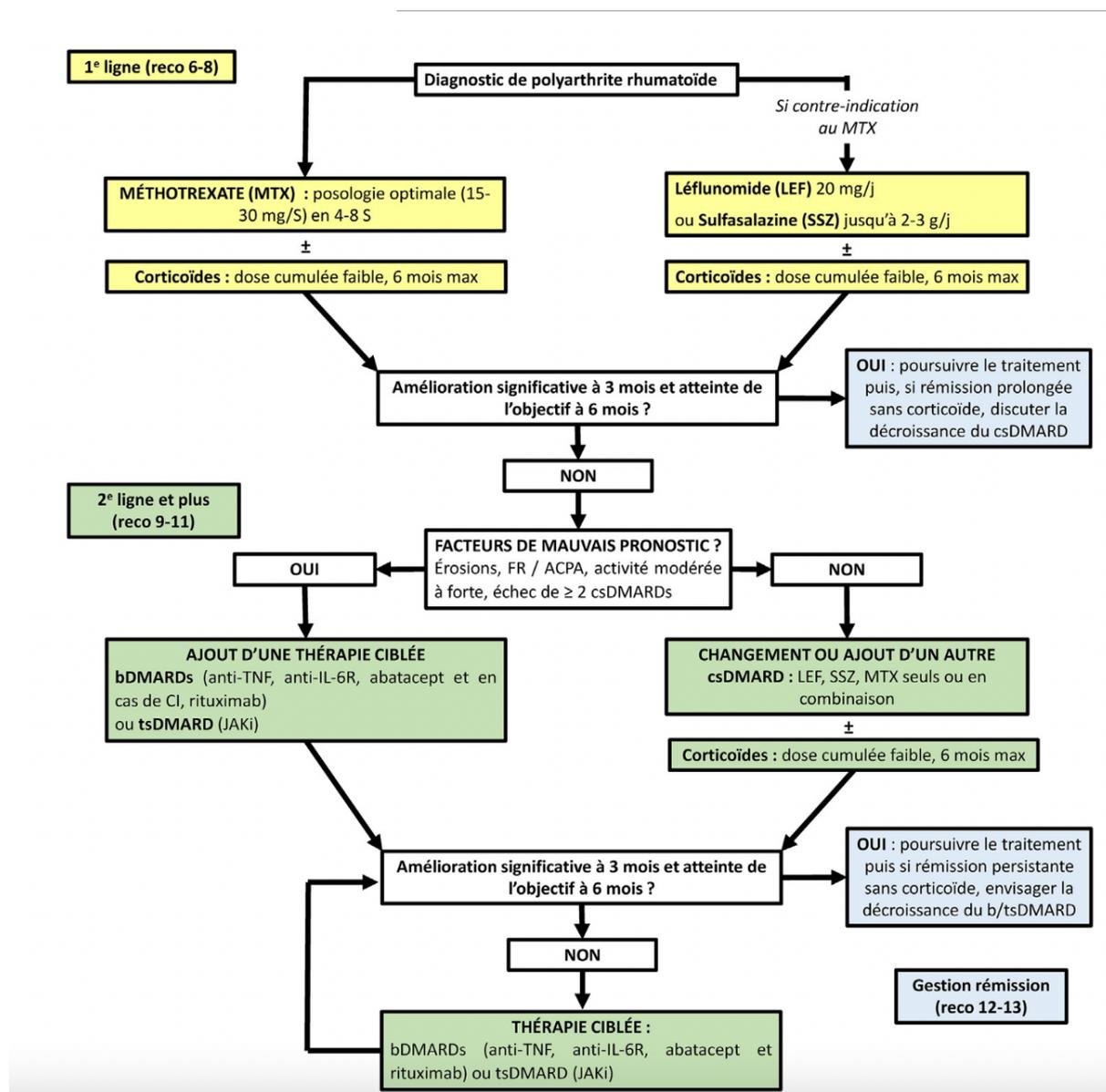
---

**Figure 3 - Facteurs de mauvais pronostic de la polyarthrite rhumatoïde**

ACPA : anti citrullinated protein antibodies ; CRP : C-reactiv protein ; csDMARDs : conventionalsynthetic disease-modifying antirheumatic drugs ; VS : Vitesse de sédimentation

*Source : Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (Daïen et al., 2019)*

---



**Figure 4 - Stratégie de prise en charge de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde**

ACPA : anti citrullinated protein antibodies ; bDMARD : biological disease-modifying antirheumatic drugs ; CI : contre-indication ; csDMARD : conventionalsynthetic disease-modifying antirheumatic drugs ; FR : facteur rhumatoïde ; IL-6R : récepteur de l'interleukine 6 ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; reco : recommandations ; SSZ : sulfasalazine ; TNF : tumor necrosis factor ; tsDMARD : targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

Source : Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (Daïen et al., 2019)

## I. SUIVI DE LA MALADIE

---

Le suivi de la maladie se fait principalement à l'aide du score DAS28 (disease activity score), et ses critères de rémission. D'autres scores existent également comme le SDAI (simplified disease activity index) ou le CDAI (clinical disease activity index ).(29,31,32)

DAS 28 (disease activity score) en utilisant soit la CRP ou VS

- rémission : DAS28 VS ou CRP < 2,6
- activité faible : 2,6 < DAS28 VS ou CRP < 3,2
- activité modérée : 3,2 < DAS28 VS ou CRP < 5,1
- activité sévère : DAS28 VS ou CRP > 5,1

SDAI = NAG (nombre d'articulations gonflées) + NAD (nombre d'articulation douloureuse) + EVA (échelle visuelle de la douleur) évaluée par le patient + EVA évaluée par le médecin + CRP

- rémission : SDAI < 3,3
- activité Faible : 3,3 < SDAI < 11
- activité Modérée : 11 < SDAI < 26
- activité Sévère : SDAI > 26

CDAI = NAG + NAD + EVA évaluée par le patient + EVA évaluée par le médecin

- rémission : CDAI < 2,8
- activité Faible : 2,8 < CDAI < 10
- activité Modérée : 2,8 < CDAI < 22
- activité Sévère : CDAI > 22

Définition de rémission selon les critères de ACR/EULAR 2010 2011(33)

NAD < 1 ; NAG < 1 ; EVA < 1 ; CRP < 1 ou SDAI < 3,3

## II. LE VIRUS CHIKUNGUNYA

---

### A. GÉNÉRALITÉS

---

Le virus Chikungunya (CHIKV) est un arbovirus, du genre alphavirus appartenant à la famille des togaviridae.(34)

Il s'agit d'un virus à ARN simple brin positif avec une taille de 60–70 nanomètres (nm), 12 Kb(35). Il code pour 4 protéines non structurantes (nsP1, nsP2, nsP3 et nsP4) et 5 protéines structurantes (capsid, E3, E2, 6K and E1). (36–38)(**Figure 5**)

Les glycoprotéines E1 et E2 jouent un rôle important dans la réplication virale : la glycoprotéine E1 est nécessaire pour la fusion membranaire et la glycoprotéine E2 permet au virus d'entrer dans les cellules via le mécanisme d'endocytose.

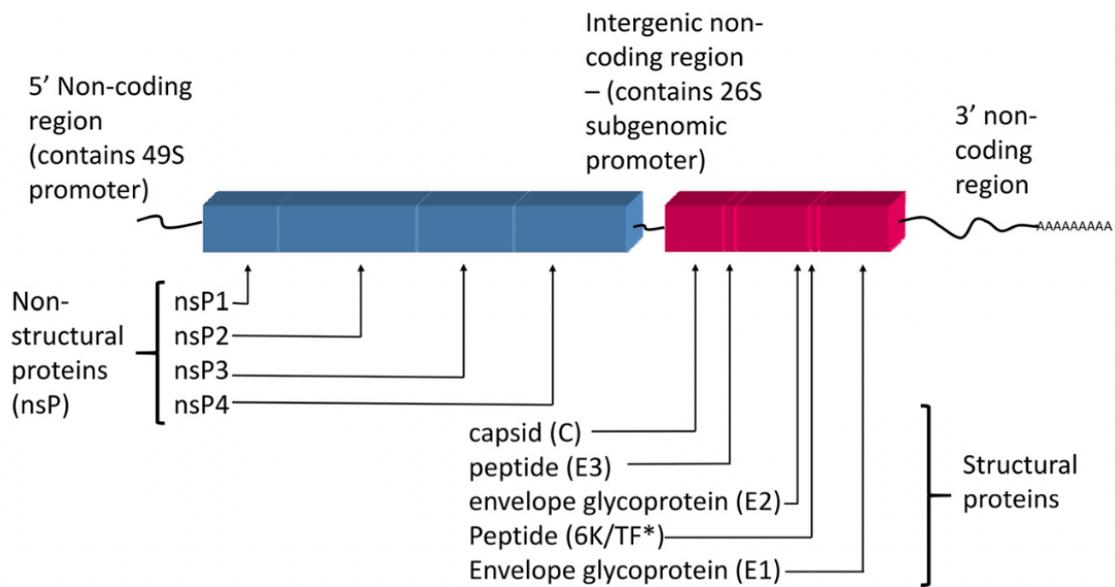
Son cycle de réplication est rapide, il dure 4 heures.(39)

Le virus est sensible à la dessiccation et aux températures supérieures à 58°C.(40–42)

Dans la littérature, 3 génotypes sont décrits : asiatique, west african, ECSA (East/Central/South African)(41,43). Un quatrième génotype, Indian Ocean Lineage (IOL), a été récemment décrit(37,44,45). Il est considéré comme étant un variant du génotype ECSA(46).(**Figure 6**)

Le CHIKV est responsable, chez l'homme, d'une infection aiguë caractérisée par la triade suivante : : fièvre ; arthralgies/arthritis importantes, diffuses, bilatérales ; et une éruption cutanée(45,47,48).

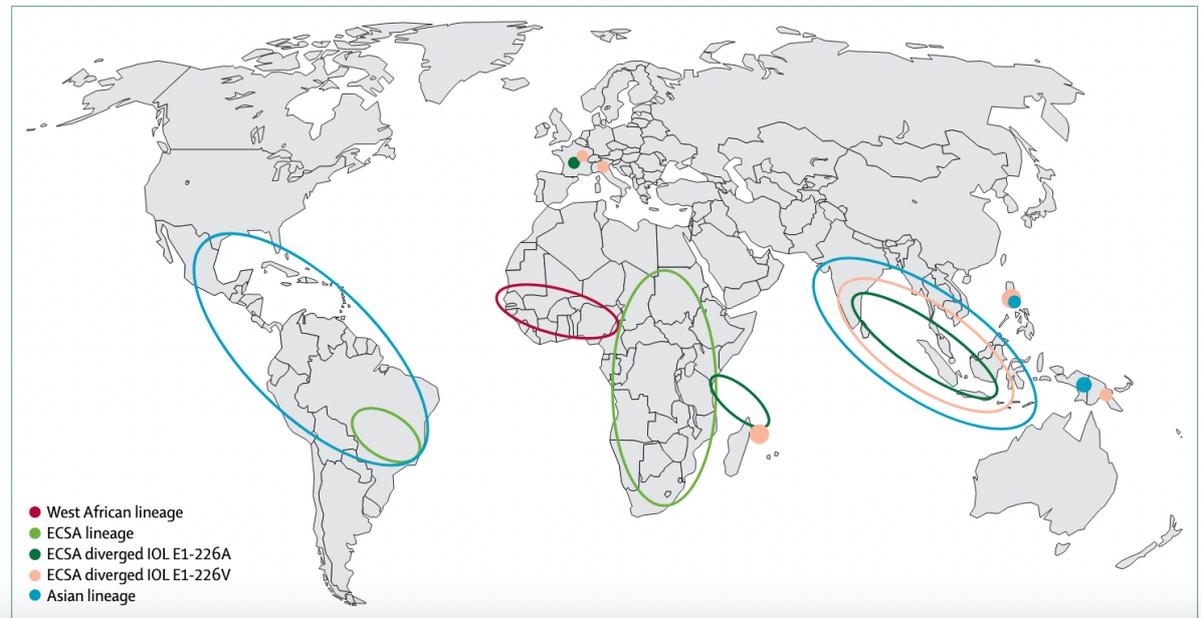
Sa présentation clinique se rapproche des alphavirus suivants : Ross River, Barmah Forest, o'nyong-nyong, Sindbis, Mayaro. Tous ces virus sont connus pour donner des arthralgies/arthritis.(41,47,49)



**Figure 5 - Génome du virus Chikungunya**

C : capsid ; E1 : envelope glycoprotein ; E2 : envelope glycoprotein ; E3 : peptide ; nsP : non structural proteins

Source: *Vaccine and Therapeutic Options to Control Chikungunya Virus* (Powers et al., 2018)



**Figure 6- Répartition des différents géotypes du virus Chikungunya**

ECSA: East/Central/South/Africa, IOL: indian ocean lineage

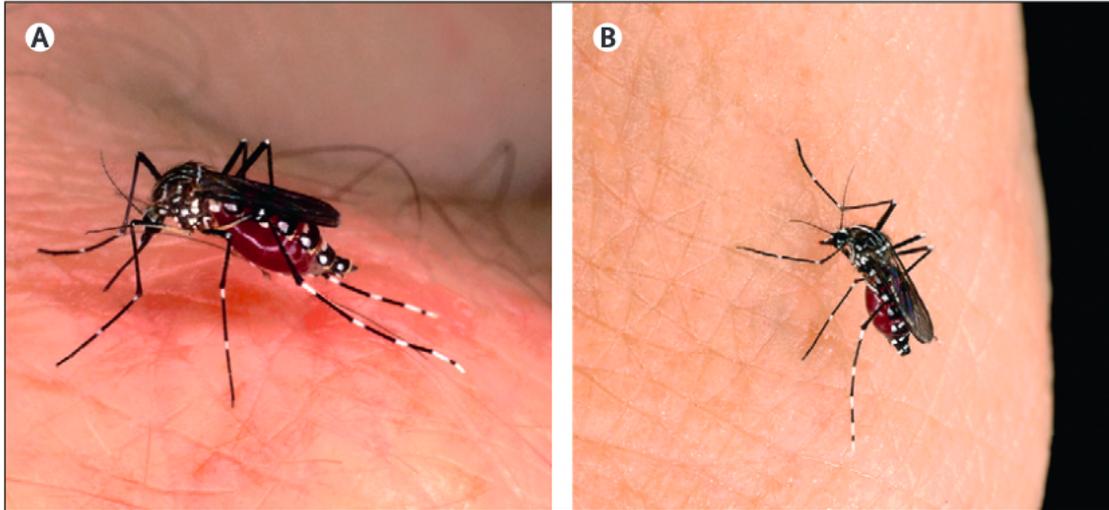
Source: *Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen* (Burt et al., 2017)

## **B. VECTEURS ET MODE DE TRANSMISSION**

Le CHIKV est transmis par les moustiques femelles infectées, du genre *Aedes*. Il existe 2 genres principaux : *Aedes Aegypti* et *Aedes Albopictus*. (**Figure 7**)

Le moustique pique une personne infectée, le virus se réplique ainsi dans le moustique pendant quelques jours. Une fois la réplication terminée, le moustique transmet le virus en piquant une autre personne, lors de son repas sanguin.(50)

L'*Aedes Albopictus* est le principal vecteur impliqué dans l'impressionnante épidémie à La Réunion qui a foudroyé la population en 2005-2006. (51–54)



**Figure 7– *Aedes Aegypti* (A) et *Aedes Albopictus* (B)**

Source : *Chikungunya : a re-emerging virus* (Burt et al., 2012)

---

Des analyses du génome de la souche ECSA ont permis de mettre en évidence une mutation au niveau d'une glycoprotéine codée par l'ARN du virus, la protéine E1. En effet, il y aurait une mutation en position 226, l'alanine contre une valine (E1A226V). Cette mutation est largement transmise par le *Aedes Albopictus*. Elle permet au virus de mieux infecter le vecteur, de s'adapter à de nouveaux climats (climats tempérés) et de se disséminer plus rapidement. (46,55)

Il existe deux cycles de transmission(40,41,56):

-Le cycle sylvatique, que l'on retrouve principalement dans les zones rurales. Les singes, les bovins, les oiseaux en sont les principaux réservoirs. L'homme est un hôte accidentel. Il s'agit du principal cycle de transmission que l'on retrouve en Afrique.

-Le cycle urbain que l'on retrouve principalement dans les zones urbaines et dans lequel l'homme est le réservoir principal. La contamination interhumaine est donc plus facile.

## C. EPIDÉMIOLOGIE

---

Le CHIKV a été isolé pour la première fois chez un patient fébrile lors d'une épidémie sur le plateau de Makondé dans la province méridionale de la Tanzanie. Il signifie en swahili "celui qui marche penché en avant", en référence à la posture enraidie induite par les douleurs articulaires chez les personnes atteintes. (57,58)

Initialement, les épidémies provoquées par le virus se déroulaient principalement en Asie du Sud Est, Inde, Afrique subsaharienne(39). (**Figures 8 et 9**)

Depuis le début des années 2000, on note une résurgence du virus un peu partout dans le monde. Le virus réapparaît en 2004 au Kenya, il s'est propagé progressivement dans la région de l'Océan Indien en commençant par les Comores, Mayotte, les Seychelles, l'île Maurice(58–61), puis la Réunion(62).

La Réunion a été fortement touchée en 2005-2006 par le virus Chikungunya. Près de 300 000 cas ont été recensés, sur une population de 785 000 habitants à l'époque. La séroprévalence était de 38%. Il s'agissait d'une population naïve, d'où la progression rapide du virus(51).

