

**PRISE EN CHARGE SPECIALISÉE DE MANIFESTATIONS
RHUMATISMALES CHRONIQUES POST-CHIKUNGUNYA :
Étude rétrospective de 159 cas, Saint-Denis de la Réunion, 2006-2012**

T H È S E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

Le 22 Mai 2014

Par Madame Émilie JAVELLE

Née le 11 décembre 1985 à Thionville (57)

*Interne des Hôpitaux des Armées
Élève de l'École du Val-de-Grâce, Paris
Ancienne Élève de l'École du Service de Santé des Armées, Lyon*

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FRANCES Yves	Président
Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	Assesseur
Monsieur le Professeur BROUQUI Philippe	Assesseur
Monsieur le Professeur agrégé des Armées SIMON Fabrice	Directeur
Madame le Docteur DEMOUX Anne-Laurence	Assesseur

L'UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

Président : Yvon BERLAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Études : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * pour le Département Professionnel Continu : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Christian BRUNET

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Gilles BOUVENOT et Pierre-Édouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Gérard SEBAHOUN
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Stéphane BERDAH
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * DPC Spécialités Médicales : Gilbert HABIB
- * DPC Spécialités Chirurgicales : Jean-Luc JOUVE
- * DPC Médecine Générale : Yves FRANCES
- * DPC Paramédicaux : Catherine METZLER/GUILLEMAIN
- * Personnel BIATSS : Emmanuelle CHARAFFE-JAUFFRET
- * Étudiants : Lola LOUSSERT

Chef des services généraux :

- * Pascale SOLO

Chefs de service :

- * Communication : Ghislaine HANCY
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Scolarité Pédagogique : Christine GAUTHIER
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Intérieur : Joëlle FRAVEGA

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GOUDARD Alain	MM	RUF Henri
	ALDIGHERI René		GOUIN François		SAHEL José
	ALLIEZ Bernard		GRIMAUD Charles		SALAMON Georges
	AQUARON Robert		GRISOLI François		SALDUCCI Jacques
	ARGEME Maxime		GROULIER Pierre		SAN MARCO Jean-Louis
	ASSADOURIAN Robert		HADIDA/SAYAG Jacqueline		SANKALE Marc
	BAILLE Yves		HASSOUN Jacques		SARACCO Jacques
	BARDOT André		HEIM Marc		SARLES Henry
	BERARD Pierre		HOUEL Jean		SARLES Jean-Claude
	BERGOIN Maurice		HUGUET Jean-François		SCHIANO Alain
	BERNARD Dominique		JAQUET Philippe		SCOTTO Jean-Claude
	BERNARD Pierre-Marie		JOUE Paulette		SEITE Raymond
	BERTRAND Edmond		JUHAN Claude		SERRATRICE Georges
	BISSET Jean-Pierre		JUIN Pierre		SOULAYROL René
	BLANC Bernard		KAPHAN Gérard		STAHL André
	BONERANDI Jean-Jacques		KASBARIAN Michel		TAMALET Jacques
	BONNEAU Henri		KHALIL Richard		TOURNIGAND Pierre
	BONNOIT Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre		TRIFAUD André
	BORY Michel		LACHARD Jean		UNAL Daniel
	BOURGEADE Augustin		LAFFARGUE Pierre		VAGUE Philippe
	BOUTIN Christian		LEVY Samuel		VAGUE/JUHAN Irène
	BOUVENOT Gilles		LOUCHET Edmond		VANUXEM Paul
	BOUYALA Jean-Marie		LOUIS René		VERVLOET Daniel
	BREMOND Georges		LUCIANI Jean-Marie		VIGOUROUX Robert
	BRICOT René		MAGNAN Jacques		SARLES Henry
	BUREAU Henri		MALLAN- MANCINI Josette		SARLES Jean-Claude
	CAMBOULIVES Jean		MALMEJAC Claude		SCOTTO Jean-Claude
	CANNONI Maurice		MATTEI Jean François		SEITE Raymond
	CARCASSONNE Yves		MERCIER Claude		SERRATRICE Georges
	CARTOUZOU Guy		METGE Paul		SOULAYROL René
	CHAMLIAN Albert		MICHOTÉY Georges		STAHL André
	CHARREL Michel		MILLET Yves		TAMALET Jacques
	CHOUX Maurice		MIRANDA François		TOURNIGAND Pierre
	CIANFARANI François		MONFORT Gérard		TRIFAUD André
	CLEMENT Robert		MONGES André		UNAL Daniel
	CODACCIONI Jean-Louis		MONGIN Maurice		VAGUE Philippe
	COMBALBERT André		MONTIES Jean-Raoul		VAGUE/JUHAN Irène
	CORRIOL Jacques		NICOLI René		VANUXEM Paul
	COTTE Gérard		NOIRCLERC Michel		VERVLOET Daniel
	DALMAS Henri		OLMER Michel		VIGOUROUX Robert
	DESANTI Etienne		OREHEK Jean		
	DEVIN Robert		PAPY Jean-Jacques		
	DJIANE Pierre		PAULIN Raymond		
	DONNET Vincent		PELLET William		
	DUCASSOU Jacques		PELOUX Yves		
	DUFOUR Henri		PENAUD Antony		
	DUFOUR Michel		PENE Pierre		
	FARISSE Jacques		PERRIMOND Henri		
	FARNARIER Georges		PIANA Lucien		
	FAVRE Roger		PICAUD Robert		
	FIECHI Marius		PIGNOL Fernand		
	FIGARELLA Jacques		POGGI Louis		
	FRANCOIS Georges		PONCET Michel		
	GABRIEL Bernard		POYEN Danièle		
	GALINIER Louis		PRIVAT Yvan		
	GALLAIS Hervé		QUILICHINI Francis		
	GARCIN Michel		RANQUE Jacques		
	GASCARD Emile		RANQUE Philippe		
	GAUTHIER André		REBOUD Eugène		
	GERARD Raymond		RICHAUD Christian		
	GEROLAMI-SANTANDREA André		ROCHAT Hervé		
	GIUDICELLI Roger		ROHNER Jean-Jacques		
	GIUDICELLI Sébastien		ROUX Hubert		

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967 MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)	1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1974 MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)	1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGENDORFER (U.S.A.)
1975 MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)	1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1976 MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)	1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1977 MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)	1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1978 M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)	1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1980 MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)	1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1981 MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)	1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
1982 M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)	2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
1985 MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)	2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
1986 MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)	2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
1987 M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)	2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
1988 MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)	2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
1989 M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)	2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
		2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
		2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2007

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
------------------	-------------	------------

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2013
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2014
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2014
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2014

2012

M. le Professeur	AUBANIAN Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI Aubert	CHAUMOITRE Kathia	GRILLO Jean-Marie
ALBANESE Jacques	CHAUVEL Patrick	GRIMAUD Jean-Charles
ALESSANDRINI Pierre	CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	CLAVERIE Jean-Michel	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ARGENSON Jean-Noël	CONRATH John	GUYE Maxime
ASTOUL Philippe	<i>CONTE-DEVOLX Bernard Surnombre</i>	GUYOT Laurent
ATTARIAN Shahram	COSTELLO Régis	GUYSS Jean-Michel
AUFFRAY Jean-Pierre	<i>COULANGE Christian Surnombre</i>	HABIB Gilbert
AUQUIER Pascal	COWEN Didier	HARDWIGSEN Jean
AUTILLO/TOUATI Amapola	CRAVELLO Ludovic	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HEIM Marc
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARDOT Jacques	D'ERCOLE Claude	JAMMES Yves
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOLIVET/BADIER Monique
BARLIER-SETTI Anne	DE LAGAUSIE Pascal	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	<i>DE MICCO Philippe Surnombre</i>	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert	DELARQUE Alain	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DELPERO Jean-Robert	KREITMANN Bernard
BASTIDE Cyrille	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BENSOUSSAN Laurent	DESSEIN Alain	LANCON Christophe
BERBIS Philippe	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERDAH Stéphane	DEVRED Philippe	LAUGIER René
BERLAND Yvon	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Louis	DODDOLI Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DRANCOURT Michel	LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	DUFFAUD Florence	LEGRE Régis
BLADOU Franck	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEONETTI Georges
<i>BLANC Jean-Louis Surnombre</i>	DUSSOL Bertrand	LEPIDI Hubert
BLIN Olivier	ENJALBERT Alain	LEVY Nicolas
BOLLINI Gérard	FAUGERE Gérard	MACE Loïc
BONGRAND Pierre	FELICIAN Olivier	<i>MAGALON Guy Surnombre</i>
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MAGNAN Pierre-Edouard
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MARANINCHI Dominique
BOTTA Alain	FONTES Michel	MARTIN Claude
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FOURNIER Pierre-Edouard	MEGE Jean-Louis
BOUBLI Léon	FRAISSE Alain	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	FRANCES Yves	METELLUS Philippe
BROUQUI Philippe	<i>FUENTES Pierre Surnombre</i>	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	FUENTES Stéphane	MICHEL Gérard
BRUE Thierry	GABERT Jean	MICHELET Pierre
BRUNET Christian	GAINNIER Marc	MONCLA Anne
BRUNET Philippe	GAMERRE Marc	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GARCIA Stéphane	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	<i>GARNIER Jean-Marc Surnombre</i>	MOUTARDIER Vincent
<i>CAU Pierre Surnombre</i>	GENTILE Stéphanie	MUNDLER Olivier
CECCALDI Mathieu	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CHABOT Jean-Michel	GEROLAMI/SANTANDREA René	<i>NAZARLAN Serge Surnombre</i>
CHAGNAUD Christophe	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIORGIO Roch	NICCOLI/SIRE Patricia
CHAMPSAUR Pierre	GIOVANNI Antoine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHANEZ Pascal	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OREHEK Jean
CHARREL Rémi	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHIARONI Jacques	GORINCOUR Guillaume	PAGANELLI Franck
CHARPIN Denis	GRANEL/REY Brigitte	PANUEL Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROCHE Pierre-Hugues	TARANGER Colette
PAROLA Philippe	ROCH Antoine	THIRION Xavier
PAUT Olivier	ROCHWERGER Richard	THOMAS Pascal
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Dominique	THOMASSIN Jean-Marc
PELLETIER Jean	ROSSI Pascal	THUNY Franck
PETIT Philippe	ROUDIER Jean	TRIGLIA Jean-Michel
PHAM Thao	SALAS Sébastien	TROPIANO Patrick
PIARROUX Renaud	SAMBUC Roland	TSIMARATOS Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES Jacques	VACHER-COPONAT Henri
PIQUET Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VALERO René
PIRRO Nicolas	SASTRE Bernard	VEY Norbert
POINSO François	SCAVARDA Didier	<i>VIALETES Bernard Surnombre</i>
<i>POITOUT Dominique Surnombre</i>	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
POUGET Jean	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VILLANI Patrick
RAOULT Didier	<i>SERMENT Gérard Surnombre</i>	VITON Jean-Michel
REGIS Jean	SERRATRICE Jacques	VIEHWEGGER Heide Elke
REYNAUD/GAUBERT Martine	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
REYNAUD Rachel	SIMEONI Umberto	<i>WEILLER Pierre-Jean Surnombre</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RIDINGS Bernard	STEIN Andréas	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon
DUMOND-HUSSON Monique

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent	DEL VOLGO/GORI Marie-José	MICALLEF/ROLL Joëlle
ANDRAC/MEYER Lucile	DELLIAUX Stéphane	MICHEL Fabrice
ANDRE Nicolas	DESPLAT/JEGO Sophie	NGUYEN PHONG Karine
ATLAN Catherine	DEVEZE Arnaud	NINOVE Laetitia
AUDOIN Bertrand	DUFOUR Jean-Charles	OUAISSI Medhi
BACCINI Véronique	FARAUT Françoise	PAULMYER/LACROIX Odile
BALIQUE Hubert	FAUGERE Bernard	PERRIN Jeanne
BANDINI/MOULY Annick	FENOLLAR Florence	PLANELLIS Richard
BARTHELEMY Pierre	FOBY/FRANCK Jacqueline	POMMIER Gilbert
BARTOLI Christophe	FRERE Corinne	RANCHIN/MONGES Geneviève
BECHIS Guy	GASTALDI Marguerite	RANQUE Stéphane
BEGE Thierry	GAUDART Jean	REY Marc
BELLIARD Sophie	GAUDY/MARQUESTE Caroline	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GAVARET Martine	ROBERT Philippe
BERNARD Rafaëlle	GELSI/BOYER Véronique	ROLL Patrice
BLONDEL Benjamin	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI/MINODIER Irène
BONELLO Laurent	GOURIET Frédérique	SARLON BARTOLI Gabrielle
BOUCRAUT Joseph	GREILLIER Laurent	SAVEANU Alexandru
BOULAMERY/VELLY Audrey	GUIDON Catherine	SOULA Gérard
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TAIEB David
BREGEON Fabienne	JOURDE CHICHE Noémie	TEXTORIS Julien
BUFFAT Christophe	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	LABIT/BOUVIER Corinne	TOGA Isabelle
CAMILLERI Serge	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CARRON Romain	LAGIER Jean-Christophe	TROUSSE Delphine
CASTINETTI Frédéric	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VALLI Marc
CHAUDET Hervé	LE CORROLLER Thomas	VELLY Lionel
CHICHEPORTICHE Colette	LE HUCHER-MICHEL Marie-Pascale	VELY Frédéric
COURBIERE Blandine	LEJEUNE Pierre-Jean	VION-DURY Jean
COZE Carole	LEVY/MOZZICONACCI Annie	VITTON Véronique
CUISSET Thomas	MANCINI Julien	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MARGOTAT Alain	
DAHAN ALCARAZ Laetitia	MARY Charles	
DALES Jean-Philippe	MATONTI Frédéric	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	METZLER/GUILLEMAIN Catherine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

BARBARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoit	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
BERLAND/BENHAÏM Caroline	DUBOIS Christophe	POGGI Marjorie
BERAUD/JUVEN Evelyne	GIOCANTI Dominique	RUEL Jérôme
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	LEROUX/MASSACRIER Annick	STEINBERG Jean-Guillaume
BOYER Sylvie	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
DEGIOANNI/SALLE Anna	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
CHEVALLIER Pierre-François
GENTILE Gaëtan
RAKOTO Jean-Claude

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

ALTAVILLA Annagrazia
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
BRUNET Christian (PU-PH) CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) NAZARIAN Serge (PU-PH) <i>Sumombre</i> PIRRO Nicolas (PU-PH)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
LE CORROLLER Thomas (MCU-PH) THOLLON Lionel (MCF) (60ème section Service Pr BRUNET C.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501 CHARREL Rémi (PU PH) <i>DE MICCO Philippe (PU-PH) Sumombre</i> DRANCOURT Michel (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH) FENOLLAR Florence (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203 CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) TARANGER Colette (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH) ANDRAC/MEYER Lucile (MCU-PH) DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) RANCHIN/MONGES Geneviève (MCU-PH)	CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801 ALBANESE Jacques (PU-PH) AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) PAUT Olivier (PU-PH) GUIDON Catherine (MCU-PH) MICHEL Fabrice (MCU-PH) VELLY Lionel (MCU-PH)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401 BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH) BECHIS Guy (MCU-PH) BUFFAT Christophe (MCU-PH) LEJEUNE Pierre-Jean (MCU-PH) MARGOTAT Alain (MCU-PH) PLANELLS Richard (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)
ANGLAIS 11 BRANDENBURGER Chantal (PRCE) BURKHART Gary (PAST)	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403 AUTILLO/TOUATI Amapola (PU-PH) <i>CAU Pierre (PU-PH) Sumombre</i> FONTES Michel (PU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH) ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH) ROLL Patrice (MCU-PH) DUBOIS Christophe (MCF) (65ème section) LEROUX/MASSACRIER Annick (MCF) (69ème section)
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405 METZLER/GUILLEMAIN Catherine (MCU-PH) PERRIN Jeanne (MCU-PH)	

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 TAIEB David (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRAISSE Alain (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

BONELLO Laurent (MCU PH)
 CUISSET Thomas (MCU-PH)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVIERIE Jean-Michel (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GAUDART Jean (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
 MANCINI Julien (MCU-PH)
 SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) (octobre)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH)
 SASTRE Bernard (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

OUAISSI Medhi (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
POITOUT Dominique (PU-PH) Sumombre
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

BLONDEL Benjamin (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH)
 BOLLINI Gérard (PU-PH)
 DE LAGUSIE Pascal (PU-PH)
 GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 MARANINCHI Dominique (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

BLANC Jean-Louis (PU-PH) Sumombre
 CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103 COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) FUENTES Pierre (PU-PH) <i>Sumombre</i> KREITMANN Bernard (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004 BARDOT Jacques (PU-PH) CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH) MAGALON Guy (PU-PH) <i>Sumombre</i> HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)
CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104 ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201 BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) BOTTA/FRIDLUND Danielle (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) LAUGIER René (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) DAHAN ALCARAZ Laetitia (MCU PH) VITTON Véronique (MCU-PH)
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE 4202 GRILLO Jean-Marie (PU-PH) ACHARD Vincent (MCU-PH) CHICHEPORTICHE Colette (MCU-PH) LEPIDI Hubert (MCU-PH) PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)	GENETIQUE 4704 BEROUD Christophe (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH) BERNARD Rafaëlle (MCU-PH) KRAHN Martin (MCU-PH) NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)
DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003 BERBIS Philippe (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)	ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404 BRUE Thierry (PU-PH) CONTE-DEVOLX Bernard (PU-PH) <i>sumombre</i> NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (MCU-PH)
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601 AUQUIER Pascal (PU-PH) CHABOT Jean-Michel (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) SAMBUC Roland (PU-PH) THIRION Xavier (PU-PH) BALIQUE Hubert (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403 AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETELLE Florence (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH) GAMERRE Marc (PU-PH) COURBIERE Blandine (MCU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

BONGRAND Pierre (PU-PH)
 KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 POMMIER Gilbert (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 TEXTORIS Julien (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section)
 BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 SERRATRICE Jacques (PU-PH)

WEILLER Pierre-Jean (PU-PH) *Sumombre*

DUMON-HUSSON Monique (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CHEVALLIER Pierre-François (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 GENTILE Gaëtan (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 RAKOTO Jean-Claude (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)

VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELS/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)
 GIOCANTI Dominique (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH)
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanie (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)
 VACHER-COPONAT Henri (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION 4404	NEUROCHIRURGIE 4902
DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH) <i>VIALETES Bernard (PU-PH) Sumombre</i> ATLAN Catherine (MCU-PH) BELIARD Sophie (MCU-PH) MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)	DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) METELLUS Philippe (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH) CARRON Romain (MCU PH)
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) NICOLI François (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) AUDOIN Bertrand (MCU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) MATONTI Frédéric (MCU-PH)	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
DESSI Patrick (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) THOMASSIN Jean-Marc (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY/VELLY Audrey (MCU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
DESSEIN Alain (PU-PH) <i>DUMON Henri (PU-PH) en surnombre</i> PIARROUX Renaud (PU-PH) FARAUT Françoise (MCU-PH) FAUGERE Bernard (MCU-PH) FOBY/FRANCK Jacqueline (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) ALTAVILLA Annagrazia (MCF Associé à mi-temps)

PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
BERNARD Jean-Louis (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) <i>GARNIER Jean-Marc (PU-PH) sumombre</i> GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) SIMEONI Umberto (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH) COZE Carole (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) JAMMES Yves (PU-PH) JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) BREGEON Fabienne (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) GAVARET Martine (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH) LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903	PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101
AZORIN Jean-Michel (PU-PH) BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)	ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) CHARPIN Denis (PU-PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH) GREILLIER Laurent (MCU PH)
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16	THERAPEUTIQUE . MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804
AGHABABIAN Valérie (PR)	AMBROSI Pierre (PU-PH) BARTOLIN Robert (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH) BANDINI/MOULY Annick (MCU-PH)
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302	UROLOGIE 5204
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) DEVRED Philippe (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)	BASTIDE Cyrille (PU-PH) <i>COULANGE Christian (PU-PH) Sumombre</i> KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH) <i>SERMENT Gérard (PU-PH) sumombre</i>
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802	
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAIZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)	
RHUMATOLOGIE 5001	
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)	

A L'ÉCOLE DU VAL DE GRACE

Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val de Grâce

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon argent

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'École du Val de Grâce

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes Académiques

A L'HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ALPHONSE LAVERAN

Monsieur le Médecin Général Inspecteur Dominique VALLET

Médecin-chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Monsieur le Médecin Chef des Services Michel PILARD

Coordinateur du comité pédagogique

Chef du service de psychiatrie

Consultant national pour la psychiatrie dans les Armées

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Monsieur le Médecin en Chef Fabrice SIMON

Chef du service de Pathologie Infectieuse et Tropicale

Consultant national pour les maladies infectieuses et tropicales dans les Armées

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon vermeil

AU JURY DE THESE

A Monsieur le Président du Jury

Monsieur le Professeur Yves FRANCES,

Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profonde gratitude
Pour nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Et pour la qualité de vos enseignements très agréablement acquis lors de notre passage dans votre
service de Médecine Interne.

Aux Membres du Jury

Monsieur le Professeur Jean Robert HARLE,

Votre présence parmi les membres du jury nous honore.
Recevez notre reconnaissance sincère pour la considération que vous portez à nos travaux et
projets dans le cadre du Service de Santé et pour faciliter leur concrétisation.

Monsieur le Professeur Philippe BROUQUI,

Acceptez nos vifs remerciements pour vos enseignements, votre indulgence qui a concouru à la
réalisation de ce travail et pour votre présence dans ce jury.
Soyez assuré de notre profond respect.

Madame le Docteur Anne Laurence DEMOUX

Vous nous faites l'honneur d'apporter vos compétences à la critique de ce travail.
Trouvez ici notre respectueuse considération et tous nos remerciements.

A MES MAITRES DE THÈSE

Monsieur le Médecin en Chef Fabrice SIMON,

Comme les mots ne suffisent pas !

Initiateur du projet, instigateur de ma passion pour le chikungunya,
Moteur de ma formation et de ma progression médico-militaire ici et partout ailleurs,
Sachez mon plus profond respect, toute ma reconnaissance et mon admiration.
Cette thèse est un exemple de notre force d'équipe et... « ce n'est que la première » !

Madame le Docteur Anne Ribera,

Vous m'avez ouvert grand la porte de votre cabinet et de votre maison.

Vous avez partagé votre expérience clinique du « CHIK »,

Et m'avez initiée à votre précieux savoir-faire rhumatologique.

Vous avez pris part à mon séjour inoubliable sur l'île de La Réunion,

Enrichissant en médecine et au-delà.

Pour tout cela je vous suis profondément redevable.

Vous comptez parmi les rencontres marquantes que je tiens à cœur de garder avec moi tout au long du chemin.

Madame le Médecin Principal Catherine MARIMOUTOU,

Votre disponibilité, votre expertise, vos conseils et votre bonne humeur sont un atout majeur pour les doctorants du Service de Santé, merci pour tout.

AUX ACTEURS DE MA RÉUSSITE

*A Monsieur Simon, mon Maître de cursus, mon Mentor.
Merci pour vos enseignements, votre passion du métier, votre humanité, et votre confiance.
Ma motivation ne fait que croître à vos côtés.
Bon rétablissement, Chef, recevez tous mes vœux de bonheur
Avec votre adorable famille Josiane, Nina, Lucie et Elsa.*

*A l'équipe réunionnaise
Anne Ribera
Bernard Alex et Noëlle Gaüzere
Laetitia Huiart et Cyril Ferdinandus
Isabelle Desgasne, Marie Christine Jaffar Bandjee, Philippe Gasque
La réa poly, le CHU Félix Guyon
Merci pour votre accueil chaleureux et le partage de votre savoir.
Vous avez contribué à ce travail et aux magnifiques souvenirs de mon séjour sur l'île Intense.*

*Aux rencontres qui ont marqué mon apprentissage clinique et tropicaliste
Jean Jacques Morand
Jean-Marie Milleliri
Philippe Kraemer
Hélène Savini-Mureau*

*A la PIT team pour son accueil et son ambiance de travail inégalable.
Un immense merci à Lorraine, Sarah et Christine qui assurent !
Mes amitiés à la dynamique Manuella Oliver.*

*A la CHIK team du CNR Arbovirus, IRBA, IMTSSA qui m'a permis de rencontrer et cultiver le virus !
Isabelle Lepare Goffart
Sebastien Emonet
Sebastien Plumet
Christelle Cotteaux Lautard
Nadège Brisbarre
Christine Prat
Et tous les Techs !
Le Pharo restera dans nos cœurs...*

*A l'ensemble du personnel de l'HIA Laveran, mon hôpital familial.
Au plaisir de le retrouver bientôt.*

AUX ACTEURS DE MA VIE

*À ceux sans qui rien n'aurait été possible,
Mes modèles de volonté, mon soutien sans faille,
Mes parents.*

*À Mon Dad,
Mon guide et mon ange gardien,
Je te dois tout et te dédie cette thèse.*

*Auprès de mon Arbre j'ai choisi ma spécialité, entre autres...
À mon éclairceuse sur le chemin de la vie,
Ma sœur au grand cœur, ma complice indissociable.*

*Au premier lien d'amitié qui a grandi avec moi,
La musique de mon enfance,
Ma Céline.*

*À Anne,
Que je n'ai plus quittée depuis notre franchissement de la barrière de l'ESSA
Ma Coth, ma confidente,
Un médecin que j'admire, une amie que je porte dans mon cœur.*

*À mes rencontres de paillasse devenus comparses de Speedy :
Chris, Nadège, Christine et Seb.*

*À mes compagnons des instants sportifs et au-delà :
Nicolas,
Xavier, MMMMMarsial,
Mon très cher Yab Manu,
Bendj, Amine, Doc Aurélie...*

À mes co-internes et particulièrement mes chères Bëa et Sophie.

