

Infection à virus Chikungunya à La Réunion en 2005–2006 : formes graves émergentes de l'adulte en réanimation

Chikungunya virus infection in Reunion Island in 2005–2006: severe emerging adult forms in the intensive care unit

B.-A. Gaüzère · M. Bohrer · D. Drouet · P. Gasque · M.-C. Jaffar-Bandjee · L. Filleul · D. Vandroux

Reçu le 28 janvier 2011 ; accepté le 7 mars 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'épidémie de Chikungunya, arbovirose transmise par les moustiques, est apparue à La Réunion et à Mayotte en avril 2005, les premiers cas ayant été importés des Comores. À l'automne 2005 apparaissaient des formes graves de cette maladie, qui n'avaient pas été décrites jusqu'alors. À la faveur de l'été austral, le début de l'année 2006 a été marqué par une progression exponentielle de l'épidémie, qui a connu un pic à 45 000 cas par semaine. Au total, le virus du Chikungunya (vCHIK) a touché près de 270 000 personnes à La Réunion depuis le mois d'avril 2005. Nous rapportons une série de 43 cas graves d'infection à vCHIK admis dans le service de réanimation polyvalente du centre hospitalier Félix-Guyon à Saint-Denis, de mai 2005 à mai 2006, et analysons l'impact de cette épidémie sur le fonctionnement du service. Les modes de présentation ont été des formes neurologiques graves (méningoencéphalite, $n = 5$; polyradiculonévrite, $n = 2$), des atteintes hépatiques graves ($n = 5$), une décompensation d'un état pathologique antérieur

(cardiopathie des décompensations, $n = 7$; arrêt cardiaque, $n = 4$; autres décompensations, $n = 18$). Vingt et un décès sont survenus. Sur le plan organisationnel, la moitié des lits était occupée par des patients infectés par le vCHIK. L'activité s'est maintenue à flux tendu, 20 % du personnel ayant été touché par l'épidémie. Nous avons ainsi été confrontés à la nécessité d'ouvrir des lits supplémentaires dans l'unité. Cette étude décrit des formes cliniques émergentes graves jusqu'alors inconnues d'infection à vCHIK, la gravité étant liée aux comorbidités des patients. Le Chikungunya n'est plus seulement une maladie tropicale après ses incursions en Italie, en 2007 et dans le sud de la France, en 2010. Il doit donc être connu des réanimateurs des pays tempérés. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés Chikungunya · Infection virale · Réanimation · Forme grave · La Réunion

Abstract In April 2005, an outbreak of Chikungunya fever, an arthralgic disease caused by a mosquito-borne alphavirus, spread over a number of islands in the Indian Ocean including Reunion Island and Mayotte, imported from cases in Comoros. In Reunion Island, 270,000 cases occurred resulting in an incidence of 34%, including severe clinical patterns unknown at that time. Here, we describe the characteristics of forty-three severe cases of Chikungunya virus (CHIKv) infection admitted between May 2005 and May 2006, in our 16-bed intensive care unit (ICU) in Saint-Denis as well as the organizational impact of the outbreak on the day-to-day operations in the ICU. Clinical presentations included severe neurological involvement (meningo-encephalitis, $N = 5$; Guillain-Barré syndrome, $N = 2$), liver failure ($N = 5$), organ failure related to co-morbidities (chronic cardiac failure, $N = 7$; cardiac arrest, $N = 4$; other failures, $N = 18$). Twenty-one patients (49%) died. ICU reorganization was difficult given the small number of beds available in Reunion Island (44 beds/million) and CHIKv infection affecting 20%

B.-A. Gaüzère (✉) · D. Drouet · D. Vandroux
Service de réanimation polyvalente, CHR de La Réunion,
site centre hospitalier Félix-Guyon, F-97405 Saint-Denis, France
e-mail : bernard.gauzere@chr-reunion.fr

B.-A. Gaüzère · P. Gasque · M.-C. Jaffar-Bandjee
Groupe de recherche « Immunopathologies et maladies
infectieuses » (GRI), EA4517, université de la Réunion,
F-97400 Saint-Denis, France

M. Bohrer
Service d'information médicale, CHR de La Réunion,
site centre hospitalier Félix-Guyon, F-97405 Saint-Denis, France

M.-C. Jaffar-Bandjee
Service d'hématomicrobiologie, CHR de La Réunion,
site centre hospitalier Félix-Guyon, F-97405 Saint-Denis, France

L. Filleul
Cellule de l'InVS en région Océan Indien ARS Océan Indien,
2 bis avenue Georges Brassens, CS 60050,
97408 Saint Denis Cedex 9, France

of the health workers. Half of the ICU beds were devoted to CHIKv-infected patients, resulting in a dramatic shortage of means for patient admission. The study highlights the emergence of severe clinical forms of CHIKv infections, not yet described and related to patients' comorbidities. CHIKv infection should no longer be considered as a rare exotic tropical disease. Its spread in Italy in 2007 and in the South of France in 2010 showed that CHIKv may impact European clinical practice in the future. Due to the severity of CHIKv-related diseases as assessed in our series, medical systems in Europe should be aware of the potential consequences of such an outbreak in an ICU. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords Chikungunya · Viral infection · ICU · Severe form · Reunion Island

Introduction

Après un rappel de cette pathologie virale émergente dans l'océan Indien, peu connue des réanimateurs de France métropolitaine, les formes graves « émergentes » de l'infection à virus Chikungunya (vCHIK) survenues chez l'adulte durant l'épidémie 2005–2006 seront décrites : formes neurologiques, hépatiques et décompensation d'états pathologiques antérieurs. Les difficultés de fonctionnement d'un service de réanimation pendant l'épidémie seront également évoquées.

Connaissances actuelles sur le Chikungunya

Arbovirus Chikungunya

Il existe plus de 500 arbovirus (*arthropod-borne virus*) dont environ 110 pathogènes pour l'homme. Le vCHIK est un virus à ARN appartenant à la famille des *Togaviridae* et au groupe des alphavirus qui comprend 28 virus dont *Chikungunya*, *O'Nyong Nyong*, *Ross River*, *Sindbis* et *Mayaro*. Le vCHIK a été isolé pour la première fois en 1953 au décours d'une épidémie survenue en Tanzanie [1,2]. Chikungunya signifierait « marcher courbé », décrivant ainsi l'atteinte des personnes atteintes. Au début du XIX^e siècle, certaines épidémies étiquetées « dengue » auraient pu être des épidémies de Chikungunya, car les descriptions faisaient état de douleurs articulaires importantes (Zanzibar). Il existe une souche africaine de vCHIK avec deux variantes (Afrique de l'Est, centrale et du Sud ; Afrique de l'Ouest) et une souche asiatique. Les virus à ARN possèdent des polymérase qui, à l'occasion de nombreuses erreurs de transcription, sont responsables de variations ou de mutations.