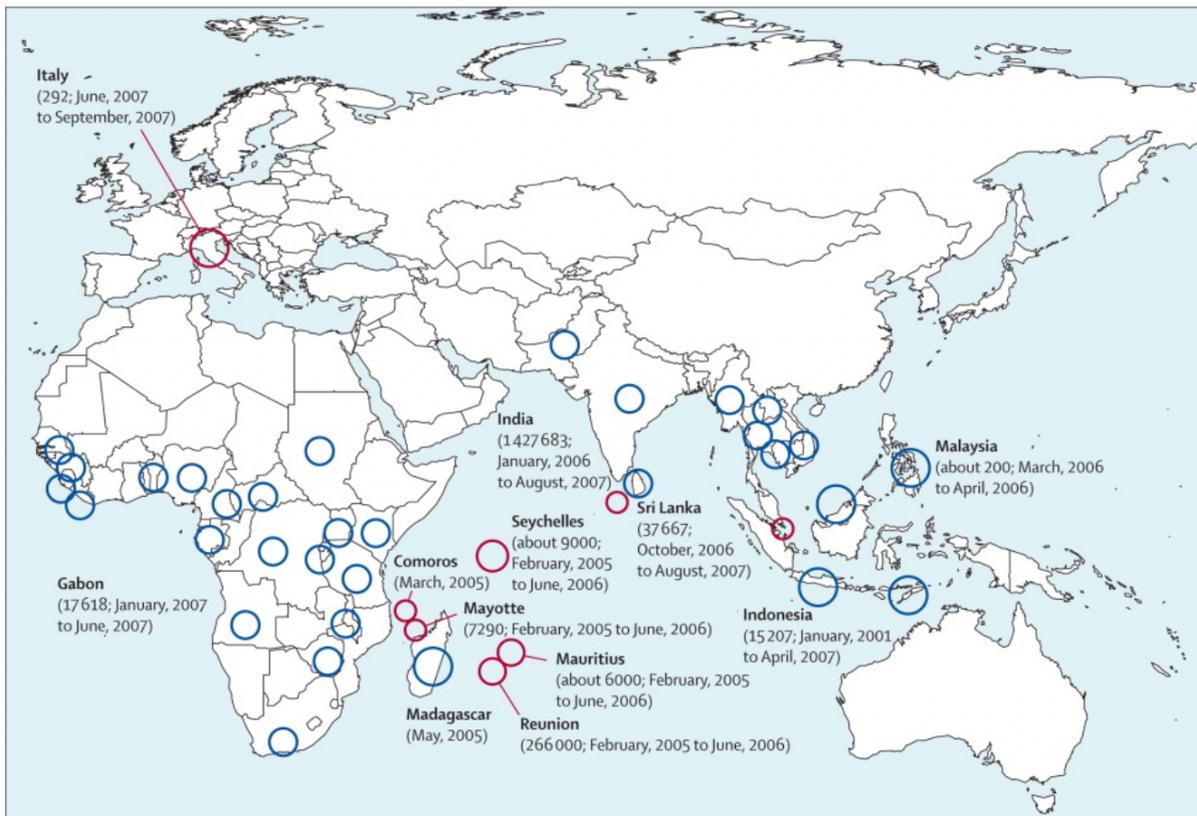
Il apparaît ensuite dans les régions plus tempérées, notamment en Italie en 2007(39,63,64), puis en France en 2010(65).

En 2013, le virus est à l'origine de plusieurs épidémies en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, ainsi qu'aux Antilles(66–69)

Au total, le virus a pu se propager dans plus de 100 pays avec près de 10 millions de cas.(45)

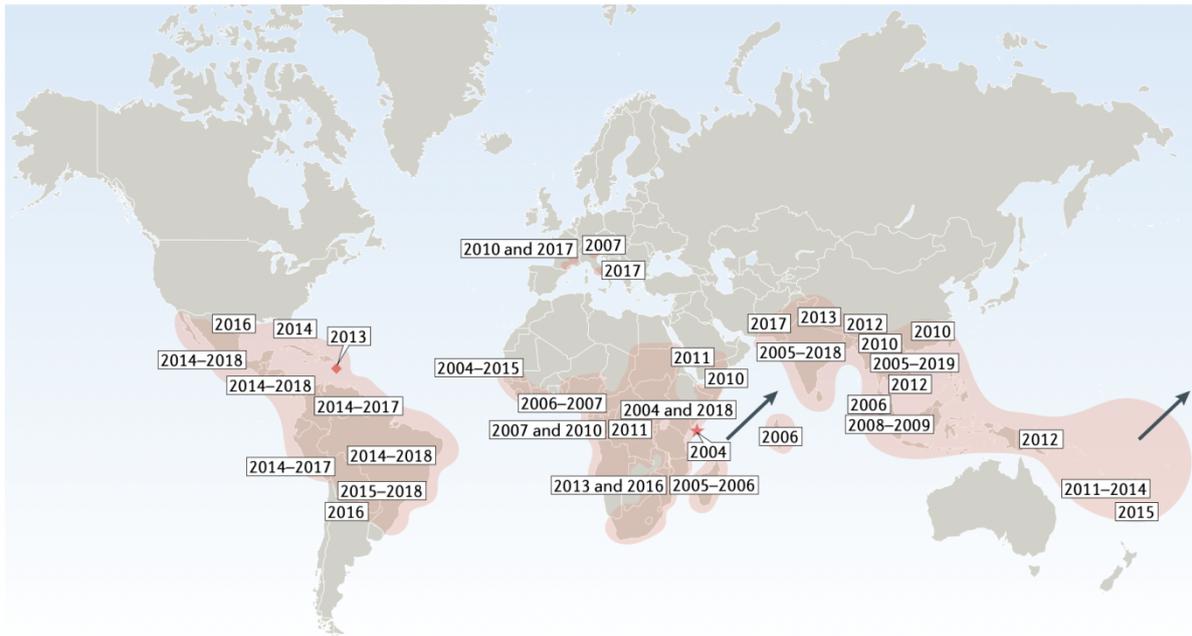
Initialement endémique des régions tropicales et subtropicales(56), le virus a pu gagner les zones tempérées, notamment à travers des voyageurs infectés, présentant une virémie élevée(42). Ces voyageurs ont favorisé la transmission autochtone du virus dans des zones naïves(56).

Le commerce international, l'urbanisation des pays ainsi que le changement climatique sont des facteurs ayant favorisé l'expansion géographique du virus à travers le monde(43).



**Figure 8 - Épidémie du virus Chikungunya en Asie, Afrique et Europe**

*Source : Chikungunya : a re-emerging virus (Burt et al., 2012)*



**Figure 9 - Épidémie de Chikungunya depuis 2004 à travers le monde**

*Source: Rheumatic manifestations of Chikungunya: emerging concepts and interventions (Suhrbier et al., 2019)*

## **D. PHYSIOPATHOLOGIE**

Le CHIKV se multiplie dans les cellules de la peau telles que les fibroblastes, cellules épithéliales, cellules endothéliales, au niveau du point d'inoculation(41).

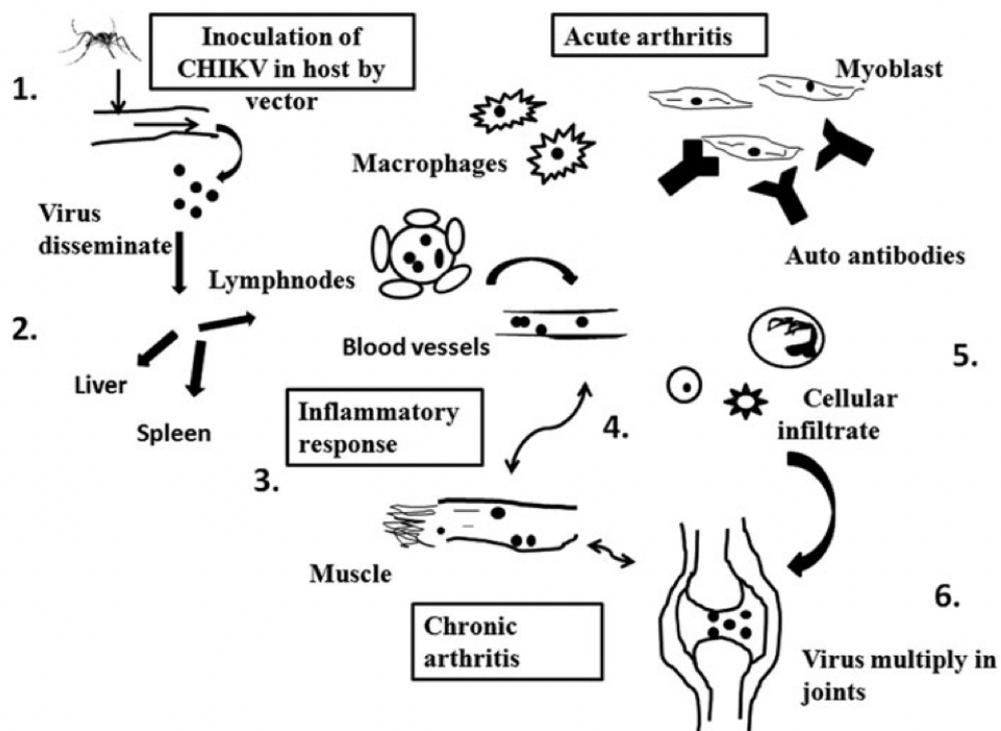
Lors de la phase aiguë, il est retrouvé massivement dans les monocytes et les macrophages dérivés des monocytes.(41) (**Figures 10 et 11**)

Lorsque la phase de réplication est terminée, le virus se dissémine, via les vaisseaux lymphatiques, dans différents organes tels que les muscles, les articulations, la peau, le foie, le cerveau et la rate(34,70).

L'ARN du virus a également été retrouvé dans le liquide cébrospinal et le placenta(71).

S'ensuit une réponse inflammatoire importante avec la production de médiateurs de l'inflammation comme les interleukines, les cytokines et les chémokines permettant de recruter les cellules natural killer (NK), les lymphocytes T CD4+ et CD8+. (**Figures 11, 12, 13**)

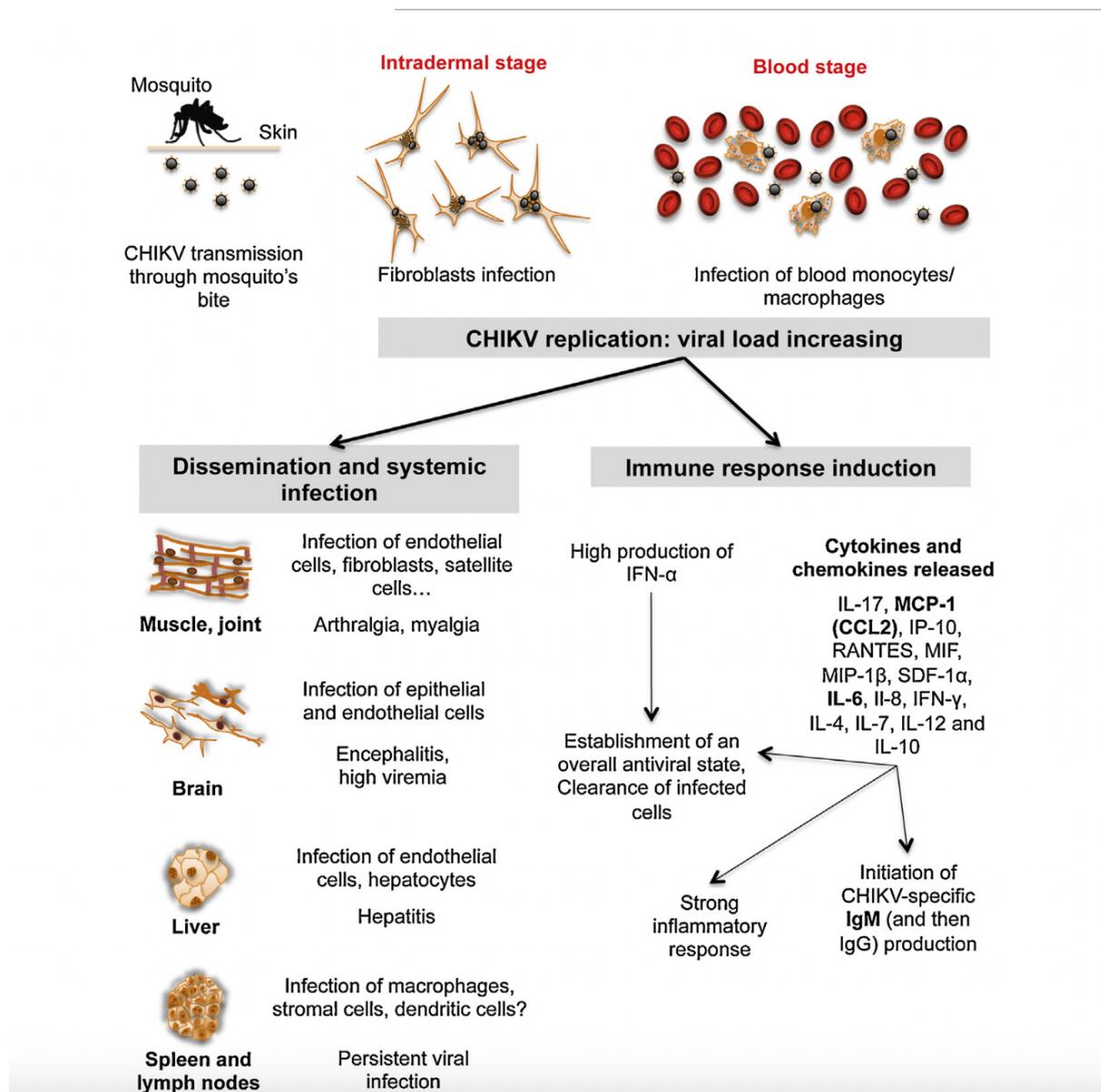
Le virus se réplique également dans les ostéoblastes. Cela augmente le rapport de l'activateur du récepteur du ligand NF- $\kappa$ B (RANKL) à l'ostéoprotégérine (OPG) dans les articulations stimulant la production d'ostéoclastes favorisant ainsi la perte osseuse.(34,36,72–75)



**Figure 10 - Physiopathologie l'infection par le CHIKV phase aiguë/chronique**

CHIKV : Chikungunya virus

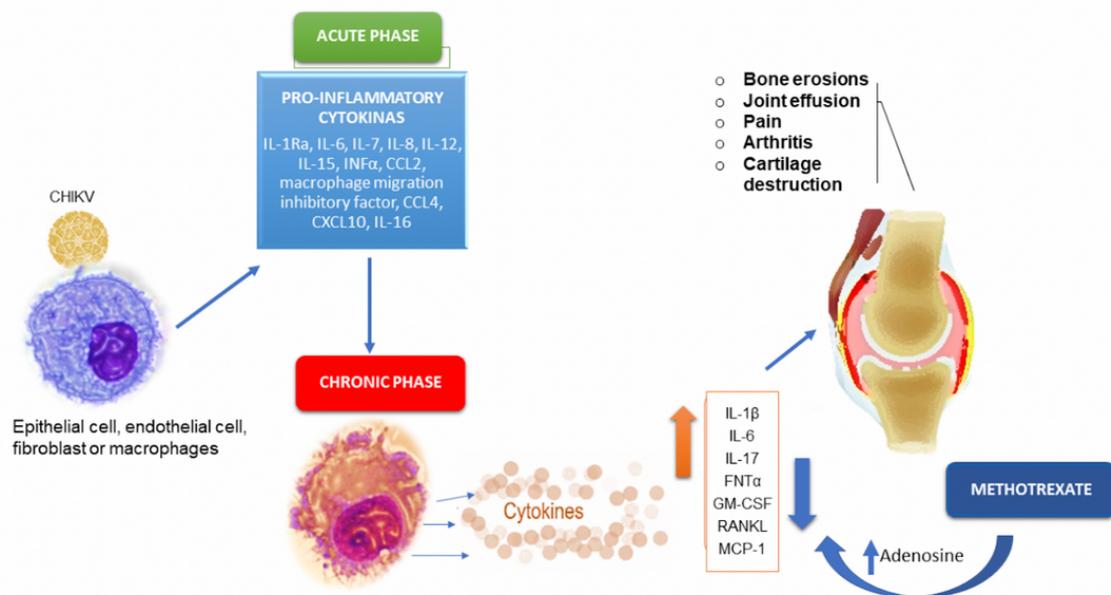
Source: *Chikungunya Virus-Induced Arthritis: Role of Host and Viral Factors in the Pathogenesis* (Amdekar et al., 2017)



**Figure 11 - Physiopathologie de l'infection par le CHIKV**

CHIKV : Chikungunya virus ; CCL2 : C-C motif chemokine ligand 2 ; IFN : interféron ; IL : interleukine ; IP-10 : Interferon gamma-induced protein 10 ; MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1 ; MIF : Macrophage migration inhibitory factor ; MIP : Macrophage Inflammatory Proteins ; RANTES : Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted ; SDF : stromal cell-derived factor 1

