

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

Médecine et maladies infectieuses ■■ (2006) ■■■

**Médecine et
maladies infectieuses**<http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL/>

Revue générale

Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie

Chikungunya virus infection: review through an epidemic

G. Pialoux ^{a,*}, B.-A. Gaüzère ^b, M. Strobel ^c^a Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon, APHP, 4, rue de La Chine, 75970 Paris cedex 20, France^b CHD de Saint-Denis, La Réunion, France^c Institut de médecine tropicale (IFMT), Vientiane, Laos

Résumé

Le virus Chikungunya est un arbovirus du genre alphavirus, isolé pour la première fois en 1953 et transmis par des moustiques *Aedes*, responsable d'une maladie aiguë spécifiquement tropicale, peu commune, peu répandue et de ce fait peu documentée. Elle est caractérisée par une fièvre, une éruption et des arthralgies invalidantes. Une épidémie sans précédent de Chikungunya est en cours sur l'Île de La Réunion, qui compte 775 000 habitants et au 20 avril 2006, plus de 244 000 cas dont 205 décès, directs ou indirects, ont été rapportés. *Aedes albopictus*, présent sur l'île de longue date, en est le vecteur présumé. Il a déjà été identifié comme vecteur responsable des épidémies de dengue de type 2 en 1977–1978 (200 000 cas) et de dengue de type 1 en 2004 (300 cas). Après l'apparition de l'épidémie dans l'Île de la Grande Comore, les premiers cas ont été rapportés dans l'île de La Réunion en mars 2005. L'épidémie a surpris par son émergence inattendue, sa magnitude, et la survenue de formes cliniques rarement ou jamais décrites auparavant : des formes graves, des atteintes neurologiques centrales, des cytolyses hépatiques, des lymphopénies profondes, des manifestations dermatologiques graves, des décès et des infections néonatales. Il s'agit de la première intrusion du virus CHK dans l'île qui jouit d'un climat sub-tropical, mais aussi d'un environnement sanitaire et de développement de type occidental et dont la population s'avérait non immune. C'est la première fois qu'une épidémie de chikungunya est décrite dans cette région du monde.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The Chikungunya virus is an alpha arbovirus, first identified in 1953, transmitted by *Aedes*, mosquitoes, responsible for a little documented uncommon acute specifically tropical disease. Its main symptoms are fever, a rash, and debilitating arthralgia. An unprecedented Chikungunya epidemic is ongoing on the Reunion Island (775,000 inhabitants) with over 244,000 reported and 205 deaths (directly or indirectly linked) as of April 20 2006. *Aedes albopictus*, long present on the island, is the assumed vector. It had already been identified as the vector for type 2 Dengue fever in 1997–1978 (200,000 cases) for type 1 Dengue fever in 2004 (300 cases). After the Grande Comore Island epidemic, the first cases were reported in the Reunion Island in March 2005. The epidemic was a surprise because of its unexpected emergence, its magnitude, and clinical cases rarely or never described before: severe forms, central neurological involvement, hepatic cytolysis, severe lymphopenia, severe dermatological involvement, deaths, and neonatal infections. This is the first manifestation of the intrusion CHK virus on the island, which benefits from a sub-tropical climate, but also of an occidental healthcare environment, with a non-immune population. This is also the first time that a Chikungunya epidemic is described in this part of the world.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Arbovirose ; Alphavirus ; Chikungunya ; *Aedes* ; La Réunion**Keywords** : Arbovirosis; Alphavirus; Chikungunya; *Aedes*; Reunion Island

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gilles.pialoux@tnn.aphp.fr (G. Pialoux).

1. Introduction

Le virus Chikungunya (CHK) est un arbovirus du genre alphavirus, transmis par des moustiques *Aedes*, et responsable d'une maladie aiguë caractérisée par une fièvre, une éruption et des arthralgies invalidantes. Ces dernières font la particularité de l'infection à CHK, et la distinguent, notamment, de la dengue, avec laquelle elle est souvent confondue en raison de similitudes cliniques, de distribution géographique et de vecteurs [1–4].

Le terme « Chikungunya » qui désigne indistinctement le virus et la maladie, fait référence à ces arthralgies particulières : il signifie en effet « marcher courbé » en Swahili [5].

Il s'agit d'une maladie spécifiquement tropicale, peu commune, peu répandue et de ce fait peu documentée [1,2,5]. Elle n'est rapportée qu'exceptionnellement chez les voyageurs [6] ou les militaires [4].

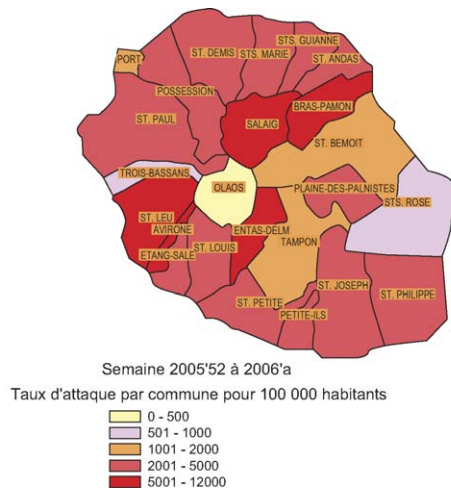
Le virus a été isolé pour la première fois en 1953 dans l'actuelle Tanzanie, [7]. L'infection à CHK a ensuite été signalée régulièrement dans toute l'Afrique (ouest, sud, et est), et à partir des années 1960 de façon assez large en Asie [1,8].

Le vecteur n'est pas spécifique, il appartient majoritairement au genre *Aedes*.

Le CHK est actuellement à l'origine d'une épidémie sans précédent sur l'Île de La Réunion, dans l'océan Indien, qui compte 775 000 habitants. C'est *Aedes albopictus*, présent sur l'Île de La Réunion de longue date, qui y en est le vecteur présumé et qui a déjà été identifié comme vecteur responsable des épidémies de dengue de type 2 en 1977–1978 (200 000 cas) et de dengue de type 1 en 2004 (300 cas). Après l'apparition de l'épidémie dans l'Île de la Grande Comore, les premiers cas ont été rapportés dans l'île de La Réunion en mars 2005 ; un an plus tard, ce sont plus de 244 000 personnes, soit environ un tiers de la population qui ont présenté une maladie sympto-

matique selon les estimations de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) [5,9–11] (Figs. 1,2 et Tableaux 1 et 2).

L'épidémie de La Réunion a surpris par son émergence inattendue, sa magnitude, et par la survenue de formes cliniques



* Les taux d'attaque cumulés correspondent au nombre de signalements effectués par l'ensemble des médecins, dont ceux du réseau sentinelle, par commune, de puis la fin décembre 2005 : ils sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes

Fig. 2. Taux d'attaques cumulés (source www.chikungunya.net).
Fig. 2. Cumulative rate of cases (source www.chikungunya.net).

