



HAL
open science

Manifestations neurologiques et chikungunya : étude descriptive des patients adultes avec manifestations neurologiques hospitalisés au Centre Hospitalier de Polynésie Française de Tahiti au cours de l'épidémie de chikungunya 2014-2015 en Polynésie Française

Pierre Dorion

► To cite this version:

Pierre Dorion. Manifestations neurologiques et chikungunya : étude descriptive des patients adultes avec manifestations neurologiques hospitalisés au Centre Hospitalier de Polynésie Française de Tahiti au cours de l'épidémie de chikungunya 2014-2015 en Polynésie Française. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01665536

HAL Id: dumas-01665536

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01665536>

Submitted on 16 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



SOUS-DIVISION DE L'OCÉAN INDIEN

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2017-2018

N° : 192

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 09 novembre 2017

par **M. Pierre DORION**

Né le 02 février 1986 à Tours.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET CHIKUNGUNYA

Étude descriptive des patients adultes avec manifestations neurologiques hospitalisés au Centre Hospitalier de Polynésie Française de Tahiti au cours de l'épidémie de chikungunya 2014-2015 en Polynésie Française.

PRÉSIDENT

Monsieur le Professeur Igor SIBON

DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Docteur Philippe LARRE

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Bruno BROCHET

Monsieur le Professeur Michel DUPON

Monsieur le Docteur Louis ASQUIER

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 09 novembre 2017

par **M. Pierre DORION**

Né le 02 février 1986 à Tours.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET CHIKUNGUNYA

Étude descriptive des patients adultes avec manifestations neurologiques hospitalisés au Centre Hospitalier de Polynésie Française de Tahiti au cours de l'épidémie de chikungunya 2014-2015 en Polynésie Française.

PRÉSIDENT

Monsieur le Professeur Igor SIBON

DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Docteur Philippe LARRE

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Bruno BROCHET

Monsieur le Professeur Michel DUPON

Monsieur le Docteur Louis ASQUIER

Président d'université : Monsieur le Professeur Manuel TUNON DE LARA

Doyen de la faculté de Médecine : Monsieur le Professeur Pierre DUBUS

Secrétaire Générale de l'université de Bordeaux : Madame Nathalie CONSTANT

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers
des UFR Sciences Médicales au 1^{er} septembre 2017**

Nom, Prénom	Spécialité
M. AOUIZERATE Bruno	4903 Psychiatrie d'adultes
M. ARVEILER Benoît	4704 Génétique
M. AURIACOMBE Marc	4903 Psychiatrie d'adultes
M ^{me} BALDI Isabelle	4602 Médecine et santé du travail
M. BANNWARTH Bernard	4804 Thérapeutique
M. BARANDON Laurent	5103 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BARAT Pascal	5401 Pédiatrie
M ^{me} BEBEAR Cécile	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M. BEGAUD Bernard	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M. BERGER Patrick	4402 Physiologie
M ^{me} BEYLOT-BARRY Marie	5003 Dermato-vénéréologie
M. BLANC Jean-Frédéric	5201 Gastro-entérologie, hépatologie
M. BLANCO Patrick	4703 Immunologie
M. BOIRON Jean-Michel	4701 Hématologie, transfusion
M. BONNEFOI Hervé	4702 Cancérologie, radiothérapie
M. BONNET Fabrice	5301 Médecine interne, gériatrie
M. BONNET Jacques	5102 Cardiologie
M. BORALEVI-MERLE Franck	5003 Dermato-vénéréologie
M. BORDACHAR Pierre	5102 Cardiologie
M ^{me} BORDENAVE Florence	4301 Biophysique et médecine nucléaire
M ^{me} BOURDEL-MARCHASSON Isabelle	5301 Médecine interne, gériatrie
M. BOUVARD Manuel	4904 Pédopsychiatrie
M. BROCHARD Patrick	4602 Médecine et santé du travail
M. BROCHET Bruno	4901 Neurologie
M. BRUN Jean-Luc	5403 Gynécologie, obstétrique
M. BURBAUD Pierre	4402 Physiologie
M. BUSSIÈRES Jean-Emmanuel	4702 Cancérologie, radiothérapie

M. CASOLI Vincent	4201 Anatomie
M. CAZANAVE Charles	4503 Maladies infectieuses et tropicales
M. CHATEIL Jean-François	4302 Radiologie et imagerie médicale
M. CHAUVEAUX Dominique	5002 Chirurgie orthopédique et traumatologique
M ^{me} CHENE Geneviève	4604 Biostatistique et informatique médicale
M ^{me} CHICHE Laurence	5202 Chirurgie digestive
M. COINDRE Jean-Michel	4203 Anatomie et cytologie pathologiques
M. COLLET Denis	5202 Chirurgie digestive
M. COMBE Christian	5203 Néphrologie
M. CONSTANS Joël	5104 Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
M. COSTE Pierre	5102 Cardiologie
M. COUFFINHAL Thierry	5102 Cardiologie
M. COUZI Lionel	5203 Néphrologie
M. CUNY Emmanuel	4902 Neurochirurgie
M. DABIS François	4601 Épidémiologie, économie de la santé
M. DALLAY Dominique	5403 Gynécologie, obstétrique
M. DARROUZET Vincent	5501 Oto-rhino-laryngologie
M. DARTIGUES Jean-François	4601 Épidémiologie, économie de la santé
M ^{me} DAUBECH-TOURNIER Marie	4903 Psychologie d'adultes
M. DAUMAN René	5501 Oto-rhino-laryngologie
M. DE LATTIGNANT DE LEDINGHEN Victor	5201 Gastro-entérologie, hépatologie
M ^{me} DEBETTE Stéphanie	4601 Épidémiologie, économie de la santé
M. DEHAIL Patrick	4905 Médecine physique et réadaptation
M ^{me} DELYFER Marie-Noëlle	5502 Ophtalmologie
M. DEMOTES-MAINARD Jacques	4403 Biologie cellulaire
M. DOBREMEZ Éric	5402 Chirurgie infantile
M. DOUARD Hervé	5102 Cardiologie
M. DOUSSET Vincent	4302 Radiologie et imagerie médicale
M ^{me} DOUTRE Marie-Sylvie	5003 Dermato-vénéréologie
M. DUBUS Pierre	4202 Histologie, embryologie et cytogénétique
M. DUCASSE Éric	5104 Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
M. DUPON Michel	4503 Maladies infectieuses et tropicales
M. EVRARD Serge	4702 Cancérologie, radiothérapie
M. FABRE Thierry	5002 Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. FAYON John Michael	5401 Pédiatrie
M. FERNANDEZ Philippe	4301 Biophysique et médecine nucléaire
M. FERRIÈRE Jean-Marie	5204 Urologie
M. FLEURY Hervé	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M ^{me} FRANCO-VIDAL Valérie	5501 Oto-rhino-laryngologie
M ^{me} GATTA-CHERIFI Blandine	5404 Endocrinologie, maladies métaboliques
M. GILLE Olivier	5002 Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. GOIZET Cyril	4704 Génétique
M. GRENIER Nicolas	4302 Radiologie et imagerie médicale
M ^{me} GROMB-MONNOYEUR Sophie	4603 Médecine légale et droit de la santé
M. GRUSON Didier	4802 Réanimation médicale
M. GUEHL Dominique	4402 Physiologie
M. HAISSAGUERRE Jean-Michel	5102 Cardiologie
M. HAUGER Olivier	4302 Radiologie et imagerie médicale
M. HILBERT Gilles	4802 Réanimation médicale
M. HINDIE Élif	4301 Biophysique et médecine nucléaire
M. HOCKE Claude	5403 Gynécologie, obstétrique
M. HUARD DE VERNEUIL Hubert	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M. JAIS Pierre	5102 Cardiologie
M. JIMENEZ Clément	5405 Biologie et médecine du développement
M. JOSEPH Pierre-Alain	4905 Médecine physique et réadaptation

M. JOUGON Jacques	5103 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. KANN Michael	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M. KANTOR Guy	4702 Cancérologie, radiothérapie
M. KOROBELNIK Jean-François	5502 Ophtalmologie
M. KREITMANN Bernard	5103 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. LABROUSSE Louis	5103 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. LACOMBE Didier	4704 Génétique
M. LAFITTE Stéphane	5102 Cardiologie
M ^{me} LAFON Marie-Édith	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M. LAHARIE David	5201 Gastro-entérologie, hépatologie
M. LAMIREAU Thierry	5401 Pédiatrie
M. LAURENT Christophe	5302 Chirurgie générale
M. LAURENT François	4302 Radiologie et imagerie médicale
M ^{me} LAZARO Estibaliz	5301 Médecine interne, gériatrie
M ^{me} LE BAIL Brigitte	4203 Anatomie et cytologie pathologiques
M. LE HUEC Jean-Charles	5002 Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. LE MASSON Gwendal	4901 Neurologie
M. LE TAILLANDIER DE GABORY Ludovic	5501 Oto-rhino-laryngologie
M ^{me} LIGUORO Dominique	4201 Anatomie
M. LOISEAU Hugues	4902 Neurochirurgie
M. MAHON François-Xavier	4701 Hématologie, transfusion
M ^{me} MAJOUFRE-LEFEBVRE Claire	5503 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. MALVY Jean-Marie	4503 Maladies infectieuses et tropicales
M. MARIT Gérald	4701 Hématologie, transfusion
M. MARTHAN Roger	4402 Physiologie
M ^{me} MARTIN Marie-Laure	4202 Histologie, embryologie et cytogénétique
M ^{me} MATHIEU Claudine	5405 Biologie et médecine du développement
M. MAZOYER Bernard	4302 Radiologie et imagerie médicale
M. MEGRAUD Francis	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M. MEISSNER Wassilios	4901 Neurologie
M. MERCIÉ Patrick	5301 Médecine interne, gériatrie
M. MERLIO Jean-Philippe	4202 Histologie, embryologie et cytogénétique
M. MERVILLE Pierre	5203 Néphrologie
M. MIDY Dominique	4201 Anatomie
M. MILPIED Noël	4701 Hématologie, transfusion
M. MOLIMARD Mathieu	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M. MONTAUDON Michel	4201 Anatomie
M. MOORE Nicholas	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M. MOREAU Jean-François	4703 Immunologie
M. MOREAU-GAUDRY François	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M. MORLAT Philippe	5301 Médecine interne, gériatrie
M. NEAU Didier	4503 Maladies infectieuses et tropicales
M. NICOLESCU-CATARGI Bogdan	5404 Endocrinologie et maladies métaboliques
M ^{me} NOUETTE-GAULAIN Karine	4801 Anesthésiologie-réanimation
M. OUATTARA Alexandre	4801 Anesthésiologie-réanimation
M. PARIENTE Antoine	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M. PELISSIER Philippe	5004 Chirurgie plastique, brulologie
M ^{me} PELISSIER Simone	4601 Épidémiologie, économie de la santé
M. PELLEGRIN Jean-Luc	5301 Médecine interne, gériatrie
M. PEREL Yves	5401 Pédiatrie
M. PHILIP Pierre	4402 Physiologie
M. PIGNEUX Arnaud	4701 Hématologie, transfusion
M. PINSOLLE Vincent	5004 Chirurgie plastique, brulologie
M. PRALORAN Vincent	4701 Hématologie, transfusion
M ^{me} RAHERISON-SEMJEN Chantal	5101 Pneumologie

M ^{me} RAINFRAY Muriel	5301 Médecine interne, gériatrie
M. RAVAUD Alain	4702 Cancérologie, radiothérapie
M. RICHEZ Christophe	5001 Rhumatologie
M. RIGALLEAU Vincent	4404 Nutrition
M. ROBERT Grégoire	5204 Urologie
M. ROBERT Jacques	4702 Cancérologie, radiothérapie
M ^{me} ROGUES Anne-Marie	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M. ROUDAUT Raymond	5102 Cardiologie
M. RULLIER Eric	5302 Chirurgie générale
M ^{me} SALLES Nathalie	5301 Médecine interne, gériatrie
M. SALMI Louis Rachid	4604 Biostatistique et informatique médicale
M. SCHAEVERBEKE Thierry	5001 Rhumatologie
M. SENESCHAL Julien	5003 Dermato-vénéréologie
M ^{me} SERIES Claire	5301 Médecine interne, gériatrie
M. SIBON Igor	4901 Neurologie
M. SOUBEYRAN Pierre-Louis	4702 Cancérologie, radiothérapie
M. SZTARK François	4801 Anesthésiologie-réanimation
M. TABARIN Antoine	5404 Endocrinologie, maladies métaboliques
M. TAIEB Alain	5003 Dermato-vénéréologie
M. THAMBO Jean-Benoît	5102 Cardiologie
M. THIEBAUT Rodolphe	4604 Biostatistique et informatique médicale
M. TISON François	4901 Neurologie
M. TOUBOUL David	5502 Ophtalmologie
M. TOURDIAS Thomas	4302 Radiologie et imagerie médicale
M. TRILLAUD Herve	4302 Radiologie et imagerie médicale
M. TUNON DE LARA Manuel	5101 Pneumologie
M. TZOURIO Christophe	4601 Épidémiologie, économie de la santé
M. VARGAS Frédéric	4802 Réanimation médicale
M. VELLY Jean-François	5103 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M ^{me} VERDOUX Helene	4903 Psychiatrie d'adultes
M ^{me} VERGIER Beatrice	4203 Anatomie et cytologie pathologiques
M. VERGNES Pierre	5402 Chirurgie infantile
M. VIALARD Jean-François	5301 Médecine interne, gériatrie
M. VIGNES Jean-Rodolphe	4902 Neurochirurgie
M. VINCENDEAU Philippe	4502 Parasitologie et mycologie
M ^{me} VITAL Anne	4203 Anatomie et cytologie pathologiques
M. VITAL Jean-Marc	4201 Anatomie
M. ZERBIB Frank	5201 Gastro-entérologie, hépatologie

Maîtres de Conférence des Universités - Praticiens Hospitaliers
des UFR Sciences Médicales au 1^{er} septembre 2017

Nom, Prénom	Spécialité
M ^{me} ACCOCEBERRY Isabelle	4502 Parasitologie et mycologie
M. AUNOBLE Stéphane	5002 Rhumatologie
M ^{me} BEAUVIEUX Marie Christine	4404 Nutrition
M ^{me} BEDEL Aurélie	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M. BENALI Larbi	4603 Médecine légale et droit de la sante
M ^{me} BERARD Annie	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M ^{me} BERTRAND-BARAT Josseline	4301 Biophysique et médecine nucléaire
M ^{me} BESSEDE Emilie	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M. BLOUIN Jean-Marc	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUCHET Stéphane	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M ^{me} BROSSAUD Julie	4301 Biophysique et médecine nucléaire
M. CAPPELLEN David	4202 Histologie, embryologie et cytogénétique
M ^{me} CHOUKROUN Marie-Luce	4402 Physiologie
M. COCHET Hubert	4302 Radiologie et imagerie médicale
M ^{me} CONTIN-BORDES Cécile	4703 Immunologie
M. CORCUFF Jean-Benoît	4403 Biologie cellulaire
M ^{lle} COUREAU Gaëlle	4601 Épidémiologie, économie de la sante
M. DABADIE Henry	4804 Thérapeutique, médecine d'urgence
M ^{me} DABERNAT Sandrine	4403 Biologie cellulaire
M ^{me} DE BARBEYRAC Bertille	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M. DE CLERMONT-GALLERANDE Henri	4301 Biophysique et médecine nucléaire
M. DE SEZE Mathieu	4201 Anatomie
M. DUFFAU Pierre	5301 Médecine interne, gériatrie
M ^{me} EIMER Sandrine	4203 Anatomie et cytologie pathologiques
M ^{me} FOURRIER-REGLAT Annie	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M ^{me} GARRIGUE Isabelle	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M ^{me} GED Cécile	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M. GHORAYEB Marc-Antoine	4402 Physiologie
M. GIRODET Pierre-Olivier	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M. GORRY Philippe	4403 Biologie cellulaire
M. GROSS Christian	4402 Physiologie
M. HOCINI Méléze	5102 Cardiologie
M ^{me} JAMES Chloé	4701 Hématologie, transfusion
M. KAYS Christian	4402 Physiologie
M. LAFFON Éric	4301 Biophysique et médecine nucléaire
M. LEPREUX Sébastien	4203 Anatomie et cytologie pathologiques
M ^{me} MARTIN-LATRY Karin	4803 Pharmacologie fondamentale et clinique
M ^{me} MAURICE Sylvie	4604 Biostatistique, informatique médicale
M. MAZERE Joachim	4301 Biophysique et médecine nucléaire

M. MILLET Pascal	4502 Parasitologie et mycologie
M. MIRAS Alain	4603 Médecine légale et droit de la santé
M ^{me} PARRENS Marie Cécile	4203 Anatomie et cytologie pathologiques
M ^{me} PELLUARD-NEHME Fanny	4202 Histologie, embryologie et cytogénétique
M ^{me} PEREYRE-WASSNER Sabine	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M ^{me} PEUCHANT Evelyne	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M ^{me} PEUCHANT Olivia	4501 Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
M ^{me} REANT Patricia	5102 Cardiologie
M. RICHARD Emmanuel	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M ^{me} RUET Aurélie	4901 Neurologie
M ^{me} SAVES Marianne	4601 Épidémiologie, économie de la santé
M ^{me} THAMBO Caroline	4704 Génétique
M. THIESSARD Frantz	4604 Biostatistique, informatique médicale
M ^{me} VERNHET Isabelle	4401 Biochimie et biologie moléculaire
M ^{me} WITTKOP Linda	4604 Biostatistique, informatique médicale

Département de Médecine Générale de l'Université de Bordeaux

Directeur du Département et Professeur d'Université de Médecine Générale :
Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH

Professeurs émérites :

Monsieur Bernard GAY | Monsieur Jean-Louis DEMAUX

Professeurs associés :

Monsieur William DURIEUX | Monsieur Philippe CASTERA
Monsieur François PETREGNE

Maîtres de conférences associés :

Monsieur Laurent MAGOT | Monsieur Yves MONTARIOL
Madame Sylvie DUHAMEL | Monsieur Baptiste LUACES
Monsieur Christophe ADAM

Département de Médecine Générale de l'océan Indien

Professeur d'Université de Médecine Générale :
Monsieur Jean-Marc FRANCO

Maîtres de conférence associés :

Madame Line RIQUEL | Monsieur Sébastien LERUSTE
Monsieur Philippe DESMACHELIER | Monsieur Patrick BLANC
Monsieur Patrick GAILLARD

À Monsieur le Professeur SIBON,
Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.
Soyez-en remercié et veuillez trouver ici le témoignage de
mon profond respect.

À Monsieur le Professeur BROCHET,
Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir juger cette thèse.
Soyez-en sincèrement remercié.

À Monsieur le Professeur DUPON,
Vous avez accepté de faire partie de ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur LARRE,
Merci d'avoir accepté et donné de votre temps
pour encadrer ce travail et aider à sa réalisation.
Je vous en remercie chaleureusement.

Aux Docteurs FLEURET, LASTÈRE et MALLET,
À Madame BOMPARD et Monsieur VOGEL,
Merci pour votre aide et votre gentillesse.
Un grand merci.

Aux Docteurs CHRISTOPHE et DEFRANCE,
Ce fut un honneur et un régal que d'effectuer mon stage en libéral chez vous,
puissiez-vous continuer à enseigner la Médecine Générale
avec autant de passion et d'humanité !
Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Jean-Christophe DONIKIAN,
Merci de m'avoir enseigné que l'humour est compatible
et même nécessaire à la rigueur médicale.
En toute amitié.

À Régis, sur son île de Taha'a,
merci de m'avoir confié ton cabinet et fait découvrir la vie polynésienne,
qui n'est pas dans les cartes postales.
Bon vent sur ton vieux gréement.

À Chantou, ma deuxième maman, sur son île de Tahiti,
j'espère avoir été ton fils Fa'a'amu préféré.
Soit heureuse, à bientôt.

À Taote Cacahuète, pour tes conseils avisés et ta passion pour la géopolitique.
Une vie longue comme Abraham !

À Erwan et Spooky, pour ce stage endiablé en maladies infectieuses,
à un de ces jours les p'tits gars, gardez-moi de la Hinano.

Aux copains de La Réunion : Séb et Mélo, à ma filleule Charlie, Dalon Wil, Fifi, Phil, Léa, Didi,
Grain de maïs, Patate, Baboum, Thibault, Karine, Tonton Thibault... Prenez soin de vous !

Aux copains du Fenua : Jérem, Cécé, Anouck et Frankiki, Kéké,
Nono, Marianne, Marie-Laure, Paponette et Didi... Du bonheur !

À toute la troupe des Pépères de Tours : vous voyez, j'ai fini par revenir !
À bientôt à la Guinguette ou dans ma cambrousse !

À Mama, pour ces doux moments passés ensemble.

À ma famille : JP, Rarine, Franz, Tatie, Céline et Paupau,
merci de m'avoir laissé partir pour mieux revenir vers vous. Je vous aime.

Et un énorme merci à José et Charline, fidèles relecteurs et correcteurs,
farouches dompteurs de cette bête sauvage qu'est Word®,
sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui.
Profondes amitiés.

TABLE DES MATIÈRES

Table des illustrations.....	14
Table des annexes.....	14
Introduction.....	16
1. Histoire du chikungunya.....	18
1.1. Origines.....	18
1.2. Épidémiologie.....	19
1.2.1. Dans le monde.....	19
1.2.2. En Polynésie Française.....	21
1.3. Hôtes et réservoirs.....	23
1.4. Vecteurs.....	24
1.4.1. Généralités.....	24
1.4.2. Situation en France métropolitaine.....	26
1.5. Le virus.....	26
1.5.1. Classification.....	26
1.5.2. Caractéristiques virologiques.....	27
1.5.3. Le cycle viral.....	27
1.6. Physiopathologie.....	28
1.6.1. Systémique.....	28
1.6.2. Neurologique.....	28
1.7. Manifestations cliniques du chikungunya.....	29
1.7.1. Phase aiguë.....	29
1.7.2. Phases subaiguë et chronique.....	31
1.8. Aspects biologiques.....	31
1.8.1. Biologie non spécifique.....	31
1.8.2. Biologie spécifique.....	31
1.9. Diagnostics différentiels.....	32
1.10. Traitements.....	33
1.10.1. Traitements spécifiques.....	33
1.10.2. Traitements préventifs.....	33
1.10.3. Traitements au stade expérimental.....	34
2. Manifestations neurologiques : Cas cliniques.....	36
2.1. Patients et méthodes.....	37
2.1.1. Définition de cas.....	37
2.1.2. Critères d'exclusion.....	37
2.1.3. Confirmation biologique.....	38
2.1.4. Recueil de données.....	38
2.1.5. Analyses statistiques.....	38
2.2. Résultats.....	38
2.2.1. Atteintes centrales.....	39
2.2.2. Atteintes périphériques.....	54
2.2.3. Accès de comitialité chez des patients épileptiques connus.....	59
3. Discussion.....	64
Conclusion.....	70
Bibliographie.....	72
Annexes.....	78
Lexique.....	94
Serment d'Hippocrate.....	98

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Distribution des différentes lignées virales (asiatique et IOL) du chikungunya.	19
Figure 2 : Origine, diffusion et distribution du virus du chikungunya et de ses vecteurs	20
Figure 3 : Évolution de l'épidémie de chikungunya 2014-2015 sur l'île de Tahiti.	22
Figure 4 : <i>Aedes aegypti</i>	25
Figure 5 : <i>Aedes albopictus</i>	25
Figure 6 : <i>Aedes polynesiensis</i>	25
Figure 7 : Présence d' <i>Aedes albopictus</i> en France métropolitaine (situation au 01 jan. 2017)....	26
Figure 8 : Schématisation d'un virus du chikungunya	27
Figure 9 : Les différents cycles viraux du chikungunya dans une cellule.	27

TABLE DES ANNEXES

Annexe I : Caractéristiques cliniques et évolution des 64 patients atteints d'infection aiguë au chikungunya	79
Annexe II : Caractéristiques biologiques à l'admission et autres examens complémentaires	81
Annexe III : Encéphalites probables	82
Annexe IV : Encéphalites possibles	83
Annexe V : Tableaux encéphalitiques	84
Annexe VI : Arbre décisionnel en fonction des résultats du LCS.....	85
Annexe VII : "Key diagnostic criteria and Brighton case definitions for Guillain-Barre syndrome"	86
Annexe VIII : Diagnostic des Guillain-Barré selon les critères de Brighton	87
Annexe IX : Classification Internationale des Épilepsies de 1981.....	88
Annexe X : Révision 2010 de la terminologie et de l'organisation des crises et des épilepsies .	89
Annexe XI : Récidive d'épilepsie chez des patients épileptiques connus	90
Annexe XII : <i>PCR</i> positives dans le LCR.....	91

INTRODUCTION

Le « chik... » !

Lors de mon arrivée à La Réunion en novembre 2012 pour mon internat de médecine générale, c'est la première réponse que m'apportait spontanément bon nombre des patients examinés, quand je les questionnais sur leurs antécédents médicaux.

Car 6 ans après la fin de la terrible épidémie qui a touché ce petit bout de caillou de l'Océan Indien et sa région, les gens restaient marqués par ce virus jusqu'alors inconnu du public français. Et dans les esprits, chaque survenue d'un nouveau syndrome grippal faisait craindre une nouvelle infection au chikungunya, et avec elle son lot de douleurs articulaires si difficiles à soulager.

Mes connaissances sur le sujet se limitaient à quelques souvenirs de « unes » de journaux télévisés, dont le déploiement de l'armée pour démolir l'île. L'intervention, décidée par notre ministre de la santé de l'époque, M^{me} Roselyne Bachelot, est alors contestée par la population car jugée tardive.

J'étais loin d'imaginer que j'y serais pleinement confronté en rejoignant la Polynésie Française pour y finir mes études en octobre 2014, et que je me retrouverais dans l'établissement de santé qui a été le fer de lance dans la prise en charge de cette nouvelle épidémie de chikungunya touchant un DOM-TOM, après La Réunion, Mayotte et les Antilles.

L'aire de répartition habituelle de ce virus est très vaste, de l'Afrique à l'Asie, ce qui ajoute au fait qu'il est, et a été, souvent confondu avec d'autres arboviroses, comme la dengue ou la fièvre jaune, et que son incidence a peut-être été longtemps sous-évaluée. S'il est découvert dès les années 50, le chikungunya ne va vraiment faire parler de lui au niveau mondial qu'en impactant de manière sévère les Réunionnais de 2005 à 2006 puis l'Inde en 2007. Jusque-là, le virus était surtout connu pour ses conséquences ostéo-articulaires, les publications sur d'autres complications étant rares.