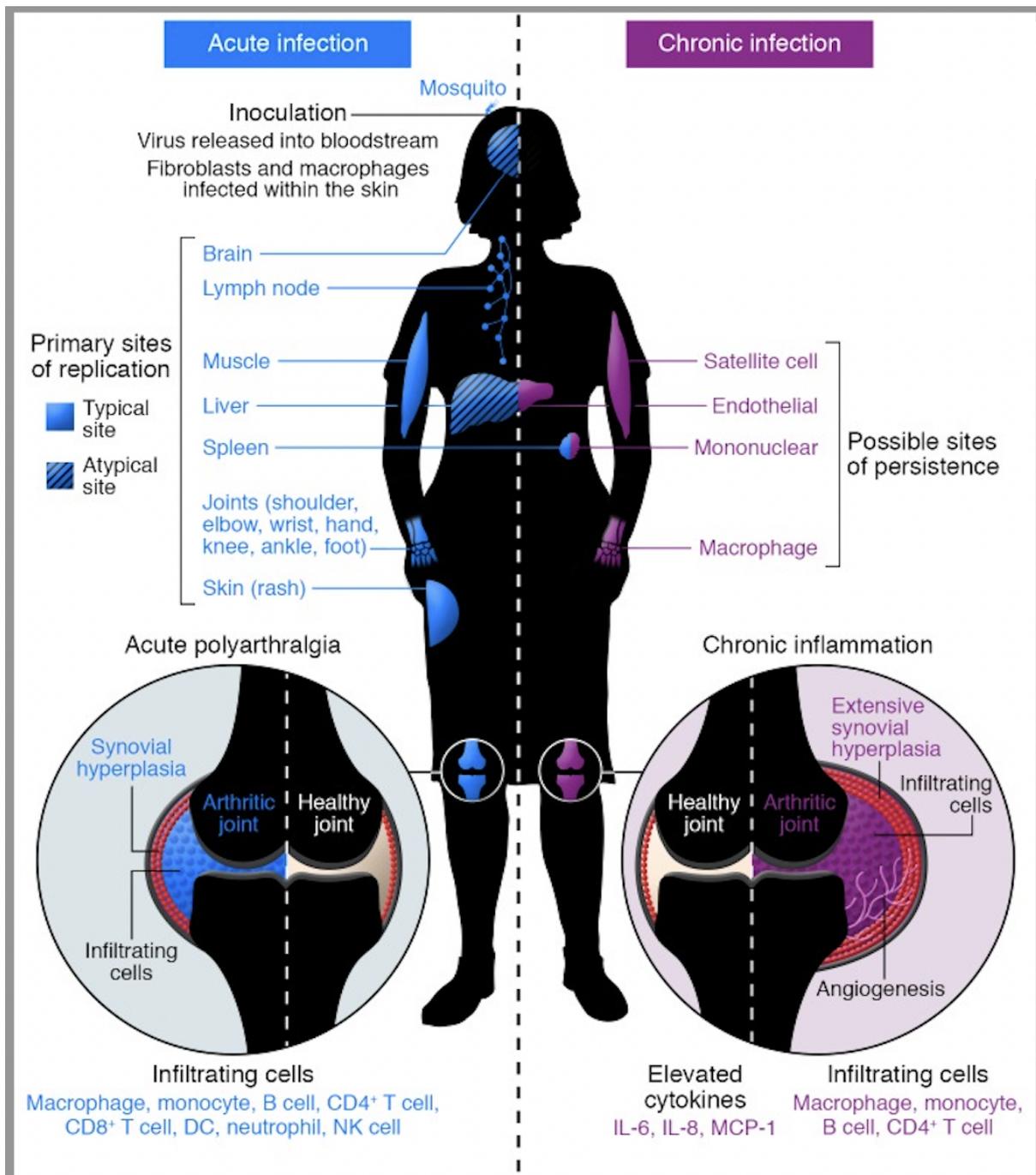
Source: Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk (Rougeron et al., 2015)



**Figure 12 - Réponse inflammatoire de l'infection par le CHIKV en phase aiguë et chronique**

CHIKV : Chikungunya virus ; CCL : C-C motif chemokine ligand ; CXCL : chemokine (C-X-C motif) ligand; FNT : tumor necrosis factor ; GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL : interleukin ; IL-1Ra : interleukin-1 receptor antagonist ; INF : interferon ; MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1 ; RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

Source: *The Clinical Features, Pathogenesis and Methotrexate Therapy of Chronic Chikungunya Arthritis* (Amaral et al., 2019)



**Figure 13 – Différence phase aiguë/phase chronique**

DC : dendritic cell ; IL : interleukine ; MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1 ; NK : natural killer

Source : *Chikungunya virus : epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies (Silva et al., 2017)*

## **E. TABLEAU CLINIQUE**

Plusieurs experts ont défini 3 phases cliniques de l'infection par le CHIKV.(50):

- Phase aiguë de J1 à J21
- Phase post aiguë de J21 à 3 mois
- Phase chronique > 3 mois

## **1. Phase aiguë**

---

La période d'incubation dure entre 2 et 10 jours, puis les symptômes apparaissent de manière brutale. Pendant cette phase, la virémie est élevée jusqu'à atteindre 10<sup>9</sup> copies par millilitres de sang(34,40,46,76).

Les patients sont symptomatiques dans environ 80% des cas(50).

La fièvre précède en général les autres symptômes: Myalgie, douleur rachidienne, douleur oculaire, céphalées, anorexie, nausées(43,52,61,76–78). (**Figure 15**)

Concernant les arthralgies/arthritis, il s'agit de poly arthralgies qui sont symétriques, bilatérales et intéressent principalement les articulations distales (interphalangiennes, métacarpo-phalangiennes, (poignets, métatarso phalangienne, cheville), mais aussi les articulations proximales : (coudes, épaules, genoux)(39,46)

D'autres tableaux cliniques existent (oligo-arthrites, ténosynovites, syndromes canaux, capsulites, rachialgies, myalgies)(79). Certaines articulations atypiques peuvent être également touchées, telles que : l'articulation temporo-mandibulaire, sternoclaviculaire(48)

La phase aiguë dure environ 1 à 2 semaines(46). Environ 50 à 60% des patients guérissent après cette phase (48)

---

<b>Symptoms (duration)</b>	<b>Percentage of patients<sup>a</sup></b>
Arthralgia (weeks to months)	80–100
Arthritis (weeks to months)	62–100
Fever (usually lasts 1 week)	80–100
Myalgia (usually lasts ~7–10 days)	10–85
Headache	30–90
Rash (usually lasts ~1 week)	36–88
Fatigue	43–67
Diarrhoea	25
Oedema	22–39

---

**Figure 14 - Principaux symptômes de la phase aiguë**

*Source: Rheumatic manifestations of Chikungunya: emerging concepts and interventions (Suhrbier et al., 2019)*

---

## a) Cas atypiques

---

L'Organisation Mondiale de la Santé a défini les cas atypiques comme étant tout cas clinique de Chikungunya confirmé en laboratoire, accompagné d'autres manifestations : neurologiques ; cardiovasculaires ; dermatologiques ; ophtalmologiques ; hépatiques ; rénales ; respiratoires ou hématologiques, notamment.(80)

Dans l'étude de Economopoulou et al(81)., 610 patients réunionnais présentaient une forme atypique, 37% avaient une atteinte cardiologique (insuffisance cardiaque, arythmie, myocardite, péricardite), 24% une atteinte neurologique (encéphalite, malaise, méningoencéphalite), 20% une insuffisance rénale aiguë. 282 patients avaient présenté une forme sévère. (**Figure 15**)

Il semblerait également que les patients avec une forme atypique, âgés de 40 à 60 ans et ceux âgés de plus de 60 ans, ont respectivement 2,6 et 1,5 fois plus de chance de faire une forme sévère que ceux âgés de moins de 40 ans. L'incidence de la forme atypique était de 0,3%, lors de l'épidémie 2005-2006.

D'autres présentations atypiques ont été décrites, hépatite aiguë, pancréatite, rhabdomyolyse(82) (**Figure 15**)

<b>Systems/organs affected</b>	<b>Percentage of hospitalized patients<sup>10</sup></b>	<b>Manifestation examples</b>
Neurological	40	Encephalitis Meningoencephalitis Guillain–Barre syndrome
Cardiovascular	27	Hypotension Myocarditis Arrhythmias
Skin	10	Hyperpigmentation Bullous dermatosis Erythema
Renal	26	Albuminuria Haematuria Nephritis
Respiratory	14–26	Dyspnoea Respiratory failure Pneumonia
Vascular	10	Haemorrhagic signs Bleeding gums Melena
Ocular	Less common than other atypical symptoms	Conjunctivitis Photophobia Retinitis
Liver	Less common than other atypical symptoms	Hepatitis Hepatomegaly Altered function

Figure 15 - Manifestations atypiques de la phase aiguë

## **b) Cas sévères**

---

L'Organisation Mondiale de la Santé a défini les cas sévères comme étant tout cas clinique de Chikungunya confirmé en laboratoire, présentant un dysfonctionnement qui touche au moins un organe ou un système, menace le pronostic vital, et nécessite une hospitalisation.(80)

Dans leur étude, Lemant et al(54)., ont analysé la présentation clinique de 33 patients hospitalisés en service de réanimation, avec un diagnostic d'infection à Chikungunya confirmée. 19 patients (58%) avaient une présentation classique de la phase aiguë, 14 d'entre eux avaient développé une encéphalopathie, 1 cas de myocardite, 1 cas d'hépatite aiguë, 1 cas de syndrome Guillain-Barré. La mortalité était de 48%.

En 2014, en Martinique et en Guadeloupe, 65 patients ayant contracté l'infection par le CHIKV avaient été admis en réanimation. 28 patients avaient manifesté des complications sévères liées au virus, telles que le syndrome de Guillain-Barré, l'encéphalite aiguë et le sepsis sévère. La mortalité était de 28%(83).

Dans l'étude guyanaise de Bonifay et al(82)., sur 285 patients, 5 patients seulement (5.2%) avaient une forme sévère.

## **c) Transmission materno-foetale**

---

La transmission materno-foetale est également possible durant la naissance, mais pas pendant la grossesse(50). En effet, lorsque la mère présente une virémie importante au moment de l'accouchement, le bébé est susceptible de faire une infection néonatale sévère(84)

## **2. Phase post aiguë**

---

Simon et al., rapportent que la phase post aiguë est dominée par les douleurs articulaires et concerne plus de la moitié des patients. Son incidence augmente chez les plus de 40 ans et les femmes(50).

L'évolution peut être continue ou par intermittence avec une évolution par poussée.

### **3. Phase chronique**

---

La phase chronique est définie par l'absence de retour à l'état de santé antérieur, plus de 3 mois après le début de l'infection par le CHIKV (50). Elle peut durer de quelques mois à plusieurs années(85).

Selon 3 méta analyses, la prévalence du rhumatisme post-Chikungunya est d'environ 40%-52%(86–88).

Le pourcentage de patients infectés par le CHIKV qui vont évoluer vers une forme chronique varie dans la littérature (19%-83.1%) en fonction des études et de leur durée. (52,89–95)

#### **a) Présentation clinique**

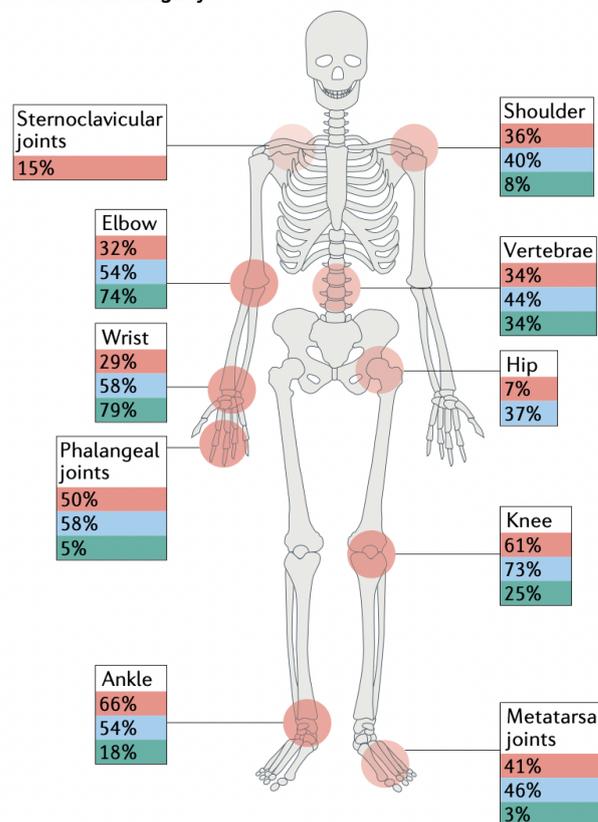
---

Plusieurs symptômes persistent durant cette phase : arthralgies, arthrite (synovite), douleur, raideur matinale, œdème articulaire, fatigue(35,46,52,90,96–99)

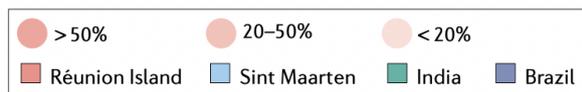
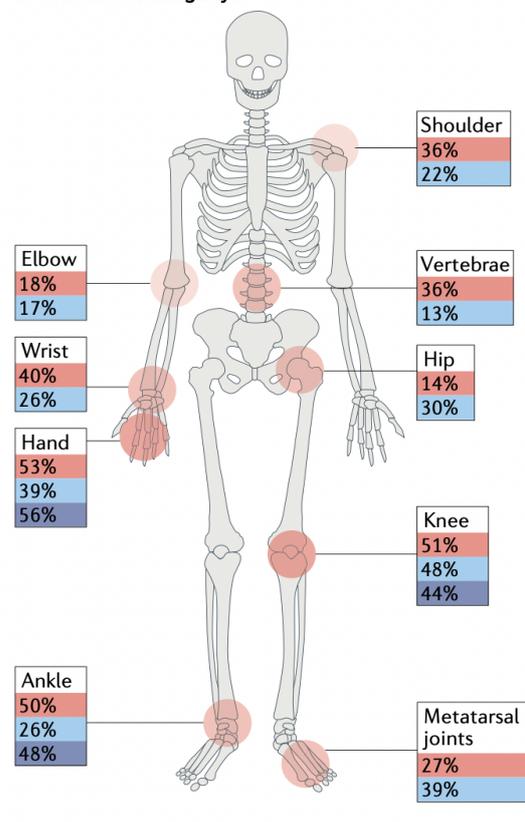
Chopra et al., ont montré que les douleurs articulaires persistaient chez 4,1% des patients à 1 an et 1,6% des patients à 2 ans. Ces symptômes peuvent être persistants ou intermittents(52,100).

Les articulations les plus souvent touchées sont les mains, les genoux, les poignets, les chevilles, les épaules, les coudes(52,90,98). (**Figure 16**)

**a Acute chikungunya**



**b Chronic chikungunya**



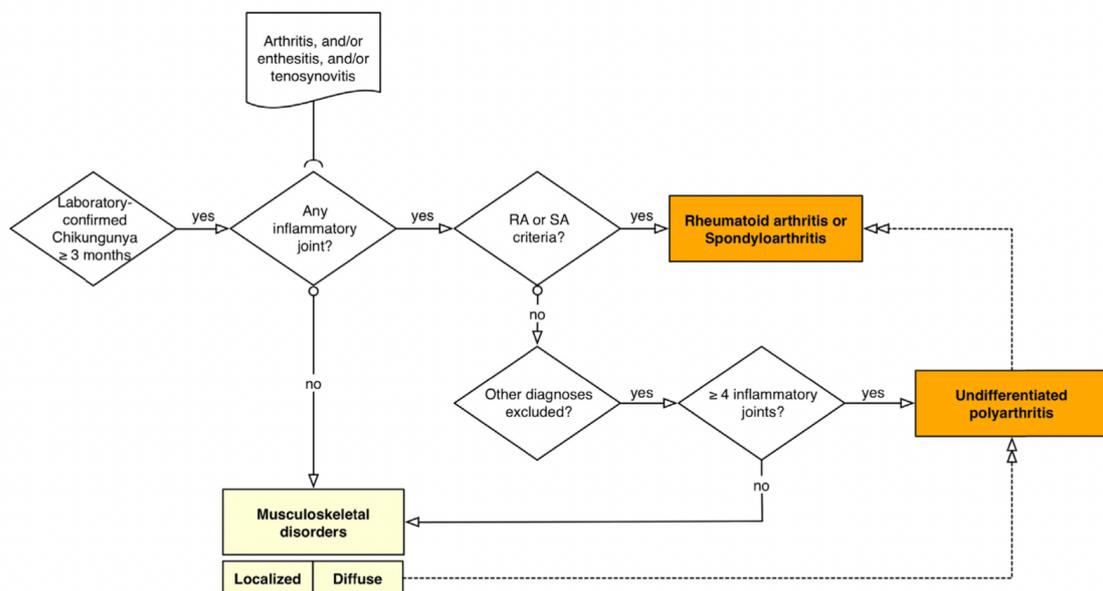
**Figure 16 - Atteinte des articulations en phase aiguë et chronique**

Source: *Rheumatic manifestations of Chikungunya: emerging concepts and interventions* (Suhrbier et al., 2019)

L'imagerie est également un bon outil pour mettre en évidence les érosions osseuses que l'on peut retrouver chez les patients souffrant de rhumatisme chronique(96,101).

Il existe 2 formes distinctes(50)(Figure 17) :

- les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), qui ont le pronostic le plus grave (PR-like, SpA-like, RS3PE, arthrites indifférenciées)
- les troubles musculo-squelettiques (TMS), les plus fréquents (95%), et de meilleur pronostic (capsulites, tendinites, fibromyalgie, radiculopathies, rachialgies, syndromes canaux(79,102) )



**Figure 17 - Algorithme d'orientation diagnostique pour les manifestations rhumatismales chroniques post-Chikungunya**

RA : rhumatoid arthritis ; SA : spondylarthritis

Source: French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations) (Simon et al., 2015)

Il est important de bien caractériser le tableau clinique et sa chronologie de survenue par rapport à l'infection (apparition concomitante ? intervalle libre ?) pour pouvoir affirmer l'imputabilité de l'infection pour les manifestations ostéo-articulaires.

La recherche de signes d'activité inflammatoire constitue une étape importante. (Nombres de réveils nocturnes, d'articulations douloureuses, d'articulations gonflées, la durée du dérouillage matinal). L'impact fonctionnel est également à rechercher(50).

Lorsque l'on retrouve des éléments cliniques d'activité inflammatoire, on recherche des éléments biologiques en faveur d'un rhumatisme inflammatoire chronique(50). (**Figure 18**)

Confirmation of chikungunya	Level of inflammation and dysimmunity	Pretreatment check	Underlying disease?
Serology CHIK (IgG)	Hemogram, sedimentation rate, C-reactive protein ACPA, rheumatoid factors (Elisa or nephelometry), antinuclear antibodies; complement C3-C4-CH50; HLA B27 if suspicion of spondyloarthritis	Ionogram, creatinine, transaminases, glycemia, HbA1C if diabetes ± urine dipstick	± uricemia, TSH, CPK ± serologies for HIV, hepatitis B and C

**Figure 18 - Examens complémentaires biologiques recommandés pour les manifestations rhumatismales chroniques post-Chikungunya**

ACPA : anti citrullinated protein antibodies ; CPK : creatine phosphokinase ; HIV : human immunodeficiency virus ; HLA : human leukocyte antigen ; TSH : threostimulin ;

Source: French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations) (Simon et al., 2015)

## **(1) Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC)**

A 1 an, la prévalence de RIC était de 0,3% dans une étude indienne.(98) Elle était de 18,4% dans l'étude de Blettery et al. En effet, 27 patients sur 147 (18,4%) avaient développé un RIC. (99)

Les deux principales pathologies articulaires que l'on retrouve sont : les tableaux de polyarthrite rhumatoïde (PR)-like et spondylarthrite (SPA)-like. Le diagnostic de ces 2 pathologies repose sur les critères ACR/EULAR 2010 (PR-like) et ESSG 1991 (SpA-like) respectivement. (24,103).