*À Julien,
Notre rencontre était improbable.
Devenu indispensable à mon bonheur,
Tu me donnes envie d'aller encore plus loin à deux.
Reçois tout mon Amour et continuons cette belle aventure ensemble.*

Table des matières

I. INTRODUCTION	2
II. MATERIEL ET METHODE.....	5
1. Profil de l'étude	5
2. Population	5
3. Recueil des données	5
4. Analyse des données	8
a. Caractérisation des DRP pCHIK	8
b. Traitements des DRP pCHIK	9
III. RESULTATS.....	11
1. Population	11
2. Historique évolutif des DRP pCHIK	14
3. Expression et prise en charge des TMS pCHIK	18
4. Particularités cliniques et retentissement des RIC.....	20
5. Prise en charge thérapeutique des RIC.....	21
IV. OBSERVATION DU PATIENT AVEC LE RIC pCHIK LE PLUS SEVERE	23
V. DISCUSSION	26
VI. CONCLUSION	36
VII. REFERENCES.....	37
VIII. ANNEXES	47
Annexe 1 : Questionnaire de l'étude	48
Annexe 2 : Questionnaire douleur neuropathique (DN4)	54
Annexe 3 : Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire et RAPID 3.....	55
Annexe 4 : Article anglophone pour publication de la thèse.....	57

I. INTRODUCTION

Cinquante ans après sa première description dans le district Newala au Tanganyika (1,2) le chikungunya (CHIK) a débuté une réémergence expansive infectant 1,4 à 6,5 millions de personnes entre 2004 et 2014 en Afrique, dans l'Océan Indien, le Sud-Est asiatique, les îles Pacifiques et l'Europe (3). Pour la première fois, la transmission autochtone de cette arbovirose a été identifiée en Amérique intertropicale à la fin de l'année 2013 (4) et 6 mois plus tard, elle s'était transformée en une large épidémie dans la plupart des îles de l'arc caraïbe et en Guyane française (5). Actuellement, le CHIK représente une menace pressante sur la santé publique des larges régions du continent américain colonisées par son principal vecteur : les moustiques du genre *Aedes* (4,6).

Le CHIK se caractérise habituellement par un tableau clinique associant une polyarthrite aiguë fébrile, parfois éruptive, souvent suivi de symptômes persistants et incapacitants, principalement à type d'arthralgies diffuses et de fatigue (7). Bien que le taux de mortalité soit habituellement bas, la maladie est associée à un important taux de morbidité et une charge socio-économique lourde qui s'étire sur les années post-épidémiques (8). Dès 1962, le haut niveau d'incapacitation après l'infection CHIK avait même incité l'armée américaine à développer un vaccin atténué dont la production a été stoppée quelques années plus tard (9). Historiquement, les premières descriptions des désordres rhumatismaux post-CHIK (pCHIK) ont été faites par des praticiens sud-africains dans les suites d'une épidémie locale à la fin des années 70 : en 1979, *Fourie et Morrison*

ont été les premiers à rapporter un syndrome arthritique rhumatoïde pCHIK (10) et en 1983, *Brighton et coll.* ont souligné l'existence de douleurs ou de raideurs articulaires chroniques 3 ans après la survenue de la maladie (11), signalant aussi un cas de polyarthrite destructrice (12). Après 20 ans de murmure scientifique sur ce sujet, notre connaissance du spectre et de l'évolution clinique des manifestations rhumatismales pCHIK s'est rapidement élargie grâce aux publications qui ont suivi les épidémies récentes de CHIK, sources de handicaps traînants pour des millions de patients à travers le monde (8,13–22). La proportion de patients chroniques diminue globalement avec le temps écoulé depuis l'infection aiguë (de 88 à 100 % pendant les 6 premières semaines à moins de 50% après 3 à 5 ans avec quelques différences selon les études), mais le retour au statut clinique pré-CHIK est incertain et quelques sujets sont encore symptomatiques 6 à 8 ans après l'infection (25,26).

Le défi actuel de la prise en charge des patients infectés par le CHIK est de réduire ces manifestations rhumatismales pCHIK et de contrôler leurs potentielles conséquences destructrices. Pendant les 10 dernières années de réémergence, 80 articles ont été publiés sur le statut chronique pCHIK et indexés dans PubMed (mots clefs : « chikungunya & chronique » ; recherche effectuée le 30/04/2014). Néanmoins, à ce jour et en dépit de la pandémie CHIK actuelle, il n'y a pas de recommandation basée sur des preuves scientifiques disponible pour aider les cliniciens. Des définitions standardisées et des recommandations thérapeutiques sont nécessaires pour prendre en charge les patients qui souffrent au long cours. Si un traitement à base d'antalgiques et d'anti-inflammatoires peut souvent suffire à soulager les douleurs non spécifiques (27), nous avons clairement besoin de médicaments mieux ciblés pour les rhumatismes

inflammatoires pCHIK. L'hydroxychloroquine et la ribavirine sont inefficaces (28–30), mais selon l'expérience des rhumatologues de l'île de la Réunion s'appuyant sur les suites de l'épidémie de 2006, il y a un bénéfice du méthotrexate (MTX) dans les polyarthrites pCHIK (31–33).

Afin de mieux classifier les désordres rhumatismaux pCHIK et de proposer des indications thérapeutiques adaptées, nous avons rétrospectivement décrit et catégorisé l'évolution clinique et thérapeutique des douleurs rhumatismales persistantes pCHIK (DRP pCHIK) adressées à un rhumatologue sur l'île de la Réunion pendant une période de 6 ans. Nous avons spécifiquement étudié l'efficacité du MTX dans les rhumatismes inflammatoires chroniques pCHIK (RIC pCHIK).

II. MATERIEL ET METHODE

1. Profil de l'étude

Cette étude rétrospective a été conduite à Saint-Denis, préfecture de l'île de la Réunion, qui a été touchée par une épidémie massive de CHIK en 2005 et 2006. Les lieux d'étude étaient les deux centres de référence en rhumatologie de Saint Denis, le CHU Félix Guyon et le seul cabinet privé de Saint Denis.

2. Population

Les participants éligibles étaient tous des patients âgés de plus de 16 ans adressés à un spécialiste par un praticien pour des douleurs articulaires intermittentes ou continues persistant plus de 4 mois après un tableau aigu de CHIK et initialement présumées comme en lien avec cette infection. La confirmation biologique de l'infection CHIK a été obtenue pour tous les patients, soit par la détection initiale de l'ARN virale du virus CHIK par PCR-RT soit par la présence d'anticorps de type IgM ou IgG spécifiques anti-CHIK détectés par méthode Elisa à partir des antigènes produits par le Centre National de Référence des Arbovirus à Marseille, France.

3. Recueil des données

Les données ont été recueillies anonymement de manière rétrospective entre janvier et mai 2012 à partir des dossiers médicaux et sur la base d'un questionnaire structuré spécifiquement développé pour cette étude (annexe 1). Les données démographiques et médicales ont été décrites incluant les facteurs considérés comme pronostiques de non

guérison après une infection CHIK selon la littérature scientifique : âge (> 45 ans), genre (féminin), diabète sucré, hypertension, préexistence d'une pathologie ostéo-articulaire, phase aiguë ayant duré plus de 3 semaines (8,13,18,22,31,34). Les détails sur les DRP pCHIK ont comporté la date du CHIK, l'évolution immédiate après le stade aigu (continue ou rechute après une amélioration transitoire), la date de la première consultation chez le rhumatologue, l'histoire clinique et biologique, les résultats d'imagerie et l'histoire thérapeutique depuis le début de l'infection. Nous avons ainsi recueilli les données cliniques suivantes : i) atteinte articulaire : petites articulations (métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales et distales, métatarso-phalangiennes, interphalangiennes du pouce, poignets), grosses articulations (épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles), articulations vertébrales, sacro-iliaques, temporo-mandibulaires et sterno-costoclaviculaires ; ii) nombres d'articulations atteintes : forme polyarticulaire si plus de 4 articulations, oligoarticulaire si 4 ou moins ; iii) signes inflammatoires articulaires ou symptômes définissant l'arthrite : synovite ou chaleur et/ou rougeur sur l'articulation (articulation chaude) ou raideur matinale prolongée (dérrouillage) de plus de 30 mn ou douleur inflammatoire (améliorée par l'exercice ou aggravée après le repos ou insomniente), et les épanchements intra-articulaires étaient distingués cliniquement du simple gonflement articulaire sans arthrite ; iv) atteinte abarticulaire : enthésite (inflammation de l'insertion tendineuse ou ligamentaire sur l'os, notamment au niveau du tendon d'Achille (talagie) et fasciite plantaire), ténosynovite, périostite (inflammation des tubérosités tibiales notamment), tendinopathie, bursite, myalgie et syndrome canalaire.

Biologiquement, on recherchait une hyperuricémie, une carence en vitamine D et, quand cela était nécessaire pour l'établissement d'un score, les éléments suivants :

élévation de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine C réactive (PCR), la présence d'anticorps antinucléaires (ACAN), de facteurs rhumatoïdes (FR), d'anticorps antipeptide cyclique citrulliné (anti-CCP) et le statut HLA B27 positif. Les traitements des DRP pCHIK ont été classifiés comme suit : antalgiques ; anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) locaux ou généraux ; corticothérapie orale ou intra-articulaire ; médicament antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) incluant MTX (7,5 à 25 mg/semaine par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire), hydroxychloroquine (200 mg/jour), leflunomide (10 à 20 mg/jour), sulfasalazine (1,5 à 3 g/jour), biothérapies aux posologies recommandées par l'Agence Européenne du Médicament - i) antagonistes du Tumor Necrosis Factor alpha (anti-TNF α) : étanercept (25 mg 2 fois par semaine), infliximab (3 à 5 mg/kg toutes les 6 à 8 semaines), adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines) ; ii) inhibiteur de l'activation des lymphocytes T : abatacept (500 à 1000 mg toutes les 4 semaines) ; iii) dépresseur des lymphocytes B : rituximab (100 mg répété à 2 semaines) ; iv) inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6 : tocilizumab (8 mg/kg toutes les 2 semaines) ; kinésithérapie ; matériels orthopédiques internes ou externes (orthèses, attelles) ; mesures thérapeutiques complémentaires telles que la supplémentation en vitamine D ou le traitement de la goutte par colchicine et régime ainsi que traitement hypouricémiants (inhibiteur de la xanthine oxydase notamment allopurinol ; uricosuriques).

4. Analyse des données

a. Caractérisation des DRP pCHIK

Les patients sans arthrite telle que définie précédemment ont été classifiés en troubles musculo-squelettiques pCHIK (TMS pCHIK) locorégionaux ou diffus (si + de 4 zones douloureuses). Pour les patients avec arthrite, nous avons séparé les rhumatismes microcristallins et les non microcristallins. L'arthrite microcristalline était définie par un tableau clinique évocateur associé à une hyperuricémie et/ou à une amélioration après traitement antigoutteux. Les patients présentant une polyarthrite non microcristalline étaient classifiés comme rhumatisme inflammatoire chronique (RIC). Les RIC ont été catégorisés en 3 groupes selon des critères rhumatologiques (tableau 1 en page 10). Les patients avec RIC et sans antécédents rhumatismaux avant le CHIK ont été considérés comme atteint d'un RIC pCHIK *de novo*. On distinguait ainsi les 3 formes de RIC pCHIK suivantes : polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthropathie (SA) et polyarthrite indifférenciée (PI).

Nous avons étudié le délai entre la phase CHIK aiguë et la première consultation spécialisée en rhumatologie pour les RIC pCHIK et les TMS pCHIK.

La gravité des DRP pCHIK a été évaluée par la présence à l'imagerie de destructions ou déformations articulaires (chondrolyse, pincement articulaire diffus, ostéopénie en bande, sub-luxation, érosions ou destructions osseuse, sacro-iliite) et la nécessité d'un appareillage orthopédique interne ou externe.

L'impact fonctionnel a été estimé à partir de l'histoire individuelle des patients : invalidité professionnelle ou aménagement de poste, auto-estimation de la réduction des activités quotidiennes et retentissement psychologique avec mise en route d'un suivi spécialisé ou d'un traitement antidépresseur depuis 2006.

b. Traitements des DRP pCHIK

Pour chaque patient, nous avons recueilli la stratégie thérapeutique incluant la corticothérapie et les évolutions après sevrage complet (type de réponse à 3 mois et à 6 mois après l'interruption thérapeutique). A partir des recommandations en vigueur pour le traitement de la PR (35) et des synthèses thérapeutiques sur les SA et polyarthrites (notamment psoriasiques) (36–38), les rhumatologues ont traité de façon pragmatique les RIC pCHIK par MTX selon les schémas habituels. Le délai d'introduction du MTX a été calculé à partir de la première expression complète du RIC. Nous avons défini une introduction précoce si le délai était inférieur ou égal à un an et retardée si l'introduction avait eu lieu au-delà d'un an. L'échec du MTX a été défini par le besoin d'établir un changement ou une escalade thérapeutique (association avec un autre ARMM). La guérison a été définie par l'absence de rechute clinique plus de 6 mois après l'arrêt du MTX. Nous avons listé les ARMM autres que le MTX reçus par les patients, incluant l'hydroxychloroquine et les biothérapies. Les résultats descriptifs ont été exprimés par la valeur médiane et la distribution ou le nombre (%) des patients selon la catégorie des variables (quantitative ou qualitative).

Nous avons utilisé le test exact de Fischer et les tests non paramétriques sur le logiciel EPI-INFO pour comparer les caractéristiques des patients selon leur type de DRP pCHIK et pour identifier les déterminants de l'efficacité du MTX dans le groupe des patients avec RIC pCHIK en étudiant spécifiquement l'âge, le genre, le type de rhumatisme, l'évolution destructrice et l'introduction précoce du MTX.

Tableau 1. Définitions des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) : polyarthrite rhumatoïde selon les critères 2010 de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) ; spondylarthropathie selon la classification de l'European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG), polyarthrite indifférenciée (critères définis pour notre étude).

Rhumatismes inflammatoires chroniques		
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	Spondylarthropathie (SA)	Polyarthrite indifférenciée (PI)
Au moins 1 synovite articulaire inexpliquée + score $\geq 6/10$	Au moins 1 critère majeur + 1 critère mineur	> 4 arthrites + symptômes ≥ 6 semaines + absence d'autre diagnostic alternatif
A. Atteinte articulaire* 1 grosse articulation 0 2-10 grosses articulations 1 1-3 petites articulations ($\pm$ atteinte des grosses articulations) 2 4-10 petites articulations ($\pm$ atteinte des grosses articulations) 3 >10 articulations (au moins une petite articulation)** 5 B. Sérologie (tester au moins un)*** FR négatifs <i>et</i> anti-CCP négatifs 0 FR faiblement positifs <i>ou</i> anti-CCP faiblement positifs 2 FR fortement positifs <i>ou</i> anti-CCP fortement positifs 3 C. Biologie inflammatoire (tester au moins un)**** CRP normale et VS normale 0 CRP anormale ou VS anormale 1 D. Durée des symptômes <6 semaines 0 ≥ 6 semaines 1	Critères majeurs 1) Lombo-dorsalgie inflammatoire = 4/5 critères Début avant l'âge de 40 ans Début insidieux Persistance pendant plus de 3 mois Associée à une raideur matinale Améliorée par l'exercice 2) Synovite asymétrique ou prédominante aux membres inférieurs Chaleur articulaire Épanchement intra-articulaire Réduction des amplitudes articulaires actives et passives Dactylite (« doigt saucisse »)	Arthrite : au moins 1 critère inflammatoire Synovite Articulation rouge et/ou chaude Douleur d'horaire inflammatoire: majorée au repos, la nuit / cédant à l'effort. Dérouillage matinal > 30 minutes Absence de critères pour PR ou SA et élimination des autres causes de polyarthrite : microcristalline, maladie auto-immune ou inflammatoire chronique (sarcoidose...), dysthyroïdie, hépatite virale chronique...
*Le diagnostic de synovite est clinique mais peut être confirmé par imagerie (échographie). IPD, premières articulations CMC et MTP sont exclues. Les articulations sont classées selon leur nombre et leur topographie en considérant la plus haute catégorie possible. « Grosses articulations » regroupent épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles. « Petites articulations » renvoient à MCP, IPP, deuxième à cinquième MTP, IP du pouce et poignets. ** Dans cette catégorie, il faut au moins une petite articulation touchée; les autres peuvent être toute combinaison de grosses et petites articulations ou autre site articulaire non listé ici (temporomandibulaire, acromioclaviculaire, sternoclaviculaire...). *** Négatif si $\leq$ valeur normale du laboratoire ; faiblement positif si ≤ 3 fois la norme ; fortement positif > 3 fois la norme. Si FR uniquement rendus positif or négatif, un résultat positif est considéré faiblement positif. ****Normal/anormal selon les valeurs normales du laboratoire.	Critères mineurs Psoriasis Maladie de Crohn Urétrite, cervicite, ou diarrhée dans le mois précédent Fessalgie à bascule Enthésite Sacro-iliite selon les critères d'imagerie Antécédents familiaux de SA	NB: distinguer épanchement intra-articulaire inflammatoire (associé à des signes d'arthrite) et épanchement synovial mécanique ou gonflement périarticulaire.

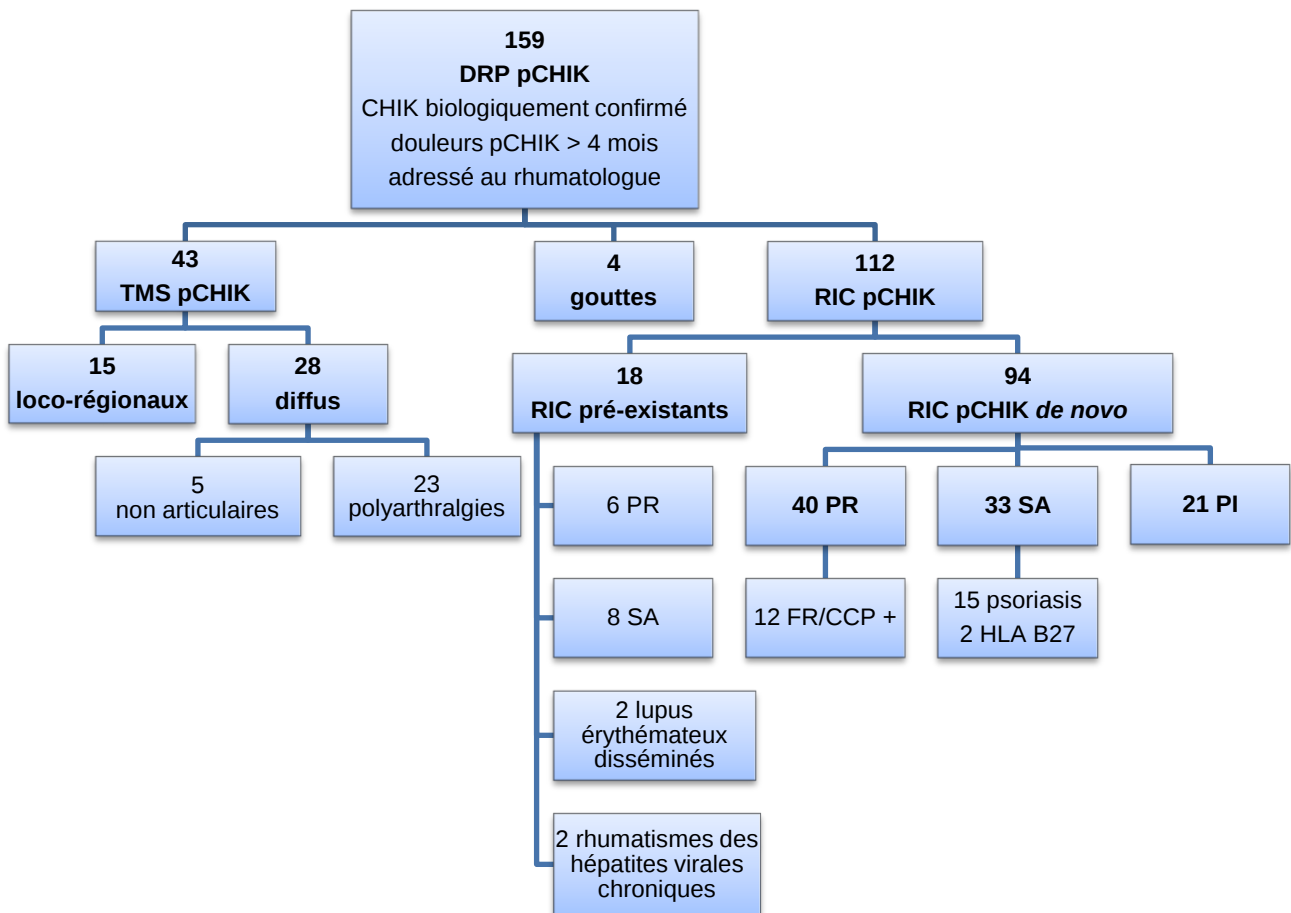
IP = interphalangienne ; IPP = interphalangienne proximale ; IPD = interphalangienne distale ; CMC = carpo-métacarpien ; MCP = métacarpo-phalangienne ; MTP = métatarso-phalangienne ; CRP = C-réactive protéine ; VS= vitesse de sédimentation ; FR = Facteurs rhumatoïdes ; Anti-CCP = anticorps anti-peptide cyclique citrulliné.

III. RESULTATS

1. Population

Un total de 159 patients avec des DRP pCHIK a été inclus. La population était à prédominance féminine (3/4 de femmes) et l'âge médian était de 51 ans avec un intervalle de [16-80] ans. La répartition des DRP pCHIK est détaillée dans la figure 1. Les caractéristiques démographiques et les comorbidités sont présentées dans le tableau 2 selon le type de DRP pCHIK des patients ; il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes. Sur l'ensemble de la cohorte, 66% rapportaient une phase aiguë prolongée (fièvre supérieure à 10 jours ou symptômes persistant plus de 3 semaines).

Figure 1. Répartition nosologique des patients adressés au rhumatologue pour des douleurs rhumatismales persistantes (DRP) post-chikungunya (pCHIK), Saint-Denis, La Réunion, 2006-2012.



CHIK : chikungunya ; pCHIK : post-CHIK ; RIC : rhumatismes inflammatoires chroniques ; TMS : troubles musculo-squelettiques, PR : polyarthrite rhumatoïde ; SA : spondylarthropathie ; PI : polyarthrite indifférenciée ; FR : facteurs rhumatoïdes ; CCP : anticorps anti peptide cyclique citrulliné.

Tableau 2. Caractéristiques des patients adressés au rhumatologue pour des douleurs rhumatismales persistantes après une infection chikungunya confirmée, Saint Denis, La Réunion, 2006-2012.

Variables	COHORTE ETUDIÉE	TMS pCHIK		GOUTTE	RIC PRÉ- EXISTANTS	RIC pCHIK <i>de novo</i>		
		Diffus	Loco- régionaux			PR	SA	PI
Nombre de patients	159	28	15	4	18	40	33	21
Age* médian en années	51 [16-80]	52 [16-67]	56 [30-68]	46 [29-70]	46 [27-73]	49 [32-70]	49 [16-74]	59 [46-80]
Sex ratio H/F	38/121	6/22	4/11	3/1	4/14	10/30	10/23	1/20
Tabagisme	18 (11%)	2 (5%)	2 (13%)	1 (25%)	1 (6%)	5 (13%)	6 (18%)	1 (5%)
Hypertension	50 (31%)	8 (19%)	5 (33%)	2 (50%)	7 (39%)	11 (28%)	8 (24%)	9 (43%)
Diabète	17 (11%)	4 (9%)	1 (7%)	-	3 (16%)	4 (10%)	3 (9%)	2 (10%)
Dysthyroïdie	8 (5%)	-	1 (7%)	-	2 (11%)	1 (3%)	1 (3%)	3 (14%)
Antécédents rhumatismaux	50 (31%)	10 (23%)	6 (40%)	1 (25%)	6 (33%)	8 (20%)	6 (18%)	13 (62%)
CHIK aigu prolongé**	105 (66%)	20 (47%)	6 (40%)	2 (50%)	10 (56%)	27 (68%)	25 (76%)	15 (72%)
Délai médian de recours au rhumatologue depuis CHIK aigu en mois	24 [0-81]	15 [0-78]	15 [8-56]	34 [13-81]	13 [7-77]	46 [0-81]	49 [10-81]	17 [2-71]

* âge en 2006 (à la phase aiguë); ** CHIK aigu prolongé quand fièvre >10 jours ou symptômes > 3 semaines.

CHIK : chikungunya ; pCHIK : post-CHIK ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; TMS: troubles musculo-squelettiques ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SA : spondylarthropathie ; PI : polyarthrite indifférenciée.

2. Historique évolutif des DRP pCHIK

Le temps écoulé entre l'infection CHIK et la première consultation chez le rhumatologue différait significativement entre les groupes TMS pCHIK et RIC pCHIK (délai médian respectifs 15 mois et 38,5 mois, $p < 10^{-5}$, figure 2) et 80% des patients avec TMS pCHIK étaient adressés au rhumatologue au cours des 2 premières années. Parmi les patients avec TMS pCHIK qui consultaient plus tard, 8 se plaignaient de douleurs diffuses ou de polyarthralgie (4 cas chacun), tandis que les patients avec RIC pCHIK étaient adressés régulièrement tout au long la période des 6 ans, indépendamment du type de RIC.

