

Infection à virus Chikungunya

Bernard-A Gaüzère.

CHU de La Réunion

Mise à jour : 24 février 2014

1) Généralités

1.1) Agent

Le virus chikungunya (vCHIK) a été isolé pour la première fois en 1953 à Entebbe (Ouganda) au décours d'une épidémie ayant frappé le plateau de Makonde au Tanganyika (Tanzanie actuelle). Le nom de cette zoonose dérive de l'attitude du malade : chikungunya signifierait «marcher courbé». Des épidémies de vCHIK antérieures à 1952 peuvent être suspectées rétrospectivement à la lumière des connaissances actuelles de la maladie, car le nom de chikungunya est bien antérieur à la découverte du virus. En particulier, certaines épidémies de fièvres étiquetées « dengue » auraient pu être des épidémies de chikungunya car les descriptions faisaient état de douleurs articulaires importantes (Zanzibar début du XIX^e siècle).

Le vCHIK est un arbovirus (*Alphavirus* de la famille des *Togaviridae*) ; c'est un virus à ARN thermosensible. Il existe une souche africaine et une souche asiatique. Le génome du virus isolé à La Réunion a été séquencé, il contient 14 500 nucléotides et dérive de la souche africaine. Après amplification sur cellules de moustique, qui le multiplient très efficacement en plusieurs dizaines de millions de particules virales par millilitre de surnageant de culture, le virus a été analysé par microscopie électronique, par la technique de coloration négative. Sa taille est de 70 nanomètres, il a une forme ronde, on peut distinguer sa capsid entourée d'une enveloppe (*Institut Pasteur Paris*). Les virus à ARN possèdent des polymérases « peu fiables », qui commettent de nombreuses erreurs de transcription à l'origine de variations ou de mutations. In vitro, sa croissance est inhibée par la chloroquine dont les effets anti-viraux avaient déjà été démontrés sur le virus *Sindbis* dans les années 1980. Il est également sensible à la ribavirine et à l'interféron, mais dans une moindre mesure. Les anti-rétroviraux seraient sans activité. L'hydroxychloroquine aurait un effet anti-viral moindre.

La charge virale peut-être très élevée (plusieurs millions de copies par ml). Elle serait très élevée de la naissance à l'âge de 4 mois et ne varierait plus ensuite (A. Michault; *Groupe hospitalier Sud Réunion, données non publiées*). Dans le corps humain, il semble exister des sanctuaires où le virus est à l'abri des anticorps dirigés contre lui (cornée, articulations) et où il pourrait se répliquer durablement.

«L'origine et l'évolution du virus Chikungunya dans l'océan Indien a été retracée grâce au séquençage total du génome de six souches virales isolées chez des malades de La Réunion et de Madagascar,

ainsi qu'au séquençage partiel de la protéine E1 du virus chez 127 patients de La Réunion et des îles voisines. Leur étude, ouvre des pistes de recherche pour expliquer l'ampleur de l'épidémie ainsi que la survenue de formes graves et nouvelles de la maladie. Des séquences génomiques complètes du virus ont pu être caractérisées à partir d'isolats viraux obtenus après un faible nombre de passages en culture cellulaire et donc très proches des virus cliniques, alors que les génomes complets caractérisés jusqu'alors concernaient des souches de laboratoire. Cette étude initiée au Centre National de Référence des Arbovirus a pu être poursuivie à grande échelle grâce à la plate-forme de Génomique des Pathogènes et Santé Publique de l'Institut Pasteur. Elle démontre d'abord que les souches virales de l'océan Indien sont proches entre elles et apparentées aux souches d'Afrique de l'Est, Centrale et du Sud isolées entre 1952 et 2000 : les virus ayant émergé dans les îles de l'océan Indien ont donc vraisemblablement été importés depuis le continent africain. Ce qui est compatible avec les échanges de populations entre l'Afrique de l'Est et les Comores, où l'épidémie a commencé début 2005. D'autre part, des modifications dans les génomes viraux au fil de l'épidémie, et notamment l'émergence et la prédominance d'un génotype particulier à partir de septembre 2005, suggèrent une évolution adaptative des souches virales. Le séquençage du génome complet d'une souche virale isolée du LCR d'un patient réunionnais atteint de méningo-encéphalite a mis en évidence plusieurs mutations, causant des substitutions d'acides aminés, qui sont propres à cet isolat clinique. Ces substitutions pourraient être associées d'une part à la neurovirulence du virus Chikungunya et d'autre part à une plus grande efficacité de la multiplication virale. Des «signatures moléculaires» des virus, véritables empreintes génétiques, au niveau de la protéine d'enveloppe E1 du virus ont également été trouvées. En effet, la structure tridimensionnelle de E1 d'un alphavirus très proche, le virus de la Forêt de Semliki, avait été réalisée auparavant par l'Institut Pasteur, ce qui a permis de modéliser la protéine E1 du virus Chikungunya, afin de localiser les mutations. Une de ces signatures, qu'on ne trouvait pas au début de l'épidémie, est devenue prédominante à partir de septembre 2005 dans les souches réunionnaises, précédant donc de peu l'explosion épidémique. Elle serait à l'origine d'une adaptation au moustique *Aedes albopictus*, qui n'était pas connu jusque là pour être un vecteur du virus Chikungunya. La protéine E1 est en effet impliquée dans l'attachement du virus aux membranes cellulaires du moustique. La position de cette signature moléculaire sur la protéine E1 («E1 226»), est en effet connue pour influencer la multiplication du virus chez le moustique vecteur.

Une adaptation du virus à son nouveau vecteur réunionnais a été mise en évidence, qui se traduit par passage plus rapide de la barrière intestinale et une présence du virus dans les glandes salivaires 48 heures seulement après l'ingestion du virus lors du repas sanguin (Vazeilles *et al.* Plos).

Les *Alphavirus* comprennent 28 virus, dont les virus *Chikungunya*, *O'Nyong Nyong*, *Ross River*, *Sindbis*, *Mayaro*. Tous les arbovirus connus appartiennent à cinq familles de virus. Il y a 537 arbovirus et apparentés recensés (1996, source Institut Pasteur), dont 168 en Afrique, 91 en Amérique du Nord et 137 en Amérique du sud. Environ cent dix d'entre eux sont pathogènes pour l'homme et responsables d'autant d'arboviroses humaines. Une quarantaine d'entre eux est cause de maladies animales identifiées.

1.2) Réservoir

En Afrique et en Asie, il est principalement représenté par les singes et d'autres vertébrés. D'autres espèces peuvent être infectées, notamment l'homme. En période épidémique, le seul réservoir est l'homme.

Dans l'océan indien, d'autres réservoirs animaux ont été suspectés : singes macaques (Ile Maurice), lémurins et chauves souris (Mayotte, Madagascar) et sont en cours d'investigation (programmes EntomoChik et AniChik). Deux campagnes de prélèvements biologiques ont été menées. Les premiers résultats ne montrent pas de présence virale (PCR) chez l'animal (l'étude a débuté après le pic épidémique), par contre toutes les espèces étudiées sauvages ou domestiques présentent dans plus de la moitié des cas, des Ac spécifiques, témoignant d'un contact avec le virus. Le rôle des vertébrés domestiques et sauvages dans l'épidémiologie du chikungunya dans l'océan Indien n'est pas entièrement élucidé.

En ce qui concerne le réservoir animal, citons P Brémont, de l'UR 892 Virologie Immunologie Moléculaire. « La question d'un potentiel réservoir animal pour le Chikungunya a été peu abordée et seules quelques hypothèses ont été avancées. La raison principale de cette méconnaissance, et que jusqu'à aujourd'hui les études menées sur le Chikungunya ont été réalisées en condition épidémique, et donc en situation où homme et faune sauvage sont nécessairement seroconvertis. Les espèces animales pour lesquelles une analyse sérologique a établi la présence du vCHIK sont, le singe *Macaca Fascicularis* aux Philippines (Inoue S et al, 2003) en Malaisie (Marchette NJ et al, 1978). A noter dans cette étude une prévalence du virus Getah (Alphavirus du même groupe que vCHIK) chez le porc domestique. Toujours chez le singe, prévalence du vCHIK dans l'espèce *Cercopithecus Aethiops Pygerythrus* en Afrique du Sud (Kaschula VR et al, 1978). Les orang-outans à Bornéo semblent également constituer des porteurs sains du vCHIK au même titre que d'autres arboviroses (Wolfe ND et al, 2001).

Une étude particulièrement intéressante (Sixl W et al, 1988) basée sur des infections expérimentales de souris montre que les oiseaux tels que l'hirondelle *Hirundo Rustica* ou le moineau *Passer domesticus* peuvent constituer des réservoirs potentiels via l'infestation par des ectoparasites nidicoles.

Concernant les oiseaux migrateurs, une étude réalisée en Russie (Sidenko VP et al, 1974) montre qu'un grand nombre d'espèces sont séropositives pour les arboviroses, incluant le Chikungunya. Les

espèces recensées sont : *Sterna Hirundo*, *Egretta garzetta*, *Larus malanocephalus*, *Streptopelia Turtus*, *Ardea cinerea*, *Ardeola ralloides*, *Larus ridibundus* et *Nycticorax nycticorax*.

Une étude menée au Sénégal (Renaudet J et al, 1978) semble également confirmer le rôle important des oiseaux migrateurs comme vecteur potentiel des arboviroses, et en particulier pour le Chikungunya.

Le cheval peut également constituer un potentiel réservoir (Olaleye OD et al, 1989) pour le vCHIK mais aussi pour beaucoup d'autres arboviroses.

Une description de tiques de la famille des Ixodidae comme potentiel réservoir pour le vCHIK (Konstantinov OK, 1990). C'est la seule description de ce type. Les tiques examinées étaient principalement *Amblyomma variegatum*, *Boophilus* et *Rhipicephalus*.