Les tableaux PR-like représentent le rhumatisme post-Chikungunya le plus fréquent.

5% des patients seulement avaient développé un tableau PR-like chronique post-Chikungunya selon les critères ACR/EULAR 2010, 27,5 mois après l'infection(92).

Dans l'étude de Mathew et al., sur 437 qui n'avaient pas d'antécédent ostéo-articulaire avant l'infection par le CHIKV, 6 (1.4%) patients avaient développé un tableau PR-like, 15 mois après l'infection(97).

Le facteur rhumatoïde et les ACPA (anticitrullinated protein antibody), sont le plus souvent absents dans les rhumatismes post-Chikungunya : prévalence 5 à 10%, mais anticorps préexistants). (**Figure 17**)

Pour la SpA (Spondyloarthrite), on recherche la présence de HLA B27 (prévalence faible dans les RIC post-Chikungunya), l'atteinte axiale et périphérique. On observe des tableaux d'oligo-arthrites, enthésites, ténosynovites, atteintes axiales post-Chikungunya. L'atteinte sacro iliaque est très rare d'où l'appellation « SpA-like » (de même, anti-CCP et FR rares dans les PR-likes post-Chikungunya). (**Figure 17 et 18**)

Dans l'étude de Javelle et al., 159 patients avec une infection par le CHIKV confirmée, ont été suivis pendant 72 mois, 112 présentaient des tableaux rentrant dans les critères de classification de rhumatismes inflammatoires chroniques, dont 18 tableaux préexistants à l'infection par le CHIKV mais exacerbés et aggravés par celle-ci et 94 tableaux apparus concomitamment à l'infection, il y avait 40 PR, 33 SpA et 21 polyarthrites indifférenciées(79).

L'imagerie apporte des informations importantes concernant le caractère érosif ou non du rhumatisme inflammatoire (le plus souvent non érosif dans les RIC post-Chikungunya, mais évaluation radiologique rare dans les études).

Lorsqu'une polyarthrite non destructrice ne répond pas aux critères de PR et SpA et s'il n'existe aucun diagnostic différentiel de polyarthrite (microcristalline, auto immune, granulomateuse), on parle alors de polyarthrite indifférenciée (PI).(50,104)(**figure 19**)

Chronic inflammatory rheumatisms	Other musculoskeletal disorders
Rheumatoid arthritis	<i>Local</i>
Spondyloarthritis (mainly peripheral, psoriatic)	Mono- or oligo-articular involvement
Undifferentiated polyarthritis (diagnosis of exclusion)	Other local complications
	<i>Diffuse</i>
	Distal polyarthralgia with edema (the lack of synovitis permits the distinction from the RS3PE)
	Polyalgia and effort fatigue on exertion

**Figure 19 - Classification nosologique des manifestations rhumatismales chroniques post- Chikungunya**  
RS3PE: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

Source: French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations) (Simon et al., 2015)

## **(2) Les troubles musculo squelettiques (TMS)**

Sont classés dans cette catégorie, tous les patients ne répondant pas aux définitions des rhumatismes inflammatoires post-Chikungunya et chez lesquels persistent des symptômes directement liés au Chikungunya(50)(**figure 19**).

Essackjee et al., ont montré dans leur étude que sur 173 patients, 136 patients (78,6%) avaient toujours des troubles musculo-squelettiques, 2 ans après l'infection par le CHIKV(92).

Dans une étude réalisée en Martinique, sur 147 patients, 47 patients (36,7%) présentaient des troubles musculo-squelettiques(99)

Dans l'étude RHUMATOCHIK, 307 patients ont été réévalués par un rhumatologue au téléphone pour évaluer les manifestations articulaires associées au CHIKV. Avec une moyenne de suivi de 32 mois, 83,1% des patients souffraient de douleurs articulaires(94).

Après un suivi de 15 mois, Sissoko et al., ont démontré que parmi les 147 patients inclus dans leur étude pour suivre leur évolution après l'infection par le CHIKV, 84 patients (57%) souffraient toujours de douleur articulaire. Parmi les 84 patients, 53 (63%) avaient des douleurs permanentes et 31 (37%) avaient des douleurs récidivantes(62).

Moro et al., ont suivi 250 patients pendant 12 mois suivant l'infection par le CHIKV. 66% des patients, se plaignaient toujours de myalgies, arthralgies et fatigue à 1 an(64).

Les résultats de l'étude de Rodriguez-morales sont également concordants. Après 12 mois de suivi, sur 171 patients inclus, 78 souffraient encore de manifestations articulaires dont des douleurs articulaires, une raideur matinale, un gonflement des articulations(105).

## **b) Physiopathologie du rhumatisme inflammatoire post-Chikungunya**

---

La physiopathologie n'est pas très connue(106), mais plusieurs hypothèses sont avancées :

### **(1) Persistance d'antigènes viraux dans les articulations, liquide/tissus synoviaux**

---

La persistance d'antigènes du CHIKV a notamment été démontrée par l'équipe du Professeur Philippe Gasque dans des macrophages synoviaux de patients atteints de rhumatismes post-Chikungunya, qui pourraient ainsi représenter des sanctuaires cellulaires pour le virus(107). Des débris et la persistance d'une réplication virale ont également été mis en évidence dans l'étude de Hoarau et al(108). (**Figures 10 et 13**)

Poo et son équipe ont mis en évidence la présence d'ARN du CHIKV dans des modèles de souris 100 jours après l'infection aiguë(109). Ces résultats semblent être en accord avec les résultats de l'étude de Labadie et al., qui montraient la persistance du virus dans les tissus de macaques(110).

Cependant, plusieurs études n'ont pas retrouvé le CHIKV dans le liquide synovial(94,111). Il en découle 2 hypothèses concernant l'évolution vers une forme chronique de l'infection par le CHIKV :

- Le rhumatisme post-Chikungunya est induit par le système immunitaire (immunisation contre des antigènes viraux résiduels puis possible réactivité croisée contre des peptides du Soi)

- Des antigènes viraux persistent dans le tissu synovial mais en faible quantité dans des sanctuaires cellulaires (macrophages), le rendant indétectable

De même, l'étude de Ganu et al, n'a pas révélé la présence d'ARN du CHIKV dans les biopsies synoviales réalisées(112). L'utilisation de la technique RT-PCR, n'a pas montré la présence du génome viral dans le liquide articulaire et les tissus synoviaux dans l'étude de Bouquillard et al(94).

### **(2) Mécanisme anti-CCP indépendant**

Les anticorps anti-CCP sont faiblement retrouvés chez les patients souffrant de rhumatismes post-Chikungunya présentant des tableaux PR-like. De plus l'apparition de novo de ces auto-anticorps n'a pas été rapportée dans la littérature.

Ces éléments ont permis à plusieurs équipes d'émettre l'hypothèse que les rhumatismes post-Chikungunya pourraient évoluer de manière anti-CCP indépendant (indépendant de la citrullination des peptides)(101,111).

### **(3) Rôle de la sérologie Chikungunya**

La corrélation entre la présence sur le long terme des IgM anti Chikungunya (positivité et taux) et la persistance de douleur chronique post-Chikungunya sont une piste qui a été explorée par les équipes de Borgherini et al(52), et Hoarau et al(108).

### **(4) Persistance des marqueurs inflammatoires**

Il semblerait également que certaines interleukines, cytokines et chémokines stimulées lors de la phase aiguë le soient toujours en phase chronique. Ce mécanisme pourrait également entretenir l'infection chronique par le CHIKV(56,70). (**Figure 12 et 13**)

## **F. FACTEURS PRONOSTIQUES**

Plusieurs études ont mis en évidence les facteurs de risque de développer une forme chronique du Chikungunya. On retrouve :

l'âge plus élevé ; un nombre plus important de comorbidités(86) ; le sexe féminin ; une atteinte initiale plus sévère(111,113) et/ou poly articulaire(94,114) ; des enthésites (inflammation des insertions tendineuses) ou ténosynovites (inflammation des gaines tendineuses) initiales(91) ; une pathologie rhumatologique sous-jacente et arthrose préexistante(62,64) ; une CRP initiale plus élevée(108) ; un taux initiaux d'IgG Chikungunya plus élevés(64,100).

L'hypertension artérielle, les pathologies cardiaques, le diabète et l'asthme semblent également être des facteurs de risque de développer une forme chronique(115). D'autres facteurs de risque ont été identifiés : douleurs diffuses ; une faiblesse des extrémités ; durée de la phase aiguë(113) ; un score ACR élevé et une détection du virus à ARN >7 jours(43)

Le score pronostic SHERA regroupe 5 paramètres (sexe ; hypertension ; œdème ; douleur rétro oculaire ; âge). Evalués lors de la phase aiguë, ces paramètres permettent de prédire l'apparition d'arthralgie au moins 1 an après l'infection. La sensibilité est de 94%, la spécificité de 58,82%(116).

## **G. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION**

---

Les examens biologiques ne sont pas forcément systématiques lorsque la présentation clinique est typique et non compliquée. Ils peuvent être justifiés afin d'éliminer les diagnostics différentiels comme la Dengue, par exemple(50)

Lors de la phase aiguë, on peut observer une leuco neutropénie non spécifique de l'infection par le CHIKV(49,52).

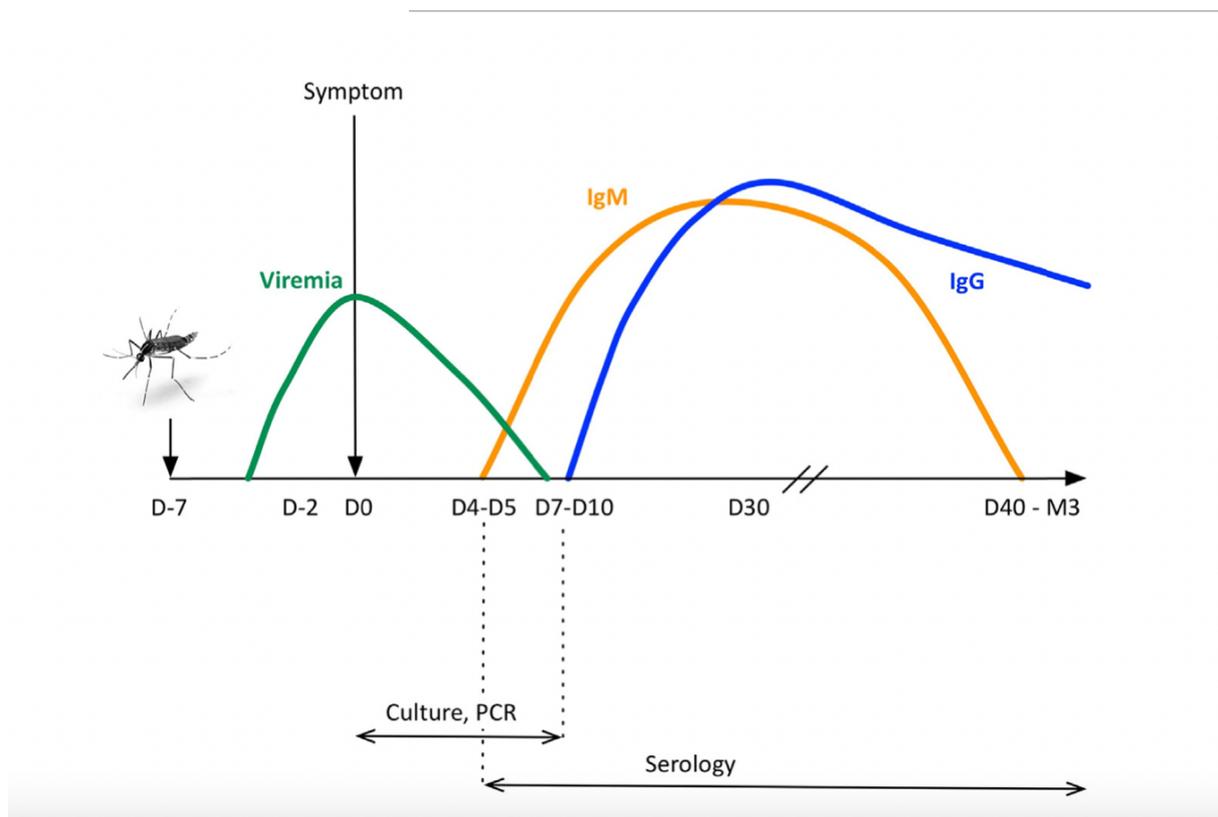
Les examens suivants permettent de poser le diagnostic de Chikungunya :

-La RT-PCR (reverse transcription polymerase chain) : elle permet un diagnostic précoce de la maladie lorsqu'elle est réalisée dans les 7 premiers jours suivant le début des symptômes.

-La sérologie type ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), qui permet de mettre en évidence les anticorps anti Chikungunya IgM et IgG : les IgM anti-Chikungunya se positivent à partir du 5ème jour après l'apparition des premiers signes cliniques. Les IgG deviennent positives entre le 7ème et 10ème jour pour atteindre un maximum le 15ème jour.

-La culture virale est réalisée dans des laboratoires spécialisés dans les arboviroses, et pour des indications particulières.

Simon et al(50), ont mis en place des recommandations françaises pour le diagnostic de l'infection par le CHIKV : RT-PCR entre j0 et j5, RT-PCR et sérologie entre j5 et j7, sérologie seule au-delà de j7 (**figure 20**)



**Figure 20 - Place de la PCR et de la sérologie dans le diagnostic du Chikungunya en fonction du temps après l'infection**

Source: French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations) (Simon et al., 2015)

## **H. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS**

Les infections par les virus de la famille des alphavirus donne la même présentation clinique lors de la phase aiguë(47). Le Chikungunya se distingue par sa symptomatologie articulaire très bruyante, fréquente et persistante.

Cependant, une infection par le virus de la Dengue ou Zika, peut également donner le même tableau clinique aigu (arthrites et tableau PR-like moins fréquentes et moins persistantes).

L'importance de l'interrogatoire, de l'examen clinique, l'évolution et la sérologie (il existe des co-infections Dengue + Chikungunya) permettront de distinguer ces 3 pathologies(117). **Figure 21**

Disease	Dengue	CHIK	Zika
Fever	++++	+++	+++
Myalgia/Arthralgia	+++	++++	++
Oedema in limbs	—	—	++
Maculopapular exanthema	++	++	+++
Retro-orbital pain	++	+	++
Conjunctivitis	—	+	+++
Lymphadenopathy	++	++	+
Hepatomegaly	—	+++	—
Bleeding	+	—	—

Figure 21 – Différences cliniques entre le Chikungunya, la Dengue et Zika

Source: *Clinical and differential diagnosis: Dengue, Chikungunya and Zika* (Beltrán-Silva et al., 2018)

## I. TRAITEMENTS

Le traitement varie en fonction de la phase de la maladie(118).

### 1. Traitement de la phase aiguë

Le traitement de la phase aiguë repose essentiellement sur le traitement symptomatique. Il a pour but de contrôler la fièvre et la douleur, de corriger la déshydratation, le retentissement fonctionnel et le risque iatrogène(50). Il s'appuie essentiellement sur la mise au repos des articulations, l'hydratation et l'utilisation des antalgiques de paliers I, tels que le paracétamol(49,50). On peut passer aux antalgiques de palier II si les antalgiques de palier I ne sont pas efficaces.

L'utilisation des AINS et de l'aspirine doit se faire avec prudence du fait du risque hémorragique. La corticothérapie n'est pas indiquée(49,50).

### 2. Traitement de la phase post aiguë

La prise en charge thérapeutique ne diffère pas tellement de celle de la phase aiguë.

Les antalgiques de paliers I et II, ainsi que les AINS sont autorisés.

La corticothérapie systémique est réservée aux formes poly articulaires très inflammatoires(50).

### **3. Traitement de la phase chronique**

---

La mise en place du traitement nécessite l'avis d'un rhumatologue, car le traitement des rhumatismes post-Chikungunya est identique à celui des rhumatismes inflammatoires. L'avis d'un médecin spécialiste de la douleur peut également être pris afin d'optimiser, au mieux, la prise en charge antalgique.

L'instauration d'un traitement repose notamment sur la compréhension de la physiopathologie. En effet, les physiopathologies du Chikungunya et de la polyarthrite rhumatoïde montrent certaines similitudes concernant la présentation clinique et la réponse inflammatoire inadaptée(45,57,108,119,120).

Le méthotrexate est le médicament de première intention.(50,121) Dans l'étude de Javelle et al, 54 patients (75%) sur les 72 qui présentaient des critères de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite avaient bien répondu au traitement par le méthotrexate(79).

L'association de plusieurs molécules semble avoir un effet bénéfique(97,112,122). En effet, Ravindran et al ont démontré que la trithérapie associant méthotrexate, hydroxychloroquine et sulfasalazine montrait une meilleure efficacité que l'hydroxychloroquine en monothérapie dans la prise en charge des rhumatismes post-Chikungunya(123).

Plus récemment, l'utilisation de l'abatacept combiné avec des anticorps antiviraux monoclonaux a montré des effets bénéfiques(124).

### **4. Autres traitements**

---

#### **a) Protection individuelle**

---

La protection individuelle consiste en la lutte anti-vectorielle avec l'utilisation d'agents répulsifs, de moustiquaires la nuit, et le port de vêtements longs.

