

Recommendations

French guidelines for the management of chikungunya
(acute and persistent presentations). November 2014^{☆,☆☆}

Recommandations françaises pour la prise en charge du chikungunya

F. Simon^{a,*}, E. Javelle^a, A. Cabie^b, E. Bouquillard^c, O. Troisgros^d, G. Gentile^e, I. Leparç-Goffart^f,
B. Hoen^g, F. Gandjbakhch^h, P. Rene-Corail^d, J.-M. Francoⁱ, E. Caumes^j, B. Combe^k,
S. Poiraudeau^l, F. Gane-Troplent^m, F. Djossouⁿ, T. Schaerverbeke^o, A. Criquet-Hayot^p,
P. Carrere^m, D. Malvy^q, P. Gaillardⁱ, D. Wendling^r

^a Service de pathologie infectieuse et tropicale, hôpital d'instruction des Armées Laveran, 34, boulevard Alphonse-Laveran, CS 50004, 13384 Marseille cedex 13, France

^b Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Fort-de-France, 97261 Fort-de-France, Martinique

^c Service de rhumatologie, CHU de Saint-Pierre, 97448 Saint-Pierre, Reunion

^d Service de médecine physique et réadaptation, CHU de Fort-de-France, 97261 Fort-de-France, Martinique

^e Département universitaire de médecine générale, faculté de médecine, université d'Aix-Marseille, 13005 Marseille, France

^f ERRIT-IRBA, HIA Laveran, centre national de référence des arboviroses, 13384 Marseille, France

^g Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Pointe-à-Pitre, 97159 Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

^h Service de rhumatologie, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

ⁱ Département universitaire de médecine générale, université de la Réunion, 97490 Saint-Denis, Reunion

^j Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^k Service de rhumatologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

^l Service de médecine physique et réadaptation, CHU de Cochin, 75014 Paris, France

^m Département universitaire de médecine générale, université des Antilles et de la Guyane, 97154 Pointe-à-Pitre, France

ⁿ Service de maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalier Andrée-Rosemon, 97306 Cayenne, Guyane

^o Service de rhumatologie, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux, France

^p Département universitaire de médecine générale, université des Antilles et de la Guyane, 97261 Fort-de-France, Martinique

^q Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU Pellegrin, 97261 Bordeaux, France

^r Service de rhumatologie, CHU de Besançon, 25030 Besançon, France



Available online 25 June 2015



1. English version

Chikungunya (CHIK) is both an arbovirus transmitted by *Aedes* mosquitoes and an arthrogenic alphavirus, the clinical consequences of which were revealed in France by the south-west Indian Ocean outbreak (Mayotte, Reunion) in 2005–2006. The recent epidemic spread of CHIK in the French South American and Pacific territories (departments) and communities led to a steady increase of infected individuals, confronting local and metropolitan healthcare professionals with the difficulties

[☆] Requested by the French Directorate General for Health on July 18, 2014.

^{☆☆} This text is protected by copyright owned by SPILF. Reproduction and distribution rights are granted by SPILF on request, provided the text is reproduced in full, with no addition or deletion, and provided SPILF and the references of the original article published in *Médecine et Maladies Infectieuses* are indicated.

* Corresponding author.

E-mail address: simon-f@wanadoo.fr (F. Simon).

of managing this emerging biphasic disease (acute infection followed by persistent symptoms). The relative paucity of scientific literature on management practices led the Directorate General of Health to ask the French Infectious Diseases Society (French acronym SPILF) to draft national management guidelines (on July 18, 2014) to guide practitioners in the diagnosis, assessment, and management of patients presenting with CHIK in its 3 successive stages: acute, post-acute, and chronic. The SPILF drafted these guidelines in 4 months in partnership with expert societies of rheumatology (SFR), physical medicine and rehabilitation (SOFMER), family medicine (CNGE), and the national reference center (NRC) for arboviruses for the Institute for Public Health Surveillance (French acronym InVS).

1.1. Methods

The processing of these guidelines included the following steps: definition of settings; implementation of working and reading groups; systematic review of French and English literature on the clinical aspects of CHIK (systematic search, selection of articles, critical analysis according to evidence-based medicine); grading of expert opinion (Likert scales); drafting of guidelines; external proofreading; and final reviewing.

The rationale and guidelines were prepared in compliance with the French National Authority for Health recommendations on good practice. Grades (A, B, C) were given to recommendations according to the level of scientific evidence [1–4] of the studies they were based on; when literature data was insufficient or incomplete, the recommendations were based on expert agreement (EA). The method used to prepare these recommendations was expert consensus because of the lack of literature data, or data with a low level of evidence. It had for advantage to synthesize information to define the degree of agreement within the group of selected experts. It also allowed determining the level of agreement among experts and identifying and selecting non-consensual points. The recommendations were thus drafted and classified according to the available literature and after agreement of experts.

The text on the management of patients in the acute stage was written by the experts, based primarily on the special chikungunya file published in 2008 by the National Institute for Prevention and Health Education (INPES) (<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1126.pdf>). This document was written in 2006 by a group of Reunion healthcare professionals, in collaboration with the Regional Directorate for Health and Social Affairs, the interregional epidemiology board, and the Reunion island Regional Union of private practitioners, the French Ministry of Health, the French Agency for the Safety of Health Products (French acronym AFS-SAPS), the Institute for Public Health, and the INPES; it was updated in 2008 by the same group and experts of the concerned regions. Another update was conducted based on scientific studies published since 2008 and with the agreement of experts.

1.2. Experts

The expert group was selected according to their clinical experience of CHIK and/or expertise in the following fields: infectious diseases, rheumatology, physical medicine and rehabilitation, family medicine, biological diagnosis of arboviruses (Table 1).

No major conflict of interest was stated by the selected experts.

1.3. Natural history of chikungunya

Aedes mosquitoes (*Aedes albopictus*, *Ae. aegypti*) are the vectors of CHIK human-to-human transmission; they are also potential vectors of dengue fever. The mosquito picks up the virus from an infected person (viremia for 5 to 7 days after onset of clinical signs) during its blood-sucking meal. The virus replicates in the mosquito for a few days (extrinsic phase), and then the mosquito can transmit the virus to another person, with a new bite. Mother-to-child transmission is possible during childbirth, but not when nursing.

Viremia induces an acute immune response in infected patients that determines the onset of major general and local inflammatory clinical symptoms, including joints and tendons. The initial general inflammatory process disappears spontaneously in 2 to 4 weeks, but the inflammation of various joints can last for months (without viremia), and years when it evolves continuously to genuine chronic inflammatory rheumatism.

CHIK virus infection is most often symptomatic ($\approx 80\%$ of cases); the symptoms last from a few days to several years depending on the case. Experts have defined 3 clinical stages: acute stage (D1 to D21), post-acute stage (from D21 to the end of the 3rd month), and chronic stage (after 3 months); this time staging takes into account the pathogenic, clinical, and therapeutic variations over time. The post-acute stage and a fortiori the chronic stage is not observed in all patients. Acquired immunity seems permanent. The mortality rate of CHIK is comparable to that of seasonal influenza (≈ 0.01 to 0.1%), and is mainly related to the patient's age (over 75 years of age) and/or to chronic comorbidities.

1.4. Acute stage (the first 3 weeks)

The management of patients suspected to be CHIK infected and in the acute stage includes the diagnosis, the assessment of severity and triage, drug and physical symptomatic treatment, and measures to limit the spread of CHIK in the patient's environment. Healthcare authorities may change the management according to the epidemiological context (non-endemic region, first cases, reported outbreak). The family physician (FP) is a key healthcare professional because he knows the patient and his environment, especially in case of an epidemic (risk of hospital unit saturation, especially emergency units).






1.4.1. Clinical symptoms

The silent incubation lasts for 4 to 7 days on average (range: 1 to 12 days); the acute stage usually lasts 5 to 10 days

Table 1

List of experts, French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations).

Liste des experts, recommandations nationales sur la prise en charge du chikungunya (formes aiguës, formes persistantes).

Expert societies/institution	Member	Position	Work group	Reviewing group
Infectious diseases, SPILF Président : Pr. France Roblot 	Pr. Fabrice Simon	Head of project	•	
	HIA Laveran, Marseille			
	Dr. Émilie Javelle	Project manager	•	
	HIA Laveran, Marseille			
	Pr. Éric Caumes	Expert		•
	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris			
	Pr. Denis Malvy	Expert	•	
	CHU Pellegrin, Bordeaux			
	Pr. André Cabié	Expert	•	
	CHU de Fort-de-France			
	Pr. Bruno Hoen	Expert		•
	CHU de Pointe-à-Pitre			
	Dr. Félix Djossou	Expert		•
Centre hospitalier Cayenne, Guyane				
Rheumatology, SFR Président : Pr. Daniel Wendling 	Pr. Daniel Wendling	Expert		•
	CHU de Besançon			
	Pr. Bernard Combe	Expert	•	
	CHU de Montpellier			
	Pr. Thierry Schaerverbeke	Expert		•
	CHU Pellegrin, Bordeaux			
	Dr. Éric Bouquillard	Expert	•	
	CHU de Saint-Pierre, Réunion			
	Dr. Frédérique Gandjbakhch	Expert	•	
	CHU Pitié-Salpêtrière			
Physical medicine and rehabilitation, Sofmer Président : Pr. Gilles Rode 	Dr. Patrick René-Corail	Expert	•	
	CHU de Fort-de-France			
	Dr. Odile Troisgros	Expert	•	
	CHU de Fort-de-France			
	Pr. Serge Poiraudeau	Expert		•
	CHU de Cochin, Paris			
Family medicine, CNGE Président : Pr. Vincent Renard 	Dr. Franciane Gane-Troplent	Expert	•	
	DUMG, Pointe-à-Pitre			
	Dr. Anne Criquet-Hayot	Expert	•	
	DUMG, Fort-de-France			
	Dr. Philippe Carrere	Expert		•
	DUMG, Pointe-à-Pitre			
	Dr. Jean-Marc Franco	Expert	•	
	DUMG, Saint-Philippe, Réunion			
	Dr. Patrick Gaillard	Expert		•
DUMG, Saint-Paul, Réunion				
NRC arboviroses 	Dr. Isabelle Leparc-Goffart	Expert	•	
	IRBA-HIA Laveran, Marseille			

(viremic period). Asymptomatic infections may occur (13% in the Reunion island in 2005–2006). In the common presentation, pyrexia occurs suddenly, along with inflammatory arthralgia and arthritis with sometimes severe pain, most frequently in the extremities (wrists, ankles, and phalanges); these symptoms last 2 to 3 weeks in some patients. Other symptoms may occur: myalgia, headache, back pain, macular to maculopapular rash, sometimes with cutaneous pruritus (foot arch) and edema of the face and extremities, polyadenopathies. Benign bleeding (gingival bleeding, epistaxis) may occur in children, but is rare in

adults. Asthenia, sometimes severe, and anorexia are common after regression of acute symptoms.

Atypical presentations (not common) are observed in 0.5% of cases, mainly in vulnerable patients (young children, elderly patients, chronic alcohol abusers, patients presenting with chronic medical conditions including systemic lupus). These are hyperalgetic symptoms: gastro-intestinal symptoms (diarrhea, vomiting, abdominal pain) and neurological symptoms (confusion, optic neuritis), damage to mucous membranes (oral or genital ulceration, conjunctivitis), and malaise (hypotension,

dysautonomia). CHIK can directly induce severe atypical presentations (rhabdomyolysis, bullous dermatosis, fulminant hepatitis, meningoencephalitis or polyneuropathy, myocarditis, etc.). More often, it causes decompensation of chronic cardiac, respiratory, renal, systemic (lupus), and metabolic (diabetes) diseases, or various complications (dehydration, thromboembolism, loss of autonomy). The risk of drug toxicity by overdose (self-medication) or drug interaction is high for acetaminophen as well as for other analgesics, anti-inflammatory drugs, long-term treatments, and traditional medicines used for self-medication.

CHIK does not increase the risk of miscarriage, fetal death in utero, and birth defects; but maternal-neonatal transmission can occur in viremic women during childbirth (caesarean section is not protective). Fifty percent of neonates are infected when they are born the day before or 5 days after the mother's first symptoms. The CHIK can be either congenital or neonatal (by mosquito bite after birth) and in both cases, infected neonates have a typical and constant clinical presentation occurring after a median incubation period of 4 days (3–7 D): characteristic triad with fever/difficulty to breast-feed/pain; thrombocytopenia; lymphopenia; and moderate hepatic cytolysis. Severe stereotypical presentations occur in 25% of cases: encephalopathy with progressive cerebral edema and/or hemodynamic disorders inducing severe sepsis; hemorrhagic complications due to intravascular coagulation; and cardiomyopathy. The mortality rate of severe presentations is 50%, the risk of post encephalopathy psychomotor sequelae is important.

The disease presentation in infants (> 28 days and < 2 years of age) and children is often similar to that of adults. Nevertheless, some atypical or complicated presentations have been reported: hyperalgesia resistant to analgesic treatment, extensive bullous rash, hemodynamic disorders, dehydration, food intolerance, seizures, and meningeal syndrome.