En Afrique et en Asie, le réservoir du vCHIK est représenté par les singes et d'autres vertébrés [3]. En période

épidémique, le seul réservoir est l'homme. Les espèces animales chez lesquelles une analyse sérologique a établi la présence du vCHIK sont le singe *Macaca fascicularis* aux Philippines, le singe *Cercopithecus aethiops pygerythrus* en Malaisie et l'orang-outan à Bornéo. Sont également porteurs du vCHIK des oiseaux tels que l'hirondelle *Hirundo rustica* ou le moineau *Passer domesticus*, via l'infestation par des ectoparasites nidicoles, ainsi que plusieurs oiseaux migrateurs. Le vCHIK a également été isolé chez le cheval. Dans l'océan Indien, plusieurs réservoirs animaux ont été suspectés : singe macaque de l'île Maurice, lémurien et chauve-souris de Mayotte et Madagascar. Le rôle des vertébrés domestiques et sauvages dans l'épidémiologie du Chikungunya dans l'océan Indien n'est pas entièrement élucidé.

Mode de contamination

La maladie se transmet d'homme à homme par des moustiques du genre *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus* et *A. polynesiensis*) et plus rarement par les culex et les anophèles, également identifiés comme vecteurs. *A. albopictus*, tigre de noir et blanc, est l'unique vecteur de l'épidémie réunionnaise mais aussi de l'épidémie italienne de 2007. 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 et couverts végétaux). En milieu naturel africain, la maladie passe du singe au singe par le biais des moustiques *A. furcifer* et *A. africanus*. Une transmission verticale d'une génération à la suivante est possible chez l'arthropode, mais n'aurait pas de signification en termes de santé publique. Tout changement climatique ou toute modification d'environnement entraînent des répercussions sur le fonctionnement d'un foyer d'arbovirose et le déclenchement d'une épidémie. Ainsi, le comportement humain est à l'origine 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...

Physiopathologie des infections arbovirales

À la suite de l'injection de salive lors de la piqûre d'un arthropode infestant, le vertébré réceptif développe une infection. Le virus se réplique à proximité du point d'inoculation, puis se dissémine dans l'organisme via les ganglions lymphatiques. La réponse immunitaire est à la fois humorale et cellulaire. La diversité des formes cliniques observées et de leur gravité ne reçoit, à ce jour, aucune explication probante. Le tropisme des virus explique les principaux aspects cliniques observés avec une infection des fibroblastes de la peau et des articulations (membrane synoviale). Tous les arbovirus présentent un certain neurotropisme [4–6].

Trois grands tableaux cliniques sont observés :

- syndromes aigus fébriles (*dengue-like*) dus aux alphavirus (Chikungunya, O’Nyong Nyong, Ross River, Sindbis, Mayaro), aux flavivirus (dengues, West Nile), aux bunyavirus (Bwamba, Bunyamwera, Tataguine) et aux phlébovirus (vallée du Rift) ;
- syndromes encéphaliques dus aux flavivirus (encéphalite japonaise, West Nile, encéphalites à tiques d’Eurasie tempérée, encéphalite de la vallée de Murray) et aux alphavirus (encéphalites équine américaines, Chikungunya) ;
- syndromes hémorragiques dus aux flavivirus (dengues, fièvre jaune, forêt de Kyasanur, Omsk), aux phlébovirus (fièvre de la vallée du Rift) et aux nairovirus (Crimée-Congo).

Forme classique de l’adulte

Le Chikungunya est une arbovirose algoéruptive classiquement décrite comme bénigne, d’évolution aiguë ou subaiguë, responsable d’un syndrome *dengue-like*. Après une incubation de quatre à sept jours apparaissent très brutalement une fièvre élevée et des arthralgies intenses touchant principalement les extrémités mais également le rachis et qui peuvent confiner le patient en position couchée et paralytique, pendant plusieurs heures. Les douleurs sont décrites comme exécrables et paralysantes. Surviennent également des myalgies, des céphalées et une éruption maculopapuleuse dans plus de la moitié des cas [7]. Des hémorragies bénignes à type de gingivorragies sont observées, surtout chez les enfants. L’infection peut être asymptomatique, et l’immunité acquise est précoce et durable.

La phase aiguë de l’infection par le vCHIK s’accompagne d’une lymphopénie importante de toutes les sous-populations lymphocytaires chez les patients âgés de plus de deux ans [8]. La thrombopénie est constante, la protéine C réactive (CRP) est le plus souvent inférieure à 50 mg/l, et il existe une élévation fréquente des transaminases.

L’évolution peut être rapidement favorable, le malade répondant bien au traitement symptomatique. La maladie évolue le plus souvent vers une phase chronique longue de plusieurs mois ou années, marquée par des arthralgies persistantes et récidivantes [9–12], incapacitantes, erratiques, symétriques ou non, causes de dépression et de dégradation de la qualité de la vie [13]. Une phase matinale de dérouillage d’une demi-heure à une heure est parfois nécessaire avant le démarrage des activités. D’autres signes ont été décrits à La Réunion : agueusie, sensation de vives brûlures de la plante des pieds gênant la marche, alopecie, hyperpigmentation et exacerbation de dermatoses antérieures.

Pendant la convalescence qui peut durer plusieurs semaines, l’asthénie est importante, rythmée par la résurgence d’arthropathies douloureuses et invalidantes. Aucune forme

grave, voire mortelle, d’infection à vCHIK n’avait été observée avec certitude chez l’adulte avant l’épidémie réunionnaise. Par contre, de rares formes neurologiques avaient été observées chez les enfants en Asie [14,15]. Des formes cliniques qui n’avaient jamais été observées, dites émergentes, ont été décrites à La Réunion [16]. En l’absence de données du séquençage complet des différents génomes viraux, on ne peut incriminer ni éliminer une mutation du virus dans la genèse de ces formes émergentes.