Tous les patients ont reçu des antalgiques en première ligne de traitement et 20% ont dû être supplémentés en vitamine D. L'histoire thérapeutique et l'impact médical et fonctionnel des différentes catégories sont résumés dans les tableaux 3 et 4.

Figure 2. Délai de première consultation rhumatologique depuis l'infection chikungunya aiguë pour des douleurs rhumatismales persistantes, Saint Denis, La Réunion, 2006-2012. Troubles musculo-squelettiques en bleu; rhumatismes inflammatoires chroniques en rouge.

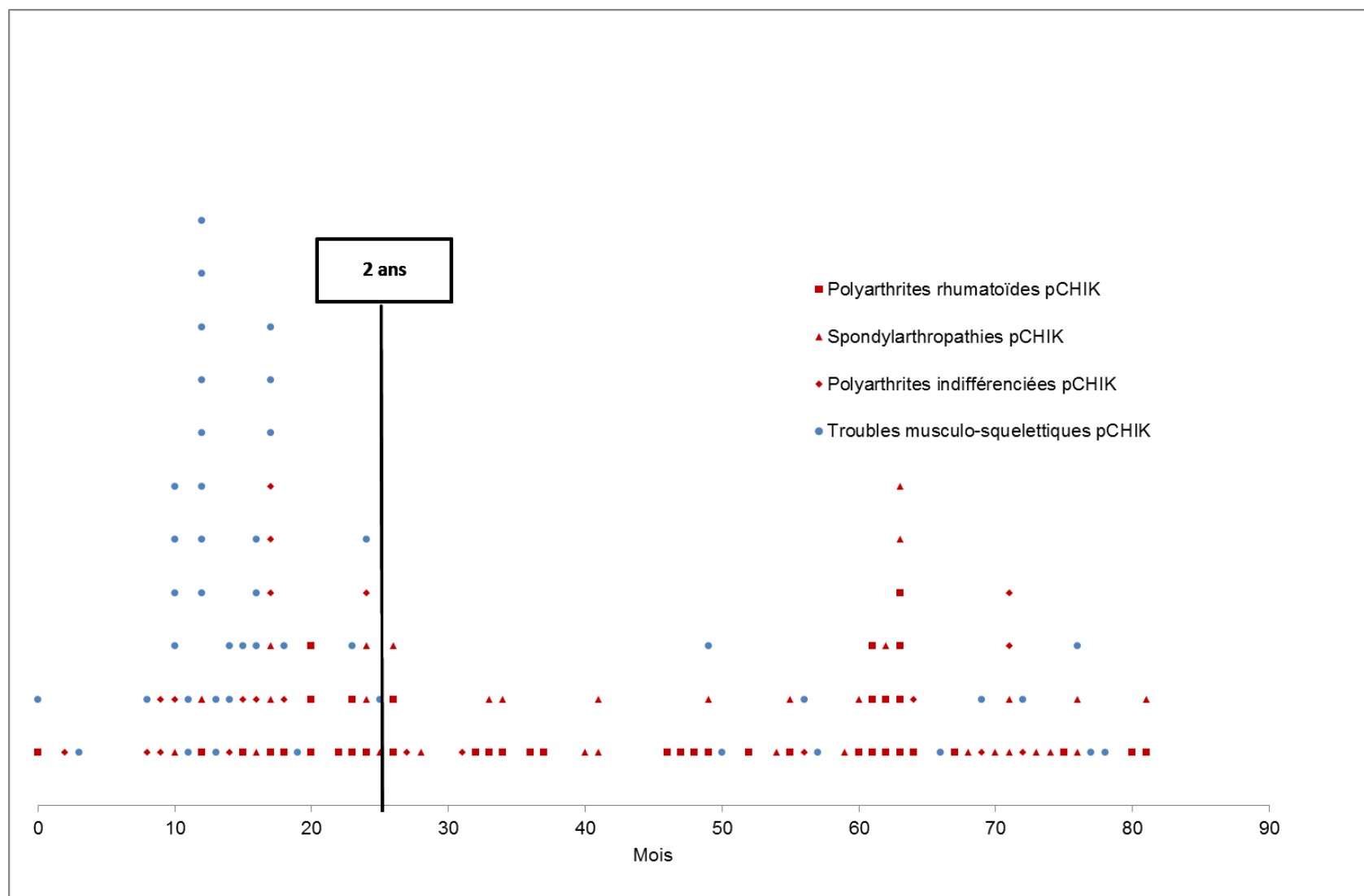


Tableau 3. Traitements des patients adressés au rhumatologue pour des douleurs rhumatismales persistantes après une infection chikungunya confirmée, Saint Denis, La Réunion, 2006-2012.

Variables	Total N (%)	TMS pCHIK		GOUTTE	RIC PRE- EXISTANTS	RIC pCHIK <i>de novo</i>		
		Diffus	Loco- régionaux			PR	SA	PI
Nombre de patients	159	28	15	4	18	40	33	21
Antalgiques seuls	7 (4%)	6 (21%)	1 (7%)	-	-	-	-	-
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	61 (38%)	10 (36%)	7 (47%)	2 (50%)	9 (50%)	1 (3%)	20 (61%)	12 (57%)
Corticothérapie orale	100 (63%)	20 (71%)	6 (40%)	1 (25%)	13 (72%)	32 (80%)	16 (49%)	12 (57%)
<i>Sevrage des corticoïdes *</i>	62	16	4	1	6	14	12	10
Hydroxychloroquine	9 (6%)	5 (18%)	-	-	4 (22%)	-	-	-
Méthotrexate (MTX)	80 (50%)	-	-	-	8 (44%)	40 (100%)	26 (79%)	6 (29%)
<i>Echec du MTX</i>	25	-	-	-	7/8	13/40	5/26	0/6
<i>Effets secondaires du MTX</i>	13	-	-	-	3/8	7/40	3/26	-
Autres ARMM	39 (25%)	-	-	-	13 (72%)	16 (40%)	10 (30%)	-
Biothérapies	22 (1%)	-	-	-	10 (55%)	9 (23%)	3 (9%)	-
Infiltrations articulaires	44 (28%)	8 (29%)	5 (33%)	3 (75%)	6 (33%)	10 (25%)	5 (15%)	7 (33%)
Vitamine D	34 (21%)	7 (25%)	3 (20%)	3 (75%)	5 (28%)	8 (20%)	6 (18%)	2 (10%)
Hypo-uricémiants	6 (4%)	-	1 (7%)	4 (100%)	1 (6%)	-	-	-
Kinésithérapie	59 (37%)	10 (36%)	7 (47%)	3 (75%)	12 (67%)	11 (28%)	11 (39%)	5 (24%)

* Pas de rechute à 3 mois de l'arrêt des corticoïdes.

pCHIK : post-chikungunya ; TMS : troubles musculo-squelettiques ; RIC : rhumatismes inflammatoires chroniques ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SA : spondylarthropathie ; PI : polyarthrite indifférenciée ; MTX : méthotrexate ; ARMM : antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

Tableau 4. Retentissement médical et fonctionnel des douleurs rhumatismales persistantes post-chikungunya en fonction de leur catégorisation rhumatologique, Saint-Denis, La Réunion, 2006-2012.

Variables		Total N (%)	TMS pCHIK		GOUTTE	RIC PRE- EXISTANTS	RIC <i>de novo</i> pCHIK		
			Diffus	Loco- régionaux			PR	SA	PI
Nombre de patients		159	28	15	4	18	40	33	21
Complications	Syndromes canalaire	28 (17%)	7 (16%)	2 (13%)	2 (50%)	1 (6%)	8 (20%)	4 (12%)	4 (19%)
	Troubles vasculo-nerveux des extrémités*	38 (24%)	9 (21%)	6 (40%)	2 (50%)	10 (56%)	5 (13%)	4 (12%)	2 (10%)
Sévérité	Destructions radiographiques	58 (37%)	-	-	1 (25%)	9 (50%)	33 (83%)	13 (39%)	2 (10%)
	Nécessité de prothèse/attelle	46 (29%)	5 (18%)	5 (33%)	1 (25%)	11 (61%)	15 (38%)	8 (24%)	1 (5%)
	Invalidité professionnelle ou aménagement de poste	38 (24%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (25%)	10 (56%)	11 (28%)	12 (36%)	2 (10%)
Impact	Autonomie quotidienne réduite	108 (68%)	13 (46%)	7 (47%)	2 (50%)	14 (77%)	34 (85%)	27 (82%)	11 (52%)
	Prise en charge psychologique	26 (16%)	5 (18%)	-	-	3 (17%)	7 (18%)	8 (24%)	3 (15%)

pCHIK: post-chikungunya ; TMS : troubles musculo-squelettiques; RIC : rhumatismes inflammatoires chroniques; PR : polyarthrite rhumatoïde; SA : spondylarthropathie ; PI : polyarthrite indifférenciée.* Troubles vasculo-nerveux des extrémités: syndrome de Raynaud, autres acrosyndromes, algodystrophie, allodynie.

3. Expression et prise en charge des TMS pCHIK

Le tableau 5 montre les caractéristiques et la prise en charge spécifique des 43 patients atteints de TMS pCHIK. Seulement 7 patients (15%) ont répondu aux traitements antalgiques optimisés. Parmi les 28 patients avec des TMS pCHIK diffus, 22 présentaient un tableau comparable avec polyarthralgie distale impliquant les mains (18/22) et/ou les pieds (17/22), typiquement associée à un épanchement d'allure non inflammatoire et/ou un œdème distal des extrémités (50% des cas). Ce tableau était fréquemment compliqué de syndrome canalaire (carpien ou plus rarement tarsien) et de paresthésie, répondant bien à une corticothérapie de courte durée par voie générale ou intra-articulaire et parfois amélioré par des antalgiques à visée neuropathique quand l'indication était retenue. Cinq patients sur 28 (18%) avec TMS pCHIK diffus ont reçu de l'hydroxychloroquine sans bénéfice clinique rapporté tandis que 20/28 (70%) ont été efficacement traités par une corticothérapie orale (16/20 n'ont pas eu de rechute clinique après le sevrage de la corticothérapie). Les TMS pCHIK locorégionaux impliquaient principalement les articulations proximales. Dans 11 cas, les TMS pCHIK étaient représentés par l'exacerbation d'articulations préalablement malades ou traumatisées : arthrose (n=8) et zone blessée (n=3). Treize capsulites ou tendinites de l'épaule ont nécessité une kinésithérapie pour limiter la raideur et l'amyotrophie. Les TMS pCHIK ont principalement été améliorés par des infiltrations, de la kinésithérapie et/ou des AINS. Deux des 9 patients qui ont présenté un syndrome du canal carpien ont développé une algodystrophie après une chirurgie précoce.

Tableau 5. Caractéristiques cliniques et traitements spécifiques des patients présentant des troubles musculo-squelettiques (absence de stigmate inflammatoire polyartculaire) persistant après une infection chikungunya confirmée, Saint-Denis, La Réunion, 2006-2012. *Un patient peut avoir plusieurs TMS.*

	TYPE DE TMS	TOPOGRAPHIE	MANIFESTATIONS ASSOCIEES	TRAITEMENT SPECIFIQUE en association systématique avec des antalgiques
DIFFUS	Polyarthralgie (n=23)	Classiquement distale, bilatérale, touchant les mains (22) et/ou pieds (17) avec atteinte des poignets, chevilles, talons, MCP, IPP, MTP; exacerbée par les mouvements fins et la mise en charge.	Œdèmes distaux (10) Syndrome du canal carpien, paresthésies (6) Maladie de Dupuytren (1) Périostite (douleur aux pressions osseuses) (4) Capsulite/tendinite de l'épaule (7)	Corticothérapie orale de courte durée, infiltration des sites réfractaires, décharge, attelle Douleur neuropathique : antidépresseurs tricycliques, anticonvulsivants, tramadol AINS oraux/topiques
		Rachis (4) Rhizomélique (épaules) (3) Genou (7)	Lombosciatalgie (3) Amyotrophie (quadriceps), myalgies Syndrome anxio-dépressif (3) Asthénie	Ceinture lombaire, myorelaxants, morphine Kinésithérapie, balnéothérapie, cure thermique Suivi psychologique, antidépresseurs Vitamine C
	Polyalgie non articulaire (n=5)	Muscles	Syndrome anxio-dépressif (2) Syndrome canalaire (1) Tendinite (1) Amyotrophie (1)	Antalgiques, myorelaxants Suivi psychologique, antidépresseurs
LOCO REGIONAUX	Acutisation d'arthrose (n=8)	Genou (4) Epaule (2) Rachis (2)	Amyotrophie (1) Sciatalgie (1) Névrалgie (C2) Périostite antétiabiale (1)	AINS oraux et corticoïdes intra-articulaires lors des poussées avec possible synovite arthrosique. Chondroprotecteurs intra-articulaires (acide hyaluronique) et oraux (piascledine) Kinésithérapie
	Mono/oligoarthrite (n=2)	Epaule (hydroxyapatite) (1) Hanche (1)		AINS
	Capsulite (n=5)	Epaule	Enraidissement articulaire (5)	Infiltration locale AINS Kinésithérapie
	Tendinopathie (n=11)	Coiffe des rotateurs (8) Tendinite de De Quervain (2) Muscle tibial antérieur (1)	Rupture tendineuse (1)	Infiltration tendineuse de corticoïdes AINS oraux/topiques Attelle colonne du pouce et du poignet, repos
	Périostite (n=7)	Cheville (4) Tibia (2) Poignet (1)		AINS oraux/topiques Corticothérapie orale de courte durée
	Bursite (n=2)	Coude (1) Epaule (1)		AINS
	Osteonécrose (n=1)	Bilatérale du carpe	Algodystrophie	Attelle Kinésithérapie, balnéothérapie
	Syndrome canalaire (n=9)	Carpien (8) Ulnaire(1)	Algodystrophie post-opératoire(2)	Attelle Corticothérapie orale/locale
	Site antérieurement lésé (exacerbation) (n=3)	Traumatisme sportif (2) (épaule et pied) Tassements vertébraux (1)	Fracture de fatigue du pied (1)	Kinésithérapie, balnéothérapie Biphosphonates si ostéoporose

MCP : métacarpophalangienne ; IPP : interphalangienne proximale ; MTP : métatarsophalangienne ; AINS: anti-inflammatoire non stéroïdiens.

4. Particularités cliniques et retentissement des RIC

Parmi les patients présentant des signes inflammatoires articulaires (comme définis), 4 ont été diagnostiqués comme première présentation d'une polyarthrite microcristalline répondant au traitement antigoutteux.

Cent douze patients répondaient aux critères de RIC, parmi eux 18 patients avaient un RIC préexistant (diagnostiqué ou suspecté) exacerbé immédiatement après l'infection CHIK. Les 94 autres patients ont été considérés comme des RIC pCHIK (*de novo*).

Les RIC pCHIK avaient l'impact clinique et fonctionnel le plus lourd : 27% de ces patients rapportaient une invalidité professionnelle et 77 % une réduction significative de leur activité quotidienne versus 5% et 47% respectivement pour les TMS pCHIK ($p = 0,03$ et $0,005$).

La moitié des patients avec un RIC pCHIK a présenté ou développé des destructions et/ou déformations ostéo-articulaires radiographiques, particulièrement pour les PR p-CHIK (83 % des cas) ; le délai médian entre l'infection CHIK aiguë et le diagnostic des destructions radiographiques était de 45 mois [3-76].

La PR était le RIC le plus fréquent dans cette cohorte (16% préexistante et 36% *de novo*) et associée à la plus forte prévalence de destructions ostéo-articulaires, d'appareillage orthopédique et de perte fonctionnelle.

Les 41 SA avaient des différences cliniques notables : les 8 SA préexistantes étaient surtout des formes axiales souffrant d'une extension périphérique pCHIK, tandis que les SA *de novo* consistaient pour la moitié en des polyarthrites psoriasiques (15/33 dont 6 avec première poussée de dermatose en pCHIK), les 16 autres étant des polyenthésites avec synovites périphériques (un seul cas HLA B27 positif).

Environ un tiers des patients avec un RIC pCHIK *de novo* (14 PR, 11 SA et 3 PI) ont présenté une ténosynovite du poignet de la main et/ou du tendon d'Achille responsable d'un syndrome canalaire pour 16 d'entre eux (17%).

5. Prise en charge thérapeutique des RIC

Une corticothérapie systémique était nécessaire pour 70% (13/18) des RIC préexistants, mais le sevrage complet n'a pu être obtenu avec succès que dans la moitié des cas. Le MTX a été débuté pour 8 patients avec RIC préexistants (3 PR, 4 SA et 1 lupus érythémateux disséminé précédemment sous hydroxychloroquine) et a échoué dans 6 cas (3 PR et 3 SA) conduisant à un switch vers une biothérapie. Une escalade thérapeutique efficace par biothérapie a été nécessaire pour 3 PR érosive précédemment contrôlées par MTX. Chez un patient porteur de PR l'infliximab a été substitué par l'étanercept, mais la rémission clinique n'a été obtenue qu'après un traitement approprié hypo-uricémiant (diagnostic final de l'aggravation : poussée de rhumatisme microcristallin). Pour les patients atteints d'une hépatite virale chronique non traitée, le traitement par hydroxychloroquine s'est avéré inefficace sur l'inflammation articulaire et des cures séquentielles courtes de corticothérapie orale ont été nécessaires. Enfin, parmi les 4 patients qui ont débutés l'hydroxychloroquine, le traitement a dû être complété par une biothérapie pour 3 d'entre eux.

Soixante-douze patients ayant RIC pCHIK *de novo* (77%) ont reçu du MTX, délivré à la dose moyenne hebdomadaire de 15 mg (100% des PR, 78% des SA et 30% des PI),

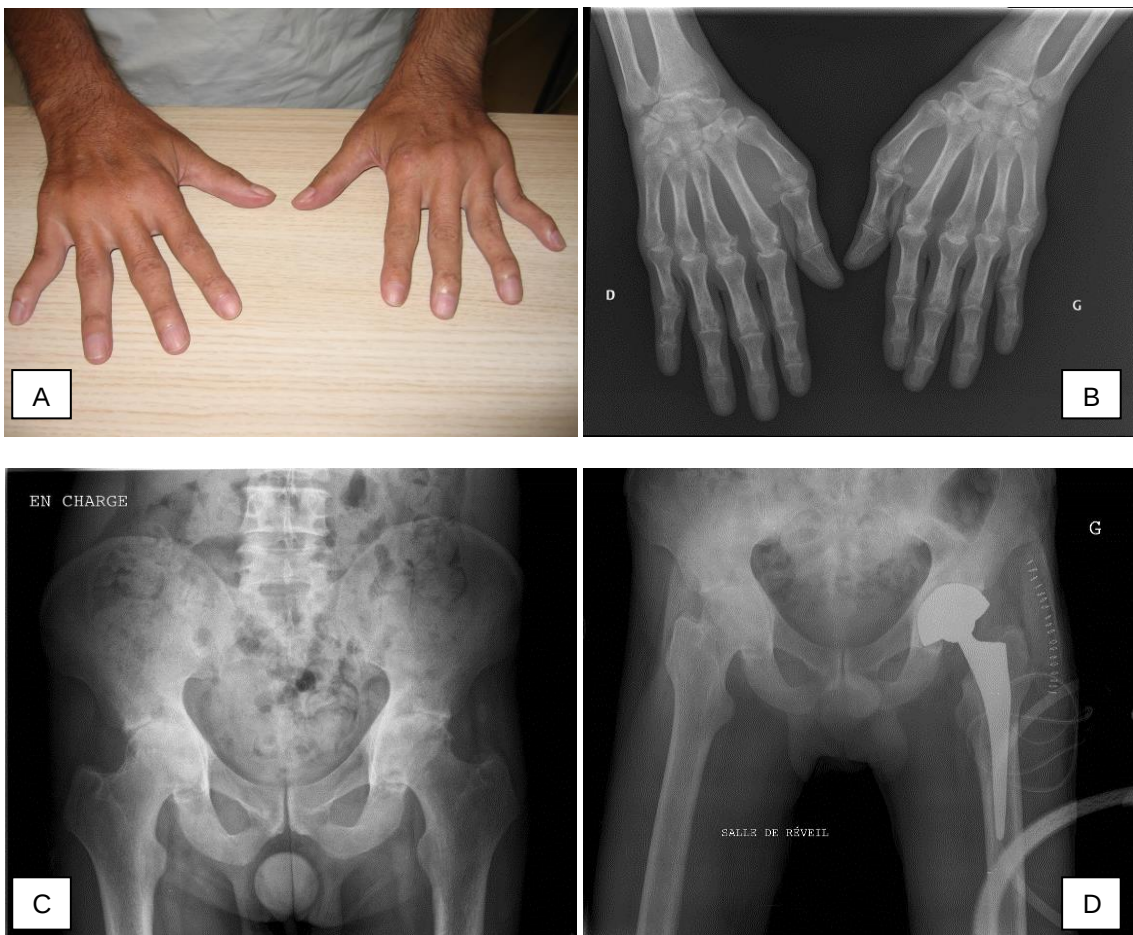
32 (44%) ayant recours au moins une fois à la voie injectée. Parmi ces 72 RIC pCHIK traités par MTX 43 (60%) avaient des destructions radiographiques, authentifiées avant l'introduction du MTX pour 35 d'entre eux (48% des RIC pCHIK). Le taux d'efficacité global était de 75% (67% pour les PR, 80% pour les SA et 100% pour les PI). La guérison a été déclarée pour 6 patients (3 PR dont 2 destructrices et 3 SA). Le MTX n'a pas permis d'améliorer 18 patients (25%) : la moitié des cas ont rapidement arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (2 intolérances digestives, 4 élévations des transaminases sans hépatite, un cas d'alopécie, un cas de toux avec exanthème et un cas de dépression) ; l'association thérapeutique avec des ARMM ont été nécessaires pour 6 patients incluant une biothérapie dans 5 cas ; seuls 3 patients ont arrêté définitivement le MTX pour une inefficacité totale. L'efficacité du MTX était significativement associée à l'introduction précoce au cours de la première année du RIC (28/54 versus 3/18 ; $p = 0,01$) et à l'absence de destruction articulaire (26/54 versus 3/15 ; $p = 0,02$) ; l'âge, le sexe, le type de RIC, la dose ou la voie d'administration du MTX n'étaient pas déterminants. De plus, 26 patients sur 94 ont reçu d'autres ARMM du fait de la contre-indication ou de l'échec du MTX ; 12 d'entre eux (9 PR et 3 SA) ont dû recevoir une biothérapie. Enfin, une algodystrophie après chirurgie précoce du canal carpien a également été rapportée dans 3 cas de ce groupe.

IV. OBSERVATION DU PATIENT AVEC LE RIC pCHIK LE PLUS SEVERE

Un homme de 46 ans, sportif et naïf de toutes pathologies articulaires a développé une infection CHIK aiguë typique en mai 2006. Après cet évènement, l'amélioration a été partielle avec persistance d'une raideur articulaire diffuse. A partir d'octobre 2006, il a présenté des poussées d'arthrites bilatérales extensives associant notamment une synovite des articulations interphalangiennes proximales métacarpiennes et métatarsophalangiennes, des poignets, des coudes et des douleurs rhizoméliques nocturnes. Aucun FR ou anticorps anti-CCP n'était détecté. Le diagnostic de PR a été établi conduisant à la mise en route d'un traitement par MTX comme recommandé par les guidelines ACR/EULAR de 2010. Le MTX a été arrêté au cours du premier mois en raison d'une éruption et d'une toux conduisant. Le leflunomide s'est avéré inefficace. Un traitement par anti-TNF alpha (adalimumab puis étanercept) a été débuté en juin 2008. Malgré cela, la PR s'est compliquée en 2009 d'une carpite et d'une coxite bilatérales (figure 3) qui se sont aggravées au cours de l'année suivante avec apparition en parallèle d'une arthrite cervicale C1-C2. De juin 2010 à octobre 2011, le patient a reçu de l'abatercept jusqu'à 750 mg, mais le score d'activité de la maladie est resté à 7/10 (DAS28). La corticothérapie systémique n'a jamais été interrompue depuis 2006 (de 10 à 40 mg par jour pendant les exacerbations) et a induit un diabète sucré depuis 2009. Il a rapidement développé une arthrite destructrice et déformante de la main et a dû bénéficier d'un remplacement de la hanche gauche en 2011 (figure 3). Depuis 2012, il est traité par tocilizumab 480 mg et morphine orale.