1.4.2. *Clinical and morphological assessment*

The first step is to discuss the CHIK in a patient with an acute onset presentation. A suspected case of acute CHIK is defined by the combination of a fever > 38.5 °C and sudden onset of debilitating joint pain without any infectious focus; but atypical presentations have been reported. Physicians should be aware of other possible diagnoses in tropical areas with co-circulating dengue, meningitis, malaria, and leptospirosis. The absence of joint involvement, the predominance of myalgia, a hypotensive or bleeding trend, abdominal pain, and fever for more than 5 days are all symptoms justifying a diagnostic discussion.

The clinical step allows identifying proven clinical signs of severity, atypical and/or complicated presentations, patients at risk of severe presentations (chronic diseases, extreme ages, pregnancy) and guiding the patient management (hospital admission or consultation, outpatient management) (Fig. 1).

Some pediatric presentations may be atypical or complicated (hyperalgesia despite analgesic treatment, extensive bullous rash, hemodynamic disorders, dehydration, food intolerance, seizures, and meningeal syndrome) and should be referred to the emergency unit.

Suspicion of CHIK in pregnant patients requires screening for signs of severity: fever > 39 °C, neurological disorders, bleeding, uterine contractions, inability to eat, poor global health status, alteration of the fetal heart rate pattern (FHRP) after 28 weeks. Any sign of severity requires emergency hospitalization, at best in obstetrics and neonatal resuscitation. A hospital consultation is recommended for any case of suspected CHIK in the last 3 months of pregnancy for appropriate treatment (see below). CHIK should be confirmed for a common presentation, by ruling out other causes of potentially severe fever (according to the clinical presentation: listeria, pyelonephritis, toxoplasmosis, rubella, malaria, dengue, etc.) and recording the FHRP in case of contractions, to define an obstetrical strategy. Furthermore, during epidemics, all patients in labor should be questioned about symptoms in the delivery room to identify any risk of CHIK transmission for the unborn child.

Social isolation should also be taken into account to organize care, because of the great risk of rapid and quick loss of autonomy among the weakest patients.

The clinical evaluation, in the acute stage, is sufficient to assess the impact of musculoskeletal lesions, by identifying the site and the intensity of arthralgia, arthritis, and tenosynovitis. There is no indication for X-rays or ultrasound of the joints at this stage, except for another diagnosis.

1.4.3. *Biological tests*

Using biological tests (other than serological tests) depends on the clinical status. It is not essential for typical uncomplicated presentations in patients without any chronic disease or risk. Investigations: complete blood count, kidney and liver function, blood glucose, fluid and electrolyte level, and level of inflammation should be decided case by case. Screening for a differential diagnosis may justify implementing additional laboratory tests in case of atypical clinical presentation, and complicated or abnormal outcome (duration > 7 days). The main differential diagnoses are sepsis, dengue (possible co-infection), malaria, leptospirosis, post-streptococcal immune reactions, and other viral primary infection.

The need for diagnostic CHIK confirmation depends on the level of clinical evidence, of risk, and of the epidemic context. The diagnostic evidence is biological: identifying the virus and/or specific antibody secretion. The indication for tests depends on when the samples are collected after onset of symptoms; the interpretation of these tests is based on the epidemiological context and clinical information duly provided by the clinician (time of onset of symptoms is mandatory). The blood sample (5 mL of whole blood in an EDTA tube) is collected in a biological laboratory that sends the sample to a laboratory specialized in arboviruses, along with the patient's clinical record.

The sequence of biomarkers guides the diagnosis: anti-CHIK IgM are identified on average from the 5th day after onset of clinical symptoms; anti-CHIK IgG become positive between D7 and D10 and reach a peak at D15. An earlier diagnosis can be obtained by polymerase chain reaction (RT-PCR) of the CHIK virus RNA; laboratories specialized in arboviruses can perform viral culture for specific indications (first indigenous cases, etc.).

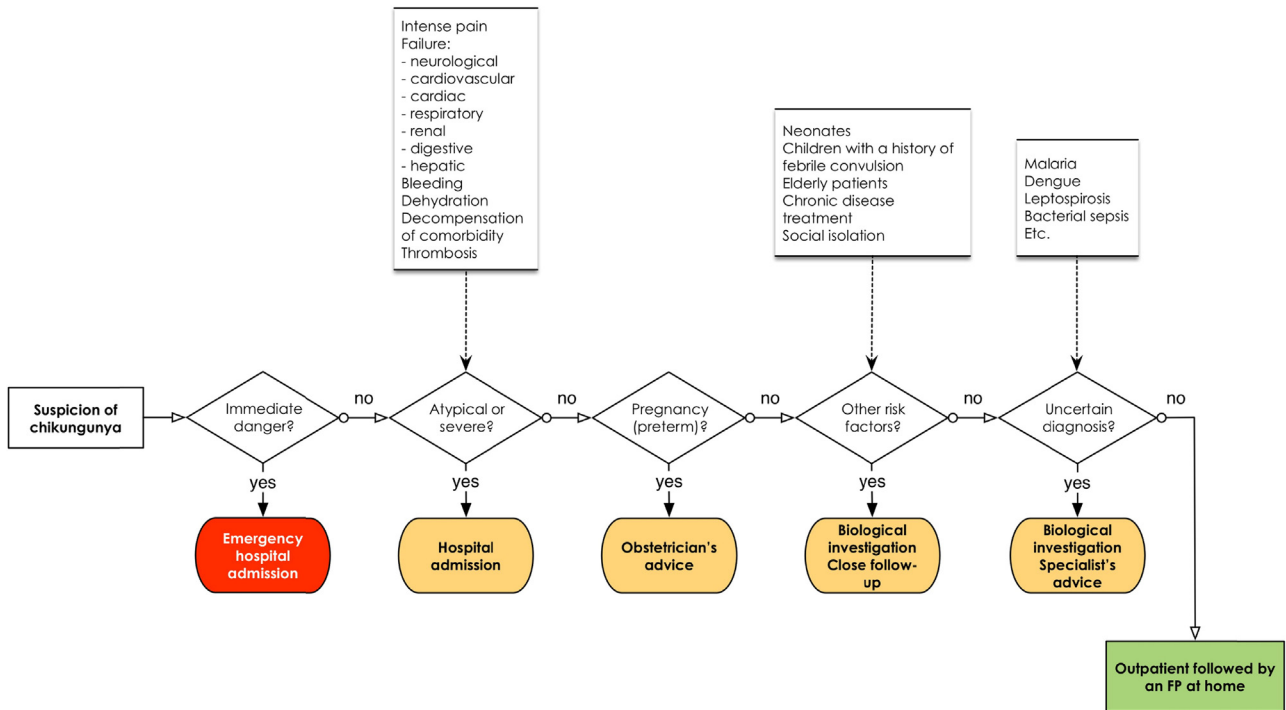


Fig. 1. Algorithm for the management of a suspected chikungunya infection.
 Algorithme d'orientation pour la prise en charge des cas suspects d'infection par le chikungunya.

The tests are usually performed as follows: RT-PCR between D0 and D5, RT-PCR and serology between D5 and D7, serology alone after D7; viral culture is not routinely performed (Fig. 2).

The French national health authorities have defined when to use diagnostic tests and their reimbursement. The laboratory diagnosis of CHIK (RT-PCR for the detection of the viral genome, serology for the detection of anti-CHIK IgM and IgG) is

reimbursed by social security according to the epidemic context [2].

In epidemic regions, diagnostic confirmation in the acute stage is not recommended during epidemics for typical cases (clinical diagnostic criteria) without risk of severe presentation. It can be reserved for atypical acute and/or complicated presentations, patients at risk (including very young children), pregnant

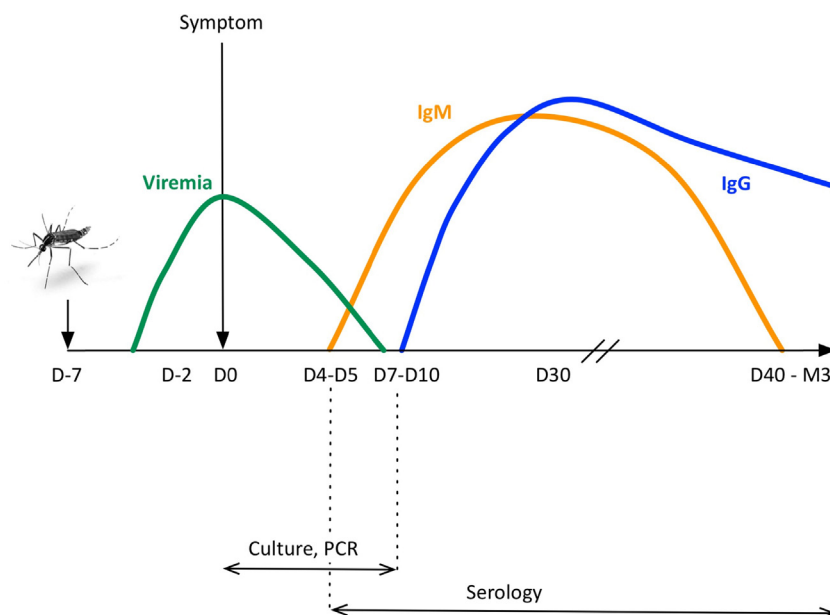


Fig. 2. Contribution of PCR and blood tests for the diagnosis of chikungunya, according to delay after infection (1).
 Place de la PCR et de la sérologie dans le diagnostic du chikungunya en fonction du temps après l'infection.

patients (risk of neonatal infection), or in case of difficult differential diagnosis, as well as for public health issues (study of strains, suspicion of a new focus, suspected post-epidemic cases).

The CHIK diagnostic procedure, in metropolitan France, is part of the plan against the spread of CHIK and dengue [3]. All suspected cases of imported CHIK from May to November (fever > 38.5 °C and sudden onset of debilitating joint pain without any other infectious focus in a patient having stayed in a known viral endemic zone in the 15 days before the onset of symptoms) must be notified immediately to the Regional Health Agency (French acronym ARS) without waiting for laboratory confirmation, in the 18 metropolitan departments (French subdivision) reported to be colonized by *Ae. albopictus* in 2014. This notification allows assessing the risk of spread around the patient (entomological investigation) and quickly implementing antivector measures. The notification of suspected cases of indigenous CHIK is not required, except as part of an investigation for a confirmed indigenous case. All confirmed cases of CHIK, whether imported or indigenous, must be notified to the ARS (mandatory notification form) [4].

1.4.4. Therapeutic management

1.4.4.1. Global context. There is no effective antiviral treatment; the treatment is symptomatic. It should be adapted to the clinical context and medical status (risk groups). Its purpose is to control fever and pain, treat dehydration, treat any organ failure, and prevent iatrogenic risk and functional impairment. Preventing the spread to relatives completes this management.

The analgesic treatment is based on acetaminophen (stage 1) in first intention. The risk of hepatitis, sometimes fulminant, is increased in the acute stage of CHIK by the conjunction of viremia and supratherapeutic doses (maximum dose in healthy patients 60 mg/kg/day and not more than 4 g/day), of interactions (drugs, alcohol, traditional medicines), and comorbidities (liver disease, malnutrition, etc.). Using NSAIDs and salicylates is not recommended in the 14 days after onset of the disease because of the risk of bleeding complications related to dengue fever unless this diagnosis is ruled out, and Reye's syndrome induced by aspirin. Using stage 2 analgesics (weak opioids) is required if acetaminophen is not effective: tramadol alone or in combination with acetaminophen (adult formulation, pediatric formulation after 3 years of age); codeine combined to acetaminophen (adult fixed-dose combination (excluding breastfeeding), adding codeine to acetaminophen for children only after 12 years of age (at the lowest dose and for the shortest duration); clinical safety should be monitored. Using morphine per os (extended or immediate release) or subcutaneously should be discussed case by case, usually at hospital and after a strict assessment of the risk–benefit ratio because of possible respiratory, digestive, neurological, and urinary complications (compliance to contra-indications).

Prescribing corticosteroids is not recommended, regardless of the route of administration (danger with the extended release formulation), because it brings no benefit in the medium to long term, and because it promotes a severe rebound of arthritis and

tenosynovitis. This treatment should be discussed by specialists in case of encephalopathy or neuritis.

It is recommended to prevent dehydration in every case (oral or parenteral fluid intake, stopping diuretics, etc.). The management includes screening for new CHIK related pathological events (pyrexia, bullous skin lesions, and organ involvement) and increased monitoring of cardiac, hepatic, renal, metabolic, and systemic comorbidities. Iatrogenic risk prevention should also be implemented, by monitoring long-term treatments (including antihypertensive drugs), complying with the prescribed maximum doses and combinations to be avoided, as well as informing the patient about the dangers of self-medication (interactions, toxicity), including herbal medicines.

Physical measures complete the management: leave of absence or temporary occupational adjustment to prevent exhaustion and hyper solicitation of inflammatory joints, removing rings and other tourniquet-acting devices in case of edema, icing and/or partial immobilization in case of arthritis (night orthosis), and prevention of decubitus-related complications as appropriate. Prescribing physiotherapy (active-passive mobilization) should be discussed in case of adverse outcome after 1 week if there is a risk of functional loss, as well as analgesic physiotherapy for pain resistant to analgesics (see below). Social care may be required (housekeeper, frequent visits of a nurse or close relatives) for fragile patients at risk of aggravating or losing their autonomy; the advice of a functional rehabilitation specialist may be helpful in some cases.