Chez l’homme, la charge virale dans le sang peut être très élevée avec 10^{10} copies/ml de sang, notamment chez les patients âgés de plus de 60 ans qui vont présenter par la suite des arthralgies chroniques [17]. Le système immunitaire représenté notamment par les cellules NK (*natural killer*) et les anticorps neutralisants contre les protéines d’enveloppe du vCHIK (E1, E2 et capsid) élimine les virus circulants. Néanmoins, il existe des sanctuaires dans lesquels le virus est à l’abri des anticorps et des cellules immunes dirigées contre lui et où il pourrait se répliquer durablement. Chez l’homme, le vCHIK (ARN et protéines virales) a été retrouvé plus de 18 mois après la primo-infection dans les macrophages synoviaux ainsi que dans les modèles expérimentaux d’infection chez le macaque et la souris C57Bl6 [18,19]. Les fibroblastes du tissu conjonctif sont la principale cible du virus, au contact duquel ils se multiplient fortement. Les macrophages permettent de maintenir une infection latente du vCHIK pendant plusieurs mois, voire des années, et ce, en l’absence d’un contexte pro-inflammatoire. Les mécanismes de cette infection latente seraient dépendants de l’apoptose, avec la propension du virus à se cacher dans des corps apoptotiques qui, selon un scénario de « cheval de Troie », seraient les médiateurs d’une infection de cellules à cellules [20]. Ce mécanisme a été décrit et proposé pour la grande majorité des alphavirus (Semliki, Sindbis, Barmah...) [21]. Les macrophages ainsi infectés de manière latente seraient alors polarisés vers une réaction inflammatoire atypique caractérisée à la fois par l’absence de cytokines telles que TNF- α et interleukine-1 et la présence de facteurs pouvant contribuer à une forte nécrose tissulaire associée à une fibrose et à une angiogenèse localisées [22]. Ces données ne permettent pas encore de comprendre la persistance des manifestations rhumatologiques sévères décrites un à quatre ans après l’épisode infectieux, et qui nécessitent un traitement bénéfique mais néanmoins empirique par le méthotrexate.

Diagnostic spécifique

La nature de l’examen requis dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes : jusqu’au cinquième jour après le début des signes, la RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) permet de poser le diagnostic [23] ; au-delà de cinq jours du début des

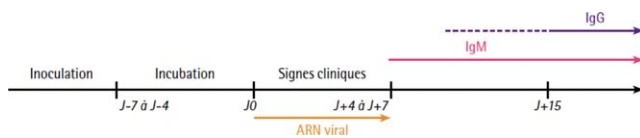


Fig. 1 Séquence d'apparition des marqueurs biologiques dans l'infection à vCHIK (source CIRE-InVS)

signes, la sérologie (IgM) se positive avec toutefois la possibilité de faux-positifs en relation avec les IgM de la dengue par stimulation polyclonale. Les IgM peuvent persister plusieurs mois dans le sérum [22]. Au-delà du dixième jour, la sérologie avec recherche d'IgG spécifiques est possible : ils persistent plusieurs années (Fig. 1).

Diagnostic différentiel

En l'absence de confirmation biologique spécifique, le diagnostic se pose avec de nombreuses autres affections, en sachant qu'en milieu tropical, une co-infection est fréquente : autres fièvres algoéruptives dont les dengues, le paludisme, les hépatites, les méningoencéphalites, le syndrome de Guillain-Barré, les dermatoses bulleuses, les myocardites, les péricardites, la leptospirose...

Traitement curatif et prophylactique

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique. Des essais cliniques menés à La Réunion en fin d'épidémie de 2006 ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la chloroquine [24], alors qu'elle inhibe *in vitro* la réplication virale. En 2011, le traitement reste donc uniquement symptomatique : antalgiques non salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le respect des contre-indications et corticostéroïdes à doses rapidement dégressives dans les formes chroniques invalidantes. Certaines formes rhumatismales chroniques invalidantes répondent au traitement par méthotrexate ou par anti-TNF-alpha [25].

Des essais sont en cours sur des vaccins candidats, notamment sur un vaccin recombinant [26–28]. La prophylaxie repose, au niveau individuel, sur l'utilisation de moyens de protection physiques (vêtements, moustiquaires) et de répulsifs avec des précautions particulières chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 12 ans. Au niveau collectif, la prévention repose sur le contrôle des vecteurs par l'utilisation de produits larvicides et d'adulticides ainsi que sur la gestion des déchets et l'élimination des collections d'eau péricarpiques.

Épidémie de l'océan Indien de 2005–2006

À la suite d'une saison sèche particulièrement longue et chaude en Afrique de l'Est, la côte kenyane a été touchée : île de Lamu et Mombasa avec des taux d'attaques très élevés (75 %) [29], puis les Comores fin 2004 (taux d'attaque : 63 %) [30], l'île Maurice, les Seychelles, Mayotte, La Réunion et Madagascar. Par la suite, les Maldives, l'Inde, le Sri Lanka, la Thaïlande et l'Indonésie ont connu des flambées épidémiques à partir de la souche virale de l'océan Indien.

À La Réunion, les premiers cas d'infection par le vCHIK dans la population générale ont été notifiés à la fin mars 2005. Le premier pic épidémique est survenu lors de la première quinzaine du mois de mai avec 450 cas rapportés. En octobre 2005, l'incidence augmentait de nouveau pour atteindre un pic la semaine du 30 janvier 2006 avec plus de 47 000 cas estimés en une semaine, soit 5,6 % de la population réunionnaise. Au total, le taux d'attaque d'infections symptomatiques avait été estimé à 34 %, soit près de 266 000 personnes atteintes [31]. Le dernier cas autochtone a été détecté en décembre 2006, et l'alerte a été officiellement levée en avril 2007. La Figure 2 montre la courbe épidémique 2005–2006.

L'enquête de séroprévalence, réalisée au décours de l'épidémie sur un échantillon de 2 442 personnes, a révélé la présence d'IgG anti-Chikungunya chez 38,25 % des sujets testés. Ce pourcentage correspondait à une extrapolation

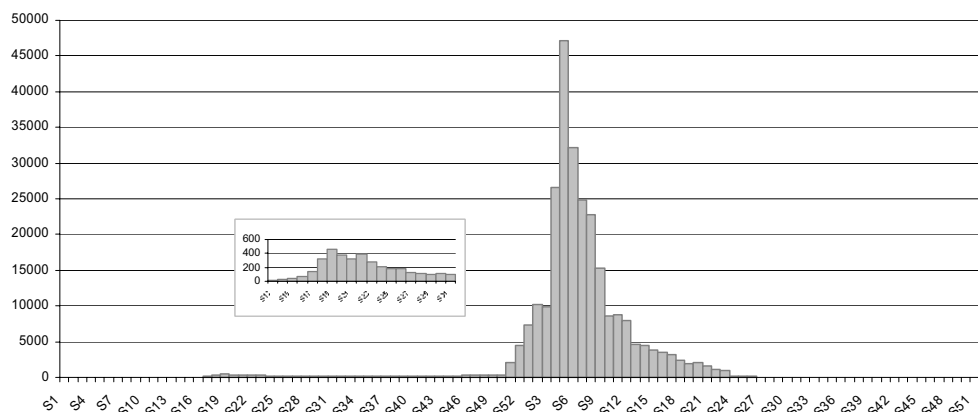


Fig. 2 Courbe épidémique du Chikungunya à La Réunion en 2005–2006 (Source CIRE-InVS)

estimée à 300 000 cas séroprévalents, avec 6 % de cas asymptomatiques et autant de faux-positifs [32].