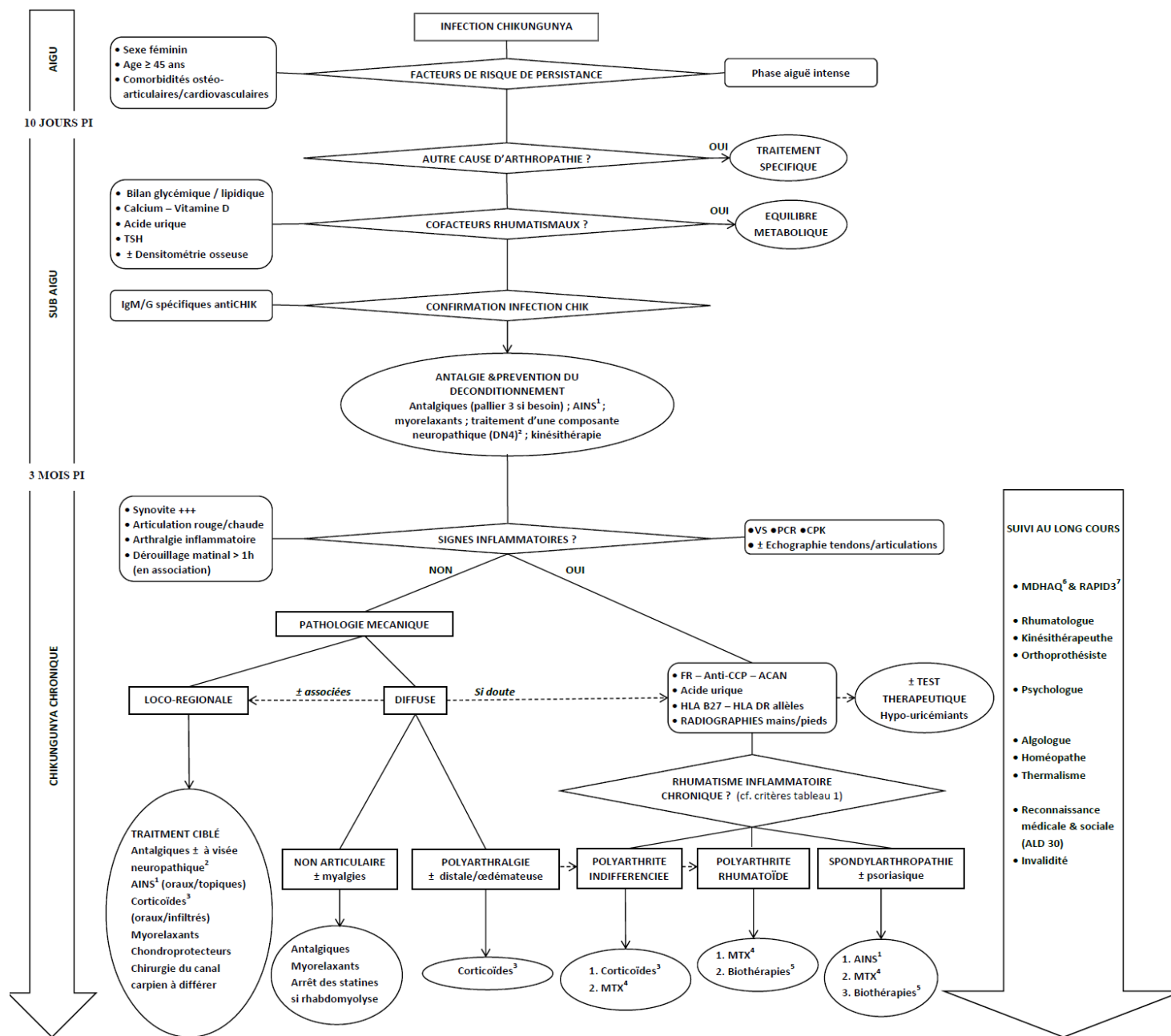
En janvier 2010, sa PR pCHIK a été reconnue comme maladie chronique invalidante et affection de longue durée. A ce titre, sa prise en charge est depuis couverte par la sécurité sociale.

Figure 3. Aspects cliniques et radiographiques à 6 ans d'évolution d'une polyarthrite rhumatoïde rapidement destructrice après un chikungunya malgré plusieurs lignes de traitement par médicaments antirhumatismaux chez un homme de 46 ans préalablement indemne de toute maladie ostéo-articulaire.



- A: Déformations bilatérales des mains, déviation cubitale, déformations digitales en col de cygne;
B: érosions osseuses, arthrites digitales destructrices bilatérales et carpite ;
C: coxite bilatérale destructrice;
D: prothèse totale de hanche gauche.

Figure 4. Algorithme diagnostique et thérapeutique proposé pour la prise en charge des douleurs rhumatismales persistantes après une infection chikungunya.



Anti-CCP : anticorps anti peptide cyclique citrulliné ; CHIK : chikungunya ; CPK : créatine phosphokinase ; PCR : protéine C réactive ; DRP : douleurs rhumatismales persistantes ; FR : Facteurs rhumatoïdes ; Ig : immunoglobulines ; Pi : post-infection ; RIC : rhumatismes inflammatoires chroniques ; TMS : troubles musculo-squelettiques ; TSH : thyroïde stimulant hormone ; VS : vitesse de sédimentation

¹AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens

²DN4 = questionnaire « Douleur Neuropathique 4 » (annexe 2). Douleur neuropathique si $\geq 4/10$ (avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90%) : traitement par antidépresseurs tricycliques, anticonvulsifs, tramadol.

³Corticoïdes = [5-40] mg/jour, de durée limitée (tentative de décroissance et arrêt dans les 6 mois), supplémentation en calcium et vitamine D.

⁴MTX = méthotrexate [7.5 - 25] mg/semaine, voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire, en l'absence de contre-indication notamment pulmonaire et hépatique, avec supplémentation en folates (acide folique ou folinique) (1)

⁵Biothérapies = prescription rhumatologique parmi les anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) ; l'inhibiteur de l'activation des lymphocytes T (abatacept) ; l'inhibiteur des lymphocytes B (rituximab) ; l'inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6 (tocilizumab).

⁶MDHAQ = Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire complété par le patient dans la salle d'attente (annexe 3). Il permet de scorer le RAPID 3 sur une échelle de [0-30] à en quelques secondes à partir des résultats de 3 catégories (1. les capacités, 2. les douleurs et 4. la fatigue) reportés sur le côté du questionnaire MDHAQ (2).

⁷RAPID 3 est significativement corrélé au score d'activité de la maladie DAS28 (3) et est plus rapidement obtenu en consultation.

1. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD000951. 2. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. A practical guide to scoring a Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores in 10-20 seconds for use in standard clinical care, without rulers, calculators, websites or computers. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:755-787. 3. Pincus T, Castrejón I. MDHAQ/RAPID3 scores: quantitative patient history data in a standardized « scientific » format for optimal assessment of patient status and quality of care in rheumatic diseases. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69:201-214.

V. DISCUSSION

Les alphavirus arthritogènes, notamment le CHIK, sont pourvoyeurs de maladies rhumastimales traînantes (3). Actuellement en pleine expansion mondiale, le CHIK impacte lourdement la santé publique des régions endémiques ou épidémiques. En considérant à la fois l'incidence de la maladie au cours des 10 dernières années et la prévalence des symptômes persistant au moins un an après l'infection aiguë (de 4% en Inde à 66% en Italie) (14,18), on peut estimer que 1 à 2 millions de personnes ont souffert ou souffrent encore de douleurs et handicaps chroniques après leur infection CHIK. L'après CHIK est marqué par une morbidité physique et mentale durable conduisant à une surconsommation médicale à long terme (37) et s'accompagne d'une réduction significative de la qualité de vie (24,38) générant ainsi une perte d'années de vie ajustées sur le handicap. Après l'épidémie massive de la Réunion en 2006 (un tiers de la population atteinte), *Gaüzere et Aubry* ont parfaitement résumé cette crise majeure par le titre de leur livre « Le chik, le choc, le chèque » (39).

Les études récentes sur l'évolution clinique pCHIK ont principalement porté sur la prévalence des douleurs et gênes fonctionnelles (8,13,18,20,21,32,40), mais peu ont détaillé les aspects cliniques (15,16,23,40) ou thérapeutiques des DRP pCHIK, notamment en cas de RIC (25,27,28,30,41). A ce jour, les praticiens sont toujours confrontés aux difficultés de l'approche nosologique des patients qui souffrent au décours d'un CHIK, à la gestion empirique des TMS et en attente d'une stratégie optimale de prise en charge de ces RIC rares mais graves (médicament antirhumatismal ou pas ? lequel, pour qui et quand ?) (42).

Notre étude rétrospective sur 6 ans incluant 159 patients réunionnais est évidemment biaisée en raison du recrutement monocentrique et spécialisé. Néanmoins, cette expérience apporte des données originales sur la prise en charge rhumatologique des patients souffrants de DRP pCHIK, adressés principalement pour échec des traitements empiriques prescrits par les médecins traitants. Nos résultats confirment l'ampleur du spectre clinique des DRP pCHIK qui peuvent concerner n'importe quelle structure de l'appareil musculo-squelettique : synoviale et cartilage, mais aussi os, tendons, capsule et enthèse.

Les douleurs chroniques non spécifiques sont largement rapportées dans les études communautaires s'appuyant sur des auto-déclarations à un temps donné (8,11,13,14,17–21,37). Elles sont le motif de consultation le plus fréquent, parfois source d'impasse thérapeutique en médecine générale. Nos résultats, tout comme ceux de *Matthew et coll.* sur une grande cohorte 15 mois après une épidémie en Inde (16), mettent en évidence de nombreux types de DRP pCHIK. Il en ressort que diagnostics et traitements doivent être individualisés et, qu'à côté des antalgiques et des AINS, aucun traitement ne peut actuellement être recommandé globalement pour tous les patients au stade chronique pCHIK. De plus, si les patients avec douleur et/ou raideur pCHIK souffrent en majorité à cause de désordres mécaniques, d'inflammation locale persistante ou de polyarthralgies non destructrices, 5% des patients au stade chronique évoluent vers un RIC pCHIK (16,22,30). Cette minorité, sélectionnée par notre recrutement, est exposée au plus mauvais pronostic du fait des potentiels dégâts articulaires irréversibles (12,43).

L'approche d'un patient avec suspicion de DRP pCHIK requiert de procéder par étapes pour établir au plus tôt un diagnostic correct et proposer le meilleur traitement. Cette expérience des rhumatologues de la Réunion a permis d'élaborer un algorithme pratique pour guider la prise en charge (figure 4).

Tout d'abord, il s'agit d'éviter le « tout CHIK ». Il y a en effet un risque de diagnostic de DRP pCHIK par excès, surtout en phase post-épidémique et chez certains patients (profil psychologique fragile, processus de victimisation). La première étape diagnostique est la recherche approfondie d'une maladie sous-jacente, parfois aggravée par le CHIK et redevable d'un traitement spécifique. On cherche surtout une arthropathie chronique, les comorbidités prédisposant aux DRP pCHIK et les classiques causes de rhumatismes chroniques tels que certains désordres hormonaux (diabète déséquilibré, dysthyroïdie), les maladies auto-immunes et d'autres infections chroniques incluant des hépatites B et C. Nos données confirment le bénéfice de cette démarche systématique.

A ce stade, l'imputabilité du CHIK sur les symptômes rhumatismaux doit toujours être discutée après l'indispensable confirmation sérologique. Le diagnostic de DRP pCHIK peut être retenu sur l'association d'une séropositivité CHIK, d'un tableau clinique compatible avec les données de la littérature et l'élimination des diagnostics différentiels.

En effet, la physiopathologie sous-jacente des différents types de DRP pCHIK n'est pas univoque. Pour les TMS pCHIK loco-régionaux, l'inflammation locale de la synoviale et tendineuse des premières semaines déstabilise sans doute l'équilibre ostéo-myo-articulaire d'une articulation susceptible, puis une sollicitation excessive et la perte

musculaire post-infectieuse accélèrent le déséquilibre source de douleur et d'enraidissement (même après résolution de l'inflammation). A l'inverse, les RIC relèvent de processus inflammatoires auto-entretenus de mécanismes encore incertains. Les macrophages semblent jouer un rôle clé au travers d'une cascade inflammatoire (44,45) ou comme possible sanctuaire pour la persistance et la réactivation du virus CHIK (45–47). Le rôle du CHIK en tant que déclencheur d'une PR sous-jacente ou sa capacité à mimer une PR en partageant les multiples processus inflammatoires sont à l'étude (48).

En accord avec d'autres séries (18,32), nous avons observé une prédominance de femmes âgées de plus de 45 ans dans la cohorte. Considérant le risque de carence en vitamine D, la prévalence du statut post-ménopausique et le possible recours à une corticothérapie systémique, nous recommandons une supplémentation vitaminique D pour tous les patients et un traitement anti-ostéoporotique si l'indication est retenue.

Selon la littérature, la plupart des patients chroniques (95%) souffrent de TMS pCHIK, principalement de type diffus. Dans notre expérience, seuls quelques patients avec TMS diffus sont venus consulter un spécialiste des années après le CHIK alors que la plupart des patients avec TMS pCHIK locorégionaux étaient venus dans les mois suivant l'infection. A l'instar de *Matthew et coll.* (16) et de *Schilte et coll.* (21), notre étude a retrouvé que le TMS diffus le plus fréquent était une polyarthralgie chronique distale avec ou sans gonflement et impliquant fréquemment les genoux. Cette entité clinique diffère du RS3PE par l'absence de synovite et la grande fréquence des syndromes canaux et de la fatigue (49). La raideur articulaire même au-delà d'une heure est souvent associée avec une résolution clinique longue et aux TMS pCHIK.

Pour les patients présentant des douleurs diffuses non articulaires, il est nécessaire de chercher les critères cliniques de dépression, de fibromyalgie ou une rhabdomyolyse biologique en cas de traitement par statines (16). Dans les TMS pCHIK diffus, le traitement général est au mieux débuté par une antalgie optimisée associée à une kinésithérapie. Si cette étape est insuffisante, il est possible de recourir aux AINS ou à une cure courte de corticoïdes, comme validé dans les désordres rhumatismaux persistants après infection par virus Ross River (50,51). La fatigue, l'impact psychologique et le retentissement sur la vie quotidienne doivent également être pris en compte pour éviter la perpétuation des symptômes et favoriser l'acceptation de la maladie et la guérison (13,15,16).

En ce qui concerne les TMS pCHIK loco-régionaux, notre biais de recrutement est peut être source d'une surreprésentation de certains TMS, comme les syndromes canaux et les périostites. Les autres TMS locorégionaux concernaient surtout les épaules (capsulite, atteinte de la coiffe des rotateurs) et les articulations déjà dégénératives (arthrose ou tendinopathie) ou déjà traumatisées. Le bénéfice des traitements locaux apparaissent clairement dans notre expérience, l'enjeu principal étant de soulager le patient et de prévenir son déconditionnement (amyotrophie et raideur). La recherche d'une composante neuropathique est également utile, offrant la possibilité d'un traitement spécifique (antidépresseurs tricycliques, médicaments antiépileptiques, tramadol). Ainsi *Ciampi de Andrade et coll.* ont identifié que 18% des patients souffrant chroniquement 17 mois après un CHIK avaient un questionnaire DN4 positif (37).

Les manifestations neurovasculaires des membres n'étaient pas rares dans notre cohorte, surtout représentés par les syndromes canaux en lien avec des

ténosynovites hypertrophiques. Considérant la grande fréquence des algodystrophies après chirurgie précoce sur canal carpien, nous déconseillons une décompression chirurgicale avant la résolution complète de l'inflammation et suggérons un traitement alternatif local tel que l'infiltration de cortisone. Les acrosyndromes vasculaires notamment le syndrome de Raynaud sont apparus bien moins fréquents dans notre cohorte que décrit lors de la phase subaiguë (3 premiers mois) (52); nous n'avons pas recherché systématiquement une cryoglobulinémie mixte qui peut être associée aux désordres vasculaires pCHIK (53).

Dans le groupe RIC pCHIK, l'analyse des faits nous a conduits à distinguer les maladies préexistantes qui s'aggravaient après le CHIK et les RIC pCHIK apparus *de novo*. Cette catégorie est constituée de PR pCHIK et de SA pCHIK, entités maintenant bien définies et mieux connues. En revanche, la PI pCHIK est un cadre clinique nouveau, parfois source d'incertitudes diagnostiques ou thérapeutiques.

Les caractéristiques de la PR pCHIK *de novo*, cliniquement proches de la PR classique, ont été décrites après les épidémies de CHIK à la Réunion et en Inde (15,23,30,31). La prévalence d'une séropositivité FR/anti-CCP était de 30% dans notre cohorte, c'est-à-dire comparable à celle d'autres séries (30,31,40) hormis celle de *Manimunda et coll.* (5% mais seulement après dix mois de suivi) (15). Le taux est cependant inférieur au taux de 50% observés dans la population de PR classique (31,54). Les destructions articulaires étaient très fréquentes chez nos patients atteints de PR pCHIK, puisque détectées chez environ 80% des cas 3 à 4 ans après le début de la maladie. Ce taux dépasse nettement celui observé parmi les patients atteints de SA pCHIK (40%) et s'avère bien plus élevé que pour les PI pCHIK (10%).

Cette prévalence de destructions articulaires au cours de la PR pCHIK concorde avec celle observée par *Bouquillard et coll.* sur une autre cohorte de PR pCHIK de la Réunion suivie pendant deux ans (31).

Le sous-groupe SA pCHIK de notre cohorte était marqué par une forte prévalence de polyarthrites psoriasiques ou pseudo-psoriasiques (sans psoriasis) comme également observé par *Chopra et coll.* (14) et *Matthew et coll.* (16). Ceci est à mettre en parallèle de l'aggravation périphérique pCHIK constatée des SA préexistantes à tropisme axial. Notons ici que le CHIK est un possible inducteur de psoriasis (55).

La recherche active des lésions psoriasiques sur la peau, le scalp et les ongles est donc recommandée pour tous les patients avec suspicion de RIC pCHIK pour affiner le cadre nosologique et l'orientation thérapeutique. Nous avons également identifié l'évolution érosive des SA pCHIK comme rapportés dans le cas de *Malvy et coll.*(43). D'autres formes de SA pCHIK et enthésopathies ont également été identifiées (14) avec un très faible taux de positivité HLA B27 (43).

Enfin, dans notre série, les PI pCHIK telles que définies par nos critères ne présentaient pas de particularité clinique hormis un moindre caractère destructeur. Néanmoins, un changement de cadre nosologique avec le temps étant possible, un suivi est conseillé pour détecter précocement une évolution vers une PR, ou plus rarement une SA.

A partir des données ci-dessus, nous proposons de renforcer l'étape diagnostique des RIC pCHIK (figure 4). Tout tableau polyarticulaire inflammatoire persistant au-delà de trois mois après un CHIK doit faire évoquer un RIC pCHIK. La

raideur matinale articulaire a probablement une valeur diagnostique plus faible du fait de sa forte prévalence pendant les premières années des CHIK alors que la présence d'une synovite ou d'une ténosynovite (confirmation échographique recommandée) est hautement évocatrice de RIC évolutif. A ce stade de la prise en charge du patient un dosage de l'uricémie est pertinent pour détecter le diagnostic différentiel représenté par la goutte, principale polyarthrite microcristalline ; un traitement antigoutteux d'épreuve peut être nécessaire dans certains cas. Les analyses sanguines comportent des marqueurs de l'inflammation (VS, PCR), le taux des anticorps (FR, Anti-CCP, ACAN) et éventuellement l'étude du HLA B27 en cas de SA ou du HLA DR1 et DR4 en cas de PR (non réalisée dans cette étude). Les radiographies comparatives et répétées des pieds et des mains permettent de détecter les érosions osseuses, les pincements articulaires diffus et les déformations. Notre étude rétrospective montre que la plupart des patients avec RIC pCHIK étaient adressée trop tard au rhumatologue, des années après la phase aiguë en dépit de la persistance des symptômes rhumatismaux. La moitié des patients de notre cohorte présentait déjà des dégâts articulaires radiographiques au moment du diagnostic de RIC (délai moyen pour leur détection : 3,5 ans). Cette prévalence est plus élevée que dans les autres études du fait du recrutement spécifique et des 6 ans de suivi. Les raisons d'un tel retard diagnostique (jusqu'à 6 ans) sont ici sans doute une évolution clinique soit insidieuse, soit plus souvent faite d'alternance d'amélioration partielle et de rechute chez certains patients, ainsi que le manque de connaissance médicale sur le potentiel destructeur dans les années qui ont suivi l'épidémie de CHIK à la Réunion en 2006. Ce risque justifie un suivi rigoureux et régulier des patients avec une douleur ou une raideur polyarticulaire pCHIK pour détecter la survenue d'un nouveau critère diagnostique de RIC (tableau 1) ou un début d'atteinte

radiographique et ainsi instaurer le meilleur traitement antirhumatismal à temps. Quoiqu'il en soit, nous recommandons de recourir à un avis spécialisé en rhumatologie pour tout patient présentant un tableau suspect ou confirmé de RIC.

D'un point de vue thérapeutique, nos données récusent l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans les RIC pCHIK en accord avec de récents travaux (25,27,28). Nous confirmons également l'efficacité globale du MTX à une faible dose hebdomadaire pour les RIC pCHIK (30,31), comme recommandés pour les PR et SA classiques, permettant une complète guérison dans quelques cas (pas de rechute clinique après l'arrêt du MTX, même en présence de lésions osseuses au moment du diagnostic). La force de cette étude rétrospective est d'avoir identifié deux facteurs associés à l'efficacité du MTX : le début précoce (au cours de la première année du RIC) et l'intégrité radiographique initiale, offrant ainsi une fenêtre thérapeutique comme dans la PR classique (56). Ainsi, pour les PR pCHIK, il n'y a plus de raison de retarder le début d'un traitement anti rhumatismal efficace, même s'il s'agit d'une maladie post-virale. Le MTX est la molécule anti-rhumatismale de première ligne à utiliser, comme recommandé pour toute PR (56). Le prix de vente suggéré du MTX est de 70 à 150 € avec un coût mensuel autour de 20 € en cas de prise en charge par l'assurance sociale. Dans les SA pCHIK, il peut être nécessaire de tester différentes classes d'AINS pour améliorer les symptômes et leurs conséquences fonctionnelles avant de switcher vers le MTX. Dans notre étude, la PI pCHIK répondait généralement bien à un traitement général anti-inflammatoire systémique avec une extinction rapide dans la plupart des cas. Une rechute clinique à la baisse ou l'arrêt d'une corticothérapie doit conduire à réévaluer la PI selon les critères ACR/EULAR 2010 de la PR et souvent à débiter un

traitement par MTX à visée d'épargne thérapeutique à long terme. Quoi qu'il en soit, notre connaissance sur les mécanismes d'action du MTX et des autres molécules anti-rhumatismales sur les RIC pCHIK doit progresser. Le MTX paraît cibler les macrophages (57) qui sont majoritairement impliqués dans les PR et les SA (58,59) ; son action mérite d'être étudiée sur des modèles animaux d'arthrite chronique pCHIK (60,61). En parallèle de cette approche fondamentale, le bénéfice d'un début précoce du MTX sur la réduction de l'activité de la maladie (62) et la prévention des destructions pourraient être attestés au cours d'essais thérapeutiques prospectifs sur les différents RIC pCHIK (63).

En cas d'effets secondaires, de contre-indication ou de véritable échec du MTX, seules les biothérapies coûteuses paraissent efficaces (31) avec un coût moyen mensuel entre 800 € (étanercept) et 4000 € (adalimumab) selon 2013 *Consumer Reports Best Buy Drug*. Ainsi, les patients qui présentent un RIC pCHIK réfractaire au MTX, souvent dans le cadre d'un retard au diagnostic ou au traitement, cumulent le plus lourd handicap et les plus forts coûts médicaux à long terme.

Enfin, nullement anecdotique et en complément des médicaments prescrits, les praticiens doivent évaluer pour chaque patient atteint de RIC pCHIK le bénéfice potentiel de traitements locaux (kinésithérapie, médicaments en topiques, infiltrations, orthèses, prothèses) pour épargner toute escalade thérapeutique devant un site localisé réfractaire. De la même façon, le recours à un soutien psychologique doit être proposé, comme pour toute maladie chronique responsable d'une altération de la qualité de vie.

Une autre perspective d'espoir basée sur l'hypothèse d'un sanctuaire viral pourrait venir avec de nouvelles approches thérapeutiques telles que les technologies de « RNA silencing » qui s'avéreraient alors curatives (64).

VI. CONCLUSION

L'expansion mondiale du CHIK génère actuellement une pandémie de rhumatisme chronique. Cette étude réunionnaise rhumatologique permet de proposer une approche clinique pratique pour mieux prendre en charge chaque patient souffrant au long cours après un CHIK. Nos données mettent en lumière cette minorité de patients qui paient le plus lourd tribut clinique et financier du fait d'un RIC pCHIK destructeur. Surtout, nous démontrons l'existence d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique dans la première année à ne pas rater pour un traitement ciblé par MTX ; ceci constitue un réel progrès pour la gestion des cas récents, notamment dans l'arc caraïbe. En prenant en compte à la fois les conséquences fonctionnelles et économiques d'une prise en charge retardée ou inappropriée des RIC pCHIK, nous plaidons pour raccourcir le délai entre l'infection et la consultation spécialisée en rhumatologie en deçà d'un an pour tout symptôme rhumatismal de plus de trois mois après une infection CHIK. Des études prospectives sur le traitement des RIC pCHIK, notamment pour évaluer l'utilisation précoce du MTX, doivent être conduites rapidement pour établir et diffuser des recommandations validées.

VII. REFERENCES

1. Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955;49(1):33-57.
2. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955;49(1):28-32.
3. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M-C, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses--an overview. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(7):420-429.
4. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. Lancet. 2014;383(9916):514.
5. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rousset D, Matheus S, . Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2014;19(13).
6. Bonizzoni M, Gasperi G, Chen X, James AA. The invasive mosquito species *Aedes albopictus*: current knowledge and future perspectives. Trends Parasitol. 2013; 29(9):460-8.

7. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparç-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(3):218-228.
8. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, . 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.
9. Levitt NH, Ramsburg HH, Hasty SE, Repik PM, Cole FE Jr, Lupton HW. Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. *Vaccine.* 1986;4(3):157-162.
10. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *South Afr Med J.* 1979;56(4):130-132.
11. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *South Afr Med J.* 1983;63(9):313-315.
12. Brighton SW, Simson IW. A destructive arthropathy following Chikungunya virus arthritis--a possible association. *Clin Rheumatol.* 1984;3(2):253-258.
13. 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 Réunion island. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):469-475.