L'homéopathie et la physiothérapie sont d'autres alternatives.(125)

## **b) Vaccins**

---

A ce jour, aucun vaccin contre le Chikungunya n'est commercialisé. Cependant il en existe différents types reposant sur des stratégies différentes, comme le vaccin vivant atténué, le vaccin chimérique, le vaccin à ADN, le vaccin avec des particules de virus(38,126).

## **J. IMPACT FONCTIONNEL ET ÉCONOMIQUE DU CHIKUNGUNYA**

Sur le long terme, cette infection a un impact sur la santé mentale et physique des patients. En plus de la douleur, et des arthralgies, d'autres symptômes altèrent la qualité de vie des patients : alopecie, raideur, dépression, asthénie, anxiété(64,94,100,127–130).

Couzigou et al., révèlent que la reprise du travail et des activités quotidiennes est compliquée chez respectivement 36,2% et 55,8% des patients qui se plaignent également de réveils nocturnes, d'anxiété, de perte de mémoire, et de troubles de la concentration(89).

En Colombie, les coûts estimés de l'épidémie de 2014 étaient d'au moins 73,6 millions de dollars US(131). Les patients ont, en moyenne, manqué 9 jours de travail dans les 12 mois suivant l'apparition de leur maladie, ce qui a entraîné un coût estimé à 15,5 millions de dollars. Les coûts directs estimés des soins de santé étaient de 2,9 millions de dollars pour les deux premiers mois et de 0,6 million de dollars pour les 3 à 12 mois suivant l'épidémie. Le coût total estimé associé à l'épidémie variait de 14,8 à 33,4 millions de dollars(132).

A la Réunion, le coût des hospitalisations liées au Chikungunya a été estimé à 8,5 millions d'euros. Le coût médical direct a été évalué à 90 € pour chaque patient ambulatoire et à 2 000 € pour chaque patient hospitalisé (133).

## ***OBJECTIFS DE L'ÉTUDE***

---

Comme on le voit, les rapports entre PR et rhumatisme post-Chikungunya sont complexes. Les rhumatismes post-Chikungunya obéissent a priori à des mécanismes distincts de ceux de la PR. De plus la chronologie et l'intervalle de temps entre survenue de l'infection par le CHIKV et la PR sont importants à prendre en compte pour pouvoir établir un lien causal éventuel.

Il serait donc important de préciser les rapports entre infection à Chikungunya et PR, d'autant plus qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature, sur ce sujet.

Pour cela, l'étude comparative de patients PR avec versus sans antécédent d'infection à Chikungunya pourrait permettre de mieux caractériser les différences et liens éventuels entre PR et rhumatisme post-Chikungunya. Cette étude permettrait également de confirmer le caractère « anti-CCP indépendant » des rhumatismes post-Chikungunya, en vérifiant notamment l'absence de PR anti-CCP positives diagnostiquées concomitamment à l'infection.

Le but de ce travail est de comparer le phénotype et l'évolution des patients PR avec antécédent d'infection à Chikungunya versus sans antécédent d'infection à Chikungunya suivis au CHU de la Réunion.

Nous étudierons également l'imputabilité de l'infection par le CHIKV dans le déclenchement du rhumatisme inflammatoire dans le groupe avec antécédents d'infection par le CHIKV (intervalle de temps entre l'infection et l'apparition des symptômes articulaires) et comparerons les résultats selon la définition de l'infection par le CHIKV : sérologie positive documentée (IgM ou IgG positives) versus symptomatologie évocatrice dans le contexte épidémique.

# **ARTICLE**

---

## **RHEUMATOID ARTHRITIS WITH OR WITHOUT A HISTORY OF CHIKUNGUNYA INFECTION IN REUNION ISLAND: THE PRASANCHIK STUDY**

Authors: to be determined

Corresponding author:

Pr Xavier Guillot

Rheumatology, CHU Réunion, Allée des Topazes 97400 Saint-Denis, Reunion Island

Tel: +262 2 62 90 54 50

Mail: [xavier.guillot@chu-reunion.fr](mailto:xavier.guillot@chu-reunion.fr)

## ABSTRACT

**Background:** Inflammatory rheumatism is a frequent complication of chronic Chikungunya virus (CHIKV) infection. They are dominated by rheumatoid arthritis (RA)-like pictures. There are few data to explain the relationship between rheumatoid arthritis and post-Chikungunya rheumatism. We want to compare the phenotype of RA patients with (CHIKV+) or without (CHIKV-) history of Chikungunya and the positive serology versus suggestive symptomatology in the epidemic context and to study the imputability of Chikungunya in the onset of RA.

**Patients and methods:** Retrospective inclusion of all patients followed at the North or South UHC with RA from January 2017 to December 2020. History of Chikungunya was either biologically confirmed or based on clinical presentation.

**Results:** Four hundred and one patients were included, 56 in the CHIKV+ group and 345 in the CHIKV- group. 31/56 patients had positive serology and 35/56 had symptoms evocative for CHIKV infection. RA appeared in average 39.27 months after infection. 53.57% of the CHIKV+ patients were anti-CCP positive versus 54.2% in the CHIKV- group.

In univariate analysis, patients in the CHIKV+ group were less frequently anti-CCP positive (OR 0.42 [0.21 - 0.84] -  $p=0.011$ ). In multivariate analysis, patients in the CHIKV+ group were less frequently under biologics (OR 0.48 [0.34; 0.67] -  $p=0.028$ ) and DMARDs (OR 0.58 [0.42; 0.8] -  $p=0.09$ ).

**Conclusion:** 15 years after CHIKV infection, RA patients in the CHIKV+ group showed less frequent auto-antibody positivity and immunosuppressive therapy than RA patients in the CHIKV- group. Post-Chikungunya rheumatism seem to be anti-CCP-independent.

## **INTRODUCTION**

Chikungunya is an arboviral disease transmitted by *Aedes aegypti* or *albopictus*.

Since the year 2000, the virus has spread throughout the world causing numerous outbreaks. In 2005-2006, the Chikungunya outbreak struck Reunion Island, with nearly 300,000 people infected and a seroprevalence of 38%(1). In the acute phase, 90% of patients suffer from inflammatory joint symptoms(2), which could persist in 50% of patients(3). Five percent of patients will develop chronic inflammatory rheumatic diseases(4) fulfilling classification criteria for defined inflammatory rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis or ankylosis spondylitis.(5–8) The hypothesis that Chikungunya-induced chronic inflammatory joint diseases are driven by ACPA-independent mechanisms has been evoked(2), potentially through an immunization against persistent viral antigen in cell sanctuaries such as synovial macrophages(9). Moreover, it was suggested that the long-term presence of anti-Chikungunya IgM antibodies is linked to longer-term persistence of joint pain(9,10). It would therefore be important to clarify the relationship between Chikungunya infection and Rheumatoid Arthritis (RA). To this end, a comparative study of RA patients with versus without a history of Chikungunya infection could help to better characterize the differences and possible relationships between RA and post-Chikungunya rheumatic diseases. This study could also confirm the "ACPA independent" nature of post-Chikungunya rheumatism(2), by verifying the absence of anti-CCP positive RA diagnosed concomitantly with the infection.

## **PATIENTS AND METHODS**

This was an observational, retrospective, comparative, monocentric, descriptive, case-control study (exposed - unexposed to CHIKV infection). We included patients who were followed in Reunion Island University Hospital (North or South) for rheumatoid arthritis, by a rheumatologist or internist, for RA as defined according to the ACR/EULAR 2010 classification criteria(7). They had been seen in consultation, daily or conventional hospitalization in 2017, 2018, 2019 and 2020. Patient data were obtained from their medical records available through the hospital's medical software. Patients with inflammatory joint diseases not fulfilling the ACR/EULAR 2010 criteria for classification of RA were not included.

The main objective of our study was to compare the phenotype and evolution of RA patients with a history of Chikungunya infection versus without a history of Chikungunya infection followed at the University Hospital of Reunion during the last three years.

The secondary objectives were to study the imputability of CHIKV infection in the onset of inflammatory rheumatism in the group with a history of CHIKV infection, especially by assessing the time interval between the infection and the onset of joint symptoms. We also aimed to compare the results according to the definition of CHIKV infection: documented positive serology (IgM or IgG positive) versus suggestive symptomatology in the epidemic context. (fever, arthralgia, skin rash)

### C-Statistical analysis

We did a comparison of means (Wilcoxon-Mann-Whitney tests) or percentages (Chi-2 or Fisher tests according to the conditions of application of the tests). The P value was 5%. There was two-sided formulation of the tests. The multivariate analysis was performed by logistic regression (variables with  $p < 0.3$ , associated with Chikungunya infection or confounding factors identified in the literature, age, sex). The statistical analyses were performed using R software.

### D- Ethical aspects

The data were collected anonymously. Patients were seen in consultation in the context of standard care. According to the paragraph 3 of article R1121-1 of the Public Health Code, this study did not require the approval of a Committee for the Protection of Persons. This study was submitted to the Ethics Committee for approval (CER-MIT), which approved the study protocol.

## **RESULTS**

### Prevalence of former Chikungunya infection

The characteristics of the patients are summarized in Table 1. A total of 401 patients with rheumatoid arthritis were included from September 2020 to December 2020. Fifty-six of these patients had an history of Chikungunya infection (CHIKV+) while 345 patients did not (CHIKV-). The prevalence of Chikungunya infection was 13.97%. 31/56 (7.73%) patients had positive Chikungunya serology. Of the 56 patients, 25 (6.2%) had symptoms evocative of Chikungunya infection without serological confirmation. Regarding the chronology between the occurrence of rheumatoid arthritis and Chikungunya infection, among the 56 patients with a history of Chikungunya: 11 patients (19.64%, IC95 [9.24; 30.05] %) started RA before Chikungunya virus infection, 35 patients (62.5%, IC95 [49.82; 75.18] %) developed RA about 39 months after Chikungunya virus infection and 10 patients (17.86%) developed RA concomitantly with Chikungunya virus infection. **(Table 1)**

### Patient characteristics

The 2 groups were overall comparable. The mean age of the patients was 60.7 years in the CHIKV+ group (IC95 [56.96; 64.44]) and 61.86 in the CHIKV- group (IC95 [60.43; 63.29]). There were more women than men, 333/401 (83%) of whom 46 were women in the CHIKV+ group and 287 in the CHIKV- group. Patients were more often followed up at the North University Hospital than at the South University Hospital (78.39% versus 21.61%) ( $p=0.497$ ). The mean time interval between infection with the Chikungunya virus and the appearance of RA was 39.27 months. (IC95 [12.32; 66.22]) **(Table 1)**

### Autoimmunity

In the CHIKV+, 54.11% (IC 95[49.24; 58.99] %) of patients had positive anti-CCP antibodies, 53.57% (IC95 [40.51; 66,63] %), group and 54.2% (IC95 [48.95; 59.46] %) in the CHIKV- group ( $p=0.03$ ). Rheumatoid factor was found in 35.71% (IC95 [23.16. 48.26] %) and 35.65% (IC95 [30.6; 40.71] %) of patients with and without Chikungunya history respectively ( $p=0.3$ ). Anti-nuclear antibodies were

present in 16.07% (IC95 [6.45; 25.69] %) and 14.49% (IC95 [10.78; 18.21] %) of patients with and without Chikungunya history respectively (p=0.047) **(Table 1)**

#### Chikungunya serology

Thirty-one patients and 5 patients still had positive anti-Chikungunya IgG and IgM respectively after 15 years. **(Table 1)**

#### Rheumatologic symptoms

In the CHIKV+ group, 35.71% of patients had bone erosions versus 36.81% in the CHIKV- group. (p=1). The mean DAS28 CRP was 2.18 (IC95 [1.95; 2.41]) in the CHIKV+ group and 2.12 (IC95 [1.94; 2.3]) in the CHIKV- group (p=0.27). **(Table 1)**

#### Treatment

In the CHIKV+ group, 46.43% (IC95 [33.37; 59.49] %) of patients were treated by DMARDs, 37.5% (IC95 [24.82; 50.18] %) under biologics and 16.07% (IC95 [6.45; 25.69] %) under JAK inhibitors versus 55.65% (IC95 [50.41; 60.89] %), 47.54% (IC95 [42.27; 52.81] %), 7.54% (IC95 [4.75; 10.32] %) respectively in the CHIKV- group. (p=0.13, 0.19 and 0.07 respectively) **(Table 1)**

#### Univariate analysis

The univariate analysis showed that patients in the group with a history of Chikungunya infection compared to the group without a history of Chikungunya: were significantly more often followed up at the North UHC than at the South UHC (OR 2.37 [0.96 - 7.05]; p=0.0497), had significantly lower prevalence of ACPA (OR 0.42 [0.21 - 0.84]; p=0.011), rheumatoid factor (OR 0.48 [0.24 - 0.96]; p=0.033) and antinuclear antibody (OR 0.35 [0.11 - 1.03]; p=0.047) positivity and had significantly lower Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) mean levels (13.14 (IC95 [11.54; 14.74]) versus 25.84 (IC95[21.12; 30.56])); p=0.046) **(Table 2)**

Other non-significant variables were more often associated with patients with a history of Chikungunya: they were older (60.7 (CHIKV+) versus 58.8 years; p=0.25), CRP were more often >5 mg/l (OR 1.78 [0.75 - 4.26]; p=0.16), disease activity (DAS28 CRP) was non-significantly higher : (2.18 (CHIKV+) versus 1.97; p=0.27), were less often treated by DMARDs (OR 0.69 [0.38 - 1.27]; p=0.13) and/or biologics (OR 0.66 [0.35 - 1.23]; p=0.19), received lower corticosteroid doses (5.67 versus 8.96 mg; p=0.13). A history of dyslipidemia was more often present (OR 0.33 [0.04 - 1.35]; p=0.14). **(Table 2)**

#### Multivariate analysis

In multivariate analysis, 3 variables were independently associated with former Chikungunya infection: Biologic treatment (OR 0.48 [0.34; 0.67]; p=0.028) and/or DMARD (OR 0.58 [0.42; 0.8]; p=0.09). North UHC recruitment (OR 2,3 [1,44 ;3,66] – p=0,07 - NS) **(Table 2)**

**Table 1. Characteristics of the Patients**

Mean ± 95% CI or N (percentages ± 95% CI)	Overall (N=401)	CHIKV- (N=345)	CHIKV+ (N=56)	P value
Age (years)	61.7 [60.36, 63.04]	60.7 [56.96, 64.44]	61.86 [60.43, 63.29]	0.25
Men, N (%)	68 (17.0)	58 (16.8)	10 (17.9)	
Women, N (%)	333 (83.0)	287 (83.2)	46 (82.1)	
North center, N(%)	317 (79.1)	267 (77.4)	50 (89.3)	0.0497*
South center, N(%)	84 (20.9)	78 (22.6)	6 (10.7)	
Evolution time (months)	150.9 [136.9, 164.9]	151.9 [134.39, 169.41]	148 [127.94, 168.06]	
Chikungunya diagnosis, N (%)	56 (14.0)		56 (100.0)	
Chikungunya Symptoms, N (%)	25 (6.2)		25 (6.2)	
Chikungunya serology, N (%)	31 (7.7)		31 (55.4)	
IgG Chikungunya+ (%)	31 (7.7)		31 (55.4)	
IgG Chikungunya level (IU)	1.62 [1.25, 1.99]		1.62 [1.25, 1.99]	
IgM Chikungunya+ (%)	5 (1.2)		5 (8.9)	
IgM Chikungunya level (IU)	1.523 [0, 3.38]		1.523 [0, 3.38]	
RA before Chikungunya, N(%)	11 (2.7)		11 (19.6)	
RA after Chikungunya, N (%)	35 (8.7)		35 (62.5)	
RA with Chikungunya, N (%)	10 (2.5)		10 (17.9)	
ACPA+ (%)	217 (54.1)	187 (54.2)	30 (53.6)	0.011*
ACPA level (IU)	340.9 [335.6, 346.2]	348.5 [278.15, 418.85]	300 [190.78, 409.22]	0.92
RF+ (%)	143 (35.7)	123 (35.7)	20 (35.7)	0.033*
RF level (IU)	244 [164.35, 323.65]	106 [16.22, 195.78]	114.6 [68.68, 160.52]	0.051
ANA+, N (%)	59 (14.7)	50 (14.5)	9 (16.1)	0.146
ANA level (IU)	701.2 [473.77, 928.63]	624.8 [377.42, 872.18]	1102 [576.63, 1627.37]	0.018*
Radiological destruction, N (%)	147 (36.66)	127 (36.81)	20 (35.7)	
Dengue, N (%)	10 (2.5)		10 (17.9)	
IgG Dengue level (IU)	28.13 [10.39, 45.87]		28.13 [10.39, 45.87]	1
IgM Dengue level (IU)	4.65 [2.05, 7.25]		4.65 [2.05, 7.25]	1
Number of swollen joint	0.71 [0.45, 0.97]	0.92 [0.58, 1.26]	0.55 [0.21, 0.9]	0.59
Number of painful joint	2.63 [1.93, 3.33]	3.54 [2.48, 4.59]	3.59 [1.93, 5.25]	0.45
Pain (1-10 VAS)	1.91 [1.55, 2.25]	2.51 [2.12, 2.9]	2.66 [1.91, 3.41]	0.61
Morning stiffness (min)	9.4 [6.76, 12.04]	14.83 [11.65, 18.01]	10.36 [5.71, 15.01]	0.62
Nocturnal awakening, N (%)	25 (6.2)	20 (5.8)	5 (8.9)	0.37
CRP (mg/l)	7.16 [5.6 ; 8.72]	6.21 [5.1 ; 7.32]	5.88 [4.2 ; 7.57]	0.69
CRP > 5 mg/l (%)	81 (20.2)	66 (19.1)	15 (26.8)	0.16
ESR (mm)	25.51 [20.75 ; 30.27]	25.84 [21.12 ; 30.56]	13.14 [11.54 ; 14.74]	0.035*
ESR > 30 mm (%)	24 (6.0)	24 (7.0)		0.025*
DAS 28 CRP	2 [1.86 ; 2.14]	2.12 [1.94 ; 2.3]	2.18 [1.95 ; 2.41]	0.27
DAS 28 VS	2.42 [2.15 ; 2.69]	2.65 [2.33 ; 2.96]	2.23 [2.04 ; 2.42]	0.54
Number of DMARDs received	1.57 [1.48 ; 1.66]	1.56 [1.47 ; 1.87]	1.56 [1.35 ; 1.76]	0.6
Number of biologics received	1.64 [1.49 ; 1.8]	1.65 [1.48 ; 1.81]	1.63 [1.16 ; 2.1]	0.38
Number of JAK inhibitors received	0.18 [0.14 ; 0.23]	0.17 [0.12 ; 0.22]	0.24 [0.11 ; 0.37]	0.18
Current DMARD, N (%)	218 (54.4)	192 (55.7)	26 (46.4)	0.25
Current biologic, N (%)	185 (46.1)	164 (47.5)	21 (37.5)	0.19
Current JAK inhibitor, N (%)	35 (8.7)	26 (7.5)	9 (16.1)	0.069
Current corticosteroids, N (%)	78 (19.5)	69 (20.0)	9 (16.1)	0.59
Corticosteroid dose (mg)	7.22 [6.14 ; 8.3]	7.43 [6.23 ; 8.64]	5.67 [4.71 ; 6.63]	0.13
Cumulative corticosteroid dose (mg)	61.2	73	14	1
Asthenia, N (%)	24 (6.0)	20 (5.8)	4 (7.1)	0.76
Depression, N (%)	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	1
Stroke, N (%)	18 (4.5)	17 (4.9)	1 (1.8)	0.49
Myocardial infarction, N (%)	14 (3.5)	13 (3.8)	1 (1.8)	0.7
Diabetes, N (%)	75 (18.7)	64 (18.6)	11 (19.6)	0.85
Gout disease, N (%)	23 (5.7)	21 (6.1)	2 (3.6)	0.76
Psoriasis, N (%)	11 (2.7)	10 (2.9)	1 (1.8)	1
Dyslipidemia, N (%)	37 (9.2)	35 (10.1)	2 (3.6)	0.14
Arterial hypertension, N (%)	122 (30.4)	108 (31.3)	14 (25.0)	0.43
Osteoarthritis, N (%)	21 (5.2)	18 (5.2)	3 (5.4)	1
Fibromyalgia, N (%)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.8)	0.26

Abbreviations: CI (confidence interval), RA (rheumatoid arthritis), ACPA (anticitrullinated peptide antibodies), RF (rheumatoid factor), ANA (antinuclear antibody), VAS (visual analog scale), CRP (C-reactive protein), ESR (erythrocyte sedimentation rate), DAS28 (28 joint disease activity score), DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs), JAK (janus kinase).