Tableau 1

Estimation du nombre de cas La Réunion au 30 mars 2006
Estimation of the number of cases in La Réunion on March 30, 2006

Nombre de cas estimés depuis l'émergence du chikungunya à La Réunion en mars 2005	230 000
Nombre de cas estimés pour la semaine du 20 au 26 mars 2006	6000
Certificats de décès mentionnant le chikungunya parvenus à la DRASS au 26 mars 2006	174

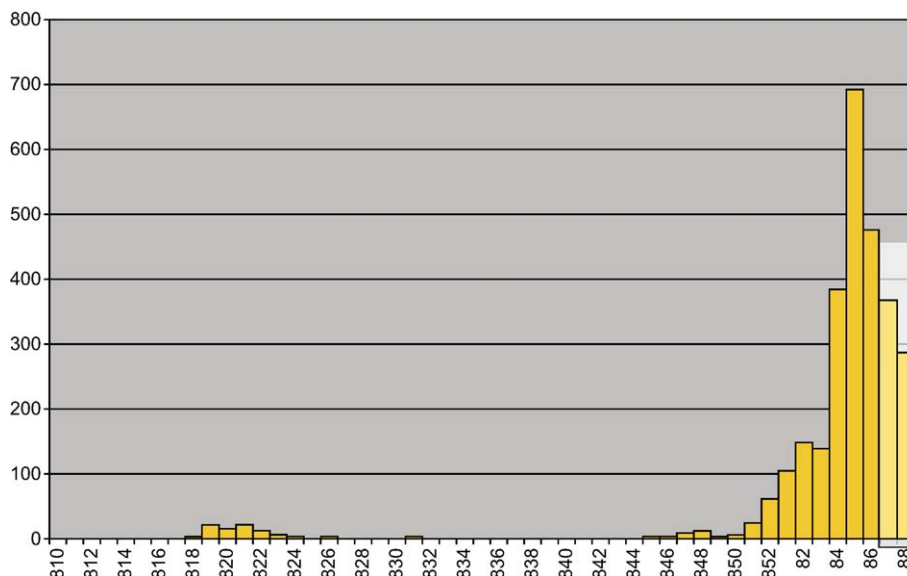


Fig. 1. Nombre hebdomadaire de notifications de cas cliniques de Chikungunya à La Réunion par date de débuts des symptômes 2005–2006. (source *BEH*).
Fig. 1. Weekly number of reported Chikungunya clinical cases, in the Reunion Island, date of symptoms onset 2005–2006.

Tableau 2
Épidémies de Chikungunya sud-ouest de l'océan Indien. (source INVS 3 avril 2006)

Pays	Nbre de cas déclarés
La Réunion	230 000
Seychelles	8818 ^a
Comores	ND
Madagascar	2 (Toamasina)
Île Maurice	6000 ^a
Mayotte	4308

^a Source OMS.

rarement ou jamais décrites auparavant, notamment des formes sévères, des formes avec atteinte neurologique centrale, cytolyses hépatiques, lymphopénie profonde, des formes dermatologiques graves, des formes mortelles, ainsi que des formes néonatales. Il s'agit de la première intrusion du virus CHK dans l'île, laquelle jouit d'un climat sub-tropical, mais aussi d'un environnement sanitaire et de développement de type occidental [9,12,11]. En février 2006 un plan de lutte nationale a été mis en place dans l'île.

2. Épidémiologie et histoire naturelle de la maladie

2.1. Le virus

Le virus CHK est un arbovirus classé dans le genre Alphavirus, famille des Togaviridae (Tableau 3) ; c'est un virus à ARN linéaire, monocaténaire, d'un diamètre de 60–70 nanomètres, possédant une enveloppe (« toga » : la toge). Il est sensible à la dessiccation, et inactivé par la chaleur, sèche ou humide, supérieure à 58 °C [1,2,13,14]. Les études phylogénétiques des différentes souches de CHK entretenues en laboratoire ont suggéré une origine africaine du virus, et ont identifié deux sous-groupes ou lignages différents au plan génotypique et antigénique : lignage ouest africain d'une part, et lignage est africain-asiatique d'autre part [8,15]. L'importance épidémiologique ou clinique de cette distinction n'est pas établie.

Rappelons qu'on connaît plus de 500 arbovirus regroupés en cinq familles dont une centaine ont un impact en santé hu-

Tableau 3
Principales Arboviroses répertoriées (liste non exhaustive)
Classification of Arboviroses (non-hexhaustive list)

Famille	Genre
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i> (28 virus) : virus <i>Chikungunya</i> , <i>O'Nyong Nyong</i> , <i>Ross River</i> , <i>Sindbis</i> , <i>Mayaro</i>
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i> (68 virus) : virus de la fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise, le virus <i>West nile</i> , les virus des encéphalites à tiques...
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i> (138 virus) <i>Phlébovirus</i> (43 virus) : virus de la Fièvre de la Vallée du Rift... <i>Nairovirus</i> (24 virus) fièvre hémorragique de Crimée-Congo + 41 virus non classés
<i>Reoviridae</i>	<i>Orbivirus</i> (69 virus) <i>Coltivirus</i> (deux virus) etc.
<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Vesiculovirus</i> (18 virus) <i>Lyssavirus</i> (16 virus) etc.

maine. Leur distribution géographique est globalement très large, bien que certains d'entre eux soient si localisés qu'on les a baptisés du nom de leur résidence (*Ross River* ou *Barmah forest* par exemple). Ils sont maintenus dans la nature en cycles sauvages (en forêt) faisant intervenir des primates ou d'autres vertébrés réservoirs, et des *Aedes selvaticus* [1,16].

Le groupe des Alphavirus comprend 28 virus, dont six virus provoquent des atteintes articulaires chez l'homme ; il s'agit respectivement des virus Chikungunya, O'Nyong Nyong (en Afrique de l'Est), Ross River et Barmah forest (tous deux en Australie–Pacifique), Sindbis (cosmopolite), et Mayaro (en Amérique du Sud, dont la Guyane [14,17]. Entre ces alphavirus, il existe certains déterminants antigéniques communs [1, 15].

2.2. Les Vecteurs

Ils appartiennent principalement au genre *Aedes aegypti*, et *A. albopictus*, en Asie et dans l'Océan Indien — et à une variété plus grande d'*Aedes* en Afrique (*Aedes africanus*, *Aedes fuscifer*, et d'autres). Sur ce dernier continent, *Culex* et *Anophèles* ont été exceptionnellement incriminés [2,1]. À La Réunion, c'est *A. albopictus* qui semble être en cause [10,18].

A. albopictus est un « élégant » moustique baptisé « moustique tigré d'Asie » à cause de ses pattes rayées et de son corps ponctué de taches blanches (« *albopictus* »). Il est surtout un moustique d'une grande adaptabilité, résistance et résilience tout particulièrement en milieu urbain. Grâce à ses œufs très résistants, il peut se maintenir dans la nature tout au long de la saison sèche, larves et adultes étant capables d'éclore à la saison des pluies suivante ; ils peuvent aussi voyager à distance sur des supports inertes contenant de l'eau. Originaire d'Asie, et initialement selvatique, *A. albopictus* s'est remarquablement adapté à l'homme et urbanisé, mais sans exclusive, et s'est aussi dispersé sur tous les continents, atteignant l'Amérique du Nord en 1985, où il est devenu un vecteur du virus *West nile*. Cette plasticité lui a permis en maints endroits, notamment en Chine, aux Seychelles, à Hawaï, de supplanter *A. aegypti*, beaucoup plus fragile, et de devenir un vecteur secondaire mais important de la dengue, et d'une vingtaine d'autres arboviroses [1,19,20]. *A. albopictus* supportant des températures assez basses, des craintes existent quant à une possible extension de la dengue à l'Italie par exemple ou au sud des États-Unis où il est massivement présent. Il semble que la majorité des nouvelles introductions d'*A. albopictus* dans des zones antérieurement exemptes, aient été dues à des œufs végétatifs contenus dans des stocks de bois et surtout de pneus exportés d'Asie vers tous les pays du monde [19]. *A. albopictus* est donc à la fois rural et urbain, zoophile et anthropophile, établissant ses gîtes aussi bien dans la nature que dans les habitations et leur pourtour immédiat (anthropophile et exophile). Il préfère toutefois l'extérieur à l'intérieur). Ce moustique a une durée de vie longue (quatre à huit semaines), un rayon de vol limité (400–600 mètres), et des mœurs agressives, silencieuses et diurnes ; c'est-à-dire qu'il pique de façon indolore, non pas la nuit, mais en début et en fin de journée, ce qui rend la prévention par moustiquaires peu opérante. À noter

que la plupart des documents d'information ciblés sur la transmission par les anophèles ne sont pas totalement applicables à la prévention contre *Aedes*. Une transmission verticale du virus (de la femelle adulte à ses œufs), par analogie avec ce qui est établi pour la dengue et d'autres arboviroses, est présumée mais non établie [20].

