

Infections graves à virus chikungunya en réanimation pédiatrique à l'île de la Réunion

Pellot AS¹, Alessandri JL^{1,2}, Robin S³, Sampéris S¹, Attali T¹, Brayer C¹, Pasquet M¹, Jaffar-Bandjee MC^{2,4}, Benhamou L⁵, Tiran-Rajaofera I¹, Ramful D^{1,2}

1. Service de Réanimation Néonatale et Pédiatrique, CHR Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, La Réunion

2. Groupe de Recherche « Immunopathologies et maladies infectieuses » (GRI), EA 4517, CHR Félix Guyon et Université de La Réunion, 97405 Saint-Denis, La Réunion

3. Service de Pédiatrie, CHR Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, La Réunion

4. Service de Microbiologie, CHR Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, La Réunion

5. Service des Grands Brûlés, CHR Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, La Réunion.

Med Trop 2012 ; 72 : 88-93

ABSTRACT • En 2005-2006, l'île de La Réunion a subi une épidémie massive de chikungunya, une arbovirose habituellement bénigne, transmise par un moustique du genre *Aedes*, notamment *Aedes albopictus*. L'épidémie a surpris par la survenue de formes cliniques rares et sévères, y compris chez les enfants. **Objectif.** Description des formes graves observées chez l'enfant hospitalisé. **Patients et méthodes.** Etude descriptive rétrospective et monocentrique concernant des enfants >1 mois et <15 ans hospitalisés en réanimation pédiatrique de janvier à avril 2006 avec une infection à chikungunya prouvée. **Résultats.** Neuf patients ont été inclus. Ils présentaient des manifestations cutanées avec des décollements bulleux extensifs (5 patients âgés <6 mois), neurologiques à type d'encéphalopathie (4 patients), cardiaques à type de myocardite (4 patients), et hémorragiques (1 patient). Deux patients sont décédés, l'un dans un état de défaillance hémodynamique associé à un coma et un syndrome hémorragique massif et l'autre d'une encéphalite post-infectieuse. Trois survivants présentent des séquelles neurologiques ou cutanées à long terme. **Conclusions.** Les cas sévères du chikungunya chez l'enfant rappellent le tropisme cardiaque et neurologique et les formes hémorragiques de la maladie, avec une létalité et une morbidité potentielle. Les mesures de protection individuelle et les recherches pour un traitement viral spécifique et un vaccin doivent être encouragées devant les formes compliquées de la maladie.

KEY WORDS • Chikungunya. Arbovirose. Myocardite. Encéphalopathie. Enfant. Eruption bulleuse.

SEVERE FORMS OF CHIKUNGUNYA VIRUS INFECTION IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT ON REUNION ISLAND

RÉSUMÉ • In 2005-2006, an unexpected, massive outbreak of chikungunya occurred on Reunion Island, a French overseas territory in the Indian Ocean. This arboviral infection transmitted by a mosquito of the *Aedes* genus is usually benign. A surprising feature of the Reunion Island epidemic was the occurrence of rare severe forms involving adults as well as children. **Objectives.** The purpose of this report is to describe severe forms of chikungunya observed in children hospitalized in a pediatric intensive care unit. **Patients and methods.** This retrospective single-center study was conducted from January 1st to April 30th, 2006. Children between 1 month and 15 years admitted to the pediatric intensive care unit with proven chikungunya infection were included. **Results.** A total of 9 children were included. The main manifestations were extensive skin blisters in 5 cases, neurological symptoms (encephalopathy) in 4, cardiac complications (myocarditis, hemodynamic disorders) in 5 and bleeding in 1. Two children died. The causes of death were circulatory failure associated with coma and massive hemorrhage in one case and post-infectious encephalitis in the other. Three survivors present long-term neurologic or dermatologic sequelae. **Discussion.** Severe cases of chikungunya in children provide a stark reminder of the cardiac and neurological tropism of the virus and its hemorrhagic forms with high potential mortality and morbidity. These cases underline the need for personal protection measures and for research to develop specific antiviral therapy and vaccines to prevent potentially lethal forms of the disease.

MOTS-CLÉS • Chikungunya. Arboviral disease. Myocarditis. Encephalopathy. Skin blisters.

Les îles du sud-ouest de l'Océan Indien dont La Réunion ont été exposées en 2005 et 2006 à une épidémie de chikungunya (CHIK), une arbovirose transmise par un moustique du genre *Aedes* (*Aedes albopictus* à La Réunion) (1-3). Le virus chikungunya (CHIKV) est un alphavirus de la famille des *Togaviridae*, isolé en Tanzanie en 1953 (4, 5). Après une incubation de 4 à 7 jours, la maladie se manifeste par une forte fièvre d'installation brutale, une éruption cutanée maculo-papuleuse, et des douleurs articulaires et musculaires invalidantes (chikungunya signifie «marcher courbé» en dialecte Makondé), parfois associées à des manifestations digestives (1, 6-8). L'évolution spontanée de la maladie est le plus souvent favorable avec une guérison en quelques jours à une

semaine. Des formes chroniques sont possibles avec persistance ou récidives des arthralgies pendant plusieurs mois.