L'épidémie de grande ampleur, partie du Kenya pour toucher l'Océan Indien de 2004 à 2007, va être à l'origine de nombreuses publications médicales sur d'autres complications, notamment neurologiques. L'image d'un virus seulement arthrogénique se modifie, et on découvre que des encéphalites ou des syndromes de Guillain-Barré, entre autres, peuvent lui être associés.

Fin 2013 - début 2014, une nouvelle épidémie touche la France via ses territoires des Antilles et de la Guyane. Les observations faites à La Réunion sont alors confortées par plusieurs rapports de cas d'atteintes neurologiques sévères.

Lorsque j'arrive en Polynésie Française, le 26 octobre 2014, pour compléter ma dernière année d'internat, l'épidémie de chikungunya vient juste de commencer. Je débute alors dans le seul service de neurologie de l'archipel, situé à Tahiti dans le principal hôpital du territoire, et vais rapidement être confronté au cours de ce semestre aux nombreuses formes cliniques entraînées par ce virus.

Après une première partie consacrée aux généralités sur le chikungunya, ce travail entend dans un second temps décrire de manière rétrospective et exhaustive les complications neurologiques recensées chez l'adulte dans cet hôpital au cours de ces six mois d'épidémie, avant de les comparer dans la discussion avec les publications scientifiques des autres épidémies.

1. HISTOIRE DU CHIKUNGUNYA

1.1. ORIGINES

L'origine africaine du *CHIKV* (*Chikungunya virus*) est quasi certaine [1, 2]. Il circule en Afrique sub-saharienne depuis des millénaires, via un cycle de transmission impliquant principalement des primates et des moustiques vecteurs forestiers, et partage un ancêtre commun avec O'nyong-nyong, autre arbovirus d'Afrique [2].

C'est en 1953 en Ouganda que le virus du chikungunya a été isolé pour la première fois par R.W. Ross, à partir d'un prélèvement sanguin effectué en Tanzanie chez un homme présentant une forte fièvre et des arthralgies majeures. Une épidémie avec ces symptômes sévissait alors sur le plateau du Makondé dans la province de Newala au Tanganyika (actuelle Tanzanie) et au Mozambique, entre 1952 et 1953 [2].

Cette maladie fut alors baptisée « *chikungunya* », ce qui signifie « qui marche recourbé » en kimakonde, la langue locale, en référence à la posture recroquevillée caractéristique des malades, conséquente aux arthralgies invalidantes [3].

Le réchauffement et l'assèchement du nord de l'Afrique, débutés il y a 5 000 ans, ont probablement forcé les ancêtres des moustiques sylvestres de type *Aedes* à s'adapter à des environnements dans lesquels les humains ont modifié, entre autres, la gestion et le stockage de leurs précieuses réserves d'eau (points d'eau stagnante ; puits, récipients, etc.).

Ces évolutions auront fourni de nouveaux sites de reproduction aux moustiques (cf. 1.4.1), amenant l'un d'eux, *Aedes aegypti*, à se développer en une sous-espèce intimement liée aux habitations humaines, passant ainsi d'un habitat forestier à un habitat péri-domestique puis péri-urbain, et créant une nouvelle niche écologique dans laquelle ont évolué les virus.

Le *CHIKV* a donc pu sortir de son cycle enzootique et infecter des humains, sporadiquement puis de manière épidémique sur le modèle :



Ainsi l'évolution et l'adaptation des moustiques vecteurs et des virus qui leur sont liés ne dépendent pas seulement de l'environnement, mais aussi de l'activité humaine [2].

La diffusion d'*Aedes aegypti*, principal vecteur, a débuté il y a 500 ans avec la traite des esclaves d'Afrique de l'ouest, et s'est poursuivie via les routes commerciales maritimes (la route des Indes). La mondialisation des échanges humains a très probablement étendu le virus à l'Océan Indien puis à l'Asie et enfin aux Amériques.

Les études phylogénétiques^a, réalisées sur les séquences de gènes de la protéine de l'enveloppe, montrent que le virus a évolué en trois souches :

- Une souche d'Afrique centrale, orientale et australe, plus communément appelée par l'acronyme anglais *ESCA* (*East-South-Central Africa*),
- Une souche d'Afrique de l'ouest, *WA* en anglais (*West Africa*),
- Une souche asiatique.

Les souches *ESCA* et *WA* seraient les plus anciennes, apparues depuis 100 à 840 ans, et la souche asiatique la plus récente, âgée « seulement » de 50 à 310 ans [4].

Le virus continue de muter avec un sous-genre *IOL* (*Indian Ocean Lineage* en anglais), issu de la souche *ESCA*, impliqué dans l'épidémie de grande ampleur partie d'Afrique en 2004 pour s'étendre ensuite à la région Océan Indien de 2005 à 2007.

Cette mutation lui a permis un meilleur taux de contamination d'un autre moustique du genre *Aedes* : *Ae. albopictus*. *IOL* a ainsi accédé à un espace de diffusion encore plus large (cf. 1.4).

^a Analyse de l'évolution des génomes viraux.

1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE

1.2.1. Dans le monde

Selon les historiens [3], on trouve trace d'une très probable importante épidémie de *CHIKV* en 1779 en Indonésie, à Batavia (aujourd'hui Jakarta), puis d'une pandémie en Amérique centrale et du nord dans les années 1820. À cette époque, cette affection aurait été confondue avec la dengue qui pourtant, contrairement au chikungunya, ne provoque pas de douleurs articulaires multiples persistantes ou récurrentes.

Entre 1954 et 2004, de nombreux autres foyers épidémiques ont été répertoriés dans plusieurs pays d'Afrique : République Démocratique du Congo, Niger, Cameroun, Gabon, Ouganda, Nigéria, et Zimbabwe, pour ne citer qu'eux [5]. Les premières séries de suivi sur les conséquences cliniques du *CHIKV* ont été réalisées vers la fin des années 70, en Afrique du Sud [6].

En Asie, le virus a été localisé pour la première fois en 1958 à Bangkok, puis importé dans les années suivantes au Sri Lanka, en Thaïlande, au Vietnam, à Taïwan, au Cambodge, au Laos, aux Philippines, en Malaisie, en Indonésie et enfin plus récemment, en 2008, en Chine [7].

Le virus est également présent depuis les années 60 au Pakistan et en Inde, où les émergences sont fréquentes et se sont comptées en dizaines, voire centaines de milliers de cas [8].

La réémergence est imprévisible, avec la description d'intervalles en moyenne de 7 à 20 ans entre les épidémies successives [9]. Les symptômes développés suite à l'infection au *CHIKV* sont souvent indiscernables de ceux causés par le virus de la dengue.

La faible spécificité des symptômes peut ainsi conduire à une sous-évaluation des cas endémiques en l'absence de diagnostic spécifique. Il est également important de savoir *a posteriori* quelles souches ont été impliquées [9].

Parce qu'il a longtemps été considéré comme « bénin » et qu'il a principalement touché des pays pauvres et/ou émergents, le *CHIKV* n'a pas suscité de réel intérêt de la part des pays développés.

C'est lorsqu'il va toucher la France, via ses territoires ultra-marins de Mayotte et de La Réunion, lors de l'épidémie débutée en 2004, que le *CHIKV* va attirer l'attention des autres pays occidentaux.

Après de longues années d'absence, le *CHIKV* réapparaît en Afrique et débute en 2004 cette épidémie de grande ampleur à Lamu, au Kenya (figure 1). Celle-ci va d'abord impliquer la souche *ESCA*, puis plus tard sa variante *IOL* [4, 10].

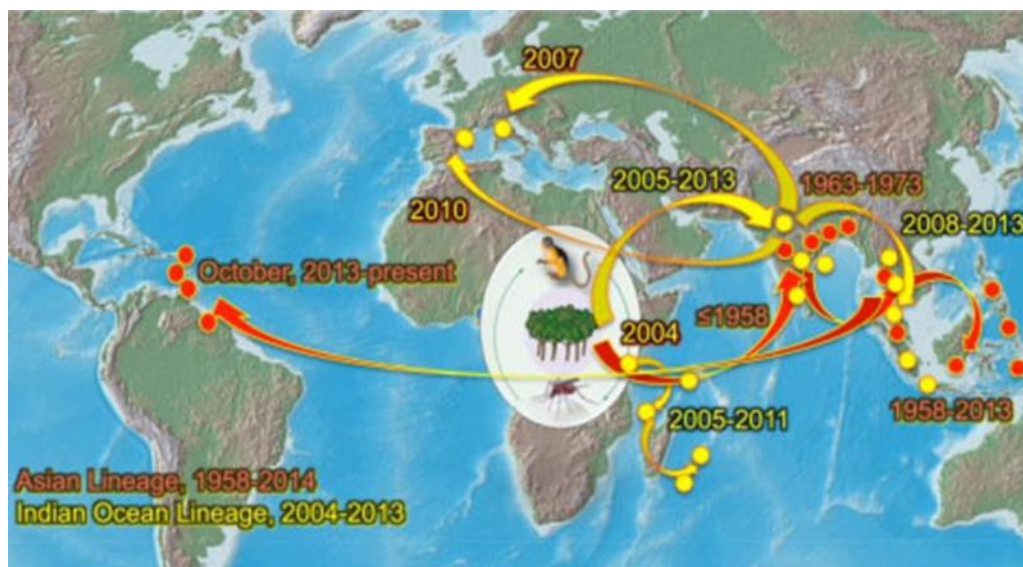


Figure 1 : Distribution des différentes lignées virales (asiatique et IOL) du chikungunya. *PLoS Negl Trop Dis.* Jun 2014 ; 8-6 : e2921.

En janvier 2005, l'épidémie se transporte aux Comores puis à Mayotte. Elle s'étendra deux mois plus tard à La Réunion (38,2 % de la population touchée, plus de 260 000 patients, découverte de la souche *IOL*) et aux Seychelles (souches *ESCA* et *IOL*) [4, 11].

En octobre de la même année, l'épidémie atteint Madagascar et le sous-continent Indien, où elle va sévir jusqu'en 2006 (souches *ESCA* et *IOL*).

Sur la période 2007-2010, les souches *IOL* et asiatique sont impliquées dans la reprise de l'épidémie en Inde avec plusieurs millions de patients atteints. Il s'ensuit une propagation vers l'Asie (Singapour, Chine et Malaisie entre autres) jusqu'en 2013 [9], quand les premiers cas sont décrits dans les Caraïbes, avant une extension vers l'Amérique du Nord et du Sud ([figure 2](#)).

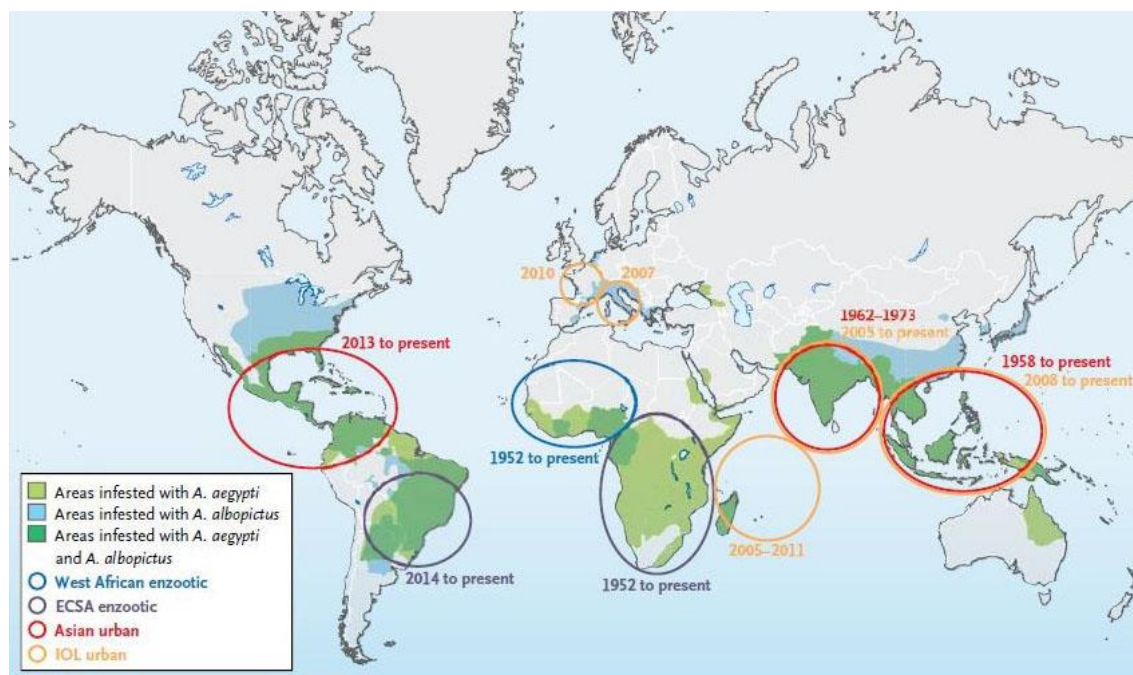


Figure 2 : Origine, diffusion et distribution du virus du chikungunya et de ses vecteurs
N Engl J Med. 26 march 2015; 372.

L'année 2007 a également vu l'apparition des premiers cas autochtones en Europe : plus de 200 personnes sont infectées par la souche *IOL* en Italie du nord, dans la région de Ravenne, à partir d'un voyageur revenu d'Inde. L'épidémie est rendue possible par la présence d'*Aedes albopictus* dans cette région depuis plusieurs années [12].

Les premiers cas importés français le sont par des voyageurs revenant de La Réunion et des Comores^b en 2005 et 2006 [13].

En métropole, c'est en septembre 2010 à Fréjus qu'ont été déclarés les deux premiers cas autochtones. Comme en Italie, il s'agissait de la souche *IOL* rapportée d'Inde par un touriste, dont *Aedes albopictus* a également été vecteur (cf. [I.4](#)).

En 2014, l'institut national de veille sanitaire dénombrait 11 cas autochtones et près de 450 cas importés en métropole. C'est à ce moment seulement que l'infection au chikungunya a été ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire, en plus du dispositif de surveillance renforcée déjà mis en place depuis 2006 [14].

De février à juin 2011, la région Pacifique est officiellement touchée, avec 33 infections par la souche asiatique détectées en Nouvelle-Calédonie [15].

C'est plus curieusement la souche *ESCA* qui a été repérée en Papouasie-Nouvelle Guinée en juin 2012, avant l'État de Yap en Micronésie en août 2013, puis les îles Tonga en avril 2014 [16].

^b Il existe une importante population comorienne à Marseille.

Le premier cas de *CHIKV* en Polynésie Française est détecté en mai 2014, avec une épidémie déclarée en octobre de la même année (cf. 1.2.2).

Les premiers cas autochtones sont repérés en décembre 2013 aux Antilles, sur l'île franco-néerlandaise de Saint-Martin. Suivront la Martinique, la Guadeloupe, Saint Barthélemy et en février 2014 la Guyane. La fin des épidémies dans ces territoires s'étale de fin 2014 à mi-2015 [17].

Depuis la partie néerlandaise de l'île de Saint-Martin, le virus s'est ensuite étendu à l'ensemble des Caraïbes au cours du premier semestre 2014.

Après avoir atteint les Antilles, suite à des séjours effectués par des touristes dans les Caraïbes, le *CHIKV* s'est répandu dans l'ensemble des pays d'Amérique et dans d'autres îles et archipels du Pacifique à partir du deuxième trimestre 2014.

Les USA ont déclaré leurs premiers cas importés de chikungunya au début du mois de mai 2014. Le premier cas autochtone a été enregistré en Floride deux mois plus tard.

Le 11 juillet 2014, la « *Pan American Health Organization* » rapportait au moins 355 000 cas suspects ou confirmés dans plus de 20 pays du continent américain, alors que le virus continuait toujours son expansion [3].

La quasi-totalité des pays d'Amérique centrale et du Sud a enregistré des cas locaux ou importés de chikungunya [17].

1.2.2. En Polynésie Française

La Polynésie Française est une collectivité d'outre-mer dont le territoire couvre 4 167 km², située dans la région du Pacifique à 6 000 km à l'est de l'Australie, 4 000 km à l'ouest de l'île de Pâques et 4 000 km au sud-ouest de l'archipel d'Hawaï.

Elle est constituée de 118 îles et îlots, dont 76 sont habités de manière permanente, regroupés en cinq archipels : de la Société (regroupant îles du Vent et îles Sous-le-vent), des Tuamotu, des Gambier, des Australes et, enfin, celui des Marquises.

En 2015, on y recensait 272 800 âmes, dont près de 200 000 sur l'île principale qu'est Tahiti.

Le pays est autonome en matière de santé. Les alertes sanitaires sont centralisées au Bureau de veille sanitaire (BVS) de Papeete.

Il existe un réseau sentinelle et d'alerte syndromique qui s'appuie principalement sur les médecins libéraux. La surveillance virologique, elle, est assurée par l'Institut Louis Malardé (ci-après ILM), laboratoire privé avec mission de service public.

L'offre de soins s'articule entre d'une part quatre hôpitaux : le Centre Hospitalier de Polynésie Française (*CHPF*, le plus important, sur Tahiti), le centre hospitalier de Taravao (presqu'île de Tahiti), le centre hospitalier d'Uturoa (île de Raiatea) et celui de Nuku Hiva (îles Marquises) ; et d'autre part un réseau de dispensaires sur la plupart des îles habitées ainsi que des médecins libéraux présents sur neuf de celles-ci.

Depuis 2013, le pays est en situation épidémique de dengue de type 1. Il y a également eu plusieurs cas de dengue de type 3 [18]. D'octobre 2013 à mars 2014, le territoire a également été victime d'une épidémie de Zika.

Le 26 mai 2014, une patiente revenue la veille d'un séjour de six mois en Guadeloupe se plaint auprès de sa famille d'une fièvre dépassant les 39 °C, associée à des céphalées et des arthralgies modérées des deux genoux. Le lendemain, devant l'extension des arthralgies concomitante avec l'apparition d'œdèmes aux poignets, aux coudes et aux doigts, elle consulte son généraliste qui lui prescrit un bilan infectieux et virologique, assorti d'un traitement symptomatique par anti-inflammatoire non stéroïdien (*AINS*) et paracétamol.

Les analyses vont s'avérer négatives pour le Zika et la dengue. Une reprise de l'interrogatoire de la patiente indique que des membres de sa belle-famille en Guadeloupe, alors en épidémie de *CHIKV*, ont subi des examens biologiques dont les résultats confirmaient celui-ci.

Un échantillon du sang de la patiente est envoyé à l'ILM, qui confirme le premier cas « officiel » de chikungunya sur le territoire polynésien, en l'occurrence **de souche asiatique**.

Les autorités sanitaires du pays sont alertées et la lutte anti-vectorielle renforcée. En vain. Plusieurs autres cas sporadiques vont être rapportés les mois suivants [19].

Fin septembre 2014, les généralistes observent une augmentation significative de syndromes grippaux « arthrogéniques » majeurs, rapportée au BVS par le réseau sentinelle.

Le lundi 06 octobre, des dizaines de cas de syndromes grippaux « *Zika-like* » (l'épidémie de Zika s'étant éteinte quelques mois plus tôt) sont signalés sur la presqu'île de Tahiti. Des prélèvements sont envoyés en urgence à l'ILM pour des recherches Zika et dengue, mais tous s'avèrent négatifs.

Le mardi 07, plusieurs de ces mêmes prélèvements sont testés pour le *CHIKV* : l'ILM confirme officiellement la positivité au chikungunya de 12 cas sur les 19 [19].

La semaine suivante (S41-2014), le BVS confirme ces premiers cas autochtones, localisés grâce à une enquête téléphonique.

Une base de données du suivi des cas confirmés est mise en place avec la création d'une fiche de surveillance épidémioclinique, et la Direction de la Santé du pays annonce la prise en charge financière de la réalisation de la sérologie du *CHIKV* dans les laboratoires privés.

Sur ces 7 jours, 72 cas sont confirmés biologiquement et 182 suspicions sont déclarées par le réseau sentinelle^c, le BVS estimant quant à lui le nombre de patients à 568.

Les deux premières îles touchées sont Tahiti et Apataki (archipel des Tuamotu). L'épidémie y est officiellement déclarée [19]. Sur Tahiti, toutes les communes vont être touchées au cours de la semaine suivante (S42-2014), et le pic épidémique sera atteint en 56 jours (S48-2014).

La figure 3 résume ces principales phases de l'épidémie sur l'île de Tahiti :

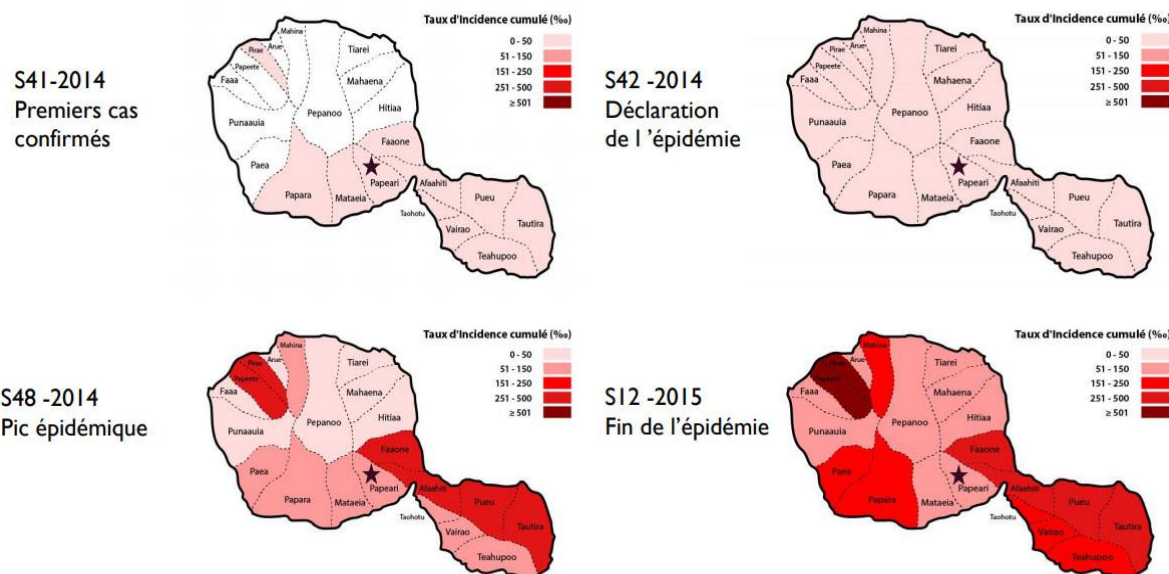


Figure 3 : Évolution de l'épidémie de chikungunya 2014-2015 sur l'île de Tahiti.

Source : Bulletin de veille sanitaire de Polynésie Française. Merci au Dr HP Mallet et à P. Bompard du BVS.

- Les cinq archipels du territoire ont été touchés en moins de quatre semaines ;
- Plus de 50 % des îles habitées avaient été atteintes à la 9^e semaine ;
- On a observé la diffusion du virus sur l'ensemble du territoire en 14 semaines ;
- La fin de cette épidémie « explosive » fut décrétée fin mars 2015, elle aura duré six mois.

Au total, le réseau sentinelle a déclaré 34 721 cas, dont 4 443 confirmés biologiquement soit par *PCR* (*Polymerase-chain reaction*) et/ou *IgM* (Immuno-globuline de type M). Il y a eu 67 646 consultants estimés, soit 25,2 % de la population générale, en sachant que moins d'un malade sur deux déclare avoir consulté à la suite de l'enquête téléphonique du BVS.

Le taux d'attaque global serait compris entre 55 et 70 % des polynésiens [19].

^c Le réseau sentinelle comptera 106 professionnels de santé au plus fort de l'épidémie.

1.3. HÔTES ET RÉSERVOIRS

En Afrique, la transmission du *CHIKV* est maintenue dans un cycle sylvestre impliquant les moustiques forestiers et principalement des primates sauvages.

Sont aussi considérés comme d'éventuels réservoirs d'autres animaux non primates tels les oiseaux, les écureuils et rongeurs, mais aussi les chiens [20, 21].

En Asie, la transmission s'opère surtout via un cycle urbain où les deux principaux vecteurs, *Aedes aegypti* et *Ae. albopictus*, diffusent le virus, le chien étant supposé être le principal réservoir hors épidémie. On observe un schéma similaire pour la dengue.

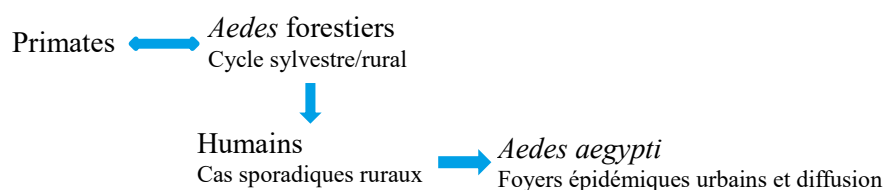
Lors de l'épidémie à La Réunion, des travaux non publiés de M^{me} Delatte, dans le cadre du projet « entomochik 2006-2009 », ont testé les préférences topiques d'*Aedes albopictus* sur les principales espèces animales présentes sur l'île.

Le Dr Parola a repris ces données dans sa présentation intitulée « *Chikungunya in travellers: Lessons from epidemiological and clinical aspects* » [22], et démontré en laboratoire que ce moustique a des sources de repas sanguins assez variées, qui vont de l'homme au gecko, en passant par les chiens, poules, canards, porcs, chèvres, souris, rats, ou caméléons.

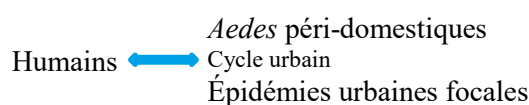
En période épidémique, c'est toutefois l'homme qui sert de principal réservoir [23].

On peut ainsi dessiner deux profils épidémiologiques liés au vecteur :

- Un profil « africain » (confusion fréquente avec la fièvre jaune)



- Un profil « asiatique » (confusion fréquente avec la dengue)



Des études au Sénégal [20], sur des moustiques capturés en région forestière au cours d'un nyctémère^d, ont également montré que des espèces **non** *Aedes*, de type *Culex*, *Mansonia* et anophèle pouvaient être infectées par le *CHIKV*, sans que celui-ci n'ait toutefois atteint leurs glandes salivaires. Ces spécimens étaient donc malades, sans pour autant transmettre le virus.

Si la majorité des moustiques infectés étaient découverts dans le groupe *Aedes*, la faculté vectorielle potentielle de ces autres espèces reste à prouver de manière expérimentale.