Les données sont parcellaires, souvent obtenues en phase de crise épidémique et donc peu favorables à une analyse claire de la question des réservoirs animaux. De toutes évidences des recherches actives doivent être menées pour identifier de façon plus fiable l'existence d'un réservoir animal pour le Chikungunya, en dehors bien entendu de l'homme lui-même. Une piste intéressante à suivre est peut être le rôle des oiseaux migrateurs, soit comme porteurs soit via l'infestation par des ectoparasites. ». *Fin de citation*.

1.3) Mode de contamination

En zones urbaines, (où sont décrites la majorité des épidémies), la maladie se transmet d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes* notamment (*Aedes aegypti*, *albopictus*, *polynesiensis*). Le *Culex* et exceptionnellement l'*Anophele* ont également été identifiés comme vecteurs. En ce qui concerne l'épidémie apparue à la Réunion, le moustique vecteur est uniquement *Aedes albopictus*. C'est un vecteur diurne avec un pic d'activité en début et en fin de journée. Exophile, il peut également piquer à l'intérieur des habitations, ainsi que la nuit, s'il est dérangé dans ses sites de repos : feuillages, couverts végétaux. En milieu naturel africain, la maladie passe du singe au singe par le biais des moustiques *Aedes furcifer* et *africanus*.

L'*Aedes* a un corps divisé en trois parties, une paire d'antennes, trois paires de pattes striées de blanc, une seule paire d'ailes et une paire de balanciers, de longues antennes, une longue trompe, un corps recouvert d'écailles décorées de taches blanches ou argentées. Mâle et femelle se différencient notamment par la forme de leurs antennes, plus épaisses et plus fourrées pour le mâle. Les adultes (males et femelles) d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti* peuvent très facilement être distingués à l'œil nu grâce à leurs ornements thoraciques très différentes. Par contre les larves sont morphologiquement très proches et il faut absolument une binoculaire pour les distinguer. *Aedes* est très élégant, tigré de noir et blanc. Il mesure de 8 à 10 millimètres.

1.4) Epidémiologie

1.4.1) Épidémiologie générale des arboviroses

Les arbovirus affectent alternativement un vertébré et un arthropode. L'arthropode demeure infestant toute sa vie. Dans certains cas, une transmission verticale, d'une génération à la suivante est possible chez l'arthropode. Cette transmission verticale du virus a été démontrée à La Réunion mais n'aurait pas de signification en terme de santé publique. Tout changement climatique ou toute modification d'environnement est susceptible d'entraîner d'importantes répercussions sur le fonctionnement d'un foyer d'arbovirose et le déclenchement d'une épidémie.

1.4.2) Épidémiologie du CHIK

Le CHIK existe en Afrique, en Asie du sud-est et dans le sous-continent indien. En Afrique, des cas cliniques ont été décrits de 1957 à 1974 au Transvaal, en Ouganda, au Congo, au Nigeria, au Ghana, en Rhodésie du sud (Zimbabwe). Les enquêtes sérologiques ont également permis de mettre ce virus en évidence au Sénégal, au Burkina Faso, en République centrafricaine, au Cameroun, en Guinée portugaise. Enfin, il a été répertorié en Asie, notamment aux Philippines, en Malaisie, au Cambodge, au sud de l'Inde et au Pakistan. En ce qui concerne l'épidémie de 2005 dans l'océan Indien, à la suite d'une saison sèche particulièrement longue et chaude au Kenya, la maladie a d'abord touché la côte kenyane (Ile de Lamu et Mombasa) (données CDC Atlanta, mars 2006) avec des taux d'attaques très élevés (75 %), puis les Comores à la fin 2004 (taux d'attaque 63 %), puis l'île Maurice, les Seychelles, Mayotte et la Réunion, Madagascar. A La Réunion, le pic de l'épidémie a été atteint avec 46 600 nouveaux cas (sur une population totale de 775 000 personnes) au cours de la semaine 6 de 2006. Par la suite, les Maldives, l'Inde, Sri Lanka, la Thaïlande, l'Indonésie ont connu des flambées épidémiques. L'Afrique (Gabon, Sénégal...) a également été atteinte. En matière d'arbovirose, il est avancé, que le comportement humain est à l'origine de 90% de l'émergence d'une épidémie : modification de l'environnement, production de déchets gîtes des vecteurs, baisse de la vigilance, difficultés de la mobilisation communautaire...

2) Physiopathologie des infections arbovirales

A la suite de l'injection de salive lors de la piqûre d'un arthropode infestant, le vertébré réceptif développe une infection arbovirale. Le virus se réplique à proximité du point d'inoculation, puis dans les ganglions lymphatiques correspondants : c'est la phase de virémie. Le virus va se disséminer dans l'organisme jusqu'aux organes cibles. L'infection entraîne une réponse immune à la fois humorale et cellulaire. La diversité des formes cliniques observées et de leur gravité ne reçoit à ce jour aucune explication probante. Des études sur leur corrélation avec les charges virales et certains groupes HLA sont actuellement menées dans les hôpitaux de la Réunion (Projets hospitaliers de recherche clinique). Lors de l'infection à chik, l'existence de phénomène de Raynaud est avérée

chez des cas importés en métropole et une cryoglobulinémie est parfois associée à l'infection (F. Simon, données non publiées, Hôpital Laveran, Marseille).

Pour ce qui est du chik, il existe un facteur cellulaire humain impliqué dans la réplication du virus qui rend compte de la spécificité d'espèce de ce virus. Ainsi sont précisées les bases moléculaires de l'infection par le virus Chikungunya.

3) Extension de l'épidémie

3.1) A La Réunion (Source CIRE- InVs)

Nombre de cas estimés par enquête de séroprévalence : Une enquête de séroprévalence a été réalisée pendant l'hiver austral 2006 sur échantillon de 2 442 personnes, parmi lesquelles 38,25 % se sont avérées positives pour les IgG anti-chikungunya. Ce pourcentage correspond à 300 000 cas. Le pourcentage d'asymptomatique est de 6% et celui de faux positif de 6% également. La répartition par sexe montre 38.74 % de positifs pour les femmes et 37.74% pour les hommes. La répartition par âge montre une augmentation avec l'âge jusqu'à 79 ans, puis une décroissance. Par zone géographique, 30% de séropositivité au nord, 38% au Sud, 41% à l'ouest et enfin 48 % à l'est. Enfin, la séroprévalence selon le type de logement montre que 43% des habitants vivants en logement individuel ont eu le chikungunya contre 23 % des personnes vivants en logement collectif. La saisie et l'analyse des données sur la maladie et la connaissance des pratiques sont en cours.

Nombre de formes graves biologiquement confirmées chez des patients âgés de plus de 10 jours : 178 cas (sur 224 signalements) nécessitant le maintien d'au moins une fonction vitale en réanimation et 55 décès. Co-morbidité(s) chez 87 patients (61%). Méningo-encéphalites 16, autre atteinte neurologique centrale 7 dont 3 syndromes de Guillain-Barré, décompensation cardiovasculaire 18, défaillance respiratoire 19, hépatite aiguë sévère 8, atteinte cutanée sévère 10, insuffisance rénale 7, autres 35...

Infections materno-néonatales biologiquement confirmées : 45 formes graves (58 signalements) et 1 décès. Méningo-encéphalites 11, atteinte cutanée sévère 3, syndrome algique 22, autres 5.

Décès : 254 cas déclarés aux autorités depuis le 1^{er} janvier 2006, sans confirmation biologique dans plus de la moitié des cas. L'imputabilité du chikungunya dans de nombreux cas de décès de personnes âgées est très discutable. Age moyen : 79 (0-102) ans, sex ratio 1,03.

« La surveillance active des formes émergentes hospitalières d'avril 2005 à mars 2006 a été conduite dans les quatre hôpitaux de l'île par l'InVS. Un cas materno-néonatal émergent a été défini comme tout nouveau-né de moins de 10 jours présentant une infection à vCHIK biologiquement confirmée. Un cas émergent hospitalier a été défini comme tout patient âgé de 10 jours ou plus hospitalisé dans un contexte d'infection à chik

biologiquement confirmée présentant des symptômes autres que fièvre et arthralgie.

878 formes émergentes hospitalières ont été recensées dont 44 cas materno-néonataux.

Parmi les 610 cas émergents hospitaliers adultes, 222 (36%) étaient des cas graves (âge médian 70 ans, sex ratio 0,9), 65 sont décédés (11%) à un âge moyen de 72 ans (extrêmes 23-95 ans). Parmi les 65 décès, 60 (92%) présentaient des antécédents médicaux, 50 (77%) une maladie autre nécessitant la prise d'un traitement et pour 24 (37%), une consommation excessive d'alcool.

Ces formes représentaient 0,36% des cas de chik dans la population.

Les manifestations (autres que fièvres et arthralgies) les plus souvent observées chez les cas émergents adultes étaient :

- Insuffisances rénales aiguës fonctionnelles : 121 cas - 20%
- Déséquilibres glycémiques : 134 (21%)
- Diarrhées et vomissements : 111 (18%)
- Eruptions maculeuses : 104 (17%)
- Pneumopathie interstitielles : 102 (17%)
- Méningo-encéphalites / encéphalites : 35 (6%)
- Insuffisances hépatiques / hépatites aiguës : 38 (6%)
- Dermatoses bulleuses : 17 (3%)

Les cas émergents hospitaliers sont survenus principalement chez les sujets vulnérables (jeunes enfants, personnes âgées, patients porteurs de comorbidité). » *Rapport de synthèse de l'InVS.*

3.2) Dans la zone océan Indien

Kenya : le CDC d'Atlanta fait état de taux d'attaque de 70 % en 2001-2005 à Lamu et Mombasa.

Grande Comore : le CDC d'Atlanta fait état de taux d'attaque de 63 % en 2005.

Maurice (1.2 millions hab.) : un taux d'attaque de plus de 50 % a été avancé dans plusieurs localités (données non publiées).

Seychelles (80 000 hab.) : épidémie en 2006 avec reprise de l'épidémie au cours du premier semestre 2007 avec environ 100 nouveaux cas par semaine. Aucun nouveau cas n'a été signalé depuis le mois de septembre 2007.