Le CHIK a fait son apparition pour la première fois à La Réunion en mars 2005. Le pic épidémique a été atteint entre décembre 2005 et février 2006 avec 46 000 cas hebdomadaires estimés durant cette période (1). Fin 2006, le nombre cumulé de cas était estimé à 256 000, soit 38,5 % de la population réunionnaise. L'épidémie a surpris par la survenue de formes cliniques rarement décrites auparavant et de formes cliniques inédites telles que les infections néonatales par transmission materno-fœtale (9), les formes dermatologiques graves et des formes responsables de décès chez l'adulte âgé (1-3). Nous rapportons une étude descriptive rétrospective concernant des enfants hospitalisés en réanimation pour infection sévère à CHIKV. Certains de ces patients ont déjà été décrits dans des publications antérieures (10, 11).

• Correspondance : duksha.ramful@chr-reunion.fr

• Article reçu le 04/10/2011 et accepté le 23/02/2012

Patients et méthodes

Ont été inclus les patients de plus de 1 mois et de moins de 15 ans hospitalisés dans le service de Réanimation Néonatale et Pédiatrique du Centre Hospitalier Départemental Félix Guyon (Saint-Denis, La Réunion) pour infection à CHIKV entre janvier 2006 et avril 2006. Les nouveau-nés ont été exclus de cette étude car la majorité d'entre eux ont présenté une infection précoce par transmission materno-foetale.

Définitions

Le diagnostic d'infection à CHIKV a été défini par la détection du génome viral par RT-PCR dans le sérum et/ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou dans le liquide de bulles pour les enfants présentant des lésions cutanées, et/ou par la détection d'IgM sériques anti-CHIK au décours de la maladie.

Le diagnostic d'encéphalopathie a été retenu chez des patients avec une altération de la conscience, parfois associée à des signes neurologiques de focalisation ou à des convulsions hyperthermiques complexes.

La myocardite a été définie par la dysfonction systolique du ventricule gauche objectivée en échographie avec une fraction de raccourcissement inférieure à 28%. D'autres signes évocateurs d'une atteinte myocardique ont été retenus : anomalies de la repolarisation à l'électrocardiogramme (sous-décalage du segment ST, ondes T inversées), troubles du rythme ou de la conduction ventriculaire, élévation des enzymes cardiaques, hypertrophie myocardique à l'échographie.

Les bulles ont été définies comme des lésions cutanées en relief de plus de 5 mm contenant un liquide clair. La surface corporelle atteinte a été estimée par la table de Lund et Browder.

Méthodes de laboratoire

La détection du génome viral par RT-PCR a été faite après extraction sur 200 µl d'échantillon manuellement à l'aide du kit QIAAmp Viral Minikit (Qiagen, Courtaboeuf, France) ou sur l'automate MagNa Pur (Roche) en utilisant le kit High Pure Viral RNA® (Roche Diagnostics, France). La RT-PCR a été faite avec le kit SuperScript™ One-Step RT-PCR with Platinum® Taq selon la méthode de Pastorino *et al* (12).

La détection des IgM anti-CHIK V a été réalisée par technique d'immunocapture (Mac-Elisa) selon les techniques et les réactifs du Centre National de Référence (CNR) des Arbovirus de Lyon et du CNR associé de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées de Marseille : capture des IgM par un sérum anti-humain IgM (Sigma, I-2386), ajouts successivement de l'antigène CHIKV préparé en culture cellulaire, puis de l'ascite hyper immune de souris, révélation des anticorps par un conjugué anti-souris marqué à la peroxydase (Sigma, A-0168). Les IgG ont été détectées par méthode ELISA sandwich. Les IgG ont été capturées par l'antigène CHIK préparé en culture cellulaire puis révélées par le conjugué anti-humain marqué à la peroxydase (Sigma, A-170).

Recueil des données

Les données cliniques suivantes ont été recueillies : motif d'hospitalisation, durée d'hospitalisation en réanimation, âge, signes cliniques, traitement, décès.

Les données biologiques suivantes ont été rapportées quand elles étaient disponibles : numération formule sanguine et plaquettes, natrémie, calcémie, protidémie, urée sanguine, créatininémie, bilan d'hémostase, aspartate aminotransferase (ASAT), créatine kinase (CK) et fraction MB de la CK, analyse cytochimique du LCR.

Pour certains enfants, un bilan cardiologique avec une échocardiographie, un dosage des enzymes cardiaques et un électrocardiogramme ont été pratiqués à titre systématique. Une imagerie cérébrale a été réalisée pour les enfants ayant présenté des manifestations neurologiques : imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences T1, T2, Flair et diffusion, tomographie par émission de positons (TEP), ou échographie transfontanellaire (ETF).