Cela pose une question cruciale quant à la capacité du *CHIKV* à utiliser bien davantage d'espèces de moustiques que nous ne le pensions pour se diffuser.

^d Période de 24 h, correspondant à la succession d'un jour et d'une nuit.

1.4. VECTEURS

1.4.1. Généralités

En 2015, 3 546 espèces de moustiques (ordre des *Culicidae*) différentes étaient répertoriées dans le monde, réparties en 111 genres, mais la grande majorité ne pique pas l'Homme [24].

Le vecteur du chikungunya est un moustique du genre *Aedes*^e, dont on a recensé 263 espèces en 2007, réparties en 21 genres. Le sous-genre *Stegomyia*, comprenant 110 espèces, a la particularité de regrouper bon nombre de vecteurs des arbovirus humains connus [25].

Les moustiques du genre *Aedes* partagent nombre de caractéristiques :

- Seules les femelles sont hématophages : le sang prélevé sur l'hôte, en moyenne une fois par 48h, permet la maturation d'une couvée d'œufs, le moustique se nourrissant lui de glucose ;
- La reproduction des *Aedes* est rapide et se fait en eau claire (principalement eaux de pluie) ;
- À chaque ponte, ce sont 50 à 400 œufs qu'une femelle dépose à la surface d'eaux propres stagnantes (dans de vieux pneus, des récipients abandonnés, etc.). Elles peuvent réaliser 4 à 5 pontes dans leur vie [26]. Les œufs donnent des larves puis des nymphes et enfin des adultes. Ce cycle prend 7 à 12 jours selon les conditions de température et d'alimentation ;
- La durée de vie des adultes, ou imagos, est estimée entre 4 à 8 semaines (12 en laboratoire) ;
- Ce sont des espèces agressives, actives pendant la journée avec une prédilection pour l'aube et le crépuscule, contrairement aux anophèles (vecteurs nocturnes du paludisme), avec un pic d'activité en saison des pluies ;
- Le rayon d'action du moustique est limité à 500 mètres au maximum. C'est donc surtout la circulation des hommes qui permet la propagation de proche en proche des arboviroses ;
- Leur habitat est différent selon les espèces : sylvestre, urbain ou péri-urbain, avec une grande capacité d'adaptation pour certains d'entre eux ;
- Le *CHIKV* pourrait être transmis verticalement de la femelle à ses œufs, ce qui a été démontré avec le virus de la dengue [27, 28].

Les femelles *Aedes* sont infectées par le virus chikungunya lors d'un repas sanguin effectué sur un animal virémique. Elles ne deviennent infectantes qu'après une courte période (2 à 3 jours) durant laquelle le virus, après avoir passé la barrière intestinale, se multiplie au sein des cellules du moustique et gagne ses glandes salivaires [29].

Ce n'est donc pas le sang contenu dans l'estomac du moustique qui est contaminant, mais la salive anti-coagulante que celui-ci injecte au moment de piquer sa proie.

La femelle *Aedes* porteuse reste ensuite infectieuse durant toute sa vie.

La maladie se manifeste principalement pendant la saison des pluies, quand la densité de moustiques vecteurs est la plus forte.

S'agissant du chikungunya, plusieurs espèces sont impliquées dans la transmission, les plus répandues étant *Aedes aegypti* (figure 4) et *Aedes albopictus* (figure 5) :

- En Afrique sub-saharienne, il s'agit principalement d'*Aedes aegypti* et d'*Ae. africanus* ;
- Dans les savanes et les forêts d'Afrique tropicale, on retrouve principalement *Aedes aegypti*, mais aussi *Aedes diceromyia*, *Ae. urcifera*, *Ae. africanus*, *Ae. dalzieli*, etc. ;
- En Asie, il s'agit surtout d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes albopictus* ;
- En Océanie, la répartition est très différente d'un archipel à l'autre. On retrouve *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, et plus sporadiquement, *Ae. polynesiensis* et *Ae. scutellaris* ;
- Sur le continent américain et Antilles-Caraïbes, principalement *Aedes aegypti* et dans une moindre mesure *Ae. albopictus* même si celui-ci étend rapidement son aire géographique ;
- En Polynésie Française, il existe une quinzaine d'espèces de moustiques. *Aedes polynesiensis* (figure 6) et *Ae. aegypti* sont les vecteurs du *CHIKV*, de la dengue et du Zika, les autres espèces autochtones appartenant à la famille des *Culex* [30].

^e *Aedes* provient du grec et signifie « déplaisant » du fait de la forte gêne qu'entraîne sa piqûre.



Figure 4 : *Aedes aegypti*
Source : [Centers for Disease Control and Prevention, USA.](#)

Aedes aegypti est un petit moustique d'environ 5 mm de long, de couleur sombre, avec des marques blanches sur les pattes et un dessin en forme de lyre sur le thorax.

D'origine africaine, il aurait été introduit dans le Nouveau Monde, dès le début du XVII^e siècle, avec la traite des esclaves. Il se serait ainsi installé peu à peu dans la plupart des villes tropicales d'Afrique et d'Amérique avant le début du XVIII^e siècle.

Il ne semble s'être établi de façon prononcée en Asie et dans la zone Pacifique qu'à partir du milieu du XX^e siècle, au cours et à l'issue de la Seconde Guerre mondiale.

Les perturbations écologiques et les mouvements de populations civiles et militaires liés au conflit ont généré des conditions particulièrement favorables à l'expansion géographique et à l'accroissement des populations de ce vecteur dans ces régions.

Aedes albopictus est un moustique de 2 à 10 mm de longueur, présentant des rayures sur le thorax et l'abdomen lui valant son surnom de « tigre ». Jusqu'à l'apparition de la souche *IOL*, ce moustique anthropophile était moins « efficace » qu'*Ae. aegypti* pour la transmission du *CHIKV*.

Originaire d'Asie du Sud-Est, c'est l'une des dix espèces les plus invasives au monde, actuellement présente dans 80 pays sur les cinq continents [31]. Il s'adapte tant en habitat naturel que domestique ce qui le rend d'autant plus omniprésent.

Il s'accommode de conditions climatiques bien plus larges que ses cousins, notamment avec une ligne isotherme de 10 °C, ce qui explique sa forte dissémination actuelle.

Cette adaptabilité en fait un vecteur privilégié pour la dissémination épidémique. Sa large distribution (Pacifique, Afrique, Amérique latine, 14 pays européens et 24 états des USA) fait redouter une explosion épidémique dans ces régions [32].



Figure 5 : *Aedes albopictus*
Dit « moustique tigre », il est bien caractérisé par une ligne blanche longitudinale unique visible à l'œil nu sur le scutum (« dos » du moustique).
Source : [Centers for Disease Control and Prevention, USA.](#)



Figure 6 : *Aedes polynesiensis*
Source : [Centre d'Hygiène et de Salubrité Publique de Polynésie Française](#)

Aedes polynesiensis mesure entre 2 et 5 mm. Il est disséminé dans le Pacifique Sud, présent dans la majorité des îles du triangle polynésien.

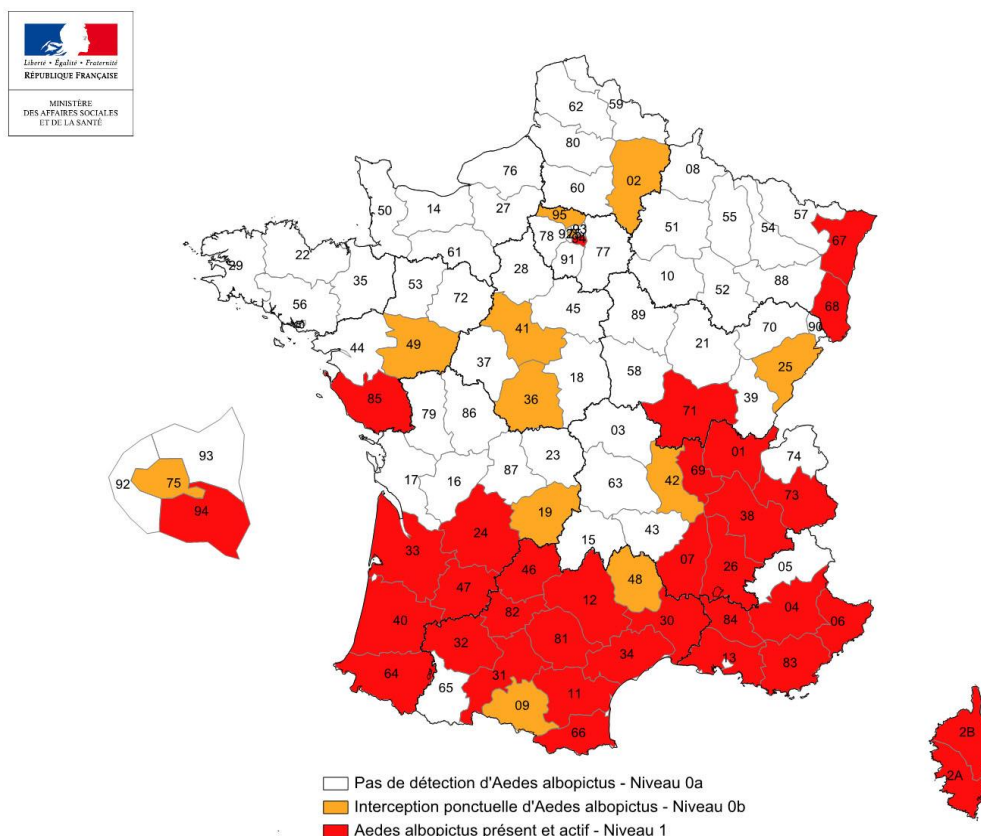
Son habitat peut se localiser dans des trous de crabes, des noix de coco, des troncs de bananiers, arbres du voyageur, entre autres, qui constituent des récipients naturels d'eau de pluie. Il est très proche morphologiquement d'*Ae. albopictus*, ce qui lui vaut son surnom de « moustique tigre polynésien ».

Outre la dengue et le Zika, il est également un vecteur probable de la filariose lymphatique à *Wuchereria Bancrofti pacifica*.

1.4.2. Situation en France métropolitaine

Dans les régions d'Europe du sud, dont la France métropolitaine méridionale, le principal vecteur recensé est *Aedes albopictus*. Mais d'autres espèces telles *Ae. detritus* et *Ae. Caspius* ont démontré *in vitro* qu'elles pouvaient également être infectées par le *CHIKV* [30].

Selon le BVS et le Ministère des Solidarités et de la Santé, au 1^{er} septembre 2015, *Aedes albopictus* avait colonisé de manière durable 21 départements métropolitains et été détecté dans 25 autres. En 2017, ce sont 31 départements qui sont classés au niveau 1, où le moustique est présent et actif, et 11 de plus au niveau 0b, où il a été détecté (*figure 7*).



1.5. LE VIRUS

1.5.1. Classification

Le *CHIKV* est un arbovirus à ARN (acide ribonucléique) de genre *alphavirus* appartenant à la famille des *Togaviridae*.

Le terme arbovirus provient de la contraction anglaise de « *arthropod-borne viruses* », les arthropodes étant des insectes suceurs de sang. Les arboviroses regroupent les maladies transmises par ces arthropodes vecteurs. Elles diffèrent à tous points de vue et n'ont en commun que leur mode de transmission.

La plupart des arboviroses sont des zoonoses, mais certaines peuvent toucher l'Homme (une cinquantaine sont actuellement connues : citons la dengue, le West Nile, la fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift...).

Les *alphavirus* désignent des virus appartenant au groupe IV de la classification virale basée sur la composition du génome viral présentée par David Baltimore en 1971. Les *alphavirus*, comme tous les autres virus du groupe IV, ont un génome constitué d'un seul brin d'ARN à polarité positive.

1.5.2. Caractéristiques virologiques

La particule virale mature est sphérique (figure 8), enveloppée (d'où le préfixe « *toga* », la toge), et d'un diamètre de 60 à 70 nanomètres.

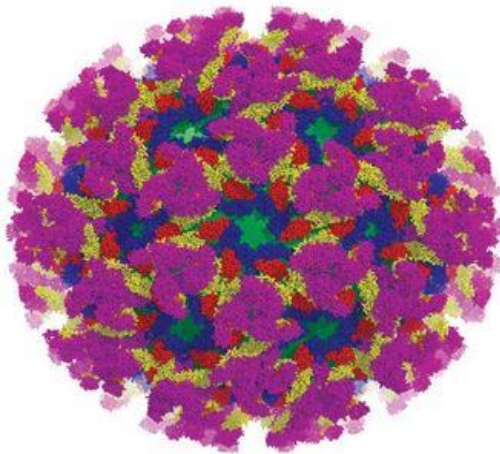


Figure 8 : Schématisation d'un virus du chikungunya

Le génome viral code les protéines structurales et non structurales du virus. Les protéines structurales sont d'une part la protéine de nucléocapside et d'autre part les glycoprotéines d'enveloppe, dont les deux principales sont E1 et E2 [33]. Les protéines E3 et 6k sont associées de façon inconstante au virion [34].

La nucléocapside est enfermée dans une enveloppe lipido-protéique extraite de la membrane plasmique, dans laquelle sont enchâssés 80 spicules constitués d'hétérodimères des glycoprotéines E1 et E2.

La protéine E2 se lie à un récepteur afin d'initier l'entrée cellulaire via une endocytose, tandis que E1 induit une fusion avec les peptides de la membrane des endosomes afin d'activer le relargage des nucléocapsides dans le cytoplasme de la cellule-hôte.

S'il existe trois souches et différentes lignées du *CHIKV*, il n'existe qu'un seul sérotype (protéines de surface identiques), ce qui implique théoriquement une immunisation à la première infection.

1.5.3. Le cycle viral

Son cycle de réplication (figure 9) est similaire à celui des autres *alphavirus* : après pénétration cellulaire, il subit une décapsidation. La phase de synthèse des protéines non structurales intervient ensuite, nécessaire à la réplication et à la synthèse de l'ARN subgénomique. Enfin, la phase de synthèse des protéines structurales permet la formation de la capsidite et de l'enveloppe des nouveaux virions, avant assemblage des nucléocapsides et bourgeonnement au niveau de la membrane cytoplasmique, ce qui entraîne l'apoptose de la cellule-hôte.

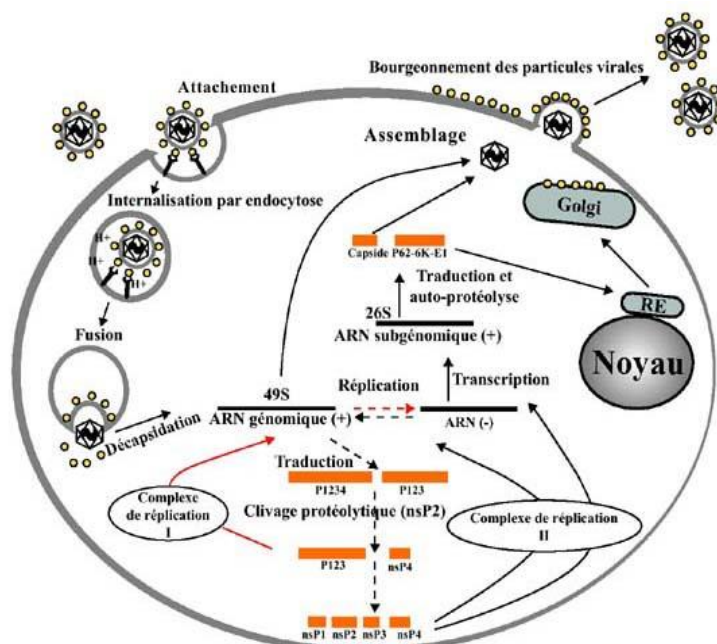


Figure 9 : Les différents cycles viraux du chikungunya dans une cellule.

Source : Virologie volume 17, juil. - août 2013, Société Française de Microbiologie.

1.6. PHYSIOPATHOLOGIE

1.6.1. Systémique

En 2007, les travaux de *Sourisseau et al.* [35] ont permis de déterminer le spectre des cellules permissives au virus : lignées dérivées de cellules endothéliales, d'épithéliales, de fibroblastes et de macrophages, confirmant le tropisme cellulaire élargi du virus. En revanche celui-ci n'infecte pas les cellules mononuclées du sang.

À l'occasion d'une piqûre, le moustique *Aedes* injecte le virus dans le compartiment intradermique où va débiter sa réplication sur le site même d'inoculation, au niveau de ces cellules du derme permissives au virus.

S'ensuit l'initiation d'une réponse immunologique locale par activation des voies de l'immunité innée (*TLR* et *RIG*, système du complément) avec production de molécules chemoattractives qui vont attirer d'autres cellules immunitaires de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires, cellules *NK*), qui à leur tour vont amplifier la production de cytokines et d'autres médiateurs à activité antivirale (principalement interféron de type I et *TNF* alpha) [36].

Certaines cellules dendritiques infectées par le *CHIKV* vont migrer jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires de drainage et « mûrir » en cellules présentatrices d'antigène afin d'initier une réponse immune adaptative spécifique (lymphocytes T) avec sécrétion d'anticorps (lymphocytes B). Cette réponse spécifique se fera en 4 à 10 jours : production initiale d'immunoglobulines de type M (ou *IgM*), « grossières » mais à la genèse rapide (dès le 4-5^e jour), puis relais par les immunoglobulines de type G (*IgG*), beaucoup plus spécifiques mais de conception plus longue (à partir du 10^e jour).

Cependant, en l'absence d'une réponse immune spécifique efficace, dans le cas par exemple d'un patient naïf du chikungunya, le virus est capable d'échapper aux mécanismes antiviraux mis en jeu et d'aller se disséminer dans le sang puis dans les différents organes cibles (phase de virémie).

La réplication virale semble se faire principalement dans les fibroblastes des tissus conjonctifs des articulations, des muscles et des tendons, ce qui est concordant avec les manifestations cliniques constatables. Le virus est également responsable d'un effet cytotoxique direct puisqu'il est capable d'induire l'apoptose des cellules infectées après s'y être répliqué [35].

L'immunité acquise paraît *a priori* durable [37].

La contamination materno-fœtale par le virus est également possible, avec de lourdes conséquences potentielles chez le nouveau-né, comme des encéphalites [38].

1.6.2. Neurologique

En 1965, *Chatterjee et al.* [39] montrent que le *CHIKV* a la capacité d'infecter et de se répliquer au sein de cellules issues du cerveau de souris, travaux confirmés en 1974 par *Precious et al.* [40].

Dans deux articles en 2008 et 2009, *Couderc et al.* [41, 42] ont également montré sur des souris la présence du *CHIKV* au niveau du système nerveux central (*SNC*). Ce modèle murin démontre le rôle majeur de l'interféron de type I dans le contrôle de la dissémination du virus au *SNC*.

Chez la souris immunocompétente, le virus n'est mis en évidence qu'au niveau des tissus musculaires, cutanés, articulaire et dans le sang.

À l'opposé, chez la souris néonatale et chez la souris adulte dont les récepteurs pour l'interféron α ou β sont inactifs, la charge virale est plus élevée et le virus est retrouvé dans le *SNC* où il n'est mis en évidence qu'au niveau des plexus choroïdes, des cellules épendymaires et des cellules leptoméniges, tout en épargnant les cellules parenchymateuses.

Ces observations suggèrent que le chikungunya accède au système nerveux central par les plexus choroïdes et infecte secondairement les méninges avec une multiplication du virus dans le *LCR* (liquide céphalo-rachidien).

Mais fin 2009, *Das et al.* [43] puis en 2012 *Dhanwani et al.* [44] démontrent que les neurones et les cellules gliales peuvent être directement infectés par le virus.

En 2013, *Abraham et al.* [45] évoquent l'hypothèse selon laquelle les mutations observées depuis 2005 confèreraient aux souches du virus une répllication et une charge virémique *in vivo* beaucoup plus importante, avec pour conséquence un débordement de la barrière hémato-encéphalique (BHE), donc une contamination directe du tissu parenchymateux cérébral et une neurovirulence accrue. Des travaux plus récents en 2015, dont ceux de *Chiam et al.* [46], vont dans ce sens.

Depuis 1968 et les premiers travaux de *Zlotnik* [47], on sait que l'immunité innée des astrocytes est primordiale car ce sont les premières cellules activées en cas d'infection cérébrale. Ces dernières années, plusieurs travaux (citons *Das et al.* [48], *Takeda et Akira* [49] et *Inglis et al.* [50]) portent sur cette immunité innée des astrocytes, et plus particulièrement sur des messagers de l'inflammation comme l'interleukine 6 (IL6) et sur les « *Toll-like* » récepteurs (types 2 et 4), sachant que ces derniers s'annoncent être une voie prometteuse pour le développement thérapeutique (*Priya et al.* [51]).

Ainsi, dans la veine des travaux de *Couderc et al.* [42], des prédispositions génétiques concernant les nombreux gènes impliqués dans l'immunité innée des astrocytes joueraient en faveur ou défaveur en cas d'infection cérébrale au chikungunya.

Pour résumer :

- Tous les types de cellules du parenchyme cérébral peuvent être infectés par le CHIKV, via les plexus choroïdes et potentiellement directement via la BHE en cas de charge virémique très élevée, avec diffusion dans tout l'encéphale.
- La neurovirulence du chikungunya dépendrait de prédispositions génétiques quant à la réactivité de l'immunité innée des astrocytes de la personne infectée (IL6 et TLR), mais aussi de certaines mutations s'opérant au sein des souches de chikungunya qui les rendraient plus agressives et plus véloces à se multiplier dans le corps humain.

Les travaux de *Ganesan et al.* [52] en 2008 ont permis la description de nombreuses lésions microscopiques du tissu cérébral (substance blanche atteinte avec confirmation à l'IRM) à la suite de l'autopsie d'un homme de 73 ans, mort en Inde d'une infection au chikungunya compliquée d'une probable encéphalite et d'une neuropathie périphérique (description clinique limitée).

Ceux d'*Inglis et al.* [50], en 2015, ont permis d'objectiver des phénomènes de déformation œdémateuse des astrocytes de la substance blanche et de la substance grise, ainsi qu'une réduction du nombre de leur synapses.

À la lumière de ces éléments, lésions histologiques et structurales, on peut se poser la question d'une récupération complète à moyen et plus long terme chez des adultes ayant eu des complications neurologiques du type encéphalite.

1.7. MANIFESTATIONS CLINIQUES DU CHIKUNGUNYA

1.7.1. Phase aiguë

Le virus est responsable d'un syndrome grippal « *dengue-like* » associant, après une période d'incubation de 4 à 7 jours, un accès brutal de forte fièvre, parfois des myalgies et des céphalées, et surtout des arthralgies inflammatoires à caractère fortement invalidant, qui bien souvent obligent le malade à l'alitement [53].

C'est l'association entre une forte fièvre soudaine et des polyarthralgies inflammatoires diffuses qui distingue principalement le chikungunya d'autres arboviroses telles la dengue ou le Zika.

Une polyadénopathie et une agueusie ont également été rapportées, ainsi qu'une atteinte cutanée qui peut recouvrir plusieurs formes (*cf.* ci-après). L'éruption est souvent prurigineuse [54].

Les formes cliniques du chikungunya ont aussi été classées comme suit :

- Sont considérées comme « typiques » les formes avec fièvre et polyarthralgies ;
- Sont considérées comme « atypiques » celles avec d'autres symptômes que les « typiques » ;
- Sont considérées comme « sévères » celles avec au moins une défaillance d'organe [55].

1.7.1.1. Formes cliniques neurologiques centrales et périphériques

Si différentes formes cliniques sont décrites depuis 1965 (*Chatterjee et al.* [56]), la vague épidémique qui a touché l'Océan Indien à partir de 2005 a amené de nombreux articles descriptifs, majoritairement Réunionnais et Indiens, sur les différentes formes cliniques observées, en grande partie résumées par *Rajapakse et al.* [54] et *Economopoulou et al.* [55].

Les atteintes neurologiques touchent en grande majorité le SNC, les atteintes du système nerveux périphérique étant essentiellement des syndromes de Guillain-Barré.

On peut lister les expressions cliniques neurologiques observées jusqu'ici :

- Des encéphalites, méningoencéphalites, encéphalopathies et troubles confusionnels sont les complications les plus fréquemment retrouvées chez l'adulte [55, 57–67], mais aussi chez l'enfant, avec souvent de lourdes séquelles [68–70] ;
- Des accès épileptiques [55, 57, 67, 68] ;
- Des méningites et syndromes méningés [55, 57] ;
- Des encéphalomyélites et méningo-encéphalomyélites [52, 55, 62–64, 71–73] ;
- Des syndromes cérébelleux [55] ;
- Des atteintes isolées des paires crâniennes [74] ;
- Des hyperesthésies, déficits sensitifs et moteurs transitoires, AVC, névrites optiques rétrobulbaires, malaises [54, 55, 57, 61] ;
- Des syndromes de Guillain-Barré [57, 58, 65, 75, 76].

1.7.1.2. Formes cliniques non neurologiques

En dehors des atteintes ostéo-articulaires (arthrite, chondrite, synovites et ténosynovites, enthésopathies) et du rash cutané, de nombreuses autres manifestations cliniques ont été décrites. Elles sont la plupart du temps bénignes, mais des formes graves ont aussi été rencontrées [77].

C'est lors de l'épidémie de 2006 à La Réunion que des formes engageant le pronostic vital et requérant une admission en réanimation ont été rapportées pour la première fois [58]. Toutefois, le rôle réel du chikungunya dans la sévérité de ces atteintes reste controversé [78].

Tous les organes peuvent être touchés. Dans leurs cohortes respectives, *Economopoulou et al.* [55] ainsi que *Rajapakse et al.* [54] décrivent ces autres formes cliniques. Citons :

- Péricardite, myocardite, arythmies, infarctus du myocarde et tension artérielle labile pour le système cardio-vasculaire ;
- Hépatite, insuffisance rénale aiguë et syndrome néphritique pour le système hépatorénal,
- Conjonctivite, rétinite, épisclérite et iridocyclite concernant le système oculaire ;
- Possibles pancréatite, SIADH, orchite ou insuffisance surrénalienne pour le système endocrinien ;
- Nausées, vomissements et diarrhées concernant le système abdominal ;
- Énanthème, macules, papules, éruption eczématiforme/morbilliforme, hyperhémie diffuse, dermatose bulleuse, troubles de la pigmentation et ulcération des muqueuses pour le système cutané.

Plusieurs cas avec des hémorragies extériorisées ont été rapportés [79], mais celles-ci sont directement imputables à la thrombopénie induite par le chikungunya.

Dans la plupart des cas, l'évolution est spontanément résolutive en quelques jours. La phase de convalescence peut néanmoins durer plusieurs semaines, avec une asthénie importante et des douleurs articulaires récurrentes [80].