Results are expressed by means or percentages with 95% CIs. For comparisons between persistence and resolution groups, means were compared using Wilcoxon-Mann Whitney tests, whereas percentages were compared using Fisher tests; P = .05.

\*P < .05

**Table 2. Univariate and multivariate analysis of CHIKV+ group vs CHIKV-**

Variables	OR or means $\pm$ [95% CI] – univariate analysis	p-value	OR [95% CI] – multivariate analysis	p-value
North center	2.37 [0.96 – 7.05]	0.0497	2.3 [1.44 ; 3.66 ]	0.07
ACPA	0.42 [0.21 – 0.84]	0.011		
ANA	0.35 [0.11 – 1.03]	0.047		
RF	0.48 [0.24 – 0.96]	0.033		
CRP > 5 mg	1.78 [0.75 – 4.26]	0.16		
Current DMARDs	0.69 [0.38 – 1.27]	0.13	0.58 [0.42 ; 0.8]	0.19
Current biotherapy	0.66 [0.35 – 1.23]	0.19	0.48 [0.34 ; 0.67]	0.028
Dyslipidemia	0.33 [0.04 – 1.35]	0.14		
ESR (mm)	13.14 [11.54 ; 14.74] vs 25.84 [21.12 ; 30.56]	0.046		
Age (years)	60.7 [56.96 ; 64.44] vs 61.86 [60.43 ; 63.29]	0.25		
DAS28 CRP	2.18 [1.95 ; 2.41] vs 2.12 [1.94 ; 2.3]	0.27		
Corticosteroid dose (mg)	5.67 [4.71 ; 6.63] vs 7.43 [6.23 ; 8.64]	0.13		

Abbreviations: ACPA (anticitrullinated peptide antibodies), ANA (antinuclear antibody), CRP (C-reactive protein), ESR (erythrocyte sedimentation rate), DAS28 (28 joint disease activity score), DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs), RF (rheumatoid factor), OR (odds ratio)

## **DISCUSSION**

This was the first study investigating the phenotypic characteristics of RA patients with versus without a history of Chikungunya virus infection. The 15-year follow-up duration remains unprecedented in the literature. Moreover, Reunion Island is a privileged place to study the impact of Chikungunya virus infection, given the extent of the epidemic that occurred in 2005-2006. ACPA and RF positivity were less prevalent in the CHIKV+ group, consistently with the literature data. Univariate analysis showed that patients in the CHIKV+ group had lower autoantibody levels and less prevalent autoantibody positivity than those in the CHIKV- group. The hypothesis that post-Chikungunya rheumatism evolves in an ACPA-independent mode seems to be verified(2). This could be due to a possible cross-immunization against viral antigens persisting in synovial macrophages(9). In our study, 31 (7.73%) patients had positive Chikungunya serology and 25 (6.2%) had suggestive symptoms without serological confirmation in the epidemic context (fever, arthralgia, skin rash). Indeed, clinical-biological scores have been proposed by some authors(11,12), and they could be useful especially where access to care is limited. Chikungunya IgM remained persistent at 15 years, in 5 patients. In the literature, the presence of IgM at 12 months(9) and 18 months(10) was correlated with the persistence of joint pain. In their study, Guillot et al(2), also demonstrated Chikungunya IgM long-term positivity in 4 patients, 13 years after Chikungunya infection. In addition, high levels of anti-Chikungunya IgG have been identified as risk factors for the development of post-Chikungunya chronic joint pain or relapse of rheumatic diseases(13). The lack of association between these two variables can be explained by the retrospective nature of the study and the presence of numerous missing data. Our study shows that patients in the CHIKV+ group did not show more erosions than those in the CHIKV- group. This suggests that post-Chikungunya rheumatism is not or only slightly erosive. Indeed, in the study of Chopra et al(14), where out of 95 patients suffering from post-Chikungunya rheumatism, no joint erosion was detected at 3 and 6 months. The study by Mathew et al(15), showed similar analyses. Manimunda et al(16), instead, suggest that post-Chikungunya rheumatism is erosive. They followed

203 patients for 10 years, and among the 94 patients with persistent joint pain, 34 patients had bone erosions on imaging.

In the study by Guillot et al(2), bone erosions appeared to be more common in patients with persistent Chikungunya-induced arthritis (but the difference did not reach statistical significance). Of the 30 patients reevaluated 13 years after contracting Chikungunya virus, 5 patients from the group still having joint pain had erosions on imaging (23%) versus 2 (15.4%) in the group of patients no longer having joint pain ( $p=0,2$ ). The mean time interval between infection with the Chikungunya virus and rheumatoid arthritis onset was 39.27 months. The literature does not provide any data on the chronology between Chikungunya virus infection and the diagnosis of rheumatoid arthritis. However, a causal relationship between Chikungunya virus infection and RA is most likely in the case of concomitant onset of both diseases(2). We can assume that if RA was pre-existing to the infection and became more severe and active after the infection, one could conclude that the virus aggravated the RA. If RA develops after infection, it is difficult to conclude on the triggering role of the virus since we cannot be sure how long after infection the virus can be considered to have played a triggering role. On the other hand, when RA is diagnosed simultaneously with the infection, the imputability of the virus in the triggering of RA is more likely and evocative of Chikungunya-induced RA.

Patients in the CHIKV+ group appeared to be under immunosuppressive treatments less often than those in the CHIKV- group, 15 years later.

It is known that several viruses can be responsible for joint pain(2). The pathophysiology is not well known, but it seems that post-viral arthritis/arthritis may be linked with a loss of immune tolerance, due in particular to the excess production of cytokine, pro-inflammatory interleukin(17). In addition, viral infection of genetically susceptible hosts can cause T and B cell dysfunction, leading to autoimmunity(17). Several studies report chronic symptoms in patients after SARS-COV-2 infection, potentially related to comparable immune disorders(18–20). It could thus be assumed that an entity specific to Chikungunya exists: the post-Chikungunya syndrome to which post-Chikungunya rheumatism would belong. The post-viral dysimmune manifestations thus represent an important issue. Funding has been obtained for the ChikRhuma15 project, which will allow a precise and rigorous clinical re-evaluation by a rheumatologist 15 years later, of 307 patients suffering from Chikungunya-induced rheumatic disorders included in the RHUMATOCHIK study(21). This will broaden and complete the evaluation of the patients for the full spectrum of long-term complications and sequelae potentially related to Chikungunya virus infection (triggering or aggravation). Another study project is also underway. It will study the prevalence of rheumatoid arthritis in Reunion Island before and after the Chikungunya outbreak and study the impact of Chikungunya on the onset of rheumatoid arthritis. The data collected from the health insurance system, from the ALD (long term illness) claims, will be used as a basis for the study. Our study has several strengths. Four hundred and one patients were included in our study, which allows an extrapolation of our results. Reunion Island is a privileged place to study the consequences of Chikungunya. The 15-year follow-up period is also unparalleled in the literature. The retrospective nature of our study necessarily implies the existence of missing data and potential biases, which means that our results must be analyzed with

caution. Indeed, missing data may have provided insufficient power to show some statistically significant associations. In addition, there was a selection bias in selecting only RA patients followed at the university hospital because these patients are often the most severe. The prospective follow-up of the patients from the RHUMATOCHIK cohort will help correct these biases.

## CONCLUSION

This was the first study to attempt to better understand the relationship between rheumatoid arthritis and Chikungunya with a relatively large 15-year follow-up after the 2005-2006 Chikungunya epidemic in Reunion. Our study revealed that after 15 years, patients with rheumatoid arthritis and a history of Chikungunya had fewer antibodies and were on less disease-modifying therapy. Our study showed that, on average, joint symptoms appeared about 3 years after the Chikungunya virus infection, with a concomitant onset in only 10 patients. Therefore, a causal relationship between RA and CHIKV infection was unlikely in most patients. Chikungunya-related inflammatory joint diseases might be part of global Chikungunya-related long-term dysimmune manifestations. The hypothesis that these post-Chikungunya joint manifestations evolve in an anti-CCP independent mode seemed to be confirmed by our results. Finally, the new studies on the way in Reunion Island will allow a better characterization and understanding of the long-term consequences of Chikungunya virus infection.

## **REFERENCES**

1. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis.* 28 juill 2008;8:99.
2. Guillot X, Ribera A, Gasque P. Chikungunya-Induced Arthritis in Reunion Island: A Long-Term Observational Follow-Up Study Showing Frequently Persistent Joint Symptoms, Some Cases of Persistent Chikungunya Immunoglobulin M Positivity, and No Anticyclic Citrullinated Peptide Seroconversion After 13 Years. *J Infect Dis.* 13 oct 2020;222(10):1740-4.
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(12):1849-58.
4. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J.* 1 août 2013;89(1054):440-7.
5. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 11 mars 2015;9(3):e0003603.
6. Bouquillard É, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine.* 1 déc 2009;76(6):654-7.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2010;69(9):1580-8.
8. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* oct 1991;34(10):1218-27.
9. Hoarau J-J, Jaffar Bandjee M-C, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2010;184(10):5914-27.
10. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Goux A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. *Clin Infect Dis.* 15 août 2008;47(4):469-75.
11. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandzé A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. *Trop Med Int Health.* Mai 2010;15(5):600-7.
12. Thiberville S-D, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. Tesh RB, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 17 janv 2013;7(1):e2004.
13. Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther.* 9 janv 2013;15(1):R9.
14. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2921-2.

15. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study: Postepidemic Chikungunya arthropathy. *Int J Clin Pract.* déc 2011;65(12):1306-12.
16. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juin 2010;104(6):392-9.
17. Amaral JK, Bilsborrow JB, Schoen RT. Chronic Chikungunya Arthritis and Rheumatoid Arthritis: What They Have in Common. *Am J Med.* 1 mars 2020;133(3):e91-7.
18. Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect.* nov 2020;26(11):1448-9.
19. Miglis MG, Goodman BP, Chémali KR, Stiles L. Re: 'Post-COVID-19 chronic symptoms' by Davido et al. *Clin Microbiol Infect.* mars 2021;27(3):494.
20. Osikomaiya B, Erinoso O, Wright KO, Odusola AO, Thomas B, Adeyemi O, et al. « Long COVID »: persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. *BMC Infect Dis.* 25 mars 2021;21(1):304.
21. Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, et al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Joint Bone Spine.* mars 2018;85(2):207-10.

# ***DISCUSSION GENERALE***

---

Il s'agit de la première étude sur les caractéristiques phénotypiques des patients atteints de PR avec ou sans antécédents de Chikungunya.

La durée de suivi de 15 ans est actuellement sans équivalent dans la littérature.

De plus, la Réunion est un endroit privilégié pour étudier les retombées de l'infection par le virus Chikungunya et mieux caractériser les rhumatismes post-Chikungunya, au vu de l'étendue de l'épidémie survenue en 2005-2006.

## **Caractéristiques démographiques des deux groupes**

L'analyse univariée et multivariée, a montré que les patients du groupe CHIKV+ étaient plus pris en charge au CHU Nord en comparaison du CHU Sud (Effet centre ? Service de rhumatologie au Nord, pas au Sud). Cela peut être dû à l'informatisation tardive du CHU Sud qui aurait, potentiellement, occasionné une perte des données issues des dossiers papiers. D'autre part, il n'existe à ce jour aucun service de rhumatologie au sein du CHU sud.

## **Pourcentage de positivité des anticorps anti-CCP et du facteur rhumatoïde**

Le pourcentage d'anticorps anti-CCP dans le groupe CHIKV+ (53,57%, IC95 [40,51 ; 66,63] %) et CHIKV- (54,2%, IC95[48,95 ; 59,46] %) est significativement plus bas dans le groupe CHIKV+ en analyse univariée (OR 0,42 [0,21 - 0,84] - p=0,011). Il en est de même pour le facteur rhumatoïde (OR 0,48 [0,24 – 0,96] – p=0,033).

Cela suggère donc que les patients du groupe CHIKV+ développent moins d'auto-anticorps que ceux du groupe CHIKV-. L'analyse univariée montre aussi que les patients du groupe CHIKV+ ont de faibles taux d'anticorps anti-CCP, de facteurs rhumatoïdes, de facteurs anti nucléaires et une VS moins élevée.

Pourtant, dans la littérature, certaines études avaient démontré la présence de ces anticorps chez les patients souffrant de rhumatisme chronique post-Chikungunya (5 à 10%)(92,94). Cependant, il n'y avait aucun cas rapporté d'apparition d'auto-anticorps *de novo* après l'infection par le CHIKV(101)

En 1979, des facteurs rhumatoïdes avaient été mis en évidence chez des patients présentant des rhumatismes chroniques post-Chikungunya(134). Cela est confirmé par l'étude de Chopra et al.,(135) selon laquelle 13 patients sur 30 avaient des facteurs rhumatoïdes positifs, 180 jours après l'infection aiguë.

Bouquillard et al., ont suivi, pendant 2 ans, 21 patients ayant développé une polyarthrite rhumatoïde après l'infection par le CHIKV. Douze de ces patients avaient des facteurs rhumatoïdes et 6 des anticorps anti-CCP(53). Dans l'étude RHUMATOCHIK, en revanche, sur 307 patients, le taux d'auto-anticorps était très faible(94).

D'autres études ont démontré l'absence ou la faible positivité de ces auto anticorps. C'est le cas de cette étude indienne(96) qui relève que, parmi les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire post-Chikungunya 10 mois après l'infection, 36% présentaient les critères de classification pour la polyarthrite rhumatoïde, mais aucun des patients n'avait des facteurs rhumatoïdes ; un seul avait des anticorps anti CCP positifs. Cette autre étude réalisée aux États-Unis montre que, sur 10 patients ayant une infection par le CHIKV confirmée, 8 répondaient aux critères ACR/EULAR 2010 2010 pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde séronégative(120).

Donc l'absence des auto-anticorps chez des patients ayant développé des PR dans certaines études et leur présence en faible taux dans d'autres, semblent appuyer l'hypothèse selon laquelle les rhumatismes post-Chikungunya évoluent selon un mécanisme indépendant des anticorps anti-CCP(101).

On pourrait également se demander si la persistance d'antigènes viraux dans les macrophages synoviaux n'induit pas une immunisation croisée contre des antigènes du Soi(108) pouvant expliquer le mécanisme anti CCP indépendant.

#### **Sérologie positive documentée (IgM ou IgG positives) versus symptomatologie évocatrice dans le contexte épidémique.**

Dans notre étude, 31 (7,73%, IC95 [5.12 ; 10.34] %) patients avaient une sérologie Chikungunya positive et 25 (6,2%, IC95 [5.97 ; 11.49] %) avaient des symptômes évocateurs sans confirmation sérologique. Ces résultats confirment que la sérologie Chikungunya en période épidémique n'est pas forcément obligatoire, et que la présentation clinique pourrait suffire à poser un diagnostic, comme l'avaient démontré Bouquillard et son équipe (sensibilité 64%, spécificité 93%, Valeur Prédictive Positive 94%, Valeur Prédictive Négative 81%)(94).

L'équipe de Sissoko et al a établi, de manière rétrospective, un score basé sur la présence de signes cliniques dans un contexte épidémique évocateur : fièvre et arthralgies. Ce score avait une sensibilité de 84% et une spécificité de 89%. Il a permis de classer rétrospectivement 87% des patients atteints de Chikungunya avec une sérologie positive. La valeur prédictive négative était de 93% et la valeur prédictive positive de 74%. Ce score a permis de classer correctement 87% (IC 95% : 85–89) des individus atteints de Chikungunya sérologiquement confirmés(61).