1.4.4.2. Severe presentations. Severe presentations can only be managed in hospital with usual intensive care treatment. Using immunoglobulins is indicated in cases of CHIK-related polyneuropathy.

1.4.4.3. Pregnant patients. The recommended symptomatic treatment is acetaminophen, with a maximum dose of 1 g × 4/day. All NSAIDs (including aspirin and topical presentations) are contra-indicated after 24 weeks of amenorrhea (risk of fetal renal failure and closure of the ductus arteriosus, eventually leading to fetal death in utero). The mother and relatives should be informed about the risks of self-medication and aromatherapy (hepatic enzyme induction). The diagnostic work-up guides treatment decisions and a possible prescription of amoxicillin, in case of fever > 38.5 °C.

The advice of an obstetrics specialist is required for the diagnosis, when a patient is infected at the end of her pregnancy, to assess the impact on the unborn child as well as for a possible obstetrical decision. Cesarean section has no proved protective against the CHIK transmission to the child; cesarean section is indicated in case of FHRP alteration, as with any threatening fetal distress. Effective tocolysis can delay delivery beyond the viremic phase, and decrease the risk of neonatal transmission; its indication is also valid in case of suspected maternal sepsis that may compromise the maternal or fetal prognosis. The CHIKIVIG-01 clinical trial is ongoing, in the South-American French departments, to evaluate the safety and effectiveness of intravenous hyper immune anti-CHIKV immunoglobulins to

prevent neonatal CHIK virus infection in neonates of viremic mothers (No. ClinicalTrial.gov NCT02230163).

1.4.4.4. Neonates, children. Prolonged 7-day monitoring of neonates is implemented when the mother delivers and is suspected to be infected. If positive viremia confirmed in the mother, the neonate is born with an undetectable viral load and must be monitored for at least 5 days in the maternity unit. Clinical surveillance includes body temperature, quality of breast-feeding, pain, skin condition (rash, edema of the extremities), and hydration level.

The typical pediatric presentations are treated symptomatically as for adults, without using any NSAID in infants < 3 months of age, or before 10 days; a reminder: codeine is not recommended before 12 years of age, and reserved for acetaminophen resistant cases after 12 years of age.

1.4.5. Preventing spread to relatives

Applying individual antivectorial protection measures [5] (mosquito nets, repellents adapted to the patient [infancy, pregnancy], air conditioning) is recommended for any suspected case of CHIK in the acute stage in areas with *Aedes* circulation, to break the chain of transmission, in addition to actions implemented to eradicate mosquito breeding sites, and eventual use of insecticides around living quarters.

CHIK infection may be acquired by accidental exposure to blood of a viremic patient; universal precautions are recommended and effective.

1.5. Post-acute stage (from the 4th week to the end of the 3rd month)

This stage, dominated by persistent joint pain, concerns more than half of patients with an increased incidence after 40 years of age and in female patients. The other parameters associated with persistent joint symptoms are mainly: severity of the acute stage (pyrexia, arthritis ≥ 6 joints, depression, high level of viremia), lack of rest in the acute stage, and previous musculoskeletal comorbidities. The trend may be continuous since the initial symptoms or with outbreaks interspersed with asymptomatic periods.

1.5.1. Clinical symptoms

The post-acute stage is characterized by polymorphic and associated disorders (Table 2). These are dominated by the persistence of the initial inflammatory events, including inflammatory arthralgia, arthritis (synovitis with or without effusion), tenosynovitis, bursitis, slowly regressive. The trend is a continuous mode or inflammatory attacks frequently favored by cold. It often associates decompensation of pre-existing degenerative or traumatic arthropathy (sometimes unknown) such as osteoarthritis or sometimes-calcific tendinitis, and local events such as reactionary edema, entrapment syndromes, joint stiffness, or neuropathic pain. The absence of anti-inflammatory treatment, untimely excessive physical stress, and even a complete and prolonged joint rest, can have a deleterious effect on clinical recovery. This post-acute stage may also include severe

Table 2

Chikungunya post-acute stage, clinical polymorphism of persistent rheumatic or systemic manifestations.

Polymorphisme clinique des manifestations rhumatismales ou générales persistantes du chikungunya au stade post-aigu.

Joint inflammatory involvement	Periarticular inflammatory involvement	Other types of locoregional involvement	Systemic manifestations
Arthritis Inflammatory arthralgia	Tenosynovitis Tendinitis with rupture Enthesitis Bursitis Capsulitis Periostitis	Mechanical arthralgia Stiffness Relapse of pain in previously injured/sick areas Soft tissues edema (extremities) Tunnel syndromes Small fiber neuropathy Peripheral vascular disorders (Raynaud syndrome)	Chronic fatigue Skin dyschromia, hair loss Decompensation of metabolic or endocrine diseases Decompensation of other preexisting chronic diseases Anxiety, depressive syndrome, memory problems, ideational slowdown

asthenia and neuropsychological disorders, especially if pain prevails.

1.5.2. Clinical and morphological assessment

A fine semiotic approach allows defining the diagnostic workup that determines the optimization of treatment. It should particularly discriminate between pain (VAS) and functional impairment due to a persistent inflammatory process, and those related to decompensation of joints already altered by osteoarthritis or other processes because treatment choices and effectiveness depend on the accurate assessment of lesions. The initial and then regular assessment of inflammatory activity (number of nighttime awakenings, morning stiffness, number of painful joints and swollen joints, CRP or ESR) and that of the functional impact (type scale RAPID3 or DAS28) guide treatment decisions.

Imaging is not systematically performed at this stage, unless there is diagnostic doubt, or severe disease lasting more than 6 weeks that may modify therapeutic choices (suspected pre-existing arthritis, tendon rupture, etc.). Plain radiographs and ultrasound of symptomatic joints should be used when clinical examination is not contributive enough. A specialized consultation in rheumatology is required in case of inflammatory disease with painful and debilitating arthritis persisting beyond 6 weeks or if bone erosion is observed.

1.5.3. Biological tests

At this stage, it is essential to confirm the diagnosis of CHIK serologically (frequent coexistence of IgM and IgG anti-CHIK) (Table 3). Other laboratory tests are used to determine the level

Table 3
Chikungunya post-acute stage, recommended biological investigations in case of rheumatic or systemic manifestations.

Examens complémentaires biologiques recommandés devant des manifestations rhumatismales ou générales au stade post-aigu du chikungunya.

Confirmation of chikungunya	Level of inflammation and dysimmunity	Pretreatment checking	Underlying disease?
Serology CHIK (IgG)	Hemogram, sedimentation rate, C-reactive protein	Ionogram, creatinine, transaminases, glycemia HbA1C if diabetes ± urine dipstick	± uricemia, TSH, CPK ± serologies for HIV, hepatitis B and C

ACPA: anticitrullinated protein antibodies; TSH: threostimulin; CPK; creatine phosphokinase; HIV: human immunodeficiency virus.

of inflammation and, as appropriate, to carry out a pretherapeutic assessment and screen for comorbidities source of rheumatic disease (gout, chronic hepatitis, thyroid dysfunction, etc.). Immune response assessment is not necessary at this stage, unless there are inflammatory joint symptoms or signs before CHIK, or in case of very inflammatory presentations resistant to treatment after 6 to 8 weeks.

1.5.4. Therapeutic management

Its objective is to relieve the patient of pain and inflammation and to limit the consequences of the inflammatory process: joint stiffness, loss of muscle tone, and loss of physical fitness (Fig. 3). The treatment is implemented by the FP who takes into account the patient's clinical presentation, comorbidities, and socioeconomic status.

The therapeutic approach is primarily based on analgesics (stage 1 and 2, antineuropathic drugs) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The patient should be informed about the risks of overdose with self-medication and about potential adverse effects. Analgesia should be optimized by combining a stage 1 or 2 analgesic agent, depending on the pain, an agent targeting the painful neuropathic component (e.g., nefopam, pregabalin, gabapentin, etc.) if necessary (DN4 \geq 4/10), and active physical therapy on the persistently painful areas. Stage 3 agents may be used when stage 2 analgesics combined with an appropriate anti-inflammatory treatment have failed. Consulting a pain specialist is advised.

Choosing an NSAID treatment depends on the clinical presentation, the patient's condition, and the practitioner's experience. No NSAID class has demonstrated superiority of effectiveness on post-CHIK symptoms. This treatment is prescribed at full dose unless contra-indicated (compliance with precaution of use is mandatory), taking care to cover the night by taking an evening and/or extended release formulation. The effectiveness of NSAIDs should be reassessed (dose, schedule) during the first week; inadequate response at the 10th day imposes changing class of NSAIDs. It is important to continue

NSAID treatment for several weeks, if well tolerated, and then gradually wean the patient (intake every other day for at least 1 to 2 weeks before stopping the treatment).

Systemic corticosteroids should be used only for very inflammatory polyarticular presentations, especially when associated with tenosynovitis, active synovitis, or in case of resistance or contra-indication to NSAIDs. The dose of 10 mg/day of prednisone for 5 days with de-escalation in 10 days is usually sufficient for refractory moderate-to NSAIDs. A 0.5 mg/kg/day dose of prednisone for 5 days, with gradual weaning for 10 days is used for the most severe presentations. Usual additional measures and monitoring the corticosteroid treatment are implemented depending on the patient's status. In all cases, the total duration of corticosteroid treatment must be <4 weeks; switching to an NSAID after corticosteroid therapy is recommended to avoid clinical rebound.

A local anti-inflammatory therapy (topical or infiltration) should be prescribed in case of tenosynovitis, bursitis, tunnel syndrome, capsulitis, or synovitis inadequately controlled by oral treatment, so as to limit the therapeutic excess. However, the surgical decompression of a tunnel syndrome is not advised in an inflammatory context, because of the risk for poor healing and reflex sympathetic dystrophy syndrome.

There is no indication to initiate DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) therapy before 8 weeks in the post-acute stage, with a specific anti-rheumatic agent such as methotrexate. This treatment may be initiated only in patients with persistent arthritis, after screening for inflammatory arthritis and consulting a rheumatologist. The effectiveness of hydroxychloroquine has not been established in this indication; its use should be discussed case by case in a specialized unit, at best during a clinical trial.

The benefit of physical medicine depends on lesion assessment and the disease's overall impact (pain, autonomy, quality of life). The expected benefits are pain relief, preserving the range of motion, and muscle tone. Consulting a physical medicine specialist can be considered for patients with loss of physical fitness and of autonomy (disabled and/or elderly patients, athletes) to implement a specific rehabilitation program. Various techniques are available, but they do not have the same level of proven effectiveness (Table 4). Dynamic methods have acquired a good level of evidence for inflammatory damage, as observed in persistent post-CHIK symptoms. Management by professionals (physiotherapists) is often required, and may be followed by self-rehabilitation (less efficient).

Analgesic physiotherapy techniques have a low to null level of evidence for musculoskeletal diseases, although a mild benefit may be provided by some techniques (ultrasound with hydrocortisone gel for bursitis, contrast bath [hot/cold] for edema, cryotherapy for painful inflammatory flare, TENS electrotherapy for neuropathic pain) (Table 5).

Assessing the psychological and social impact of the disease completes the management of patients with persistent symptoms. This is why a regular assessment of pain (VAS, DN4 to screen for a neuropathy) is relevant. Using psychotropic treatments, occupational adaptation, or requiring social assistance is decided on a case-by-case basis.