14. 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.* 2012;140(5):842-850.
15. 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.* 2010;104(6):392-399.
16. 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. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1306-1312.
17. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, *et al.* Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):e1-e4.
18. 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.* 2012;65(2):165-172.
19. Mizuno Y, Kato Y, Takeshita N, Ujiie M, Kobayashi T, Kanagawa S, *et al.* Clinical and radiological features of imported chikungunya fever in Japan: a study of six cases at

the National Center for Global Health and Medicine. *J Infect Chemother*. 2011;17(3):419-423.

20. Kularatne SAM, Weerasinghe SC, Gihan C, Wickramasinghe S, Dharmarathne S, Abeyrathna A, *et al*. Epidemiology, clinical manifestations, and long-term outcomes of a major outbreak of chikungunya in a hamlet in sri lanka, in 2007: a longitudinal cohort study. *J Trop Med*. 2012;2012:639178.

21. 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.

22. 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*. 2013;89(1054):440-447.

23. Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: Case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(2):273-8

24. 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)*. 2012;91(4):212-219.

25. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Chloroquine effectiveness and inflammatory cytokine response in early persistent post chikungunya musculoskeletal pain and arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;66(2):319-26.
26. Ravichandran R, Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(2):140-142.
27. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier J-C, Enault S, Charrel RN, Flahault A, *et al.* On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* 2008;8(6):837-839.
28. Delogu I, de Lamballerie X. Chikungunya disease and chloroquine treatment. *J Med Virol.* 2011;83(6):1058-1059.
29. Ribéra A, Degasne I, Jaffar Bandjee MC, Gasque P. Chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: clinical description and therapeutic considerations. *Médecine Trop Rev.* 2012;72 Spec No:83-85.
30. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:83-86.
31. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2009;76(6):654-657.

32. 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.* 2013;15(1):R9.
33. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-784.
34. Brent LH. Inflammatory arthritis: an overview for primary care physicians. *Postgrad Med.* 2009;121(2):148-162.
35. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1180-1185.
36. Mahajan VK, Sharma AL, Chauhan PS, Mehta KS, Sharma NL. Early treatment with addition of low dose prednisolone to methotrexate improves therapeutic outcome in severe psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol.* 2013;58(3):240.
37. De Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:31.

38. Couturier E, Guillemain F, Mura M, Léon L, Virion J-M, Letort M-J, *et al.* Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology Oxf Engl.* 2012;51(7):1315-1322.
39. Gaüzère B-A, Aubry P. *Le chik, le choc, le chèque.* Azalées Editions. 2006. 103p.
40. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2921-2922.
41. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *South Afr Med J.* 1984;66(6):217-218.
42. Narsimulu G, Prabhu N. Post-chikungunya chronic arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:81.
43. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran 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.* 2009;9:200.
44. Phuklia W, Kasisith J, Modhiran N, Rodpai E, Thannagith M, Thongsakulprasert T, *et al.* Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: a possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis. *Virus Res.* 2013;177(2):179-188.
45. 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. 2010;184(10):5914-5927.

46. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, Pal P, Oko L, Diamond MS, *et al.* Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J Virol*. 2013;87(24):13878-13888.

47. 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*. 2010;120(3):894-906.

48. 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):3553-3563.

49. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA*. 1985;254(19):2763-2767.

50. Mylonas AD, Harley D, Purdie DM, Pandeya N, Vecchio PC, Farmer JF, *et al.* Corticosteroid therapy in an alphaviral arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2004;10(6):326-330.

51. Watson DA, Ross SA. Corticosteroids for the complications of Ross River virus infection. *Med J Aust*. 1998;168(2):92.

52. Parola P, Simon F, Oliver M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus-related rheumatism. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):801-802.
53. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H, *et al*. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):e374.
54. Shakiba Y, Koopah S, Jamshidi AR, Amirzargar AA, Massoud A, Kiani A, *et al*. Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody and rheumatoid factor isotypes in Iranian patients with rheumatoid arthritis: evaluation of clinical value and association with disease activity. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014;13(3):147-156.
55. Seetharam KA, Sridevi K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *J Dermatol*. 2011;38(10):1033-1034.
56. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the « anchor drug » for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S179-185.
57. Hohl E-L, Mader RM, Erlacher L, Duhm B, Mustak M, Bröll H, *et al*. The influence of methotrexate on the gene expression of the pro-inflammatory cytokine IL-12A in the therapy of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):963-969.
58. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(3):289-295.

59. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM, *et al.* Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R359-369.
60. Morrison TE, Oko L, Montgomery SA, Whitmore AC, Lotstein AR, Gunn BM, *et al.* A mouse model of chikungunya virus-induced musculoskeletal inflammatory disease: evidence of arthritis, tenosynovitis, myositis, and persistence. *Am J Pathol.* 2011;178(1):32-40.
61. Higgs S, Ziegler SA. A nonhuman primate model of chikungunya disease. *J Clin Invest.* 2010;120(3):657-660.
62. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, *et al.* Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1360-1364.
63. 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. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404-413.
64. Kaur P, Chu JJH. Chikungunya virus: an update on antiviral development and challenges. *Drug Discov Today.* 2013;18(19-20):969-983.

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de l'étude

Date de naissance: | | | | | | | | | | (jj mm aaaa)

Sexe: ☐ Femme ☐ Homme
 Situation familiale: ☐ marié ☐ enfants ☐ vit seul
 Suivi CHD ☐ non ☐ oui : service

TERRAIN

ACTIVITE(S) PROFESSIONNELLE :

Statut professionnel au moment du chik :

- ☐ Non connu
☐ Etudiant
☐ Salarié : plein temps ☐ oui ☐ non
☐ Femme au foyer
☐ Chômage
☐ Travailleur handicapé.....
☐ Invalidité.....
☐ Arrêt.....
☐ Retraite.....

- ☐ Non connu
☐ Inchangé
☐ Etudiant
☐ Salarié : plein temps ☐ oui ☐ non
 Changement de poste ☐ non ☐ oui
☐ Femme au foyer
☐ Chômage
☐ Travailleur
 handicapé.....
☐ Invalidité.....
☐ Arrêt.....
 Retraite.....

Statut professionnel actuel :

ACTIVITE PHYSIQUE ACTUELLE ☐ ? ☐ NON ☐ OUI

=
 Limitée depuis le chik ☐ non ☐ oui

TOXIQUES ☐ ? ☐ NON ☐ OUI = Tabac ☐ non ☐ oui = | | | PA sevré ☐ ? ☐ non ☐ oui = depuis.....
 Alcool ☐ non ☐ oui = | | | verres/j sevré ☐ ? ☐ non ☐ oui = depuis.....
 Autre ☐ non ☐ oui =

TERRAIN

Familial (Maladie Inflammatoire Chronique)	☐ non ☐ oui	
Allergique	☐ non ☐ oui	
Cardiovasculaire	☐ non ☐ oui	☐ HTA ☐ DNID ☐ tabac ☐ dyslipidemie ☐ ATCD 1 ^{er} degré
Ménopause	☐ non ☐ oui	depuis
Antécédents Personnels	☐ non ☐ oui=	
Poids kg Taille cm variation pondérale significative depuis 2006 ☐ non ☐ oui		

AVANT CHIKUNGUNYA : EVENEMENTS

Immunitaires	☐ non ☐ oui	
Infectieux	☐ non ☐ oui	
Articulaires	☐ non ☐ oui	
Traumatiques	☐ non ☐ oui	
Chirurgicaux Orthopediques	☐ non ☐ oui	

Consommation régulière d'antalgiques avant le Chik ☐ non ☐ oui = pour douleurs ostéo-articulaires ☐ non ☐ oui

TRAITEMENT ACTUEL (hors rhumatologique)

CHIKUNGUNYA AIGU

SYMPTOMATIQUE ☐ NON ☐ OUI = date : |_|_|_|_|_|_|_| et durée : |_|_| jours ou >10 jours ☐ oui ☐ non ou ☐ ?

DESCRIPTION CLINIQUE ☐ NON ☐ OUI =

Signes articulaires ☐ non ☐ oui =	Manifestations : ☐ Douleur ☐ Raideur ☐ Gonflement ☐ Ténosynovite ☐ Périostite	Intensité : ☐ Réveil Nocturne ☐ Impotence totale/alitement ☐ Arrêt de travail	Topographie : ☐ Oligoarthritis (2-4) ☐ Polyarthrite (>4) ☐ Bilatérale ☐ Globale ☐ Distale ☐ Axiale ☐ Rhizomélique
Fièvre ☐ non ☐ oui = ☐ Elevée (>39°) ☐ Prolongée (>3jours) ☐ Non Caractérisée			
Signes associés ☐ non ☐ oui =			
☐ Cutanés : ☐ urticaire ☐ desquamation palmo-plantaire ☐ exanthème ☐ aphtose ☐ Raynaud ☐ Neuromusculaires : ☐ myalgies ☐ dysésthésies ☐ céphalées ☐ canal carpien ☐ Guillain Barré ☐ Digestifs : ☐ Autres :			
Défaillance d'organe ☐ non ☐ oui =			
☐ Neurologique ☐ Rénale ☐ Hépatique ☐ Métabolique ☐ Cardiaque ☐ Hémodynamique ☐ Respiratoire ☐ Encéphalite ☐ Myocardite ☐ Complications maternofoetales ☐ Autre :			

HOSPITALISATION ☐ NON ☐ OUI =

AUTRES DONNEES (examens complémentaires, traitement reçu...) :

EVOLUTION DU CHIK AIGU

- ☐ Guérison clinique totale avec intervalle libre : 1^{ère} **RECHUTE** |_|_|_|_|_|_|_|_|
- ☐ Amélioration transitoire sans disparition totale des symptômes : **REPRISE EVOLUTIVE** |_|_|_|_|_|_|_|_|
- ☐ Aucune régression des symptômes : **EVOLUTION CONTINUE** vers phase chronique
- ☐ Aggravation d'un rhumatisme préexistant

PHASE POST CHIKUNGUNYA

1) EVOLUTION

Facteurs associés identifiés ☐ non ☐ oui = ☐ aggravants : ☐

améliorants :

Continue ☐ non ☐ oui **Avec poussées** ☐ non ☐ oui **Déformante** ☐ non ☐ oui :

2) TOPOGRAPHIE DU RHUMATISME

Fixe	☐ oui	☐ non =	☐ Fluctuante	☐ Extensive
Bilatérale	☐ non	☐ oui =	☐ symétrique ☐ oui ☐ non	
Axiale	☐ non	☐ oui =	☐ Cervical ☐ Thoracique ☐ Lombaire ☐ Sacro-Iliaque (Fessalgie)	
Rhizomélique	☐ non	☐ oui =	☐ Epaule D G ☐ Hanche D G	
Périphérique	☐ non	☐ oui =	☐ Grosses articulations = ☐ Coude D G ☐ Genou D G ☐ Cheville D G ☐ Petites articulations = ☐ Poignet D G ☐ Main D G : ☐ Pied D G : ☐ Temporomandibulaire D G ☐ Autre :	

3) CARACTERISTIQUES

Arthralgies	☐ non	☐ oui =	Activité max _ _ _ /100	RN ☐ non ☐ oui
Arthrites	☐ non	☐ oui =	☐ Coude D G ☐ Poignet D G ☐ Genou D G ☐ Cheville D G ☐ Epaule D G ☐ Pieds D G = ☐ MTP ☐ Orteils saucisses ☐ Mains D G = ☐ MCP ☐ IPP ☐ IPD	
Raideur	☐ non	☐ oui =	DM _ _ _ min	
Bursites	☐ non	☐ oui		
Synovites	☐ non	☐ oui		
Ténosynovites	☐ non	☐ oui =	☐ Achille ☐ mains	

Tendinite	☐ non	☐ oui =
Enthésites	☐ non	☐ oui
Périostites	☐ non	☐ oui
Myalgies	☐ non	☐ oui = ☐ avec myosite (CPK / IRM)
Douleurs diffuses	☐ non	☐ oui = ☐ inflammatoire ☐ mécanique EVA ☐ /10 RN ☐ non ☐ oui

4) EN ASSOCIATION AU RHUMATISME

Signes extra-articulaires ☐ non ☐ oui =

- ☐ Asthénie ☐ Canal carpien ☐ Douleur neurogène
☐ Maladie De Dupuytren ☐ Synd Raynaud ☐ Synd sec
☐ cutanéomuqueux : desquamation, alopecie, urticaire...= ☐ Autre :

Morbidités significatives ☐ non ☐ oui =

- ☐ Ostéoporose ☐ Luxations ☐ Appareillage/chirurgie= ☐ Immunodépression
☐ Arthrose ☐ Entorses ☐ Néoplasie ☐ Dysimmunité
☐ Carences/surcharge ☐ Ruptures Tendineuses ☐ MICI ☐ Synd anxio-dépressif
☐ Hormonale : ☐ Fractures ☐ Psoriasis
☐ Infection chronique ☐ Algodystrophie

5) IMPACT

Prise en charge psychologique

Limitation de l'autonomie

Limitation des activités quotidiennes

Professionnel ou scolaire

- ☐ Absentéisme ☐ Aménagement de poste ☐ Invalidité
☐ Licenciement ☐ Reconversion ☐ Pré retraite
☐ Chômage ☐ Travailleur handicapé ☐ ☐ ☐ ☐ jours cumulés non travaillés

DIAGNOSTIC CHIK :

date	CHIK Ig M (index)	CHIK Ig G (index)	PCR CHIKV
Seuil labo de +			

BIOLOGIE :

Syndrome inflammatoire chronique ☐ non ☐ oui =

Perturbations du bilan préthérapeutique initial:

- NFP ☐ non ☐ oui Carence vitD ☐ non ☐ oui
 Rénal ☐ non ☐ oui Hyperuricémie ☐ non ☐ oui
 Hépatique ☐ non ☐ oui Anomalie EPP ☐ non ☐ oui
 Phosphocalcique ☐ non ☐ oui Anomalie C3 C4 ☐ non ☐ oui
 VS=

Bilan auto-immun ☐ ACAN ☐ ADN natif ☐ CCP ☐ FR ☐ ANCA ☐ autre=

Auto-anticorps positifs ☐ NON ☐ OUI =

Autres éléments diagnostiques recherchés (cryoglobulinémie, HLA, sérologies...) :

Paramètres modifiées	dates	valeurs	normes

Signes de rhumatisme évolutif ☐ non ☐ oui =

Périostite ☐ oui ☐ non

Géodes/érosions ☐ oui ☐ non

Enthésopathie ☐ oui ☐ non

Carpite

Déminéralisation en bande

Syndesmophytes/ostéophytes

☐ oui ☐ non

☐ oui ☐ non

☐ oui ☐ non

Tarsite

Chondrolyse

Sacroiliite

☐ oui ☐ non

☐ oui ☐ non

☐ oui ☐ non

EXAMEN	TOPOGRAPHIE	DATE	RESULTATS	→	+

PRISE EN CHARGE CHIK CHRONIQUE

1^{ère} CONSULTATION SPECIALISEE date | | | | | | | |

Adressé par médecin traitant ☐ non ☐ oui = commune : code postal | | | | |

ALD ☐ NON ☐ OUI = date | | | | | | | | motif :

TRAITEMENT DE FOND ☐ NON ☐ OUI = date d'initiation | | | | | | | | par ☐ généraliste ☐ spécialiste

T	Modalités d'administration	Dates	Evénements	Réponse thérapeutique
T1				☐ NON ☐ PARTIELLE = ☐ réponse d'emblée insuffisante ☐ échappement (perte d'efficacité) ☐ progression radiographique sous T ☐ intolérance : ☐ SATISFAISANTE = ☐ stabilisation ☐ rémission ☐ extinction ARRET = ☐ NON ☐ OUI = ☐ sans effet ☐ rechute à l'arrêt ☐ clinique ☐ radiologique ☐ dose minimale efficace (seuil d'efficacité) = ☐ guérison Diminution des antalgiques ☐ non ☐ oui Reprise d'activités ☐ non ☐ oui ☐ sans objet
T2				☐ NON ☐ PARTIELLE = ☐ réponse d'emblée insuffisante ☐ échappement (perte d'efficacité) ☐ progression radiographique sous T ☐ intolérance : ☐ SATISFAISANTE = ☐ stabilisation ☐ rémission ☐ extinction

				ARRET = ☐NON ☐OUI = ☐sans effet ☐rechute à l'arrêt ☐clinique ☐radiologique ☐dose minimale efficace (seuil d'efficacité) = ☐guérison Diminution des antalgiques ☐non ☐oui Reprise d'activités ☐non ☐oui ☐sans objet
T3				☐NON ☐PARTIELLE = ☐réponse d'emblée insuffisante ☐échappement (perte d'efficacité) ☐progression radiographique sous T ☐intolérance : ☐SATISFAISANTE = ☐stabilisation ☐rémission ☐extinction ARRET = ☐NON ☐OUI = ☐sans effet ☐rechute à l'arrêt ☐clinique ☐radiologique ☐dose minimale efficace (seuil d'efficacité) = ☐guérison Diminution des antalgiques ☐non ☐oui Reprise d'activités ☐non ☐oui ☐sans objet
T4				☐NON ☐PARTIELLE = ☐réponse d'emblée insuffisante ☐échappement (perte d'efficacité) ☐progression radiographique sous T ☐intolérance : ☐SATISFAISANTE = ☐stabilisation ☐rémission ☐extinction ARRET = ☐NON ☐OUI = ☐sans effet ☐rechute à l'arrêt ☐clinique ☐radiologique ☐dose minimale efficace (seuil d'efficacité) = ☐guérison Diminution des antalgiques ☐non ☐oui Reprise d'activités ☐non ☐oui ☐sans objet
T5				☐NON ☐PARTIELLE = ☐réponse d'emblée insuffisante ☐échappement (perte d'efficacité) ☐progression radiographique sous T ☐intolérance : ☐SATISFAISANTE = ☐stabilisation ☐rémission ☐extinction ARRET = ☐NON ☐OUI = ☐sans effet ☐rechute à l'arrêt ☐clinique ☐radiologique ☐dose minimale efficace (seuil d'efficacité) = ☐guérison Diminution des antalgiques ☐non ☐oui Reprise d'activités ☐non ☐oui ☐sans objet

CORTICOTHERAPIE : ☐ NON ☐ OUI = Durée j Dose : mg/j
Dépendance : ☐ non ☐ oui Arrêt définitif : ☐ non ☐ oui

AUTRE : antalgiques, psychotropes, compléments vitaminocalciques, biphosphonates

MOLECULE	EXPOSITION (posologie, durée, tolérance)

☐ Cure thermique
☐ Relaxation
☐ Centre de la douleur
☐ Kinésithérapie
☐ Infiltrations
☐ Consultation psychologue
☐ Physiothérapie
☐ Appareillage : orthèses
☐ Antidépresseurs
☐ Balnéothérapie
☐ Chirurgie :
☐ Acupuncture

RECOURS ACTUEL AUX ANTALGIQUES : ☐ NON ☐ OUI =
Pallier = Quotidien ☐ non ☐ oui

SYNTHESE DU DOSSIER :

1) **OSTEO-ARTHROPATHIE :** ☐ NON ☐ OUI =

☐ PR-LIKE ☐ séropositive ☐ séronégative ☐ destructrice

☐ SPONDYLARTHROPATHIE ☐ Périphérique ☐ Axiale
☐ Psoriasique ☐ MICI
☐ Ankylosante ☐ Indifférenciée

☐ POLYARTHRITE INFLAMMATOIRE INDIFFERENCIEE :

☐ POLYARTHROALGIES CHRONIQUES NON SPECIFIQUES :

☐ CIBLEE : ☐ Ténosynovite ☐ Capsulite ☐ Autre :
☐ Enthésite ☐ Périostite

2) **RHUMATISME DES TISSUS MOUX :** ☐ NON ☐ OUI =

☐ DOULEURS CHRONIQUES ☐ FASCIITE ☐ AUTRE

3) **NEUROPATHIE :** ☐ NON ☐ OUI =

☐ CANAL CARPIEN ☐ LOMBOSCIATIQUE ☐ AUTRE

4) **ACUTISATION D'UN ETAT RHUMATISMAL PRE EXISTANT :** ☐ NON ☐ OUI =

☐ RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE :
☐ RHUMATISME ASSOCIE A UNE COMORBIDITE (GOUTTE, DIABETE...)
☐ AUTRE

Efficacité thérapeutique ☐ NON ☐ OUI =

☐ Stabilisation
☐ Rémission
☐ Extinction
☐ Guérison

Annexe 2 : Questionnaire douleur neuropathique (DN4)

DATE :

NOM :

PRÉNOM :

QUESTIONNAIRE DN4

Il permet d'estimer la probabilité d'une douleur neuropathique chez un patient, par le biais de 4 questions réparties en 10 items à cocher.

Le praticien interroge ou examine le patient et remplit le questionnaire lui-même. Il note une réponse ("oui", "non") à chaque item.

A la fin du questionnaire, il comptabilise les réponses et attribue la note 1 pour chaque "oui", et la note 0 pour chaque "non". La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Question 1 (*interrogatoire*) : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1 - Brûlure	☐	☐
2 - Sensation de froid douloureux	☐	☐
3 - Décharges électriques	☐	☐

Question 2 (*interrogatoire*) : la douleur est-elle associée, dans la même région, à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4 - Fourmillements	☐	☐
5 - Picotements	☐	☐
6 - Engourdissements	☐	☐
7 - Démangeaisons	☐	☐

Question 3 (*examen*) : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8 - Hypoesthésie au tact	☐	☐
9 - Hypoesthésie à la piqure	☐	☐

Question 4 (*examen*) : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10 - Le frottement	☐	☐

Score du patient : /10

Résultat : le diagnostic de douleur neuropathique (DN) est porté si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10 (sensibilité de 83%, spécificité de 90%)

Annexe 3 : Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire et RAPID 3.

FORMULAIRE DE SUIVI : MDHAQ MFC/Rheumatology/ Date __/__/__

Veillez essayer de répondre à toutes les questions, même si vous ne croyez pas qu'une question s'applique à votre situation en ce moment. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Répondez honnêtement. Merci.

1. Veuillez cocher (✓) LA meilleure réponse en fonction de vos capacités actuelles

AU COURS DE LA DERNIÈRE SEMAINE, avez-vous été capable de :	Sans AUCUNE difficulté	Avec UN PEU de difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	INCAPABLE de le faire
a) Vous habiller, y compris attacher vos lacets et vos boutons?	0	1	2	3
b) Monter dans votre lit et en sortir?	0	1	2	3
c) Porter une tasse ou un verre rempli à votre bouche?	0	1	2	3
d) Marcher dehors sur un terrain plat?	0	1	2	3
e) Vous laver et vous essuyer tout le corps?	0	1	2	3
f) Vous pencher pour ramasser des vêtements sur le plancher?	0	1	2	3
g) Ouvrir et fermer des robinets ordinaires?	0	1	2	3
h) Monter dans une voiture, un autobus, un train ou un avion et en descendre?	0	1	2	3
i) Parcourir deux milles ou trois kilomètres à pied?	0	1	2	3
j) Participer à des activités de loisirs et à des sports comme vous le vouliez?	0	1	2	3
k) Avoir une bonne nuit de sommeil?	0	1	2	3
l) Surmonter des sentiments d'anxiété ou de nervosité?	0	1	2	3
m) Surmonter des sentiments de dépression ou de moral bas?	0	1	2	3

2. Quel degré de douleur avez-vous éprouvé en raison de votre maladie AU COURS DE LA DERNIÈRE SEMAINE?

Veillez indiquer ci-dessous l'intensité de votre douleur :

AUCUNE DOULEUR	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	DOULEUR LA PLUS INTENSE POSSIBLE
----------------	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	----	----------------------------------

3. En tenant compte de tous les effets que la maladie et votre état de santé peuvent avoir sur vous en ce moment, veuillez indiquer ci-dessous comment vous allez :

TRÈS BIEN	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	TRÈS MAL
-----------	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	----	----------

4. Dans quelle mesure la fatigue INHABITUELLE vous a posé problème AU COURS DE LA DERNIÈRE SEMAINE?

LA FATIGUE NE POSE AUCUN PROBLÈME	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	LA FATIGUE EST UN GROS PROBLÈME
-----------------------------------	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	----	---------------------------------

5. En général, dans quelle mesure votre maladie rhumatismale est-elle active depuis votre dernière visite? Veuillez indiquer votre réponse ci-dessous.