Le génome du virus isolé à La Réunion est celui d'Afrique de l'Est, centrale et du Sud et contient 14 500 nucléotides. Le séquençage du génome complet d'une souche virale isolée du liquide céphalorachidien (LCR) d'un patient réunionnais atteint de méningoencéphalite en septembre 2005 a mis en évidence plusieurs mutations par substitutions d'acides aminés. Des signatures moléculaires du virus, véritables empreintes génétiques, ont été identifiées au niveau de la protéine d'enveloppe E1 impliquée dans la fixation du virus aux membranes cellulaires du moustique [33]. La position d'une signature moléculaire sur la protéine E1 (« E1226 ») facilite la multiplication virale dans son nouveau vecteur *A. albopictus*, avec passage plus rapide de la barrière intestinale et présence virale dans les glandes salivaires, 48 heures seulement après l'ingestion du virus lors du repas sanguin [34].

Étude des cas d'infection à vCHIK admis en réanimation

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle monocentrique conduite de mai 2005 à mai 2006, au sein du service de réanimation polyvalente du site centre hospitalier Félix-Guyon du CHR de La Réunion, à Saint-Denis. Ce service comprenait à l'époque 16 lits et drainait un bassin de population de 500 000 personnes, soit les cinq sur huit de l'île. Les inclusions ont concerné les patients admis en réanimation au décours d'un tableau clinique évocateur d'infection à vCHIK et nécessitant le support d'au moins une fonction vitale. Un cas était confirmé par la technique de RT-PCR dans le sérum ou le LCR et/ou par sérologie à IgM ou à IgG spécifiques dans le sérum ou le LCR. La sérologie était définie comme positive si les ratios des taux d'IgM et d'IgG entre l'échantillon du patient et un échantillon témoin étaient supérieurs à 3, négative si les ratios étaient inférieurs à 1, douteuse si les ratios étaient compris entre 2 et 3. Les patients dont la sérologie était positive à IgM ou à IgG spécifiques, mais chez qui l'épisode infectieux datait de plus de trois semaines avant l'admission en réanimation, ont été exclus¹.

Pour chaque patient, une recherche d'infection à vCHIK selon la séquence d'apparition des marqueurs biologiques

a été réalisée : soit RT-PCR, soit sérologie dans le plasma et/ou dans le LCR. Ont été colligés les tableaux cliniques, ainsi que les traitements reçus à l'occasion de l'infection à vCHIK (acide acétylsalicylique, paracétamol, AINS, corticothérapie, antibiothérapie et médicaments de la pharmacopée locale).

Les données quantitatives entre les deux sous-groupes de patients décédés et non décédés ont été comparées par des tests de Student. De même, les données quantitatives (âge, durée de séjour et score IGSII) des patients admis pour Chikungunya ont été comparées à celles de tous les autres patients admis en réanimation au cours des cinq premiers mois de 2006.

Résultats

Caractéristiques des séjours

Du 25 mai 2005 au 23 mai 2006, date de sortie du dernier patient admis le 11 mai 2006, 43 patients (dont 38 en 2006) ont été admis en phase virémique ou au décours immédiat d'une infection à vCHIK, soit 86 admissions en réanimation par million d'habitants. Il s'agissait de 18 hommes et de 25 femmes, âgés en moyenne de $62,5 \pm 14,7$ ans (extrêmes : 24 et 88), dont 36 (84 %) étaient porteurs de comorbidités. La durée moyenne de séjour en réanimation était de $9,9 \pm 13$ jours (1 à 63), réalisant un total de 426 jours d'hospitalisation en réanimation. Le taux maximum d'occupation des lits de réanimation par un patient infecté par vCHIK a été de 18 lits par million d'habitants. L'IGSII moyen était de 65 ± 30 ; 37 patients (86 %) ont nécessité une ventilation mécanique pendant une durée moyenne de 8 ± 12 jours (1 à 63). Vingt et un patients sont décédés (49 %).

Durant cette période, 36 646 patients avaient été admis à l'hôpital (versus 33 536 pendant la même période en 2004–2005) dont 704 (1,9 %) dans le service. Au cours des six premiers mois de l'année 2006, le nombre des journées d'hospitalisation du service avait augmenté de 5 %, ainsi que le taux d'occupation des lits (84 % en 2005 versus 88 % en 2006)².

Description des cas

Les modes de présentation clinique ont été des formes neurologiques graves, des atteintes hépatiques graves et des décompensations d'états pathologiques antérieurs. Les caractéristiques et le devenir des patients admis dans le service de réanimation pour infection à vCHIK sont exposés dans le Tableau 1.

¹ Jusqu'à la fin 2005, soit neuf mois après le début de l'épidémie, ces tests spécifiques n'étaient pas pratiqués localement, mais seulement dans les deux centres nationaux de référence (Institut Pasteur de Paris et service de santé des armées de Marseille), qui ont été rapidement débordés par l'afflux de demandes et l'absence de réactifs commerciaux sur le marché. Cette situation a occasionné d'importants retards de diagnostics de plusieurs semaines en 2005.

² Il est à noter que le taux d'occupation administratif des lits qui ne prend pas en compte le dernier jour d'hospitalisation, sauf en cas de décès, minore les capacités réelles d'accueil d'un service d'hospitalisation.

Tableau 1 Caractéristiques et devenir des patients admis en service de réanimation pour infection à vCHIK