Mayotte : (200 000 hab.) : l'enquête de séroprévalence révèle un taux d'attaque de 38 % avec 15 % de formes asymptomatiques.

Madagascar (17 millions hab.) : Au cours du premier semestre 2006, une épidémie de fièvres dengue-like est survenue au nord-est, dans la région de Toamasina où ont été mis en évidence les virus dengue 1 et chikungunya. Une investigation épidémiologique a confirmé l'importance de l'épidémie avec un taux d'attaque variant de 57,3% à 78,6% selon les quartiers de Toamasina, quels que soient l'âge ou le sexe. L'existence dans la population de personnes ayant eu deux épisodes fébriles distincts a été notée. L'épidémie se répandit par la suite tout au long des côtes nord atteignant Antsirana (pointe nord) où plus de 75% des syndromes fébriles étaient des syndromes dengue-like, Mahajanga (ville portuaire au nord-ouest). La grande Ile a de nouveau été touchée en 2009 et 2010 avec exportation des souches virales à La

Réunion et survenue d'environ une centaine de cas à La Réunion entre mars et juillet 2010.

Inde : Les intenses foyers épidémiques multiples qui sévissent depuis octobre 2005 en Inde sont bien dus à la même souche que celle partie du Kenya en juin 2004 arrivée en Grande Comores en janvier 2005 puis à Mayotte et la Réunion et dans les autres îles de l'océan Indien. Il s'agit pour la première fois en Inde d'une souche est-africaine. L'Inde avait enregistré entre 1963 et 1973 des foyers épidémiques de chikungunya, mais il s'agissait de souches asiatiques qui circulaient. Aucun foyer épidémique n'avait été rapporté depuis 32 ans. Les épidémies rapportées en Inde (2006), dans plusieurs Etats (au moins Andhra Pradesh, Karnataka, et Maharashtra) font état de plusieurs centaines de milliers de cas, des décès sont aussi rapportés, même si officiellement ce sont des foyers respectivement de 25 000, 65 000 et 36 000 cas qui sont rapportés par les autorités sanitaires. Le potentiel pandémique de cette souche Est-africaine semble très puissant. (Yergolkar PN, et al. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2006 Oct). Persistance de l'épidémie au cours du premier semestre 2007 avec observation d'une importante surmortalité (données publiées) et de plusieurs millions de cas.

Maldives : épidémie de fièvre avec arthralgies signalée en décembre 2006.

Sri Lanka : nombreux cas signalés

3.3) En France métropolitaine : plus de 850 cas sérologiquement confirmés dont au moins une forme grave (Syndrome de Guillain-Barré) en provenance de l'Ile Maurice, hospitalisé en région parisienne.

3.4) Italie : environ 257 cas rapportés en juillet-août dans le Nord (région de l'Emilie Romagne), à partir d'un voyageur contaminé en Inde en juin 2007. Un décès chez une personne âgée de 83 ans, polypathologique. Il s'agit de la première incursion du chikungunya hors de la zone tropicale. Le risque de l'introduction du chikungunya, voire de la dengue en Europe est donc réel.

3.5) Dans les départements français d'Amérique

Le chik s'est implanté aux Antilles fin 2013 avec des cas autochtones. Le bilan au 20 février 2014 est le suivant :

- **Guyane** : 7 cas confirmés biologiquement : 2 autochtones et 5 importés ; 11 cas suspects dont 9 en attente de résultats biologiques et plus de 200 signalements invalidés.
- **Guadeloupe** : 1380 cas cliniquement évocateurs et 335 cas probables ou confirmés.
- **Martinique** : 3030 cas cliniquement évocateurs et 943 cas probables ou confirmés.
- **Saint-Martin** : 1780 cas cliniquement évocateurs et 711 cas probables ou confirmés et un décès.
- **Saint-Barthélemy** : 350 cas cliniquement évocateurs et 114 cas probables ou confirmés, sans aucun décès.

4) Signes cliniques

4.1) Principaux aspects cliniques des arboviroses humaines

Le tropisme des virus explique les principaux aspects cliniques observés. Tous les arbovirus présentent un certain neurotropisme peu décrit dans la littérature médicale. Trois grands tableaux cliniques sont observés :

Syndromes aigus fébriles (dengue-like)

- *alphavirus* : *Chikungunya*, *O'Nyong Nyong*, *Ross River*, *Sundbis*, *Mayaro*,
- *flavivirus* : dengues, *West Nile*
- *bunyavirus* : *Bwamba*, *Bunyamwera*, *Tataguine*,-
- phlébovirus* : Vallée du Rift

Syndromes encéphalitiques

- *flavivirus* : encéphalite japonaise, *West Nile*, encéphalites à tiques d'Eurasie tempérée
- *alphavirus* : encéphalites équine américaines, *Chikungunya* (découverts à La Réunion)

Syndromes hémorragiques

- *flavivirus* : dengues, Fièvre Jaune, forêt de Kyasanur, Omsk,
- *phlébovirus* : Fièvre de la Vallée du Rift,
- *navivirus* : Crimée-Congo.

4.2) Principaux aspects cliniques de l'infection CHK

4.2.1) Forme classique de l'adulte

Le chikungunya est une arbovirose classée algébruptive avec un syndrome dengue-like, classiquement décrite comme bénigne, d'évolution aiguë ou sub-aiguë.

Après une incubation de 4 à 7 jours en moyenne (mais qui pourrait être comprise entre 1 et 12 jours, selon la littérature), apparaît brutalement une fièvre élevée accompagnée d'arthralgies qui peuvent être intenses touchant principalement les extrémités des membres (poignets, chevilles, phalanges), mais également le rachis et qui peuvent confiner le patient en position couchée paralytique pendant plusieurs heures. Les douleurs sont fréquemment décrites comme excruciantes et « poussant au suicide ».

Surviennent également des myalgies (douleurs musculaires), des céphalées et une éruption maculo-papuleuse dans plus de la moitié des cas. Des hémorragies bénignes à type de gingivorragies sont observées, surtout chez les enfants. Enfin, il existe des infections asymptomatiques et l'immunité acquise paraît précoce et durable.

L'évolution clinique est variable. Elle peut être rapidement favorable, le malade répondant bien au traitement symptomatique, mais la maladie peut aussi évoluer vers une phase chronique marquée par des arthralgies persistantes, incapacitantes, erratiques, symétriques ou non, causes de dépression. Une phase matinale de dérouillage parfois longue (une demi-heure à une heure) est parfois nécessaire avant le démarrage des activités. D'autres signes sont décrits à La Réunion : agueusie, sensation de vives brûlures de la plante des pieds, gênant le marche...

Pendant la convalescence qui peut durer plusieurs semaines, le malade est en proie à une asthénie importante et souvent à des arthropathies douloureuses et invalidantes. Aucun cas mortel de fièvre chikungunya n'avait été rapporté dans la littérature chez l'adulte.

Si la maladie est réputée bénigne et très souvent inapparente, ont été notées à La Réunion des formes non décrites dans la littérature médicale. Ces observations ont pu être faites grâce à la qualité du système de surveillance et de soins existant à La Réunion. En l'absence de la connaissance du génome viral, on ne peut incriminer, ni éliminer une mutation du virus dans la genèse de ces formes émergentes.

4.2.2) Formes émergentes de l'adulte

4.2.2.1) Hépatites graves ou fulminantes

Une cytolysé hépatique a été notée chez 69 (11%) des cas émergents hospitaliers, 22 ont eu une insuffisance hépatique aiguë et 16 (19%) cas ont présenté une hépatite aiguë. La fréquence des cytolyses n'était pas significativement différentes par classe d'âge ($p=0,7$). Pour 18 (75%) des cas ayant présenté une hépatite aiguë, une consommation excessive d'alcool ou une prise d'AINS ont été documentées. Ponctions biopsies hépatiques chez 3 patients :

- stéatose minime, prolifération cholangiolaire pouvant être le témoin indirect d'une nécrose hépatocytaire et d'une hépatite aiguë
- fibrose mutilante + hépatite nécrosante évoquant une infection virale.
- hépatite aiguë

- Les RT-PCR du parenchyme hépatique ont été 2 fois positives et 1 fois négative. L'évolution a été défavorable chez 5 patients dans un contexte d'insuffisance hépato-cellulaire en 1 à 5 jours. Sont retrouvés comme facteurs aggravants : éthyisme chronique (10 cas), hépatopathie chronique sous-jacente (1 cas), consommation de paracétamol (8 cas), association alcool + paracétamol (7 cas). Dans 4 cas, ces tableaux ont été notés chez des patients non éthyliques chroniques et ne consommant pas de paracétamol. Au plan physiopathologique, on peut avancer plusieurs explications : le cytochrome P 450 qui est activé par l'alcool, dégrade le paracétamol en un métabolite toxique ; la prise régulière d'alcool abaisse le seuil de toxicité du paracétamol de 10 gr à 5 gr ; enfin, la toxicité du paracétamol est majorée lors de l'arrêt ou diminution consommation d'alcool.

4.2.2.2) Myélo-méningo-encéphalites : 4 décès sur 13 cas, bonne récupération chez les survivants. Diagnostic confirmé par la positivité de la RT-PCR ou des IgM dans le LCR et par élimination des autres étiologies.

4.2.2.3) Polyradiculonévrites (Syndrome de Guillain-Barré) : 3 cas adultes ont nécessité une assistance ventilatoire avec bonne récupération fonctionnelle. Quelques autres cas en service de neurologie. Un cas d'un mauricien hospitalisé en région parisienne. Diagnostic confirmé par la positivité de la RT-PCR ou des IgM dans le LCR.

4.2.2.4) Atteintes ophtalmiques : Ont été notés trois groupes de signes de survenue, de fréquence et de gravité différentes.

- Atteinte muqueuse (hémorragie, hyperhémie, picotements oculaires ; œil irrité ou sec),
- Atteinte neurologique : baisse de l'acuité visuelle surtout de près, par trouble de l'accommodation ; diplopie (vision en double) par paralysie oculomotrice
- Aggravation de pathologies patentées (réactivation d'une uvéite, sclérite).