Résultats

Les données cliniques, biologiques, et d'imagerie des 9 patients inclus sont présentées dans le tableau. Les motifs d'admission parfois intriqués ont été : altération de la conscience (4 patients), instabilité hémodynamique (5 patients), lésions cutanées bulleuses étendues (5 patients).

Manifestations cutanées

Cinq patients, âgés de 2 à 4 mois (cas 3-7), ont présenté des manifestations cutanées avec décollement bulleux (figure 1). Un enfant avait reçu de l'acide acétylsalicylique et un de l'ibuprofène avant l'hospitalisation. Les lésions étaient situées préférentiellement sur les membres inférieurs, le siège, le tronc et les bras avec une progression souvent ascendante. Elles sont survenues 1 à 2 jours après le début de la fièvre et ont atteint entre 15% et 35% de la surface corporelle. Dans tous les cas, une cicatrisation a été obtenue en 1 à 3 semaines. Tous ces patients ont été pris en charge selon un protocole de brûlures graves : pansements répétés sous anesthésie générale, cicatrisation dirigée, mise en place d'une voie veineuse centrale, correction des troubles hydro-électrolytiques et nutrition parentérale adaptée. Des immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IV) ont été prescrites dans tous les cas. Le syndrome algique a nécessité le recours aux antalgiques de pallier III (morphine intra-veineuse) dans tous les cas. Deux enfants présentant une surinfection bactérienne locale documentée ont reçu une antibiothérapie.

La détection du CHIKV par RT-PCR dans le liquide des bulles a été positive chez 4 patients et douteuse dans un cas. Une biopsie cutanée a été réalisée dans 3 cas (patients 3, 6, 7), mettant en évidence un aspect de pseudo-bulles par œdème et clivage intraépidermique avec parfois la présence de cellules acantholytiques, de discrets dépôts d'IgM et de complément sur une membrane basale peu altérée, sans atteinte du derme. L'immuno-histologie n'a pas mis en évidence en évidence la présence du virus.

Manifestations neurologiques

Quatre patients ont présenté une encéphalopathie (patients 1, 2, 8, 9), dont deux ont convulsé (patients 2 et 9). Une ponction lombaire a été réalisée dans 5 cas. La recherche du génome viral par RT-PCR dans le LCR était positive dans 3 cas (patients 2, 8 et 9). La protéinorachie était normale. Le patient 2 est le seul à avoir

Tableau 1 : Données cliniques, biologiques, et d'imagerie et devenir des 9 patients.

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	
Age / Sexe		10 ans / G	9 ans / F	4 mois / G	4 mois / G	2 mois / G	3 mois / G	3 mois / F	7 mois / G	1 mois / G	
Durée d'hospitalisation		<24 heures	5 jours	18 jours	12 jours	2 jours	12 jours	18 jours	3 jours	23 jours	
Diagnostic spécifique	Sérum	RT-PCR	+	-	+	+	-	+	-	+	
		IgM spécifiques	NF	+	NF	NF	+	NF	-	NF	NF
	LCR	RT-PCR	-	+	NF	-	NF	NF	NF	+	+
		IgM spécifiques	NF	+	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Bulles	RT-PCR	Absence de bulles	Absence de bulles	+	+	NF	+	+	Absence de bulles	Absence de bulles	
Syndrome hémorragique		+	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bulles	% surface corporelle atteinte	Absence de bulles	Absence de bulles	35%	30%	15%	16%	35%	Absence de bulles	Absence de bulles	
	Atteinte cardiaque										
	Troubles hémodynamiques		+	+	-	-	-	-	+	+	+
	Troubles du rythme		+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Echographie cardiaque	Aspect des coronaires	NF	NF	NF	Hyperéchogènes	NF	Normal	Hyperéchogènes	NF	Hyperéchogènes
		Myocarde et péricarde	Dissociation électromécanique	Hypertrophie ventriculaire gauche	NF	Hypertrophie ventriculaire gauche	NF	Hypertrophie ventriculaire gauche	Dyskinésie ventriculaire	Epanchement péricardique	Hypertrophie ventriculaire gauche
		Fraction de raccourcissement (%)	Dissociation électromécanique	25%	NF	45%	NF	35%	20%	37%	Non calculé
	Electrocardiogramme		Fibrillation ventriculaire	Normal	Normal	Signes d'hypertrophie ventriculaire gauche	Normal	Normal	Troubles de repolarisation	Normal	Extrasystoles ventriculaires
	Enzymes Cardiaques	ASAT/ALAT (UI/L)	162/65	NF	167/67	213/97	NF	592/438	209/70	107/38	258/52
CK/CKMB (UI/L)		NF	NF	317/32	452/178	NF	287/86	352/147	191/90	1913/125	
Troponine Ic (mg/L)		NF	NF	0.14	<0.10	NF	1	<0.10	<0.10	0.4	
Atteinte neurologique	Clinique	Troubles conscience	+	+	-	-	-	-	-	+	+
		Convulsions	-	+	-	-	-	-	-	-	+
	Cytochimie du LCR	Leucocytes/ μ L	5	120	NF	4	NF	NF	NF	0	0
		Hématies/ μ L	16000	20	NF	5	NF	NF	NF	10	12
		Protéine (g/L)	0.4	0.31	NF	0.5	NF	NF	NF	0.28	0.36
Glucose (mmol/L)	1.4	3.1	NF	3	NF	NF	NF	3	3.2		
Décès		+	+	-	-	-	-	-	-	-	