Les femelles pondent leurs œufs dans toutes les collections d'eau douce peu chargées en matières organiques et peu agitées. Dans ou autour des maisons, les œufs et larves se retrouvent dans les gîtes artificiels de tous genres : plantes et arbres d'ornement des jardins créoles, vases, citernes, pots de fleurs, soucoupes, gouttières et bassins mal entretenus, mais aussi noix de coco, vieux pneus, récipients et déchets plastiques, carcasses de voitures, et encombrants divers exposés à la pluie. Les gîtes péridomestiques représenteraient 80 % des gîtes à La Réunion mais on retrouve aussi les œufs et larves de *A. albopictus* dans des gîtes naturels : ravines, trous de rochers, trous et souches d'arbres, bambous de clôtures, axillaires des feuillages, qui sont bien plus difficiles à atteindre.

Tous ces caractères expliquent les difficultés considérables que rencontre l'homme à se protéger d'*A. albopictus* ou à le contrôler dans un écosystème modifié par l'homme (travaux d'aménagements, d'irrigation et production importante de déchets) [20].

A. albopictus est présent de longue date dans l'aire de l'océan Indien [20,5]. Il l'est par exemple sur toute la région littorale de La Réunion, en milieu urbain comme en zone inhabitée. On le retrouve jusqu'à une altitude de 1200 m. Il a été impliqué dans les épidémies de dengue ayant frappé l'île en 1977–1978 et en 2004 [18].

2.3. Les réservoirs

En période épidémique, c'est l'homme qui sert de réservoir de virus CHK. Celui-ci ne fait pas de distinction d'âge, genre ou classe sociale. Hors période d'épidémie humaine, ce sont essentiellement des singes, mais également des rongeurs, oiseaux, et autres vertébrés mal identifiés qui constituent le réservoir, en un cycle sauvage moustique–animal–moustique [2, 1]. Des épizooties se produisent chez les singes, lorsqu'une majorité d'animaux ne sont pas ou plus immunisés. Ces derniers développent une forte virémie mais pas de maladie clinique apparente, du moins les singes verts, chimpanzés, et macaques d'Asie [21,22].

2.4. La géographie de CHK

La présence du virus, avec ou sans épidémies, est attestée dans les zones et les pays suivants (liste non exhaustive) : Afrique de l'Est (Tanzanie, Burundi, Congo) ; Afrique de l'Ouest (Sénégal, Ghana, Nigeria, Burkina Faso, Guinée...) ; Afrique australe (Afrique du Sud, Zimbabwe, Namibie, Botswana, Malawi, Mozambique) ; sous-continent indien (Inde, Sri Lanka) ; Asie du Sud-Est et Pacifique (Birmanie, Thaïlande, Vietnam, Malaisie, Philippines, Indonésie, Papouasie) ; et depuis 2005 océan Indien (Réunion, Comores, Madagascar, Maurice, Seychelles). Ni l'Europe, ni l'Amérique n'ont été concer-

nées à ce jour par le CHK. Quelques personnes ayant voyagé à La Réunion ont développé la maladie après leur arrivée aux Antilles françaises et en Guyanne où *A. aegypti* est présent, plaçant dès lors les Antilles, les Caraïbes et les Amériques en situation de risque [11].

Pour la France, il existe d'importants flux migratoires entre l'océan Indien et la métropole où *A. albopictus* est présent dans certaines régions, notamment dans l'arrière-pays niçois. Il existe donc un risque théorique d'implantation de CHK sur le territoire métropolitain à condition qu'un cycle de transmission autochtone puisse s'établir et s'y maintenir. Ce risque est jugé faible en (mars 2006), compte tenu des conditions climatiques ambiantes, et de l'absence de tout précédent d'implantation de CHK en milieu tempéré. Le même débat a cours pour l'importation et l'implantation de la dengue.

2.5. Les épidémies

Comme pour toutes les arboviroses, la transmission et les poussées épidémiques démarrent pendant la saison des pluies et sont corrélées à la densité vectorielle, elle-même dépendante de l'intensité des précipitations [2,1].

Le nombre limité de données disponibles suggère que le virus CHK sévit sous deux formes : endémique et épidémique [2,8]. De façon schématique, la forme endémique serait africaine et rurale, caractérisée par une grande variété d'espèces vectorielles et réservoirs, une forte et durable transmission à des populations largement immunes, et la survenue de cas sporadiques ou de petites épidémies rurales [23–26]. Dans cette configuration épidémiologique, il n'est pas rare que la maladie passe totalement inaperçue, parce qu'elle est non ou peu symptomatique, ou non diagnostiquée, et qu'elle soit alors découverte de façon fortuite à l'occasion d'enquêtes sérologiques à propos d'une autre arbovirose [26]. À l'inverse, la forme épidémique, serait plutôt asiatique et urbaine, transmise par deux vecteurs (*A. aegypti* et *A. albopictus*) à des populations à faible niveau d'immunité ; elle serait dès lors caractérisée par des épidémies soudaines et massives, avec des taux d'attaque élevés (37 % en Inde) [27]. Dans ce modèle, les épidémies fléchissent puis s'arrêtent progressivement à mesure que la population s'immunise, ce qui implique une certaine durée pouvant dépasser un an [28]. Ces épidémies sont séparées par de longs intervalles de temps.

Ce second scénario, qui semble être celui qui se déroule actuellement à La Réunion, a été documenté précédemment en Asie [2,29,30]. Des épidémies sont survenues dans les années 1960, en plusieurs foyers distincts urbains et ruraux, suivies d'une accalmie de 20–30 ans et une réémergence dans les années 1990 en Thaïlande [31,32], et non ; en Indonésie et Philippines [28,33,34], ou en Inde [35,27,36,37]. Bangkok, Jakarta, Rangoon, Calcutta ont été touchées massivement dans les années 1960, avec des séroprévalences atteignant 60 à 74 % chez l'adulte [38,33,37]. Un haut niveau de développement économique ne met pas à l'abri des maladies vectorielles comme la dengue ou le CHK, ou au contraire peut favoriser leur survenue par des modifications profondes de l'écosystème et de l'urbanisation. La Malaisie, pays riche et bien structuré

qui n'avait jamais connu d'épidémie, a été atteinte par le CHK en 1998. *A. aegypti* étant présent sur place, le virus a probablement été introduit par des travailleurs migrants [39]. Mentionnons encore que les mêmes vecteurs étant susceptibles de transmettre plusieurs arboviroses, des épidémies doubles ont été décrites telles que fièvre jaune + CHK [26], ou dengue + CHK [37].

Des épidémies de CHK auraient pu survenir antérieurement à la découverte du virus ; des descriptions de fièvres épidémiques avec arthralgies significatives le laissent supposer [29]. Elles auraient été confondues avec la dengue, ou d'autres arboviroses (virus Sinbis), toutes ces arboviroses ayant une expression clinique voisine qualifiée de « syndrome dengue » ou « dengue-like » [1,40].