Par contre, il n'a jamais été noté de kératite, de rétinite, d'hypertonie oculaire et de glaucome, de neuropathie rétrobulbaire.

Il semble donc que ce soit par le biais de l'atteinte neurologique que le virus agisse sur l'œil et la vision.

Deux études indiennes font état d'uvéites et de baisse de l'acuité visuelle.

4.2.2.5) Atteintes dermatologiques

Elles sont présentes dans 60 à 80 % des patients et peuvent précéder les autres manifestations. Elles sont de gênants à graves et sont source de complications esthétiques.

- Le prurit peut être inaugural et précéder l'éruption. Il est le plus souvent, contemporain de l'éruption et s'aggrave progressivement. Localisé ou diffus, il est simplement agaçant ou féroce et insomniant, responsable de lésions de grattage. Il est assez rapidement régressif.

- Les douleurs sont réellement des douleurs cutanées, distinctes des arthralgies, en regard des articulations atteintes ou plus diffuses, d'intensité variable, rendant impossible le moindre contact.

- Éruption : dans sa forme typique, elle survient de 3 à 8 jours après la fièvre. Elle est morbilliforme plutôt que maculo-papuleuse, évolue du tronc jusqu'aux membres, régressive en quelques jours, avec desquamation furfuracée sur le corps et en en lambeau (mains). Elle est très fréquemment prurigineuse. L'érythème est très fréquent, voire constant en cas d'éruption, souvent associé à des gingivorragies. L'érythème palmaire (plantair) est fréquent comme dans toutes les arboviroses. On note une kératodermie palmo-plantair, des éruptions dysidrosiques, des formes oedémateuses avec pré-décollement épidermique, un purpura, des formes vésiculeuses profuses, bulleuses, des ulcérations aphtoïdes buccales bipolaires, inguinoscotales, Exacerbation de dermatose préexistante (psoriasis quasi purpurique), hyperpigmentation, nouures – érythème noueux. Il existe des formes graves : bulleuses extensives « Lyell like », et des complications liées aux traitements, (photo-onycholyse).

4.2.2.6) Une atteinte rénale spécifique ?

Quelques observations posent le problème d'une atteinte rénale spécifique qui pourrait reconnaître plusieurs mécanismes :

- fonctionnel : fièvre, déshydratation, troubles digestifs, décompensation d'une insuffisance rénale chronique chez des patients polyvasculaires et polymédiqués)

-iatrogène, hémodynamique ou immunoallergique (AINS...)

-spécifique indirect (rhabdomyolyse et précipitation tubulaire, néphropathie à immuns-complexes) ou direct (atteinte tubulo-interstitielle et effet cytopathogène direct, mise en évidence du virus in situ ?

4.2.2.7) Décompensations d'états pathologiques antérieurs : insuffisance rénale, respiratoire, cardiaque, diabète...

4.2.2.8) Myocardites et péricardites

4.2.3) Formes émergentes de l'enfant et du nouveau-né

4.2.3.1) Encéphalites chez l'enfant : 1 cas documenté avec décès d'une enfant de 9 ans. Trois références anciennes dans la littérature dont une série de 12 enfants atteints d'encéphalite avec un mort et deux séquelles neurologiques.

4.2.3.2) Epidermolyse bulleuse chez l'enfant et infection à Chikungunya (S. Robin CHR Réunion) et dermatoses bulleuses

A la suite de l'augmentation de l'incidence des éruptions bulleuses graves chez l'enfant, contemporaine du pic épidémique, une étude a été menée chez tous les enfants âgés de 1 mois à 18 ans, hospitalisés au CHR de La Réunion, présentant une éruption bulleuse étendue, sur plus de 10% de la surface corporelle selon l'échelle de Lund et Browder. De début décembre à début mars, 13 enfants (5 filles, 8 garçons), âge moyen : 3,23 mois (1-5,5). Séquence observée : fièvre érythème, oedèmes des extrémités, bulles (délai moyen 2,5 jours après début de la fièvre). Caractéristiques de l'éruption bulleuse : évolution ascendante, membres inférieurs puis membres supérieurs, siège et tronc, parfois visage, souvent prurigineuse. Atteinte endobuccale (aphtes et gingivite) dans 4 cas. Traitement : immunoglobulines intraveineuses dans 10 cas devant l'évolution extensive du décollement. Evolution favorable sans décès. Evolution cutanée favorable sans greffe. Lésions hypopigmentées séquellaires à 1 mois. Desquamation des extrémités observée à 15 jours, et hyperpigmentation du nez (non spécifiques). Résultats biologiques : RT-PCR chikungunya positive dans le liquide de bulle chez 6 enfants sur 8. RT-PCR chikungunya dans le sang positive chez 6 enfants sur 8. Sérologie sanguine Chikungunya positive en IgM chez tous les enfants déjà revus à 1 mois (9 enfants). Anatomopathologie : Immunofluorescence sur les biopsies de bulle en faveur d'un processus immuno-allergique.

La recherche d'une éventuelle relation entre la prise d'ibuprofène et l'existence d'une dermatose bulleuse chez les enfants atteints du Chikungunya n'a pas permis d'établir de relation significative entre ibuprofène et dermatose bulleuse. Cette étude a porté sur 120 enfants âgés de 1 à 12 mois, 11 cas de dermatose bulleuse (9,2%), aucun syndrome de Lyell, les 5 RT-PCR sur prélèvement de bulle ont toutes été positives. Cette étude conclue que l'isolement du génome viral dans les bulles est

plutôt en faveur d'un mécanisme lésionnel primitivement viral et qu'il paraît abusif de contre-indiquer l'ibuprofène chez les jeunes patients atteints du Chikungunya.

4.2.3.3) Méningo-encéphalites néonatales.

Une étude sur l'épidémiologie et la clinique des formes néonatales de chikungunya dans le sud de la Réunion dénombre 18 infections materno-néonatales confirmées par la RT-PCR ou des IgM+ (sur 151 femmes enceintes), 10 nouveau-nés ont eu une forme grave : 7 encéphalopathies dont 4 avec convulsions cliniques, 4 états de choc (vasoplégie intense, 2 sepsis associés), 4 CIVD (3 associées à un choc, 1 isolée). Cette étude permet de conclure que :

- 90% des CHIK maternels pendant la grossesse semblent sans conséquences immédiates cliniquement évidentes pour le nouveau-né,
- l'accouchement en période de virémie maternelle semble à haut risque pour le nouveau-né, d'où intérêt d'étudier les mécanismes de transmission verticale per et pre partum et les facteurs de risque,
- les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques existent et restent à évaluer,
- les séquelles sont possibles et semblent liées, soit au neurotropisme du virus, soit aux complications (CIVD), d'où la nécessité d'étudier le devenir des nouveau-nés infectés en per ou pre partum.

4.2.3.4) Myocardites et péricardites (atteintes coronariennes chez le nouveau-né)

4.2.3.5) Signes cliniques chez le nouveau-né : fièvre, douleurs importantes se traduisant par des troubles du comportement (prostration), troubles de la déglutition avec refus du sein ou du biberon, éruptions cutanées diverses, oedème très important des articulations. L'impossibilité de téter pourrait être en rapport avec une arthrite temporo-maxillaire.

4.2.3.6) Signes cliniques chez l'enfant : cris aigus, modification du comportement, convulsions, éruptions cutanées (érythrodermie, éruptions bulleuses, éruptions brunâtres), gonflement des articulations, plus grande fréquence de naissances prématurées, signes digestifs (perte d'appétit, selles liquides). Au plan des examens biologiques : thrombopénie (diminution du nombre des plaquettes dans le sang), abaissement du temps de prothrombine, coagulopathie de consommation, positivité de la PCR dans le LCR même chez des enfants sans signes méningés.

4.2.4) Formes émergentes de la femme enceinte

4.2.4.1) Avortements au cours du second trimestre. Sur 1296 grossesses suivies du 1^{er} décembre 2005 au 28 février 2006, ont été notées 23 pertes fœtales, parmi 7 morts in utero (MIU) post infection à chikungunya maternelles entre les semaines 12 et 18. Trois MIU ont été directement imputables au virus avec positivité de la RT-PCR chez le fœtus et négativité chez la mère.

4.2.4.2) La transmission materno-fœtale est connue pour le West Nile (2002 CDC).

L'encéphalite est et nord-américaine (depuis 1953 et 1959) le virus Getah chez les mammifères. Une étude sur toutes les naissances depuis fin septembre 2005 recense 151 infections de femmes enceintes par le chikungunya, au-delà de 22 semaines d'aménorrhée, sur 3192 grossesses (5 %), dont 33 infections per-partum. 18 nouveau-nés ont été infectés sur 33 (54%).

Les cas observés se situent lors de l'accouchement en période virémique. L'infection est apparue de J3 à J7, avec des manifestations neurologiques, une thrombopénie, avec 70 % de PCR positive, 50 % de nouveau-nés symptomatiques et 10 % d'admission en réanimation pour méningo-encéphalites néonatales (série non publiée sur 100 accouchements en phase virémique). D'importantes lésions sont visualisées en IRM. Il n'a pas été observé à ce jour de malformations physiques. La césarienne ne semble pas avoir une action protectrice vis à vis de l'infection de l'enfant, sauf en cas de lésions bulleuses vulvaires chez la mère. Il s'agit d'une transmission per partum, les cellules placentaires étant infectées. En matière d'allaitement maternel et bien que les premières études n'aient pas permis de retrouver le virus dans le lait, il est préconisé par principe de précaution pendant la période de virémie, de tirer le lait et de le porter à ébullition ou de le jeter transitoirement.

4.3) Infections asymptomatiques.

Les enquêtes de séroprévalence font état à La Réunion de 15 % de formes asymptomatiques et de 25 % à Mayotte.

5) Les formes traînantes et/ou séquellaires : manifestations rhumatologiques post-Chikungunya.