Des rechutes sont possibles, parfois des mois après la primo-infection (une des hypothèses concerne la présence de virus quiescents^f cachés dans les macrophages des articulations [36]), et certains patients gardent ces douleurs articulaires plusieurs années [81].

^f Du latin *quiescens* de *quiescere* « se reposer, être tranquille ».

1.7.2. Phases subaiguë et chronique

Le chikungunya, par des mécanismes en cours d'élucidation, vient perturber l'équilibre entre agents anti-inflammatoires et pro-inflammatoires au bénéfice de ces derniers qui vont pérenniser l'inflammation et les effets secondaires résultants selon les tissus touchés [82].

En phase aiguë d'une infection à toute arbovirose, il y a induction d'une cascade de réactions pro-inflammatoires qui, *in fine*, permettent la mobilisation du système immunitaire et une réponse systémique à l'agression. Ces réactions sont tamponnées par des agents anti-inflammatoires afin que cette phase pro-inflammatoire ne dure que le temps d'élimination du virus. Il y a donc une boucle de régulation entre :

- Les principaux agents pro-inflammatoires tels les cytokines (interféron alpha, IL 6, IL 2...), les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes et leurs facteurs de stimulation (*MIP* ou *macrophage inflammatory protein*, *FGF* ou *fibroblast growth factor*...);
- Les principaux agents anti-inflammatoires : cytokines tels IL 4 et IL 10, lymphocytes T.

Des susceptibilités génétiques sont également impliquées, car le taux de réponse inflammatoire diffère selon les souches de chikungunya et d'un patient à l'autre [82].

Ainsi, les phases subaiguës (entre 15 et 45 jours) et chroniques (> 45 jours) concernent principalement les systèmes ostéo-articulaires (douleurs inflammatoires persistantes, enraidissements douloureux) mais aussi des troubles vasculaires (érythermalgie, syndrome de Raynaud) et indirectement le moral (fatigue et dépression) [80].

1.8. ASPECTS BIOLOGIQUES

1.8.1. Biologie non spécifique

Les anomalies observées lors d'un bilan sanguin de routine sont non spécifiques et non indispensables au diagnostic. Elles peuvent être retrouvées dans de nombreuses autres viroses :

- Leucopénie touchant surtout les polynucléaires neutrophiles et/ou les lymphocytes ;
- Thrombopénie le plus souvent modérée et d'apparition précoce chez 30 à 50 % des malades, parfois sévère (< 50 000 plaquettes/mm³) ;
- Absence d'anémie et de modification de l'hématocrite dans les formes dites typiques ;
- La *CRP* et la vitesse de sédimentation restent normales ou peu augmentées ;
- Élévation modérée des transaminases (1,5 à 3 fois la normale) dans moins de 50 % des cas ;
- Une élévation modérée de la créatine phosphokinase peut être observée ;
- Lors des formes sévères, on peut observer de fortes thrombopénies, des hypo-albuminémies (témoin de la fuite capillaire), des cytolyses > 5 *N*, une élévation des *LDH* et des lactates, une augmentation de l'hématocrite due à une hémococoncentration [80].

1.8.2. Biologie spécifique

1.8.2.1. Diagnostic direct ou diagnostic précoce

À la phase précoce de l'infection, l'examen de référence est la transcription inverse par polymérisation en chaîne : « *Reverse transcriptase-polymerase chain reaction* » ou *RT-PCR*, plus communément appelée *PCR*. Celle-ci consiste à amplifier une partie du génome viral commune aux trois sérotypes, et éventuellement dans un second temps, si l'on veut déterminer la souche, à amplifier une partie distinctive du génome du sérotype. Les produits de cette amplification sont ensuite séparés par électrophorèse.

Une alternative à l'électrophorèse est la *PCR* en temps réel (*real time-PCR* ou *rt-PCR*) : des marqueurs fluorescents sont utilisés à la place de l'électrophorèse pour identifier les produits de l'amplification. Ces tests peuvent être utilisés de façon routinière et permettent de quantifier le virus en une heure et demie à partir d'échantillons de liquides biologiques ou de pièces d'anatomopathologie.

1.8.2.2. Diagnostic indirect ou diagnostic sérologique

La détection d'anticorps par méthode *ELISA* (acronyme de *enzyme-linked immunosorbent assay*), ou sérodiagnostic, permet de mettre en évidence des anticorps de type IgM ou IgG dirigés contre le virus du chikungunya.

Le dosage des IgM est la technique la plus utilisée en routine (*IgM antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay* ou *MAC-ELISA*).

Les IgG sont classiquement dosées par la technique d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) mais tous les laboratoires ne la pratiquent pas et des techniques immuno-enzymatiques, plus simples de réalisation, tendent à la remplacer.

Le sérodiagnostic est facilement réalisable et coûte moins cher que les autres techniques. La sensibilité est bonne mais la spécificité est moyenne du fait de l'existence de réactivités sérologiques croisées entre différents flavivirus.

Lors d'une primo-infection, les IgM apparaissent quatre à six jours après le début des signes cliniques, sont à leur maximum après deux semaines, et peuvent persister entre trois et six mois.

Les IgG apparaissent à faible taux sept à dix jours après le début de la maladie, culminent après deux à trois semaines, et restent détectables pendant des années.

Ainsi, entre le premier et le quatrième jour de fièvre, seule la PCR est réalisée.

Entre le cinquième et le dixième jour de fièvre, la PCR et la sérologie du chikungunya sont réalisées.

Au-delà de dix jours de fièvre, seule la sérologie est pratiquée.

1.9. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Si l'association entre une forte fièvre d'accès brutal et des polyarthralgies inflammatoires invalidantes est caractéristique d'une infection au chikungunya, il n'existe aucun signe pathognomonique de la maladie.

C'est donc un ensemble de symptômes peu spécifiques survenant dans ou au retour d'une zone d'endémie qui doit faire penser au diagnostic.

On peut cependant exclure le diagnostic de chikungunya si les symptômes surviennent plus de deux semaines après avoir quitté la zone d'endémie ou si la fièvre dure plus de deux semaines.

Une multitude de diagnostics différentiels peut être évoquée en fonction des régions géographiques et des symptômes présents.

En Polynésie Française, il s'agit principalement :

- De la dengue, à évoquer en priorité car le pays est en zone endémique. La différenciation clinique se fait sur la présence de douleurs rétro-orbitaires, d'hémorragies au 5^e-8^e jour (thrombopénie plus fréquente et plus sévère), et de fièvre en plateau ;
- De la leptospirose, surtout en saison des pluies (eaux boueuses), régulièrement mortelle. Le tableau clinique est initialement proche et les éléments discriminants sont essentiellement biologiques (augmentation des polynucléaires neutrophiles et de la CRP, fréquente atteinte hépatorénale) ;
- Du Zika ;
- Des virus épidémiques comme la grippe ou la gastro-entérite au tout début d'infection, même si l'évolution diffère rapidement d'avec celle du chikungunya ;
- D'un sepsis bactérien.

À noter qu'il n'y a pas de paludisme en Polynésie Française.

Ailleurs dans le monde, on pensera à :

- La dengue ;
- Un accès palustre : le frottis sanguin à la recherche d'hématozoaires est systématique en zone d'endémie palustre ;
- Un certain nombre d'infections bactériennes et virales qui ont une symptomatologie proche. Citons les septicémies, fièvres typhoïdes, rickettsioses, MNI, séroconversions VIH, gripes, rougeoles, rubéoles, hépatites virales ;
- Une leptospirose, infection fréquente dans les pays tropicaux ou subtropicaux ;
- D'autres arboviroses qui sont à juger en fonction du contexte géographique et épidémique. Les plus fréquentes sont la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise, le West-Nile, la fièvre de la vallée du Rift, l'O'nyong-nyong, la fièvre de Lassa, Ebola, etc. [83].

1.10. TRAITEMENTS

1.10.1. Traitements spécifiques

Il n'y a à ce jour aucun traitement antiviral disponible sur le marché contre le CHIKV.

La prise en charge actuelle se limite donc au traitement des symptômes :

- Antalgiques, du pallier 1 au pallier 3 si nécessaire, en tenant compte des effets secondaires et risques de surdosage ;
- Éviter les AINS pour causes d'un soulagement modéré, du risque d'aggravation de la thrombopénie, et de danger en cas d'erreur diagnostique par rapport à une dengue hémorragique ;
- Corticothérapie : soulagement possible mais très souvent effet rebond à l'arrêt, donc à éviter en phase aiguë. Utile pour les phases chroniques ;
- Froid/glace sur les articulations douloureuses ;
- Arrêt de travail et repos ;
- Suivi rapproché des patients entrant en phase chronique afin de leur proposer de la kinésithérapie, des infiltrations, des orthèses à visée antalgique, etc. ;
- Prise en charge de la défaillance d'organe en cas de forme grave.

La chloroquine a été essayée mais sans succès [84], car elle empêchait la diffusion du virus d'une cellule à une autre mais pas sa réplication une fois celui-ci introduit dans la cellule.

Au cours de ma pratique libérale à La Réunion et en Polynésie Française, plusieurs patients m'ont avoué n'avoir été complètement soulagés qu'avec la prise de cannabis, celle-ci étant semble-t-il plus efficace et induisant moins d'effets secondaires lorsque le produit est infusé plutôt que fumé.

1.10.2. Traitements préventifs

Ils reposent essentiellement sur la lutte vectorielle, en attendant un éventuel vaccin : destruction des gîtes, sprays insecticides au domicile, campagne de démoustication, répulsifs cutanés, port de vêtements longs, ventilateurs/climatisations, mais aussi la gestion par les pouvoirs publics des voyageurs arrivant de zones épidémiques.

Concernant les vaccins, il n'y en a pas actuellement de disponible pour l'homme.

Les recherches de développement se concentrent sur quatre axes [4, 85] :

- Les vaccins à virus vivant atténué et virus inactivé ;
- Les vaccins à particules virales, efficaces chez les souris et des primates non humains, l'un d'eux testé en phase I a fait l'objet d'une publication en 2014 [86] ;
- Les vaccins chimériques, consistant à introduire des sites antigéniques du chikungunya dans des vaccins déjà existants, comme ceux de la fièvre jaune, de l'encéphalite équine vénézuélienne (*alphavirus*), ou encore de la rougeole (morbillivirus) [87] ;
- Les vaccins à ADN, consistant à introduire directement dans l'organisme des plasmides bactériens contenant des séquences d'ADN du virus.

1.10.3. Traitements au stade expérimental

Outre les vaccins, les traitements les plus prometteurs pour le moment semblent être les anticorps monoclonaux.

Extraits du sérum de souris ou d'humains préalablement immunisés, purifiés puis reproduits en laboratoire, ils ont pour principal avantage leur sélectivité pour des épitopes précis du chikungunya et leur tolérance chez les modèles animaux [82].

En cas d'épidémie, ils pourraient servir de puissant traitement **prophylactique** chez les personnes fragiles (nouveau-nés/enfants en bas âge, personnes âgées, comorbidités importantes) mais aussi de traitement **curatif** en cas d'atteinte neurologique ou de défaillance d'organe [82].

Il y a également d'autres pistes de recherche, comme des inhibiteurs de réplication du virus [88] ou des activateurs/inducteurs de l'immunité innée des cellules cérébrales en cas d'infection au chikungunya afin de prévenir ou tout au moins atténuer une infection cérébrale [51]. Mais tous n'en sont qu'au stade animal.

2. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES : CAS CLINIQUES

Le principal établissement hospitalier du territoire est le CHPF, ou Centre Hospitalier de Polynésie Française, plus communément appelé « Taaone » par les Polynésiens en référence au lieu où il se trouve, sur la commune de Pirae, à l'est de Papeete, au nord de l'île de Tahiti.

Avec une capacité de 548 lits, c'est le plus important des quatre hôpitaux du territoire polynésien devant ceux de Taravao (presqu'île de Tahiti), d'Uturoa (île de Raiatea, îles Sous-le-Vent) et Taiohae (Nuku Iva, Marquises). Il est également le centre de référence qui accueille bon nombre de spécialités que l'on ne retrouve pas ailleurs (neurologie, néonatalogie, réanimation lourde, neurochirurgie...).

Le service de neurologie se compose pour sa part de trois secteurs : une unité neuro-vasculaire de 6 lits et deux unités d'hospitalisation « classique » de 10 et 9 lits, soit 25 places au total.

Notons que le centre médical de Moorea est très bien équipé pour des premières prises en charge lourdes (accidents de la voie publique, chocs septiques...) mais qu'il reste limité par l'absence de services de biologie et de radiologie adéquats.

C'est donc naturellement vers le CHPF qu'a convergé la grande majorité des complications cliniques observées pendant l'épidémie de chikungunya 2014-2015, patients venus par eux-mêmes ou adressés par les médecins libéraux et les autres hôpitaux et cliniques.

Le territoire dispose également de deux cliniques (Cardella et Paofai) et d'un centre médical pluridisciplinaire privé (Mamao), sur l'île de Tahiti.

En complément de cette offre de soins, l'État Polynésien a déployé un réseau de dispensaires mais le manque de médecins et d'infirmiers y est courant, et dans bon nombre d'îles peu peuplées (pour celles qui ont la « chance » de bénéficier d'un poste de soins), le seul recours sanitaire est un agent de santé qui a reçu 15 jours de formation et dont la compétence se « limite » à arracher une dent, vider un abcès et prendre les constantes. Un service de télémédecine est disponible, mais il pâtit des limites qu'on lui connaît.

Les prises en charge vers Tahiti s'en trouvent donc impactées (retards de diagnostic, non évacuation des patients).

Par ailleurs, soigner et suivre des patients diffère par bien des aspects de ce qui est connu et pratiqué en métropole :

- De par la géographie, les distances et l'éparpillement des îles sur le territoire, les évacuations des patients, puis leur suivi, relèvent parfois du parcours du combattant. Il n'est pas rare qu'un patient doive faire plusieurs heures de bateau pour atteindre une île disposant d'une piste d'atterrissage pour y prendre l'avion vers Tahiti, le rayon d'intervention de l'hélicoptère de la marine nationale (le Dauphin) stationné à Tahiti se limitant à une heure de vol ;
- Culturellement, comme j'ai moi-même pu le constater lors de mon activité et plus particulièrement en dehors de Tahiti (îles de Raiatea et de Taha'a où j'ai effectué de nombreux remplacements), le rapport à la maladie dans la mentalité polynésienne diffère complètement de celui des « popa », les « blancs » : on se plaint beaucoup moins. Le seuil de tolérance à la maladie et ses symptômes est plus important ; le fait d'être malade est mieux accepté, ce que de notre point de vue d'Européens nous qualifierions d'attitude « fataliste ». Cela pousse à retarder la consultation, d'autant que le recours à la médecine traditionnelle en première intention est encore vivace et l'on se méfie souvent des « ra'au popa », les « médicaments des blancs » ; la peur de quitter, de ne pas mourir ou pouvoir être enterré sur son « fenua » (sa terre au sens littéral mais aussi spirituel) et le lien très fort qui unit un Polynésien avec la terre de ses ancêtres complique l'acceptation d'une évacuation sanitaire ;
- La limitation dans la prise en charge, par l'inégal et difficile accès aux soins décrit plus haut, avec par exemple deux généralistes et un dispensaire sur Taha'a soit 6 000 habitants, a pour conséquence une perte de chance pour les patients : retard de diagnostic, difficultés d'évacuation.

On pourrait donc avancer sans grand risque que les complications du chikungunya rapportées sur le territoire sont bien en deçà de la réalité.

2.1. PATIENTS ET MÉTHODES

Cette étude s'est déroulée au sein du CHPF, où j'étais alors interne de 5^e semestre dans le service de neurologie du Dr Larre.

2.1.1. Définition de cas

D'octobre 2014 à mars 2015, l'épidémie de chikungunya en Polynésie Française a été à l'origine de nombreuses hospitalisations, réalisées en majorité au CHPF (92 %), mais aussi en clinique et dans les hôpitaux périphériques. On estime leur nombre total à près de 1 400, dont environ 300 de moins de 24 heures, essentiellement pour la surveillance de femmes enceintes infectées [19].

Sur ces six mois, il a été recensé au CHPF, hors femmes enceintes et enfants, 803 hospitalisations directement liées au chikungunya et confirmées biologiquement (PCR et/ou sérologie sanguines).

Pour l'inclusion dans cette étude, un premier tri de ces patients a été réalisé par le département informatique médicale (DIM) selon les critères suivants :

- Confirmation biologique du chikungunya (PCR et/ou sérologie IgM positives) ;
- Âge \geq 18 ans ;
- Séjour hospitalier d'au moins 24 heures dans les services de médecine adulte du CHPF que sont la neurologie, réanimation médicale, médecine polyvalente et infectieuse, unité d'hospitalisation courte du service des urgences (UHC), pneumologie, gastro-entérologie ou endocrinologie/diabétologie. À noter que la très grande majorité des dossiers a été répertoriée au sein des quatre premiers services et que ce filtrage a permis d'inclure des patients qui, faute de place, étaient hébergés dans d'autres services mais gérés par les médecins des services de médecine adulte.

Il est important de noter que la gestion des dossiers a été réalisée dans le respect de l'anonymat et approuvée par le Dr Myriam Fleuré, cheffe de service du DIM et par M. Pierre Vogel, membre du DIM et représentant de la CNIL au CHPF, auxquels j'adresse mes plus sincères remerciements pour leur aide.

Cela a permis l'obtention de 355 dossiers qui, après un second tri par exclusion, ont permis de retenir 64 patients pour cette étude.

2.1.2. Critères d'exclusion

Après ce premier filtrage, ont été exclus de l'étude les patients suivants :

- Absence de confirmation biologique du chikungunya (PCR ou IgM). 12 cas se sont ainsi avérés être des erreurs diagnostiques ;
- Patient sans complication neurologique pour 201 cas (ex : cotation CIM 10 « chikungunya et céphalées », « chikungunya et malaise » ...) ;
- Troubles neurologiques contingents pouvant être expliqués par un autre facteur prépondérant : hypercapnie aiguë (18 patients), co-infection du chikungunya avec la dengue ou la leptospirose (respectivement 2 et 15 cas), co-infection par une bactérie autre que la leptospirose avec documentation biologique (hémocultures, ECBU...), hypoglycémie, acidocétose diabétique, hyponatrémie $<$ 130 mmol/l, surdosage en opiacés (codéine et tramadol, les deux molécules principalement données en grande quantité pour les arthralgies en médecine libérale) ;
- Plusieurs cas de décompensation psychiatrique chez des patients chroniques, connus du CHPF mais ayant consommé du cannabis et/ou des opiacés, souvent en grande quantité, pour soulager les arthralgies ;
- Patients avec dossier médical incomplet ou non exploitable dans 22 cas ;
- Pathologies atypiques au décours d'une infection au chikungunya mais à l'imputabilité à celui-ci plus qu'incertaine pour 4 patients.

2.1.3. Confirmation biologique

Le laboratoire du CHPF a utilisé la PCR « *RealStar Chikungunya RT-PCR Kit 1.0 Altona diagnostic* ® », qui était réalisée sur sang et liquide céphalo-rachidien (LCR) si disponible.

Entre le premier et le quatrième jour de fièvre, seule la PCR était réalisée. Entre le cinquième et le dixième jour de fièvre, les PCR et sérologie du chikungunya étaient réalisées. Au-delà de dix jours de fièvre, seule la sérologie était réalisée.

Pour cette dernière, la technique de référence est celle de la séroneutralisation, mais elle n'est malheureusement pas pratiquée sur le territoire et aurait nécessité l'envoi des échantillons vers un centre de référence, procédure chronophage et onéreuse.

La technisation utilisée au CHPF est certes moins restrictive, avec pour conséquence des faux positifs parmi les autres viroses recherchées, dont la dengue (« allumage » croisé de ces amorces), mais elle n'en garde pas moins une valeur prédictive négative importante.

2.1.4. Recueil de données

Il a d'abord été recueilli les données générales des patients (annexe I) : l'âge, le sexe, la présence d'un syndrome grippal, la confirmation biologique, les pathologies préexistantes (neurologiques et autres), la présence d'un traitement de fond, les motifs d'entrée aux urgences, le diagnostic hospitalier, la date moyenne d'apparition des symptômes, la durée moyenne de séjour hospitalier (DMS), le retour à un état clinique antérieur, le taux de séquelles à trois mois et enfin les décès.

Durant son séjour, chaque patient a bénéficié d'un bilan étiologique comprenant :

- Une biologie large : NFS, CRP, ionogramme, Calcium/Potassium, coagulation, bilan hépatorenal, glycémie à jeun/HbA1c, CPK, lactates veineux, EPS, TSH ;
- Des compléments biologiques selon l'étiologie (PCR, sérologie, bilan auto-immun plus ou moins élargi selon les recherches étiologiques, LCR...) ;
- Une imagerie cérébrale, au minimum un scanner, complété par une injection de produit de contraste et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la mesure du possible ;
- D'autres examens complémentaires pour conforter l'étiologie : EEG, EMG, écho-doppler des troncs supra-aortiques (TSA).

Les bilans biologiques des patients à leur entrée et les examens complémentaires réalisés sont résumés dans l'annexe II.

2.1.5. Analyses statistiques

Les variables continues ont été rapportées en valeurs absolues et soit en pourcentage, soit en médiane.

2.2. RÉSULTATS

Nous avons différencié les patients entre atteintes centrales et périphériques (41 et 10 cas). Nous avons également créé une troisième catégorie : les accès de comitialité avec confirmation biologique du chikungunya par PCR (sang et/ou LCR) chez des patients traités et suivis pour épilepsie (13 cas).

Sont classés dans les atteintes centrales :

- Les encéphalites possibles ou probables et tableaux encéphalitiques (*cf.* 2.2.1.1), 32 patients ;
- Les méningites, 4 patients ;
- Un cas décrit d'encéphalo-myélite aiguë disséminée (ADEM) chez un patient de 23 ans ;
- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), 4 patients.

Sont classés dans les atteintes périphériques les syndromes de Guillain-Barré, 10 patients.

Enfin sont décrits dans une 3^e partie les 13 patients épileptiques avec nouvel accès de comitialité secondaire à l'infection par le chikungunya.

2.2.1. Atteintes centrales

2.2.1.1. Encéphalites probables, encéphalites possibles et tableaux encéphalitiques

a. Définitions et critères statistiques

L'encéphalite est définie par la présence d'un processus inflammatoire du parenchyme cérébral associé à des signes cliniques de troubles neurologiques et/ou des crises comitiales. Elle est fréquemment associée à une méningite par inflammation des méninges [89, 90].

En France métropolitaine, l'incidence annuelle hors VIH est de 1,9 cas pour 100 000 habitants et l'étiologie infectieuse reste indéterminée dans 80 % des cas.

Il est important de faire le *distinguo* entre encéphalite et « encéphalopathie », terme plus global que l'on utilise pour décrire toute affection de l'encéphale, infectieuse ou pas. Celle-ci peut être d'origine toxique, dégénérative, métabolique ou de surcharge, et une inflammation de l'encéphale -ou encéphalite- peut en découler. Comme dans l'encéphalite, on retrouve dans l'encéphalopathie des signes cliniques de troubles neurologiques, ce qui amène parfois à la considérer comme une « encéphalite non infectieuse ».

On distingue donc :

- Les encéphalites d'origine infectieuse : ce sont les plus fréquentes (virus, bactéries, parasites). Les principales étiologies retrouvées sont les virus HSV et VZV, les bactéries bacille de Koch et listéria, et les parasites du paludisme, mais les agents pathogènes sont très nombreux et l'arrivée de nombreux patients immunodéprimés à cause du VIH a sensiblement augmenté le nombre de cas ;
- Les encéphalites post-infectieuses : il s'agit de l'ADEM, acronyme anglais pour encéphalomyélite aiguë disséminée (*Acute Disseminated EncephaloMyelitis*), avec atteinte de la substance blanche du système nerveux central, secondaire à un accès infectieux ou à une vaccination (principalement décrite lors des campagnes de vaccinations contre la variole, mais possible avec d'autres vaccins comme la rubéole) ;
- Les pseudo-encéphalites : maladies de système avec atteinte encéphalitique, encéphalite auto-immune, angéite cérébrale, encéphalite paranéoplasique, sarcoïdose...
- Les encéphalites non infectieuses ou encéphalopathies : toxiques, médicamenteuses...

Pour poser le diagnostic d'encéphalite, nous avons utilisé la définition établie selon la méthode de consensus du Consortium International sur l'Encéphalite (ci-après CIE), qui exige la présence d'un critère majeur et de plusieurs critères mineurs [91].

Critère majeur : troubles des fonctions supérieures (vigilance, conscience ou comportement) de plus de 24 heures, sans autre cause identifiée.

Critères mineurs, au nombre de cinq :

- Fièvre supérieure à 38 °C dans les 72 heures précédant ou suivant l'admission,
- Crise comitiale non attribuable entièrement à une épilepsie préexistante,
- Signes de focalisation neurologique d'apparition récente,
- ≥ 5 leucocytes/mm³ dans le LCR,
- Anomalies à l'EEG (anomalies lentes diffuses, activité pseudo-périodique) ou radiologiques, principalement IRM et possiblement TDM (anomalies de signal en plages mal délimitées et non systématisées de la substance grise avec possible extension à la substance blanche, des noyaux gris centraux, etc.) évoquant une encéphalite.

Selon le nombre de critères mineurs présents, on évoque alors un diagnostic :

- D'encéphalite probable si présence du critère majeur et d'au moins trois critères mineurs,
- D'encéphalite possible si présence du critère majeur et de deux critères mineurs.

Par ailleurs, plusieurs patients ont également souffert de troubles des fonctions supérieures constatés à leur arrivée à l'hôpital, associés à une fièvre importante sur plusieurs jours, mais faute de dossiers médicaux complets et d'examen complémentaires permettant de les classer selon les cinq critères mineurs évoqués ci-avant, un certain nombre d'entre eux n'a pu être inclus dans le classement établi selon les règles du CIE.

C'est pourquoi nous avons choisi de compléter ce classement par une troisième catégorie, celle des « **tableaux encéphalitiques** », pour les cas présentant le critère majeur et un seul critère mineur.

Nous avons également pu réaliser plusieurs recherches du virus chikungunya par PCR dans les nombreux LCR prélevés durant cette épidémie. Si cette procédure ne fait pas partie des cinq critères mineurs, nous pensons néanmoins que sa positivité apporte un argument supplémentaire quant à la neuro-pathogénicité de ce virus en objectivant une répllication virale dans l'encéphale.