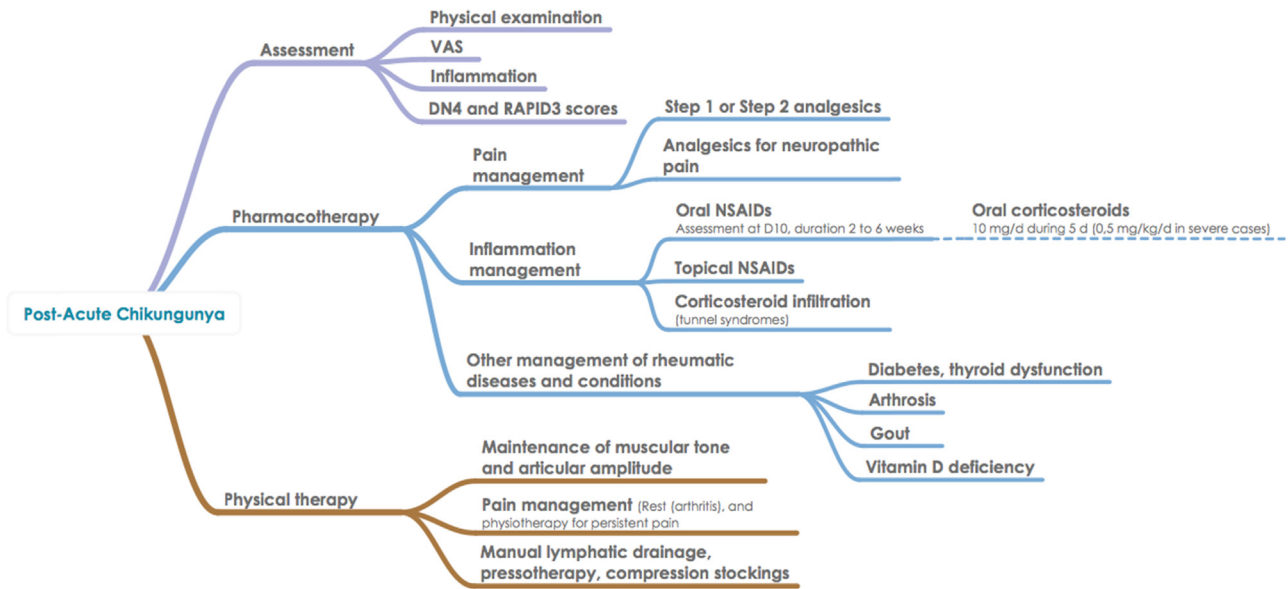


Fig. 3. Chikungunya post-acute stage, principles for patient management. VAS: Visual Analog Scale for pain; DN4 score for the diagnosis of neuropathic pain component; RAPID3 score to assess disease activity; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug. *Principes de la prise en charge des patients au stade post-aigu du chikungunya.*

1.6. The chronic stage (after the 3rd month)

It is defined by the absence of return to the pre-existing condition more than 3 months after the onset of CHIK. The chronic phase can last a few months to several years (more than

6 years for a small group of infected patients in the Reunion Island 2005–2006). Schematically, the disease progresses to cure without sequelae, spontaneously or after treatment, or to a prolonged persistence of joint and/or general symptoms, or to aggravation because an inflammatory or degenerative process;

Table 4
Physical and local treatment depending on the type of rheumatic and systemic manifestations persisting after chikungunya infection. *Traitement physique et local selon le type de manifestations rhumatismales et générales persistant après une infection chikungunya.*

Disease	Physical and local treatment
Articular	<ul style="list-style-type: none"> Arthritis Synovitis Arthralgia Degenerative osteoarthritis (exacerbation) Bursitis
Muscular and tendinous	<ul style="list-style-type: none"> Tendinitis Enthesitis Tenosynovitis
Local	<ul style="list-style-type: none"> Edema Tunnel nervous syndrome Neuropathic pain Stiffness
General	<ul style="list-style-type: none"> Loss of physical fitness Postural hypotension Mood disorders

^a Infiltrations should not be performed during the acute stage. Techniques appearing in bold font have a strong professional consensus or a level of proof of strong effectiveness (rank B). The physiotherapy techniques have a rank C therapeutic effectiveness and level of proof.

Table 5

Analgesic physiotherapy techniques used for persistent rheumatic manifestations after chikungunya infection.

Techniques de physiothérapie antalgique utilisables au cours des manifestations rhumatismales persistant après une infection chikungunya.

Principles	Techniques
Analgesic physiotherapy Use of physical agents to relieve pain	Thermotherapy (mud and/or paraffin wax), of diathermy (infrared radiation, electromagnetic waves, laser, ultrasounds) Cryotherapy: ice, sprays coolers, cold packs Electrotherapy: unidirectional direct current (ionization); alternating current, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) or analgesic morphine drugs Spa therapy in water at 34–36 °C Scottish baths by alternating cold (10–15 °C and warm (35.5–45 °C) water; begin and finish with cold water, total duration of immersion: 6–24 min, duration of cold water bath: 1 min / warm water bath: 1–3 min, number of sessions: 1–4 (with 24 hours of interval)

impaired quality of life has been reported by most chronic patients in the years immediately following CHIK infection.

1.6.1. Clinical symptoms

The observed clinical symptoms are the same as in the post-acute stage. It is common to observe painful rebounds on joints too strongly used considering their post-CHIK inflammatory condition.

An accurate semiological analysis should identify the type of lesion per site, as in the post-acute stage. The diagnostic approach is to qualify the nosology of each patient according to the presence or absence of inflammatory symptoms (arthritis, enthesitis, tenosynovitis, inflammatory arthralgia) and the number of joints involved (polyarticular if ≥ 4 joints) (Fig. 4). The level of clinical inflammatory activity (number of nighttime awakenings due to pain, painful joints and swollen joints, duration of morning stiffness) and its functional impact should also be taken into account.

Chronic inflammatory rheumatism (CIR) are different from musculoskeletal disorders (MSDs). The former have the most severe functional prognosis, the latter are by far the most frequent (95%).

1.6.2. Clinical and morphological assessment

Imaging may be prescribed (X-rays, ultrasound, MRI) according to clinical findings and the diagnostic hypothesis that follows (Table 6).

1.6.3. Biological tests

It is essential to confirm the diagnosis by CHIK serology, as for the post-acute stage, if this was not done before. Other laboratory tests can be performed to: assess the level of

Table 6

Recommended morphological examinations for chronic post-chikungunya rheumatic symptoms.

Examens morphologiques recommandés pour les manifestations rhumatismales chroniques post-chikungunya.

In case of clinical sign suggesting rheumatoid arthritis, perform: X-rays of hands and wrists (posterior-anterior view), of feet (dorsal-plantar and oblique view) Eventually ultrasonography to detect synovitis, tenosynovitis, or bone erosions
In case of clinical sign suggesting spondyloarthritis, perform: X-rays of the sacro-iliac joints, pelvis (posterior-anterior view) and dorsolumbar spine (anterior-posterior view); MRI of the sacroiliac joints and dorsolumbar spine if normal aspect on X-rays Perform X-ray of any symptomatic joint If necessary, perform ultrasonography: To confirm a tendon break, to discriminate between soft tissue edema and synovitis

inflammation, screen for biological proof of inflammatory rheumatism if the presentation suggests it (at least one joint with chronic arthritis), perform a pretherapeutic assessment, and screen for comorbidities (see post-acute stage) (Table 7).

The sampling of a large or medium-sized joint effusion of is required to confirm the inflammatory or mechanical nature of the joint fluid, and to screen for differential diagnoses (gout, septic arthritis, etc.).

1.6.4. Diagnostic work-up

The previous lesion assessment determines the clinical setting of post-CHIK events specific to each patient. It is crucial to

Table 7

Chikungunya chronic stage, recommended biological investigations for rheumatic symptoms.

Examens complémentaires biologiques recommandés pour les manifestations rhumatismales chroniques post-chikungunya.

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

ACPA: anticitrullinated protein antibodies; TSH: thyrostimulin; CPK: creatine phosphokinase; HIV: human immunodeficiency virus.

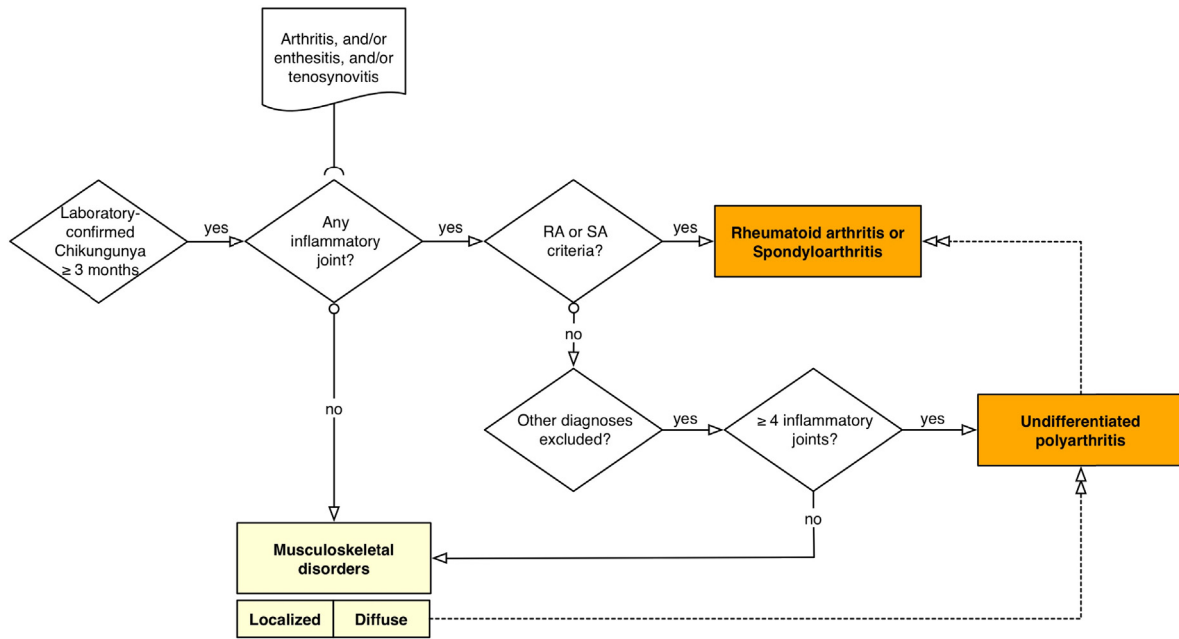


Fig. 4. Algorithm for the diagnosis of chronic post-chikungunya rheumatic symptoms.

Algorithme d'orientation diagnostique pour les manifestations rhumatismales chroniques post-chikungunya.

compare the clinical, biological (especially rheumatoid factor, ACPA, \pm HLA B27) and imaging data to the current criteria for rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SA) (Table 8) for all patient presenting with at least 1 chronic synovitis resistant to an appropriate treatment at the post-acute stage (>6 weeks). RA is the most common post-CHIK CIR before peripheral SA. Otherwise, a non-destructive arthritis not meeting the criteria for RA or SA is called undifferentiated polyarthritis (IP), regardless of age, and only after ruling out other causes of polyarthritis (microcrystalline, autoimmune, granulomatous secondary to chronic viral hepatitis, etc.). At the individual level, the part of CHIK in CIR depends on the absence of rheumatic signs before infection, the continuous symptoms of acute infection to CIR, the CHIK seropositivity, and ruling out of differential diagnoses. Patients not meeting the definition of post-CHIK CIR are classified as presenting with other MSDs.

Thus, at the end of this diagnostic step, the practitioner may identify the type of persistent post-CHIK symptoms (Table 9) and propose an individualized treatment based on the diagnosis, functional prognosis, and patient's condition.

1.6.5. Therapeutic management of chronic inflammatory rheumatism

The management of post-CHIK CIR, with or without joint destruction, systematically requires the advice of a rheumatologist, at best in the context of multidisciplinary meeting. This management should begin during the 1st month of the chronic stage for a better effectiveness (remission or cure). The treatment goals are to limit the potentially destructive outcome, to decrease the functional and psychosocial impact, and to improve the quality of life. CHIK induced CIR can justify postponing a long-term treatment. This treatment must comply with national recommendations issued by the French Society of

Rheumatology, updated in 2014 for RA and SA. The treatment modalities are well defined for both diseases, methotrexate has a special position in these guidelines (Table 10).

These DMARDs must be monitored for tolerance and effectiveness, with reassessment of the benefit–risk ratio. This is best done jointly by the rheumatologist and the FP. The DMARD may be assessed and stopped for patients in remission after a complete response sustained for several months. The specialist may refer to national guidelines to choose the second-line treatment (switch or combination? biotherapy? etc.) for patients presenting with CIR not responding to first-line treatment.

Progressive RA and severe SA are 2 exonerating long-term illnesses, the managing physician may set-up a treatment protocol to obtain 100% of health-insurance coverage for care and treatment. The coverage also involves managing the identified comorbidities, treating the psychological impact (anxiety, depression), and dealing with the social aspect (adapting the occupation).

1.6.6. Therapeutic management of other musculoskeletal disorders (non CIR)

The management of MSD persisting after 3 months is based on the same principles as the management of post-acute presentations: preventing persistent inflammation and pain, treating associated factors. Treatment should always be optimized by combining an analgesic, a NSAID, a local anti-inflammatory therapy in resistant sites (including joint or peritendinous infiltration), and physical therapy (see above). The therapeutic effectiveness can be assessed in the medium term, for several weeks.

A short corticosteroid therapy (regimens similar to those proposed for the post-acute stage) must be sparingly used for multiple TMS not controlled by the first line of treatment, such

Table 8
Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis and spondyloarthritis.
Critères diagnostiques pour la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

Rheumatoid arthritis (RA) ACR/EULAR 2010 criteria [6]	Spondyloarthritis (SA) ASAS 2011 criteria, peripheral spondyloarthritis [7]
≥ 1 unexplained joint synovitis and score $\geq 6/10$	Adult < 45 y.o. and synovitis or enthesitis or dactylitis and ≥ 1 other sign among:
A. Joint involvement ^a	Psoriasis, intestinal inflammatory chronic disease
1 large joint	Recent infection
2–10 large joints	HLA-B27 positive
1–3 small joints (\pm involvement of large joints)	Uveitis
4–10 small joints (\pm involvement of big joints)	Sacroiliitis (X-ray or MRI)
> 10 joints (including at least one small joint)	
B. Rheumatoid serology (test at least one) ^b	OR ≥ 2 other signs among:
Negative RF and negative ACPA	Arthritis
Slightly positive RF or slightly positive ACPA	Dactylitis
Strongly positive RF or strongly positive ACPA	Enthesitis
C. Biological inflammation (test at least one) ^c	Inflammatory back pain
Normal ESR AND normal CRP	SA in the family history
Elevated ESR OR elevated CRP	
D. Duration of symptoms ^d	
< 6 weeks	
≥ 6 weeks	
	Imaging tests
Typical RA erosion	Radiographic sacroiliitis according to modified New-York criteria [8] or sacroiliitis on MRI according to ASAS criteria

ACPA: anticitrullinated protein antibody; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

^a Joint involvement refers to any swollen or tender joint on examination. Distal interphalangeal joints, first carpometacarpal joints, and first metatarsophalangeal joints: excluded from assessment. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of the involved joints, with placement in the highest possible category based on the pattern of joint involvement. “Large joints” refers to shoulders, elbows, hips, knees, and ankles. “Small joints” refers to the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, second to fifth metatarsophalangeal joints, thumb interphalangeal joints, and wrists. In the category “> 10 joints”, 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 elsewhere (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular, etc.).