Environ 30 % des patients continuent de présenter des manifestations rhumatologiques post-Chik, un an après l'épisode initial. Une étude réunionnaise (A. Ribera, CHR Réunion) note parmi 120 patients sans aucun antécédent rhumatismal, présentant à 6 mois des douleurs articulaires persistantes depuis l'infection aiguë que 95 patients (80 %) présentent des douleurs chroniques sans spécificité : capsulites scapulo-humérales, syndromes épaule/main, syndromes canaux du médian, poly-enthésopathies sur antécédents dépressifs, expressions d'une pathologie négligée (ostéomalacie, hypothyroïdie) et que 25 patients (20% : (19 femmes, 6 hommes) présentent un tableau de polyarthrite inflammatoire.

Quatre profils ont été individualisés :

- Polyarthrite rhumatoïde avec arthrites symétriques intéressant poignets, 2^{ème}, 3^{ème} métacarpo-phalangiennes, 2^{ème}, 3^{ème} inter-phalangiennes proximales, avec synovite. Un homme et 7 femmes toutes ménopausées, âge moyen 55 ans. Le bilan d'auto-immunité est normal (anti-CCP est positif 1 fois). Radiographies : chondrolyse métacarpo-phalangienne et/ou métatarso-phalangienne et/ou carpite. Traitement : méthotrexate, anti-TNF alpha.

- Rhumatisme psoriasique avec ou sans atteinte axiale, arthrites non symétriques dont atteintes inter-phalangiennes distales. Trois 3 femmes, 4 hommes, âge moyen 46 ans. Lors de la phase

aiguë, 4 ont eu une atteinte érythémato squameuse plantaire. Radiographies : arthrites des interphalangiennes distales, une sacroïlite, une pelvispondylite ; chez trois patients présence d'appositions périostées.

Traitement : méthotrexate, anti-TNF alpha.

- Périostites des chevilles et poignets avec raideur métacarpo-phalangienne et inter phalangienne proximale : 4 femmes, âge moyen 44 ans. Radiographies : apposition périostée, pas de chondrolyse.

- Douleurs articulaires et épisodes de gonflements articulaires : 5 femmes, âge moyen 50 ans. Radiographies : absence de chondrolyse et d'apposition périostée.

La biologie est remarquable par l'absence de stigmata inflammatoire notable (VS, CRP, hémoglobine, électrophorèse des protéines sont normales), à l'exception d'une augmentation modérée de la CRP dans le rhumatisme psoriasique (CRP = 21) et par la persistance d'anticorps anti-Chik IgM élevé à un an, en particulier dans les cas de polyarthrite rhumatoïde.

Depuis l'épidémie de 2005-2006, de nombreux patients ayant contracté le vCHIK rapportent des arthralgies avec parfois une symptomatologie assez invalidante et cela plusieurs mois, voire plusieurs années après l'infection.

L'hypothèse d'une deuxième infection est peu probable car les anciens patients présentent des anticorps et une réponse lymphocytaire robustes contre le vCHIK qui les protège d'une deuxième infection. Des travaux récents apportent des éléments de réponse rendant compte de la durée des signes cliniques et des récurrences observées.

Le macaque infecté par le vCHIK présente la même symptomatologie que l'homme (Labadie et al.). L'étude anatomopathologique objective chez l'animal une infection à long terme du foie, de la rate et des ganglions par le vCHIK et identifie in vivo, les macrophages comme principal réservoir cellulaire durant l'infection.

D'autre part une étude réalisée chez 49 patients présentant des signes chroniques de la maladie (Hoareau JJ et al), confirme la présence du virus (ARN et protéines) dans les macrophages synoviaux, ainsi que plusieurs événements cellulaires et moléculaires pouvant contribuer aux arthralgies chroniques. Tous ces patients présentaient des RT-PCR vCHIK négatives excluant toute virémie en cours. La présence prolongée de virus dans les macrophages tissulaires modifierait les défenses immunitaires et les cascades inflammatoires qui en découlent et seraient donc responsables des arthralgies observées à long terme chez les sujets infectés. Les mécanismes cellulaires et moléculaires sont mieux connus dans la pathogénie de l'infection (Jaffar-Bandjee MC et al).

On ne peut donc pas parler de rechute mais d'une conséquence de l'infection ancienne.

6) Diagnostic différentiel

En l'absence de confirmation sérologique ou par RT-PCR, le diagnostic se pose avec de nombreuses autres affections :

- les autres fièvres algo-éruptives, dont les arboviroses, selon le lieu de contamination. La co-circulation avec des virus de la dengue existe (Ex : côtes de Madagascar)
- le paludisme, la coexistence des deux infections est possible (ex : côtes de Madagascar)
- les affections spécifiques de certains organes : hépatites, méningo-encéphalites, syndrome de Guillain-Barré, dermatoses bulleuses, myocardites, péricardites...
- la leptospirose
- un sepsis banal ou sévère...
- à distance de la phase aiguë avec les arthropathies chroniques.

7) Modalités du diagnostic biologique de l'infection à vCHIK

7.1) Diagnostic spécifique

7.1.1) RT-PCR en phase virémique (J moins 1 à J 7). In vitro, sa sensibilité serait à 5000 copies d'ARN (*H. Tolou, IMTSSA Marseille, données non publiées*).

7.1.2) Sérologie : IgM à partir du 4-5^e jour, persistance pendant plusieurs semaines ou mois. IgG à partir du 15^e jour, persistance pendant plusieurs années. Possibilité faux-positifs avec les IgM de la dengue, par stimulation polyclonale.

7.1.3) Un kit de détection du Chikungunya basé sur la technologie NucliSens EasyQ (NASBA en temps réel) est en cours de développement. C'est un test qui permet l'amplification et la détection des ARN chikungunya en 90 minutes (il faut rajouter 90 min pour obtenir l'ARN à partir de l'échantillon biologique). Les premiers tests sur des dilutions de surnageants de cultures sont concluants, mais le test n'a pas été encore validé sur des échantillons cliniques. La technologie NASBA en temps réel fonctionne bien sur les virus ARN : HIV, RSV, hMPV, entérovirus, et tout récemment Influenza H5N.

7.2) Diagnostic non spécifique

Il existe d'importantes modifications des taux sanguins de lymphocytes et de plaquettes en phase aiguë d'infection par le vCHIK. Une étude rétrospective utilisant les résultats des examens biologiques a été effectuée du 9 janvier au 15 mars 2006 sur des patients chez lesquels une recherche directe de virus par RT-PCR a été pratiquée quelque soit le motif d'hospitalisation. Ont été exclus les patients hospitalisés dans les services d'hématologie oncologie et les immunodéprimés. La population de patients positifs est comparée à celle des patients négatifs. La phase aiguë de l'infection par le vCHIK s'accompagne dans le sang veineux d'une lymphopénie importante chez les sujets de plus de 2 ans. Cette lymphopénie semble toucher toutes les sous-populations lymphocytaires. Sa durée courte chez l'enfant est variable chez l'adulte. Il existe également une diminution plus modérée voire très modérée chez les enfants de moins de 2 ans du chiffre des plaquettes. Quel est le mécanisme de ces cytopénies ? Diminution de la production, diminution de la durée de vie, stimulation de l'apoptose ? Ont-elles un lien avec l'expression clinique de cette virose ?

On note par ailleurs l'absence d'anémie. La C-Réactive Protéine est le plus souvent inférieure à 50 mg/litre. Il y a une élévation fréquente des transaminases.

8) Expérimentation animale

Deux bons modèles animaux sont utilisés : la souris et le macaque (*Macacus fascicularis*) de l'île Maurice.

Le modèle murin a permis de démontrer que l'infection par le virus chik est contrôlée par l'interféron de type I produit via RIG-I par des cellules non hématopoïétiques (Schilte et al. IP Paris et INSERM). La physiopathologie exacte des lésions neurologiques reste à définir mais une étude récente sur modèle murin, a démontré que le virus infecte les fibroblastes des enveloppes musculaires et articulaires mais aussi les plexus choroïdes, les cellules épendymaires et lepto-méningées mais pas les micro-vaisseaux ni le parenchyme cérébral. L'infection à Chikungunya doit donc être considérée comme une virose neurotrophe, la probabilité d'observer des cas croissant avec l'ampleur de l'émergence.

9) Prévention

9.1) Protection primaire

9.1.1) Au niveau individuel, la prévention passe préférentiellement par l'utilisation de moyens de protection physiques (vêtements, moustiquaires...). L'utilisation de répulsifs est recommandée avec des précautions à respecter chez la femme enceinte et l'enfant de moins de douze ans (dans ce cas, il est indispensable de prendre conseil auprès d'un médecin ou d'un pharmacien). Chez le nouveau-né et le très jeune enfant, il est recommandé de n'utiliser aucun produit répulsif et de privilégier l'emploi de moustiquaires imprégnées.

9.1.2) Au niveau communautaire, des actions de lutte contre le vecteur diurne et urbain doivent être mises en œuvre :

- réduction du nombre de gîtes larvaires par suppression de toutes les réserves d'eau stagnante dans et à proximité des maisons et, lorsque cette suppression n'est pas possible, par application de traitements larvicides, dont le biopesticide : *Bacillus thuringiensis israelensis*. Des opérations de mobilisation de la population (Kass'moustik, fleurs de sables dans les cimetières) sont conduites à La Réunion avec une diminution des indices de Breteau pendant quatre semaines.
- en zone infectée, lutte contre le vecteur adulte grâce à l'épandage aérien d'insecticide adulticide (organophosphorés ou pyréthrinoides de synthèse)
- de nouveaux insecticides plus respectueux de l'environnement sont actuellement expérimentés en Martinique (I.R.D.).

92) Vaccination

Le vaccin vivant atténué, développé à partir d'une souche thaïlandaise des années 60, par le *United States Army Medical Research Institute for Infectious Diseases*, n'a pu être requalifié en raison de l'impossibilité de satisfaire aux

exigences actuelles en matière de produits sanitaires en France et a donc été abandonné.

D'autres équipes travaillent sur d'autres candidats vaccins, sans qu'une date de commercialisation soit connue.