Pour cette raison, nous avons inclus la recherche de cette PCR dans les tableaux résumant les cas de ces patients atteints d'encéphalite probable/possible et de tableaux encéphalitiques.

b. Description de cas : encéphalites probables

L'annexe III résume les critères diagnostiques établis selon la conférence de consensus du Consortium International sur l'Encéphalite, permettant de classer les cas d'encéphalites probables.

Ces 8 patients sont d'origine polynésienne et vivent sur l'île de Tahiti. Tous ont été orientés au CHPF ; il n'y a pas eu d'évacuation sanitaire pour suspicion d'encéphalite depuis d'autres îles.

Il y a 6 hommes pour 2 femmes, soit un ratio H/F à 3, avec un âge médian de 48,6 ans (de 27 à 77 ans).

En moyenne, ils ont été admis au CHPF 3 jours après le début du syndrome grippal « *dengue-like* » (mini/maxi à 2 et 5 jours), les familles insistant sur le délai rapide de survenue des troubles neurologiques par rapport à l'apparition de la fièvre.

Tous ont été hospitalisés dans le service de neurologie, et la durée moyenne de leur séjour a été de 6,6 jours (de 1 à 18 jours).

On retrouve des antécédents médicaux chez 6 de ces 8 patients, neurologiques pour 5 d'entre eux, et 4 sur les 8 prennent un traitement de fond pour épilepsie, dont 2 de l'acide valproïque (n^{os} 1 et 4).

- Patient 1 : AVC ischémique sylvien gauche en 1998, avec hémiparésie droite séquellaire et accès d'état de mal partiel en 2013, diabète de type 2 ;
- Patient 2 : corps étrangers métalliques intracérébraux suite à tentative de suicide au fusil de chasse, myasthénie sur thymome malin opéré en 1996, tabagisme actif > 40 PA ;
- Patient 3 : tabagisme actif et consommateur régulier de cannabis, pas de traitement de fond ;
- Patient 4 : AVC ischémique protubérantiel inférieur droit en 2011 avec comitialité partielle séquellaire, HTA, OH chronique sévère ancien ;
- Patient 5 : rhumatisme articulaire aigu sans cardite, pas de traitement de fond ;
- Patient 6 : encéphalopathie mixte OH et vasculaire explorée en 2014 à la suite d'un épisode de comitialité, pas de traitement de fond pour cause de refus du patient ;
- Patient 7 : tabac actif > 15 PA, pas de traitement de fond ;
- Patient 8 : acromégalie, selle turcique vide avec insuffisances thyroïdienne et surrénalienne centrales.

Clinique

Lors de leur examen clinique d'entrée, tous les patients étaient fébriles (> 38 °C) et souffraient d'arthralgies, 3 de céphalées et 2 de myalgies.

Ils ont tous été amenés et/ou accompagnés par leur famille et chacun d'entre eux présentait le critère majeur défini par le CIE :

- Troubles de la vigilance pour les patients 1, 3, 4, 5 et 8 ;
- Altération des fonctions cognitives telles que : DTS (désorientation temporo-spatiale) pour les patients 2, 4, 6, 7 ; somnolence et/ou apathie pour les n^{os} 1, 5, 6 ; troubles mnésiques pour les patients 2 et 7, agitation pour le n^o 2.

On retrouvait des signes de focalisation neurologique chez les patients 1, 5 et 7.

Un accès de comitialité a été observé par du personnel médical (SMUR, urgences ou neurologie) chez trois patients (n^{os} 2, 3 et 8).

Le patient n^o 7 est également suspecté d'avoir fait une crise comitiale à domicile (traces de morsure de langue et témoignages en ce sens).

Biologie

La PCR sanguine chikungunya est positive chez les 8 patients.

Sur le plan infectieux 5 hémocultures, 5 PCR et une sérologie de la dengue, 2 ECBU et 4 PCR leptospirose ont été réalisés et sont tous revenus négatifs.

Les taux de CRP variaient de 26 à 174. On observe 3 cytolyses < 3 N et 2 patients avec des CPK à 300 (N < 180). On retrouve une lymphopénie chez 4 d'entre eux et un seul cas de thrombopénie.

Il n'a pas été relevé de troubles ioniques majeurs.

Les deux patients traités pour épilepsie étaient dans la fenêtre thérapeutique efficace de l'acide valproïque (taux sanguin compris entre 50 et 100 mg/l).

Un bilan auto-immun a été demandé pour les deux patientes de 29 et 32 ans et s'est avéré négatif.

Liquide céphalo-rachidien

Une ponction lombaire a été réalisée chez 7 des 8 patients :

- Toutes les formules montrent une hypercytose dans les deux tubes ;
- Trois ponctions ont été traumatiques : 100 hématies pour les patients n^o 4 et n^o 7, 300 hématies pour le patient 8 ;
- Les glycorachies et lactatorachies sont normales ;
- 3 protéinorachies modérément augmentées à 0,62 ; 0,76 et 0,84 g/l (patients 8, 6 et 4) ;
- Les examens directs et les cultures sont tous négatifs ;
- 4 PCR recherchant les virus herpétiques HSV 1 et 2, HHV 6, CMV, EBV et VZV, ont été réalisées et sont revenues négatives ;
- 5 PCR chikungunya ont été demandées et 4 sont positives (patients 3, 4, 5 et 7).

Imagerie cérébrale

Sur les 8 patients, 7 ont pu bénéficier dans les 24 premières heures d'hospitalisation d'une TDM cérébrale (6 sans injection et 1 avec), le 8^e ayant passé une IRM sans injection au début du 2^e jour. Sur ces 7 bénéficiaires du scanner, 2 ont pu également passer une IRM cérébrale avec injection.

Aucun de ces examens n'a permis de mettre en évidence de signe radiologique d'encéphalite ni d'autre élément pouvant corroborer un diagnostic alternatif.

Électro-encéphalogramme

Chacun de ces patients a bénéficié au moins d'un premier EEG durant son hospitalisation : 5 d'entre eux dans les 24 premières heures, 2 à J+2 et le dernier à J+3. On retrouve des signes d'encéphalite chez 5 d'entre eux.

Les EEG ont également permis de confirmer un accès de comitialité chez les patients n^o 2 et n^o 8.

Évolution

Tous les patients sont sortis du service sans séquelle apparente. Ils ont récupéré un état de conscience habituel après 24 à 96 heures, avec souvent des fluctuations concomitantes à des pics fébriles, à l'exception du patient n^o 2 (transfert en réanimation pendant 4 jours suite à un état de mal épileptique, compliqué dans la foulée d'une crise de myasthénie sévère chez un patient myasthénique chronique, avant récupération complète au 5^e jour) et du patient n^o 6 (pneumopathie nosocomiale).

Les patients ont bénéficié d'une surveillance rapprochée, d'une observance médicamenteuse complète et d'un traitement symptomatique : antipyrexie par paracétamol, hydratation intraveineuse, antalgie efficace, benzodiazépines si comitialité.

Le patient n^o 8, à la suite de son accès d'état de mal non convulsivant inaugural à J1 dans le service de neurologie, a nécessité l'introduction d'un traitement de fond par lévétiracétam.

c. Description des cas : encéphalites possibles

L'annexe IV résume les critères diagnostiques, établis selon la conférence de consensus du Consortium International sur l'Encéphalite, ayant permis de classer ces cas d'encéphalites possibles.

Ces 14 patients sont tous d'origine polynésienne et vivent sur l'île principale qu'est Tahiti.

Tous ont été orientés au CHPF ; il n'y a pas eu d'évacuation sanitaire pour suspicion d'encéphalite depuis d'autres îles.

Le ration H/F est de 2,5 avec 10 hommes pour 4 femmes, et l'âge médian de 65,4 ans (de 34 à 90 ans).

En moyenne, ils ont été admis au CHPF 2,8 jours après le début du syndrome grippal « *dengue-like* » (entre 2 et 4 jours), les familles insistant sur le délai de survenue des troubles neurologiques par rapport à l'apparition de la fièvre.

Tous ont été vus par les neurologues : 10 hospitalisés dans le service de neurologie, 4 en maladies infectieuses, et la durée moyenne de séjour hospitalier a été de 4,8 jours (de 2 à 14 jours).

Il a été retrouvé des antécédents médicaux (ATCD) chez 9 d'entre eux, dont antécédents neurologiques dans 6 cas, et ils sont 7 à prendre un traitement de fond.

- Patient 1 : maladie de Parkinson, accès psychotiques, hématome sous-dural opéré en 2007, HTA, hypothyroïdie, coronaropathie, goutte ;
- Patient 2 : AVC ischémique sylvien gauche en 2012, stent suite à infarctus du myocarde, HTA, diabète de type 2, dyslipidémie sévère ;
- Patient 3 : choc septique sur arthrite, pas de traitement de fond ;
- Patient 4 : aucun antécédent connu, pas de traitement de fond ;
- Patient 5 : HTA, tabac > 30 PA, rétrécissement aortique calcifié ;
- Patient 6 : troubles extrapyramidaux non explorés, HTA, OH chronique sévère, aucun traitement de fond ;
- Patient 7 : AVC ischémique occipital droit en 1993, AVC hémorragique sylvien droit en 1997, un épisode de comitialité en 2010, HTA et dyslipidémie ;
- Patient 8 : canal cervical étroit arthrosique sans myélopathie, OH chronique, pas de traitement de fond ;
- Patient 9 : aucun antécédent connu, pas de traitement de fond ;
- Patient 10 : pas d'antécédent majeur (OH festif), pas de traitement de fond ;
- Patient 11 : maladie de Parkinson explorée en 2008, HTA, diabète de type 2, dyslipidémie, cancer du sein opéré avec radiothérapie en 2000 ;
- Patient 12 : aucun antécédent connu, pas de traitement de fond ;
- Patient 13 : AIT en 2013, un séjour en psychiatrie pour bouffée délirante aiguë et syndrome dépressif en 2011, HTA, obésité morbide, diabète de type 2, tabac actif > 15 PA ;
- Patient 14 : pas d'antécédent majeur (Zika non compliqué en janvier 2014), pas de traitement de fond.

Clinique

Lors de leur examen clinique d'entrée, tous les patients étaient fébriles (> 38 °C) et se plaignaient ou s'étaient plaints d'arthralgies, dont 9 avec myalgies. Deux se plaignaient spontanément de céphalées, dont un de méningisme.

Ils ont tous été amenés et/ou accompagnés par leur famille et chacun d'entre eux présentait le critère majeur du CIE concernant les troubles des fonctions supérieures :

- Troubles de la vigilance pour les patients 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12 ;
- Altérations des fonctions cognitives telles que : désorientation temporo-spatiale pour les patients 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 et 13 ; somnolence et/ou apathie pour les patients 4, 9, 11, 12, 14 ; troubles mnésiques pour les n^{os} 6, 7, 8, 14, agitation pour les patients 1, 8, 10, 13 ; hallucinations visuelles pour le patient n^o 13.

On retrouvait des signes de focalisation neurologique chez 4 d'entre eux : apparition d'une paralysie faciale périphérique droite et d'une monoparésie, évaluée à 3/5 sur l'échelle MRC, du membre supérieur gauche chez le patient n° 1 ; majoration générale de la spasticité et hémiparésie gauche, évaluée à 3/5 sur l'échelle MRC, pour le patient n° 6 ; majoration de la monoparésie séquellaire connue du membre inférieur gauche à 1-1,5/5 sur l'échelle MRC chez le patient n° 7 ; hémiparésie gauche 2 étages valorisée à 3-3,5/5 sur l'échelle MRC chez le patient n° 10.

Un accès de comitialité devant témoins a été rapporté chez 5 patients : dans le service UHC des urgences pour le patient n° 2 ; dans le camion des pompiers pour le patient n° 3 ; constatée par le SMUR à domicile pour le patient n° 4 ; dans le service de neurologie au matin de son 3^e jour d'hospitalisation pour le patient n° 9 ; dans le service des urgences pour le patient n° 13.

Biologie

La PCR sanguine du chikungunya s'est avérée positive chez les 14 patients.

Sur le plan infectieux 12 PCR dengue, 5 PCR leptospirose, 7 hémocultures et un ECBU ont été réalisés et se sont tous révélés négatifs. Deux sérologies pour la dengue ont été demandées et sont revenues faiblement positives, il n'y a pas eu de contrôle par sérologie du chikungunya.

Aucune PCR Zika n'a été demandée.

La CRP était négative chez 3 patients mais avec un maximum à 88, et le profil était normal ou inflammatoire polyclonal pour les EPS réalisées.

Il a été retrouvé 9 lymphopénies et une thrombopénie. Les ionogrammes ne révélaient pas d'anomalies majeures.

Liquide céphalo-rachidien

Une ponction lombaire a été réalisée chez 10 des 14 patients :

- 3 formules avec les GB $\geq 5/\text{mm}^3$;
- 7 formules avec GB $< 5/\text{mm}^3$;
- Une ponction lombaire traumatique (100 hématies pour le patient n° 13) ;
- Des hyperprotéinorachies à 0,57 et 0,98 g/l chez les patients 8 et 11 ;
- Des glycorachies normales et/ou adaptées à la glycémie veineuse ;
- Des lactatorachies normales ;
- Les examens directs et les cultures sont tous négatifs ;
- 5 PCR recherchant les virus herpétiques HSV 1 et 2, HHV 6, CMV, EBV et VZV ont été réalisées et sont revenues négatives ;
- 7 PCR chikungunya ont été réalisées et 5 sont positives (n°s 5, 7, 8, 9 et 11).

Imagerie cérébrale

Parmi ces patients, 13 ont pu bénéficier d'une imagerie cérébrale :

- 12 TDM cérébrales réalisées dans les 24 heures, dont 11 sans injection et 1 avec pour le patient n° 12 ;
- 4 IRM cérébrales non injectées, 2 à J2 et 2 à J3 ;
- 3 patients ayant eu des TDM non injectées ont eu un complément radiologique par IRM.

Aucun de ces examens n'a permis de mettre en évidence de signe radiologique d'encéphalite ni d'autre élément pouvant corroborer un diagnostic alternatif.

Des lésions lacunaires d'allure ancienne ont été fortuitement découvertes chez les patients n° 1 et n° 3 et ont amené à des explorations complémentaires.

Électro-encéphalogramme

Il y a eu la réalisation d'un EEG chez 12 de ces patients : 7 dans les 24 heures suivant leur hospitalisation, 4 dans les 48 h (dont 1 dans la foulée d'un accès comitial pour le patient n° 8), et 1 réalisé au 3^e jour.

Parmi ces examens, on retrouve des signes d'encéphalite chez deux d'entre eux.

Les EEG ont aussi permis de confirmer l'accès de comitialité chez 4 patients (n°s 2, 3, 9 et 13).

Évolution

Chaque patient est ressorti de son hospitalisation sans séquelle apparente et a récupéré un état de conscience habituel entre 24 et 36 heures, avec fluctuations constatées au cours des poussées fébriles.

Tous ont bénéficié d'une surveillance rapprochée et d'une prise en charge symptomatique : hydratation intraveineuse, antalgie efficace, antipyréxie par paracétamol, benzodiazépines en cas de comitialité.

Cette hospitalisation a également été l'occasion de faire des bilans d'exploration, comme la découverte d'images lacunaires au scanner pour les patients 1 et 3 ou les troubles extrapyramidaux du patient n° 6, et d'introduire ou de modifier les thérapeutiques.

Suite à son accès épileptique, le patient n° 2 a été mis sous acide valproïque.

d. Description des cas : tableaux encéphalitiques

L'annexe V résume le classement des 10 patients ayant présenté un tableau encéphalitique, composé en s'inspirant des critères diagnostiques établis selon la conférence de consensus du Consortium International sur l'Encéphalite.

Ces 10 patients sont d'origine polynésienne et vivent sur l'île de Tahiti. Tous ont été orientés au CHPF ; il n'y a pas eu d'évacuation sanitaire pour suspicion d'encéphalite depuis d'autres îles.

Il y a 5 hommes pour 5 femmes, avec un âge médian de 69,5 ans (patients entre 34 et 93 ans).

En moyenne, ils ont été admis au CHPF 3 jours après le début du syndrome grippal « *dengue-like* » (de 2 à 3 jours), les familles insistant sur le délai de survenue des troubles neurologiques par rapport à l'apparition de la fièvre.

Tous ont été hospitalisés dans le service de neurologie ou hébergés pour celui-ci dans d'autres services de médecine adulte.

La durée moyenne de séjour au sein du service a été de 4,8 jours (entre 3 et 11 jours).

Il a été retrouvé des antécédents médicaux chez 9 patients, d'ordre neurologique pour 5 d'entre eux, et 7 prennent un traitement de fond.

- Patient 1 : aucun antécédent médical connu, pas de traitement de fond ;
- Patient 2 : HTA, insuffisance rénale stade III ;
- Patient 3 : maladie de Parkinson, HTA ;
- Patient 4 : BPCO post-tabac stade 4 avec oxygène à raison de 2 l/24 h, cardiopathie sévère, myélofibrose et hypertrophie de la prostate ;
- Patient 5 : polyarthrite rhumatoïde sévère ;
- Patient 6 : troubles cognitifs anciens non étiquetés, HTA négligée, pas de traitement de fond ;
- Patient 7 : polyradiculonévrite avec tétraparésie et troubles sphinctériens sur MGUS ;
- Patient 8 : un épisode de confusion sur érysipèle, HTA non traitée, diabète de type 2 ;
- Patient 9 : adénome hypophysaire opéré en 2000, HTA ;
- Patient 10 : tabac > 15 PA, pas de traitement de fond.

Clinique

Lors de leur examen clinique d'entrée, tous les patients étaient fébriles (> 38 °C) et se plaignaient ou s'étaient plaints d'arthralgies dont 9 myalgies. Cinq se plaignaient spontanément de céphalées dont trois avec un méningisme (patients 1, 3 et 10).

Ils ont tous été amenés et/ou accompagnés par leur famille et chacun d'entre eux présentait le critère majeur défini par le CIE concernant les troubles des fonctions supérieures :

- Troubles de la vigilance pour les patients 1, 6, 7 et 8 ;
- Altérations des fonctions cognitives telles que désorientation temporo-spatiale pour les patients 3, 4, 8, 9 et 10 ; ralentissement idéo-moteur pour les patients 1, 2, 5, 7, 9 et 10 ou agitation pour le n° 4.

Aucun signe de focalisation n'a été retrouvé de manière évidente chez ces patients. Aucun accès de crise comitiale n'a été rapporté.

Tous ont donc en commun le trouble des fonctions supérieures et de la fièvre sur une durée d'au moins 72 heures. Sur leur dossier médical, la plupart ont été étiquetés en « épisode confusionnel aigu sur infection au chikungunya ».

Biologie

La PCR sanguine du chikungunya s'est avérée positive chez ces 10 patients.

Sur le plan infectieux 7 PCR dengue, 1 PCR leptospirose, 6 hémocultures et 2 ECBU ont été réalisés et se sont tous révélés négatifs.

La CRP était négative chez 2 patients et oscillait entre 4 et 74 chez les autres, on constatait un profil normal ou inflammatoire polyclonal pour les EPS réalisées.

Il n'y a pas eu de cytolyse > 3 N ou d'élévation majeure des CPK.

Il a été retrouvé 9 lymphopénies sans thrombopénie, les ionogrammes ne révélèrent pas d'anomalie majeure.

Liquide céphalo-rachidien

Une ponction lombaire a été réalisée chez 5 des 10 patients :

- 4 formules avec des GB $\leq 1/\text{mm}^3$;
- 1 formule à 2 GB/ mm^3 ;
- 3 ponctions lombaires traumatiques : 200, 900 et 700 hématies chez les patients 1, 3 et 10 ;
- Des hyperprotéinorachies à 0,91 et 0,77 g/l chez les patients 3 et 7 ;
- Des glycorachies normales et/ou adaptées à la glycémie veineuse ;
- Des lactatorachies normales ;
- Les examens directs et les cultures sont tous revenus négatifs ;
- 2 PCR recherchant les virus herpétiques HSV 1 et 2, HHV 6, CMV, EBV et VZV ont été réalisées et sont revenues négatives ;
- 4 PCR chikungunya réalisées sont toutes revenues positives (patients 1, 3, 5 et 7).

Imagerie cérébrale

Parmi ces patients, 7 ont pu bénéficier d'une imagerie cérébrale :

- 7 TDM cérébrales non injectées réalisées dans les 24 heures ;
- 2 IRM cérébrales non injectées, une à J4 et l'autre à J5, qui sont venues compléter le bilan radiologique des patients 2 et 10.

Aucun de ces examens n'a permis de mettre en évidence de signes radiologiques d'encéphalite ni d'autre élément aigu pouvant corroborer un diagnostic alternatif.

Des lésions lacunaires anciennes ont été fortuitement découvertes chez le patient n° 2 et ont amené à des explorations complémentaires.

Électro-encéphalogramme

Il y a eu la réalisation d'un EEG chez 3 de ces patients, deux dans les 24 heures suivant leur hospitalisation et un au 2^e jour.

Ces trois examens se sont avérés normaux.

Évolution

À l'exception du décès du patient n° 4 (amélioration de l'état de conscience en 24 h mais dégradation respiratoire ultérieure au 3^e jour), tous sont sortis du service sans séquelle apparente. Ils ont récupéré un état de conscience habituel entre 24 et 72 heures, avec souvent des fluctuations concomitantes aux pics fébriles.

Les patients ont bénéficié d'une surveillance rapprochée, d'une observance médicamenteuse complète et d'un traitement symptomatique : antipyrexie par paracétamol, hydratation intraveineuse, antalgie efficace, benzodiazépines si comitialité.

Cette hospitalisation a également été l'occasion de faire certains bilans d'exploration, comme la découverte d'images lacunaires au scanner du patient n° 2, et d'introduire ou de modifier les thérapeutiques.

2.2.1.2. Méningites

a. Définition et critères diagnostiques

La méningite est une affection inflammatoire des méninges. Elle se définit par l'association d'un syndrome méningé, d'un syndrome infectieux fébrile et d'anomalies du liquide céphalo-rachidien [92].

Le syndrome méningé est une triade clinique regroupant céphalées, raideur de nuque et signe de Kernig. Sa présence avec de la fièvre doit impérativement faire rechercher une méningite [93].

En clinique, on complète volontiers le syndrome méningé par la recherche de vomissements sans efforts, dits « en jet », de la présence d'une photophobie et/ou d'une phonophobie ainsi que d'un signe de Brudzinsky.

Les agents infectieux, virus et bactéries bien plus que parasites et mycoses, représentent la grande majorité des méningites. Les atteintes liées aux maladies de système et aux cancers sont en effet beaucoup plus rares.

L'examen complémentaire indispensable est la ponction lombaire (PL). Celle-ci permet de confirmer l'atteinte méningée : **nombre de cellules dans le LCR** > 5/mm³, et d'apporter des arguments (formule des leucocytes, glycorachie, protéinorachie) en faveur de l'étiologie pour la décision thérapeutique en permettant de distinguer entre elles les différentes méningites infectieuses et leur traitement respectif (annexe VI).

Il faudra également veiller à rechercher des signes de gravité :

- Neurologiques (signes de focalisation, présence d'une crise convulsive, troubles de la vigilance), qui orientent vers une souffrance encéphalique et imposent la réalisation d'une imagerie cérébrale avant la PL. On évoquera alors une méningo-encéphalite ;
- Cutanés : un *purpura fulminans* évoquera le méningocoque ;
- Choc septique : hypotension artérielle, collapsus, marbrures...

La méningite est à distinguer du « méningisme » qui est un syndrome méningé pouvant être associé à de la fièvre mais **sans** anomalie du LCR. Il est fréquemment retrouvé dans les accès fébriles.

En France, l'incidence des méningites infectieuses toutes causes confondues est inconnue : elle varie beaucoup selon les classes d'âge et selon les causes pathogènes, mais elle est de 2,3 pour 100 000 habitants/an en ce qui concerne les méningites bactériennes [94].

Les méningites virales représentent environ 80 % des cas, contre 20 % pour les méningites bactériennes, avec moins de 1 % pour les méningites fongiques et parasitaires.

b. Description des cas cliniques

Ces 4 patients sont d'origine polynésienne et vivent sur l'île principale qu'est Tahiti.

Chacun a été amené par sa famille pour consulter aux urgences du CHPF. Il n'y a pas eu d'évacuation sanitaire pour suspicion de méningite depuis d'autres îles.

Il y a 2 hommes pour 2 femmes, avec un âge médian de 58 ans (entre 34 et 89 ans).

En moyenne, ils ont été admis au CHPF 3,5 jours après le début du syndrome grippal « *dengue-like* » (écart de 2 à 5 jours).

Tous ont été hospitalisés dans le service de neurologie, où la durée moyenne de séjour a été de 4,2 jours (de 2 à 8 jours).

Les 4 présentent des antécédents médicaux, neurologiques pour 3 d'entre eux, et 2 prennent un traitement de fond :

- Patient 1 : homme de 45 ans, un épisode de migraine avec aura en 2012, pas de traitement de fond ;
- Patient 2 : homme de 65 ans, un épisode d'encéphalite virale (bilan infectieux négatif) avec une crise d'épilepsie en 2007, HTA et goutte ;
- Patient 3 : femme de 89 ans, un AIT en 2012, HTA et syndrome dépressif ;
- Patient 4 : femme de 34 ans, goitre thyroïdien stable, pas de traitement de fond.

Clinique

Lors de leur examen clinique d'entrée, tous les patients étaient fébriles ($> 38^{\circ}\text{C}$) et se plaignaient ou s'étaient plaints d'arthralgies et de myalgies.

Ils rapportaient également des céphalées bilatérales inhabituelles, d'apparition rapide (en moins de 4 h), pulsatiles et devenant très rapidement rebelles aux antalgiques de pallier 1, voire même à la codéine dans le cas du patient n° 3.

Le patient 1 présentait également une raideur méningée, une photophobie et des vomissements au moindre effort pour se lever de son brancard.

Le patient 2 souffrait de nausées permanentes sans vomissements, d'une raideur de nuque et d'une phono-photophobie.

Le patient 3 présentait lui aussi une raideur de nuque, avec attitude en extension de la tête, une photophobie majeure et des vomissements en grande quantité entraînant un état d'épuisement et de déshydratation importants.

Le patient 4 se plaignait également d'une raideur de nuque, de nausées sans vomissements et d'une photophobie. Sa famille a, de plus, mentionné un malaise avec possible moment d'absence.

Aucun d'eux ne présentait de trouble neurologique pouvant évoquer une encéphalite associée ni des troubles hémodynamiques importants ou de *purpura fulminans*.