G = garçon, F = fille ; NF = examen non réalisé ; ASAT = aspartate aminotransférase , ALAT = alanine aminotransférase, CK = créatine kinase, CKMB = créatine kinase, fraction myocardique (IU/L).

présenté une pléiocytose dans le LCR et à avoir bénéficié d'une recherche d'IgM spécifiques du LCR qui était positive. Ce patient a eu une IRM cérébrale le 1^{er} jour d'hospitalisation montrant des lésions diffuses de la substance blanche, et une TDM cérébrale le 4^{ème} jour montrant un œdème cérébral majeur. L'imagerie cérébrale était normale chez les autres patients (TDM pour le patient 1, ETF et IRM pour le patient 9).

Manifestations cardio-vasculaires

Des troubles hémodynamiques étaient présents chez 5 patients (patients 1, 2, 7-9) répondant au remplissage dans 2 cas, mais imposant pour 3 d'entre eux un recours aux amines (patients 1, 2 et 7).

Des anomalies échocardiographiques ont été retrouvées chez 6 patients explorés sur 6. Une altération de la fonction systolique du ventricule gauche avec une fraction de raccourcissement inférieure à 28% a été notée dans deux cas. Une dilatation non anévrysmale des coronaires avec parois hyperéchogènes a été notée chez trois patients. Enfin une hypertrophie ventriculaire gauche

(4/6) et un épanchement péricardique (1/6) ont été observés. Les anomalies enzymatiques retrouvées ont été une élévation des ASAT et des ALAT (6/6), une élévation des CK et CKMB (6/6), et une élévation de la troponine Ic (3/6). L'ECG a montré des troubles de la repolarisation dans un cas, des extrasystoles ventriculaires dans un cas, des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche dans un cas et une fibrillation ventriculaire étaient présente chez un patient (patient 1).

Le diagnostic de myocardite a été retenu dans 4 observations (patients 1, 2, 7, 9).

Autres manifestations cliniques et biologiques

La fièvre et un syndrome algique ont été constants. Les signes digestifs ont été retrouvés dans 5 cas sur 9. Un seul patient a présenté des signes hémorragiques (patient 1). Il s'agissait d'une hémorragie massive des voies aériennes supérieures et digestive.

Des anomalies biologiques ont été détectées : une anémie dans 6 cas, imposant une transfusion de globules rouges chez 2 patients (patients 3 et 7), une neutropénie inférieure à 1,5 G/L



Figure 1 : Dermatose bulleuse extensive du jeune nourrisson.

dans 4 cas, une lymphopénie inférieure à 1,2 G/L dans 2 cas, une thrombopénie inférieure à 150 G/L dans 5 cas avec un taux de plaquettes inférieur à 50 G/L dans 2 cas, une hyponatrémie dans 7 cas (123-132 mmol/L), une hypoprotidémie dans 7 cas (38-56 g/L), une hypocalcémie modérée dans 5 cas (1,8-2,1 mmol/L), une élévation de la créatininémie dans 2 cas (124-175 μ mol/L), une élévation modérée des ASAT dans 7 cas (107-592 UI/L).

Evolution

Deux enfants sont décédés.

Le patient 1 était un garçon âgé de 10 ans sans antécédent. Les signes cliniques inauguraux étaient une forte fièvre avec arthralgies, myalgies et diarrhée. Après 24 h d'évolution, l'examen clinique révélait un coma (score de Glasgow 3) rapidement associé à une défaillance hémodynamique et un syndrome hémorragique massif. Les examens biologiques révélaient une thrombopénie (36 G/l), une hypoprotidémie (38 g/l), une hypocalcémie (1,82 mmol/l), une insuffisance rénale (créatininémie : 175 μ mol/l). La tomodensitométrie cérébrale initiale était normale. Malgré la poursuite d'une réanimation intensive, un arrêt cardio-respiratoire est survenu 1 heure après l'admission. L'autopsie était refusée par la famille. Des examens bactériologiques et virologiques ont été réalisés *post-mortem*. La détection du CHIKV par RT-PCR était positive dans le sang et négative dans le LCR. Les examens bactériologiques et la PCR leptospirose du sang et LCR étaient négatifs, de même qu'une PCR universelle 33S dans le sang. Les PCR cytomégalovirus (CMV), Herpes simplex virus type 1 et 2 (HSV1 et 2) et entérovirus étaient négatives dans le sang et le LCR. La sœur de ce patient a été hospitalisée le lendemain du décès pour une infection à CHIKV sans complication.

