

Physiopathologie de l'arthrite chronique post-chikungunya chez l'homme

Jaffar-Bandjee MC^{1,2}, Gasque P²

1. Laboratoire de microbiologie, CHR de La Réunion, site Centre hospitalier Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, Réunion.

2. Groupe de recherche sur l'immunopathologie et les maladies infectieuses (GRI, EA4517), Université de La Réunion, CHR de La Réunion, site Centre hospitalier Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, Réunion.

Med Trop 2012 ; 72 : 86-87

RÉSUMÉ • L'arthrite chronique de type « polyarthrite inflammatoire » post-chikungunya n'a pas de traitement spécifique. Les données chez la souris ont confirmé le rôle des fibroblastes et des myoblastes comme cellules-cibles répliquant le virus et le rôle du macrophage à l'origine d'une réponse inflammatoire innée impliquant de multiples cytokines et chimiokines. Paradoxalement, les cytokines TH1 et TH2 sont peu élevées en phase aiguë et chronique, à l'exception de l'interféron- γ et de l'IL12 très élevés lors de la phase aiguë. Le taux d'IL12 revient à la normale chez les patients guéris et persiste chez les patients chroniques, ainsi que l'IFN- α dans les PBMC des patients chroniques. L'étude histologique du tissu synovial montre une réaction inflammatoire articulaire dont les macrophages hébergeant du matériel viral sont la source. La présence de métallo-protéase (MMP2) contribuerait aussi aux lésions tissulaires. Le virus Chikungunya mobilise l'apoptose par deux voies, intrinsèque et extrinsèque.

MOTS-CLÉS • Chikungunya. Arthrite chronique. Physiopathologie. Réunion.

PHYSIOPATHOLOGY OF CHRONIC ARTHRITIS FOLLOWING CHIKUNGUNYA INFECTION IN MAN

ABSTRACT • Chronic arthritis following chikungunya infection has no specific treatment. Studies on mice have confirmed involvement of fibroblasts and myoblasts as target cells replicating the virus and shown that macrophages play a key role in the innate immune response involving multiple cytokines and chemokines. Paradoxically, TH1 and TH2 cytokine levels do not increase significantly during the acute and chronic phases, with the exception of interferon- γ and IL12 that rise dramatically during the acute phase. The level of IL12 returns to normal in patients who recover. In contrast, patients who develop chronic arthritis show persistently high IL12 levels along with IFN- α within PBMC. Histologic examination of synovia reveals joint inflammation due to macrophages containing viral material. Metallo-protease (MMP2) also contributes to tissue damage. Chikungunya virus leads to apoptosis by both the intrinsic and extrinsic pathways.

KEY WORDS • Chikungunya. Chronic arthritis. Pathophysiology. Reunion Island.

Le terme chikungunya signifiant dans le dialecte Makonde de la Tanzanie « celui qui marche courbé » fait allusion à la posture des patients souffrant des douleurs articulaires invalidantes. Le virus Chikungunya fait partie des Alphavirus dits « arthritogènes » avec des tableaux cliniques associant aux signes articulaires des signes cutanés (rash, œdèmes, prurit), des signes neurologiques (céphalées, méningo-encéphalite) et gastro-intestinaux. Néanmoins, l'arthrite de type « polyarthrite inflammatoire » constitue l'essentiel de l'atteinte chronique de la maladie. Cinquante-sept pour cent des patients en souffrent 15 mois après l'épisode aigu, 10% à 3 ans. Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique.

Les données chez la souris ont confirmé le rôle des fibroblastes et des myoblastes comme cellules-cibles capables de répliquer le virus ainsi que le rôle du macrophage à l'origine d'une réponse inflammatoire innée impliquant de multiples cytokines et chimiokines.

Les résultats de nos études menées au travers d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) par le groupe de recherche sur l'immunopathologie et les maladies infectieuses (GRI) ont apporté un certain éclairage à la compréhension du mécanisme immunologique de l'arthrite chronique et ont fait l'objet de deux articles (1, 2) Dans la première étude, nous avons montré que les patients atteints d'arthrite chronique avaient, en phase de l'épisode aigu, une charge virale significativement plus élevée et

étaient plus âgés que les patients guéris. Par ailleurs, le dosage plasmatique des cytokines a montré paradoxalement des cytokines TH1 et TH2 faiblement élevées aussi bien lors de la phase aiguë que chronique (M6 à M12) à l'exception de l'interféron- γ et de l'IL-12 qui sont très élevés lors de la phase aiguë et qui pourraient expliquer la forte mobilisation et l'activation des cellules NK au cours de l'infection. Ce qui est remarquable, c'est le taux d'IL-12 qui revient à la normale chez les patients guéris, alors qu'il reste très important chez les patients chroniques. De façon parallèle, nous avons observé une persistance de l'expression de l'IFN- α dans les PBMC des patients chroniques. Ces deux marqueurs constituent les témoins d'une activation persistante des cellules innées chez les patients chroniques. L'étude histologique du tissu synovial d'un patient chronique à M18 nous a permis de caractériser la réaction inflammatoire articulaire, qui est différente de celle de la polyarthrite rhumatoïde (absence de neutrophiles, faible expression de TNF- α et IL1- β). Par ailleurs, cette étude a permis pour la première fois d'identifier la source de cette stimulation persistante comme étant les macrophages hébergeant du matériel viral. Ces macrophages, essentiellement périvasculaires, participent à la réaction tissulaire faite d'hyperplasie fibroblastique et d'angiogénèse. La présence de métallo-protéase (MMP2) de façon importante contribuerait aussi aux lésions tissulaires. Par ailleurs, cette hyperplasie fibroblastique s'accompagne d'une activité apoptotique des cellules de la synovie. Le tableau clinique chez certains patients pourrait évoquer une évolution vers la polyarth-

• Correspondance : christine.jaffarbandjee@chr-reunion.fr

• Article arrivé le 4 octobre 2011, accepté le 16 février 2012

rite rhumatoïde mais les données histologiques en diffèrent et, à l'exception de rares patients, nous n'avons pas observé l'acquisition des marqueurs d'auto-immunité après 18 mois d'évolution de l'arthrite chronique. Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension de l'arthrite chronique post-chikungunya.