PAS DU TOUT ACTIVE	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	EXTRÊMEMENT ACTIVE
--------------------	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	----	--------------------

RÉSERVÉ AU BUREAU

FN

1=0,1	16=1,6
2=0,2	17=1,7
3=0,3	18=1,8
4=0,4	19=1,9
5=0,5	20=2,0
6=0,6	21=2,1
7=0,7	22=2,2
8=0,8	23=2,3
9=0,9	24=2,4
10=1,0	25=2,5
11=1,1	26=2,6
12=1,2	27=2,7
13=1,3	28=2,8
14=1,4	29=2,9
15=1,5	30=3,0

☐

PSYCH

☐

PAIN

☐

GLOBAL

☐

FATIGUE

☐

ACT

☐

Calcul RAPID3

1.a-j FN (0-10):

1=0.3	16=5.3
2=0.7	17=5.7
3=1.0	18=6.0
4=1.3	19=6.3
5=1.7	20=6.7
6=2.0	21=7.0
7=2.3	22=7.3
8=2.7	23=7.7
9=3.0	24=8.0
10=3.3	25=8.3
11=3.7	26=8.7
12=4.0	27=9.0
13=4.3	28=9.3
14=4.7	29=9.7
15=5.0	30=10

2.PN (0-10):

4.PTGL (0-10):

RAPID 3 (0-30)

6. Veuillez cocher (✓) la case qui convient pour indiquer le degré de douleur que vous éprouvez **aujourd'hui** dans chacune des articulations décrites ci-dessous :

	Aucune	Légère	Moyenne	Grave		Aucune	Légère	Moyenne	Grave
DOIGTS GAUCHES	0	1	2	3	DOIGTS DROITS	0	1	2	3
POIGNET GAUCHE	0	1	2	3	POIGNET DROIT	0	1	2	3
COUDE GAUCHE	0	1	2	3	COUDE DROIT	0	1	2	3
ÉPAULE GAUCHE	0	1	2	3	ÉPAULE DROITE	0	1	2	3
HANCHE GAUCHE	0	1	2	3	HANCHE DROITE	0	1	2	3
GENOU GAUCHE	0	1	2	3	GENOU DROIT	0	1	2	3
CHEVILLE GAUCHE	0	1	2	3	CHEVILLE DROITE	0	1	2	3
ORTEILS GAUCHES	0	1	2	3	ORTEILS DROITS	0	1	2	3
COU	0	1	2	3	DOS	0	1	2	3

AR ☐

1=0,2	25=5,2
2=0,4	26=5,4
3=0,6	27=5,6
4=0,8	28=5,8
5=1,0	29=6,0
6=1,3	30=6,3
7=1,5	31=6,5
8=1,7	32=6,7
9=1,9	33=6,9
10=2,1	34=7,1
11=2,3	35=7,3
12=2,5	36=7,5
13=2,7	37=7,7
14=2,9	38=7,9
15=3,1	39=8,1
16=3,3	40=8,3
17=3,5	41=8,5
18=3,8	42=8,8
19=4,0	43=9,0
20=4,2	44=9,2
21=4,4	45=9,4
22=4,6	46=9,6
23=4,8	47=9,8
24=5,0	48=10,0

7. Quand vous vous êtes réveillé le matin **AU COURS DE LA DERNIÈRE SEMAINE**, vous sentiez-vous raide? Non Oui

Si « Oui », veuillez indiquer le nombre de minutes _____

ou d'heures _____ qu'il faut pour vous sentir aussi souple que vous vous sentirez pour la journée.

8. Quel énoncé ci-dessous vous décrit **AUJOURD'HUI** dans votre quotidien? Cochez () un énoncé seulement :

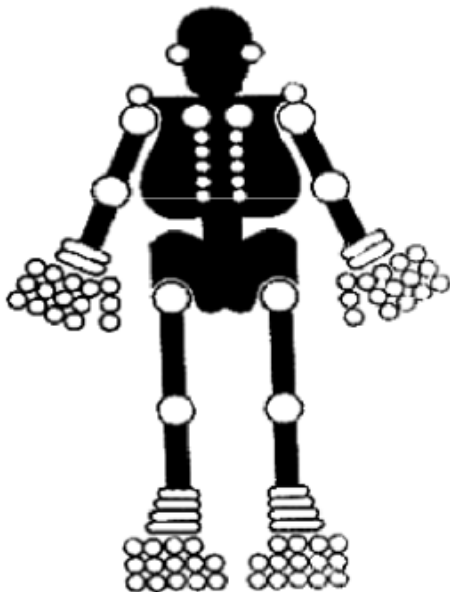
- ____ 1 : Je peux faire **tout** ce que je veux faire.
 ____ 2 : Je peux faire **la plupart** des choses que je veux faire, mais j'ai **certaines** limites.
 ____ 3 : Je peux faire **certaines** des choses que je veux faire, mais pas toutes, et j'ai **beaucoup** de limites.
 ____ 4 : Je ne peux **pratiquement rien** faire de ce que je veux faire.

AM ☐

ACR-FN

☐

	Nom des médicaments ou autre traitement	Montant (Si connu)	Montant par jour ou par semaine		Nom des médicaments ou autre traitement	Montant (Si connu)	Montant par jour ou par semaine
1.				5.			
2.				6.			
3.				7.			
4.				8.			



Annexe 4 : Article anglophone pour publication de la thèse

SPECIFIC MANAGEMENT OF POST CHIKUNGUNYA RHEUMATIC DISORDERS:

a retrospective study of 159 cases in Reunion Island, 2006-2012.

Emilie, E, Javelle

Department of Tropical and Infectious Diseases, Laveran Military Teaching Hospital, Marseille, France

Anne, A, Ribera

Private rheumatology office, Saint Denis, La Reunion

Isabelle, I, Degasne

Department of rheumatology, University Hospital (CHU) Felix Guyon, Saint Denis, La Reunion

Bernard-Alex, B-A, Gaüzère

Intensive care unit, University Hospital (CHU) Felix Guyon, Saint Denis, La Reunion

Catherine, C, Marimoutou

French Army Center for Epidemiology and Public Health (IRBA), Marseille, France

Fabrice, F, Simon

Department of Tropical and Infectious Diseases, Laveran Military Teaching Hospital, Marseille, France

KEY WORDS: chikungunya, chronic pain, rheumatism, methotrexate, algorithm

RUNNING TITLE: Post chikungunya rheumatic disorders.

CORRESPONDING AUTHOR:

Fabrice SIMON

Laveran Military Teaching Hospital

Department of infectious diseases and tropical medicine

Tel: + 33 4 91 61 72 32

Fax: + 33 4 91 61 75 04

Mail : simon-f@wanadoo.fr

Alternate author

Emilie Javelle

Laveran Military Teaching Hospital

Department of infectious diseases and tropical medicine

Tel: + 33 6 32 41 99 03

Mail: Emilie.javelle@gmail.com

SUMMARY: We extensively retrospectively described clinical profile and treatment of mechanical and inflammatory post chikungunya chronic rheumatic disorders. We showed the benefit to early treat *de novo* inflammatory rheumatism with methotrexate and proposed the first diagnostic and therapeutic algorithm.

ABSTRACT

Background- Chikungunya (CHIK) is an alphaviral disease becoming pandemic and thus responsible for a heavy worldwide medical and economic burden. The clinical spectrum of post-CHIK (pCHIK) rheumatic disorders is wide. Evidence-based recommendations are needed to help physicians to manage suffering patients.

Patients and methods- We conducted a retrospective 6-year study in Reunion Island on patients referred to a rheumatologist for rheumatic or musculoskeletal pains persisting after a confirmed CHIK infection. These varied disorders were classified according validated criteria, and de novo chronic inflammatory rheumatisms (CIR) were specifically studied, notably for methotrexate (MTX) use and efficacy.

Results- 159 medical files were studied. Musculoskeletal disorders were referred early after CHIK infection and characterized by frequent shoulder mechanic involvement, tunnel syndromes, or bilateral distal and sometimes swelling and corticosenesitive polyarthralgia. 94 patients had developed de novo pCHIK-CIR: rheumatoid arthritis (n=40), spondylarthropathy (n=33), undifferentiated polyarthritis (n=21); bone destructions occurred in half cases (median time: 3.5 years pCHIK). MTX was started in 72 of them, with an efficacy of 75%, significantly associated with early start (<12 months) and radiographic integrity before treatment; 12 patients had to receive biologic agents.

Conclusion- pCHIK rheumatic disorders were managed pragmatically by rheumatologists in Reunion Island after the 2006 outbreak. This retrospective study describes the common mechanical and inflammatory pCHIK disorders. We show the benefit of early recognition and treatment of de novo pCHIK-CIR with MTX and we propose a diagnostic and therapeutic algorithm to help physician dealing with chronic pCHIK patients to limit both functional and economic impacts

INTRODUCTION

Fifty years after its first tropical description in Newala district of Tanganyika (1, 2), chikungunya (CHIK) has started an expansive re-emergence resulting in 1.4 to 6.5 million infected persons from 2004 to 2014 in Africa, Indian Ocean, South-East Asia, Pacific Islands and Europe (3). Its first autochthonous transmission in intertropical Americas was identified at the end of 2013 (4) and six months later, it had turned into a large outbreak in most Caribbean Islands and French Guiana (north of South America) (5). Currently, this arboviral disease represents a pressing threat for public health in large areas of the American continent colonized by its main vectors, the *Aedes* mosquitoes (4,6).

CHIK is usually characterized by an acute febrile and sometimes eruptive polyarthritis commonly followed by persistent disabling symptoms, mostly diffuse arthralgia and fatigue (7). Although the mortality rate is usually low, the disease is associated with important morbidity and socioeconomic burden which draw out for the post-epidemic years (8). As early as 1962, the high level of incapacitation after CHIK has even incited the US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases to develop an attenuated vaccine, whose production was stopped few years later (9). Historically, the first descriptions of the pCHIK (pCHIK) rheumatic disorders were provided by South African physicians after a local outbreak at the end of the 1970's: in 1979, Fourie and Morrison first reported pCHIK rheumatoid arthritic syndrome (10), and in 1983, Brighton *et al.* highlighted high prevalences of chronic joints pains or stiffness 3 years after disease onset (11) and reported one case of destructive pCHIK polyarthritis (12). After a literature murmur of 20 years on this topic, our knowledge on the clinical spectrum of pCHIK rheumatic disorders rapidly widened with the numerous publications following the recent CHIK outbreaks which have swept out millions people worldwide with crippling disabilities (8,13–22). If globally, the proportion of chronic patients diminishes with time after CHIK onset (from 88-100% during the first 6 weeks to less than half after 3-5 years with differences according the studies), the return to the pre-CHIK status is uncertain as some individuals infected are still symptomatic 6 to 8 years post-infection (23,24).

The current challenge of the management of CHIK-infected patients is to reduce these pCHIK rheumatic disorders and control their potential destructive consequences. During the last 10 years of re-emergence, 81 published articles related to chronic pCHIK status have been indexed in PubMed [keywords: “CHIK” and “chronic”, last search on April 30 2014]. Nevertheless, to date and despite the current CHIK pandemic, there are no available evidence-based guidelines to help the physicians with standardized definitions and treatment recommendations to manage the long-term suffering patients. If unspecific treatment involving simple analgesics and/or NSAIDs may provide relief in most patients (25), better targeted drugs are clearly needed for those with inflammatory rheumatic disorders. Hydroxychloroquine and ribavirin failed to reduce pCHIK pains (26–28) but according the experience of rheumatologists in Reunion Island after the 2006 outbreak, there is a benefit of MTX in pCHIK inflammatory polyarthrititis (29–31).

In order to better classify pCHIK rheumatic disorders and propose adequate therapeutic indications, we retrospectively described and categorized the clinical and therapeutic course of pCHIK rheumatic and musculoskeletal disorders (pCHIK-RMSD) referred to a rheumatologist in Reunion Island over a 6-year period, and we specifically evaluated MTX (MTX) efficacy in pCHIK chronic inflammatory rheumatisms (pCHIK-CIR).

MATERIALS and METHODS

Design

This retrospective study was carried out at two referent rheumatologic centres: the University Hospital (CHU Félix Guyon) and the unique rheumatologist’s private office in Saint-Denis, capital of Reunion Island, which was reached by a massive CHIK outbreak in 2005-2006,

Population

Eligible participants were all patients older than 16 years referred to the specialist by any physician for intermittent or continuous joint pain persisting since over 4 months after CHIK acute stage and initially assumed to be related to this infection (CHIK-RMSD).

Biological confirmation of CHIK infection was obtained for all patients, either with detection of CHIK virus RNA in blood by RT-PCR at the acute stage or presence of anti-CHIK virus specific immunoglobulin M or/and G detected by capture enzyme-linked immunosorbent assay using CHIK virus antigens produced by the French Referent National Center for Arbovirus, Marseille, IRBA, France.

Data collection

Data were collected anonymously and retrospectively from January to May 2012 based on medical files using a structured questionnaire developed for the purposes of the study. Details on the patients were described, including factors considered as predictors of non-recovery after CHIK in the literature: age (>45 year), gender (females), diabetes mellitus, hypertension, previous history of osteoarthritic event, severe acute CHIK lasting more than 3 weeks (8,13,18,22,29,32). Details on CHIK-RMSD included date of disease onset, immediate outcome after acute stage (continuous or relapse after transient clinical improvement), first visit to the rheumatologist, clinical and biological history, imaging features, and treatments since the acute CHIK. We thus recorded the following clinical data: i) joint involvement: small joints (metacarpophalangeal, proximal and distal interphalangeal, metatarsophalangeal, thumb interphalangeal joints and wrists), large joints (shoulders, elbows, hips, knees and ankles), vertebral, sacroiliac, temporomandibular and sternocostoclavicular areas; ii) joint count: polyarticular if more than 4 (oligoarticular if 4 or less); iii) articular inflammatory signs or symptoms defining arthritis: synovitis or warmth and/or redness over the joint ("hot" joint) or prolonged morning stiffness > 30 minutes or inflammatory pain (improved with exercise or worse after rest or during the night), and effusive arthritis was clinically distinguished from swollen joint without arthritis; iv) periarticular involvement: enthesitis (inflammation of the tendon or ligament insertion into bone: Achille tendonitis, plantar fasciitis), tenosynovitis, periostitis (tibial and ischial tuberosities inflammation), tendinopathy, bursitis, myalgia and neural tunnel syndrome. Biology recorded hyperuricemia, vitamin D deficiency, and when required for scoring: elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP), antinuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated peptid autoantibodies (ACPA) and HLA B27 positive status. CHIK-RMSD's treatments

were classified as follows: painkillers; oral or topic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); oral or intra-articular corticosteroids; conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) including MTX (MTX) (7.5 - 25 mg/ week), hydroxychloroquine (200 mg/ day), leflunomide (10-20 mg/ day), sulfasalazine (1.5 - 3 g/ day); biologic agents at posology recommended by the European Medicines Agency (EMA) : tumor necrosis factor α antagonists also called anti-TNF α (etanercept 25mg twice a week, infliximab 3-5 mg/kg/ 6-8 weeks, adalimumab 40 mg/ 2 weeks, golimumab), inhibitor of T-lymphocyte activation (abatacept, 500-1000 mg/ 4 weeks), depletor of B-lymphocytes (rituximab, 1000 mg repeated at 2 weeks), or inhibitor of interleukin-6 receptor (tocilizumab, 8 mg/ kg/ 2 weeks); physiotherapy; orthopaedic braces; complementary therapeutics such as vitamin D supplementation or gout treatment using colchicine with urate-lowering diet, xanthine oxidase inhibitor (allopurinol), uricosurics.

Data analysis.

Characterisation of pCHIK-RMSD

Patients without arthritis as previously defined were classified pCHIK musculoskeletal disorders (pCHIK-MSD), loco-regional or diffuse (if > 4 painful areas). For patients with arthritis, we separated crystalline and non-crystalline rheumatic disorders. Crystalline arthritis was defined as evocative clinical presentation associated with hyperuricemia and improvement after gout treatment. Patients presenting non crystalline polyarthritis were classified as chronic inflammatory rheumatism (CIR). CIR were categorized in three groups (Table 1). Patients previously naïve of rheumatic symptoms who developed a CIR immediately after CHIK were classified as *de novo* pCHIK-CIR.

We compared the period from acute CHIK to the first rheumatology consultation for the patients groups of pCHIK-CIR and pCHIK-MSD (timing and median period). The severity of all CHIK-RMSD was approached with the results of imaging tests searching for joint destruction or deformation (chondrolysis, joint space reduction, juxtaarticular osteopenia, subluxation, bony erosion or destruction, sacroiliitis) and the need for internal or external orthopaedic brace. The functional burden was estimated using history of job invalidity or

adjustment, self-estimated significant reduction of daily activities, and starting psychological follow-up or antidepressant medical treatment since 2006.

Therapeutic course of CHIK-RMSD

For each patient, we collected the therapeutic strategy, including corticotherapy, and outcome after complete drug withdrawal (type of response 3 and 6 months after therapeutic interruption). Based on 2008 ACR Recommendations for Rheumatoid Arthritis Treatments (33) and on published overviews on the treatment of other inflammatory arthritis (including psoriatic) (34–36), rheumatologists pragmatically treated the pCHIK-CIR with MTX (MTX) at the recommended posologies and routes of administration. The time to MTX introduction was calculated from the first clinical expression of pCHIK-CIR, and defined as early time if ≤ 1 year (delayed if > 1 year). MTX failure was defined by the need for drug switch or escalation (association with DMARDs). Recovery after MTX was defined by the absence of relapse more than 6 months after MTX withdrawal. We inventoried the received DMARDs other than MTX, including hydroxychloroquine and biologic agents. Descriptive results were expressed as median value and distribution or number (percentage) of patients according to variable category (quantitative or qualitative).

We used Fisher's exact test and non-parametric test with Epi-Info software to compare the patients' characteristics according to their category of pCHIK-RMSD, and identify determinants of MTX efficacy in the group of patients with pCHIK-CIR, specifically age, gender, type of CIR, destructive course and early time of MTX introduction.

RESULTS

A total of 159 patients with persistent pCHIK-RMSD were included. The population was predominantly feminine (3/4 females) and the median age was 51 years, ranging from 16 to 80 years. Repartition of pCHIK-RMSD is detailed in Figure 1. Demographic characteristics and comorbidities are presented in Table 2 according to the patients' CHIK-RMSD categories; there was no significant difference between the groups. Among the whole sample, 66% of patients reported a prolonged acute CHIK (fever > 10 days or symptoms > 3 weeks). Time elapsed between the CHIK infection and first

rheumatologist's consultation differed with the groups of pCHIK-RMSD (median delay: 15.0 months in MSD-group *versus* 38.5 months in the CIR group, $p < 10^{-5}$) (fig. 2); 80% of patients with pCHIK-MSD were referred within the first two years and among those who consulted later (median time: 66 months), 8 complained of diffuse pain or polyarthralgia (4 cases each), whereas patients with pCHIK-CIR were regularly referred all over the 6-year period, independently of the type of CIR.

All patients received painkillers in the first line treatment, and 20% had to be supplemented in vitamin D. The treatment history and medical weight according to the different pCHIK-RMSD are summarized in Tables 3 and 4.

Table 5 shows the characteristics and specific management of the 43 pCHIK-MSD. Only seven patients (15%) responded to optimal painkiller treatment. Among the 28 diffuse pCHIK-MSD, 23 consisted of distal polyarthralgia involving hands (18/23) and/or feet (17/23) typically associated with non-inflammatory joint effusion and/or global oedema of the extremities (about 50% of cases). This feature was frequently complicated with tunnel syndromes (carpal or tarsal) and paraesthesia, sensitive to a short course of corticotherapy (oral and/or injected in joint) and sometimes improved with neuropathic painkillers when indicated. 5/28 (18%) diffuse pCHIK-MSD received hydroxychloroquine without benefit reported, while 20/28 (70%) were efficiently treated with oral corticosteroids (16/20 had a successful withdrawal of systemic corticotherapy without clinical relapse). Loco-regional pCHIK-MSD mostly involved proximal joints. In 11 cases, pCHIK-MSD was pain exacerbation in previously involved joints: arthrosis (n=8) and injured areas (n=3). Thirteen shoulder capsulitis or tendinitis required physiotherapy to limit stiffness and amyotrophy. Loco-regional CHIK-MSD mainly benefited from joint injections, physiotherapy and/or NSAIDs. Two among the 9 patients presenting carpal tunnel syndromes developed algodystrophy (complex regional pain syndrome) after early surgery.

Among the patients with inflammatory arthritis, 4 patients were diagnosed as first onset of crystalline polyarthrititis and responded to gout treatment. One hundred twelve patients met CIR criteria. Eighteen patients had pre-existing CIR (diagnosed or suspected) that exacerbated immediately after CHIK infection and the other 94 patients were considered

de novo pCHIK-CIR. pCHIK-CIR had the worst clinical and functional impact: 27% of patients with pCHIK-CIR reported job invalidity and 77% significant reduction in their daily activity *versus* 5% and 47% of pCHIK-MSD group ($p=0.003$ and 0.0005), respectively. Half of the patients with pCHIK-CIR presented or developed radiographic osteoarticular destructions or misalignment, especially in *de novo* pCHIK-RA (83% of the cases); median time from acute CHIK to the diagnosis of radiographic damage was 45 months [3-76].

Systemic corticotherapy was necessary for 70% (13/18) of the pre-existing CIR, but complete withdrawal was achieved in half cases only. MTX was started in 8 pre-existing CIR patients (3 RA, 4 SA and 1 systemic lupus previously under hydroxychloroquine) and failed in 6 cases (3 RA, 3 SA) leading to switch to biologic DMARDs. A therapeutic escalation with biologic agents was required for three erosive RA previously controlled with MTX and appeared beneficial; one patient with RA treated with infliximab was switched for etanercept, but remission occurred only after appropriate urate-lowering therapy (final diagnosis for worsening: gout). For the two patients with untreated chronic viral hepatitis (B and C, one case each), hydroxychloroquine was inefficient in joint inflammation, and sequential short-courses of oral corticotherapy were given. Finally, among the 4 patients who started hydroxychloroquine, three had to complete treatment with biologic agents.

RA was the most common CIR in this cohort (16% pre-existing RA and 36% *de novo* pCHIK-RA) and associated with highest prevalences of osteoarticular damages, need for braces and functional consequences. Among the 41 SA, we noticed a difference of clinical feature: the 8 pre-existing SA presented mostly ankylosing spondylitis with peripheral involvement (arthritis and/or enthesitis) triggered by CHIK while the 33 *de novo* pCHIK-SA consisted in 15 patients with psoriatic arthritis (including 6 first occurrence of psoriasis) and 16 other patients who developed mostly polyenthesitis (only two cases were HLA B27+). About one third of patients with *de novo* pCHIK-CIR (14 RA, 11 SA and 3 UP) presented tenosynovitis of wrist, hands and/or Achilles' tendon, resulting in tunnel syndromes in 16 (17%) patients.

Seventy-two *de novo* pCHIK-CIR (77% of the cases) received MTX at a mean weekly dose of 15 mg (100% of RA, 78% of SA and 30% of UP), of which 35 had already radiographic damages at the start of MTX. The overall MTX efficacy rate was 75% (67% in RA, 80% in SA, 100% in UP); 7 cases developed bone destructions under MTX. Recovery was achieved for 6 patients (3 RA of whom 2 were destructive, and 3 SA). MTX failed for 18 patients (25%): half cases rapidly had to stop because of side effects (4 significant transaminases rises, 2 digestive intolerances, one hair loss, one depression, one with rash and cough); a therapeutic association with other DMARDs was needed for 6 patients (including biologic agents in 5 cases); only 3 patients definitively stopped MTX for total inefficiency. MTX efficacy was significantly associated with the early start of MTX before 12 months (28/54 vs 3/18, $p=0.01$) and absence of joint destruction (26/54 vs 3/15, $p=0.02$), but not with age, sex, type of CIR, MTX dose or administration route. A total of 26/94 patients received other DMARDs as a consequence of MTX contraindication or failure; 12 of them (9 RA, 3 SA) required biologic agents. Finally algodystrophy after early carpal tunnel surgery was also reported in 3 more cases.

Case report of the patient with the most damaging CHIK-CIR.

A sportive 46-year old man, naive for any articular symptoms, developed a typical acute CHIK infection in May 2006. After this event, he reported a partial improvement but diffuse joint stiffness persisted. Since October 2006, he developed relapsing and extensive bilateral arthritides with synovitis in proximal interphalangeal, carpometacarpal and metatarsophalangeal joints, wrists, elbows together with rhizomelic night pain. No RF or ACPA was detected. The diagnosis of RA was set up, leading to a MTX treatment as recommended by 2010 ARC/EULAR guidelines. MTX was stopped within the first month because of rash and cough, leading to start leflunomide which appeared inefficient. A treatment with anti-TNF α (adalimumab then etanercept) was started in June 2008. Despite this, the RA complicated in 2009 with bilateral carpal and coxitis (Figure 3), which all worsened in the following year associated with arthritis in the cervical spine (C1-C2). From June 2010 to October 2011, the patient received

abatercept until 750 mg, but disease activity score had remained 7/10 (DAS28). Corticosteroid therapy could not have been stopped since 2006 (10 to 40 mg/j during exacerbations) and has induced diabetes since 2009. He developed rapidly hand deforming erosive RA and required a left hip replacement in 2011 (Figure 3). In 2012, he was treated with tocilizumab 480mg and oral morphine.

In January 2010, his pCHIK-RA was recognized as invalidating chronic disease and its related healthcare costs are being covered since by the French national welfare system.

DISCUSSION

Alphaviral arthritides, including CHIK, are blamed for protracted illnesses (3). With its current spread, CHIK is responsible for an increasing charge in public health in endemic/epidemic areas worldwide. If we consider both the incidence of the disease over the last 10 years and the prevalence of persisting symptoms at least one year after the acute infection (from 4% in India up to 66% in Italy (14,18), we can estimate that the cumulated number of CHIK-infected persons who suffered or are still suffering from with long-lasting pains and disabilities could be at least 1-2 million people. The post-CHIK status is characterized with physical and mental morbidity and overuse of drugs and health care services over years (37), significantly reduces the quality of life (24,38) and generates a great loss of disability adjusted life years. After the stroke of CHIK outbreak in Reunion Island, Gaüzere and Aubry perfectly summarized this major public health crisis with the title of their book “The chik, the shock, the check” (39).