Patient	Sexe	Âge (ans)	Motif d'admission	Antécédents	PCR	IgM	Score IGSII	DVM (jours)	Durée séjour (jours)	Décès
Formes neurologiques graves										
1	M	75	Convulsions	Épilepsie, BPCO	LCR		72	63	63	Oui
2	F	65	Méningoencéphalite	HTA, lupus, AVC ischémique, diabète	LCR		57	0	10	Non
3	F	24	Méningoencéphalite	Aucun		LCR	19	8	11	Non
4	F	51	Guillain-Barré	HTA, diabète		LCR	13	12	17	Non
5	F	48	Guillain-Barré	Aucun		Sérum + LCR	16	9	12	Non
6	F	70	Méningoencéphalite	HTA, diabète, insuffisance rénale chronique dialysée	LCR		84	13	15	Non
7	F	68	Méningoencéphalite	Aucun		Sérum	23	0	4	Non
8	M	50	Convulsions	HTA, diabète, éthylysme		Sérum	56	0	1	Non
9	M	77	Méningoencéphalite	Aucun		LCR	38	7	8	Non
Formes hépatiques graves										
10	F	48	Hépatite	HTA, diabète, éthylysme	Sérum		94	2	1	Oui
11	F	58	Hépatite, défaillance multiviscérale	Éthylysme	Sérum		106	2	1	Oui
12	F	43	Hépatite	HTA, diabète, éthylysme, infarctus du myocarde	Sérum		85	5	4	Oui
13	M	45	Hépatite	Aucun	Sérum		31	0	2	Non
14	M	39	Hépatite	Drépanocytose homozygote, éthylysme	Sérum		38	0	14	Non
OAP et cardiopathies										
15	M	62	OAP	Éthylysme	Sérum		49	3	4	Oui
16	F	88	OAP	HTA, diabète	Sérum		67	3	1	Oui
17	F	65	OAP	Aucun	Sérum		90	1	2	Oui
18	F	86	Arrêt cardiaque	HTA, insuffisance coronarienne	Sérum		125	2	1	Oui
19	F	67	OAP	Rétrécissement mitral opéré	Sérum		60	2	2	Non
20	M	55	OAP	HTA, cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire	Sérum		17	12	14	Oui
21	F	49	OAP	HTA, insuffisance rénale chronique dialysée	Sérum		36	0	2	Non
22	M	72	Arrêt cardiaque	HTA, diabète, éthylysme	Sérum		79	3	2	Oui
23	F	70	Arrêt cardiaque	HTA, diabète, insuffisance cardiaque	Sérum		77	1	0	Oui
25	F	67	Arrêt cardiaque	HTA, hypothyroïdie majeure de découverte récente	Sérum		88	6	6	Oui
24	F	80	OAP	HTA, diabète, insuffisance cardiaque	Sérum		85	1	2	Non

Patient	Sexe	Âge (ans)	Motif d'admission	Antécédents	PCR	IgM	Score IGSII	DVM (jours)	Durée séjour (jours)	Décès
Autres formes										
26	M	59	Défaillance multiviscérale	Insuffisance cardiaque, éthylisme	Sérum		82	14	14	Oui
27	M	59	Choc septique, pneumopathie	HTA, éthylisme, spondyloarthropathie évoluée	Sérum		97	3	2	Oui
28	M	57	Défaillance multiviscérale	HTA, obésité morbide, cardiopathie, tabagisme	Sérum		77	18	16	Oui
29	F	62	Choc septique	Aucun	Sérum		97	1	0	Oui
30	F	77	Troubles de conscience	HTA, diabète, myasthénie, insuffisance coronarienne, obésité	Sérum		77	1	3	Oui
31	F	77	Insuffisance respiratoire et rénale	HTA, BPCO	Sérum		65	14	13	Oui
32	F	26	Coma, choc, fièvre	HTA, éthylisme, diabète	Sérum		98	4	3	Oui
33	M	72	Choc septique, pneumopathie	HTA	Sérum		81	6	7	Non
34	F	50	AVC hémorragique, convulsions	HTA, dyslipidémie, obésité	Sérum		26	13	13	Non
35	M	82	Défaillance multiviscérale	HTA, diabète, BPCO, artérite	Sérum		60	11	13	Non
36	M	72	Insuffisance respiratoire	BPCO	Sérum		66	16	22	Non
37	M	71	Convulsions, pneumopathie inhalation	Épilepsie, ACFA, myélome, éthylisme	Sérum		78	38	50	Non
38	F	72	Insuffisance respiratoire	HTA, diabète, ACFA	Sérum		63	7	9	Non
39	M	78	Sepsis, insuffisance rénale aiguë	HTA, bloc auriculoventriculaire	Sérum		95	27	32	Non
40	M	72	Choc septique	HTA, AVC, cardiopathie, maladie de Parkinson	Sérum		37	0	4	Non
41	M	63	Insuffisance respiratoire	BPCO, diabète, insuffisance cardiaque, coronarien, obésité	Sérum		44	2	2	Non
42	F	67	Pneumopathie, SDRA	Multiplés	Sérum		73	23	22	Oui
43	F	48	Défaillance multiviscérale	HTA, diabète	Sérum		94	2	1	Oui

OAP : œdème aigu du poulmon ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; HTA : hypertension artérielle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; AVC : accident vasculaire cérébral ; DVM : durée de ventilation mécanique ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire.

- Formes neurologiques graves
- Méningoencéphalites [35,36]: cinq patients ont présenté des troubles de conscience, des convulsions ou des paralysies. L'atteinte neurologique était précédée de signes cliniques typiques d'infection à vCHIK : fièvre brutale et élevée, arthralgies et éruption cutanée. Les examens morphologiques (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique [IRM] en T1-T2-Flair) étaient normaux ; les électroencéphalogrammes étaient soit normaux, soit microvoltés avec des ondes thêta et delta. Trois patients étaient indemnes de toute pathologie antérieure. Trois patients ont nécessité une ventilation mécanique d'environ dix jours. Ils ont tous présenté une récupération de bonne qualité après quelques semaines d'évolution ;
- polyradiculonévrites (ou syndrome de Guillain-Barré) : ce tableau clinique a concerné deux patientes ayant nécessité le recours à la ventilation mécanique [37]. Une femme de 51 ans a développé, deux semaines après une forme typique d'infection à vCHIK, une diplégie faciale avec tétraparésie ascendante. L'analyse du LCR montrait une hyperprotéinorachie à 1,44 g/l, 1 élément/mm³, une glycorachie à 3,9 mmol/l pour une valeur de la glycémie à 6,7 mmol/l. L'ascension des IgM et des IgG dans le sérum ainsi que la présence d'IgM et d'IgG spécifiques dans le LCR ont confirmé le caractère aigu de l'infection. La recherche d'autres agents (*M. tuberculosis*, autres arboviroses, *Campylobacter jejuni*, virus respiratoire syncytial, VIH, hépatites B et C, syphilis) s'était avérée négative. Les sérologies de *Mycoplasma pneumoniae* et du virus d'Epstein-Barr étaient en faveur d'une infection ancienne. La seconde patiente a présenté une diplégie faciale et une paralysie ascendante. L'analyse du LCR montrait une protéinorachie de 2,03 g/l, 10 éléments/mm³, une glycorachie à 3,9 mmol/l pour une valeur de la glycémie à 6,7 mmol/l. La sérologie (IgM et IgG) était revenue positive dans le sérum et le LCR. La recherche d'autres agents pathogènes était négative. Chez ces deux patientes, l'électromyogramme était caractéristique d'une polyradiculonévrite (lésions de démyélinisation, bloc de conduction). Les récupérations ont été complètes en trois semaines. Les deux patientes ont reçu un traitement par immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse, traitement habituel des polyradiculonévrites, dont l'efficacité n'est pas validée pour les polyradiculonévrites dues aux arboviroses.