Un vaccin est envisageable à moyen terme, c'est à dire quelques années, car les résultats obtenus chez l'animal par plusieurs équipes de recherche sont très probants et devraient bientôt être testés chez l'homme.

Voici un point de la situation en matière de développement vaccinal (5/02/2014).

Un des vaccins candidats les plus avancés, est celui de la société autrichienne Themis Bioscience qui a débuté en 2013, les premiers essais cliniques en utilisant le vaccin de la rougeole comme support, selon une technologie brevetée par l'Institut Pasteur.

Scott C. Weaver (université du Texas) et son équipe ont publié en janvier 2014, dans la revue *Journal of Infectious Diseases*, l'existence d'un vaccin efficace en une seule dose chez le macaque, qui avait été fabriqué à partir d'un virus du chikungunya génétiquement très atténué.

Les suédois de l'Institut Karolinska, en Suède, alliés à des chercheurs français, ont publié avec la même approche, un vaccin qui protège les souris dans la revue *Journal of Virology*.

Une équipe espagnole et une équipe néerlandaise ont fait état de résultats prometteurs chez la souris avec un vaccin composé de particules formées par des protéines du virus produites en masse.

10) Traitement

Il n'existe pas de traitement anti-viral spécifique. Des essais cliniques menés à La Réunion en fin d'épidémie 2006 en population générale ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la chloroquine. La chloroquine s'est également montrée inefficace sur le modèle animal (*Macacus fascicularis*) testé au CEA.

En 2014, le traitement reste donc uniquement symptomatique : antalgiques non salicylés, dont le paracétamol en première intention, anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le respect des contre-indications (enfant de moins de 3 mois, grossesse), corticoïdes à doses rapidement dégressives dans les formes chroniques invalidantes, avec parfois rebond en deçà d'un certain seuil. Les formes rhumatismales chronique invalidantes répondent au traitement par méthotrexate ou aux anti-TNF alpha.

Traitement en milieu de réanimation pour les formes les plus graves : ventilation mécanique, épuration extra-rénale, amines pressives.

11) Coût de l'épidémie

L'épidémie réunionnaise a permis de mieux cerner le coût d'une épidémie. La Caisse générale de sécurité sociale de la Réunion a relevé une augmentation de 6,5% des dépenses de l'Assurance maladie en 2006 par rapport à 2005. Dans une étude parue en 2011, les coûts direct et indirects de l'épidémie de chikungunya de 2005-2006 sont estimés à 43,9 millions €, soit 117 € par

patient externe et 2 000 € par patient hospitalisé (coût moyen 1370 €). Soixante pour cent des coûts sont directement attribués aux frais médicaux (consultations, hospitalisations, tests biologiques et médicaments). L'absentéisme attribué à l'épidémie a été évalué à 112 400 journées de travail de 12 800 sujets soit un coût de 17,4 millions €. Par contre, cette étude n'a pas pris en compte les dépenses liées aux manifestations tardives et chroniques de la maladie et les conséquences économique de l'épidémie : fléchissement du tourisme, de la restauration et de l'hôtellerie, des activités... Néanmoins, cette étude permet d'éclairer sur le rapport coût bénéfice des programmes de surveillance, de prévention et de contrôle des arboviroses.

12) Conclusion

Le chikungunya est une maladie tropicale émergente qui a fait deux apparitions dans des pays non tempérés : l'Italie en 2007 (200 cas) et le sud de la France en 2010 (2 cas).

Des formes cliniques émergentes graves inconnues auparavant ont été décrites lors de l'épidémie réunionnaise qui ne permettent plus de retenir le caractère bénin de la maladie. De plus, le caractère récidivant et invalidant des arthropathies, dont la physiopathologie n'est pas entièrement élucidée, est un fait marquant de l'infection à vCHIK.

En 2014, l'épidémie sévit toujours en Afrique et en Asie et touche pour la première fois l'Amérique.

Un récent état des lieux mondial sur le chikungunya été fait lors d'un congrès en Malaisie (Langkawi), en octobre 2013.

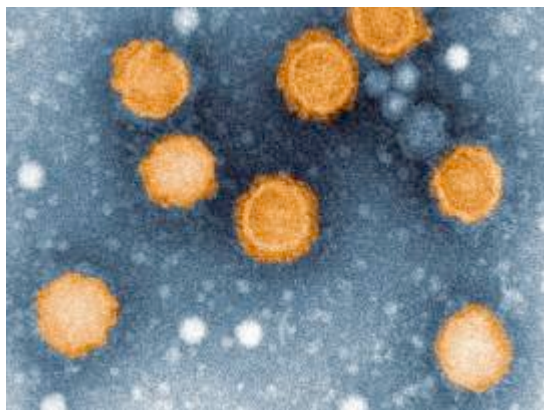


Figure 1 : Virus chikungunya (Photo : Marion Sourisseau, Marie-Christine Prévost, Olivier Schwartz, Institut Pasteur Paris).



Figure 2 : Modélisation tridimensionnelle de la protéine d'enveloppe E1 du virus Chikungunya. La mutation en position 226, indiquée par l'étoile

blanche, pourrait expliquer une adaptation particulière au moustique vecteur *Aedes albopictus*

Références

AKOUA-KOFFI C., AKRAN V., TIEOULOU L. et coll
Etats fébriles et virus Chikungunya en Côte d'Ivoire de 1995 à 2002. *Med. Trop.*, 2004, 64, 204.

BACHELET TH., BOURGEON B., RIVIÈRE J-P.
Rein et chikungunya. *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.

Bandyopadhyay D, Ghosh SK: Mucocutaneous features of Chikungunya fever: a study from an outbreak in West Bengal, India. *Int J Dermatol* 2008, 47: 1148-1152.

Bhavana K, Tyagi I, Kapila RK: Chikungunya virus induced sudden sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008, 72: 257-259.

BINOIS F, AMOR L. Hépatite fulminante associée au virus Chikungunya : à propos d'une observation à l'île de La Réunion.. *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.

Bull Soc Pathol Exot, 2007, **100**, 5, 315-369. Ce numéro special contient les 130 communications présentées lors du colloque sur le chikungunya et autres arboviroses en milieu tropical, 3-4 décembre 2007, Réunion.

BORGHERINI G, POUBEAU P, STAIKOWSKY F, LORY M, LE MOULLEC N, BECQUART JP, WENGLING C, MICHAULT A, PAGANIN F.
Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis*. 2007 ;44(11):1401-7.

Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Goux A, Cotte L, Michault A, Arvin-Berod C, Paganin F: Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion island. *Clin Infect Dis* 2008, 47: 469-475.

Bouquillard E, Combe B: Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1505-1506.

BRES, P., J. L. CAMICAS, M. CORNET, Y. ROBIN, AND R. TAUFFLIEB. 1969. Considération sur l'épidémiologie des arboviroses au Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1969;**62**(2):253-9

BRIGHTON S.W. SIMSON I.W. A destructive arthropathy following Chikungunya virus arthritis : a possible association. *Clin. Rheum.*, 1964, 3, 253-258.

BRIGHTON SW, PROZESKY OW, DE LA HARPE AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983; **63**:313-15.

BRIGHTON S. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J*. 1984 Aug 11; 66 (6) : 217-8.

CALISHER C.H. - *Encyclopedia of Virology* (R.G. Webster & A. Granoff. London: Academic Press Edit), 1999.

CHANANA B, AZAD RV, NAIR S. Bilateral macular choroiditis following Chikungunya virus infection. *Eye*. 2007 Jul;21(7):1020-1

CHARREL R, DE LAMBALLERIE X. - Chikungunya. Indian Ocean update (10). Réunion Sequence. *ProMed-email*, 20 mars 2006, Archive Number : 20060323.0896.
(<http://www.promedmail.org>)

CHARREL RN, DE LAMBALLERIE X, RAOULT D. Chikungunya outbreaks - the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med*. 2007 ;356(8):769-71

CHASTEL C. Human infection in Cambodia with Chikungunya or closely related. *Epidemiology.. Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, 57, 64.

CHASTEL C. Arbovirus, arenavirus et autres virus. in F. DENIS "Les Virus Transmissibles de la mère à l'enfant", 1999, P. 365-394

CHASTEL C. - Chikungunya virus: its recent spread to the southern Indian Ocean and Reunion Island (2005-2006). *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2005, 189, 1827-35.

Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M: Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Ann Rheum Dis* 2008, 58: 2921-2922.

CHRETIEN JP, ANYAMBA A, BEDNO SA, BREIMAN RF, SANG R, SERGON K, POWERS AM, ONYANGO CO, SMALL J, TUCKER CJ, LINTHICUM KJ. Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(3):405-7.

CORDEL H, QUATRESOUS I, PAQUET C, COUTURIER E. Imported cases of chikungunya in metropolitan France, April 2005–February 2006. *Euro Surveill* 2006; 11: E060420.3.

Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F, Touret Y, Barau G, Cayet N, Schuffenecker I, Desprès P, Arenzana-Seisdedos F, Michault A, Albert ML, Lecuit M: A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog* 2008, 4: e29.

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

DELATTE H, DEHECQ J, THIRIA J, DOMERG C, PAUPY C, FONTENILLE D., Geographic distribution and developmental sites of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) during a

Chikungunya epidemic event. Vector-Borne and Zoonotic Diseases : in press. 2007

DIALLO, M., J. THONNON, M. TRAORE-LAMIZANA, AND D. FONTENILLE. 1999. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: Current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg* 60:281-286;

DICKINSON, D. B., G. M. MCGILLIVRAY, B. M. MCINTOSH, and P. WINTER. 1965. Antibodies against certain arboviruses in sera from human beings and domestic animals from the south-western and north-western regions of the Cape Province of South Africa. *S Afr J Med Sci* 30:11-18.

Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, Germonneau P, Quatresous I: Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2008, 137: 534-541.

EDELMAN R, TACKET CO, WASSERMAN SS, BODISON SA, PERRY JG, MANGIAFICO JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 681–85.