3. Histoire actuelle de l'épidémie à La Réunion

Dans l'océan Indien, l'épidémie a d'abord touché les Comores (1300 cas rapportés à l'OMS entre fin 2004 et mars 2005) et Mayotte, puis l'île Maurice et les Seychelles (respectivement 2500 et 4500 cas déclarés à la date de mars 2006). L'Inde a également été touchée entre le 1^{er} décembre 2005 et le 17 février 2006, 5671 cas d'arthralgies fébriles ayant été rapportés dans l'état d'Andhra Pradesh (76 millions d'habitants) dont 139 confirmés biologiquement : et plus de 75 000 cas dans la région de Bangalore (avril 2006). La Réunion a été touchée en mars-avril 2005, le virus CHK atteignant ainsi pour la première fois un territoire français [11,10,41,12]. En date du 15 avril 2005, on y a dénombré environ 244 000 cas ; et de façon inédite, 205 décès directs ou indirects chez des sujets ayant une infection confirmée à CHK. Le pic de l'épidémie a été atteint avec 46 000 nouveaux cas au cours de la semaine 6 (mi-février) de 2006, date après laquelle l'épidémie semble en voie de régression. Les femmes (68 %) ont été plus touchées que les hommes, et les adultes plus que les enfants (74 % des cas ayant plus de 30 ans) dans quasi toutes les communes de l'Île. L'Île de La Réunion a antérieurement été touchée par d'autres arboviroses, essentiellement la dengue, transmise également par *A. albopictus*. C'est du 14 avril 2005 que date le premier signalement officiel de cas groupés de fièvre avec arthralgies. Le 15 avril, les autorités sanitaires mettaient en place un dispositif de vigilance, calqué sur le modèle de la lutte contre la dengue utilisé aux Antilles, proposant un signalement actif fondé sur une définition clinique précise des cas, informant les médecins, les laboratoires, les médecins sentinelles, et l'Observatoire régional de la santé de La Réunion, et faisant intervenir les équipes de démoustication dans l'entourage spatial des cas (9).

4. Manifestations cliniques

4.1. Forme classique

Les symptômes cliniques (Fig. 4) sont précédés d'une incubation silencieuse moyenne de quatre à sept jours [extrêmes 1–12 jours]. Le début est brutal (Tableau 4) associant une fièvre élevée, des céphalées, des dorsalgies, des myalgies et des ar-

Tableau 4

Fréquence des signes cliniques lors d'épidémies Malaisie en 1998. (Lam SK et al. 2001) versus la Réunion

Frequency of clinical signs during the Malaysian epidemic in 1998. (Lam SK et al. 2001) versus la Réunion

	Malaisie 1998 (%)	Réunion 2005–2006 (%)
Éruption	50	39
Myalgies	50	60
Céphalées/rachialgies	50/50	70/ND
Arthralgies (tous types)	78	100
Grosses articulations	18	ND
Fièvre	100	100

thralgies ; ces dernières peuvent être intenses, touchant principalement les extrémités (chevilles, poignets, phalanges mais également les grosses articulations). Des signes cutanés sont rencontrés dans environ 33–50 % des cas :

- œdème facial ;
- éruption cutanée maculopapuleuse et prurigineuse prédominant sur le thorax, ou chez l'enfant une éruption bulleuse avec importants décollements cutanés ;
- hémorragies minimes (purpura et gingivorragies) surtout chez l'enfant [42,43].

La fréquence des signes et symptômes cliniques observés au cours de l'épidémie de La Réunion et de l'épidémie survenue en 1998 en Malaisie est donnée dans le Tableau 4 [11,39].

L'évolution générale est le plus souvent bénigne en moins de dix jours, atteintes articulaires mis à part [42,17,10] qui peuvent persister plusieurs mois au cours de l'épidémie actuelle de La Réunion avec un caractère erratique, invalidant.

4.2. Le cas particulier des arthralgies et arthrites

Celles-ci n'ont fait l'objet que de descriptions peu nombreuses et peu précises. En particulier entre arthralgies simples ou arthromyalgies d'une part, et arthrites vraies d'autre part, la distinction n'apparaît pas clairement, pas davantage que le mécanisme de ces atteintes ou la présence du virus dans le liquide ou le tissu synovial [17,42–44]. Les enfants sont généralement indemnes d'atteintes articulaires. Les mécanismes des récurrences ne sont pas connus. Toutefois, l'observation en métropole de récurrences hivernales chez des patients atteints de chikungunya après un séjour dans l'océan Indien n'est pas en faveur d'une réinfection virale à virus chikungunya.

Par ailleurs, les données concernant les arthrites causées par des alphavirus voisins, et notamment par le Ross River virus, sont plus précises [17,45,30,46,40]. Elles ont été décrites dans les années 1930–1950 en Australie sous le nom de « epidemic polyarthrititis » [45,30]. L'atteinte articulaire y survient chez 90 % des sujets infectés, après un bref épisode de fièvre éruptive, et est constituée d'une polyarthrite vraie ayant les caractères suivants : début aigu, intensité variable, atteinte non destructrice (radiographie), symétrique, touchant avec une fréquence particulière les poignets, épanchements et ténosynovites, liquide synovial inflammatoire (> 1000 éléments/mm³, en majorité lymphocytes), bonne sensibilité aux AINS, gêne

fonctionnelle invalidante persistante pendant plusieurs mois ou années, et pronostic final favorable [17].

Pour CHK et O'nyong nyong confirmés par sérologie, les arthralgies–arthrites auraient une prévalence de 73 à 80 % [43, 44], et persisteraient respectivement à quatre mois chez 33 % [44], à 20 mois chez 15 % [43] et à trois–cinq ans chez 10 % des patients [42]. Les radiographies réalisées seraient normales, et les paramètres biologiques inflammatoires peu élevés [43, 44].

Le diagnostic différentiel des formes classiques comprend, outre la dengue mentionnée à plusieurs reprises, les autres alphavirus sus-mentionnés qui ne sont à considérer qu'en fonction du contexte géographique et épidémiologique. Devant un cas isolé en revanche — par exemple en début d'épidémie, ou face à un cas importé — il faut considérer d'autres maladies tropicales fébriles et algiques notamment la leptospirose, les rickettsioses, la fièvre typhoïde, le paludisme, ou d'autres viroses cosmopolites telles que rubéole, primo-infection à CMV, à Parvo B19, et mononucléose infectieuse [47]. En milieu tropical, plusieurs infections peuvent coexister dans une même région. Ainsi, la ville de Taomasina (ex Tamatave), sur la Côte Est de Madagascar est depuis le début 2006, le siège de trois épidémies concomitantes : paludisme à *P. falciparum*, dengue de type 1 et CHK.

4.3. Formes rares et graves du CHK de l'adulte observées à La Réunion

D'après la littérature, l'infection à CHK ne met pas en jeu le pronostic vital ; ainsi en Asie, d'où proviennent à majorité des informations cliniques disponibles, aucun décès ni aucune forme clinique grave particulière n'avaient été rapportées [2, 31].

Pourtant, lors de l'épidémie réunionnaise actuelle, et chez les sujets avec infection à CHK biologiquement confirmée, l'InVS à la date du 14 mars 2006, a comptabilisé 96 cas âgés de plus de 28 jours (sept patients de 28 jours à 15 ans, 79 patients âgés de plus de 15 ans, sex-ratio M/F 1,4), ayant nécessité un séjour en réanimation avec 39 décès, parmi les 155 recensés (88 à l'hôpital et 67 à domicile non confirmés biologiquement), directement ou indirectement imputables au CHK (données non publiées). Sauf exception (un nouveau-né, deux enfants de 9 et 10 ans, femme de 25 ans, éthyliques, jeunes atteints d'hépatites fulminantes avec le plus souvent prise concomitante de paracétamol), ces cas sévères sont l'apanage des adultes, plutôt âgés et au terrain fragilisé par des affections chroniques. L'âge moyen des sujets décédés à La Réunion était de 78 ans, et le sex-ratio à 1,35 (1,02 à l'hôpital, et 1,87 à domicile). Enfin, la cause exacte des décès n'a généralement pas pu être précisée (refus d'autopsie), mais des biopsies post-mortem ont été réalisées (données en attente).