- Atteintes hépatiques graves

Cinq patients ont été admis pour défaillance hépatique aiguë grave [38]. La notion d'éthylisme chronique a été retrouvée chez quatre de ces patients. L'ictère était constant, et trois

patientes ont développé un syndrome de défaillance multiviscérale suivi du décès.

La plupart des patients avaient reçu du paracétamol ou du dextropropoxyphène sans précision sur les doses ingérées. Toutefois, les paracétamolémies se situaient en zone thérapeutique. Les anomalies biologiques ont été une cytolysse hépatique avec prédominance des ASAT (268 ± 184 N) sur les ALAT (75 ± 70 N), un taux de prothrombine inférieur à 50 % avec un nadir à 32 ± 15 % et un facteur V à 28 ± 15 %. Les autres causes d'hépatite aiguë avaient été éliminées. Trois biopsies hépatiques (dont deux en post-mortem) ont été réalisées ; deux d'entre elles montraient un aspect d'hépatite aiguë : hépatite nécrosante submassive proche de celles décrites dans les viroses hémorragiques ou nécroses limitées péricentrolobulaires associées à une hépatite modérée à cellules rondes. La présence d'inclusions, en immunohistochimie, dans les cellules de Kupffer et à un moindre degré dans les hépatocytes était observée.

- Décompensation d'états pathologiques antérieurs

Onze patients ont été admis pour cardiopathie décompensée ($n = 7$) ou arrêt cardiaque ($n = 4$) survenu à domicile ou au service des urgences. Dix-huit patients ont été admis pour d'autres décompensations à type d'exacerbation de pathologies antérieures ou pour d'autres motifs (Tableau 1). Chez tous ces patients, les prélèvements bactériologiques pratiqués à l'admission n'ont pas permis de mettre en évidence de co-infections bactériennes pouvant expliquer la gravité des tableaux cliniques. Il est probable que l'hyperthermie qui caractérise l'infection à vCHIK a constitué un facteur aggravant.

Gravité des cas

Sur la même période 2006, bien que plus jeunes de dix ans que les patients admis pour d'autres motifs, l'IGSII moyen des patients admis pour infection à vCHIK était plus élevé : 65 ± 28 versus 52 ± 27 ($p < 0,001$).

La mortalité des cas vCHIK a été de 49 %, soit une létalité deux fois plus importante que la moyenne du service pendant la même période (23 %). Les patients admis pour infection à vCHIK non décédés et décédés ne différaient pas significativement pour l'âge, le sex-ratio, la durée de séjour et de ventilation mécanique. Ils ne différaient très significativement que par leur score IGSII : 50 ± 25 versus 81 ± 22 ($p = 0,0001$).

Réorganisation du service

Le nombre total de lits de réanimation polyvalente à La Réunion était de 35 lits pour 800 000 habitants, soit une

des plus faibles densités françaises. Il n'existait aucun lit de soins continus. Les services de réanimation les plus proches se trouvant en métropole à 11 000 km et une douzaine d'heures d'avion, il n'a pas été possible de transférer des patients hors de l'île. La capacité du service a été temporairement accrue de deux lits lors du pic épidémique.

Compte tenu de la saturation du service aux mois de février et de mars 2006, la moitié des lits étant occupée par des patients atteints d'infection à vCHIK, tous les patients infectés par le vCHIK et porteurs d'au moins une défaillance viscérale n'ont pu pendant cette période être admis en réanimation ni transférés dans les deux autres services de réanimation de l'île qui connaissaient les mêmes difficultés. Leur nombre n'était pas connu. De plus, un fort taux d'absentéisme du personnel soignant (aucun personnel médical n'a été atteint, mais environ 20 % des infirmiers et des aides-soignants l'ont été successivement) n'avait pas permis, malgré quelques renforts métropolitains, d'envisager l'ouverture de lits supplémentaires.

Discussion

Les résultats de cette étude sont comparables à ceux de l'étude menée pendant la même période dans le service de réanimation du groupe hospitalier Sud-Réunion [39] chez 33 patients, âgés en moyenne de 60,9 ans, avec un taux de mortalité de 48,5 %. Des auteurs indiens rapportent également 65 cas graves à Ahmedabad, avec 18 décès et de nombreux cas neurologiques graves à Pune, survenus au cours du dernier trimestre 2006 [40]. Des formes neurologiques et hépatiques ainsi que des décompensations d'états pathologiques antérieurs ont également été rapportées par ces équipes.

Alors que l'infection à vCHIK était réputée bénigne, des formes émergentes graves ont été décrites pour la première fois à La Réunion. L'étude d'Economopoulou et al. [41] rapporte les 610 cas émergents hospitaliers d'adultes, parmi lesquels 222 (36 %) étaient des cas graves (âge médian : 70 ans, sex-ratio : 0,9) avec une mortalité de 11 %, 92 % ayant des antécédents médicaux dont 77 % une maladie nécessitant la prise d'un traitement au long cours et 37 % une consommation excessive d'alcool [41]. Les manifestations (autres que fièvre et arthralgies) les plus souvent observées étaient une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (121 cas, 20 %), un déséquilibre glycémique (134 cas, 21 %), des diarrhées et des vomissements (111 cas, 18 %), une éruption maculeuse (104 cas, 17 %), une pneumopathie interstitielle (102 cas, 17 %), une méningoencéphalite/encéphalite (35 cas, 6 %), une insuffisance hépatique/hépatite aiguë (38 cas, 6 %) et une dermatose bulleuse (17 cas, 3 %). Les cas émergents hospitaliers sont survenus principalement chez les sujets vulnérables (jeunes enfants, personnes âgées et patients porteurs de comorbidités) [41].

Par ailleurs, des infections par transmission materno-natale biologiquement confirmées ont été décrites pour la première fois lors de l'épidémie réunionnaise avec des séquelles neurologiques chez une dizaine de nouveau-nés, saturant les deux services de réanimation néonatale de l'île [42–44]. La transmission materno-fœtale est connue pour la maladie du Nil occidental, l'encéphalite est et nord-américaine et le virus Getah chez les mammifères.

Au total, 254 certificats de décès ont été déposés aux autorités en 2006, sans confirmation biologique dans plus de la moitié des cas (âge moyen : 79 ans [0 à 102], sex-ratio : 1,03). L'imputabilité du Chikungunya dans de nombreux cas de décès de personnes âgées est très discutable, notamment dans les formes non documentées. L'île Maurice et l'Inde ont également rapporté une surmortalité importante et concomitante de l'épidémie de Chikungunya [45–47].