^b 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. When rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF.

^c Normal/abnormal is determined by local laboratory standards.

^d Duration of symptoms refers to patient self-report of duration of signs or symptoms of synovitis (e.g., pain, swelling, tenderness) for joints clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status.

Table 9
Nosological classification of chronic post-chikungunya rheumatic manifestations.
Classification nosologique des manifestations rhumatismales chroniques post-chikungunya.

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

RS3PE: remitting symmetrical seronegative synovitis with pitting edema.

Table 10
Recommended long-term treatments for chronic post-chikungunya inflammatory rheumatism.
Traitements de fond recommandés pour les rhumatismes inflammatoires chroniques post-chikungunya.

Post-CHIK rheumatoid arthritis [9]	French guidelines (SFR 2014) Methotrexate: early in first-line
	Alternative with other DMARDs (leflunomide, sulfasalazine)
	Biological agents if poor response to first line agents and unfavorable prognosis.
	Follow-up with DAS 28 score
Post-CHIK spondyloarthritis [10]	French guidelines (SFR 2014) NSAIDs in first line
	Methotrexate or sulfasalazine in 2nd line if peripheral synovitis; biological agents if poor response or adverse effects to NSAIDs or DMARDs
Post-CHIK undifferentiated polyarthritis [11]	NSAIDs in first line; corticosteroid therapy in 2nd line
	Methotrexate in 3rd line or to spare corticosteroids; alternative: hydroxychloroquine (not validated here)

SFR: Société française de rhumatologie; DMARD: *disease-modifying antirheumatic drug*; NSAID: *non steroidal anti-inflammatory drug*.

as multiple hypertrophic tenosynovitis or distal edematous polyarthralgia. A switch with NSAIDs is recommended to limit the clinical rebound after weaning of the corticosteroid therapy. Consulting a rheumatologist and if necessary a physical medicine specialist, is recommended for all cases resistant or dependent on corticosteroids (weaning not possible or relapse imposing successive courses). The consulted specialist may have to re-qualify the diagnosis when appropriate and should find a general or local therapeutic alternative (e.g., infiltration) to spare corticosteroid use, especially in patients at high risk of adverse effects (osteoporosis and other debilitating bone diseases, diabetes, hypertension, etc.).

The inadequate response to treatment including infiltration of an isolated arthritis requires a regular diagnostic reassessment so as not to overlook evolution to a CIR, and especially SA.

As for CIR, the management also includes dealing with identified comorbidities, dealing with the psychological and social impact, and management of the musculoskeletal system (Table 11, Fig. 5).

Table 11
Treatments according to chikungunya clinical stages.
Tableau synoptique des traitements selon les stades cliniques du chikungunya.

		Acute stage (D1-D21)	Post-acute stage (W4-W12)	Chronic stage (M4-...)
Painkillers	Acetaminophen (< 4 g/d adult)	+	+	+
	Level 2 painkiller (codeïne contra-indicated in children)	+	+	+
	Antineuropathic drugs	–	±	+
	Level 3 painkiller (algologist advice if necessary)	+	+	+
Anti-inflammatory drugs	Oral NSAID, including aspirin	– before D14 (risk in case of dengue fever) + after D14	+	+
	Topical NSAID	–	+	+
	Oral corticosteroid therapy	–	± ^a	± ^a
	Infiltration with corticosteroids	–	+	± ^a
Disease-modifying antirheumatic drugs Prescribed by a specialist in rheumatology or internal medicine	Methotrexate	–	± ^{a,b}	± ^b
	Hydroxychloroquine	–	± ^{a,b}	± ^b
Never before 8 weeks after disease onset	Sulfasalazine	–	± ^{a,b}	± ^b
	Leflunomide	–	± ^{a,b}	± ^b
Physical treatment	Biological agents	–	–	+ ^{b,c}
		+	+	+

–: not indicated; ±: restricted indication; +: possible.

^a In case of NSAID failure or contra-indication.

^b For chronic inflammatory rheumatism (fulfilled criteria) and with specialist advice.

^c 2nd or 3rd line treatment.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

2. Version française

Le chikungunya (CHIK) est à la fois une arbovirose transmise par les moustiques du genre *Aedes* et une aphaïvirose arthrotrope dont les conséquences cliniques ont été révélées en France avec l'épidémie du sud-ouest de l'océan Indien (Mayotte, Réunion) en 2005–2006. La diffusion épidémique récente du CHIK dans les départements et collectivités français d'Amérique et dans le Pacifique conduit à une augmentation croissante des sujets infectés, confrontant les professionnels de santé locaux et de France hexagonale aux difficultés de la prise en charge médicale de cette maladie émergente biphasique (infection aiguë suivie de symptômes persistants). La relative indigence de la littérature scientifique sur les prises en charge pratiques a conduit la Direction générale de la santé à solliciter le 18 juillet 2014 la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) pour élaborer des recommandations nationales de prise en charge qui ont, pour objectifs, de guider les praticiens dans le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge des personnes souffrant de CHIK au cours de ses trois stades successifs : aigu, post-aigu, chronique. Ces recommandations ont été réalisées en quatre mois sous l'égide de la SPILF, en partenariat avec les sociétés savantes de rhumatologie (SFR), médecine physique et rééducation (Sofmer),

médecine générale (CNGE) et le Centre national de référence pour les arboviroses pour l'institut de veille sanitaire (InVS).

2.1. Méthodes

Le processus d'élaboration de ces recommandations a comporté les étapes suivantes : cadrage, constitution des groupes de travail et de lecture, revue systématique des littératures francophone et anglophone sur les aspects cliniques du CHIK (recherche systématique, sélection des articles, analyse critique selon les principes de la médecine fondée par les preuves), cotation des avis d'experts (échelles de Likert), rédaction des recommandations, lecture externe, finalisation.

L'argumentaire et les recommandations ont été établis selon la méthodologie de la Haute Autorité de santé pour l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques. Les grades (A, B, C) sont attribués aux recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique (1 à 4) attribué aux études sur lesquelles elles reposent ; lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord d'experts (AE). La méthode utilisée pour l'élaboration de ces recommandations a été la méthode de consensus d'experts en raison de l'absence de données de la littérature ou de données d'un niveau de preuve faible. Elle a l'avantage de synthétiser l'information dans le but de définir le degré de l'accord au sein du groupe d'experts sélectionnés. Elle permet également de formaliser le degré d'accord entre experts et d'identifier et sélectionner les points d'indécision. Les recommandations ont

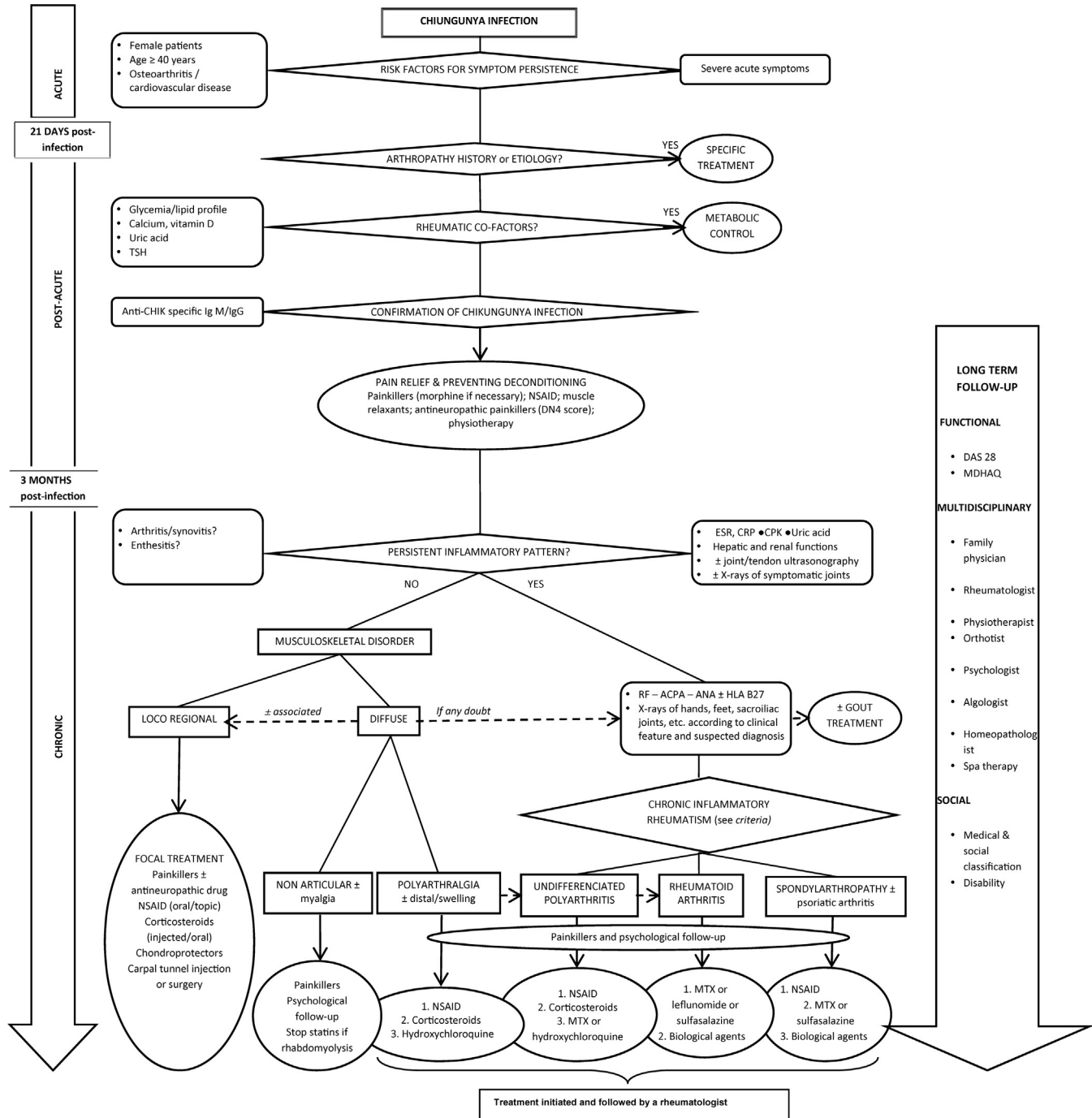


Fig. 5. Flow chart for the management of patients with persisting post-chikungunya rheumatic symptoms. ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; CPK: creatine phosphokinase; RF: rheumatoid factors; ACPA: anticitrullinated peptide antibodies; ANA: antinuclear antibodies; US: ultrasounds; NSAID: non-steroidal inflammatory drug; MTX methotrexate. 1: first line treatment; 2: second line treatment; 3: third line treatment. *Algorithme synthétique de prise en charge des manifestations rhumatismales post-chikungunya.*

donc été rédigées et classées selon la littérature disponible et après l'accord des experts.

Pour la prise en charge des patients au stade aigu, le texte rédigé par les experts s'appuie essentiellement sur le dossier spécial chikungunya édité en 2008 par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) (<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1126.pdf>); ce

document avait été élaboré en 2006 par un groupe de professionnels de santé de La Réunion, en collaboration avec la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales, la cellule interrégionale d'épidémiologie et l'Union régionale des médecins libéraux de La Réunion, le ministère de la Santé, l'Afssaps, l'institut de veille sanitaire et l'INPES, et avait été actualisé en 2008 par le même groupe, enrichi notamment

d'experts des régions concernées. Une actualisation a été menée à partir des travaux scientifiques parus depuis 2008 et avec l'accord des experts.

2.2. Experts

Le groupe d'experts a été sélectionné d'après l'expérience clinique sur le CHIK et/ou l'expertise dans une des disciplines suivantes : infectiologie, rhumatologie, médecine physique et rééducation, médecine générale, diagnostic biologique des arboviroses (Tableau 1).

Aucun conflit d'intérêt majeur n'a été déclaré par les experts sélectionnés.