Les tableaux suivants ont été distingués :

- infection virale grave à virus CHK, comprenant huit cas d'encéphalite avec séquelles dans moins de la moitié des cas, cinq cas de syndromes de Guillain-Barré dont deux né-

cessitant l'assistance ventilatoire, huit hépatites graves avec indication de greffe dans près de la moitié des cas (association morbide : CHK, éthyliisme actif, paracétamol ou dextropropoxyphène) ; quelques cas de myocardite et péricardite ;

- décompensation d'une maladie chronique sous-jacente (sujets âgés) ;
- complications iatrogènes : aux morphiniques (surinsuffisance rénale), aux AINS, au paracétamol (hépatite aggravée) ;
- surinfections bactériennes probablement fortuites : septicémie à listéria, abcès hépatique à pyogène, pneumonies, chocs septiques.

En définitive, ces infections sévères à CHK apparaissent exceptionnelles ; leur incidence peut en effet être chiffrée à 34/200 000 soit inférieure à 0,02 %, en estimation haute, tous les cas n'étant pas, de façon certaine et directe, imputables à CHK.

Ces formes sévères ont consisté en méningoencéphalites (12 cas, dont un avec décès chez un enfant de dix ans sans comorbidité), et hépatites graves (six cas), et en d'autres atteintes dont la relation possible avec CHK est plus discutable : atteintes neurologiques centrales (15), défaillance cardiorespiratoire (26), atteinte cutanée sévère (six), insuffisance rénale et autres tableaux non spécifiques (17 cas) [11].

Remarquons que ces formes sévères ne sont pas totalement inédites puisque certaines d'entre elles ont été mentionnées de façon anecdotique dans la littérature [48–51]. Enfin, rappelons que de la même façon que le CHK, la dengue n'est pas considérée comme mortelle chez l'adulte ; bien que de rares cas sévères voire mortels (hors dengue hémorragique et dengue avec choc) et très similaires à ceux décrits ci-dessus, aient été documentés : encéphalites, hépatites graves, myocardites, Guillain Barré [52,53].

4.4. Chikungunya lors de la grossesse et chez le nouveau-né

En cas d'infection à CHK pendant la grossesse, deux situations se présentent telles qu'observées sur les 3066 nouveau-nés pris en charge dans le groupe hospitalier sud de La Réunion, ou 159 mères avaient signalé à leur entrée une symptomatologie de Chikungunya (124 durant la grossesse, 35 lors de l'accouchement ; confirmé par RT-PCR ou sérologie dans 95 % des cas) :

- la mère est infectée à distance de l'accouchement (premier–second trimestre) : sur 124 enfants nés dans ces circonstances à La Réunion il a été relevé quatre avortements au-delà de 15 semaines, sur un total de 1600 grossesses et de 27 avortements, mais en revanche aucune malformation n'a été rapportée (données non publiées).
- la mère est en phase virémique à l'accouchement : la quasi-totalité des nouveau-nés présente alors une infection néonatale à CHK. Au 16 mars 2006, 35 infections néonatales à CHK, documentées biologiquement, ont été notifiées à La Réunion [11]. Parmi eux on a noté un seul décès, 11 ménin-

goencéphalites, sept atteintes cutanées bulleuses sévères, et 11 divers autres tableaux cliniques non spécifiques. Soulignons que l'infection néonatale à CHK n'avait jamais été rapportée antérieurement dans la littérature. Les risques d'embryopathie, de fœtopathie, et les éventuelles séquelles à distance sont de fait totalement inconnus, ce qui incite évidemment à suivre prospectivement ces « bébés CHK ». En réalité, de telles infections sont semblables à celles documentées dans la dengue [52,54], et dans d'autres arboviroses.

4.5. Formes de l'enfant à La Réunion

En début d'épidémie, le taux d'attaque était proportionnel à l'âge. Depuis le mois de janvier 2006, le taux d'attaque des enfants se rapproche de celui de l'adulte. Hormis deux décès, les enfants présentent moins de formes graves et pas de séquelles articulaires.

Le taux d'hospitalisation à La Réunion pour CHK était de plus de 18 % des enfants suspects de CHIK pour la semaine 11 de 2006 (vs 40 % chez les adultes). La maladie chez le nourrisson de moins de trois mois doit faire considérer de nombreux diagnostics différentiels et sans doute faire pratiquer une ponction lombaire après avoir éliminé tout risque hémorragique (thrombopénie).

Les manifestations bulleuses cutanées, sont-elles aussi inédites, et sont plus fréquentes que chez l'adulte ; le virus CHK étant retrouvé par PCR dans les bulles. Des convulsions fébriles, des thrombopénies sévères ($\leq 20\ 000/\text{mm}^3$), et des cas de myosite, ont été observés.

4.6. Formes cliniques autres

4.6.1. Les formes asymptomatiques

Elles ont été décrites en Asie et en Afrique sur la base d'enquêtes de séroprévalence. Elles sont fréquemment mentionnées, mais en contradiction relative avec la notion de taux d'attaque élevés que l'on trouve tout aussi fréquemment mentionnée. À La Réunion, une seule étude (données non publiées) menée auprès du personnel hospitalier laisse entrevoir peu de formes asymptomatiques (1/117).

4.6.2. Les formes importées en France métropolitaine [6]

Chaque année près de 300 000 touristes métropolitains se rendent à La Réunion (données 2004), et inversement de nombreux résidents de La Réunion et des Comores se rendent en métropole. Du 9 avril 2005 au 31 janvier 2006, 160 cas importés de CHK confirmés biologiquement ont été identifiés sur le territoire métropolitain chez des voyageurs arrivant principalement de La Réunion et des Comores, plus rarement de Djibouti ou de Polynésie. Une majorité de ces cas a été observée en Île-de-France et dans les Bouches du Rhône où réside une importante communauté comorienne forte de 70 000 personnes, et en fin d'année 2005, et janvier 2006, au pic de l'épidémie de La Réunion. Aucune forme grave n'a été notée parmi ces cas importés, mais des atteintes cutanées inédites [55, sous presse].

4.7. Anomalies biologiques

La leucocytose est peu modifiée (leucopénie ou hyperleucocytose modérées) ; une lymphopénie est fréquente et parfois marquée ($200\text{--}300/\text{mm}^3$) ; enfin, une thrombopénie modérée ($> 100\ 000$, sauf dans les rares formes infantiles sévères susmentionnées) est fréquente. L'élévation des transaminases est fréquente mais modérée (sauf les très rares cas d'hépatite grave). La CRP est en règle normale ou modérément élevée. Il n'y a pas d'anémie. Toutes ces anomalies sont identiques à celles rapportées dans la dengue, laquelle s'accompagne cependant de thrombopénie plus fréquente et plus marquée.

5. Le diagnostic biologique de l'infection CHK (Fig. 3A,B)

En pratique, il existe deux types de tests diagnostiques : RT-PCR, et sérologie spécifique IgM ou IgG. Aucun de ces tests n'est commercialisé, et la fourniture en incombe aux laboratoires nationaux ou internationaux de référence des arboviroses (pour la France : institut Pasteur de Lyon, et institut de médecine tropicale du service de santé des armées de Marseille). La RT-PCR est utile en phase initiale virémique (j0-j7) [56-58] ; la sérologie qui utilise une gamme technique classique (inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément, immuno-