ENSERINK M, *ScienceNOW* Daily News7 September Italian Virus Outbreak May Portend Global Spread.
(<http://sciencenow.sciencemag.org/cgi/content/full/2007/907/1>)

EPSTEIN PR. Chikungunya Fever resurgence and global warming. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(3):403-4.

FLAHAULT A. Chikungunya. Indian Ocean update (32). *ProMed-email*, 14 octobre 2006, Archive Number: 20061014.2953
(<http://www.promedmail.org>)

FLAHAULT A, AUMONT G, BOISSON V. *et al.* Chikungunya, La Reunion and Mayotte, 2005-2006: an epidemic without a story ? *Sante Publique*. 2007 May-Jun;19 Suppl 3:S165-95

FONTENILLE D, FAILLOUX A B, ROMI R. Should we expect Chikungunya and Dengue in Southern Europe? In: Emerging Pests and Vector-Borne Diseases in Europe (W Takken and BGJ Knols, Eds.). Wageningen Academic Publishers, Wageningen, The Netherlands, in press. (2007)

FOURIE ED, MORRISON JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *S Afr Med J* 1979; 56: 130–02.

GARNIER PP, BLANCHET E, KWIATEK S, REBOUX A-H, GAÛZERE B-A, BECQUART JP. Hépatites aiguës sévères lors d'une infection par le virus Chikungunya à l'île de la Réunion : à propos de 14 observations.. *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.

- Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, Lenglet Y, Touret Y, Bouveret A, Grivard P, Le Roux K, Blanc S, Schuffenecker I, Couderc T, Arenzana-Seisdedos F, Lecuit M, Robillard PY: Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008, 5: e60.
- Gérardin P, Perrau J, Fianu A, Favier F: Determinants of Chikungunya virus in the Reunion Island: results of the Serochik seroprevalence survey, August - October 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008, 38-39-40: 361-363.
- Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, Michault A, de Lamballerie X, Flahault A, Favier F: Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis* 2008, 8: 99.
- Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Me* 2011 ; Jan 14;9:5.
- GIROD R. First record of *Aedes albopictus* in Mayotte Island, Comoros archipelago. *Parasite*. 2004 Mar;11(1):74
- GRAS G, MARTINET O, GAÜZÈRE B-A, SCHLOSSMACHER P, COLLIGNON B, JAFFAR-BANDJEE M C, SCHLOSSMACHER P, KNEZYNSKI M, PAC-SOO AM, DROUET D, LEFORT Y. Méningo-encéphalites à Virus Chikungunya : à propos d'un cas à La Réunion (Océan Indien). *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n°1.
- HARITSOA J et al. Epidémie de fièvres dengue-like à Toamasina au cours du premier trimestre 2006. *Bull Soc Pathol Exot*, 2007, **100**, 5, 361
- HARLEY D., SLEIGH A., RITCHIE S. - Ross River Virus Transmission, Infection, and Disease: a Cross-Disciplinary Review. *Clin. Microbiol. Rev*, 2001, **14**, 909-32.
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A; Dubbo Infection Outcomes Study Group: Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006, 333: 575.
- HEISE M, SIMPSON A, JOHNSTON R. E. Sindbis-Group alphavirus replication in periosteum and endosteum of long bones in adult mice. *Journal of Virology*, Oct. 2000, p. 9294-9229
- Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EK, Wong SC, Kwek DJ, Tolou H, Lin RT, Tambyah PA, Rénis L, Ng LF: Active infection of human blood monocyte by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J. Immunol* 2010, 184: 5903-5913.
- HERBIN G, HOUDON-NGUYEN L, GÉRARDIN P, MICHAULT A, ISTRIA N, PROUHET JG, RENOUIL M. Absence de relation entre prise d'ibuprofène et dermatose bulleuse chez les enfants atteints du Chikungunya ? *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.
- Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, Denizot M, Guichard E, Ribera A, Henni T, Tallet F, Moiton MP, Gauzère BA, Bruniquet S, Jaffar Bandjee Z, Morbidelli P, Martigny G, Jolivet M, Gay F, Grandadam M, Tolou H, Vieillard V, Debré P, Autran B, Gasque P - Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010, 184: 5914-5927.
- HOCHEDÉZ P, JAUREGUIBERRY S, DEBRUYNE M, et al. Chikungunya infection in travellers. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**: 1565-67.
- Inamadara AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS: Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol* 2008, 47: 154-159.
- INOUE, S., K. MORITA, R. R. MATIAS, J. V. TUPLANO, R. R. RESUELLO, J. R. CANDELARIO, D. J. CRUZ, C. A. MAPUA, F. HASEBE, A. IGARASHI, AND F. F. NATIVIDAD. 2003. Distribution of three arbovirus antibodies among monkeys (*Macaca fascicularis*) in the Philippines. *J Med Primatol* 32:89-94.
- Institut national de veille sanitaire. Surveillance active des formes émergentes hospitalières de chikungunya, La Réunion, avril 2005-mars 2006. Rapport de synthèse, septembre 2007.
- Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, Krejbich-Trotot P, Denizot M, Ribera A, Roques P, Gasque P : Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microbes Infect* 2009, 11: 1206-18.
- JEANDEL P., JOSSE R., DURAND J.P Arthrites virales exotiques : place des alphavirus. *Med. Trop.*, 2004, 64, 81-88
- Judith D, Mostowy S, Bourai M, Gangneux N, Lelek M, Lucas-Hourani M, Cayet N et al. Species-specific impact of the autophagy machinery on Chikungunya virus infection. European Molecular Biology Organization reports, April 26, 2013.
- JUPP, P. G., and B. M. McINTOSH. 1988. Chikungunya virus disease. Pages 137-157 in T. Monath, editor. The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. CRC Press, BocaRaton, Florida.

KENNEDY AC, FLEMING J, SOLOMON L. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. *J Rheumatol* 1980; 7: 231–36.

KLES V., MICHAULT A., RODHAIN F., MAVEL T., CHASTEL C. Enquêtes sérologiques concernant les arboviroses à Flaviviridae sur l'île de La Réunion. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1994 ; 87, 71-76.

Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, Guigand L, Dubreil L, Lebon P, Verrier B, de Lamballerie X, Suhrbier A, Cherel Y, Le Grand R, Roques P: Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 2010, 3: 894-906.

LALITHA P, RATHINAM S, BANUSHREE K, MAHESHKUMAR S, VIJAYAKUMAR R, SATHE P. Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol*. 2007 Oct;144(4):552-6.

LAM S.K., CHUA K.B., HOOI P.S. *et coll.* Chikungunya infection : an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2001, 32, 447-451.

LAMEY B., FITE S., RAHMANI J.. Peau et Chikungunya. *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.

LARAS K., SUKRI N.C., LARASATI R.P., *et al.* Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2005, 99, 128-41.

Larrieu S, Pouderoux N, Pistone T, Filleul L, Receveur MC, Sissoko D, Ezzedine K, Malvy D: Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunya virus-infected travelers: report of 42 French cases. *J Clin Virol* 2010, 47: 85-88.

LEBRUN G, REBOUX A.H, DROUET D, PAC-SOO A.M, LEFORT Y, SCHLOSSMACHER, O. MARTINET, GAÜZERE B-A. Un syndrome de Guillain-Barré grave lors de l'infection par le virus *Chikungunya* à La Réunion (Océan Indien). *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.

Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, Lemerrier M, Antok E, Cresta MP, Grivard P, Besnard M, Rollet O, Favier F, Huerre M, Campinos JL, Michault A: Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med* 2008, 36: 2536-2541.

Lidbury BA, Rulli NE, Suhrbier A, Smith PN, McColl SR, [Cunningham AL](#), [Tarkowski A](#), [van Rooijen N](#), [Fraser RJ](#), [Mahalingam S](#): Macrophage-derived proinflammatory factors contribute to the development of arthritis and myositis after infection with an arthrogenic alphavirus. *J Infect Dis* 2008, 197: 1585-1593.

Lokireddy S, Vemula S, Vadde R: Connective tissue metabolisms in chikungunya patients. *Virol J* 2008, 5: 31.

McINTOSH, B. M., H. E. PATERSON, G. MCGILLIVRAY, and J. DESOUSA. 1964. Further studies on Chikungunya outbreak in southern Rhodesia in 1962. I. Mosquitoes, wild primates and birds in relation to epidemic. *Ann Trop Med Parasitol* 58:45-51.

McINTOSH, B. M. 1961. Susceptibility of some African wild rodents to infection with various arthropod-borne viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 55:63-68.

Mc INTOSH, B. M., H. E. PATERSON, J. M. DONALDSON, and J. DE SOUSA. 1963. Chikungunya virus: viral susceptibility and transmission studies with some vertebrates and mosquitoes. *S Afr J Med Sci* 28:45-52.

Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, Sudeep AB, Muruganandam N, Chaitanya IK, Guruprasad DR: Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010, 104: 392-399.

MARCHETTE, N. J., A. RUDNICK, R. GARCIA, and D. W. MAC_VEAN. 1978. Alphaviruses in Peninsular Malaysia: I. Virus isolations and animal serology. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 9:317-329.

MARTINET O,TOURNEBIZE P, GAÜZERE B-A, WINER A, GRAS G, BOISSON V, JAFFAR-BANDJEE M.C, EL HADJ FAYE A. Méningo-encéphalites graves de l'adulte au cours de l'infection à *Chikungunya* : à propos de 5 cas à La Réunion (Océan indien). *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.

MAZAUD R., SALAUN J., MONTABONE H, COURBE P, BAZILI R. Acute neurologic and sensorial disorders in dengue and Chikungunya fever. *Bull Soc Pathol Exot.* 1971 ; 64(1) : 22-30.

MELIET J-L, BOUTIN JP. Enquête de séroprévalence de l'infection à chikungunya, chez les militaires à La Réunion. *Bull Soc Pathol Exot.* 2007; **100** (4) : 297-.302

MUYEMBE-TAMFUM J.J., PEYREFITTE C., YOGOLELO R. *et coll.* Epidémies à virus Chikungunya en 1999 et 2000 en République Démocratique du Congo. *Med. Trop.*, 2003, 63, 637

OSTERRIETH P., BLANES-RIDAURA. Recherche sur le virus Chikungunya au Congo Belge. Isolement du virus dans le Haut-Uélé. *G Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1960, 4 ; 199-203.