Le patient 2 était une fille âgée de 9 ans et demi sans antécédent. Les signes inauguraux étaient une fièvre, des arthralgies et des manifestations digestives. Des troubles de la conscience (Glasgow 7-8) et un syndrome méningé apparaissaient au 7^{ème}

jour. L'analyse du LCR révélait une méningite lymphocytaire. Une antibiothérapie et un traitement par acyclovir étaient institués. Une aggravation progressive survenait avec un coma, un état de mal épileptique et un syndrome pyramidal. L'IRM montrait des plages bilatérales d'hypersignal de la substance blanche en T2 et Flair au niveau des centres semi-ovales et des régions sus-ventriculaires. La patiente était admise en réanimation pour une majoration du traitement antiépileptique et la nécessité d'une assistance respiratoire. Une TDM cérébrale montrait un œdème cérébral majeur. Une échographie cardiaque montrait une altération de la fonction ventriculaire gauche et une hypertrophie de la paroi septale. La RT-PCR CHIKV était négative dans le sang et positive dans le LCR. La recherche d'IgM spécifiques anti-CHIKV étaient positives dans le sang et le LCR. Un arrêt cardio-vasculaire survenait le 11^{ème} jour d'évolution. Les autres recherches infectieuses (EBV, HSV, entérovirus, mycoplasmes, leptospires) étaient négatives. L'autopsie était refusée par la famille. Le diagnostic d'encéphalite post-infectieuse a été retenu chez ce patient.

Des 5 patients ayant présenté des formes bulleuses de la maladie, la repigmentation cutanée à long terme a été favorable, mais le patient 6 souffre à long terme des cicatrices chéloïdes inesthétiques au niveau des membres. Le patient 9 présente un retard de langage important avec difficultés scolaires associés à des manifestations à type d'absence à l'âge de 5 ans ; une IRM cérébrale de contrôle à 4 ans retrouvait des anomalies à type d'encéphalomalacie supratentorielle avec des hypersignaux de la substance blanche périventriculaire alors que les imageries en période néonatale étaient normales. Le patient 8 présente un retard de langage isolé. Sur le plan cardiaque, l'évolution échographique a été favorable chez les survivants.

Discussion

Avant l'épidémie réunionnaise, le CHIK avait la réputation d'être une affection bénigne non létale. Des formes compliquées avaient été décrites de façon anecdotique, mal documentées et dans des régions où sévit la dengue dont les symptômes sont proches du CHIK. Cependant à La Réunion, entre mars 2005 et avril 2006, l'Institut de Veille Sanitaire a recensé 834 patients, adultes et enfants (hors nouveau-nés de moins de 10 jours) ayant nécessité une hospitalisation avec une infection à CHIKV récente et documentée. Ces cas, qualifiés de cas émergents hospitaliers, représentaient 0,3% du nombre total de cas estimés dans la population durant la même période. Parmi 610 cas émergents hospitaliers adultes, 222 (36%) étaient des cas graves nécessitant le soutien d'au moins une fonction vitale et 65 (11%) étaient décédés. Les tableaux cliniques spécifiques étaient des méningo-encéphalites, des polyradiculonévrites, des insuffisances hépatiques aiguës/hépatites aiguës, des myocardites/péricardites (1,3, 13). La plupart des complications sont survenues chez des sujets âgés (âge médian : 70 ans), fragilisés par une affection chronique (1, 3, 13). Les cas émergents hospitaliers pédiatriques étaient au nombre de 224 dont 25 cas graves (11%) et 2 patients décédés (1%), inclus dans la présente étude. L'âge médian des cas émergents hospitaliers pédiatriques était inférieur à un an (moyenne 3 ans) avec un sex-ratio H/F égal à 1,7 (13).

Les formes dermatologiques sévères du jeune nourrisson sont une donnée inédite de l'épidémie de CHIK à La Réunion. Dans notre série, 5 enfants de moins de 6 mois ont présenté des décollements cutanés bulleux. Le caractère extensif des