Les défaillances cardiaques notées, outre secondaires à des états pathologiques chroniques, pouvaient être en rapport avec une atteinte myocardique spécifique [48,49]. Quelques observations évoquaient aussi la possibilité d'une atteinte rénale spécifique au sein des multiples autres causes possibles :

- mécanisme fonctionnel : fièvre, déshydratation, troubles digestifs, décompensation d'une insuffisance rénale chronique chez des patients polyvasculaires et prenant de multiples médicaments ;
- mécanisme iatrogène, hémodynamique ou immunoallergique (AINS...) ;
- mécanisme spécifique indirect (rhabdomyolyse et précipitation tubulaire, néphropathie à complexes immuns) ou direct (atteinte tubulo-interstitielle, voire effet cytopathogène direct, même s'il est discuté).

Bien que la littérature fasse état de plusieurs cas anciens d'atteinte neurologique grave chez des enfants asiatiques, responsables d'un décès et de deux séquelles graves, les manifestations neurologiques aussi sévères chez l'adulte n'avaient jamais été décrites au cours de l'infection à vCHIK. Cependant, le neurotropisme d'autres arboviroses a été rapporté, en particulier lors de la dengue, de la maladie du Nil occidental et des maladies équine américaines. La normalité de l'imagerie cérébrale dans les formes sévères de méningoencéphalites, y compris en IRM contraste avec ce qui est observé au cours d'autres atteintes virales, en particulier les infections par l'herpèsvirus ou au cours des encéphalites par transmission materno-natale (lésions cérébrales en IRM de diffusion).

À la différence de la dengue [50,51], les manifestations hépatiques graves n'avaient jamais été décrites au cours de l'infection à vCHIK. La positivité de la RT-PCR chez plusieurs patients suggère des complications hépatiques en phase de virémie. L'hépatotoxicité virale propre est évoquée,

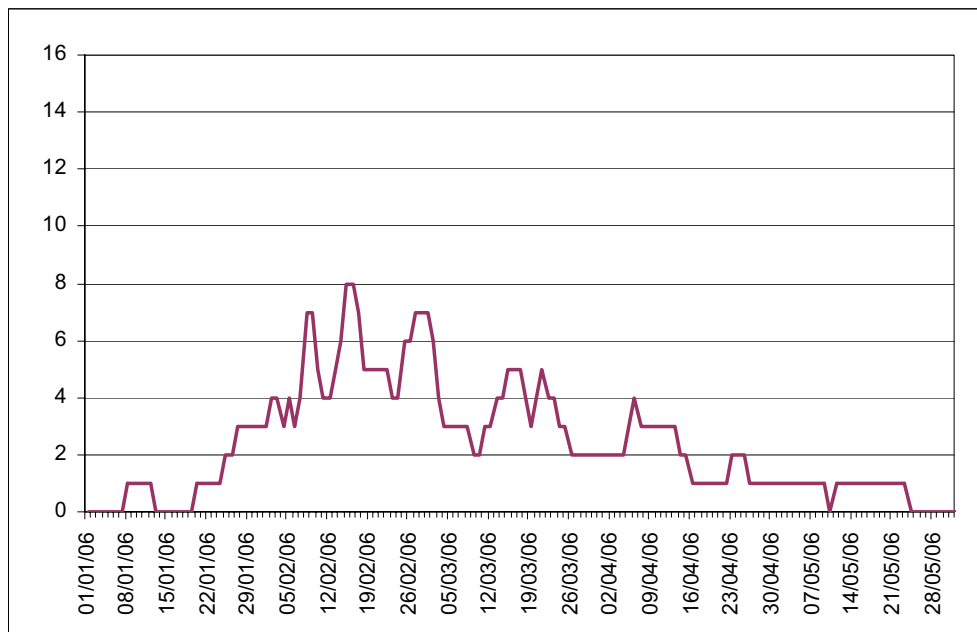


Fig. 3 Nombre de lits de réanimation occupés par des patients atteints d'infection à vCHIK du 1^{er} janvier 2006 au 30 juin 2006

mais il existe des cofacteurs systématiques : alcoolisation et/ou prise de paracétamol, recours à la pharmacopée locale. La genèse de ces hépatites aiguës fulminantes apparaît donc multifactorielle.

La plupart des patients présentaient des comorbidités associées. Dans l'océan Indien, l'espérance de vie des Réunionnais, quoique inférieure de trois années à celle des métropolitains, est le double de celle d'un Mozambicain [52]. Les Réunionnais sont devenus polypathologiques beaucoup plus tôt que les Français métropolitains, conséquence d'une transition épidémiologique rapide depuis la « départementalisation » de l'île en 1946. La prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète et donc des pathologies dégénératives (insuffisance rénale, coronaropathies) sur fond de forte alcoolisation est plus élevée qu'en métropole. La nature de la relation entre ces personnes âgées et fragiles et l'infection à vCHIK reste cependant à préciser. Peuvent être suggérés les facteurs aggravant de la déshydratation majorée par les fortes chaleurs de l'été austral, de la tachycardie induite, la toxicité des substances (AINS, paracétamol, corticostéroïdes...) et de la pharmacopée locale (herbages et décoctions à visée immunostimulante dont *Morinda citrifolia*) [53].

La Réunion est quasiment indemne de pathologies tropicales : une épidémie limitée de dengue avait eu lieu en 2004 (200 cas), et le paludisme y a été éradiqué. Affection cosmopolite, la leptospirose y est 15 fois plus fréquente qu'en métropole, et sa prise en charge nécessite parfois une admission en réanimation [54]. Notre service reçoit également des accès pernecieux palustres évacués des pays avoisinants [55]. Son dimensionnement ne prend donc pas en compte son

environnement tropical. Au plus fort de l'épidémie, huit lits sur 16 étaient occupés par des patients atteints de l'infection à vCHIK (Fig. 3).