The recent studies on the long-term clinical pCHIK outcome mostly addressed the prevalence of pCHIK pain and incapacitation (8,13,14,18,20,21,32) but only few detailed the clinical features of pCHIK-RMSD (15,16,23,40) and the results of treatment for pCHIK-CIR (25,27,30,31,41). To date, physicians are still facing difficulties with the nosologic approach of pCHIK suffering patients, searching for the most efficient and non-deleterious treatments of local or diffuse pCHIK-MSD and waiting for the best strategy for these peculiar and rare but severe post-infective CIR (DMARDs or not? for who? which and when?) (42). Our 6-year retrospective study on 159 patients in Reunion

Island after the 2005-2006 outbreak is evidently biased because of monocentric recruitment by rheumatologists. Nevertheless, this experience brings original data on the pragmatic management of patients suffering from varied pCHIK-RMSD referred to specialists, mainly for failure of empirical treatments prescribed by general practitioners. Our results confirm the wideness of the clinical spectrum of pCHIK-RMSD due to the possible involvement of any part of the musculoskeletal system, joint synovium and cartilage, and also bone, tendon and enthesis.

Non-specific chronic pain are widely reported in community studies based on self-reported symptoms at a given time (8,11,13,14,17–21,37). This is the commonest reason for consultation that may lead to general practitioners' therapeutic impasses. When considering the numerous types of pCHIK-RMSD reported by Mathew *et al.* in a large cohort 15 months after an outbreak in India (16) and our results, it becomes evident that the diagnosis and treatments must be individualized and that besides painkillers and NSAIDs, no specific treatment can be currently recommended for all patients at the pCHIK chronic stage. Moreover, if most of patients with chronic pain and/or stiffness suffer from mechanical disorders, persisting local inflammation or non-destructive polyarthralgia, physicians must take in account that about 5% of the patients at the chronic stage develop a pCHIK-CIR (16,22,30) that is a long-term challenge. This minority, clearly selected with our recruitment, have the worst prognosis because of potential irreversible joint damage (12,43). Facing a patient with an assumed pCHIK-RMSD, physicians must lead a step-by-step approach to settle correct diagnosis and promptly propose the best evidence-based treatment when possible. Based upon our rheumatologists' experience on pCHIK-RMSD in Reunion Island, we propose an algorithm that could help in patients' management (Figure 4).

Most of all, “all is CHIK” should be avoid. A post-epidemic period and some psychological patients' backgrounds may facilitate over-diagnosis of pCHIK chronic disorders. The first step entails an in-depth search for underlying conditions to avoid misdiagnosing another disease, sometimes enhanced by CHIK and which requires a specific treatment. Pre-existing signs of chronic arthropathy, other comorbidities

predisposing for pCHIK-RMSD and classical causes of chronic rheumatisms such as hormonal disorders, autoimmune diseases, or other chronic infections (including hepatitis B and C) must be searched. Our data stresses out the benefit of this systematic search. At this time the responsibility of CHIK should be discussed and serologically confirmed. Thus pCHIK-RMSKD are diagnosed after exclusion of alternative diagnosis, biological proof of infection and if evocative clinical expression, i.e. compatible with literature data.

Underlying mechanisms are poorly understood. Concerning pCHIK-MSD, our hypothesis is that local inflammation in synovium and tendons due to CHIK infection destabilizes the osteo-myo-articular balance of previously susceptible joints and that both overuse of the inflamed areas and loss of muscle strength fasten the degenerative process and its related pain and stiffness. On the other side CIR probably result from auto-inflammatory chronic process with macrophages playing a key role via inflammatory cascade (44, 45) and putatively as sanctuary for viral persistence and reactivation (45–47). Whether CHIK is a viral trigger of dysimmunity in a susceptible individual or mimic RA by sharing multiple inflammatory processes has to be determined (48).

As reported in previous series on pCHIK-RMSD (18,32), we also found a predominance of females older than 45 years. Considering together the risk for vitamin D deficiency after that age, prevalence of post-menopausal status, and possible past or future systemic corticotherapy, we recommend that all patients should benefit from vitamin D supplementation and osteoporosis treatment if indicated.

According the literature data, most of chronic patients (95%) complain for pCHIK-MSD, mostly diffuse. In our experience, most patients with loco-regional CHIK-MSD early consulted a specialist after acute CHIK while some patients with diffuse pCHIK-MSD came years after disease onset. Like *Mathew et al.* (16) and *Schilte et al.* (21), we found that chronic distal polyarthralgia with or without swelling was the commonest MSD with frequent knees' involvement. This clinical entity differs from RS3PE (remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema) by the lack of synovitis (49) and a high frequency of tunnel syndromes and fatigue (20). Joint stiffness, even lasting more than 1 hour often, goes along with delayed CHIK resolution and pCHIK-MSD (13,15,24).

In patients with pCHIK diffuse non articular pain, investigations requires the search for clinical criteria for depression or fibromyalgia, or rhabdomyolysis under statins (16).

In diffuse CHIK-MSD, general treatment should be started with optimised painkillers in association with physiotherapy. If this step is insufficient, NSAIDs or short course corticosteroids may be associated as validated in rheumatic disorders lasting after Ross River virus infection (50,51). Asthenia, psychological and daily life burden must be also taken into account to avoid symptoms perpetuation and help disease acceptance and recovery (13,15,16).

Due to our recruitment bias, some regional pCHIK-MSD such as tunnel syndromes and periostitis could be overrepresented. Well-localised regional MSD most occurred in shoulders (capsulitis, rotator cuff) and previously injured or degenerative joint (arthrosis, tendinopathy) with a benefit of local therapy. Thus, the main goal is to relieve patients and prevent from deconditioning (amyotrophy, stiffness). Neuropathic pain must be also identified and specifically treated with e.g. tricyclic antidepressant, antiepileptic drugs, and tramadol. For instance, *Ciampi de Andrade et al.* found 18% of patients complaining for chronic pain 17 months after acute CHIK infection with positive DN4 questionnaire (37). Limbs neurovascular disorders were not rare among our patients, especially tunnel syndromes due to hypertrophic tenosynovitis. Considering the high frequency of algodystrophy after early carpal tunnel syndrome surgery, we advise against surgery before complete resolution of local inflammation and suggest alternative local treatment such as cortisone injection. Vascular disorders such as Raynaud's syndrome less occurred than described during subacute CHIK stage, i.e. during the first three months (52); we did not routinely search for mixed cryoglobulinemia that may be associated with pCHIK vascular disorders (53).

In our pCHIK-CIR group, we distinguished pre-existing disorders which worsened after CHIK and *de novo* pCHIK-CIR. These last diseases are mostly represented by pCHIK-RA and SA which are now precisely defined whereas pCHIK-UP is an emerging entity, sometimes challenging for physicians. The characteristics of *de novo* pCHIK-RA, that are clinically close to classical RA, have been described after the CHIK outbreaks in Reunion Island and India (15,23,30,31). Prevalence of ACPA/RF positivity in our

patients was 30%, that is close to other reports (30,31,40) except *Manimunda et al.* (5% but after only a 10 months follow-up) (15), but less than the 50 % observed in classical RA population (31,54) Joint destruction was very common in our series of *de novo* pCHIK-RA (about 80% of the cases three to four years after CHIK onset), higher than in pCHIK-SA (40%) and of course, much higher than in pCHIK-UP (10%) as the logical consequence of the study's definitions. These data on pCHIK-RA destructiveness are in accordance with *Bouquillard et al.* who previously reported another series of pCHIK-RA in Reunion Island with a 2-year follow-up (31).

Like *Chopra et al.* (14) and *Mathew et al* (16), we observed a high prevalence of psoriatic or pseudo-psoriatic (*i.e.* without psoriasis) polyarthritis among pCHIK-SA and peripheral worsening of pre-existing SA; interestingly CHIK has been also suspected to trigger psoriasis (55). Active search for psoriasis lesions on skin, scalp and nails is thus recommended for all patients with suspected pCHIK-CIR. We also identified erosive outcome of pCHIK-SA as reported in one patient by *Malvy et al* (43). Other forms of pCHIK-SA and enthesopathies were also identified (14), with very low rate of HLA B27-positivity (43). Finally, pCHIK-UP is an entity with no clinical or radiographic specificity and defined by exclusion of the others rheumatisms, which requires a strict and prolonged follow-up to early detect a switch to RA or more rarely SA.

Considering the above data, we propose to strengthen the diagnostic step of pCHIK-CIR (Figure 4). Any polyarticular inflammatory feature persisting more than 3 months after CHIK infection must suggest the diagnosis of pCHIK-CIR. Morning stiffness has probably a lower diagnostic value due to its high prevalence during the first pCHIK years, whereas synovitis and tenosynovitis are highly evocative of CIR (interest of the ultrasonography to distinguish them from soft tissue oedema). At this time of the patient management, a dosage of uricemia is needed to detect the alternative diagnosis of microcrystalline polyarthritis (mainly gout) which responds to a specific treatment. Blood testing should include inflammatory markers (ESR, CRP) and autoantibodies (FR, ACPA, ANA). Comparative and repeated radiographs of hands and feet are necessary to detect bone erosions, joint space narrowing, and deformations. Our retrospective study showed that most patients with pCHIK-CIR were commonly referred to

rheumatologist very late, years after acute CHIK although they reported long-lasting rheumatic symptoms. Half patients of our population already had radiographic joint damages at the diagnosis time of the pCHIK-CIR (mean time for detection: 3.5 years after CHIK): this prevalence is higher than in other studies (15,16,23,30) because of the recruitment and the 6-year follow-up. The reasons for such a diagnostic delay (up to 6 years) in this study are probably: the common alternation of partial improvement and worsening relapses or an insidious course, together with the lack of medical knowledge on the destructive outcome of the p-CHIK-CIR in the first years following the 2005-2006 outbreaks in Reunion Island. This risk of destructive course commands a careful and regular follow-up of the patients with pCHIK polyarticular pain or stiffness to detect the appearance of new CIR criteria (Table 1) and start the most adequate antirheumatic treatment in time; anyway, we recommend referring to rheumatologist any case of CIR confirmation or suspicion.

On the therapeutic aspect, our results are consistent with hydroxychloroquine inefficacy in pCHIK-CIR in accordance with recent therapeutic trials (27,28) and study (25). We also globally confirm the clinical efficacy of MTX at a weekly low dose in pCHIK-CIR (30,31) as recommended for classical RA and SA, leading to complete recovery (no clinical relapse after MTX stop) in some cases, even in presence of bone lesions at the diagnosis time. The strength of this retrospective study is to have identified two main factors associated with MTX efficacy: the early start (within the first year) and initial radiographic integrity, offering a “therapeutic window” as in classical RA. Thus, for pCHIK-RA, there is no reason anymore to postpone the start of efficient of the antirheumatic treatment, even if this is a post-viral disease. MTX is the first-line DMARDs to be used, as recommended for any RA at the diagnostic time (56). Suggested selling price for MTX is [100-199] \$ and the monthly cost is estimated 25\$ with insurance. In pCHIK-SA, different class of NSAIDs may be successively tested to improve symptoms and functional consequences before switching for MTX. In our study, pCHIK-UP generally well responded to systemic therapy with a rapid extinction in most cases. Clinical relapse at the corticoids decrease or stop must lead to re-evaluate the UP throughout ACR/EULAR criteria of RA and often start MTX to spare corticoids long-term exposure (56). However, our knowledge of the mechanisms of MTX and other

DMARDs on pCHIK-CIR must progress. MTX appears to target macrophages (57) that are highly involved in RA (58) and SA (59). MTX should be studied in animal models for chronic CHIK arthritis (60,61) as. In parallel, the benefit of an early start of MTX in reducing disease activity (62) and preventing from destructions could be proved in prospective therapeutic trials on the different pCHIK-CIR (63).

In case of MTX side effects, contraindication or real failure, only costly biologic agents appear efficient (31) with an average monthly cost ranging from 1 100\$ (etanercept) to 5 300\$ (adalimumab) according to the 2013 *Consumer Reports Best Buy Drug*. Thus, these patients with MTX-refractory pCHIK-CIR, which often had delayed diagnosis and/or MTX treatment, cumulate the highest drug and healthcare costs and the heaviest long-term incapacity.

Finally but not anecdotally, for each patient with pCHIK-CIR and complementary to the prescribed drugs, physicians must evaluate the potential benefit from local treatment (physiotherapy, topical drugs, local injections, braces) to spare any drug escalation for a refractory joint and in the same way consider the need for a psychological support.

Another prospective hope based on the viral sanctuary hypothesis could come with novel therapeutic strategies such as RNA silencing technology that could be curative (64).

CONCLUSION

The worldwide expansion of CHIK is currently generating a pandemic of chronic rheumatisms. With this study “biased” by a rheumatologists’ recruitment in Reunion Island, we propose a clinical approach to better manage the different pCHIK-RMSD types in long-term suffering patients. Moreover, we highlight the minority of patients who suffer the heaviest toll because of destructive pCHIK-CIR. We also show the existence of a therapeutic window for MTX treatment not to miss, which is a real progress for the treatment of the more recently CHIK-infected cases. When considering both the functional and economic consequences of delayed and/or inadequate management of

pCHIK-CIR, we plead to shorten the time between CHIK infection and rheumatologist consultation beyond one year for each patient still suffering more than 3 months after CHIK. Prospective studies on the treatment of pCHIK-CIR, especially early use of MTX, have to be conducted promptly to establish and broadcast validated guidelines.

ACKNOWLEDGEMENTS: to Dr Laetitia Huiart and Cyril Ferdynus, Research and Development in epidemiology, University Hospital Felix Guyon, La Réunion.

REFERENCES

1. Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955;49(1):33-57.
2. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955;49(1):28-32.
3. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M-C, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses--an overview. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(7):420-429.
4. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. Lancet. 2014;383(9916):514.
5. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rousset D, Matheus S, . Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2014;19(13).
6. Bonizzoni M, Gasperi G, Chen X, James AA. The invasive mosquito species *Aedes albopictus*: current knowledge and future perspectives. Trends Parasitol. 2013; 29(9):460-8.

7. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparç-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13(3):218-228.
8. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moschetti F, Ledrans M, . 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.
9. Levitt NH, Ramsburg HH, Hasty SE, Repik PM, Cole FE Jr, Lupton HW. Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. *Vaccine*. 1986;4(3):157-162.
10. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *South Afr Med J*. 1979;56(4):130-132.
11. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *South Afr Med J*. 1983;63(9):313-315.
12. Brighton SW, Simson IW. A destructive arthropathy following Chikungunya virus arthritis--a possible association. *Clin Rheumatol*. 1984;3(2):253-258.
13. 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 Réunion island. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):469-475.
14. 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*. 2012;140(5):842-850.
15. 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*. 2010;104(6):392-399.
16. 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. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1306-1312.

17. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, *et al.* Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):e1-e4.

18. 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.* 2012;65(2):165-172.

19. Mizuno Y, Kato Y, Takeshita N, Ujiie M, Kobayashi T, Kanagawa S, *et al.* Clinical and radiological features of imported chikungunya fever in Japan: a study of six cases at the National Center for Global Health and Medicine. *J Infect Chemother.* 2011;17(3):419-423.

20. Kularatne SAM, Weerasinghe SC, Gihan C, Wickramasinghe S, Dharmarathne S, Abeyrathna A, *et al.* Epidemiology, clinical manifestations, and long-term outcomes of a major outbreak of chikungunya in a hamlet in sri lanka, in 2007: a longitudinal cohort study. *J Trop Med.* 2012;2012:639178.

21. Schilte C, Staikowsky F, Staikovskiy 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.

22. 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.* 2013;89(1054):440-447.

23. Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: Case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(2):273-8

24. 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)*. 2012;91(4):212-219.

25. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Chloroquine effectiveness and inflammatory cytokine response in early persistent post chikungunya musculoskeletal pain and arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;66(2):319-26.

26. Ravichandran R, Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(2):140-142.

27. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier J-C, Enault S, Charrel RN, Flahault A, *et al*. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. 2008;8(6):837-839.

28. Delogu I, de Lamballerie X. Chikungunya disease and chloroquine treatment. *J Med Virol*. 2011;83(6):1058-1059.

29. Ribéra A, Degasne I, Jaffar Bandjee MC, Gasque P. Chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: clinical description and therapeutic considerations. *Médecine Trop Rev*. 2012;72 Spec No:83-85.

30. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:83-86.

31. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. déc 2009;76(6):654-657.

32. 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*. 2013;15(1):R9.

33. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, *et al*. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic

disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-784.

34. Brent LH. Inflammatory arthritis: an overview for primary care physicians. *Postgrad Med.* 2009;121(2):148-162.

35. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1180-1185.

36. Mahajan VK, Sharma AL, Chauhan PS, Mehta KS, Sharma NL. Early treatment with addition of low dose prednisolone to methotrexate improves therapeutic outcome in severe psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol.* 2013;58(3):240.

37. De Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:31.

38. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion J-M, Letort M-J, *et al.* Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology Oxf Engl.* 2012;51(7):1315-1322.

39. Gaüzère B-A, Aubry P. *Le chik, le choc, le chèque.* Azalées Editions. 2006. 103p.

40. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2921-2922.

41. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *South Afr Med J.* 1984;66(6):217-218.

42. Narsimulu G, Prabhu N. Post-chikungunya chronic arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:81.

43. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran 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.* 2009;9:200.
44. Phuklia W, Kasisith J, Modhiran N, Rodpai E, Thannagith M, Thongsakulprasert T, *et al.* Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: a possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis. *Virus Res.* 2013;177(2):179-188.
45. 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.* 2010;184(10):5914-5927.
46. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, Pal P, Oko L, Diamond MS, *et al.* Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J Virol.* 2013;87(24):13878-13888.
47. 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.* 2010;120(3):894-906.
48. 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):3553-3563.
49. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA.* 1985;254(19):2763-2767.
50. Mylonas AD, Harley D, Purdie DM, Pandeya N, Vecchio PC, Farmer JF, *et al.* Corticosteroid therapy in an alphaviral arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2004;10(6):326-330.

51. Watson DA, Ross SA. Corticosteroids for the complications of Ross River virus infection. *Med J Aust.* 1998;168(2):92.
52. Parola P, Simon F, Oliver M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus-related rheumatism. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):801-802.
53. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H, *et al.* Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(2):e374.
54. Shakiba Y, Koopah S, Jamshidi AR, Amirzargar AA, Massoud A, Kiani A, *et al.* Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody and rheumatoid factor isotypes in Iranian patients with rheumatoid arthritis: evaluation of clinical value and association with disease activity. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014;13(3):147-156.
55. Seetharam KA, Sridevi K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38(10):1033-1034.
56. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the « anchor drug » for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S179-185.
57. Hobl E-L, Mader RM, Erlacher L, Duhm B, Mustak M, Bröll H, *et al.* The influence of methotrexate on the gene expression of the pro-inflammatory cytokine IL-12A in the therapy of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):963-969.
58. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(3):289-295.
59. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM, *et al.* Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R359-369.

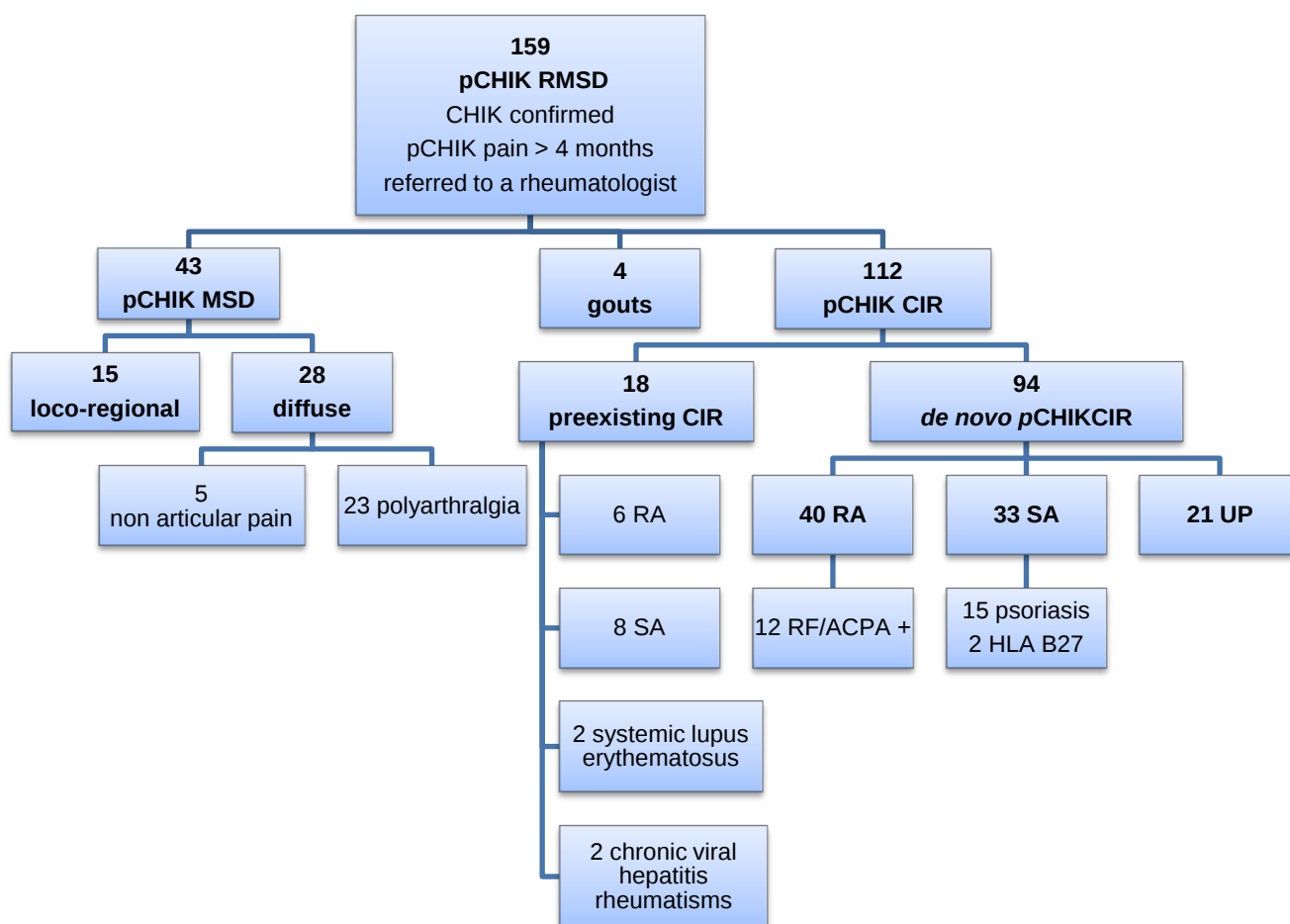
60. Morrison TE, Oko L, Montgomery SA, Whitmore AC, Lotstein AR, Gunn BM, *et al.* A mouse model of chikungunya virus-induced musculoskeletal inflammatory disease: evidence of arthritis, tenosynovitis, myositis, and persistence. *Am J Pathol.* 2011;178(1):32-40.
61. Higgs S, Ziegler SA. A nonhuman primate model of chikungunya disease. *J Clin Invest.* 2010;120(3):657-660.
62. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, *et al.* Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1360-1364.
63. 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. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404-413.
64. Kaur P, Chu JJH. Chikungunya virus: an update on antiviral development and challenges. *Drug Discov Today.* 2013;18(19-20):969-983.

Table 1. Definitions of chronic inflammatory rheumatisms (CIR): rheumatoid arthritis according the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria (26); spondylarthropathy according the European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) Classification (27); undifferentiated polyarthritits (own study criteria).

Chronic inflammatory rheumatisms (CIR)		
Rheumatoid arthritis (RA)	Spondyloarthropathy (SA)	Undifferentiated polyarthritits (UP)
Unexplained synovitis in at least 1 joint + score $\geq 6/10$	At least 1 major + 1 minor criteria	> 4 inflammatory joints + duration of symptoms ≥ 6 weeks + absence of diagnosis after etiological search
A. Joint involvement * 1 large joint 0 2-10 large joints 1 1-3 small joints (with or without involvement of large joints) 2 4-10 small joints (with or without involvement of large joints) 3 >10 joints (at least 1 small joint)** 5 B. Serology (at least 1 test result is needed)*** Negative RF and negative ACPA 0 Low-positive RF or low-positive ACPA 2 High-positive RF or high-positive ACPA 3 C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed)**** Normal CRP and normal ESR 0 Abnormal CRP or abnormal ESR 1 D. Duration of symptoms (self-reported) <6 weeks 0 ≥ 6 weeks 1	Major criteria 1) Inflammatory back pain= 4/5 criteria Onset of back discomfort before the age of 40 years Insidious onset Persistence for at least 3 months Associated with morning stiffness Improvement with exercise 2) Synovitis that is either asymmetric or predominant in the lower limbs Warmth over a joint Joint effusion Reductions in both active and passive range of motion Dactylitis (inflammation of an entire digit "sausage digit") Minor criteria Psoriasis Inflammatory bowel disease Urethritis, cervicitis, or acute diarrhea within one month before arthritis Alternating buttock pain Enthesitis Sacroiliitis as determined on imaging of the pelvic region Positive family history	Arthritis = 1 inflammatory criteria Synovitis Warmth and/or redness over joint ("hot" joint) Prolonged morning stiffness > 30 minutes Inflammatory pain: improved with exercise or worse after rest or during the night Criteria of RA and SA not fulfilled and elimination of common causes of polyarthritits: gout, auto-immune disorders, dysthyroidism, chronic viral hepatitis, sarcoidosis...
* Joint involvement refers to any swollen or tender joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. DIP, first CMC, and first MTP are excluded from assessment. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of involved joints, with placement into the highest category possible based on the pattern of joint involvement. "Large joints" refers to shoulders, elbows, hips, knees, and ankles. "Small joints" refers to the MC, PIP, second through fifth MTP, thumb IP joints, and wrists. ** In this category, at least 1 of the involved joints must be a small joint; the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular...). *** Negative refers to IU values that are less than or equal to the upper limit of normal (ULN) for the laboratory and assay; low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but ≤ 3 times the ULN for the laboratory and assay; high-positive refers to IU values that are > 3 times the ULN for the laboratory and assay. Where RF information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF. ****Normal/abnormal is determined by local laboratory standards.		NB: joint effusion with inflammatory criteria defines effusive arthritis and differs from swollen joint without arthritis.