décollements nécessitant des soins lourds à type de grands brûlés, le jeune âge des patients et le syndrome algique sévère ont motivé une hospitalisation en soins intensifs. Vingt-quatre cas de gravité variable ont été décrits affectant exclusivement des nourrissons âgés de 1 à 12 mois (10, 14). La séquence des manifestations dermatologiques était la suivante : érythrodermie précoce, décollement bulleux d'évolution ascendante dans les 48 premières heures après la défervescence thermique, desquamation cutanée secondaire des extrémités au 15^{ème} jour. Aucun décès n'a été constaté. Après la phase aiguë, les plaques de cicatrisation cutanées hyper- et hypopigmentées, brunâtres ont été d'évolution lentement favorable, mais des séquelles cutanées au long cours à type de cicatrices chéloïdes sont possibles. Une dermatose bulleuse, à un degré variable, a été constatée chez 17 % des cas émergents hospitaliers pédiatriques (3). En revanche, l'existence de décollement bulleux sévère au cours du CHIK n'a été observée qu'une fois sur une étude prospective de 212 patients réunionnais âgés de plus de 15 ans (15). La physiopathologie des formes bulleuses graves est inconnue. La responsabilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a pas été confirmée (14). Les biopsies cutanées ont montré en microscopie optique des lésions non spécifiques et aucune image de cytopathie virale n'a été objectivée. Cependant, la présence du génome viral dans tous les liquides de bulles prélevées est en faveur d'un tropisme cutané du CHIKV dans ces formes cutanées sévères, probablement favorisées par les propriétés physiques de la peau du jeune nourrisson. Des immunoglobulines polyvalentes IV ont été prescrites à titre empirique dans notre série, par analogie au traitement des épidermolyses toxiques et syndromes de Lyell (16).

Trois patients ont présenté une encéphalopathie à la phase aiguë de la maladie, et un quatrième une encéphalite post-infectieuse. Des complications neurologiques ont été décrites au cours de l'épidémie indienne de 1964 : troubles de la conscience, convulsions, syndromes méningés, méningo-encéphalites, ophthalmoplégie transitoire, polyradiculonévrites (17-19). Durant l'épidémie réunionnaise, deux études pédiatriques ont relevé des formes neurologiques de la maladie. Trente-huit nouveau-nés avec une infection materno-fœtale à CHIKV ont présenté des manifestations cliniques neurologiques : troubles de la conscience allant jusqu'au coma, convulsions isolées ou état de mal convulsif. La présence du génome viral dans le LCR était quasi constante (22/24 LCR testés) et les IRM cérébrales montraient chez 11 nouveau-nés sur 25 explorés une atteinte exclusive de la substance blanche à l'étage sus-tentorial, de caractère cytotoxique évoluant vers un œdème vasogénique et associée parfois à des lésions hémorragiques (9). Une seconde étude de 122 enfants hospitalisés pour CHIK a relevé 30 patients avec des manifestations neurologiques : encéphalites (n = 12, dont 2 patients décédés qui sont les patients 1 et 2 de notre série), convulsions fébriles (n = 10), syndromes méningés (n = 4) et encéphalopathies aiguës (n = 4). Les séquelles neurologiques concernaient 18 % des enfants et étaient corrélées à une présentation initiale sévère de l'infection, à l'existence d'une imagerie cérébrale pathologique et à l'âge (11). Des manifestations neurologiques sévères ont également été rapportées chez l'adulte à La Réunion, à type d'encéphalites et de syndrome de Guillain-Barré (1, 3, 20, 21) et les arguments en faveur du neurotropisme du virus sont grandissants (22).

Le CHIKV appartient au genre des alphavirus dont certains membres, comme les virus de l'encéphalite équine est-américaine et de l'encéphalite équine vénézuélienne, sont responsables de méningo-encéphalites humaines et animales (23, 24). Les virus

Sindbis et Semliki Forest induisent des lésions neurologiques chez les rongeurs dont la gravité est plus sévère sur le système nerveux central immature des animaux les plus jeunes (25). La pathogénie des formes neurologiques du CHIK est inconnue. Le tropisme neurologique du CHIKV est démontré après inoculation du virus chez le souriceau chez lequel on observe des lésions d'hémorragies cérébrales péri-ventriculaires et cérébelleuses, et des lésions histologiques vasculaires avec une congestion des capillaires cérébraux suivie d'hémorragies péri-capillaires à la face externe des ventricules latéraux et bordée d'une réaction gliale. Secondairement, on observe des lésions neuronales au niveau des cornes d'Ammon, du cortex et des noyaux du mésencéphale (26). Les mécanismes des manifestations neurologiques du CHIK peuvent être multiples associant la fièvre élevée, les perturbations hémodynamiques, l'hémorragie cérébrale ou les troubles ioniques.

En l'absence de traitement antiviral spécifique, le traitement des formes neurologiques du CHIK est symptomatique. Une corticothérapie pourrait être envisageable au cours des formes encéphalitiques graves, mais il a été démontré que l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone à des rongeurs infectés par le CHIKV n'était pas protectrice et aggravait les manifestations hémorragiques et le taux de mortalité (27).