OZDEN S, HUERRE M, RIVIERE JP, COFFEY LL, AFONSO PV, MOULY V, de MONREDON J, ROGER JC, EL AMRANI M, YVIN JL, JAFFAR MC,

- FRENKIEL MP, SOURISSEAU M, SCHWARTZ O, BUTLER-BROWNE G, DESPRES P, GESSAIN A, CECCALDI PE. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS ONE*. 2007 Jun 13;2(6):e527.
- PAQUET C, QUATRESOUS I, SOLET JL, SISSOKO D, RENAULT P, PIERRE V, CORDEL H, LASSALLE C, THIRIA J, ZELLER H, SCHUFFNECKER I. Chikungunya outbreak in Reunion: epidemiology and surveillance, 2005 to early January 2006. *Euro Surveill*. 2006 Feb 2;11(2)
- PAROLA P., DE LAMBALLERIE X., JOURDAN J., *et al.* - Novel chikungunya virus variant in travellers returning from Indian Ocean islands. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12, 1493-99.
- PAROLA P, SIMON F, OLIVER M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus-related rheumatism. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45(6):801-2.
- PAUL, S. D., and K. R. SINGH. 1968. Experimental infection of *Macaca radiata* with Chikungunya virus and transmission of virus by mosquitoes. *Indian J Med Res* 56:802-811.
- PAUPY C, GIROD R, SALVAN M, RODHAIN F, FAILLOUX AB. Population structure of *Aedes albopictus* from La Reunion Island (Indian Ocean) with respect to susceptibility to a dengue virus. *Heredity*. 2001 Sep;87(Pt 3):273-83
- Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D: *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect* 2009, 11: 1177-1185.
- PIALOUX G, GAUZERE B-A, JAUREGUBERRY S, STROBEL M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):319-27.
- POWERS, A. M., and C. H. LOGUE. 2007. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol* 88:2363-2377.
- Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A: Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010, 104: 89–96.
- RAMFUL D., CARBONNIER M., PASQUET M *et al.*- Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2007 ; 26 (9) : 811-815)
- Rampal, Sharda M, Meena H: Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India* 2007, 55: 765-769.
- REBOUX A.H, LEBRUN G, GARNIER P, DROUET D, PAC-SOO A.M, LEFORT Y, SCHLOSSMACHER, O. MARTINET, GAÜZERE B-A. Hépatites aiguës graves lors de l'infection à virus chikungunya (CHK) : à propos de cinq cas en service de réanimation à Saint-Denis de la Réunion. *Bull. Soc. Path. Exot.* 99, 2006, (2).
- REITER P, FONTENILLE D, PAUPY C. *Aedes albopictus* as an epidemic vector of chikungunya virus: another emerging problem? *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 463–64.
- ROBIN S, RAMFUL D, ZETTOR J, ROBERT S, MARICHY J, BENHAMOU L, JAFFAR-BANDJEE MC, WALTERS H, NYOMBE P. Dermatoses bulleuses graves chez l'enfant lors d'une épidémie de chikungunya à la Réunion : à propos de 13 cas.. *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.
- ROBINSON MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49: 28–32.
- ROCHE S., ROBIN Y. Infections humaines par le virus Chikungunya à Rufisque (Sénégal), octobre-novembre 1966. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1967, 12, 490-496.
- ROCHE PH - VILLEROY F. Chikungunya et œil. *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.
- RODHAIN F. Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses.. *Encycl. Med. Chir.* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Editions SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-062-A-10, 2001, 19 p.
- RODHAIN F. Problèmes posés par l'expansion d'*Aedes albopictus*.. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1996 ; 89, 137-141.
- RODHAIN F., CARTERON B., LAROCHE R., HANNOUN C. Arboviroses humaines au Burundi : résultats d'une surveillance séro-épidémiologique 1980-1982. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1987 ; 80, 155-161.
- ROQUES P, JOUBERT C, MALLERET B, *et al.* 2007. Physiopathologie de l'infection à Chikungunya : infection expérimentale du macaque par la souche ChikV OPY1 isolée d'un patient réunionnais. *Colloque Chikungunya and arbovirolosis, Réunion, december 3-4, 2007.*
- ROQUES P, JOUBERT C, DELACHE B, CALVO J, MORIN J, MARTINON F, LEBON P, CHEREL Y, LARCHER T, AUMONT G, DE LAMBALLERIE X, LE GRAND R. 2007. Effet adverse d'un traitement à la chloroquine sur l'infection à Chikungunya dans le modèle macaque/ChikV OPY1. *Colloque Chikungunya and arbovirolosis, Réunion, december 3-4, 2007.*
- Rulli NE, Guglielmotti A, Mangano G, Rolph MS, Apicella C, Zaid A, Suhrbier A, Mahalingam S: Amelioration of alphavirus-induced arthritis and myositis in a mouse model by treatment with bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic proteins. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 2513-2523.

SALUZZO J.P., CORNET M., DIGOUTTE J.P. Une forme épidémique due au virus Chikungunya dans l'ouest du Sénégal en 1982. *Dakar Med.*, 1983, 28, 497-500.

SALY JC. Modifications des taux sanguins de lymphocytes et de plaquettes en phase aiguë d'infection par le virus Chikungunya.. *Bull. Soc. Path. Exot.* T.99, 2006, n° 2.

SCHUFFENECKER I., ITEMAN I., MICHAULT A., *et al.* - Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.*, 2006, 3, e263 (Epub 2006 May 23).

SERGON K, YAHAYA AA, BROWN J, BEDJA SA, MLINDASSE M, AGATA N, ALLARANGER Y, BALL MD, POWERS AM, OFULA V, ONYANGO C, KONONGOI LS, SANG R, NJENGA MK, BREIMAN RF. Seroprevalence of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(6):1189-93.

Setbon M, Raude J: The impact of social and behavioural factors on infectious epidemics: the case of chikungunya disease on Reunion Island. *Population* 2008, 63: 555–584.

Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, Hance P, Kraemer P, Ali Mohamed A, de Lamballerie X, Charrel R, Tolou H: Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007, 86: 123-137.34.

Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, Pierre V: Post-epidemic chikungunya disease on Reunion island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15 month period. *PLoS Neglect Trop Dis* 2009, 3: e389.

Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, Malvy D, Flahault A, Favier F, Hanslik T: Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009, 14: e7800.

Soumahoro MK, Boëlle PY, Gaüzere BA, Atsou K *et al.* The Chikungunya Epidemic on La Réunion Island in 2005-2006: A Cost-of-Illness Study. *PLoS Negl Trop Dis* 2011 ; 5(6) :e1197.

Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, Sol-Foulon N, Le Roux K, Prevost MC, Fsihi H, Frenkiel MP, Blanchet F, Afonso PV, Ceccaldi PE, Ozden S, Gessain A, Schuffenecker I, Verhasselt B, Zamborlini A, Saïb A, Rey FA, Arenzana-Seisdedos F, Desprès P, Michault A, Albert ML, Schwartz O: Characterization of reemerging Chikungunyavirus. *PLoS Pathog* 2007, 3: e89.

Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, Laurent P, Grivard P, Develay A, Michault A. Retrospective survey of Chikungunya disease in Reunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect.* 2007 ;1-11

TALARMIN F, STAIKOWSKY F, SCHOENLAUB P, RISBOURG A, NICOLAS X, ZAGNOLI A, BOYER P. Manifestations cutanéomuqueuses de l'infection par le virus chikungunya chez l'adulte à La Réunion. *Med Trop.* 2007 ; 67 : 167-173

Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, Burchard GD, Loscher T. Chikungunya fever in travellers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis.* 2007 ;45(1):e1-4.

THONNON J., SPIEGEL A., DIALLO M. Epidémies à virus Chikungunya en 1996 et 1997 au Sénégal. *et coll. Bull. Soc. Path. Exot.*, 1999, 92, 79-82.

Tournebize P, Charlin C, Lagrange M: Neurological manifestations in Chikungunya: About 23 cases collected in Reunion Island. *Rev Neurol (Paris)* 2009, 165: 48-51.

Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, Mc Gee CE, Higgs S: A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 2007, 3: e201

TSETSARKIN K, HIGGS S, Mcgee CE, DE LAMBALLERIE X, CHARREL RN, VANLANDINGHAM DL. Infectious clones of Chikungunya virus (Reunion Island isolate) for vector competence studies. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2006 Winter;6(4):325-37.

VAZEILLE M, JEANNIN C, MARTIN E, SCHAFFNER F, FAILLOUX AB. Chikungunya: A risk for Mediterranean countries? *Acta Trop.* 2007 Oct 12

VAZEILLE M, MOUTAILLER S, COUDRIER D, ROUSSEAU C, KHUN H, HUERRE M, THIRIA J, DEHECQ JS, FONTENILLE D, SCHUFFENECKER I, DESPRES P, FAILLOUX AB. Two Chikungunya Isolates from the Outbreak of La Reunion (Indian Ocean) Exhibit Different Patterns of Infection in the Mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS ONE.* 2007 Nov 14;2(11):e1168

Yergolkar P.N., Tandale B.V., Arankalle V.A., *et al.* - Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12, 1580-83.

Zeller HG. Dengue, arboviroses et migrations dans l'Océan indien. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; 91 : 56-60.

Pour en savoir plus

Le meilleur site sur le sujet
www.chikungunya.net

Agence régionale de l'hospitalisation de La Réunion
www.parhtage.sante.fr/re7/re/site.nsf

INVS (Institut de Veille Sanitaire)
www.invs.sante.fr

Observatoire Régional de la Santé de La Réunion
www.orsrun.net

Société de Pathologie Exotique
socpatex@pasteur.fr

L'Institut Pasteur
www.pasteur.fr

Centre National de la Recherche Scientifique
(CNRS)
www.cnrs.fr/sdv/dept/Chikungunya.pdf

Institut de Recherche pour le Développement.
www.ird.fr