Biologie

La PCR sanguine du chikungunya était positive pour chacun d'entre eux.

Sur le plan infectieux 4 PCR dengue, 2 PCR leptospirose et 4 hémocultures ont été réalisées et se sont toutes avérées négatives.

Il n'y a pas eu de contrôle par sérologie du chikungunya.

Les CRP étaient respectivement à 31, 21, 96 et 14 mg/l, et les EPS étaient normales.

Concernant les NFS, si celle du patient 1 était normale, les 3 autres montraient lymphopénie et hyperneutrophilie (entre 6 et 13 g/l).

Sur le plan hydro-électrolytique et hépatique, les patients 1, 2 et 4 étaient normaux. Le patient n° 3 présentait une hypokaliémie à 3,6 mmol, une hyponatrémie à 130 mmol, une insuffisance rénale aiguë modérée avec lactatémie à 1,5 N et des CPK à 2 N, ainsi qu'une paracétamolémie (acétaminophène) augmentée à 26 $\mu\text{g/l}$ (N < 20) sans cytolyse majeure (transaminases à 2 N).

Liquide céphalo-rachidien

- Patient 1 : 8 GB et 100 GR/mm³, protéinorachie normale à 0,31 g/l, glycorachie et lactatorachie normales. Examen direct et culture du LCR négatifs. PCR HSV 1 et 2, HHV 6, CMV, EBV et VZV négatives. **PCR chikungunya positive**.
- Patient 2 : 8 GB et 10 GR/mm³, protéinorachie augmentée à 0,69 g/l, glycorachie et lactatorachie normales. Examen direct et culture du LCR négatifs. PCR HSV 1 et 2, HHV 6, CMV, EBV et VZV négatives. **PCR chikungunya positive**.
- Patient 3 : 400 GB (82 % de neutrophiles, 12 % de lymphocytes et 6 % de monocytes) et 200 GR/mm³, hyperprotéinorachie à 0,99 g/l, glycorachie normale à 0,55 g/l, hyperlactatorachie à 6 mmol (N < 3,2). Examen direct et culture du LCR négatifs. PCR HSV 1 et 2, HHV 6, CMV, EBV et VZV négatives. **PCR chikungunya positive**.
- Patient 4 : 10 GB et 200 GR/mm³, protéinorachie normale à 0,40 g/l, glycorachie et lactatorachie normales. Examen direct et culture du LCR négatifs. PCR HSV 1 et 2, HHV 6, CMV, EBV et VZV négatives. **PCR chikungunya positive**.

Imagerie cérébrale et électro-encéphalogramme.

Les patients 1 et 3 ont bénéficié d'une TDM cérébrale non injectée aux urgences pour exploration de leurs céphalées. Pour le premier l'examen était sans grande particularité, pour le second il a montré une lacune capsulo-lenticulaire gauche connue depuis 2002 et aucun élément aigu.

Le patient 4 a bénéficié d'une TDM cérébrale non injectée et d'un EEG dès son hospitalisation dans le service pour exploration du « malaise » décrit par sa famille. Ces deux examens se sont avérés parfaitement normaux et ne fournissent donc aucun élément pour un accès de comitialité.

Évolution

Chaque patient a complètement récupéré en l'espace de 2 à 4 jours et est ressorti du service sans séquelle apparente. Tous ont bénéficié d'une surveillance rapprochée et d'une prise en charge symptomatique par antiémétiques, antipyréxie par paracétamol, antalgie de pallier 1 à 3 et hydratation intraveineuse.

Pour la patiente n° 3, dans l'attente des résultats du LCR et devant une formule à majorité neutrophile faisant suspecter une méningite bactérienne (mais avec une glycorachie normale plaidant pour une cause virale), un traitement probabiliste par antibiotiques (ceftriaxone et amoxicilline) et par aciclovir a été débuté. Il a toutefois été stoppé une fois les résultats négatifs revenus, la PCR *chikungunya* s'avérant seule positive. Une cure d'acétylcystéine a été instaurée pour traiter son hyperparacétamolémie. À l'anamnèse de la patiente et de sa famille, aucune prise d'antibiotiques n'a été retrouvée les jours précédents. Les nausées et céphalées se sont amendées en 4 jours, la fonction rénale a complètement récupéré grâce à une réhydratation intraveineuse soutenue.

2.2.1.3. Encéphalo-myélite aiguë disséminée

a. Définition et critères diagnostiques

L'encéphalomyélite aiguë disséminée, ou « *acute disseminated encephalomyelitis* » en anglais (ADEM), est une maladie inflammatoire, démyélinisante, multifocale, intéressant principalement la substance blanche du SNC.

Également appelée « encéphalite post-infectieuse » ou « encéphalite post-vaccinale », elle est liée à un mécanisme auto-immun et s'installe typiquement dans les suites d'une infection, le plus souvent virale, ou d'une vaccination, après un intervalle libre de 2 à 30 jours suivant les premières manifestations cliniques.

Elle est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et surviendrait davantage dans les pays en voie de développement et les zones avec une mauvaise couverture vaccinale. Son incidence est estimée à 0,4 pour 100 000 habitants/an chez l'enfant, les données manquant en ce qui concerne l'adulte [90].

La mortalité des formes historiques (variole, rougeole...) est estimée autour de 25 %, des séquelles survenant chez 20 à 25 % des patients selon les études [90].

Le tableau clinique associe des troubles de la conscience, une comitialité possible et des signes neurologiques multifocaux des hémisphères et/ou de la moelle épinière. La fièvre peut être présente. Les patients peuvent nécessiter une admission en réanimation du fait de troubles de la conscience, de crises convulsives ou d'une tétraplégie.

L'analyse du LCR est primordiale afin d'exclure une infection du SNC et peut montrer des anomalies aspécifiques telles que pleïocytose et hyperprotéinorachie. On ne retrouve pas d'infection évolutive du SNC.

Il n'existe pas de marqueur spécifique de la maladie, et l'IRM cérébrale est essentielle au diagnostic car elle permet de mettre en évidence des lésions multifocales de la substance blanche du SNC sur les séquences T2 et FLAIR.

Le traitement de l'ADEM est basé sur les corticoïdes à forte dose, éventuellement associés aux immunoglobulines polyvalentes ou aux échanges plasmatiques.

b. Description du cas clinique

Il s'agit d'un jeune homme polynésien de 23 ans, originaire de l'île de Tahiti, sportif, sans antécédent médico-chirurgical connu, formé dans la vente et les services, actuellement en recherche d'emploi. À l'interrogatoire, hormis une HTA familiale, il n'est pas connu d'autre antécédent de maladie neurologique, auto-immune ou autre.

Clinique

Début décembre 2014, en pleine épidémie de CHIKV, le patient se plaint pendant trois jours de sensations fébriles et de fatigue, accompagnées de quelques myalgies et de douleurs articulaires aux deux pieds, pour lesquelles il va consulter son médecin traitant et se voir prescrire du paracétamol. Son père rapporte plusieurs cas de contagions dans l'environnement proche (famille et voisins).

Le soir du 5^e jour après ces premiers symptômes, le patient dit avoir ressenti des douleurs lombaires bilatérales mal systématisées, sans notion de traumatisme.

Au matin du 6^e jour, apparition *de novo* de douleurs au pied gauche puis droit, rapidement suivies par un engourdissement complet en quelques heures des deux membres inférieurs jusqu'à la racine des cuisses, entraînant une impotence fonctionnelle et une impossibilité d'uriner qui le font dépêcher aux urgences.

À son admission en milieu de journée, l'examen clinique initial retrouve :

- Constantes : température à 37,1 °C sans paracétamol, tension artérielle à 124/83, fréquence cardiaque à 85 b/min, saturation à 100 % en air ambiant, une glycémie capillaire à 0,91 g/l ;
- Neurologie : une para-anesthésie symétrique remontant jusqu'en T12 (abolition du tact grossier, hypopallesthésie), une para-parésie bilatérale symétrique à 1/5 sur l'échelle MRC, une rétention aiguë d'urine indolore avec un globe vésical de 1 000 ml, un déficit sensitivomoteur complet du périnée, une aréflexie bilatérale des membres inférieurs et un réflexe cutané-abdominal conservé. Il n'y a aucun trouble des fonctions supérieures, l'examen des paires crâniennes est normal, l'examen sensitivomoteur de la ceinture scapulaire et du reste du tronc est sans particularité ;
- Il en va de même pour le reste de l'examen clinique : pas de plainte douloureuse (céphalées, myalgies...), l'auscultation cardio-pulmonaire est libre, absence d'œdème ou d'éruption cutanée.

Le patient bénéficie d'une IRM crânio-médullaire en urgence puis d'une ponction lombaire avant d'être hospitalisé en neurologie.

Biologie d'entrée

Le bilan standard retrouve une NFS et un ionogramme normaux, une CRP négative, une vitesse de sédimentation à 1 h à 8 mm, un bilan rénal normal, un bilan hépatique complet normal, fibrinogène normal, aucun trouble de la coagulation/D-dimères négatifs, LDH à 2 N mais une lactatémie normale, un bilan lipidique sans particularité, une hémoglobine glyquée à 5,4 %, une TSH et des hormones thyroïdiennes normales, une protidémie à 55 g/l, troponine normale, une EPS normale avec profil normal des immunoglobulines à 18 g/l, CPK normaux.

Bilan infectieux

- PCR et IgM chikungunya **positifs** ;
- PCR dengue et Zika négatives ;
- Cicatrice sérologique pour les flavivirus : Zika/dengue/chikungunya/Ross River/West Nile ;
- Sérologie leptospirose négative ;
- Sérologies VIIH, VHB, VHC, syphilis, toxoplasmose, chlamydiae, mycoplasme, Lyme, HTLV, HSV 2, HHV 6, entérovirus et brucellose toutes négatives ;
- Cicatrice sérologique pour l'EBV et le CMV ;
- ECBU stérile et normal ;
- Sérologies Coxsackies A et B négatives ;

Ponction lombaire

- Liquide limpide/eau de roche
- Pléïocytose du LCR : 200 GB (76 % de neutrophiles, 10 % de lymphocytes, 14 % d'histiomonocytes), 6 hématies ;
- Hyperprotéïnorachie à 0,91 g/l ;
- Glycorachie et lactatorachie normales ;

- Examen direct et culture négatifs ;
- PCR HSV/VZV/entérovirus négatives ;
- PCR chikungunya négative ;
- Sérologies Zika/dengue/chikungunya/Ross River : envoi au Centre National de Référence des arboviroses de Marseille : « infection aiguë récente par le chikungunya, cicatrice sérologique aux flavivirus ».

Complément de bilan

- ACAN/ANCA/FR/anti-CCP/cryoglobuline/complément C3-C4-CH50 négatifs ;
- Angioconvertase négative ;
- Anticorps anti-gangliosides (anti-GM1-GM2-GD1a-GD1b) négatifs ;
- Anticorps onconeuraux (anti YO-HU-RI-NMDA-amphysine-Ma2-CV2 et anti CKVD2) et anti-MOG négatifs ;
- Anticorps anti-aquaporine 4 (NMO) négatifs ;
- Anticorps anti-phospholipides négatifs ;
- Vitamines B9 et B12 normales ;
- Marqueurs tumoraux HCG/ACE/AFP/CA 19-9 et CA 125 normaux ;

Biologie à J+15

Bilan standard inchangé/normal, aucune inflammation sanguine.

Bilan infectieux : nouveau contrôle PCR chikungunya négatif.

2^e ponction lombaire :

- Liquide xanthochromique ;
- Formule cellulaire : 10 GB, 2 hématies ;
- Hyperprotéinorachie à 3,57 g/l ;
- Glycorachie normale, lactatorachie peu augmentée à 3,3 mmol (N < 3,2) ;
- Immunoélectrophorèse des protéines du LCR envoyée en métropole mais suite à un problème de technicage, aucun résultat disponible...

Imagerie cérébrale et médullaire

À l'IRM encéphalique d'entrée : « Présence d'hypersignaux FLAIR pseudo-nodulaires dans la région para-sagittale droite à la jonction substance blanche/substance grise et au niveau du bras postérieur de la capsule interne gauche. Cette lésion gauche est le siège d'un discret hypersignal en diffusion avec discrète augmentation de l'ADC. Pas d'anomalie de signal à l'étage sous-tentorial.

Après injection de gadolinium, discrète prise de contraste de la région para-sagittale droite. Pas d'épaississement méningé ou des paires crâniennes. »

Pour l'IRM médullaire d'entrée : « Présence d'un hypersignal T2 franc centromédullaire occupant la totalité du cordon médullaire, étendu de T7 à T11. Pas de prise de contraste significative après injection de gadolinium. Pas d'argument pour une compression médullaire. Lésions compatibles avec une encéphalomyélite post-infectieuse de type ADEM. »

Contrôle IRM à J+15

- À l'étage encéphalique : « Stabilité des hypersignaux FLAIR pseudo-nodulaires parasagittaux droits et de la capsule interne droite. Absence d'apparition de nouvelle lésion. Pas de restriction de la diffusion. Absence de remaniement hémorragique, pas de rehaussement des lésions à l'injection de gadolinium. »
- À l'étage médullaire : « Majoration de l'hypersignal T2 en centromédullaire, avec extension ce jour de la 2^e vertèbre thoracique au cône terminal. Ce dernier est hétérogène en mode T1 et T2, nécrotique, sans rehaussement significatif après gadolinium. Prise de contraste des racines du filum terminal. »

En conclusion : « Stabilité des lésions à l'étage encéphalique mais progression des lésions à l'étage médullaire. »

Électro-encéphalogramme

Réalisation d'un EEG au lendemain de son admission aux urgences : « Activité de fond normale avec discret ralentissement thêta à projection bitemporale, dépourvue d'anomalie paroxystique. »

Électromyogramme

Non réalisé.

Évolution

Dans les heures qui suivent son admission en neurologie, la situation clinique du patient continue de se dégrader avec une paraplégie et une para-anesthésie complètes, et le niveau lésionnel remonte jusqu'en T10 avec disparition du réflexe cutané abdominal.

Le diagnostic d'ADEM est évoqué dès l'imagerie disponible, et une cure d'immunoglobulines polyvalentes est débutée (2 g/kg répartis sur 3 jours).

24 heures après l'admission à l'hôpital, le niveau lésionnel se fixe en T10 et demeure stable les trois jours suivants.

Devant une pléiocytose à la PL, une antibiothérapie large spectre par ceftriaxone et amoxicilline à dose méningée ainsi qu'un traitement par aciclovir ont été immédiatement débutés puis arrêtés à la suite de la négativité des examens du LCR.

Dès la cure d'immunoglobulines terminée, un relais est fait par une corticothérapie pendant 5 jours à la dose de 1 g/j, puis relais par 60 mg de prednisone pendant un mois avant décroissance.

À J+2 de la corticothérapie, apparition itinérante de sensation de chaud/froid dans les fesses et d'engourdissements dans la racine de la cuisse gauche.

À J+3 de la corticothérapie, devant une possible amélioration, il est décidé en concertation la réalisation de 6 cures de plasmaphérèse afin d'optimiser les chances de récupération.

Au 17^e jour d'hospitalisation, le patient est transféré au centre de rééducation « Te Tiaré » de Tahiti. Il n'y a pas eu d'amélioration depuis le 3^e jour de cure de corticoïdes, et ce malgré la plasmaphérèse.

À sa sortie d'hospitalisation, nous gardons le diagnostic d'ADEM post-infectieuse post-chikungunya au vu des symptômes, de l'aspect à l'imagerie et de la négativité de la PCR chikungunya dans le LCR, même si nous avions aussi initialement évoqué le diagnostic d'encéphalomyélite infectieuse au chikungunya (PCR sang positive).

Le patient est programmé en hospitalisation trois mois après pour réévaluation clinique et nouvelle IRM crânio-médullaire.

Sur le plan sensitivomoteur, il n'y a eu aucune amélioration depuis sa sortie d'hospitalisation : présence d'une paraplégie flasque avec amyotrophie des deux membres inférieurs et une anesthésie remontant jusqu'à un niveau T10. Il y a toujours une aréflexie des membres inférieurs et abdominaux. Les membres supérieurs et les paires crâniennes restent indemnes. Le patient rapporte l'apparition à un mois de douleurs neurogènes partant des cuisses jusqu'au nombril, pour lesquelles de la prégabaline est introduite.

Il se déplace en fauteuil roulant, est autonome pour ses transferts et ses sondages vésicaux. On note également une incontinence anale et une abolition de l'érection, très mal vécues.

L'imagerie de contrôle indique une « diminution des hypersignaux FLAIR pseudo-nodulaires parasagittaux droits et de la capsule interne droite sans rehaussement après injection de gadolinium » à l'étage encéphalique, et la « stabilité des lésions centromédullaires avec diminution de la prise de contraste/pas d'apparition de nouvelles lésions, atrophie complète du cône terminal » à l'étage médullaire.

À six mois, le patient est revu en consultation : l'examen neurologique est stable par rapport à son hospitalisation précédente. Il sera le seul cas d'ADEM rapporté durant cette épidémie.

2.2.1.4. Accidents vasculaires cérébraux

a. Définition et critères diagnostiques

L'AVC correspond à une baisse de la pression de perfusion dans un territoire vasculaire de l'encéphale. Selon son mécanisme, il se classe dans différents groupes :

- Ischémique pour environ 80 %, d'étiologie thromboembolique (athéromatose, diabète, tabac, HTA...);
 - Soit constitué, dit infarctus cérébral,
 - Soit transitoire, appelé alors AIT.
- Hémorragique (ou hématome intra parenchymateux spontané) pour 20 %, d'étiologie multiple (principalement HTA) ;
- Thrombophlébite cérébrale pour moins de 1 %.

C'est la première cause de handicap acquis, la 2^e cause de démence et 3^e de mortalité dans les pays industrialisés, avec une prévalence estimée de 150 à 200 000 cas/an en France [95].

« Tout déficit neurologique focal d'installation brutale est un AVC jusqu'à la preuve du contraire. »

b. Description des cas cliniques

Ces 4 patients d'origine polynésienne vivent sur l'île de Tahiti et ont présenté un AVC ischémique alors qu'ils étaient en phase virémique du chikungunya (syndrome grippal et PCR positive). Il n'y a pas eu d'AVC hémorragique concomitant à une infection aiguë au chikungunya rapporté au CHPF lors de cette épidémie.

Tous ont été orientés au CHPF ; il n'y a pas eu d'évacuation sanitaire depuis d'autres îles (les scanners et l'IRM ne sont que sur Tahiti).

Il y a 3 hommes pour 1 femme, avec un âge médian de 67 ans (entre 62 et 72 ans). En moyenne, leur AVC est survenu 3 jours après le début du syndrome grippal « *dengue like* » (2 à 4 jours).

Un seul patient a consulté dans un délai inférieur à 4,5 heures, les trois autres entre 6 et 10 heures et donc hors délai pour se voir proposer une thrombolyse.

Tous ont été hospitalisés en unité neurovasculaire dans le service de neurologie.

La durée moyenne de séjour au sein du service a été de 11 jours (mini/maxi de 7 et 19 jours).

On retrouve des antécédents médicaux chez chacun d'entre eux, mais aucun avec un antécédent neurologique :

- Patient 1 : homme de 67 ans, droitier, lithiases rénales, pas de traitement de fond ;
- Patient 2 : femme de 62 ans, gauchère/droitière contrariée, HTA avec cardiomyopathie hypertrophique, dyslipidémie, traitement de fond par ramipril et aspirine ;
- Patient 3 : homme de 72 ans, droitier, ACFA chronique, HTA, tabac actif > 40 PA, dyslipidémie, traitement de fond par warfarine ;
- Patient 4 : homme de 68 ans, droitier, dyslipidémie, tabac sevré, pas de traitement de fond.

Clinique

Lors de leur examen clinique d'entrée, tous les patients étaient fébriles (> 38 °C) et se plaignaient ou s'étaient plaints d'arthralgies et de myalgies. Le patient n° 3 rapportait également des céphalées.

L'examen neurologique d'entrée retrouvait :

- Patient 1 : un manque du mot avec DTS, score de Glasgow à 14 (E4-V4-M6), un examen sensitivomoteur normal ;
- Patient 2 : une aphasie complète de Broca, une hémiparésie gauche 2 étages prédominant au membre supérieur (3/5 sur l'échelle MRC), vigilance conservée ;
- Patient 3 : une hémiplégie gauche avec héminégligence gauche complète, un score de Glasgow à 12 (E4-V3-M5) ;
- Patient 4 : un manque du mot avec désorientation spatiale, une vigilance conservée, des paresthésies mal systématisées à la main droite sans déficit moteur apparent.

Biologie

La PCR sanguine du chikungunya était positive chez chacun des patients. 3 PCR dengue et 4 hémocultures réalisées se sont toutes avérées négatives. Aucune PCR Zika, PCR leptospirose ou sérologie pour la dengue n'a été demandée.

Les CRP ont été respectivement mesurées à 31, < 1, 25 et 30 mg/l, les EPS étaient normales. NFS : lymphopénie pour les patients 1, 3 et 4, pas de thrombopénie. Un INR à 1,76 pour le patient n° 3 (zone cible entre 2 et 3). Sur le plan hydro-électrolytique, les ionogrammes étaient normaux. Il n'y avait pas de cytolyse au bilan hépatique, aucune hypoglycémie ni découverte de diabète.

Liquide céphalo-rachidien

Deux ponctions lombaires ont été réalisées après le scanner cérébral chez les patients n° 1 et n° 4 afin d'écartier une méningite devant un trouble neurologique fébrile.

La PL n'a pas été réalisée chez les patients 2 et 3 (aspirine et warfarine).

- Patient 1 : 2 GB et 1 GR/mm³, protéinorachie augmentée à 0,75 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, examen direct et culture du LCR négatifs, PCR HSV 1 et 2 / HHV 6 / CMV / EBV et VZV négatives, PCR du chikungunya négative ;
- Patient 4 : 3 GB et 5 GR/mm³, protéinorachie augmentée à 0,69 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, examen direct et culture du LCR négatifs, PCR HSV 1 et 2 / HHV 6 / CMV / EBV et VZV négatives, PCR du chikungunya positive.

Imagerie cérébrale

Chaque patient a bénéficié d'une TDM cérébrale non injectée à son entrée aux urgences et d'une imagerie de contrôle durant son hospitalisation :

- Patient 1 : « plusieurs images lacunaires des noyaux gris centraux gauches et des centres semi-ovales d'allure séquellaire, pas d'hémorragie » au TDM J1 puis « infarctus récent sylvien gauche profond et confirmation des lacunes séquellaires » à l'IRM J3 non injectée ;
- Patient 2 : « hyperdensité spontanée de l'artère sylvienne droite sans hémorragie » au TDM J1, « plage ischémique récente sylvienne droite » à l'IRM J10 non injectée ;
- Patient 3 : « hypodensité cortico-sous-corticale temporale droite en rapport avec une ischémie récente sans hémorragie » au TDM J1, « disparition de l'hypodensité temporale droite, pas de transformation hémorragique secondaire » au TDM J2 non injectée post-thrombolyse ;
- Patient 4 : « hypodensité des noyaux gris centraux gauche, pas d'hémorragie » au TDM J1, « infarctus récent sylvien gauche correspondant à la lésion décrite au scanner » à l'IRM J4 non injectée.

Électro-encéphalogramme

Les 4 patients ont pu bénéficier de cet examen :

- Patient 1 : EEG J1, dans les limites de la normale ;
- Patient 2 : EEG J3, aspect pointu en temporal droit ;
- Patient 3 : EEG J2, perturbation fronto-temporale droite sans activité aiguë ;
- Patient 4 : EEG J1, dans les limites de la normale pour l'âge.

Exploration cardio-vasculaire

Chaque patient a également bénéficié d'explorations dans le cadre du bilan étiologique :

- ECG : découverte d'une ACFA chez le patient n° 2 ;
- Holter ECG des 24 heures pour le patient n° 1 : pas d'arythmie enregistrée ;
- ETT/ETO : cardiopathie emboligène avec valvulopathie chez le patient n° 2 ;
- Écho-doppler TSA : sténoses carotidiennes modérées < 50 % sans plaque menaçante pour les patients 1 et 4.

Étiologiquement, il a été conclu à deux AVC ischémiques sur origine cardio-embolique (découverte d'une ACFA pour le patient n° 2 et anticoagulation insuffisante chez le patient n° 3) et deux autres AVC ischémiques sur origine athéromateuse pour les patients 1 et 4.

Évolution

Après une surveillance et les premiers soins en unité neurovasculaire, chaque patient a été transféré en neurologie « classique » pour la suite de sa prise en charge.

- Patient 1 : récupération complète de la parole, retour au domicile, mis sous aspirine, bêtabloqueur, IEC et statine au long cours ;
- Patient 2 : récupération lente dans le service, transfert en centre de rééducation, discrètes séquelles motrices au membre inférieur gauche et récupération incomplète de la parole à 3 mois, renforcement de son traitement anti-hypertenseur et mise sous warfarine ;
- Patient 3 : récupération complète en 24 heures après une thrombolyse aux urgences, reprise du traitement habituel avec infirmière à domicile pour améliorer l'observance ;
- Patient 4 : récupération complète de la parole et des paresthésies, retour au domicile, mis sous aspirine, bêtabloqueur, IEC et statine au long cours.

2.2.2. Atteintes périphériques

2.2.2.1. Syndrome de Guillain-Barré

a. Définition et critères diagnostiques

Pathologie décrite en 1916 par Georges Charles Guillain et Jean Alexandre Barré, le syndrome dit de Guillain-Barré (SGB) est l'étiologie la plus fréquente des polyradiculonévrites aiguës inflammatoires (PRNA). Il est caractérisé par une atteinte diffuse et symétrique, segmentaire et focale, avec démyélinisation des racines et des nerfs périphériques (membres, tronc et nerfs crâniens), avec des présentations cliniques variables : forme « typique » sensitivomotrice touchant les 4 membres, forme motrice ou sensitive pure, forme dysautonomique, atteinte isolée des paires crâniennes, atteinte mixte.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore totalement élucidé. Il y a une implication auto-immune (lymphocytes T, anticorps, complément) apparaissant dans plus de la moitié des cas au décours d'une infection (virale ou bactérienne) par immunité croisée avec les anticorps dirigés contre les sites antigéniques des pathogènes, ce qui conduit à la destruction des gaines de myéline [96].

Son diagnostic est principalement basé sur des critères cliniques que sont venus compléter, au fil des découvertes médicales, des examens complémentaires biologiques (étude du LCR) et électrophysiologiques (EMG).