Dans la seconde étude, nous avons montré *in vitro* que le virus Chikungunya mobilisait l'apoptose par deux voies, intrinsèque et extrinsèque. De plus, nous avons observé que le virus est capable de mobiliser l'apoptose pour se retrouver au sein de vésicules apoptotiques pour permettre l'infection insidieuse d'autres cellules, en particulier les macrophages. Ces macrophages qui sont peu infectés par le virus seul, s'infectent en phagocytant les dérivés des cellules apoptotiques initialement infectées.

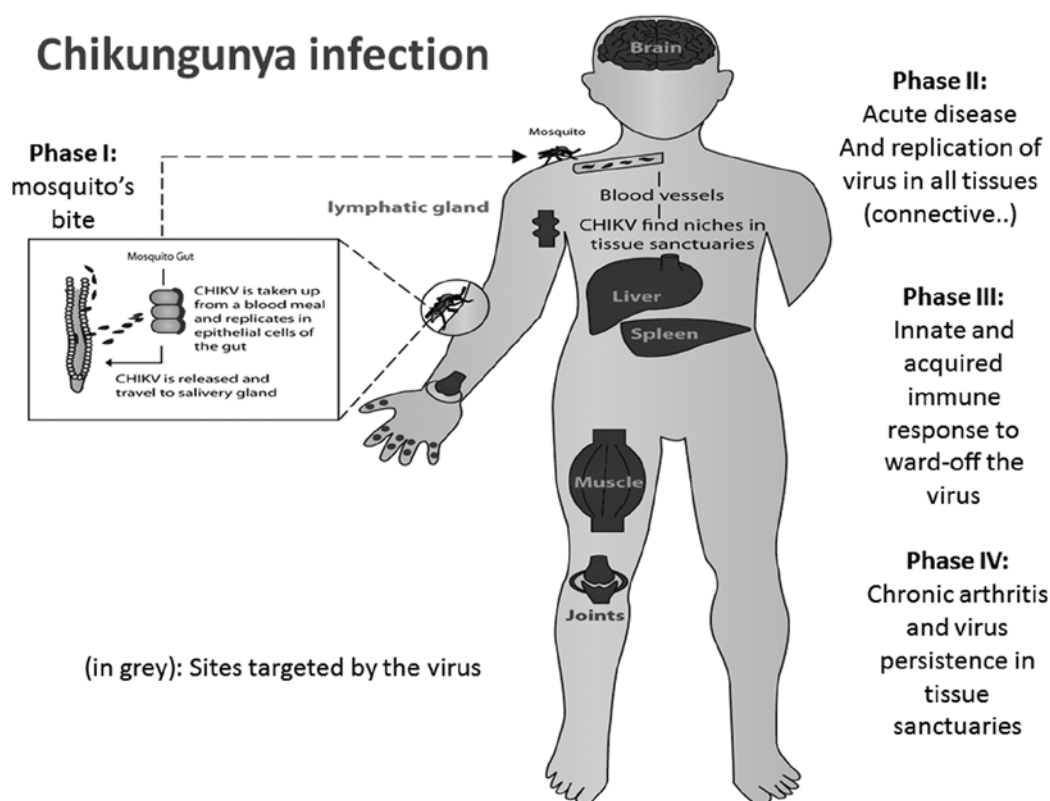
En conclusion, le virus Chikungunya, dans la grande majorité des cas, mobilise une réponse immune bénéfique qui va entraîner l'élimination de l'agent infectieux. Cependant, et à la faveur d'une charge virale initiale extrêmement importante (10^9 à 10^{12} virus/ml de sang), nous observons que chez certains patients âgés, les arthralgies persistantes vont évoluer vers un tableau clinique d'arthrite inflammatoire de type rhumatoïde et avec l'observation clef que le virus peut se retrouver dans les macrophages synoviaux. Les études *in vitro* laissent suggérer que cette infection

fait intervenir l'apoptose et des corps apoptotiques. Ces données chez le patient et les études *in vitro* ont été validées par d'autres approches expérimentales chez le singe et la souris ce qui devrait rapidement nous permettre d'explorer des pistes thérapeutiques pour limiter notamment les atteintes chroniques.

Cette recherche a bénéficié de financements PHRC, ANR, CRVOI, MOM et également PCRD7 (ICRES, Integrated chikungunya research). PG a bénéficié d'un contrat d'interface INSERM avec l'unité INSERM U945 de la Salpêtrière (Pr Debré et Pr Autran). Les auteurs remercient tous les membres du GRI pour les études cliniques et fondamentales sur la physiopathologie du virus Chikungunya.

Références

1. Hoarau JJ, Jaffar-Bandjee MC, Krejbich-Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010 ; 184 :5914-27.
2. Krejbich-Trotot P, Denizot M, Hoarau LL, Jaffar-Bandjee MC, Das T, Gasque P. Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses. *FASEB J.* 2011 ; 25 : 314-25.



Les différentes phases de l'infection par le virus chikungunya.