2.3. Histoire naturelle du chikungunya

La transmission du CHIK se fait d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes* (*Aedes albopictus*, *Ae. aegypti*), également vecteurs potentiels de la dengue. Lors de la piqûre pour son repas hématophage, le moustique prélève le virus sur une personne infectée (virémie durant 5-7 après le début des signes cliniques). Le virus se multiplie alors dans le moustique pendant quelques jours (phase extrinsèque), puis ce même moustique peut transmettre le virus à une autre personne, à l'occasion d'une nouvelle piqûre. Chez l'homme, la transmission mère-enfant est possible lors de l'accouchement, mais pas lors de l'allaitement.

Chez le sujet infecté, la virémie induit une réaction immunitaire aiguë qui détermine l'apparition des principales manifestations cliniques inflammatoires générales et locales, notamment articulaires et tendineuses. Le processus inflammatoire général initial s'estompe spontanément en deux à quatre semaines, mais l'inflammation des différentes articulations peut durer des mois (sans virémie associée), voire des années quand l'évolution se fait sur un mode continu vers un authentique rhumatisme inflammatoire chronique.

L'infection par le virus du CHIK est le plus souvent ($\approx 80\%$ des cas) symptomatique, ces symptômes durant de quelques jours à plusieurs années selon les cas. Les experts ont défini trois stades cliniques successifs : stade aigu (de j1 à j21), stade post-aigu (de j21 à la fin du 3^e mois) et stade chronique (au-delà de 3 mois) ; ce découpage temporel prend en compte les différences pathogéniques, cliniques et thérapeutiques à mesure du temps. Le stade post-aigu et a fortiori le stade chronique ne sont pas observés chez tous les patients. L'immunité acquise paraît durable. Le taux de mortalité du CHIK est comparable à celui de la grippe saisonnière ($\approx 0,01\text{--}0,1\%$), essentiellement en lien avec le décès de personnes âgées de plus de 75 ans et/ou en raison de comorbidités chroniques.

2.4. Le stade aigu (les trois premières semaines)

La prise en charge des patients présumés infectés par le CHIK au stade aigu comporte l'approche diagnostique, l'évaluation de la gravité et l'orientation, le traitement symptomatique médicamenteux et physique ainsi que les mesures propres à limiter la dissémination du CHIK dans l'entourage du patient.

Son organisation peut être modulée par les autorités sanitaires en fonction du contexte épidémiologique (région indemne, premiers cas, épidémie déclarée). Du fait de la connaissance du patient et de son environnement, le médecin généraliste est l'acteur de santé privilégié, notamment en contexte épidémique (risque de saturation des services hospitaliers, en particulier des services d'urgence).

2.4.1. Manifestations cliniques

Après une incubation silencieuse de 4 à 7 jours en moyenne (extrêmes : 1–12 jours), le stade aigu dure en général de 5 à 10 jours (période virémique). Les infections asymptomatiques sont possibles (13 % à La Réunion en 2005–2006). Dans la forme commune, une fièvre élevée apparaît brutalement, accompagnée d'arthrites et d'arthralgies inflammatoires pouvant être intenses, touchant principalement les extrémités (poignets, chevilles et phalanges) ; ce tableau peut se prolonger deux à trois semaines chez certains sujets. D'autres signes peuvent également être présents : myalgies, céphalées, rachialgies, exanthème maculeux à maculopapuleux, parfois accompagné de prurit cutané (voûte plantaire) et d'œdème facial et des extrémités, polyadénopathies. Des hémorragies bénignes (gingivorragies, épistaxis) sont possibles chez les enfants, rares chez les adultes. Une asthénie, parfois intense, et une anorexie sont communes après régression des signes aigus.

Des formes atypiques (non communes) sont observées avec une incidence d'environ 0,5 % des cas, principalement chez des sujets vulnérables (jeunes enfants, personnes âgées, éthyliques chroniques, porteurs de pathologies médicales chroniques, notamment lupus systémique). Il s'agit de formes hyperalgiques, de manifestations digestives (diarrhée, vomissements, douleur abdominale) ou neurologiques (confusion, névrite optique), d'atteintes muqueuses (aphtose buccale ou génitale, conjonctivite), de malaises (hypotension artérielle, dysautonomie). Le CHIK peut induire directement des formes atypiques graves (rhabdomyolyse, dermatose bulleuse, hépatite fulminante, méningo-encéphalite ou polyradiculonévrite, myocardite...). Plus souvent, il provoque la décompensation de pathologies chroniques cardiaques, respiratoires, rénales, systémiques (lupus) ou métaboliques (diabète), ou des complications générales (déshydratation, accident thromboembolique, perte d'autonomie). Le risque de toxicité médicamenteuse par surdosage (automédication) ou par interaction médicamenteuse est élevé, tant pour le paracétamol et autres antalgiques, les anti-inflammatoires et les traitements au long cours que par les remèdes de la pharmacopée traditionnelle populaire utilisés en automédication.

Le CHIK n'augmente pas le risque de fausse-couche, de mort foetale in utero et de malformation congénitale, mais une transmission maternonéonatale peut survenir chez les femmes virémiques au moment de l'accouchement (césarienne non protectrice). Les nouveau-nés sont infectés une fois sur deux lorsqu'ils naissent dans les 5 jours qui suivent, ou le jour qui précède les premiers signes cliniques de la mère. Que le CHIK soit congénital ou néonatal (par piqûre de moustique après la naissance), les nouveau-nés infectés présentent un tableau clinique univoque, constant, survenant après une

incubation médiane de 4 jours (3–7 j) : triade caractéristique fièvre/difficultés à téter/douleur, thrombopénie, lymphopénie, cytolysse hépatique modérée. Des formes graves, surviennent une fois sur quatre : encéphalopathie avec œdème cérébral évolutif et/ou troubles hémodynamiques réalisant un tableau de sepsis sévère ; complications hémorragiques dues à une coagulation intravasculaire ; myocardiopathie. Le taux de mortalité des formes graves est de l'ordre de 50 %, le risque des séquelles psychomotrices post-encéphalopathie est important.

Chez les nourrissons (après 28 jours et jusqu'à 2 ans) et l'enfant, le tableau est souvent proche de celui de l'adulte, mais des formes atypiques ou compliquées ont été rapportées : hyperalgie réfractaire au traitement antalgique, éruption bulleuse extensive, troubles hémodynamiques, déshydratation, intolérance alimentaire, convulsions, syndrome méningé.

2.4.2. Évaluation clinique et morphologique

Le premier temps consiste à évoquer le CHIK chez un patient présentant un tableau clinique de survenue brutale. Un cas suspect de CHIK aigu est défini par l'association d'une fièvre supérieure à 38,5 °C d'apparition brutale et de douleurs articulaires invalidantes en l'absence de tout autre point d'appel infectieux, mais des formes atypiques ont été décrites. La prudence diagnostique est recommandée dans les zones tropicales où co-circulent la dengue, les méningites, le paludisme et la leptospirose. L'absence d'atteinte articulaire, la prééminence des myalgies, une tendance hypotensive ou hémorragique, une douleur abdominale, une fièvre durant plus de 5 jours sont autant de signes justifiant une discussion diagnostique.

L'étape clinique permet d'identifier la présence de signes cliniques de gravité avérée, de formes atypiques et/ou compliquées et l'existence d'un terrain à risque de formes graves (maladies chroniques, âges extrêmes, grossesse) guidant ainsi l'orientation du patient (admission ou consultation à l'hôpital, gestion ambulatoire) (Fig. 1).

Les formes atypiques ou compliquées de l'enfant (hyperalgie malgré un traitement antalgique, éruption bulleuse extensive, troubles hémodynamiques, déshydratation, intolérance alimentaire, convulsions, syndrome méningé) existent et doivent être orientées vers les urgences hospitalières.

Chez une femme enceinte, toute suspicion de CHIK impose la recherche des signes de gravité : hyperthermie > 39 °C, troubles neurologiques, hémorragie, contractions utérines, impossibilité de s'alimenter, altération de l'état général, altération de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) après 28 SA. Tout signe de gravité justifie un transfert urgent en secteur hospitalier, au mieux avec un service d'obstétrique et de réanimation néonatale. Une consultation hospitalière est recommandée pour toute suspicion de CHIK au 3^e trimestre pour une prise en charge adaptée (cf. infra). Pour une forme commune, il convient de confirmer le CHIK, d'éliminer une autre cause de fièvre potentiellement grave (selon le contexte clinique : listeria, pyélonéphrite, toxoplasmose, rubéole, paludisme, dengue. . .) et de faire réaliser un ERCF en cas de contractions pour définir la stratégie obstétricale. Par ailleurs, en période épidémique, il est licite d'interroger toute parturiente sur l'existence de symptômes dès sa présentation en salle d'accouchement afin d'identifier

toute situation à risque de transmission du CHIK à l'enfant à naître.

L'isolement social est également pris en compte pour organiser les soins, en raison du risque élevé et rapide de perte rapide d'autonomie chez les sujets les plus fragiles.

Au stade aigu, l'analyse clinique suffit pour procéder à une évaluation lésionnelle du retentissement locomoteur, en identifiant le siège et l'intensité des arthralgies, arthrites et ténosynovites. Il n'y a aucune indication à pratiquer des radiographies ou échographies des articulations à ce stade, en dehors d'un éventuel diagnostic différentiel.

2.4.3. Examens biologiques

Le recours aux examens biologiques (hors sérologie) dépend de la situation clinique. Il n'est pas indispensable pour les formes typiques non compliquées du sujet sans pathologie chronique, ni terrain à risque. L'exploration de l'hémogramme, des fonctions rénales et hépatiques, de la glycémie, de l'état hydroélectrolytique et du niveau d'inflammation est donc décidée au cas par cas. La recherche d'un diagnostic différentiel peut justifier la réalisation d'examens biologiques complémentaires lors de présentation clinique atypique, compliquée ou d'évolution anormale (durée > 7 j). Les principaux diagnostics différentiels sont les sepsis, la dengue (co-infection possible), le paludisme, la leptospirose, les réactions post-streptococciques, les autres primo-infections virales.

La nécessité d'une confirmation diagnostique du CHIK dépend du niveau de certitude clinique, du terrain à risque et du contexte épidémique. La preuve diagnostique est biologique : mise en évidence du virus et/ou de la réaction des anticorps spécifiques. L'indication des analyses dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes ; l'interprétation de ces examens s'appuie sur le contexte épidémiologique et les informations cliniques dûment fournies par le clinicien (indispensable date de début des signes). Le prélèvement sanguin (5 mL de sang total sur tube EDTA) est effectué par un laboratoire d'analyses et de biologie médicale qui adresse l'échantillon à un laboratoire d'analyses spécialisés sur les arbovirus, en y joignant la fiche de renseignements cliniques.

La séquence d'apparition des marqueurs biologiques guide la conduite diagnostique : les IgM anti-CHIK sont identifiées en moyenne à partir du 5^e jour après l'apparition des signes cliniques, les IgG anti-CHIK se positivent entre le 7^e et le 10^e jour et atteignent un maximum vers le 15^e jour. Un diagnostic plus précoce peut aussi être obtenu par amplification génique (RT-PCR) de l'ARN du virus CHIK, la culture virale peut être réalisée par des laboratoires spécialisés dans les arboviroses pour des indications particulières (premiers cas autochtones. . .). En pratique, les examens sont réalisés comme suit : RT-PCR entre j0 et j5, RT-PCR et sérologie entre j5 et j7, sérologie seule au-delà de j7 ; la culture virale n'est pas réalisée en routine (Fig. 2).

Les modalités de recours aux examens diagnostiques et leur remboursement sont définies par les autorités sanitaires nationales. Le diagnostic biologique du CHIK (RT-PCR pour la détection du génome viral, sérologie pour la détection des IgM et

des IgG anti-CHIK) est remboursé par la Sécurité sociale selon le contexte épidémique¹.

En zone épidémique, la confirmation diagnostique au stade aigu n'est pas recommandée en période épidémique pour les cas typiques (critères diagnostiques cliniques) sans terrain à risques de forme grave. Elle peut être réservée aux formes aiguës atypiques et/ou compliquées, aux personnes à risques (dont les très jeunes enfants), aux femmes enceintes (risque d'infection néonatale) ou en cas de diagnostic différentiel délicat, ainsi que pour des raisons de santé publique (étude des souches, suspicion de nouveau foyer, cas suspect post-épidémique).

En France hexagonale, la procédure de diagnostic du CHIK s'inscrit dans le cadre du plan anti-dissémination du CHIK et de la dengue². Dans les 18 départements métropolitains déclarés colonisés par *Ae. albopictus* en 2014, de mai à novembre, tout cas suspect de CHIK importé (fièvre > 38,5 °C d'apparition brutale et douleurs articulaires invalidantes en l'absence de tout autre point d'appel infectieux, chez une personne ayant séjourné dans une zone de transmission connue de ce virus dans les 15 jours précédant la date de début des symptômes) doit être signalé immédiatement à l'Agence régionale de santé (ARS) et ceci, sans attendre la confirmation biologique. Ce signalement permet d'évaluer le risque de dissémination autour du cas (enquête entomologique) et de mettre en place rapidement des actions antivectorielles. Le signalement des cas suspects autochtones de CHIK n'est pas demandé, sauf dans le cadre d'une investigation autour de cas autochtone(s) confirmé(s). Tout cas confirmé de CHIK, qu'il soit importé ou autochtone, doit être notifié à la plateforme de l'ARS (fiche de déclaration obligatoire³).