Les autres examens réalisés (principalement IRM crânio-médullaire et bilan auto-immun) complètent le bilan d'extension à la recherche d'un éventuel processus expansif/compressif nécessitant une prise en charge neurochirurgicale rapide et d'autres étiologies plus rares de PRNA.

Pour cette étude, nous avons choisi la validation du SGB via les critères de Brighton [97].

Il s'agit de définir un niveau de certitude diagnostique compris entre 1 (le plus élevé) et 4 (le plus bas = diagnostic « présumé comme un SGB ») en combinant la présence ou l'absence de 7 critères diagnostiques parmi :

- Faiblesse flasque et bilatérale des membres ;
- Diminution ou absence des réflexes ostéo-tendineux des membres atteints ;
- Courbe monophasique et période entre le début et le nadir[§] des symptômes comprise entre 12 heures et 28 jours ;
- Nombre de cellules dans le LCR < 50/μl (soit < 50/mm³) ;
- Protéinorachie > 0,5 g/l ;
- Présence de critères validant le SGB à l'EMG (cf. note † de l'annexe VII) ;
- Absence de diagnostic alternatif.

L'annexe VII présente ce système de classement et l'annexe VIII la description des 10 cas selon ces critères.

[§] Le nadir est la valeur la plus basse d'une mesure au cours du temps.

b. Description des cas

L'incidence moyenne du SGB en France et en Polynésie française est de 1 à 3 cas pour 100 000 habitants et par an [96]. Durant l'épidémie de chikungunya, en six mois, un total de dix cas de SGB a été admis au CHPF, soit une incidence quatre à neuf fois plus élevée selon *Oehler et al.* [98].

Parmi ces patients, neuf sont d'origine polynésienne et un d'origine caucasienne (France métropolitaine). Les cas se sont répartis chronologiquement comme suit : 3 en novembre, 3 en décembre, 3 en janvier et 1 en février.

On peut raisonnablement penser que ce chiffre est sous-estimé, pour les raisons déjà évoquées précédemment.

Pour ne citer que deux exemples, on peut évoquer la patiente avec une diplégie faciale (n° 8), originaire des Tuamotu-est, qui est venue pour accompagner sa fille épileptique en consultation de neurologie au CHPF... et a du coup été hospitalisée pour un bilan de SGB ! Ou encore cet homme de 65 ans que j'ai vu en février 2015 à Mataiva (Tuamotu-ouest), lors de mes vacances, avec tétraparésie et ataxie locomotrice apparues 20 jours après « le chik » mais qui refusait tout net de quitter son île...

Tous les patients ont présenté, dans les 28 jours précédant le début de la symptomatologie du SGB, un syndrome grippal « *dengue-like* » (fièvre > 38 °C d'apparition brutale, arthralgies, myalgies et céphalées), avec une médiane des premiers signes sensitivomoteurs à 16 jours après le premier syndrome grippal (mini/maxi de 6 et 25 jours).

Il y a 7 hommes pour 3 femmes, soit un ratio H/F à 2,3 avec un âge médian de 49 ans (33 à 77 ans). Tous ces patients ont été orientés au CHPF d'après leur examen clinique, avec admission dans le service de neurologie, mais deux d'entre eux ont nécessité un séjour en réanimation pour détresse respiratoire avant la poursuite de la prise en charge en neurologie. La durée moyenne de séjour hospitalier a ici été de 10 jours (entre 4 et 17 jours).

La moitié d'entre eux présentait des antécédents médicaux dont deux avec traitement de fond (les patients 4, 6, 7 et 8 n'ont aucun ATCD connu) :

- Patient 1 : traumatisme crânien sans perte de connaissance ni séquelle suite à un accident de scooter en 2007, pas de traitement de fond ;
- Patient 2 : cataracte postérieure de l'œil droit post-traumatique à la suite d'une rixe, pas de traitement de fond ;
- Patient 3 : AVC ischémique bulbo-protubérantiel en 2004 avec hémiparésie droite séquellaire seule 4/5, obésité, tabagisme actif > 20 PA, diabète de type 2 depuis plus de 10 ans ;
- Patient 5 : pré-rupture d'anévrisme opérée en 1995 sans séquelle, HTA traitée ;
- Patient 9 : tabagisme actif > 30 PA, pas de traitement de fond ;
- Patient 10 : névralgie cervico-arthrosique sur uncarthrose sans séquelle neurologique, RAA dans l'enfance et goutte.

Huit d'entre eux étaient sur Tahiti quand leur pathologie s'est déclarée, le 9^e a été évassané des îles Marquises, la patiente n° 8 ayant été hospitalisée « par hasard » en accompagnant sa fille comme évoqué précédemment.

En moyenne (hors patiente n° 8, ils ont été admis au CHPF 2,3 jours après le début de la symptomatologie du SGB. Deux avaient consulté un généraliste à J+1 et avaient reçu un traitement symptomatique « fortifiant » avant de se présenter d'eux-mêmes aux urgences dans les 48 heures suivantes, deux autres y ont été envoyés immédiatement par leurs généralistes, cinq y ont consulté directement et le dernier a été évassané depuis les Marquises.

Clinique

Lors de leur examen clinique d'entrée aux urgences du CHPF, deux patients étaient encore fébriles (avec un bilan d'extension infectieux négatif), huit se plaignaient de polyarthralgies dont un avec des myalgies en sus.

Sur les dix patients, neuf ont présenté un déficit sensitivomoteur ascendant symétrique d'évolution rapide touchant les quatre membres (inférieurs puis supérieurs), dont :

- 1 avec une atteinte dysautonomique, caractérisée par des épisodes hypotensifs majeurs ayant répondu au remplissage ;
- 7 avec une atteinte des paires crâniennes : paralysie faciale, dysphonie, dysphagie ou dysarthrie, ce qui a entraîné un passage en réanimation pour 2 d'entre eux, à cause d'une détresse respiratoire transitoire ayant nécessité une intubation orotrachéale avec ventilation mécanique, et une surveillance continue pour 3 autres.

La patiente n° 8 a présenté une diplopie faciale avec troubles sensitifs majeurs du visage et troubles sensitifs mineurs au tact épicrotique sans troubles moteurs des quatre membres.

Biologie

Le chikungunya a été confirmé biologiquement dans le sang chez les dix patients :

- Neuf sérologies avec IgM positives seules,
- Une sérologie IgM positive avec une PCR positive pour le patient n° 1.

Bilan infectieux

- Une seule PCR dengue a été réalisée mais s'est révélée négative, il n'y a pas eu de réalisation de PCR pour le Zika et la leptospirose ;
- Deux hémocultures réalisées à l'entrée se sont avérées négatives ;
- Sérologies dengue, Zika, leptospirose et Ross River : IgM et IgG positives pour la dengue chez neuf patients, positives pour le Zika chez huit patients, deux sérologies leptospiroses réalisées et revenues négatives, quatre patients avec IgM négatives et IgG positives pour le Ross River. Les IgM dengue et Zika étaient toutes faiblement positives, avec un titre inférieur au minimum d'un facteur 100 par rapport au taux des IgM chikungunya positives ;
- Sérologies VIH / VHB / VHC / syphilis / *campylobacter jejuni* toutes négatives ;
- Autres sérologies VZV, CMV et EBV : IgM négatives, IgG positives dans 100 % des cas ;
- HSV 1 et 2, HHV 6 : pas d'infection ou de cicatrice sérologique IgG.

Bilan standard

- NFS : une seule lymphopénie ;
- Pas de troubles ioniques majeurs, deux avec CPK à 2 N ;
- CRP : une médiane à 12,1 mg/l (de 1 à 46 mg/l) et 4 négatives ;
- EPS : six avec une élévation importante des immunoglobulines (> 30 g/l, N < 19 g/l) avec un profil polyclonal. Quatre étaient dans les normes ;
- Pas de troubles ioniques majeurs.

Bilan d'extension biologique

Neuf patients ont bénéficié d'un bilan d'exploration complémentaire avec :

- Angioconvertase négative ;
- Bilan auto-immun ACAN, ANCA, facteur rhumatoïde, anti-CCP, complément C3-C4-CH50, anticorps anti-gangliosides (anti-GM1-GM2-GD1a-GD1b en IgM et IgG), cryoglobuline, anticorps onconeuraux (anti YO-HU-RI-NMDA-amphysine-Ma2-CV2 et anti CKVD2) : un patient avait un faible taux positif d'IgM anti GM2 et un autre patient avait un faible taux d'IgM anti GD1a.

Le patient 10 a eu les dosages de ACAN, ANCA, facteur rhumatoïde, anti-CCP, complément C3-C4-CH50 et cryoglobuline, tous négatifs, mais les dosages des anticorps anti-gangliosides et des onconeuraux n'ont pu être réalisés (problème de technicité en métropole).

Liquide céphalo-rachidien

Une ponction lombaire a été réalisée chez 9 des 10 patients dans les 24 heures suivant leur admission, et avant de débiter la cure d'immunoglobulines polyvalentes, ainsi qu'une mesure de la glycémie pour contrôler la glycorachie, dont le taux normal doit être inférieur à la moitié de la glycémie veineuse.

Ces 9 PL présentaient une dissociation albumino-cytologique sans équivoque, l'examen direct et les cultures du LCR n'ont pas retrouvé d'élément pathogène.

- Patient 1 : 5 GB et 800 hématies par mm³ (ponction lombaire traumatique), protéinorachie à 1,43 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, pas de PCR chikungunya ;
- Patient 2 : 6 GB et 10 hématies par mm³, protéinorachie à 2,81 g/l, glycorachie normale et lactatorachie augmentée à 3,35 mmol/l (N < 3,2), pas de PCR chikungunya ;
- Patient 3 : 1 GB et 400 hématies par mm³ (ponction lombaire traumatique), protéinorachie à 1,82 g/l, glycorachie augmentée mais adaptée à la glycémie sanguine, lactatorachie augmentée à 3,3 mmol/l, PCR chikungunya positive ;
- Patient 4 : 2 GB et 200 hématies par mm³ (ponction lombaire traumatique), protéinorachie à 0,82 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, pas de PCR chikungunya ;
- Patient 5 : 1 GB et 2 hématies par mm³, protéinorachie à 1,03 g/l, glycorachie augmentée mais adaptée à la glycémie sanguine, lactatorachie normale, pas de PCR chikungunya ;
- Patient 6 : 2 GB et 4 hématies, protéinorachie à 1,26 g/l, glycorachie augmentée mais adaptée à la glycémie sanguine, lactatorachie augmentée à 3,5 mmol/l, pas de PCR chikungunya ;
- Patient 7 : 2 GB, 90 hématies (ponction lombaire traumatique), protéinorachie à 1,12 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, pas de PCR chikungunya ;
- Patient 8 : aucun GB et 3 hématies, protéinorachie à 0,87 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, pas de PCR chikungunya ;
- Patient 9 : 1 GB et 4 hématies, protéinorachie à 4,79 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, pas de PCR chikungunya ;
- Patient 10 : ponction lombaire non réalisée pour croyance personnelle (« on ne fait pas couler le liquide de l'esprit »).

Électromyogramme

Chacun des 10 patients a bénéficié d'un EMG (trois opérateurs différents) dans les 24 heures suivant leur admission au CHPF et ce afin de débiter la cure d'immunoglobulines polyvalentes au plus tôt.

Dans chacun des cas, il y avait la présence de critères validants à l'EMG :

- Patient 1 : atteinte axono-démyélinisante sensitivo-motrice avec allongement des latences des ondes F, baisse des amplitudes des potentiels et bloc de conduction nerveuse => « arguments en faveur d'une PRNA typique » ;
- Patient 2 : latences distales motrices très allongées, allongement significatif des ondes F, faibles réponses motrices, présence d'ASA et d'une fibrillation au repos => « exploration en faveur d'une PRNA sévère » ;
- Patient 3 : latences distales et ondes F allongées, bloc de conduction significatif avec baisse des amplitudes motrices => « aspect en faveur d'une PRNA aiguë sévère, neuropathie diabétique sous-jacente » ;
- Patient 4 : latences distales très allongées, bloc de conduction complet => « PRNA sévère essentiellement motrice démyélinisante » ;
- Patient 5 : allongement des latences des ondes F, baisse des amplitudes des potentiels et blocs de conduction nerveuse => « aspect compatible avec une PRNA » ;
- Patient 6 : présence de blocs de conduction nerveuse, allongement des latences distales et des ondes F sur plus de deux nerfs, ralentissement des vitesses de conduction sur plus de deux nerfs, « *blink* » non obtenu => « aspect de PRNA » ;

- Patient 7 : latences distales très augmentées, ondes F non détectables, blocs de conduction nerveuse, les amplitudes sensibles sont faibles => « PRNA avec démyélinisation sévère et atteinte progressive axonale » ;
- Patient 8 : atteinte sévère du visage : augmentation des latences distales, diminution de l'amplitude des potentiels, « *blink* » non obtenu, discrète neuropathie sensitive des 4 membres sans atteinte motrice => « aspect compatible avec une PRNA » ;
- Patient 9 : latences distales motrices toutes très allongées, ondes F non obtenues, amplitude des potentiels moteurs basse avec dispersion temporelle => « exploration en faveur d'une PRNA sévère motrice pure de type *AMAN* ». L'*AMAN* (*acute motor axonal neuropathy*) étant précisément la forme axonale et motrice pure du SGB ;
- Patient 10 : « allongement des latences distales avec blocs de conduction nerveuse, avec composante démyélinisante, avec atteinte sensitivomotrice des membres inférieurs supérieure à celle des membres supérieurs. On conclut à une neuropathie sensitivo-motrice évoquant un SGB ».

Imagerie cérébrale et médullaire

Chaque patient a bénéficié au moins d'une imagerie cérébrale injectée. Au total, 7 TDM cérébrales (6 non injectées, 1 injectée) et 9 IRM cérébrales injectées ont été réalisées.

Chaque TDM cérébrale non injectée a été complétée par une IRM injectée, un patient a eu seulement une TDM injectée et trois uniquement une IRM cérébrale injectée.

Ces examens n'ont retrouvé aucun élément pouvant expliquer un diagnostic alternatif, ils ont confirmé la présence d'éléments déjà connus (lacune identique du centre semi-ovale gauche pour le patient n° 3, méningiome du pont stable pour le n° 5), l'IRM des patients 6, 8 et 9 a retrouvé une névrite faciale bilatérale avec rehaussement à l'injection de gadolinium.

Par ailleurs, une IRM médullaire avec injection a pu être réalisée chez 6 patients : aucune anomalie n'a été retrouvée.

Évolution

Les 10 patients ont reçu une cure intraveineuse d'immunoglobulines polyvalentes : deux grammes par kilogramme de poids corporel, répartis en trois prises sur trois jours. Les traitements ont été très bien tolérés. Il n'y a pas eu de traitement par plasmaphérèse.

L'état du patient n° 2 s'est aggravé à J+2 avec hypotension résistante au remplissage et détresse respiratoire aiguë qui ont entraîné son transfert en réanimation pour 6 jours, avec intubation orotrachéale sevrée en 72 heures, avant le retour en neurologie.

Le patient n° 5, après une stabilisation de ses symptômes à la suite de la première cure, s'est aggravé au 4^e jour d'hospitalisation, à J+1 post cure. Une détresse respiratoire aiguë démasquant une pneumopathie bilatérale, traitée par une antibiothérapie de 10 jours, a entraîné la nécessité d'une intubation orotrachéale et un transfert en réanimation pendant 5 jours, où il a reçu la 2^{de} dose d'immunoglobulines polyvalentes, avant son retour dans le service de neurologie.

Les patients 2, 4, 5, 6, 9 et 10 ont été transférés depuis le CHPF vers le centre de rééducation « Te Tiaré », le seul du territoire, pour une durée comprise entre 15 et 45 jours.

Les patients 1, 3, 7 et 8, quant à eux, sont rentrés directement à leur domicile avec prescription de soins de kinésithérapie en externe.

Chaque patient a bénéficié d'une consultation et d'un EMG de contrôle à trois mois post sortie du CHPF : les paramètres électrophysiologiques de tous les patients étaient presque revenus à la normale ; tous avaient vu une amélioration de leurs symptômes.

Lors de la consultation clinique à 6 mois :

- Absence de séquelle/récupération cliniquement complète chez les patients 1, 3 et 9 ;
- Présence de séquelles modérées/peu invalidantes pour les n^{os} 4, 5, 6, 7 et 8 ;
- Présence de séquelles importantes/handicapantes chez les patients n° 2 et n° 10.

2.2.2.2. Autres atteintes périphériques

Au cours de mes recherches, j'ai pu consulter plusieurs dossiers médicaux rapportant des symptômes tels que des dysesthésies sur un seul membre, des douleurs neuropathiques séquellaires ou encore des déficits moteurs transitoires.

Tous les patients concernés sont passés par les urgences mais aucun n'a été hospitalisé. Certains ont néanmoins bénéficié de bilans complémentaires excluant des pathologies majeures comme AIT/AVC ou épilepsies.

Pour ces dossiers, il a été conclu à plusieurs reprises à une infection au chikungunya avec manifestations atypiques, mais il n'y avait aucune preuve biologique permettant l'inclusion des patients concernés dans cette étude.

2.2.3. Accès de comitialité chez des patients épileptiques connus

2.2.3.1. Définition et critères diagnostiques

Une crise d'épilepsie, encore appelée crise comitiale ou par extension « crise convulsive », représente l'ensemble des manifestations cliniques secondaires à l'hyperactivité paroxystique (crise) et synchrone d'un groupe de neurones de la substance grise hémisphérique.

Les symptômes de la crise épileptique dépendent de la localisation et de l'étendue du groupe de neurones concerné, puis de la propagation ou non de leur hyperactivité à d'autres neurones cérébraux, parfois jusqu'à l'ensemble du cortex (on parle alors de généralisation) [99].

L'épilepsie est l'affection neurologique chronique la plus fréquente après la migraine avec une prévalence de 0,5 % de la population générale et une incidence de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants par an en France [100].

On compte ainsi environ 500 000 personnes atteintes en métropole.

Une épilepsie peut être de nature :

- Idiopathique, sans lésion cérébrale, liée à un seuil épileptogène constitutionnellement bas ;
- Symptomatique, avec une lésion focale ou plus rarement diffuse ;
- Cryptogénétique, probablement causée par une lésion que l'on ne peut pas mettre en évidence avec les moyens actuels ou dont on ne connaît pas l'origine.

De nombreux facteurs sont connus pour déclencher une crise d'épilepsie par modification du seuil épileptogène : alcool, trouble métabolique ou iatrogénique, fièvre, traumatisme crânien, AVC, manque de sommeil, lumière stroboscopique...

L'électro-encéphalogramme est le seul examen complémentaire pouvant être utile au diagnostic d'une crise d'épilepsie, en enregistrant les modifications d'activité dans le cerveau.

Une crise comitiale peut dégénérer en un état de mal épileptique (EME), qui se définit par la persistance des symptômes cliniques d'une crise tonico-clonique au-delà de 5 minutes, ou par la répétition des crises épileptiques à intervalles brefs sans retour à la conscience entre celles-ci pendant 30 minutes ou plus.

Le risque étant une anoxie cérébrale qui entraîne des séquelles graves, voire un état de mort encéphalique en l'absence de prise en charge.

L'annexe IX et l'annexe X reprennent le classement des épilepsies selon la Commission de la Lutte Internationale contre l'Épilepsie (acronyme anglais *ILAE*), lors de sa première (1984) puis de sa dernière révision terminologique de l'épilepsie en 2010.

a. Description des cas cliniques

L'annexe XI résume les principales caractéristiques de ces 13 patients, qui sont d'origine polynésienne et vivent sur l'île de Tahiti.

Tous ont été orientés au CHPF ; il n'y a pas eu d'évacuation sanitaire pour une crise comitiale et/ou un EME depuis d'autres îles.

Je sais par un collègue urgentiste que l'hôpital de Raiatea aurait pris en charge quelques cas d'accès de comitialité chez des épileptiques connus sans les transférer sur l'île de Tahiti, mais il a été impossible de se procurer les dossiers.

Il y a 10 hommes pour 3 femmes, soit un ratio H/F à 3,3, avec un âge médian de 53 ans (entre 20 et 74 ans). En moyenne, ils ont été admis au CHPF 3 jours après le début du syndrome grippal « *dengue-like* » (écart de 2 à 5 jours).

Tous ont été hospitalisés dans le service de neurologie ou pris en charge par notre équipe dans l'UHC des urgences.

La durée moyenne de séjour a été de 6,6 jours (entre 2 et 45 jours).

Tous ont donc en commun d'avoir déjà présenté un épisode de crise comitiale dans les années précédentes. Ainsi en étiologie on retrouve :

- 5 patients avec une épilepsie idiopathique (n^{os} 1, 6, 10, 11 et 12) ;
- 8 patients avec une épilepsie symptomatique (n^{os} 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 et 13) dont deux avec un état de mal épileptique en accès inaugural (n^{os} 3 et 7).

On retrouve la prise d'un traitement de fond antiépileptique chez 12 d'entre eux, le patient n^o 3 ayant eu le sien arrêté après 1 an.

Il y a des antécédents neurologiques autres que l'épilepsie chez 9 patients (n^{os} 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 et 13), des antécédents médicaux « non neurologiques » chez 11 patients (n^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12 et 13) et 5 d'entre eux ont une polythérapie médicamenteuse associant un traitement de fond antiépileptique et des traitements pour d'autres pathologies non neurologiques (n^{os} 4, 5, 8, 9 et 13).

Ainsi on observe :

- Patient 1 : homme de 31 ans, épilepsie idiopathique depuis 2005, 11 crises en 9 ans confirmées à l'EEG, OH et cannabis réguliers, traitement de fond par acide valproïque ;
- Patient 2 : homme de 50 ans, épilepsie symptomatique déclarée en 2011 sur un hématome extradural traumatique opéré en 1976, une à quatre crises par an sur des alcoolisations massives et mauvaise observance, OH et tabagisme chroniques, cannabis régulier, traitement de fond par acide valproïque ;
- Patient 3 : homme de 54 ans, épilepsie symptomatique depuis 2011, accès inaugural par un état de mal épileptique compliquant une méningo-encéphalite lymphocytaire d'origine indéterminée, goutte et obésité, traitement par 12 mois de phénytoïne puis arrêt définitif ;
- Patient 4 : homme de 67 ans, épilepsie symptomatique depuis 2004 suite à un traumatisme crânien et cervical avec tétraparésie C4 séquellaire, HTA, diabète de type 2, pemphigöïde bulleux et goutte, traitement de fond par lévétiracétam ;
- Patient 5 : homme de 74 ans, épilepsie symptomatique depuis 2011 sur nombreuses séquelles cérébrales suite à un traumatisme crânien causé par un accident de voiture en 1973, pas de récurrence de crise sous traitement de fond, diabète de type 2, OH chronique sévère depuis plus de 10 ans, traitement de fond par acide valproïque ;
- Patient 6 : femme de 31 ans, épilepsie idiopathique depuis l'âge de 5 ans, une crise par an en moyenne sur mauvaise observance, pas d'autre antécédent médical connu, traitement de fond par acide valproïque ;
- Patient 7 : femme de 69 ans, épilepsie symptomatique depuis 2012 ayant débuté par un état de mal épileptique inaugural avec découverte d'une maladie d'Alzheimer au cours de l'hospitalisation, une autre crise comitiale 3 mois plus tard, HTA négligée, traitement de fond par acide valproïque ;
- Patient 8 : femme de 78 ans, épilepsie symptomatique en 2007 sur AVC ischémique sylvien gauche en 2006, une autre crise en 2009, démence vasculaire non étiquetée avec rigidité extrapyramidale, HTA, diabète de type 2, dyslipidémie, traitement de fond par acide valproïque ;

- Patient 9 : homme de 65 ans, épilepsie symptomatique suite à un abcès cérébral en 2008 sur une endocardite aorto-mitrale avec double changement valvulaire et néphrectomie sur abcès rénal droit, aucune récurrence épileptique, insuffisance rénale modérée sur rein unique, goutte, tabac > 20 PA sévère, traitement de fond par carbamazépine et warfarine ;
- Patient 10 : homme de 36 ans, épilepsie idiopathique depuis 2002, un épisode d'état de mal épileptique en 2008, anévrisme veineux frontal droit stable, tabagisme actif, traitement de fond par acide valproïque ;
- Patient 11 : homme de 49 ans, épilepsie idiopathique depuis 1998, une crise tous les 2-3 ans, dernière en 2011, flutter auriculaire ablaté en 2000, trithérapie par acide valproïque, lévétiracétam et lamotrigine ;
- Patient 12 : homme de 23 ans, épilepsie idiopathique depuis 2012, une crise en 2013, alcool et cannabis réguliers, traitement de fond par acide valproïque ;
- Patient 13 : homme de 66 ans, épilepsie symptomatique en 2009 dans les suites d'un AVC ischémique sylvien gauche, HTA, OH chronique avec cirrhose, goutte, athéromatose sévère et diffuse, bithérapie par acide valproïque et lévétiracétam.

Clinique

Lors de leur examen clinique d'entrée, tous les patients étaient fébriles (plus de 38 °C) et se plaignaient ou s'étaient plaints d'arthralgies et de myalgies.

Les trois patients arrivés aux urgences en état de mal épileptique exceptés, tous étaient en état postcritique avec des troubles des fonctions supérieures allant du ralentissement idéo-moteur à la somnolence profonde. L'estimation de la durée des crises selon l'entourage et/ou les témoins est bien souvent surévaluée, voire contradictoire d'une personne à l'autre, tant la crise impressionne et effraie, aussi nous ne l'indiquerons pas.