Conclusion

Le Chikungunya n'est plus seulement une maladie tropicale depuis qu'il a fait son apparition dans des pays tempérés, au nord de l'Italie en 2007 (200 cas) [56] et dans le sud de la France en 2010 (deux cas) [57]. Il doit donc être connu des réanimateurs des pays tempérés. 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. Comme lors d'autres infections virales, les personnes présentant des affections sous-jacentes ont été particulièrement vulnérables. Une épidémie d'infection virale peut engendrer une désorganisation rapide et durable des soins en milieu hospitalier, et tout particulièrement en milieu de réanimation, d'autant plus que le personnel soignant peut être également touché.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Robinson MC (1955) An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 49:28–32

2. Pialoux G, Gaüzère BA, Jaureguiberry S, et al (2007) Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 7:319–27
3. McIntosh BM, Paterson HE, Donaldson JM, et al (1963) Chikungunya virus: viral susceptibility and transmission studies with some vertebrates and mosquitoes. *S Afr J Med Sci* 28:45–52
4. Griffin DE (2010) Emergence and re-emergence of viral diseases of the central nervous system. *Prog Neurobiol* 91:95–101
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1998) Arboviral infections of the central nervous system. United States, 1996–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:517–22
6. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, et al (2010) Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol* 91:121–9
7. Talarmin F, Staikowsky F, Shoenlaub P, et al (2007) Manifestations cutanéomuqueuses de l'infection par le virus Chikungunya chez l'adulte à La Réunion. *Med Trop* 67:167–73
8. Saly JC (2006) Modifications des taux sanguins de lymphocytes et de plaquettes en phase aiguë d'infection par le virus Chikungunya. *Bull Soc Pathol Exot* 99:138–48
9. Fourie ED, Morrison JG (1979) Rheumatoid arthritic syndrome after Chikungunya fever. *S Afr Med J* 56:130–02
10. Brighton SW, Prozesky OW, De La Harpe AL (1983) Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 63:313–5
11. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al (2009) Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15 months period. *PLoS Neglect Trop Dis* 3:e389
12. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al (2010) 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* 104: 392–9
13. Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, et al (2009) Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009 14:e7800
14. Chastel C (1964) Human infection in Cambodia with Chikungunya or closely related. *Epidemiology. Bull Soc Pathol Exot* 57:64
15. Mazaud R, Salaün JJ, Montabone H, et al (1971) Acute neurologic and sensorial disorders in dengue and Chikungunya fever. *Bull Soc Pathol Exot* 64:22–30
16. (2007) Numéro spécial sur les 130 communications présentées lors du colloque sur le Chikungunya et autres arboviroses en milieu tropical, 3–4 décembre 2007, Réunion. *Bull Soc Pathol Exot* 100:315–69
17. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, et al (2010) Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 184:5914–27
18. Labadie K, Larcher T, Joubert C, et al (2010) Chikungunya disease in non-human primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 3:894–906
19. Morrison TE, Oko L, Montgomery SA, et al (2011) A mouse model of Chikungunya virus-induced musculoskeletal inflammatory disease evidence of arthritis, tenosynovitis, myositis, and persistence. *Am J Pathol* 178:32–40
20. Krejbich-Trotot P, Denizot M, Hoarau JJ, et al (2011) Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses. *FASEB J* 25:314–25
21. Suhrbier A, La Linn M (2004) Clinical and pathologic aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses. *Curr Opin Rheumatol* 16:374–9
22. Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, et al (2009) Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microbes Infect* 11:1206–18
23. Pastorino B, Bessaud M, Grandadam M, et al (2005) Development of a TaqMan[®] RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. *J Virol Methods* 124:65–71
24. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, et al (2008) On Chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis* 8:837–9
25. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, et al (2008) Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum* 58:2921–2
26. Akahata W, Yang ZY, Andersen H, et al (2010) A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection. *Nat Med* 16:334–8
27. Wang E, Volkova E, Adams AP, et al (2008) Chimeric alphavirus vaccine candidates for Chikungunya. *Vaccine* 26:5030–9
28. Muthumani K, Lankaraman KM, Laddy DJ, et al (2008) Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against Chikungunya virus. *Vaccine* 26:5128–34
29. Chretien JP, Anyamba A, Bedno SA, et al (2007) Drought-associated Chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg* 76:405–7
30. Serگون K, Yahaya AA, Brown J, et al (2007) Seroprevalence of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros. *Am J Trop Med Hyg* 76:1189–93
31. Renault P, Solet JL, Sissoko D, et al (2007) A major epidemic of Chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006. *Am J Trop Med Hyg* 77:727–31
32. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, et al (2008) Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis* 8:99
33. Schuffenecker I, Iteman I, Michault A, et al (2006) Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 3:e263
34. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, et al (2007) Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Réunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS ONE* 2:e1168
35. Martinet O, Tournebize P, Gaüzère BA, et al (2006) 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* 99:144
36. Tournebize P, Charlin C, Lagrange M (2009) Neurological manifestations in Chikungunya: about 23 cases collected in Reunion Island. *Rev Neurol* 165:48–51
37. Lebrun G, Chadda K, Reboux AH, et al (2009) Guillain-Barré syndrome after Chikungunya infection. *Emerg Infect Dis* 15:495–6
38. Garnier PP, Blanchet E, Kwiatek S, et al (2006) 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* 99:143
39. Lemant J, Boisson V, Winer A, et al (2008) Serious acute Chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005–2006. *Crit Care Med* 36:2536–41
40. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, et al (2009) Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol* 46:145–9
41. Economopoulou A, Dominguez M, Helyncck B, et al (2008) Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 137:534–541
42. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, et al (2010) Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* 16:418–25

43. Gérardin P, Barau G, Michault A, et al (2008) Multidisciplinary prospective study of mother-to-child Chikungunya virus infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med* 5:e60
44. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, et al (2007) Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 26:811–5
45. Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, et al (2008) Chikungunya Fever, Mauritius 2006. *Emerg Infect Dis* 14:337–8
46. Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay, et al (2008) Increased mortality rate associated with Chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* 14:412–5
47. Rampal, Sharda M, Meena H (2007) Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India* 55:765–9
48. Simon F, Paule P, Oliver M (2008) Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med Hyg* 78:212–3
49. Mirabel M, Vignaux O, Lebon P (2007) Acute myocarditis due to Chikungunya virus assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol* 121:e7–e8
50. De Souza LJ, et al (2004) Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis* 8:156–63
51. Poovorawan Y, Hotalug Y, Chongsriwat V, et al (2006) Dengue virus infection: a major cause of hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr* 26:17–23
52. Catteau C, Sissoko D., Gaüzère BA, et al (2005) Situation et enjeux sanitaires à l'île de La Réunion en 2005. *Med Trop* 65:515–24
53. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, et al (2003) High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 138:852–8
54. Vandroux D, Leaute B, Hoarau N, et al (2010) High frequency oscillation ventilation and extracorporeal membrane oxygenation during pernicious malaria. *Med Mal Infect* (In press)
55. Vandroux D, Bouchet B, Bossard G, et al (2010) Adult respiratory distress syndrome occurring during leptospirosis. *Presse Med* 39:1333–6
56. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al (2007) Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 370:1840–6
57. http://www.invs.sante.fr/presse/2010/le_point_sur/point_chik_270_910/index.htm INVS chik France 2010