2.4.4. Prise en charge thérapeutique

2.4.4.1. Situation générale. En l'absence de traitement antiviral efficace, le traitement reste symptomatique. Adapté à la situation clinique et au terrain médical (groupes à risques), il a pour buts de contrôler la fièvre et la douleur, corriger la déshydratation, traiter les éventuelles défaillances d'organes, limiter le risque iatrogène et le retentissement fonctionnel. La prévention de la diffusion à l'entourage complète cette prise en charge.

Le traitement antalgique s'appuie sur le paracétamol (palier 1) en première intention. Le risque d'hépatite, parfois fulminante, est accru au stade aigu du CHIK par la conjonction de l'atteinte virale, de doses suprathérapeutiques (dose maximale chez un sujet sain 60 mg/kg/j sans dépasser 4 g/j), d'interactions (médicaments, alcool, pharmacopée traditionnelle) et de comorbidités (hépatopathie, dénutrition...). Du fait du risque de complication hémorragique lié à la dengue et du syndrome de Reye induit par l'aspirine, l'usage des AINS et des

salicylés est déconseillé dans les 14 jours suivant le début de la maladie en l'absence d'élimination formelle de ces diagnostics. Le recours aux antalgiques de palier 2 (morphiniques faibles) est nécessaire en cas d'inefficacité du paracétamol : tramadol seul ou associé au paracétamol (forme adulte, forme pédiatrique après l'âge de 3 ans) ; codéine associée au paracétamol (forme adulte en association fixe [hors allaitement], adjonction de codéine au paracétamol chez l'enfant uniquement après l'âge de 12 ans, à la plus faible dose et pour la plus courte durée) ; la vigilance est de mise sur la tolérance clinique. Le recours aux morphiniques per os (formes retard, immédiate) ou sous-cutané se discute au cas par cas, le plus souvent à l'hôpital et après étude stricte de la balance bénéfice–risque du fait des risques respiratoires, digestifs, neurologiques et urinaires (respect des contre-indications).

N'apportant aucun bénéfice à moyen-long terme, la prescription d'une corticothérapie générale est déconseillée quelle qu'en soit la voie d'administration (danger de la forme retard), car elle favorise un rebond clinique sévère des arthrites et ténosynovites. Son intérêt se discute uniquement en milieu spécialisé en cas d'encéphalopathie ou de névrite.

Dans tous les cas, il est recommandé de lutter contre la déshydratation (apports liquidiens oraux, voire parentéraux, arrêt des diurétiques...). La prise en charge comporte la recherche d'éléments pathologiques nouveaux liés au CHIK (fièvre élevée, évolution cutanée bulleuse, atteinte d'organe) et la surveillance accrue des comorbidités cardiaques, hépatiques, rénales, systémiques et métaboliques. S'y ajoute la prévention du risque iatrogène avec l'évaluation des traitements de fond (notamment les anti-hypertenseurs), le respect des doses maximales prescrites et des associations à proscrire, ainsi que l'information du patient sur les dangers de l'automédication (interactions, toxicité), y compris la phytothérapie.

Les mesures physiques complètent la prise en charge : arrêt de travail ou adaptation temporaire de l'emploi si besoin pour éviter l'épuisement et l'hyper sollicitation des articulations inflammatoires, retrait des bagues et autres garrots lors des œdèmes, glaçage et/ou immobilisation relative des arthrites (orthèse nocturne), prévention des complications du décubitus selon les cas. En cas d'évolution défavorable au-delà d'une semaine, il convient de discuter la prescription d'actes de kinésithérapie (mobilisation activopassive) s'il y a un risque de perte fonctionnelle et de physiothérapie antalgique pour les douleurs réfractaires aux antalgiques (cf infra). Chez les patients fragiles susceptibles de s'aggraver ou de perdre leur autonomie, un renfort social peut s'avérer nécessaire sous forme d'octroi d'une aide-ménagère, de passages rapprochés d'infirmier ou de proches ; l'avis d'un spécialiste en rééducation fonctionnelle peut être utile dans certains cas.

2.4.4.2. Formes graves. La gestion des formes graves est strictement hospitalière et s'appuie sur les mesures conventionnelles de réanimation médicale. Le recours aux immunoglobulines polyvalentes est indiqué en cas de polyradiculonévrite due au CHIK.

2.4.4.3. Femmes enceintes. Le traitement symptomatique recommandé est le paracétamol, sans dépasser la dose

¹ Décision du 27 mai 2014 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, parue au JO du 14 août 2014, NOR : AFSU1400129S.

² Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Guide relatif aux modalités de mise en œuvre du Plan antidissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Mise à jour 2014.

³ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Dengue/Dispositifs-de-surveillance-et-partenaires>.

maximale de 1 g × 4/jour. Tous les AINS (y compris l'aspirine et les topiques) sont contre-indiqués à partir de 24 SA (risque d'insuffisance rénale fœtale et de fermeture du canal artériel, avec comme possible conséquence, la mort fœtale in utero). Une éducation sur les risques d'automédication et de l'aromathérapie (induction enzymatique hépatique) doit être faite à la mère et à son entourage. En cas de fièvre supérieure à 38,5 °C, l'enquête diagnostique guide la décision thérapeutique et l'éventuelle prescription d'amoxicilline.

Dans le cas particulier de la mère infectée au terme de sa grossesse, un avis spécialisé en obstétrique s'impose en urgence pour le diagnostic, l'évaluation du retentissement sur l'enfant à naître ainsi que pour une éventuelle décision obstétricale. Il n'y a pas d'efficacité prouvée de la césarienne sur la transmission du CHIK à l'enfant; son indication de la césarienne reste valide en cas d'anomalie à l'ERCF, comme pour toute souffrance fœtale menaçante. Une tocolyse efficace peut permettre de retarder l'accouchement au-delà de la phase virémique et de diminuer le risque de transmission néonatale; son indication est également valide en cas d'arguments en faveur d'un sepsis maternel associé pouvant compromettre le pronostic maternel ou fœtal. L'essai clinique CHIKVIG-01 est en cours dans les départements français des Amériques pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'immunoglobulines intraveineuses hyperimmunes anti-CHIKV dans la prévention de l'infection néonatale à virus CHIK chez les nouveau-nés de mères virémiques (N°ClinicalTrial.gov NCT02230163).

2.4.4.4. Nouveau-nés, enfants. Chez le nouveau-né, une surveillance néonatale prolongée de sept jours est mise en place lorsque la mère accouche dans un contexte évocateur. En cas de virémie positive confirmée chez la mère, le nouveau-né naît avec une virémie indétectable et doit bénéficier d'une surveillance d'au moins 5 jours en maternité. Les éléments cliniques à surveiller chez le nouveau-né sont la température corporelle, la qualité de la tétée, la douleur, l'état cutané (exanthème, œdème des extrémités), l'état d'hydratation.

Les formes classiques de l'enfant sont traitées symptomatiquement comme chez l'adulte, sans utilisation d'AINS chez les nourrissons de moins de 3 mois, ni avant 10 jours d'évolution; on rappelle que la codéine est déconseillée avant 12 ans et réservée aux cas réfractaires au paracétamol au-delà.

2.4.5. Prévention de la dissémination à l'entourage

Pour tout cas suspect de CHIK au stade aigu en région où il y a circulation d'*Aedes*, l'application de mesures de protection antivectorielles individuelles⁴ (moustiquaires, répulsif adapté au patient [bas âge, grossesse], climatisation) est recommandée afin d'interrompre la chaîne de transmission, en complément des actions dirigées contre les gîtes larvaires des moustiques et d'une éventuelle dispersion péridomestique d'insecticides.

On rappelle qu'il est possible d'être infecté par le CHIK à l'occasion d'un accident d'exposition au sang d'un sujet

virémique; les précautions universelles sont recommandées et efficaces.

2.5. Le stade post-aigu (de la 4^e semaine à la fin du troisième mois)

Dominé par la persistance de douleurs articulaires, ce stade concerne plus de la moitié des patients, avec une incidence accrue après 40 ans et chez les femmes. Les autres paramètres associés à la persistance des symptômes articulaires sont principalement: l'intensité du stade aigu (fièvre élevée, polyarthrite sur ≥ 6 articulations, réaction dépressive, virémie élevée), l'absence de repos au stade aigu et la préexistence de comorbidités ostéoarticulaires. L'évolution peut être continue depuis le début des symptômes ou par poussées entrecoupées de périodes sans symptôme.

2.5.1. Manifestations cliniques

Le stade post-aigu se caractérise par des atteintes polymorphes et associées (Tableau 2). Elles sont dominées par la persistance des manifestations inflammatoires initiales, notamment arthralgies inflammatoires, arthrites (synovites sans ou avec épanchement), ténosynovites, bursites, lentement régressives. L'évolution se fait sur un mode continu ou par poussées inflammatoires, volontiers favorisées par le froid. S'y associent souvent la décompensation d'arthropathies dégénératives ou traumatiques préexistantes (parfois méconnues) telles que l'arthrose ou les tendinopathies parfois calcifiantes et diverses manifestations locales comme des œdèmes réactionnels, des syndromes canaux, un enraidissement articulaire ou des douleurs neuropathiques. L'absence de traitement anti-inflammatoire, une sollicitation physique excessive inopportune et de même, un repos articulaire complet et prolongé, peuvent avoir un effet délétère sur la récupération clinique. Ce stade post-aigu peut aussi comporter une asthénie intense et des troubles neuropsychologiques, surtout si la douleur est au premier plan.

2.5.2. Évaluation clinique et morphologique

Une approche sémiologique fine permet de qualifier le cadre diagnostique qui conditionne l'optimisation du traitement. Il convient notamment de distinguer les douleurs (EVA) et gênes fonctionnelles dues au processus inflammatoire persistant, de celles liées aux décompensations d'articulations déjà altérées par l'arthrose ou un autre processus, car les choix thérapeutiques et leur efficacité dépendent de ce bilan lésionnel précis. L'évaluation initiale, puis régulière de l'activité inflammatoire (nombre de réveils nocturnes, dérouillage matinal, nombres d'articulations douloureuses et d'articulations gonflées, CRP ou VS) et celle du retentissement fonctionnel (échelle de type DAS28 ou RAPID3) guident les décisions thérapeutiques.

La réalisation d'un examen d'imagerie n'est pas systématique à ce stade, sauf en cas de doute diagnostique ou d'atteintes sévères au-delà de 6 semaines susceptibles de modifier les choix thérapeutiques (suspicion de rhumatisme pré-existant, de rupture tendineuse...). Les radiographies simples et l'échographie des articulations symptomatiques sont alors à privilégier quand l'examen clinique n'est pas assez contributif. Un avis spécialisé

⁴ http://www.invs.sante.fr/beh/2014/reco/pdf/2014_reco.pdf.

en rhumatologie s'avère nécessaire devant un tableau clinique inflammatoire avec polyarthrite douloureuse et invalidante persistant au-delà de 6 semaines d'évolution ou en cas de découverte d'érosions osseuses.

2.5.3. Évaluation biologique

À ce stade, il est indispensable de confirmer le diagnostic de CHIK par examen sérologique (coexistence fréquente d'IgM et d'IgG anti-CHIK) (Tableau 3). Les autres examens biologiques permettent de préciser le niveau d'inflammation et, selon les cas, de réaliser un bilan préthérapeutique et de chercher une comorbidité également source de maladie rhumatismale (goutte, hépatite chronique, dysthyroïdie. . .). Un bilan immunitaire n'est pas nécessaire à ce stade, sauf s'il existait des symptômes ou signes articulaires inflammatoires avant le CHIK ou dans les formes très inflammatoires réfractaires au traitement au-delà de 6–8 semaines d'évolution.

2.5.4. Prise en charge thérapeutique

Elle a pour but de soulager le patient en luttant contre la douleur et l'inflammation et de limiter les conséquences du processus inflammatoire : enraidissement articulaire, perte du tonus musculaire, déconditionnement (Fig. 3). Le traitement est mis en place par le médecin généraliste qui prend en compte la situation clinique, les comorbidités et le statut socioéconomique du patient.

L'approche thérapeutique repose en premier lieu sur des traitements antalgiques (paliers 1 ou 2, antineuropathiques) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Le patient doit être éduqué sur les risques de surdosage en cas d'automédication et sur les effets indésirables potentiels. L'antalgie doit être optimisée en associant un antalgique de palier 1 ou 2 en fonction de la douleur, une molécule ciblant la composante douloureuse neuropathique (exemple : nefopam, prégabaline, gabapentine. . .) si nécessaire ($DN4 \geq 4/10$) et des mesures physiques actives sur les zones douloureuses réfractaires. Le recours au palier III ne se conçoit qu'en cas d'échec du traitement antalgique de palier II couplé à un traitement anti-inflammatoire bien conduit ; le recours à l'avis spécialisé d'un algologue est alors conseillé.