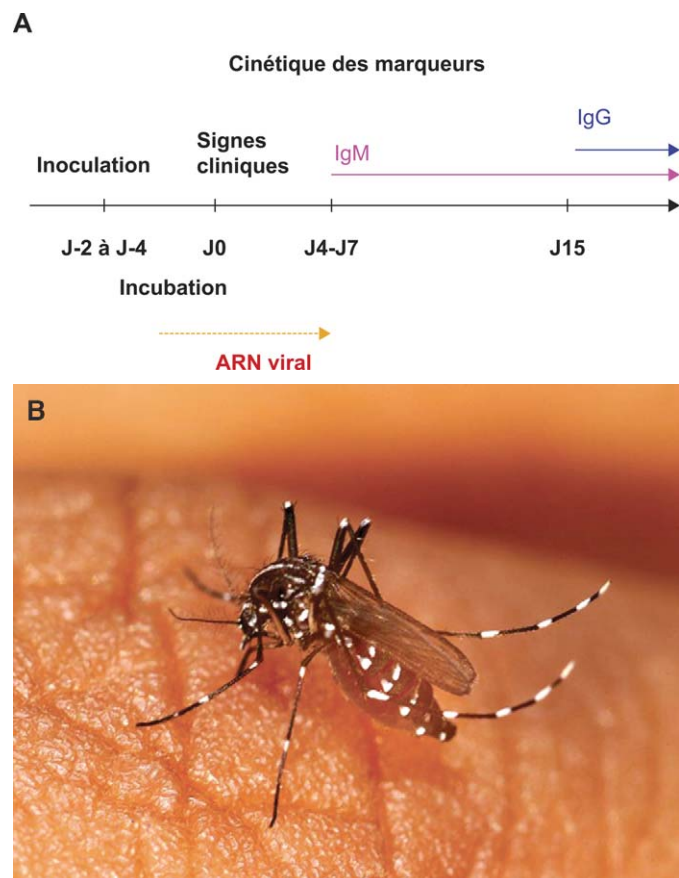


Fig. 3A. Cinétique des marqueurs biologiques.

Fig. 3B. *Aedes albopictus*

Fig. 3A. Kinetics of biological markers.

Fig. 3B. *Aedes albopictus*

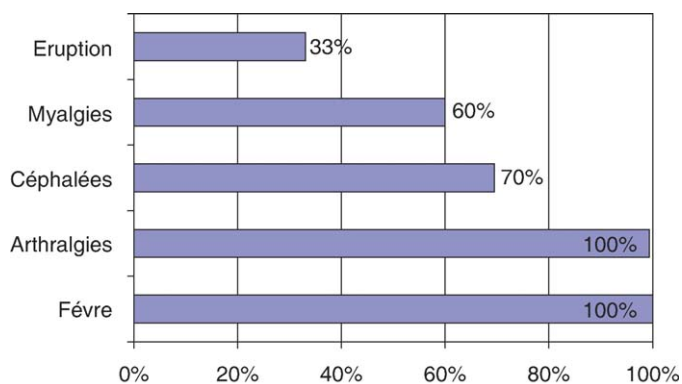


Fig. 4. Répartition des principaux signes cliniques de chikungunya rapportés par les médecins sentinelles depuis le 1^{er} janvier 2006, La Réunion.

Fig. 4. Distribution of main Chikungunya clinical signs as reported by sentinel physicians since January 1, 2006, in the Reunion Island.

fluorescence, Elisa) est de pratique plus aisée [59,60]. Les IgM sont mises en évidence par un prélèvement postérieur au cinquième jour, et persistent plusieurs semaines à trois mois ; les IgG le sont par deux prélèvements (phase aiguë et convalescence), et persistent pendant des années. La sensibilité et la spécificité, de ces tests ne sont pas bien établies, notamment la possibilité de faux positifs par réactions croisées avec les IgM de la dengue ou d'autres arbovirus [61]. Un phénomène de stimulation polyclonale pourrait rendre compte de fausses co-infections entre CHK et dengue.

La culture est réservée aux laboratoires spécialisés (centres de référence). Elle est utile en début d'épidémie pour confirmer avec certitude la nature du virus en cause.

Le contexte épidémique et clinique est évidemment d'une grande importance diagnostique. La sérologie n'est guère utile au plan individuel, dans un contexte évocateur comme c'est le cas actuellement à La Réunion. Elle l'est en revanche en tout début d'une épidémie qu'il s'agit alors de confirmer ; ou encore devant une forme atypique ou sévère comme on en a vu à La Réunion lorsqu'il s'agit d'attribuer celle-ci au CHK ; ou enfin chez un voyageur malade au retour d'une zone d'épidémie [6].

Enfin, le diagnostic biologique s'applique également, avec des techniques adaptées de PCR, de détection d'antigène, ou de culture virale, au diagnostic de l'infection des moustiques par le CHK, ce qui a un grand intérêt épidémiologique. En recherche entomologique, il s'agit de déterminer la compétence vectorielle, c'est-à-dire l'aptitude des différents vecteurs à s'infecter et à transmettre le virus.

6. Immunité spécifique anti-CHK et question de la vaccination

Il est établi que le virus CHK induit une immunité protectrice de longue durée. Dans les modèles animaux, il existe à la fois une protection croisée vis-à-vis des différents isolats de virus CHK, et des réactions croisées avec d'autres types d'alphavirus [61].

La population de La Réunion est a priori non-immune vis-à-vis du CHK, puisque c'est la première fois que l'île est

confrontée à ce virus. Selon des données sérologiques préliminaires la séoprévalence serait parallèle à celle de la maladie clinique (données non publiées) ; on ne connaît pas pour l'heure le taux précis des sujets immuns, ni celui des formes asymptomatiques, ni le potentiel contaminant de ces dernières.

Il n'existe pas pour l'heure de vaccin disponible contre le CHK. Quelques prototypes vaccinaux ont été évalués chez l'homme [62,63]. Dans le dernier en date des essais, mené par l'US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) on a noté un taux de séroconversion en anticorps neutralisants très satisfaisant (98 % à j28) et durable (85 % à un an), et la survenue d'arthralgies chez 8 % (5/59) des volontaires [63]. Cet essai a été mené dans un but de protection éventuelle de troupes amenées à se déplacer en zone endémique de CHK. Ces essais vaccinaux américains ont été interrompus en 2003 sans explication. Il est clair toutefois que le CHK n'apparaît pas aux pays du nord comme une maladie prioritaire. La recherche vaccinale est en train d'être relancée en France, l'épidémie de La Réunion et les besoins que celle-ci a mis en évidence y incitant fortement.

7. Prévention

En l'absence de vaccin, les seules mesures de prévention concernent la protection individuelle contre les piqûres de moustiques et la lutte antivectorielle. Cette dernière est en tous points superposable à celle qui a été appliquée à la dengue et qui a fait la preuve d'une efficacité relative dans de nombreux pays et situations [64–66]. Cependant, il s'agit d'une lutte permanente, coûteuse, mobilisant un grand nombre de personnels, et qui n'est pas toujours bien acceptée par des populations dont la collaboration est pourtant indispensable. Cette démoustication pose en outre des problèmes de toxicité pour l'homme et l'environnement, certes relativement mineurs mais souvent assez mal perçus et acceptés par la population. Ces difficultés ne sont pas minces, et interfèrent avec le champ politique, écologique et médiatique qui ne concourent pas toujours à la sérénité et à l'efficacité des actions entreprises [64].

7.1. Au niveau individuel

La prévention passe par l'utilisation de moyens de protection physique : vêtements, moustiquaires, répulsifs. Les moustiquaires de lit ne protègent guère contre les piqûres diurnes de Aedes. Elles sont cependant à recommander aux enfants, malades et personnes âgées qui font la sieste ou restent alitées dans la journée. Elles le sont aussi à l'hôpital chez les hospitalisés virémiques pour réduire la transmission homme-moustique et pour éviter la transmission inverse moustique-homme. Les répulsifs ont une efficacité sub-optimale, des contraintes, et ils possèdent enfin des effets secondaires (irritation cutanéomuqueuse) et des contre-indications (nourrisson < trois mois). Quatre produits répulsifs sont utilisés à La Réunion : un extrait végétal, le citrodiole, et des insecticides chimiques : DEET, IR3535, KBR 3023.