Les atteintes cardiaques observées concernaient le myocarde, les coronaires, et parfois le péricarde, associées à une élévation des enzymes cardiaques et à des troubles de la repolarisation. Elles se manifestaient par un tableau de défaillance cardiovasculaire et des troubles du rythme ventriculaire. Le diagnostic de myocardite est histologique mais on peut néanmoins retenir le diagnostic de myocardite sur des critères de dysfonction myocardique aiguë évidente associée à une infection virale aiguë documentée. La survenue d'atteintes cardiaques aiguës au cours d'infection à CHIKV a été décrite dans des publications antérieures à l'imagerie moderne (28, 29), mais la responsabilité respective des virus de la dengue et du CHIK n'était pas formellement établie. Une étude de 35 patients ayant eu une infection récente par le virus de la dengue et/ou du CHIKV a décrit des complications cardiaques : troubles du rythme, bloc auriculo-ventriculaire transitoire, péricardites. Des patients présentaient une insuffisance cardiaque congestive. Des anomalies ECG ou une cardiomégalie ont persisté pour 26 patients et 3 patients sont décédés (29). Les séries pédiatriques d'infection à CHIKV n'ont pas signalé de complications cardio-vasculaires, hormis une observation d'un collapsus avec décès chez un enfant de 3 ans (19). Le tropisme cardiaque des souches africaines du CHIKV est démontré chez le souriceau chez qui l'inoculation est suivie de lésions histologiques de myosite et de myocardite (26). Des manifestations cardiaques similaires à notre série ont été observées chez des nouveau-nés (9) et chez des adultes au cours de l'épidémie réunionnaise (1, 3, 31). Il est dorénavant licite d'ajouter le CHIKV à la liste des virus responsables de myocardite en zone endémique. Enfin, des dilatations non anévrysmales des coronaires d'évolution favorable ont été observées en échographie dans notre série et chez des nouveau-nés infectés par le CHIKV (9). Le mécanisme précis des dilatations coronaires reste à élucider, notamment la possibilité d'une vascularite.

Un des patients (patient 1) a présenté des manifestations hémorragiques sévères d'origine probablement multifactorielle. Le syndrome hémorragique décrit au cours du CHIK est en règle sans gravité, à type de purpura pétéchial, d'épistaxis ou de gingivorragies (32). En revanche, durant l'épidémie de CHIK en Inde (1963-64), on a relevé des manifestations hémorragiques sévères, digestives et urinaires dont 2 observations avec décès chez

des enfants de 5 et 6 ans (34). A La Réunion, des hémorragies de sévérité variable (conjonctivite hémorragique, rectorragies, hémorragies intracrâniennes) ont été observées chez des nouveau-nés infectés par le CHIKV. Les hémorragies les plus graves étaient constatées en cas de thrombopénie importante, de conservation intra-vasculaire disséminée et d'altérations des fonctions hépatiques (9). Ces constatations n'ont pas été décrites durant la même épidémie chez l'adulte (8).

Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer la survenue de formes graves du CHIK. L'épidémie est survenue sur un territoire restreint disposant d'un système avancé de santé et de surveillance épidémiologique permettant de repérer de façon exhaustive des formes sévères. L'épidémie a été d'une grande magnitude et a affecté une population non immune. Enfin, l'hypothèse d'une mutation du CHIKV expliquant une virulence accrue semble peu probable (35).

Il n'existe aucun traitement antiviral disponible. La prévention repose sur des mesures de protection individuelle contre les moustiques et de réduction de la population de moustiques vecteurs (1). L'expérience acquise à l'île de La Réunion devrait être utile. Les formes sévères de la maladie, avec une mortalité et une morbidité non négligeable, soulignent l'importance de poursuivre les recherches concernant un traitement spécifique et un vaccin. Le moustique *Aedes Albopictus*, vecteur du CHIKV, est présent dans des nombreuses régions d'Europe méridionale et d'Amérique du Nord. Les épidémies récentes de CHIK en Italie et en France ont confirmé le risque d'extension du CHIK sous des latitudes non-tropicales (36, 37).