Thiberville et son équipe ont proposé un score clinico-biologique basé sur la présence d'une fièvre, arthralgie et lymphopénie, ainsi que l'absence de myalgie. La sensibilité était de 76% et la spécificité de 73%. La valeur prédictive négative était de 55% et la valeur prédictive positive de 87%(136).

#### **Valeurs de sérologie Chikungunya (IgM, IgG) dans le groupe avec antécédent d'infection à Chikungunya.**

Plusieurs études ont montré que la persistance des IgM était liée à la persistance des douleurs chroniques articulaires :

Dans l'étude de Borgherini et al., les résultats mettaient en évidence la présence d'IgM, chez 35/88 (39,7%) des patients souffrant de rhumatisme post-Chikungunya, à 18 mois(52). Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Hoarau et al., après un suivi de 12 mois(108).

Guillot et al., ont également souligné que la présence d'IgM et IgG à des taux élevés était aussi corrélée à la persistance des symptômes articulaires.

Un case report rapporte le cas d'un patient ayant développé un rhumatisme post-Chikungunya avec la présence d'IgM 24 mois après(137).

De plus, des taux élevés d'IgG ont été identifiés comme facteurs de risque de rechute de douleur rhumatismale chez les patients de plus de 60 ans et, comme facteur de persistance des douleurs chez les plus de 45 ans après un suivi de 24 mois(100).

Dans l'étude de Moro et al., il est montré que les personnes âgées, les femmes et les patients avec des antécédents de pathologies rhumatismales avaient également des taux élevés d'IgG à 12-13 mois(64).

Pour beaucoup de patients, la sérologie Chikungunya n'était pas disponible. Un moyen d'y remédier est de contrôler la sérologie Chikungunya chez tous les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire post-Chikungunya. On aurait ainsi une prévalence plus importante de patients ayant une sérologie Chikungunya positive, ce qui permettrait ainsi de trouver un lien éventuel entre sérologie Chikungunya (positivité, taux) et persistance des symptômes articulaires après l'infection initiale.

Des IgM Chikungunya étaient néanmoins toujours positifs 15 ans après l'infection par le CHIKV, chez 5 patients PR de notre série. Cette persistance au long cours d'IgM Chikungunya positifs avait déjà été rapportée dans une étude réunionnaise chez 4 patients 13 ans après l'infection par le CHIKV et semblait associée à des formes plus persistantes de rhumatismes post-Chikungunya(101).

### **Pourcentage de patients avec dommages articulaires radiographiques**

Notre étude montre que les patients du groupe CHIKV+ n'avaient pas plus d'érosions osseuses radiographiques que ceux du groupe CHIKV-. Cela suggère que les rhumatismes post-Chikungunya ne sont pas érosifs ou le sont peu. Mais les données de la littérature ne permettent pas de conclure formellement à ce sujet (absence d'évaluation et de suivi radiographiques systématiques dans la plupart des études).

Dans l'étude de Chopra et al., sur 95 patients souffrant de rhumatisme post-Chikungunya, aucune érosion articulaire n'avait été détectée à 3 mois et à 6 mois(135). L'étude de Mathew et al., avait montré des résultats similaires(97).

Manimunda et al., rapportent en revanche un caractère potentiellement érosif des rhumatismes post-Chikungunya. Ils ont suivi 203 patients pendant 10 mois, parmi les 94 patients chez qui des douleurs articulaires persistaient, 34 patients présentaient des érosions osseuses à l'imagerie(96).

Dans l'étude de Guillot et al., les érosions osseuses semblaient être les plus fréquentes chez les patients avec rhumatismes chroniques persistant 13 ans après l'infection par le CHIKV (CHIKV). Sur les 30 patients réévalués 13 ans après avoir contracté le virus Chikungunya, 5 patients issus du groupe ayant toujours des douleurs articulaires présentaient à l'imagerie des érosions (23%) contre 2 (15,4%) dans le groupe des patients n'ayant plus de douleurs articulaires(101). (p=0,2)

Ces résultats divergents peuvent être expliqués par l'absence d'une évaluation et d'un suivi radiologique systématiques dans la plupart des études.

Enfin, un biais de sélection existe. Dans notre étude, nous avons uniquement sélectionné des patients atteints de PR suivis en CHU, privilégiant ainsi des patients plus sévères et plus érosifs. D'autre part, seules des PR répondant aux critères de classification ACR/EULAR 2010 ont été incluses, expliquant la prévalence relativement plus élevée des érosions radiographiques et de la positivité des auto-anticorps comparativement aux données rapportées sur les rhumatismes post-Chikungunya étudiés sur des populations moins sélectionnées. Ainsi, il est donc difficile de pouvoir mettre en évidence le caractère érosif du rhumatisme inflammatoire post-Chikungunya si la population sélectionnée souffre déjà, au préalable, d'un rhumatisme érosif.

### **Chronologie entre infection à Chikungunya et polyarthrite rhumatoïde**

Dans la littérature, il n'existe aucune donnée portant sur la chronologie entre l'infection par le virus du Chikungunya et le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. Or, cette donnée est indispensable pour pouvoir statuer sur un éventuel lien de causalité entre infection à CHIKV et PR (imputabilité probable si apparition concomitante, beaucoup plus hypothétique en cas d'intervalle libre entre les dates de survenue des deux maladies). Le délai moyen d'apparition de la PR après l'infection par le virus Chikungunya et la polyarthrite rhumatoïde est de 39.27 mois dans notre étude.

Si la PR préexistait avant l'infection et si celle-ci devenait plus sévère et active suite à l'infection, on pourrait conclure à une aggravation de la PR suite à l'infection (cas déjà rapporté dans la littérature(79,94)

Si la PR se développe après l'infection (intervalle libre), il est difficile de conclure sur le rôle déclencheur du virus.

Par contre, lorsque PR est diagnostiquée simultanément à l'infection par le CHIKV, l'imputabilité de cette dernière dans le déclenchement de la PR est plus probable, ce qui pourrait définir le cadre des véritables PR post-Chikungunya.

### **Les traitements reçus et l'activité de la maladie**

De manière générale, les DAS28 CRP et DAS28 VS étaient respectivement de 2 [1.86 ; 2.14] et 2.42 [2.15 ; 2.69]. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

Ce qui suggère que les patients inclus souffraient essentiellement de formes peu actives et chroniques de PR.

Il existe de nombreuses données manquantes concernant : l'évaluation de l'EVA, des nombres d'articulations douloureuses et gonflées, les dernières valeurs de VS et de CRP. Le DAS28 dans cette étude doit donc être interprété avec prudence.

Concernant les traitements reçus, l'analyse des caractéristiques n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Cependant, les résultats de l'analyse multivariée, montrent que les patients du groupe CHIKV+ étaient significativement moins souvent sous biothérapie que les patients du groupe CHIKV-, OR 0,48 [0,34 ; 0,67],  $p=0,028$ . Donc 15 après l'infection par le virus Chikungunya, les PR CHIKV+ étaient moins sous csDMARD que les patients PR CHIKV-, mais la différence n'était pas significative. (OR 0,58 [0,42 ; 0,8],  $p=0,09$ ).

### **Manifestations post-virales dysimmunitaires - chroniques Le syndrome post-Chikungunya**

Dans l'étude de Davido et al., il a été mis en évidence que plusieurs patients ayant contracté une infection par le SARS-COV-2, avaient expérimenté une persistance au long cours de symptômes tels que : asthénie, myalgie, sensation de fièvre, anxiété, difficulté respiratoire à distance de l'infection initiale(138).

Une autre étude nigériane rapporte la persistance de céphalées et asthénie chez des patients ayant contracté le virus SARS-COV-2(139). D'autres symptômes comme un ralentissement psychomoteur ou trouble du système autonome peuvent survenir(140).

La récurrence de ces symptômes pourrait entrer dans le cadre du syndrome post COVID 19, lié à une réponse inflammatoire inadaptée, et s'intégrer dans le cadre plus large des manifestations post-virales chroniques d'origine dysimmunitaire(138), d'autant plus que plusieurs virus peuvent être responsables d'arthrites/arthralgies chroniques (106).

Même si la physiopathologie reste encore incomplètement élucidée, les arthrites/arthralgies post virales pourraient résulter d'une perte de tolérance immunitaire, due notamment à une immunisation contre des antigènes viraux résiduels. Cela a pour conséquence une immunisation croisée contre des antigènes du Soi, par un phénomène de mimétisme moléculaire. Cette rupture de tolérance immunitaire induit ensuite la production excessive de cytokines pro inflammatoires (106).

Les rhumatismes chroniques post-Chikungunya s'intègrent donc probablement dans le cadre des manifestations dysimmunitaires post virales, qui, à l'image des syndromes post-COVID-19, représentent un enjeu de santé publique important.

### **Perspectives**

Un financement a été obtenu pour le projet ChikRhuma15. Ce projet permettra une réévaluation rhumatologique précise et rigoureuse par un rhumatologue 15 ans après, des 307 patients avec rhumatismes post-Chikungunya inclus dans la cohorte RHUMATOCHIK (94).

On pourra mieux caractériser les phénotypes et l'évolution à long terme des rhumatismes post-Chikungunya. Il s'agira d'une population moins sélectionnée, et on élargira également le champ d'évaluation des patients au spectre complet des complications et séquelles à long terme potentiellement en lien avec l'infection par le CHIKV.

On pourra aussi évaluer la part d'autres types de pathologies rhumatologiques, telles que la fibromyalgie, les capsulites rétractiles, les aponévrosites plantaires(86), l'arthrose, les tendinopathies, les syndromes canaux (canal carpien), les arthropathies microcristallines (goutte)(79), et leurs liens éventuels avec l'infection par le CHIKV, ainsi que des séquelles non rhumatologiques post-Chikungunya rapportées dans la littérature sur des durées de suivi plus courtes (alopécie, neuropathies, syndromes anxio-dépressifs...).

Le suivi à 15 ans de ces 307 patients permettra également de disposer d'une puissance statistique suffisante avec un recueil de données plus exhaustif. On pourra alors effectuer des analyses statistiques plus complètes (notamment pour l'identification de facteurs associés à la persistance des symptômes articulaires après 15 ans d'évolution).

Un autre projet d'étude est également en cours. Il s'agit d'étudier la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde à la Réunion, avant et après l'épidémie de Chikungunya. Pour estimer la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde, nous analyserons les données de l'Assurance Maladie (prévalence des demandes affections longue durée pour la PR, avant et après l'épidémie. Cela permettra d'étudier l'impact éventuel de l'infection sur le déclenchement de la PR.

### **Les forces et les limites de l'étude**

#### **Les forces**

Notre étude présente plusieurs forces :

-la taille de l'échantillon : 401 patients ont été inclus dans notre étude ; ce qui augmente la puissance de l'étude et permet l'extrapolation de nos résultats.

-le lieu : la Réunion, en effet, l'île a été très impactée par l'épidémie, car elle était naïve de toute infection à Chikungunya. Avec 300 000 patients infectés et une séroprévalence de 38%, la Réunion est un lieu privilégié pour étudier les conséquences du Chikungunya.

-la durée de recul de 15 ans qui est sans équivalent dans la littérature. Cela donne un argument supplémentaire pour asseoir nos conclusions sur les retombées à long terme de l'infection par le CHIKV.

Les durées de suivi dans la littérature sont en général plus courtes.

### **Les limites**

Le caractère rétrospectif de notre étude implique forcément l'existence de données manquantes ; ce qui oblige à analyser nos résultats avec prudence. En effet, les données manquantes ont pu masquer certaines associations potentiellement significatives (manque de puissance statistique pour certaines variables).

De plus, un biais de sélection est induit, du fait d'avoir uniquement choisi les patients atteints de PR suivis au CHU, car ces patients sont souvent les plus sévères. L'inclusion des patients de ville permettrait d'augmenter la puissance de l'étude et de mieux évaluer la prévalence du Chikungunya. Pour réellement évaluer l'impact du Chikungunya sur la PR il aurait fallu également inclure des patients Chikungunya non atteints de polyarthrite rhumatoïde.

### **CONCLUSION**

**Il s'agit de la première étude réalisée chez des patients PR (critères ACR/EULAR 2010) ayant pour objectif de mieux comprendre les liens entre polyarthrite rhumatoïde et Chikungunya avec un recul relativement important : 15 ans après l'épidémie réunionnaise du Chikungunya en 2005-2006.**

**Quinze ans après, les patients PR CHIKV+ avaient moins d'anticorps, moins de traitements de fond que les patients PR CHIKV-.**

**Notre étude a montré que, en moyenne, les symptômes articulaires apparaissent environ 3 ans après l'infection par le CHIKV (apparition concomitante chez seulement 10 patients, qui représentent potentiellement les seules PR post-Chikungunya retrouvées dans notre étude). Il serait donc intéressant d'étudier de façon plus exhaustive le sous-groupe de patients avec apparition simultanée de PR et Chikungunya**

**Les dérèglements dysimmunitaires post-infections virales représentent un enjeu de santé publique important, de même que les rhumatismes post-Chikungunya.**

**L'hypothèse selon laquelle les rhumatismes post-Chikungunya obéissent à des mécanismes anti-CCP indépendants semble être vérifiée ici (moins d'anti-CCP chez les PR CHIKV+).**

**Enfin, les nouvelles études en cours à la Réunion permettront de mieux caractériser et de mieux comprendre le phénotype et l'histoire naturelle des rhumatismes post-Chikungunya.**

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1427-30.
2. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2006;1069:212-22.
3. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum.* nov 2013;65(11):2773-82.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* sept 2010;376(9746):1094-108.
5. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care Clin Off Pract.* juin 2018;45(2):237-55.
6. Hill JA, Bell DA, Brintnell W, Yue D, Wehrli B, Jevnikar AM, et al. Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J Exp Med.* 14 avr 2008;205(4):967-79.
7. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):70-81.
8. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* sept 2003;62(9):835-41.
9. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1316-22.
10. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2014;10(12):740-51.
11. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol.* nov 2011;38(11):998-1006.
12. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Clin Med.* 26 août 2019;8(9).
13. Scrivo R, Di Franco M, Spadaro A, Valesini G. The Immunology of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 1 juin 2007;1108(1):312-22.
14. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 8 déc 2011;365(23):2205-19.
15. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis.* 1 août 1976;35(4):361-4.

16. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 1 déc 2011;84(11):1245-52.
17. Daïen CI, Fesler P. La polyarthrite rhumatoïde : une maladie cardiovasculaire ? *Ann Cardiol Angéiologie*. avr 2012;61(2):111-7.
18. Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeferbeke T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. août 2008;26(4):673-9.
19. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. juill 2006;54(7):2061-8.
20. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 5 juin 2007;146(11):797-808.
21. Urban A, Danis P. Which serum test is better for confirming suspected rheumatoid arthritis (RA) in an adult: rheumatoid factor (RF) or anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA)? *Evid-Based Pract*. févr 2014;17(2):1-2.
22. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2013;72(6):804-14.
23. Scheel AK, Hermann K-GA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. mai 2006;65(5):595-600.
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 1 sept 2010;69(9):1580-8.
25. Le Loët X, Nicolau J, Boumier P, Daragon A, Mejjad O, Pouplin S, et al. Validation of the 2010-ACR/EULAR -classification criteria using newly EULAR-defined erosion for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VErA) cohort. *Joint Bone Spine*. janv 2015;82(1):38-41.
26. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 20 déc 2018;70(4):212-24.
27. Fleming A, Dodman S, Crown JM, Corbett M. Extra-articular features in early rheumatoid disease. *BMJ*. 22 mai 1976;1(6020):1241-3.
28. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. févr 2021;20(2):102735.
29. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. janv 2019;86(1):8-24.
30. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. juill 2014;81(4):303-12.
31. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological

- disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* mars 2014;73(3):492-509.
32. Futó G, Somogyi A, Szekanecz Z. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* mai 2014;33(5):623-9.
  33. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* mars 2011;63(3):573-86.
  34. Rougeron V, Sam I-C, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol.* mars 2015;64:144-52.
  35. Amaral JK, Taylor PC, Teixeira MM, Morrison TE “Tem”, Schoen RT. The Clinical Features, Pathogenesis and Methotrexate Therapy of Chronic Chikungunya Arthritis. *Viruses.* 2019;11:289.
  36. Fox JM, Diamond MS. Immune-mediated protection and pathogenesis of chikungunya virus. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 déc 2016;197(11):4210-8.
  37. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis.* 1 mai 2017;58:69-76.
  38. Powers AM. Vaccine and Therapeutic Options To Control Chikungunya Virus. *Clin Microbiol Rev.* Dec 2017; 13;31(1):e00104-16.
  39. Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Chikungunya Fever. Rheumatic Manifestations of an Emerging Disease in Europe. *Reumatol Clínica Engl Ed.* mai 2015;11(3):161-4.
  40. Thiberville S-D, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* sept 2013;99(3):345-70.
  41. Ganesan VK, Duan B, Reid SP. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses.* Dec 2017; 1;9(12):368.
  42. PIALOUX G, GAÜZÈRE B-A, JAURÉGUIBERRY S, STROBEL M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis.* mai 2007;7(5):319-27.
  43. Huits R, De Kort J, Van Den Berg R, Chong L, Tsoumanis A, Eggermont K, et al. Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. *PLoS ONE.* Apr 2018; 30;13(4):e0196630.
  44. Langsjoen RM, Rubinstein RJ, Kautz TF, Auguste AJ, Erasmus JH, Kiaty-Figueroa L, et al. Molecular Virologic and Clinical Characteristics of a Chikungunya Fever Outbreak in La Romana, Dominican Republic, 2014. *PLoS Negl Trop Dis.* Dec 2016. 28;10(12):e0005189.
  45. Suhrbier A. Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2019;15(10):597-611.
  46. da Cunha RV, Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* août 2017;112(8):523-31.
  47. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M-C, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. *Nat Rev Rheumatol.* juill 2012;8(7):420-9.

48. Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Review: Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis Rheumatol.* avr 2018;70(4):484-95.
49. Goupil BA, Mores CN. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. *Open Rheumatol J.* 30 nov 2016;10:129-40.
50. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect.* 1 juill 2015;45(7):243-63.
51. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis.* 28 juill 2008;8:99.
52. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. *Clin Infect Dis.* 15 août 2008;47(4):469-75.
53. Bouquillard É, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine.* 1 déc 2009;76(6):654-7.
54. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the reunion island outbreak in 2005–2006\*: *Crit Care Med.* sept 2008;36(9):2536-41.
55. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS One.* 14 nov 2007;2(11):e1168.
56. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest.* 127(3):737-49.
57. Nakaya HI, Gardner J, Poo Y-S, Major L, Pulendran B, Suhrbier A. Gene profiling of Chikungunya virus arthritis in a mouse model reveals significant overlap with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3553-63.
58. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet Lond Engl.* 18 févr 2012;379(9816):662-71.
59. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DJ, Merits A, Schnettler E, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis.* avr 2017;17(4):e107-17.
60. Sissoko D, Moendandze A, Malvy D, Giry C, Ezzedine K, Solet JL, et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: A Population-Based Survey. *Ratner AJ, éditeur. PLoS ONE.* 26 août 2008;3(8):e3066.
61. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandzé A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. *Trop Med Int Health.* Mai 2010;15(5):600-7.
62. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-Epidemic Chikungunya Disease on Reunion Island: Course of Rheumatic Manifestations and Associated Factors over a 15-Month Period. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(3):e389.
63. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet.* 1 déc 2007;370(9602):1840-6.

64. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. *J Infect.* août 2012;65(2):165-72.
65. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge J-M, Souarès Y, Failloux A-B, et al. Chikungunya Virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis.* mai 2011;17(5):910-3.
66. Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gomez W, Merlano-Espinosa M, Simone-Kleber L. Post-chikungunya chronic arthralgia: a first retrospective follow-up study of 39 cases in Colombia. *Clin Rheumatol.* 1 mars 2016;35(3):831-2.
67. Rodríguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gómez J, Hurtado-Hurtado N, Yepes-Echeverri MC, García-Loaiza CJ, et al. Post-chikungunya chronic arthralgia: Results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis.* 1 janv 2016;14(1):58-9.
68. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramírez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Res.* 2016; 5: 360.
69. Gérardin P, Freitas ARR, Sissoko D. Seroprevalence of Chikungunya Virus after Its Emergence in Brazil. *Emerg Infect Dis.* sept 2018;24(9):1773.
70. Amdekar S, Parashar D, Alagarasu K. Chikungunya Virus-Induced Arthritis: Role of Host and Viral Factors in the Pathogenesis. *Viral Immunol.* déc 2017;30(10):691-702.
71. Grivard P, Le Roux K, Laurent P, Fianu A, Perrau J, Gigan J, et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol Biol.* 1 déc 2007;55(10):490-4.
72. Chow A, Her Z, Ong EKS, Chen J, Dimatatac F, Kwek DJC, et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. *J Infect Dis.* 15 janv 2011;203(2):149-57.
73. Ng LFP, Chow A, Sun Y-J, Kwek DJC, Lim P-L, Dimatatac F, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. *Unutmaz D, éditeur. PLoS ONE.* 21 janv 2009;4(1):e4261.
74. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis.* Mar 2012; 6(3): e1446.
75. Noret M, Herrero L, Rulli N, Rolph M, Smith PN, Li RW, et al. Interleukin 6, RANKL, and Osteoprotegerin Expression by Chikungunya Virus-Infected Human Osteoblasts. *J Infect Dis.* 1 août 2012;206(3):455-7.
76. Kennedy Amaral Pereira J, Schoen RT. Management of chikungunya arthritis. *Clin Rheumatol.* oct 2017;36(10):2179-86.
77. Arroyo-Ávila M, Vilá LM. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. *P R Health Sci J.* juin 2015;34(2):71-7.
78. Arroyo-Ávila M, Cabán A, García-Rivera EJ, Irizarry-Pérez M, Torres H, Gorbea H, et al. Clinical Manifestations Associated with Peripheral Joint Involvement in Patients with Acute Chikungunya Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 5 avr 2017;96(4):916-21.
79. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 11 mars 2015;9(3):e0003603.

80. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 20-21 May 2015. *Releve Epidemiol Hebd.* 14 août 2015;90(33):410-4.
81. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* avr 2009;137(4):534-41.
82. Bonifay T, Prince C, Neyra C, Demar M, Rousset D, Kallel H, et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207406.
83. Crosby L, Perreau C, Madeux B, Cossic J, Armand C, Herrmann-Storke C, et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* juill 2016;48:78-80.
84. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. *PLOS Med.* 18 mars 2008;5(3):e60.
85. Amaral JK, Bilborrow JB, Schoen RT. Brief report: the disability of chronic chikungunya arthritis. *Clin Rheumatol.* juill 2019;38(7):2011-4.
86. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(12):1849-58.
87. Paixão ES, Rodrigues LC, Costa M da CN, Itaparica M, Barreto F, Gérardin P, et al. Chikungunya chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 juill 2018;112(7):301-16.
88. Edington F, Varjão D, Melo P. Incidence of articular pain and arthritis after chikungunya fever in the Americas: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 1 déc 2018;85(6):669-78.
89. Couzigou B, Criquet-Hayot A, Javelle E, Tignac S, Mota E, Rigaud F, et al. Occurrence of Chronic Stage Chikungunya in the General Population of Martinique during the First 2014 Epidemic: A Prospective Epidemiological Study. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2018;99(1):182-90.
90. Chang AY, Encinales L, Porrás A, Pachecho N, Reid P, Martins KAO, et al. Frequency of Chronic Joint Pain following Chikungunya Infection: A Colombian Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2018;70(4):578-84.
91. Bertolotti A, Thioune M, Abel S, Belrose G, Calmont I, Césaire R, et al. Prevalence of chronic chikungunya and associated risks factors in the French West Indies (La Martinique): A prospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* Mar 2020; 14(3): e0007327.
92. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J.* 1 août 2013;89(1054):440-7.
93. Bonifay T, Lienne J-F, Bagoée C, Santa F, Vesin G, Walter G, et al. Prevalence and risk factors of post chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders: a prospective follow-up study in French Guiana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 nov 2018;37(11):2159-64.
94. Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, et al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Joint Bone Spine.* mars 2018;85(2):207-10.

95. Feldstein LR, Rowhani-Rahbar A, Staples JE, Weaver MR, Halloran ME, Ellis EM. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus Outbreak, US Virgin Islands, December 2014–February 2016. *Emerg Infect Dis.* avr 2017;23(4):673-6.
96. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juin 2010;104(6):392-9.
97. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study: Postepidemic Chikungunya arthropathy. *Int J Clin Pract.* déc 2011;65(12):1306-12.
98. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect.* mai 2012;140(5):842-50.
99. Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S, et al. Brief Report: Management of Chronic Post-Chikungunya Rheumatic Disease: The Martinican Experience. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2817-24.
100. Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther.* 9 janv 2013;15(1):R9.
101. Guillot X, Ribera A, Gasque P. Chikungunya-Induced Arthritis in Reunion Island: A Long-Term Observational Follow-Up Study Showing Frequently Persistent Joint Symptoms, Some Cases of Persistent Chikungunya Immunoglobulin M Positivity, and No Anticyclic Citrullinated Peptide Seroconversion After 13 Years. *J Infect Dis.* 13 oct 2020;222(10):1740-4.
102. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Marimoutou C, Simon F. Clinical spectrum of post-chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders and use of disease-modifying antirheumatic drugs to treat the chronic inflammatory entities: 6-year experience from Reunion Island. *BMC Infect Dis.* mai 2014;14(S2):O20.
103. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* oct 1991;34(10):1218-27.
104. McCarthy MK, Morrison TE. Chronic chikungunya virus musculoskeletal disease: what are the underlying mechanisms? *Future Microbiol.* mars 2016;11:331-4.
105. Rodríguez-Morales AJ, Restrepo-Posada VM, Acevedo-Escalante N, Rodríguez-Muñoz ED, Valencia-Marín M, Castrillón-Spitia JD, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 12-month follow-up study of its chronic inflammatory rheumatism in La Virginia, Risaralda, Colombia. *Rheumatol Int.* 1 oct 2017;37(10):1757-8.
106. Amaral JK, Bilsborrow JB, Schoen RT. Chronic Chikungunya Arthritis and Rheumatoid Arthritis: What They Have in Common. *Am J Med.* 1 mars 2020;133(3):e91-7.
107. Gasque P, Couderc T, Lecuit M, Roques P, Ng LFP. Chikungunya Virus Pathogenesis and Immunity. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* avr 2015;15(4):241-9.
108. Hoarau J-J, Jaffar Bandjee M-C, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2010;184(10):5914-27.
109. Poo YS, Rudd PA, Gardner J, Wilson JAC, Larcher T, Colle M-A, et al. Multiple Immune Factors Are Involved in Controlling Acute and Chronic Chikungunya Virus Infection. *PLoS Negl Trop Dis.* Dec 2014; 8(12): e3354.

110. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest.* 1 mars 2010;120(3):894-906.
111. Chang AY, Martins KAO, Encinales L, Reid SP, Acuña M, Encinales C, et al. Chikungunya Arthritis Mechanisms in the Americas: A Cross-Sectional Analysis of Chikungunya Arthritis Patients Twenty-Two Months After Infection Demonstrating No Detectable Viral Persistence in Synovial Fluid. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2018;70(4):585-93.
112. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India.* févr 2011;59:83-6.
113. Heath CJ, Lowther J, Noël TP, Mark-George I, Boothroyd DB, Mitchell G, et al. The Identification of Risk Factors for Chronic Chikungunya Arthralgia in Grenada, West Indies: A Cross-Sectional Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* Jan 2018; 5(1): ofx234.
114. Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Trujillo-Hernández B, Guzmán-Esquivel J, Higareda-Almaraz E, Higareda-Almaraz MA, et al. Persistent Arthralgia and Related Risks Factors: A Cohort Study at 12 Months from Laboratory-Confirmed Chikungunya Infection. *Arch Med Res.* janv 2018;49(1):65-73.
115. Badawi A, Ryoo SG, Vasileva D, Yaghoubi S. Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* févr 2018;67:107-13.
116. de Moraes L, Cerqueira-Silva T, Nobrega V, Akrami K, Santos LA, Orge C, et al. A clinical scoring system to predict long-term arthralgia in Chikungunya disease: A cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* Jul 2020; 14(7): e0008467.
117. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JÁ. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. *Rev Médica Hosp Gen México.* juill 2018;81(3):146-53.
118. de Brito CAA, Freitas ARR, Said RF, Falcão MB, da Cunha RV, Siqueira AM, et al. Classification of chikungunya cases: a proposal. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020; 53: e20200529.
119. Chaaithanya IK, Muruganandam N, Sundaram SG, Kawalekar O, Sugunan AP, Manimunda SP, et al. Role of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Chronic Arthropathy in CHIKV Infection. *Viral Immunol.* 1 août 2011;24(4):265-71.
120. Miner JJ, Aw-Yeang H-X, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* mai 2015;67(5):1214-20.
121. Amaral JK, Bingham CO, Schoen RT. Successful Methotrexate Treatment of Chronic Chikungunya Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol.* avr 2020;26(3):119-24.
122. Pandya S. Methotrexate and hydroxychloroquine combination therapy in chronic chikungunya arthritis: a 16 week study. *Indian J Rheumatol.* 1 sept 2008;3(3):93-7.
123. Ravindran V, Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin Rheumatol.* 1 juin 2017;36(6):1335-40.
124. Miner JJ, Cook LE, Hong JP, Smith AM, Richner JM, Shimak RM, et al. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. *Sci Transl Med.* 1 févr 2017;9(375).

125. Sales GMPG, Barbosa ICP, Canejo Neta LMS, Melo PL de, Leitão R de A, Melo HM de A, et al. Treatment of chikungunya chronic arthritis: A systematic review. *Rev Assoc Médica Bras.* janv 2018;64(1):63-70.
126. Tharmarajah K, Mahalingam S, Zaid A. Chikungunya: vaccines and therapeutics. *F1000Research.* 8 déc 2017;6:2114.
127. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin Microbiol Infect.* 1 juill 2015;21(7):688-93.
128. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin J-P, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. *Medicine (Baltimore).* juill 2012;91(4):212-9.
129. van Aalst M, Nelen CM, Goorhuis A, Stijnis C, Grobusch MP. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 1 janv 2017;15:8-22.
130. Schilte C, Staikowsky F, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2137.
131. Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE, Jimenez-Canizales CE, Castañeda-Hernández DM, Rodríguez-Morales AJ. Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 déc 2015;109(12):793-802.
132. Feldstein LR, Ellis EM, Rowhani-Rahbar A, Hennessey MJ, Staples JE, Halloran ME, et al. Estimating the cost of illness and burden of disease associated with the 2014–2015 chikungunya outbreak in the U.S. Virgin Islands. *Maheu-Giroux M, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 19 juill 2019;13(7):e0007563.
133. Soumahoro M-K, Boelle P-Y, Gaüzere B-A, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. The Chikungunya Epidemic on La Réunion Island in 2005–2006: A Cost-of-Illness Study. *PLoS Negl Trop Dis.* Jun 2011; 5(6): e1197.
134. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 28 juill 1979;56(4):130-2.
135. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2921-2.
136. Thiberville S-D, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *Tesh RB, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 17 janv 2013;7(1):e2004.
137. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Aufran B, Tolou H, Receveur M-C, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis.* 10 déc 2009;9:200.
138. Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect.* nov 2020;26(11):1448-9.
139. Osikomaiya B, Erinoso O, Wright KO, Odusola AO, Thomas B, Adeyemi O, et al. « Long COVID »: persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. *BMC Infect Dis.* 25 mars 2021;21(1):304.
140. Miglis MG, Goodman BP, Chémali KR, Stiles L. Re: 'Post-COVID-19 chronic symptoms' by Davido et al. *Clin Microbiol Infect.* mars 2021;27(3):494.

# ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

**Titre : Polyarthrite Rhumatoïde avec ou sans antécédent d'infection à Chikungunya à la Réunion : ETUDE PRASANCHIK**

**Introduction.** Les rhumatismes inflammatoires sont une complication fréquente de l'infection chronique au virus du Chikungunya (CHIKV). Les tableaux de polyarthrite rhumatoïde (PR)-like sont fréquents. Peu de données expliquent les liens entre PR et rhumatismes post-Chikungunya.

**Objectifs.** Comparer les patients atteints de PR avec (CHIKV+) ou sans (CHIKV-) antécédent de Chikungunya et la sérologie positive versus symptomatologie évocatrice dans le contexte épidémique. Étudier l'imputabilité du Chikungunya dans le déclenchement de la PR.

**Matériel et méthodes.** Inclusion rétrospective des patients suivis au CHU Nord ou Sud atteints de PR de janvier 2017 à décembre 2020. L'antécédent de Chikungunya était confirmé biologiquement ou basé sur la symptomatologie évocatrice.

**Résultats.** Inclusion de 401 patients, 56 étaient CHIKV+ et 345 étaient CHIKV-. La sérologie était positive chez 31/56 patients, 25/56 avaient des symptômes évocateurs. La PR apparaissait 39,27 mois après l'infection. Dans le groupe CHIKV+, 53,57% avaient des anticorps anti-CCP contre 54,2% dans le groupe CHIKV-. En analyse univariée, les patients du groupe CHIKV+ avaient moins d'anti-CCP (OR 0,42 [0,21 - 0,84] - p=0,011). En analyse multivariée, les patients du groupe CHIKV+ étaient moins sous biothérapie (OR 0,48 [0,34 ; 0,67] – p=0,028) et DMARDs (OR 0,58 [0,42 ; 0,8] - p=0,09).

**Conclusion.** Quinze après l'infection à CHIKV, les patients PR du groupe CHIKV+ ont moins d'anticorps et moins de traitement de fond que les patients PR du groupe CHIKV-. Les rhumatismes post-Chikungunya obéissent à un mécanisme indépendant des anti-CCP.

**Mots Clés :** Chikungunya, Polyarthrite Rhumatoïde, Anticorps anti CCP, Rhumatisme Chronique, Île de La Réunion

---

**Title: Rheumatoid arthritis with or without a history of Chikungunya infection in Réunion Island: PRASANCHIK STUDY**

**Introduction.** Inflammatory rheumatism is a frequent complication of chronic Chikungunya virus (CHIKV) infection. They are dominated by rheumatoid arthritis (RA)-like pictures. There are few data to explain the relationship between rheumatoid arthritis and post-chikungunya rheumatism.

**Objectives.** To compare the phenotype of RA patients with (CHIKV+) or without (CHIKV-) history of chikungunya and the positive serology versus suggestive symptomatology in the epidemic context and to study the imputability of chikungunya in the onset of RA

**Material and methods.** Retrospective inclusion of all patients followed at the North or South UHC with RA from January 2017 to December 2020. History of chikungunya was either biologically confirmed or based on suggestive symptomatology.

**Results.** Inclusion of 401 patients, 56 were CHIKV+ and 345 were CHIKV-. The serology was positive in 31/56 patients, 25/56 had suggestive symptoms. RA occurred 39.27 months after infection. In the CHIKV+ group, 53.57% had anti-CCP antibodies and 54.2% in the CHIKV- group. In univariate analysis, patients in the CHIKV+ group were less frequently anti-CCP positive (OR 0.42 [0.21 - 0.84] - p=0.011). In multivariate analysis, patients in the CHIKV+ group were less frequently under biologics (OR 0.48 [0.34; 0.67] - p=0.028) and DMARDs (OR 0.58 [0.42; 0.8] - p=0.09).

**Conclusion.** Fifteen years after CHIKV infection, RA patients in the CHIKV+ group showed less frequent auto-antibody positivity and immunosuppressive therapy than RA patients in the CHIKV- group. Post-Chikungunya rheumatism seem to be anti-CCP-independent.

**Keywords:** Chikungunya, Rheumatoid Arthritis, Anti-CCP antibodies, Chronic Rheumatism, Reunion Island