Le choix du traitement AINS dépend du tableau clinique, du terrain du patient et de l'expérience du praticien. Aucune classe d'AINS n'a de supériorité d'efficacité démontrée sur les manifestations post-CHIK. Ce traitement est prescrit à pleine dose en l'absence de contre-indication (indispensable respect des précautions d'emploi), en prenant soin de couvrir la nuit par une prise vespérale et/ou une forme à libération prolongée. L'efficacité des AINS doit être réévaluée (doses, horaires) au cours de la première semaine ; une réponse insuffisante au 10^e jour doit faire proposer un changement de classe d'AINS. Il est important de poursuivre ce traitement pendant plusieurs semaines sous réserve d'une bonne tolérance, puis d'effectuer un sevrage progressif (une prise un jour sur deux pendant au moins une à deux semaines avant l'arrêt).

Le recours à une corticothérapie systémique doit être réservé aux formes polyarticulaires très inflammatoires, notamment associées à des ténosynovites, des synovites actives, ou en

cas de résistance ou contre-indication aux AINS. La posologie de 10 mg/j de prednisone pendant 5 jours avec dégression en 10 jours suffit le plus souvent pour les formes modérées réfractaires aux AINS. La dose de 0,5 mg/kg/j de prednisone pendant 5 jours avec sevrage progressif en 10 jours est réservée aux formes les plus sévères. Dans tous les cas, la durée totale de la corticothérapie doit être limitée à moins de quatre semaines ; le relais par AINS est recommandé afin d'éviter un rebond clinique. Les mesures adjuvantes classiques et la surveillance de cette corticothérapie sont mises en place en fonction du terrain.

En cas de ténosynovite, bursite, syndrome canalaire, capsulite, ou synovite insuffisamment contrôlée par le traitement oral, la prescription d'un traitement anti-inflammatoire local (topique, voire infiltration) est recommandée pour limiter l'inflation thérapeutique. En revanche, il est déconseillé de proposer un geste de décompression chirurgicale d'un syndrome canalaire dans un contexte inflammatoire en raison du risque de cicatrisation médiocre et d'algodystrophie.

Au stade post-aigu, il n'y a pas d'indication de débiter avant 8 semaines un traitement de fond par une molécule antirhumatisme spécifique de type *disease-modifying antirheumatic drug* (DMARD) telle que le méthotrexate. L'instauration d'un tel traitement ne se conçoit que chez des patients atteints de polyarthrite persistante, après avis spécialisé en rhumatologie et recherche d'éléments en faveur d'un rhumatisme inflammatoire. L'efficacité de l'hydroxychloroquine n'est actuellement pas établie dans cette indication ; son usage doit être discuté au cas par cas en service spécialisé, au mieux dans le cadre d'un essai thérapeutique.

L'intérêt d'un recours à la médecine physique est évalué en fonction du bilan lésionnel et du retentissement général (douleur, autonomie, emploi, qualité de vie). Un bénéfice clinique est attendu en termes d'antalgie, de préservation des amplitudes articulaires et du tonus musculaire. Un avis spécialisé en médecine physique peut se discuter chez des patients en déconditionnement physique ou perte d'autonomie (personnes handicapées et/ou âgées, sportifs) afin d'établir un programme de rééducation spécifique. Différentes techniques sont à disposition, mais n'ont pas le même niveau de preuve d'efficacité (Tableau 4). Les méthodes dynamiques ont acquis un bon niveau de preuve pour les atteintes inflammatoires telles qu'observées dans les manifestations persistantes post-CHIK. Une prise en charge par des professionnels (kinésithérapeutes) est souvent nécessaire, relayée par une autorééducation d'entretien (efficacité moindre).

Les techniques de physiothérapie antalgique ont un niveau de preuve faible à nul dans les maladies musculosquelettiques, même si un bénéfice modeste peut être apporté par certaines techniques (ultrasons avec gel d'hydrocortisone sur bursite, bain écossais sur œdème, cryothérapie sur poussée douloureuse inflammatoire, électrothérapie de type TENS sur douleur neuropathique) (Tableau 5).

L'évaluation du retentissement psychique et social complète la prise en charge des patients souffrant de manifestations persistantes. À ce titre, l'évaluation régulière de la douleur (EVA, DN4 pour rechercher une composante neuropathique) est

pertinente. Le recours à des traitements psychotropes, un aménagement professionnel ou la demande d'une aide sociale est décidé au cas par cas.

2.6. Le stade chronique (à partir du 3^e mois)

Il est défini par l'absence de retour à l'état de santé antérieur plus de trois mois après le début du CHIK. Le stade chronique peut durer quelques mois à plusieurs années (plus de 6 ans pour un petit contingent de patients infectés à La Réunion en 2005–2006). Schématiquement, l'évolution se fait vers la guérison sans séquelle spontanément ou après traitement, vers la persistance prolongée de symptômes articulaires et/ou généraux ou vers l'aggravation consécutive à un processus inflammatoire ou dégénératif ; une altération de la qualité de vie est signalée par la plupart des patients chroniques dans les premières années qui suivent le CHIK.

2.6.1. Manifestations cliniques

Les entités cliniques observées sont les mêmes qu'au stade post-aigu. Il est fréquent d'observer des rebonds douloureux sur des articulations trop sollicitées par rapport à leur état inflammatoire post-CHIK.

Comme au stade post-aigu, l'analyse sémiologique précise le type de lésions par site. L'approche diagnostique vise à qualifier le cadre nosologique de chaque patient en fonction de la présence ou non de signes inflammatoires (arthrite, enthésite, ténosynovite, arthralgies inflammatoires) et du nombre d'articulations atteintes (polyarticulaires si ≥ 4 articulations) (Fig. 4). Le niveau d'activité inflammatoire clinique (nombres de réveils nocturnes, d'articulations douloureuses et d'articulations gonflées, durée du dérouillage matinal) et l'impact fonctionnel sont aussi pris en compte.

On distingue les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) et les troubles musculosquelettiques (TMS). Les premiers ont le pronostic fonctionnel le plus grave, les seconds sont de loin les plus fréquents (95 %).

2.6.2. Évaluation clinique et morphologique

La prescription d'examen d'imagerie (radiographies, échographie, IRM) est guidée par les constatations cliniques et l'hypothèse diagnostique qui en découle (Tableau 6).

2.6.3. Évaluation biologique

Comme au stade post-aigu, il est indispensable de confirmer le diagnostic de CHIK par une sérologie si cet examen n'a pas été réalisé auparavant. Les autres examens biologiques visent à : évaluer le niveau d'inflammation, rechercher des arguments biologiques en faveur d'un rhumatisme inflammatoire si le tableau clinique est évocateur (au moins une arthrite chronique), réaliser un bilan préthérapeutique et de rechercher une comorbidité (cf. stade post-aigu) (Tableau 7).

La ponction d'un épanchement articulaire d'articulation de grosse ou moyenne taille est nécessaire pour affirmer le caractère inflammatoire ou mécanique du liquide articulaire et rechercher les diagnostics différentiels (goutte, arthrite septique. . .).

2.6.4. Cadre diagnostique

Le bilan lésionnel précédent détermine le cadre clinique des manifestations post-CHIK propres à chaque patient.

Pour tout patient présentant au moins une synovite chronique réfractaire à un traitement bien conduit au stade post-aigu (au-delà de 6 semaines), il est indispensable de confronter les données cliniques, biologiques (surtout facteurs rhumatoïdes, AC anti-CCP, HLA B27) et d'imagerie aux critères actuels de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de spondylo-arthrite (SA) (Tableau 8). La PR représente le RIC post-CHIK le plus fréquent, devant la forme périphérique de SA. Sinon, on parle de polyarthrite indifférenciée (PI) pour une polyarthrite non destructrice ne répondant pas aux critères de PR ou de SA, quel que soit l'âge, et seulement après élimination des autres causes de polyarthrite (microcristalline, auto-immune, granulomateuse, secondaire à une hépatite virale chronique. . .). À l'échelon individuel, la causalité du CHIK dans le RIC s'appuie sur l'absence de signes rhumatismaux avant l'infection, le continuum symptomatique de l'infection aiguë vers le RIC, la séropositivité CHIK et l'élimination des diagnostics différentiels. Les patients ne répondant pas aux définitions des RIC post-CHIK sont classés comme autres TMS.

Ainsi, au terme de cette étape diagnostique, le praticien peut qualifier le type de manifestations persistantes post-CHIK (Tableau 9) et proposer un traitement individualisé en fonction du diagnostic, du pronostic fonctionnel et du terrain du patient.

2.6.5. Prise en charge thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques

La prise en charge d'un RIC post-CHIK, avec ou sans destruction articulaire, nécessite systématiquement l'avis d'un rhumatologue, au mieux dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire, pour une meilleure efficacité (rémission, voire guérison). Cette prise en charge doit débuter au cours des premiers mois du stade chronique. Les objectifs des traitements sont de limiter l'évolution potentiellement destructrice, de réduire le retentissement fonctionnel et psychosocial et d'améliorer la qualité de vie. L'induction du RIC par le CHIK ne saurait justifier un quelconque rapport du traitement de fond. Celui-ci doit être conforme aux recommandations nationales de la Société française de rhumatologie, actualisées en 2014 pour la PR et la SA. Les modalités thérapeutiques sont bien définies pour ces deux maladies, avec une place privilégiée pour le méthotrexate (Tableau 10).

Un suivi régulier de la tolérance et de l'efficacité de ces traitements de fond avec réévaluation du rapport bénéfice–risque est indispensable. Il est effectué au mieux conjointement par le rhumatologue et le médecin généraliste. Pour les patients en rémission, l'arrêt du traitement de fond doit être envisagé et évalué après une réponse complète soutenue pendant plusieurs mois. Pour les patients avec un RIC ne répondant pas à une première ligne de traitement, le spécialiste s'appuie sur les recommandations nationales pour choisir le traitement de deuxième intention (*switch* ou association ? recours à une biothérapie ? . . .).

La PR évolutive et la SA grave étant deux affections de longue durée exonérante, le médecin traitant peut établir un protocole

de soins pour faire ouvrir les droits de prise en charge des soins et traitements à 100 % par l'assurance-maladie. La prise en charge associe aussi la correction des comorbidités identifiées, le traitement du retentissement psychique (anxiété, dépression) et social (aménagement d'emploi).

2.6.6. Prise en charge thérapeutique des autres troubles musculosquelettiques (non RIC)

La prise en charge des TMS persistant au-delà de 3 mois d'évolution repose sur les mêmes principes que la prise en charge des formes post-aiguës : lutte contre l'inflammation persistante, contre la douleur, traitement des facteurs associés. Il convient toujours d'optimiser le traitement en associant un antalgique, un AINS, un traitement anti-inflammatoire local sur les zones réfractaires (infiltration articulaire ou péri-tendineuse notamment) et des traitements physiques (cf. supra). L'efficacité thérapeutique se juge à moyen terme, sur plusieurs semaines.

Le recours à une corticothérapie générale brève (schémas thérapeutiques identiques à ceux proposés pour le stade post-aigu) doit rester d'indication limitée aux TMS multiples non contrôlés par cette première ligne de traitement, tels que les ténosynovites hypertrophiques multiples ou la polyarthralgie distale œdémateuse. Un relais par AINS est recommandé pour limiter le rebond clinique lors du sevrage de la corticothérapie. Un avis spécialisé en rhumatologie et, si besoin en médecine physique, est recommandé pour toute situation réfractaire ou dépendante à la corticothérapie générale (sevrage impossible ou rechutes imposant des cures successives). Le spécialiste sollicité peut être amené à requalifier le diagnostic le cas échéant et doit trouver une alternative thérapeutique générale ou locale (exemple : infiltration) à visée d'épargne cortisonique, notamment chez les patients à haut risque d'effets secondaires (ostéoporose et autres ostéopathies fragilisantes, diabète, hypertension. . .).

Une réponse insuffisante au traitement comportant une infiltration d'une arthrite isolée justifie une réévaluation diagnostique régulière, pour ne pas méconnaître une évolution vers un RIC, notamment une SA.

Comme pour les RIC, la prise en charge comporte aussi la correction des comorbidités identifiées, le traitement du retentissement psychique et social, en complément de la prise en charge de l'appareil locomoteur (Tableau 11, Fig. 5).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

References

- [1] Institut national de veille sanitaire. Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus du chikungunya. Source: InVs. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Points-sur-les-connaissances>
- [2] National union of healthcare insurances, decision May 27, 2014 concerning medical acts and services reimbursed by the Social Security, published in the Official Journal on August 14, 2014, NOR: AFSU1400129S.
- [3] Ministry of health and social affairs. Guide for the implementation of the national plan against the spread of chikungunya and dengue in metropolitan France; 2014 [update].
- [4] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Dengue/Dispositifs-de-surveillance-et-partenaires>
- [5] Recommendations sanitaires pour les voyageurs. Bull Epidemiol Hebd 2014;16–17:261–311 http://www.invs.sante.fr/beh/2014/reco/pdf/2014_reco.pdf
- [6] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569–81.
- [7] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25–31.
- [8] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361–8.
- [9] Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81(4):287–97.
- [10] Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81(1):6–14.
- [11] Ribéra A, Degasne I, Jaffar Bandjee MC, Gasque P. Chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: clinical description and therapeutic considerations. *Med Trop* 2012;S72:83–5.