Références

- Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguierry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 2007 ; 7 : 319-27.
- Flahault A, Aumont G, Boisson V, de Lamballeri X, Favier F, Fontenille D *et al.* Chikungunya, La Réunion and Mayotte, 2005-2006: an epidemic without a story? *Sante Publique* 2007 ; 19 : S165-95.
- Economopoulou A, Dominguez M, Helynick B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P *et al.* Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009 ; 137 : 534-41.
- Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg* 1956 ; 5 : 177-91.
- Strauss JH, Strauss EG. The alphavirus: gene expression, replication and evolution. *Microbiol Rev* 1994 ; 58 : 491-562.
- Lam SK, Chua KB, Hooi PS, Rahimah MA, Kumari S, Tharmaratnam M *et al.* Chikungunya infection: an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 2001 ; 32 : 447-51.
- Kennedy AC, Flemming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 231-6.
- Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP *et al.* Outbreak of chikungunya on Reunion island : early clinical and laboratory features in 157 adults patients. *Clin Inf Dis* 2007 ; 44 : 1401-7.
- Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T *et al.* Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 26 : 811-5.
- Robin S, Ramful D, Zettor J, Benhamou L, Jaffar-Bandjee MC, Rivière JP *et al.* Severe bullous skin lesions associated with Chikungunya virus infection in small infants. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 67-72.
- Robin S, Ramful D, Le Seach' F, Jaffar-Bandjee MC, Rigou G, Alessandri JL. Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol* 2008 ; 23 : 1028-35.
- Pastorino B, Bessaud M, Grandadam M, Murri S, Tolou HJ, Peyrefitte CN. Development of a TaqMan® RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. *J Virol Methods* 2005 ; 124 : 65-6.
- Dominguez M, Economopoulou A, Renaudat C, Sissoko D, Boisson V, Gauzere BA *et al.* Surveillance des formes émergentes hospitalières, La Réunion, avril 2005-mars 2006. *Bull Soc Pathol Exot* 2007 ; 100 : 350-1.
- Herbin G, Houdon-Nguyen L, Gérardin P, Michault A, Istria N, Prouhet JG *et al.* Absence de relation entre prise d'ibuprofène et dermatose bulleuse chez les enfants atteints du chikungunya. *Bull Soc Path Exot* 2006 ; 99 : 140.
- Talarmin F, Staikowsky F, Schoenlaub P, Risbourg A, Nicolas X, Zagnoli A *et al.* Manifestations cutanéomuqueuses de l'infection par le virus Chikungunya chez l'adulte à La Réunion. *Med Trop* 2007 ; 67 : 167-73.
- French LE, Trent JT, Kerdell FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006 ; 6 : 543-9.
- Chatterjee SN, Chakravarti SK, Mitra AC, Sarkar JK. Virological investigations of cases with neurological complications during the outbreak of haemorrhagic fever in Calcutta. *J Indian Med Assoc* 1965 ; 45 : 314-6.
- Thiruvengadam KV, Kalyanasundaram V, Rajgopal J. Clinical and pathological studies on Chikungunya fever in Madras city. *Indian J Med Res* 1965 ; 53 : 729-44.
- Jadhav M, Namboodripad M, Carman RH, Carey DE, Myers RM. Chikungunya disease in infants and children in Vellore : a report of clinical and haematological features of virologically proved cases. *Indian J Med Res* 1965 ; 53 : 764-76.
- Martinet O, Tournebise P, Gauzère B, Winer A, Gras G, Boisson V *et al.* 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 Pathol Exot* 2006 ; 99 : 138-48.
- Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP, Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology* 2007 ; 69 : 2105-7.
- Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, Krejbich Trotot P, Denizot M, Lee-Pat-Yuen G *et al.* Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol* 2010 ; 91 : 121-9.
- Beck CE, Wyckoff RWG. Venezuelan equine encephalomyelitis. *Science* 1938 ; 88 : 530.
- Deresiewicz RL, Thaler SJ, Hsu L, Zamani AA. Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. *New Engl J Med* 1997 ; 336 : 1867-74.
- Griffin DE. Neuronal cell death in alphavirus encephalomyelitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005 ; 289 : 57-77.
- Chastel C. Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. II. Anatomie pathologique expérimentale. *Bull Soc Pathol Exot* 1963 ; 56 : 915-24.
- Weiss HJ, Halstead SB, Russ SB. Hemorrhagic disease in rodents caused by chikungunya virus. I. Studies of hemostasis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965 ; 119 : 427-32.
- Munasinghe DR, Amarasekera PJ, Fernando CFO. An epidemic of dengue-like fever in Ceylon (Chikungunya). A clinical and haematological study. *Ceylon Med J* 1966 ; 11 : 129-42.
- Obeyesekere I, Hermon Y. Arbovirus heart disease : myocarditis and cardiomyopathy following dengue and chikungunya fever. A follow up study. *Am Heart J* 1973 ; 85 : 186-94.
- Maiti CR, Mukherjee AK, Bose B, Saha GL. Myopericarditis following Chikungunya infection. *J Indian Med Assoc* 1978 ; 70 : 256-8.
- Mirabel M, Vignaux O, Lebon P, Legmann P, Weber S, Meune C. Acute myocarditis due to chikungunya virus assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol* 2007 ; 121 : e7-8.
- Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and Chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1963. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1969 ; 18 : 954-71.
- Chaudhuri RN, Chatterjee JB, Saha TK, Chaudhuri AD. Clinical and haematological observations on a recent outbreak of dengue-like fever in Calcutta with or without haemorrhagic manifestations. *J Indian Med Assoc* 1964 ; 43 : 579-84.
- Sarkar JK, Chatterjee SN, Chakravarti SK, Mitra AC. Chikungunya virus infection with haemorrhagic manifestations. *Indian J Med Res* 1965 ; 53 : 921-5.
- Schuffenecker I, Itean I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006 ; 3 : e263.
- Watson R. Europe witnesses first local transmission of chikungunya fever in Italy. *BMJ* 2007 ; 335 : 532-3.
- Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souarès Y, Failloux AB *et al.* Chikungunya virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 17 : 910-3.