7.2. Au niveau communautaire

Des actions de lutte antivectorielle doivent être mises en œuvre. La plus importante et la plus difficile à réaliser est la réduction du nombre de gîtes larvaires par suppression de tous les contenants potentiels d'eau stagnante dans et à proximité des maisons. Lorsque cette suppression physique n'est pas possible, on recourt à l'application de larvicides chimiques de type organophosphorés (dans la plupart des pays du monde : themephos, Abate 500[®]) ou pyréthrinoïdes, ou de larvicides biologiques tel le *Bacillus thuringiensis israelensis*. Cette lutte anti-larvaire est inopérante sans une information solide et une réelle participation communautaire.

À La Réunion, la lutte adulticide a d'abord utilisé le fénitrothion autour des domiciles touchés par le CHK, puis, en raison de sa toxicité potentielle qui est bien connue et évaluée comme de niveau faible et du refus de la population, on utilise maintenant des pyréthrinoïdes de synthèse (deltaméthrine et esbiothrine). L'épandage terrestre autour des habitations se fait à l'aide d'atomiseurs individuels et les pulvérisations spatiales UBV (ultra bas volume) à l'aide de nébulisateurs à froid montés sur des véhicules circulant à vitesse réduite (20 km/h). La lutte larvicide utilisait le téméphos, insecticide organophosphoré, pour détruire les gîtes larvaires qui ne pouvaient l'être mécaniquement. Ce produit a été remplacé par un biopesticide, le Bti (*Bacillus thuringiensis israelis*). Les larves persistent, en effet, dans les gîtes qui donneront bientôt naissance à une nouvelle génération de millions de moustiques adultes relançant ainsi la transmission. Les pluies ont pour effet de laver rapidement les produits adulticides épandus. La décision quant au choix des insecticides à utiliser doit prendre en compte le ratio bénéfice/risque qui varie en fonction de la situation épidémiologique locale, de la résistance des vecteurs, et de la nature de la maladie que l'on veut contrôler [66]. Le plan actuel de lutte contre *A. albopictus* à La Réunion associe les services publics (suppression des gîtes connus, lutte adulticide préventive, traitement autour des cas) et la communauté encouragée par les pouvoirs publics, les militaires (traitements péridomestiques, traitements des cimetières, information grand public...).

8. Traitement

Il n'existe aucun traitement antiviral efficace à ce jour. Une seule étude in vitro suggère que l'association interféron α /Ribavirine aurait un effet antiviral synergique [67] ; d'autres plus nombreuses et plus anciennes relatives à la dengue n'ont donné à ce jour aucun résultat.

Le traitement de la maladie CHK est donc purement symptomatique : antalgiques non salicylés, dont le paracétamol en première intention, anti-inflammatoires non stéroïdiens. Un essai de traitement des arthralgies mené en Afrique du Sud n'a pas confirmé l'efficacité de la chloroquine un moment suggéré [68]. La prise en charge préventive et curative du nourrisson et de la femme enceinte se heurte aux contre-indications absolues ou relatives de certains produits répulsifs ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Toutefois, deux essais cliniques avec la chloroquine ou des molécules apparentées seront prochainement conduits à La Réunion, chez l'enfant et l'adulte.

9. Conclusion

La Réunion connaît une situation assez particulière — voire paradoxale — de pays tropical à infrastructures développées, comme la Thaïlande ou la Malaisie qui restent vulnérables à des épidémies amplifiées par le modernisme : déplacements constants de populations, production massive de déchets, groupes de personnes âgées et polypathologies. L'émergence subite d'une maladie à transmission vectorielle dans un pays développé jusque-là épargné, n'est pas en soi surprenante, comme l'illustre l'arrivée, il y a une dizaine d'années, du virus *West nile* aux États-Unis, ou de la dengue au sud du Brésil (Rio).

Cette épidémie à CHK est la première du genre à survenir à La Réunion et dans cette partie insulaire du sud-ouest de l'océan Indien. Elle a mis en lumière les nombreuses inconnues épidémiologiques, cliniques ou immunologiques propres à cette maladie, et aussi les difficultés d'un contrôle effectif des maladies vectorielles, même dans les pays favorisés.

L'épidémie a surpris par son caractère massif et prolongé, avec taux d'attaque élevés, éléments pourtant documentés antérieurement en Asie. Elle a également surpris par la survenue d'un certain nombre de formes inédites : formes graves ou prolongées, prédominant chez le sujet âgé, de type encéphalite ou hépatite, formes cutanées originales, et formes du nouveau-né témoignant d'une transmission materno-fœtale en fin de grossesse jamais documentée auparavant dans l'infection à CHK, contrairement à la dengue et à d'autres arboviroses.

L'épidémie réunionnaise est l'occasion de réactiver la recherche sur ce virus quelque peu oublié, en particulier les recherches vaccinales.

Références

- [1] Rodhain F. Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses exotiques ; Encyclopédie Médico Chirurgical, 2001.
- [2] Jupp PG, MacIntosh BM. In: Chikungunya virus disease. Monath TP, ed. The arboviruses: epidemiology and ecology. Volume II. Boca Raton, FL: CRC Press; 1988. p. 137–57.
- [3] Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? J Hist Med Allied Sci 1971;26:243–62.
- [4] Deller Jr. JJ, Russell PK. Chikungunya disease. Am J Trop Med Hyg 1968;17:107–11.
- [5] Enserink M. Massive outbreak draws fresh attention to little known virus. Science 2006;311:1085a.
- [6] Pile JC, Henchal EA, Christopher GW, Steele KE. Pav Chikungunya in a North American traveler. J Travel Med 1999;6:137–9.
- [7] Robinson MC. An epidemic of virus disease in southern province of Tanganyika territory in 1952–1953: clinical features. Trans R Soc Trop Med Hyg 1955;49:28–32.
- [8] Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of chikungunya and o'nyong nyong viruses : evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. J Gen Virol 2000;81:471–9.