IP= interphalangeal; PIP= proximal interphalangeal; DIP= distal interphalangeal; CMC= carpometacarpal; MCP= metacarpophalangeal; MTP= metatarsophalangeal; CRP= C-reactive protein; ESR= erythrocyte sedimentation rate; ACPA= anti-citrullinated protein antibody.

Figure 1. Nosologic flow-chart of patients referred to a rheumatologist for post-chikungunya persistent rheumatic musculoskeletal pain, Saint-Denis, Reunion Island, 2006-2012.



CHIK: chikungunya; pCHIK: post-CHIK; RMSKD: rheumatic musculoskeletal disorders; CIR: chronic inflammatory rheumatism; MSD: musculoskeletal disorders; RA: rheumatoid arthritis; SA: spondylarthropathy; UP: undifferentiated polyarthritis, RF: rheumatoid factors; ACPA: anti-citrullinated peptid antibodies

Table 2. Characteristics of patients referred to a rheumatologist for rheumatic pains persisting after a confirmed chikungunya infection, Saint Denis, Reunion Island, 2006-2012.

Variables	STUDY COHORT	pCHIK-MSD		GOUT	PRE-EXISTING CIR	de novo pCHIK-CIR		
		Diffuse	Loco-regional			RA	SA	UP
Number of patients	159	28	15	4	18	40	33	21
Median age* in years	51 [16-80]	52 [16-67]	56 [30-68]	46 [29-70]	46 [27-73]	49 [32-70]	49 [16-74]	59 [46-80]
Sex ratio M/F	38/121	6/22	4/11	3/1	4/14	10/30	10/23	1/20
Tobacco use	18 (11%)	2 (5%)	2 (13%)	1 (25%)	1 (6%)	5 (13%)	6 (18%)	1 (5%)
Hypertension	50 (31%)	8 (19%)	5 (33%)	2 (50%)	7 (39%)	11 (28%)	8 (24%)	9 (43%)
Diabetes mellitus	17 (11%)	4 (9%)	1 (7%)	-	3 (16%)	4 (10%)	3 (9%)	2 (10%)
Dysthyroidism	8 (5%)	-	1 (7%)	-	2 (11%)	1 (3%)	1 (3%)	3 (14%)
History of previous RMSKD	50 (31%)	10 (23%)	6 (40%)	1 (25%)	6 (33%)	8 (20%)	6 (18%)	13 (62%)
Prolonged acute CHIK**	105 (66%)	20 (47%)	6 (40%)	2 (50%)	10 (56%)	27 (68%)	25 (76%)	15 (72%)
Median time from acute CHIK to the first visit to the rheumatologist in months	24 [0-81]	15 [0-78]	15 [8-56]	34 [13-81]	13 [7-77]	46 [0-81]	49 [10-81]	17 [2-71]

* age in 2006 (at the acute stage); ** prolonged acute CHIK when fever >10 days or symptoms > 3 weeks.

CHIK: chikungunya; pCHIK: post-CHIK; CIR: chronic inflammatory rheumatism; MSD: musculoskeletal disorders; RA: rheumatoid arthritis; SA : spondyloarthropathy, UP: undifferentiated polyarthritis.

Figure 2. Time elapsed between chikungunya infection and the first visit to a rheumatologist for rheumatic or musculoskeletal disorders , Saint-Denis, Reunion Island, 2006-2012. Musculoskeletal disorders in blue; chronic inflammatory rheumatisms in red

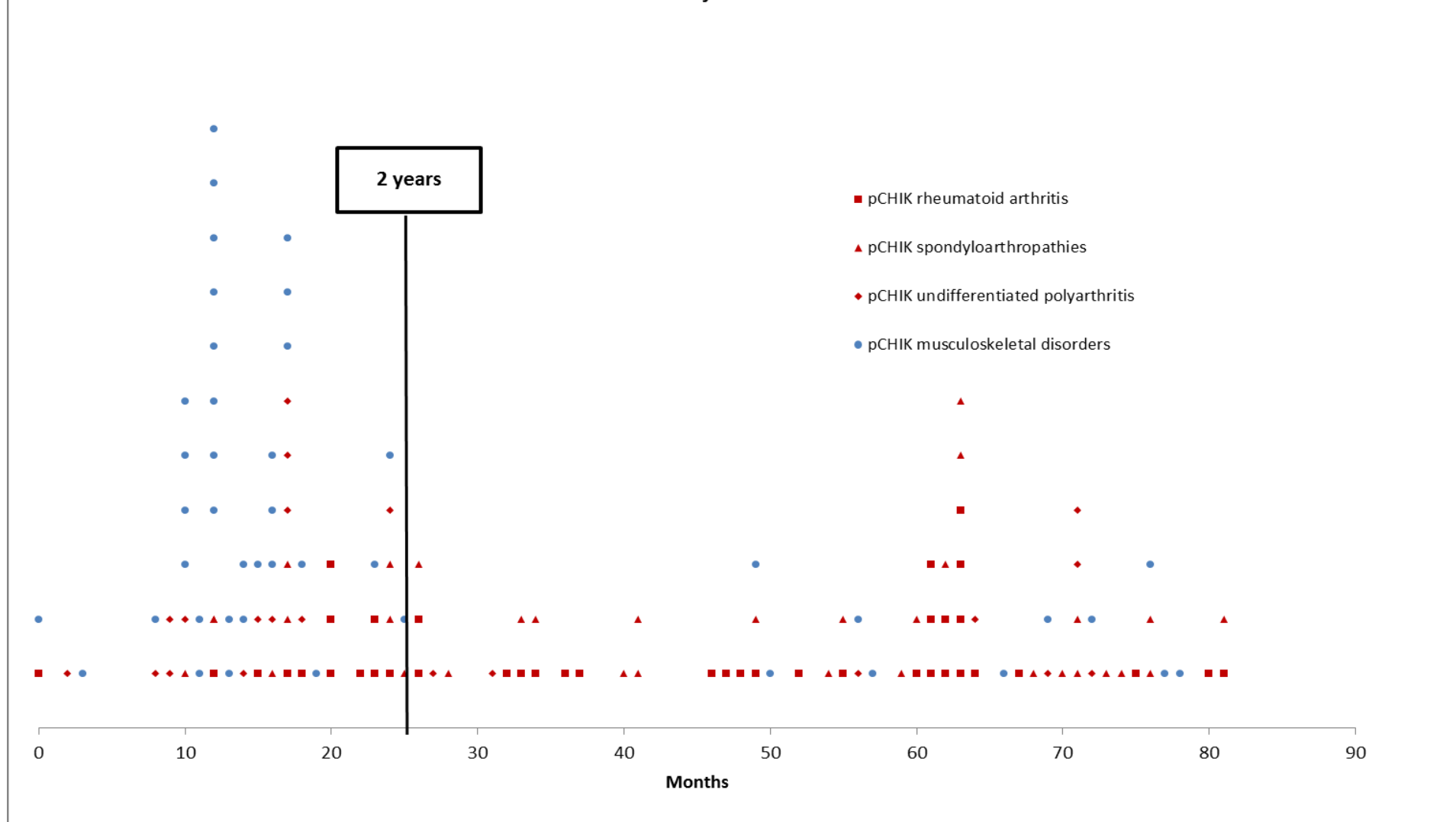


Table 3. Treatment history of patients referred to a rheumatologist for rheumatic or musculoskeletal pains persisting after a confirmed chikungunya infection, Saint Denis, Reunion Island, 2006-2012.

Variable	Total N (%)	pCHIK-MSD		GOUT	PRE-EXISTING CIR	de novo pCHIK-CIR		
		Diffuse	Loco-regional			RA	SA	UP
Number of patients	159	28	15	4	18	40	33	21
Antalgics only	7 (4%)	6 (21%)	1 (7%)	-	-	-	-	-
Non steroid anti-inflammatory drugs	61 (38%)	10 (36%)	7 (47%)	2 (50%)	9 (50%)	1 (3%)	20 (61%)	12 (57%)
Oral corticosteroids exposure	100 (63%)	20 (71%)	6 (40%)	1 (25%)	13 (72%)	32 (80%)	16 (49%)	12 (57%)
<i>Withdrawal of corticosteroids achieved *</i>	62	16	4	1	6	14	12	10
Hydroxychloroquine	9 (6%)	5 (18%)	-	-	4 (22%)	-	-	-
Methotrexate (MTX)	80 (50%)	-	-	-	8 (44%)	40 (100%)	26 (79%)	6 (29%)
<i>MTX failure</i>	25	-	-	-	7	13/40	5/26	0/6
<i>MTX side effects</i>	13	-	-	-	3	7/40	3/26	-
Other DMARDs	39 (25%)	-	-	-	13 (72%)	16 (40%)	10 (30%)	-
Biologic agents	22 (1%)	-	-	-	10 (55%)	9 (23%)	3 (9%)	-
Joint injections	44 (28%)	8 (29%)	5 (33%)	3 (75%)	6 (33%)	10 (25%)	5 (15%)	7 (33%)
Vitamin D	34 (21%)	7 (25%)	3 (20%)	3 (75%)	5 (28%)	8 (20%)	6 (18%)	2 (10%)
Urate-lowering therapy	6 (4%)	-	1 (7%)	4 (100%)	1 (6%)	-	-	-
Physiotherapy	59 (37%)	10 (36%)	7 (47%)	3 (75%)	12 (67%)	11 (28%)	11 (39%)	5 (24%)

* No relapse 3 months after the stop of corticotherapy.

pCHIK: post-chikungunya; MSD: musculoskeletal disorders; CIR: chronic inflammatory rheumatism; RA: rheumatoid arthritis; SA: spondylarthropathy; UP: undifferentiated polyarthritis; DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs.

Table 4. Medical weight in the different groups of post-chikungunya rheumatic and musculoskeletal disorders in patients referred to a rheumatologist for persisting pains, Saint-Denis, Reunion Island, 2006-2012.

Variable		Total N (%)	pCHIK-MSD		GOUT	PRE-EXISTING CIR	de novo pCHIK-CIR		
			Diffuse	Loco-regional			RA	SA	UP
Number of patients		159	28	15	4	18	40	33	21
Complications	Tunnel syndromes	28 (17%)	7 (16%)	2 (13%)	2 (50%)	1 (6%)	8 (20%)	4 (12%)	4 (19%)
	Limbs neurovascular disorders*	38 (24%)	9 (21%)	6 (40%)	2 (50%)	10 (56%)	5 (13%)	4 (12%)	2 (10%)
Severity	Radiological damage	58 (37%)	-	-	1 (25%)	9 (50%)	33 (83%)	13 (39%)	2 (10%)
	Need for orthopedic brace	46 (29%)	5 (18%)	5 (33%)	1 (25%)	11 (61%)	15 (38%)	8 (24%)	1 (5%)
	Job invalidity or adjustment	38 (24%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (25%)	10 (56%)	11 (28%)	12 (36%)	2 (10%)
Burden	Reduction in daily activities	108 (68%)	13 (46%)	7 (47%)	2 (50%)	14 (77%)	34 (85%)	27 (82%)	11 (52%)
	Psychological support	26 (16%)	5 (18%)	-	-	3 (17%)	7 (18%)	8 (24%)	3 (15%)

* Neurovascular disorders include Raynaud's syndrome, acrosyndrome, algodystrophia, allodynia.

pCHIK: post-chikungunya; CIR: chronic inflammatory rheumatism, MSD: musculoskeletal disorders, RA: rheumatoid arthritis, SA: spondylarthropathy, UP: undifferentiated polyarthritis.

Table 5. Clinical characteristics and specific treatments of patients consulting for musculoskeletal pain (multiple joint inflammation excluded) persisting after a confirmed chikungunya infection, Saint-Denis, Reunion Island, 2006-2012. *One patient may have several MSD.*

MCP: metacarpophalangeal; PIP: proximal interphalangeal; MTP: metatarsophalangeal; NSAIDs: non steroidal anti-inflammatory drugs.

	TYPE OF MSD	TOPOGRAPHY	ASSOCIATED MANIFESTATIONS	SPECIFIC TREATMENT associated with systematic painkillers
DIFFUSE	Polyarthralgia (n=23)	Typically bilateral distal (22) hands (18) and/or feet (17): wrists, ankles, heels, MCP, PIP, MTP, exacerbated by use or standing	Distal oedemas (10) Carpal syndrome, paresthesia (6) Dupuytren's disease (1) Periostitis (painful bone pressure) (4) Shoulder capsulitis/tendinitis (7)	Short course of oral corticotherapy, injection in refractory joint, discharge, splint Neuropathic pain: tricyclic antidepressant, antiepileptic drugs, tramadol
		Spine (4) Rhizomelic (shoulders) (3) Knees (7)	Lombosciatalgia (3) Amyotrophy (tighs), myalgia Anxiety-depressive disorders (3) Asthenia	Oral/topic NSAIDs Lombar belt, muscle relaxants, morphin Physiotherapy, balneotherapy, thermal cure Psychological follow-up Vitamin C
	Non articular pain (n=5)	Muscles	Anxiety-depressive disorders (2) Tunnel syndrome (1) Tendonitis (1) Amyotrophy (1)	Pain killers, muscle relaxants Psychological follow-up
LOCO REGIONAL	Exacerbation of arthrosis (n=8)	Knee (4) Shoulder (2) Spine (2)	Amyotrophy (1) Sciatalgia (1) Nevralgia (C2) Tibial periostitis (1)	Oral NSAIDs and intra-articular corticosteroids during the acute pain phase when osteoarthritis may be complicated by synovitis. Chondroprotectors intra-articularly (hyaluronic acid) and orally Piascledine Physiotherapy
	Mono/oligo arthritis (n=2)	Shoulder (hydroxyapatite) (1) Hip (1)		NSAIDs
	Capsulitis (n=5)	Shoulder	Stiffness (5)	Local injections NSAIDs Physiotherapy
	Tendinopathy (n=11)	Rotator cuff (8) De Quervain's tendinosis (2) Tibialis anterior muscle (1)	Tendon rupture (1)	Injection of corticosteroids into the tendon Oral/topic NSAIDs Splint to rest the thumb and wrist
	Periostitis (n=7)	Ankle (4) Tibia (2) Wrist (1)		Oral/topic NSAIDs Short course of oral corticosteroids
	Bursitis (n=2)	Elbow (1) Shoulder (1)		NSAIDs
	Osteonecrosis (n=1)	Carpal bilateral	Algodystrophy	Splint Physiotherapy
	Tunnel syndromes (n=9)	Carpal (8) Ulnar (1)	Algodystrophy after surgery (2)	Splint Oral/local corticosteroids
	Previously injured areas (exacerbation) (n=3)	Sportive traumatism (2) (shoulder and foot) Rachis fracture (1)	Foot stress fracture (1)	Physiotherapy Balneotherapy Biphosphonate if osteoporosis

Figure 3 (panel). Clinical and radiographic features of a 46-year old patient who developed *de novo* rheumatoid arthritis destructive all along the 6 years following an acute CHIK infection despite multiple disease-modifying antirheumatic drugs.

A: bilateral hand deformations with digital misalignment, ulnar deviation and swan-neck deformities; B: multiple underlying bone erosions with bilateral destructive arthritides of the fingers and carpis; C: bilateral destructive coxitis; D: left hip replacement.

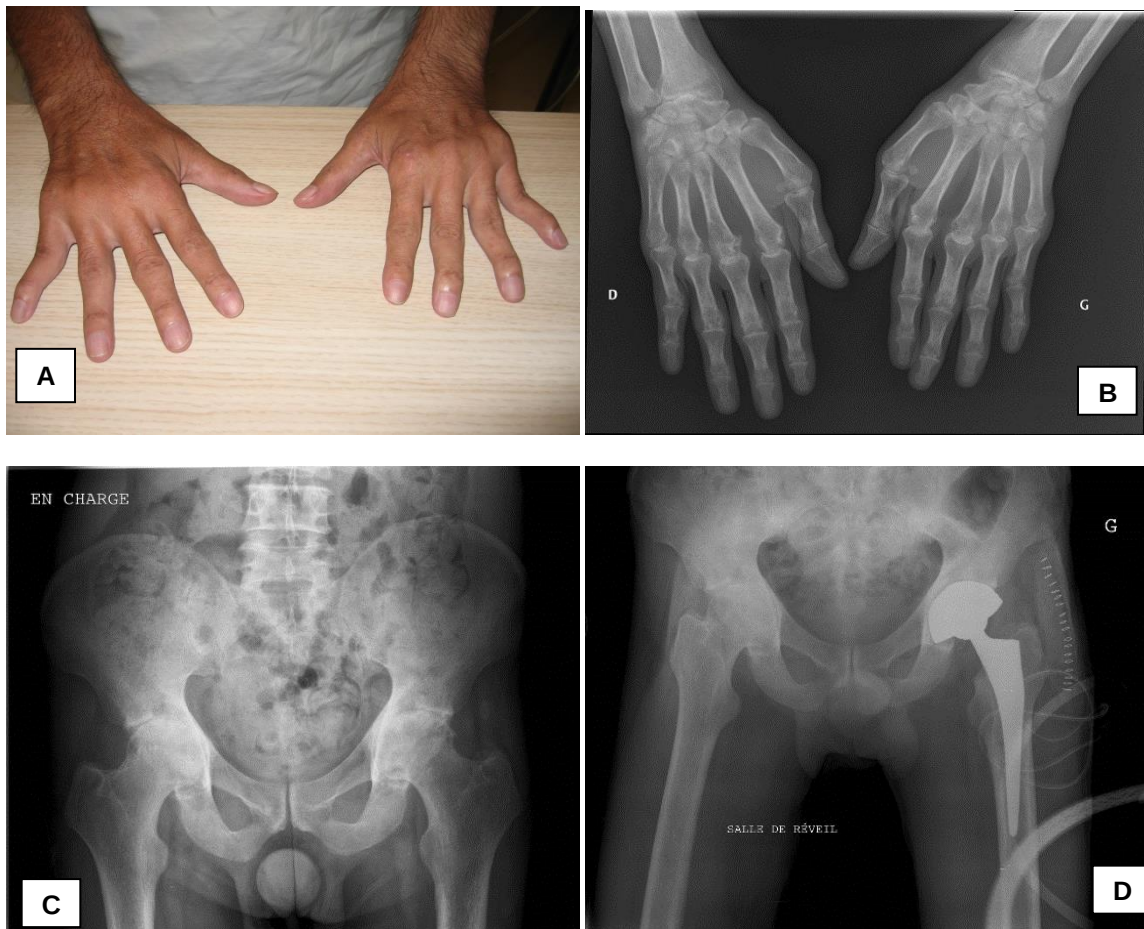


Figure 4. Proposal for a diagnostic and therapeutic algorithm to manage rheumatic and musculoskeletal disorders persisting after acute chikungunya infection.

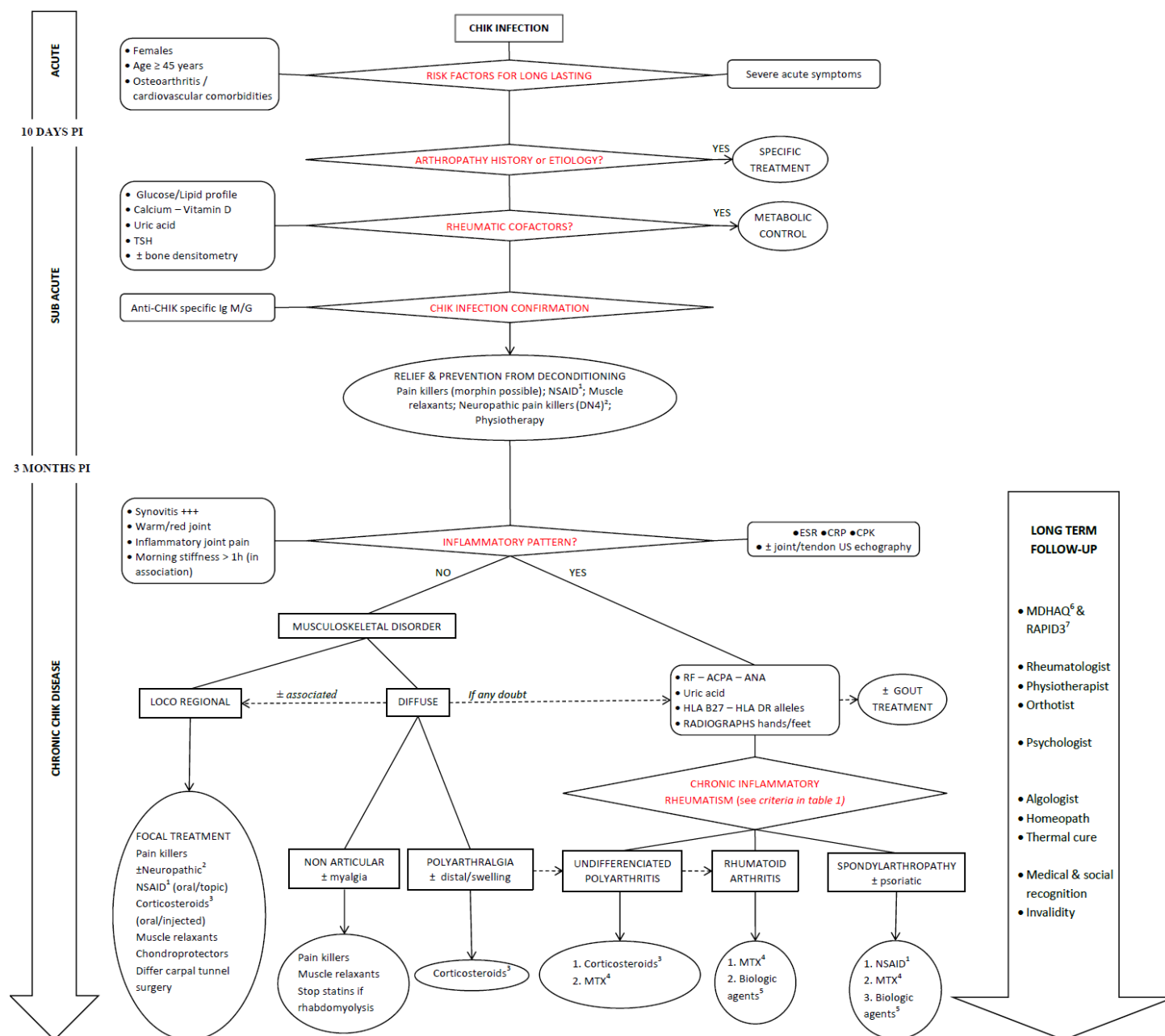


Figure 4. Caption

ACPA = anti-citrullinated protein antibody

CHIK = chikungunya

CIR = chronic inflammatory rheumatisms

CPK = creatine phosphokinase

CRP = C-reactive protein

ESR = erythrocyte sedimentation rate

Ig = immunoglobulin

Pi = post-infection

MSD = musculoskeletal disorders

RF = rheumatoid factors

RMSKD = rheumatic musculoskeletal disorders

TSH = Thyroid Stimulating Hormone

¹**NSAID** = non-steroidal anti-inflammatory drugs

²**DN4** = « Douleur Neuropathique 4 » questionnaire. **Neuropathic pain** if $\geq 4/10$ (sensitivity 83% and specificity 90%): use tricyclic antidepressant, antiepileptic drugs.

³**Corticosteroids** = [5-40] mg/day, short course (decrease and withdrawal within 6 months), associated with calcium and vitamin supplementation.

⁴**MTX** = methotrexate [7.5 – 25] mg/week orally or injected, in the absence of contraindication (hepatic, pulmonary), in association with vitamin B9 (folate as folic acid or folinic acid) (1).

⁵**Biologic agents** = rheumatologist prescription among tumor necrosis factor α antagonists (anti-TNF α : etanercept 25mg twice a week, infliximab 3-5 mg/kg/ 6-8 weeks, adalimumab 40 mg/ 2 weeks, golimumab), abatacept (inhibition of T-lymphocyte activation, 500-1000 mg/ 4 weeks), rituximab (depletion of B-lymphocytes, 1000 mg repeated at 2 weeks) and tocilizumab (inhibition of interleukin-6 receptor, 8 mg/ kg/ 2 weeks).

⁶**MDHAQ** = Multi Dimensional Health Assessment Questionnaire completed by the patient in the waiting room. Templates to score ⁷**RAPID 3** on a 0-30 scale from a total of 3 measures are found at the right side of the “for office use only”.(2)

⁷**RAPID 3** is significantly correlated with disease activity score DAS28 and easier calculated in 10 second. (3)

1. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000951.

2. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. A practical guide to scoring a Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores in 10-20 seconds for use in standard clinical care, without rulers, calculators, websites or computers. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(4):755-787.

3. Pincus T, Castrejón I. MDHAQ/RAPID3 scores: quantitative patient history data in a standardized « scientific » format for optimal assessment of patient status and quality of care in rheumatic diseases. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2011;69(3):201-214.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