- [9] Infection par le virus Chikungunya à La Réunion. BEH 2006;(hors série) (31 Janv).
- [10] Renault P, Thiria J, Rachou E, Lassalle C. Pierre Apparition du Chikungunya à La Réunion en 2005. Bull Soc Path Exot 2006;99:73–4.
- [11] Institut national de veille sanitaire, cellule Inter-régionale d'épidémiologie. La Réunion–Mayotte. Épidémie de Chikungunya à La Réunion. Document Internet 16 mars 2006.
- [12] Catteau C, Sissoko D, Gauzère BA, Aubry P. Situation et enjeux sanitaires à La Réunion. Med Trop 2005;65:515–24.
- [13] Khan H, Morita, Parquet MDC, Hasebe F, Mathenge EGM, Igaras A. Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. J Gen Virol 2002;83(12):3075–84.
- [14] Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. Microbiol Rev 1994;58(3):491–562.
- [15] Yadav P, Shouche YS, Munot HP, Mishra AC, Mourya DT. Genotyping of Chikungunya virus isolates from India during 1963–2000 by reverse transcription-polymerase chain reaction. Acta Virol 2003;47(2):125–7.
- [16] Turell MJ, Beaman JR, Tammariello RF. Susceptibility of selected strains of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) to chikungunya virus. J Med Entomol 1992;29:49–53.
- [17] Jeandel P, Josse R, Durand JP. Exotic viral arthritis: role of alphavirus. Med Trop (Mars) 2004;64(1):81–8.
- [18] Zeller HG. Dengue, arbovirus et migrations dans l'océan indien. Bull Soc Pathol Exot 1998;91:55–60.
- [19] Gatz NG. Clinical review of the vector status of *Aedes albopictus*. Med Vet Entomol 2004;18:215–27.
- [20] Knudsen AB. Global distribution and continuing spread of *Aedes albopictus*. Parasitologia 1995;37:91–7.
- [21] Inoue S, Morita K, Matias RR, Tuplano JV, Resuello RR, Candelario JR, et al. Distribution of three arbovirus antibodies among monkeys in the Philippines. J Med Primatol 2003;32(2):89–94.
- [22] Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, et al. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. Am J Trop Med Hyg 2001;64(5-6):310–6.
- [23] Diallo M, Thonnon J, Traore Laminzana M, Fontenille D. Vectors of chikungunya virus in Senegal : current data and transmission cycles. Am J Trop Med Hyg 1999;60:281–6.
- [24] Muyembe-Tamfum JJ, Peyrefitte CN, Yogolelo R, Mathina Basisya E, Koyange D, Pukuta E, et al. Epidemic of chikungunya virus in 1999 and 2000 in the Democratic Republic of Congo. Med Trop (Mars) 2003;63(6):637–8.
- [25] Roche S, Robin Y. Infection par le virus Chikungunya à Rufisque, Sénégal. Bull Soc Pathol Exot 1967;90:490–6.
- [26] Thonnon J, Spiegel A, Diallo M, Diallo A, Fontenille D. Épidémie de virus Chikungunya au Sénégal en 1996–1997. Bull Soc Pathol Exot 1999;92(2):79–82.
- [27] Padbidri VS, Gnanaswar TT. Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1979;23(4):445–51.
- [28] Laras K, Sukri NC, Larasati RP, Bangs MJ, Kosim R, Djauzi, Wandura T, et al. Tracking the emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99(2):128–41.
- [29] Mackenzie JS, Chua KB, Daniels PW, Eaton BT, Field HE, et al. Emerging Viral Diseases of Southeast Asia and the Western Pacific. EID 2001;7(Suppl):S497–504.
- [30] Mackenzie JS, Smith DW. Mosquito-borne viruses and epidemic polyarthritis. Med J Aust 1996;164(2):90–3.
- [31] Fukunaga T, Rojanasuphot S, Pisuthipornkul S, Wungkorbkiet S, Thammanichanon A. Seroprevalence study of arbovirus infections in the north-east and south of Thailand. Biken J 1974;17:169–82.
- [32] Thaikruea L, Charearnsook O, Reanphumkamkit S, Dissomboon P, Phonjan R, Ratchbud S, et al. Chikungunya in Thailand: a re-emerging disease? South East Asian J Trop Med 1997; Public Health.
- [33] Porter KR, Tan R, Istary Y, Suharyono W, Sutaryo Widjaja S, Ma'Roef C, et al. A serological study of chikungunya virus transmission in Yogyakarta Indonesia : evidence for the first outbreak since 1982. South East Asian J Trop Med Publ Health 2004;35:408–15.
- [34] Teodulfo Joselito A, Retuya Jr. MD, Douglas L, Ting MD, Benjamin D, Dacula, et al. Chikungunya Fever Outbreak in an Agricultural Village in Indang, Cavite, Philippines. Phil J Microbiol Infect Dis 1998;27(3):93–6.
- [35] Mourya DT, Thakare JR, Gokhale MD, Powers AM, Hundekar SL, Jayakumar PC, et al. Isolation of chikungunya virus from *Aedes aegypti* mosquitoes collected in the town of Yawat, Pune District, Maharashtra State, India. Acta Virol 2001;45(5-6):305–9.
- [36] Pavri K. Disappearance of Chikungunya virus from India and South East Asia. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986;80:491.
- [37] Neogi DK, Bhattacharya N, Mukherjee KK, Chakraborty MS, Banerjee P, Mitra K, et al. Serosurvey of chikungunya antibody in Calcutta metropolis. Commun Dis 1995;27(1):19–22.
- [38] Thang U, Ming CK, Swe T, Thein S. Epidemiological features of dengue and chikungunya infections in Burma. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1975;6(2):276–83.
- [39] 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 Public Health 2001;32(3):447–51.
- [40] Harley D, Sleigh A, Ritchie S. Ross River virus transmission, infection, and disease: a cross-disciplinary review. Clin Microbiol Rev 2001;14(4):909–32.
- [41] Gras G, et al. Méningoencéphalites dues au virus chikungunya : à propos d'un cas à La Réunion. Bull Soc Path Exot 2006;99:73–4.
- [42] Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. S Afr Med J 1983;63(9):313–5.
- [43] Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. S Afr Med J 1979;56(4):130–2.
- [44] Kennedy AC, Fleming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy: a clinical description. J Rheumatol 1980;7(2):231–6.
- [45] McGill PE. Viral infections: alpha-viral arthropathy. Baillieres Clin Rheumatol 1995;9(1):145–50.
- [46] Sührbier A, La Linn M. Clinical and pathologic aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses. Curr Opin Rheumatol 2004;16:374–9.
- [47] Phillips PE. Viral arthritis. Curr Opin Rheumatol 1997;9:337–44.
- [48] Mazeaud R, Salaun J, Montabone H, Courbe P, Bazili R. Acute neuro-sensory disorders in dengue and chikungunya. Bull Soc Path Exot 1971;64:22–30.
- [49] Maiti CR, Mukherjee AK, Bose B, Saha GL. Myopericarditis following chikungunya virus infection. J Indian Med Assoc 1978;70(11):256–8.
- [50] Obeyesekere I, Hermon Y. Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). Br Heart J 1972;34(8):821.
- [51] Sarkar JK, Chatterjee SN, Chakravarti SK, Mitra AC. Chikungunya virus infection with haemorrhagic manifestations. Indian J Med Res 1965;53(10):921–5.
- [52] Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002;2:33–42.
- [53] Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? Am J Trop Med Hyg 1996;54(3):256–9.
- [54] Sayomporn S, Pracha N, Sarayuth S, Suppawat B, Chonnamet T, Sutee Y. Vertical Dengue Infection: Case Reports and Review. Pediatr Infect Dis J 2004;23:1042–7.
- [55] Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G, Bricaire F, Caumes E. Chikungunya Infection in Travellers with focus on skin manifestations. Emerging Infectious Diseases. 2006 Sous presse.
- [56] 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 Mar;124(1-2):65–71 (Epub 2004 Dec 15).
- [57] Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. J Med Virol 2004;74(2):277–82.

- [58] Pfeffer M, Linssen B, Parke MD, Kinney RM. Specific detection of chikungunya virus using a RT-PCR/nested PCR combination. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2002;49(1):49–54.
- [59] Thein S, La Linn M, Aaskov J, Aung MM, Aye M, Zaw A, et al. Development of a simple indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of immunoglobulin M antibody. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86(4):438–42.
- [60] Hundekar SL, Thakare JP, Gokhale MD, Barde PV, Argade SV, Mourya DT. Development of monoclonal antibody based antigen capture Elisa to detect chikungunya virus antigen in mosquitoes. *Indian J Med Res* 2002;115:144–8.
- [61] Blackburn NK, Besselaar TG, Gibson G. Antigenic relationship between chikungunya virus strains and o'nyong nyong virus using monoclonal antibodies. *Res Virol* 1995;146:69–73.
- [62] Levitt NH, Ramsburg HH, Hasty SE, Repik PM, Cole Jr. FE, Lupton HW. Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. *Vaccine* 1986;4(3):157–62.
- [63] 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;62:681–5.
- [64] Reiter P, Sprenger D. The used tire trade: a mechanism for the worldwide dispersal of container breeding mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc* 1987;3(3):494–501.
- [65] Reiter P, Gubler DJ. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. Surveillance and control of urban dengue vectors Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York: Cab International ed; 1997. p. 425–62.
- [66] Zaim M, Jamboulingam P. Global insecticide use for vector-borne disease control. WHO; 2002, 2nd edition; Geneva. WHO/CDS/WHO-PES/GCDPP/2002.2.
- [67] Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, Jouan A, Crance JM. In vitro inhibition of chikungunya and Semliki forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon alpha and ribavirin combination. *Antiviral Res* 2004;61(2):111–7.
- [68] Savarino L, Di Trani I, Donatelli R, Cauda A, Cassone. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;6:67–9.