L'examen clinique d'entrée retrouvait :

- Patient 1 : deux crises tonico-cloniques (CTC) généralisées à domicile selon l'épouse, une à l'arrivée des pompiers et deux autres pendant le transfert à l'hôpital sans récupération de conscience. Une nouvelle CTC à son arrivée aux urgences et à la prise en charge au déchoquage, soit au moins 6 crises en une heure ;
- Patient 2 : une crise comitiale sur la voie publique selon des témoins, ayant motivé son transfert par les pompiers. Le patient était somnolent à son arrivée aux urgences avec perte d'urines, score de Glasgow (ou GCS pour *Glasgow Coma Scale*) à 9, accès d'une nouvelle crise tonique généralisée dans le box ;
- Patient 3 : une crise tonique généralisée à domicile selon la famille, GCS à 12 avec DTS, morsure de langue et perte d'urines sans signe de focalisation ;
- Patient 4 : une première CTC généralisée à domicile, une 2^{de} constatée par un médecin généraliste à domicile (aucune injection), une 3^e dans le camion des pompiers. À son examen aux urgences, le patient est somnolent avec perte d'urines et son GCS est à 10 ;
- Patient 5 : une crise tonique généralisée à domicile selon la famille, pas de récurrence, GCS à 12 avec DTS et perte d'urines ;
- Patient 6 : une seule CTC généralisée à domicile selon l'épouse, GCS à 10 à son arrivée aux urgences, somnolent avec morsure de langue ;
- Patient 7 : une seule crise tonique généralisée à domicile, Glasgow à 8 lors de son évaluation avec somnolence importante, morsure de langue ;
- Patient 8 : une crise focale tonique de l'hémicorps droit avec généralisation secondaire tonique au domicile, bien décrite par la famille, somnolence, accès d'une crise tonique généralisée d'emblée aux urgences ;
- Patient 9 : une crise tonique généralisée à domicile selon la famille, morsure de langue, ralentissement idéo-moteur avec Glasgow à 13, morsure de langue ;
- Patient 10 : troubles moteurs à l'hémicorps gauche avec absence concomitante au domicile selon l'épouse, évoquant une crise focale complexe. Patient calme avec un score de Glasgow à 12 et DTS sans signe de focalisation à son entrée aux urgences, perte d'urines ;
- Patient 11 : une crise mal définie à domicile avec perte de conscience et récupération lente, accès d'une CTC généralisée dans le box des urgences ;

- Patient 12 : multiples CTC à domicile ayant motivé le déplacement du SMUR qui constate un état de mal épileptique ne répondant pas aux premières thérapeutiques : induction à l'éthomidate avec intubation et ventilation, puis transfert directement en réanimation ;
- Patient 13 : état de mal épileptique, transféré aux urgences par le SMUR sous oxygène et phénytoïne en intraveineux.

Biologie

La PCR sanguine du chikungunya s'est avérée positive chez les 13 patients.

Sur le plan infectieux 9 PCR dengue, 1 PCR leptospirose, 1 PCR Zika et 4 hémocultures ont été réalisées et se sont toutes avérées négatives.

Il n'y a pas eu de contrôle par sérologie du chikungunya demandé.

Il n'y avait pas d'hypoglycémie.

Quatre alcoolémies ont été réalisées et toutes étaient négatives.

La CRP était négative chez 4 patients mais avec un maximum à 30. Le profil était normal ou inflammatoire polyclonal pour les EPS réalisées.

À noter la présence d'une rhabdomyolyse :

- Modérée (CPK entre 3 et 5 N) sans insuffisance rénale aiguë et avec lactates entre 1 et 2 N chez les patients 1, 2, 3, 4, 9, 11 et 13, correction rapide dans le service grâce à une réhydratation parentérale ;
- Sévère (CPK à 10 N) avec lactates à 4 N, acidose sanguine, hyperkaliémie et insuffisance rénale aiguë chez le patient n° 12.

Il a été retrouvé 6 lymphopénies et 3 thrombopénies, les ionogrammes ne révélaient pas d'anomalies majeures, en dehors d'une hyperkaliémie à 5,2 mmol pour le patient n° 12.

Dosage des antiépileptiques

Le laboratoire du CHPF a pu doser les concentrations plasmatiques en acide valproïque et en carbamazépine mais pas celles en lévétiracétam et lamotrigine par absence des réactifs (annexe XI).

Seul le patient n° 3 n'avait plus de traitement de fond. Ainsi 11 patients ont pu bénéficier d'un dosage, complet ou partiel selon le nombre de molécules prescrites en traitement de fond. Parmi eux, trois étaient sous-dosés (patients 2, 6 et 9). Donc au moins 8 patients ont convulsé malgré des concentrations thérapeutiques normales.

Liquide céphalo-rachidien

Une ponction lombaire a été réalisée chez 3 des 13 patients :

- Patient 4 : 1 GB et 2 GR/mm³, glycorachie adaptée à la glycémie, protéinorachie à 0,29 g/l, lactatorachie normale, examen direct et culture du LCR négatifs ;
- Patient 6 : < 1 GB et 3 GR/mm³, protéinorachie à 0,32 g/l, glycorachie et lactatorachie normales, examen direct et culture du LCR négatifs ;
- Patient 12 : 1 GB et 10 GR/mm³, glycorachie normale, lactatorachie à 2 N, protéinorachie à 0,48 g/l, examen direct et culture du LCR négatifs, **PCR chikungunya positive**.

Électro-encéphalogramme

Hormis les n°s 6 et 11, chaque patient a pu bénéficier d'un EEG lors de son hospitalisation, le plus tôt possible dans la mesure des moyens humains et techniques mais parfois pas avant le 3^e jour. En conséquence plusieurs patients ont eu cet examen alors qu'ils étaient déjà sous thérapeutique antiépileptique (principalement benzodiazépine), ce qui a pu perturber les résultats.

- Patient 1 : EEG à J1, activité pointue en frontal gauche, contrôle à J4 normal ;
- Patient 2 : EEG à J2, foyer frontal droit actif ;
- Patient 3 : EEG à J2, quelques activités pointues en fronto-temporal droit ;
- Patient 4 : EEG à J3, examen à la limite de la normale ;
- Patient 5 : EEG à J2, pas d'anomalie enregistrée ;
- Patient 7 : EEG à J1, ralentissement global et activité aiguë en temporal droit ;

- Patient 8 : EEG à J2, ralentissement diffus sans activité aiguë ;
- Patient 9 : EEG à J1, activités paroxystiques bitemporales ;
- Patient 10 : EEG à J1, foyer frontal droit actif ;
- Patient 12 : EEG à J1 sous sédation profonde : tracé peu volté diffus ; EEG à J5 sous acide valproïque en intraveineux : ralentissement diffus ;
- Patient 13 : EEG à J1 : foyer frontal gauche actif, contrôle à J4 normal.

Imagerie cérébrale

Il faut rappeler que tous ces patients ont déjà eu au moins une imagerie cérébrale (TDM et/ou IRM) au cours des années précédentes dans le cadre du bilan étiologique.

Il y a eu réalisation d'une imagerie cérébrale *de novo* au cours de leur passage aux urgences pour 6 d'entre eux, en l'occurrence un scanner cérébral non injecté, le patient n° 12 ayant bénéficié en plus d'un complément par IRM :

- Patient 3 : examen dans les limites de la normale ;
- Patient 7 : leucoaraïose et atrophie cortico-sous-corticale diffuses, pas de lésion récente ;
- Patient 8 : séquelles connues d'AVC gauche, pas de nouvelle lésion ;
- Patient 9 : lacune cicatricielle thalamique antérieure droite connue, pas d'élément récent ;
- Patient 12 : aucune lésion visible au scanner d'entrée, réalisation d'une IRM injectée à J5 montrant de multiples hypersignaux corticaux et des noyaux gris centraux en faveur de séquelles anoxiques ;
- Patient 13 : séquelles connues d'AVC gauche, atrophie diffuse marquée pour l'âge, pas de nouvelle lésion.

Évolution

À la malheureuse exception du patient n° 12, tous ont pu récupérer complètement et revenir à leur état psychomoteur habituel dans un délai de 24 à 72 heures, avec surveillance complémentaire durant un à deux jours si nécessaire. Aucun n'a récidivé au cours de son hospitalisation.

La prise en charge dans le service consistait en :

- La continuité de leur traitement antiépileptique habituel, avec discussion d'un renforcement thérapeutique (augmentation des doses ou adjonction d'un autre médicament) au cas par cas ;
- La prescription systématique de clobazam avec une décroissance sur 5 jours en l'absence de récurrence pendant l'hospitalisation ;
- Le traitement initial des EME par phénytoïne avec relais par le traitement habituel et le clobazam ;
- La prise en charge des ACSOS, avec mon impression que la fièvre était le facteur déterminant dans la récupération clinique ;
- Une vitaminothérapie par B1 et B6 avec surveillance complémentaire par le score de Cushman pour les alcooliques chroniques à fort risque surajouté de récurrence comitiale en cas de syndrome de manque ;
- Une prévention insistant sur l'absolue nécessité de l'observance thérapeutique et les risques de consommation d'alcool et/ou de stupéfiants.

Le patient n° 12, lui, entre son séjour en réanimation puis celui en neurologie, aura été hospitalisé 45 jours au total et n'a pas récupéré.

Il regagne son foyer avec poursuite des soins par un service infirmier à domicile dans un état neuro-végétatif, sans communication possible, complètement dépendant et grabataire, avec une sonde gastrique à cause de son incapacité à déglutir correctement.

3. DISCUSSION

L'épidémie liée au virus du chikungunya qui a sévi d'octobre 2014 jusque fin mars/début avril 2015 a été à l'origine d'une véritable crise sanitaire. Selon le bulletin d'épidémiologie de Polynésie Française publié post épidémie, les chiffres du réseau sentinelle élargi faisaient état de 67 646 cas consultants (soit 25 % de la population, chiffre très probablement sous-évalué), avec un pic enregistré à la semaine 49 (début décembre) 2014.

Les moyens sanitaires et les infrastructures médicales ont été largement dépassés, avec une prise de conscience tardive des autorités de santé locales. Une grande partie du personnel du CHPF, véritable tête de pont du système de santé polynésien, moi y compris en qualité d'interne et de représentant des internes à la Commission Médicale d'Établissement, avons eu le sentiment de devoir gérer cette crise par nous-mêmes, avec les « moyens du bord ».

Toutes catégories de patients confondues, il a été recensé 844 hospitalisations de plus de 24 heures sur tout le territoire dont 5,7 % pour des formes sévères de la maladie, 18 décès directement imputables au virus et 4 443 cas biologiquement confirmés (PCR ou IgM).

Un certain nombre de formes neurologiques graves, principalement répertoriées lors de l'épidémie 2005-2006 dans l'océan Indien et plus particulièrement en Inde et sur l'île de La Réunion [57], ont également été décrites lors de l'épidémie polynésienne :

- 10 syndromes de Guillain-Barré ;
- 22 encéphalites et 10 tableaux encéphalitiques ;
- 4 méningites ;
- 1 encéphalite post-infectieuse de type ADEM ;
- 4 accidents vasculaires cérébraux ;
- 12 crises comitiales chez des épileptiques connus.

Dans notre étude, il est intéressant de constater que près de la moitié des patients touchés (45,3 %) a plus de 65 ans, avec une atteinte plus importante des hommes : *sex ratio* homme/femmes de 3/1 (cf. annexe 1), alors que les deux sexes sont en proportion équivalente sur le territoire.

Ce TOM français compte en 2015 une population plus jeune que celle de métropole, avec un âge médian de 28 ans contre 39, et 6 % de sa population est âgée de plus de 65 ans contre près de 19 % en métropole. Ces chiffres corroborent l'idée que l'incidence des affections neurologiques au cours des épidémies du virus chikungunya semble augmenter avec l'âge, comme évoqué par *Tournebize et al.* [57], sachant que la population locale était naïve du virus, à la différence de la dengue qui est endémique.

La grande majorité des patients présentait les deux symptômes majeurs de l'infection aiguë au chikungunya : une forte fièvre et des arthralgies importantes (respectivement 84 et 97 %).

Un pourcentage significatif d'entre eux (57,8 %) avait une comorbidité neurologique (antécédent d'AVC ou d'épilepsie, démence, maladie de Parkinson, etc. cf. annexe 1) susceptible d'évoquer une vulnérabilité :

- Aucun dans le groupe « AVC »,
- 10 % dans le groupe « SGB »,
- 34 % dans le groupe « encéphalites/tableaux encéphalitiques »,
- 50 % dans le groupe « méningite »,
- 100 % des récidives de comitialité.

Seuls 12 patients n'avaient aucun antécédent médical, et il est à signaler que 42 % des patients de notre étude avaient un traitement de fond.

Présentations cliniques

Encéphalites et tableaux encéphalitiques : Les troubles des fonctions supérieures semblent être les complications neurologiques les plus fréquentes d'après la littérature, et nos résultats vont dans ce sens : 32 patients sur 64.

Si l'étude rétrospective d'*Economopoulou et al.* [55] compte 69 cas d'encéphalite, elle est à visée épidémiologique et ne comprend pas de description clinique des cas rapportés.

Avec celle de *Gérardin et al.* [59], qui décrit 24 cas d'encéphalite et 33 cas d'encéphalopathie (comparables à notre classification de « tableau encéphalitique »), notre étude compte parmi les plus importantes : description clinique complète, description selon les critères du Consortium International sur l'Encéphalite, nombre de cas décrits, nombre de critères remplis et présence de 13 PCR positives dans le LCR, qui sont le témoignage direct de la réplication du virus dans le SNC.

D'autres études [58, 63, 68, 73], par manque de données cliniques et biologiques, ne peuvent conclure à une encéphalite et doivent se limiter au terme d'« encéphalopathie ».

On pourrait d'ailleurs souhaiter que la présence d'une PCR positive dans le LCR soit un jour intégrée parmi les critères mineurs de la définition de l'encéphalite selon le CIE, car dans notre étude, 4 PCR sur LCR sont positives dans le groupe des tableaux encéphalitiques.

Comme décrit également dans l'étude de *Tournebize et al.* [57], la présentation clinique des encéphalites et tableaux encéphalitiques est largement dominée par un syndrome confusionnel calme, les agitations n'étant retrouvées que chez 6 patients sur 32.

Par ailleurs, la pathogénie neurologique du chikungunya est rapide, avec une moyenne d'hospitalisation 3 jours seulement après le début du syndrome grippal.

De plus, ce chiffre est ici à considérer en regard du contexte culturel des Polynésiens (retard à la consultation), ce qui laisse à croire que les symptômes pourraient en fait apparaître dans les premières 24 à 48 heures.

Si l'apparition des troubles des fonctions supérieures semble se faire rapidement, la guérison complète et sans séquelle à court terme survient elle aussi rapidement (de l'ordre de quelques jours) dans la quasi-totalité des cas (31 sur 32).

D'autres études s'avancent dans ce sens : *Gérardin et al.* [59], *Tournebize et al.* [57], *Economopoulou et al.* [55], entre autres. Mais sur un terrain polymorbide, le CHIKV reste néanmoins potentiellement létal, comme en témoigne le décès du patient rapporté dans cette étude (n° 4 dans le groupe des tableaux encéphalitiques).

Méningites : Les publications concernent principalement des méningoencéphalites (*Economopoulou et al.* [55], *Khrishnan et al.* [73]). Notre étude a la particularité de présenter 4 cas de méningites « isolées » avec objectivation de la réplication virale dans le SNC, grâce aux 4 PCR du LCR positives.

Comme suggéré pour les encéphalites, la neurovirulence semble rapide car les 4 patients décrivent les premières céphalées, toutes bilatérales et pour lesquelles les antalgiques de palier 1 apparaissent rapidement inefficaces, dans un intervalle de 24 heures suivant le début du syndrome grippal.

ADEM : L'unique cas rapporté dans notre étude est là pour nous rappeler que ce virus peut néanmoins avoir des conséquences potentiellement dramatiques.

Si des cas isolés ont été décrits à La Réunion (*Economopoulou et al.* [55]), en République Dominicaine (*Bank et al.* [71]) ou encore en Thaïlande (*Chusri et al.* [64]), c'est en Inde que les descriptions sont les plus nombreuses : *Maity et al.* [72], *Khrishnan et al.* [73], *Gauri* [63], *Taraphdar* [62] et *Ganesan et al.* [52]. Dans cette dernière étude, une autopsie cérébrale a pu être réalisée et a apporté des éléments histologiques qui corroboraient les lésions détectées à l'IRM.

Pour le cas de ce patient, la principale force de notre étude est un bilan complémentaire très exhaustif, où les principales causes infectieuses connues ont pu être éliminées, tout cela renforçant la quasi-certitude du chikungunya comme cause principale.

AVC : Avec celle d'*Economopoulou et al.* [55], il semble que notre étude soit la seule relatant des cas d'AVC chez des patients atteints de chikungunya en phase virémique. Rappelons qu'il s'agit de 4 cas d'AVC ischémiques, et qu'il n'y a pas eu de cas d'AVC hémorragique rapporté.

La neurovirulence du CHIKV est-elle directement responsable ? On peut le penser (*cf.* 1.6.2). Mais les causes emboligènes restent au premier plan étiologique (ACFA et plaque d'athérome, mauvaise observance pour le patient n°3 du groupe). D'autres facteurs peuvent aussi avoir un rôle thrombogène : l'hémoconcentration (fièvre et déshydratation) et le syndrome inflammatoire.

SGB : Dans leur publication du 3 décembre 2015, *Oehler et al.* [98] résument les principales caractéristiques des 9 cas alors référencés durant l'épidémie. En réalisant le screening décrit au chapitre « définition de cas » (cf. 2.1.1), nous avons pu y ajouter un dossier supplémentaire, soit au moins 10 cas de **SGB**. Selon *Oehler et al.* [98], ce nombre est important par rapport à la population polynésienne, de l'ordre de 4 à 9 fois plus qu'hors période épidémique. Durant l'épidémie de Zika début 2014, la population avait été plus sévèrement touchée encore, avec 42 cas de **SGB** (*Watrin et al.* [101]). Devant de telles prévalences par rapport à nos épidémies de France métropolitaine ou celle du chikungunya à La Réunion, *Cao-Lormeau et al.* [102] ont évoqué dans leur publication l'hypothèse de susceptibilités génétiques liées au groupe HLA des Polynésiens.

6 cas de **SGB** avaient jusqu'alors été décrits durant l'épidémie réunionnaise (*Economopoulou et al.* [55]), 6 autres lors de l'épidémie aux Antilles et très probablement de nombreux cas en Inde (*Rajapakse et al.* [54]).

Tout comme dans la publication de *Crosby* [65], nous avons choisi le diagnostic selon les critères de Brighton car ceux-ci prennent en compte les deux principaux examens complémentaires que sont le **PL** et l'**EMG**. Et ils se sont avérés bien adaptés à notre étude car sur nos 10 cas confirmés à l'**EMG**, 8 ont un niveau de certitude maximale à 1 et les deux autres un niveau de certitude à 2.

D'autres critères diagnostiques également validés par la communauté internationale sont ceux d'*Asbury et Cornblath* en 1990 [103], repris en 2005 par *Hughes et Cornblath* [104], choisis par *Wielanek et al.* [75] pour décrire 3 cas de **SGB** à La Réunion. Ces critères ont pour principales différences de moins prioriser les résultats de l'**EMG**, d'intégrer les atteintes des nerfs crâniens et de tenir compte de la présence d'une dysautonomie. Nos 10 cas de **SGB** correspondent parfaitement à ces critères également.

Le patient n° 1 de ce groupe, avec une sérologie et une **PCR** sanguines positives, rappelle que le début de la phase d'extension peut être très rapide, en l'occurrence 6 jours seulement.

Enfin, la force de notre étude réside également dans l'exhaustivité des bilans complémentaires qui confortent le chikungunya comme cause étiologique première pour expliquer ces tableaux.

Épilepsie : Comme chez les patients ayant eu une encéphalite ou présenté un tableau encéphalitique, la récurrence comitiale de patients épileptiques connus en phase virémique du chikungunya est survenue en moyenne 3 jours après le début du syndrome grippal. Si une forte fièvre peut abaisser le seuil épiléptogène, elle pourrait ne pas expliquer à elle seule comment au moins 8 patients sur les 13 ont pu à nouveau convulser malgré un traitement de fond correctement observé. On peut là aussi évoquer la neurovirulence du chikungunya.

Concernant le type de crise, notre étude vient compléter celle de *Tournebize et al.* [57], qui décrivait 6 patients ayant eu des crises, toutes tonico-cloniques généralisées d'emblée, sans aucune crise partielle rapportée. Pour notre part, nous retrouvons 4 **CTC** généralisées d'emblée et 5 crises toniques généralisées d'emblée, mais également 2 états de mal épileptique et 2 crises focales : le panel des types de crises épileptiques déclenchées par le chikungunya est peut-être plus important que ce que nous connaissions jusque-là.

Côté littérature, peu de publications. Outre *Tournebize et al.* [57], on retrouve à nouveau *Economopoulou et al.* [55] avec 12 cas d'épilepsie en phase virémique, mais sans plus de précisions cliniques quant aux antécédents d'épilepsie ou aux crises inaugurales. Citons également l'étude de *Lewthwaite et al.* [70], qui rapporte 6 cas, cette fois-ci chez des enfants en Inde en 2009.

Examens complémentaires

Biologie standard : rien de sensiblement spécifique au chikungunya ne ressort de notre étude. On retrouve des perturbations, listées dans l'**annexe II**, communes à bon nombre d'autres viroses telles que lymphopénie, thrombopénie, syndrome inflammatoire avec **CRP** en moyenne peu élevée, des troubles électrolytiques mineurs ou profils inflammatoires polyclonaux aux **EPS** réalisées.

Bilan infectieux : les recherches d'autres pathogènes susceptibles d'expliquer les tableaux cliniques précédemment décrits soit sont négatives, soit ont objectivé des cicatrices sérologiques.

Liquide cérébro-spinal : la composition cytochimique du LCR chez les patients avec encéphalites pouvait être normale, une hyperprotéinorachie modérée (inférieure à 1 g/l) était retrouvée chez 7 patients sur 32. Il y avait des lymphocytes modérément augmentés (entre 5 et 10/mm³) chez 10 patients sur 32, ce qui confirme l'hypothèse d'encéphalites avec faible inflammation méningée. Aucune hypoglycorachie n'a été rapportée et les lactatorachies étaient normales.

Dans le groupe des méningites, c'est le patient n° 3 qui se détache, avec une hypercytose importante à 400 GB/mm³ et une formule à prédominance neutrophile, habituellement retrouvée dans les méningites bactériennes. Les trois formules retrouvent une hyperlymphocytose modérée, en décalage avec l'intensité des céphalées observées.

Pour l'ADEM, c'est une formule à forte prédominance neutrophile, avec une hyperprotéinorachie maximale à 15 jours qui a été retrouvée. Étonnamment en comparaison de la clinique et de l'imagerie, la lactatorachie est restée normale ou inférieure à 1,5 N.

Concernant les ponctions lombaires réalisées dans le groupe des AVC, on peut noter une cytologie subnormale (présence de GB mais moins de 5/mm³) et une hyperprotéinorachie modérée.

Pour le groupe des Guillain-Barré, il a été retrouvé une franche dissociation albumino-cytologique pour les 9 PL réalisées avec un maximum à 5 GB/mm³.

Dans le groupe des récurrences épileptiques, les trois PL réalisées étaient sans particularité.

Enfin, à noter qu'il n'y a eu aucune hypoglycorachie et qu'il n'a pas été retrouvé de concordance entre formule cytologique du LCR et positivité de la PCR cérébro-spinale.

Biologie spécifique : les bilans étiologiques plus poussés réalisés, principalement pour l'ADEM et les SGB, se sont avérés négatifs.

PCR et IgM positives dans le LCR : 20 PCR positives. C'est sans doute l'élément central de cette étude quant à l'objectivation du neurotropisme et de la neurovirulence du chikungunya.

Les principales caractéristiques des 20 patients avec une PCR positive dans le LCR sont résumées dans l'annexe XII. Rappelons que la technique utilisée pour la PCR dans le LCR est la même que celle réalisée pour le sang, à savoir « *RealStar Chikungunya RT-PCR Kit 1.0 Altona diagnostic®* ». Ces 20 patients ont également tous une PCR sanguine positive.

Comme cela est résumé dans l'annexe II, 42 LCR ont été prélevés sur les 64 patients retenus, 24 PCR sur LCR ont été réalisées et 20 d'entre elles se sont révélées positives, ce qui en fait la plus grande série décrite à ce jour.

Hormis le cas de l'ADEM, chaque groupe a au moins un cas avec une PCR du LCR positive, celui des Guillain-Barré compris.

Mais cela soulève la question suivante : comment expliquer une PCR cérébro-spinale négative chez un patient avec troubles neurologiques et PCR sanguine positive ?

Concernant les sérologies, 11 demandées, 11 positives. Les IgM ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique, c'est un argument de plus avec les PCR pour la répllication virale dans le SNC.

Il faut néanmoins garder une part de prudence quant à l'interprétation de ces résultats : le risque de contamination sanguine lors de la réalisation de la PL n'est pas nul. Ainsi chez 9 patients, le taux d'hématies est \geq à 100/mm³, d'où une possible contamination. Seuls 9 patients ont un taux d'hématies < 5/mm³, ce qui exclut a priori une contamination par le sang lors du geste.

Mais la concomitance entre un tableau clinique compatible d'une part, et la présence de PCR sanguines et cérébro-spinales positives d'autre part, est très en faveur d'une pathogénie directe du virus sur le SNC, et la présence de ces PCR du LCR positives montre indéniablement une répllication virale en son sein.

Imagerie cérébrale et médullaire : sauf lésions du cas spécifique de l'ADEM, les 20 IRM et 46 TDM cérébrales réalisées n'ont pas mis en évidence d'anomalies imputables directement au chikungunya telles que décrites chez les enfants réunionnais [68] et comme cela peut se voir par exemple dans les rhombencéphalites herpétiques ainsi que les décrivent *Tournebize et al.* [57].

Toujours en dehors de l'ADEM, les 6 autres IRM médullaires réalisées dans le groupe des SGB se sont avérées sans particularité.

EEG : la réalisation de 41 **EEG** aura finalement été plus « rentable » que l'imagerie cérébrale avec notamment 7 tracés évocateurs d'une encéphalite sur les 23 réalisés dans le groupe des encéphalites (32 patients) avec des ralentissements diffus thêta-alpha aspécifiques et 11 tracés objectivant une crise comitiale dont deux tracés d'état de mal épileptique chez les récidivistes épileptiques. Ce qui le conforte en examen de premier ordre pour l'exploration des troubles des fonctions supérieures liés au chikungunya.

EMG : les 10 **EMG** réalisés dans le groupe des **SGB** n'objectivaient pas d'élément particulier propre au chikungunya, les lésions axonales visualisées étaient « classiques » pour des Guillain-Barré. Concernant l'**ADEM**, il n'y en a pas eu de réalisé.

Évolution : Celle-ci a rapidement été favorable, en 24 à 72 heures, pour la majorité des patients avec des disparités selon les groupes :

- Dans celui des encéphalites/tableaux encéphalitiques, 31 patients sur les 32 ont complètement récupéré à court terme, mais sans aucune idée de possibles séquelles à plus long terme. Un décès est à déplorer, le seul de notre étude, chez un patient polymorbide ;
- 100 % de guérison pour le groupe des 4 méningites ;
- Paraplégie sensitivomotrice flasque chronique pour l'**ADEM** ;
- Dans le groupe « **AVC** », 3 patients sur 4 ont récupéré sans aucune séquelle apparente ;
- 7 patients sur 10 avec séquelles à 6 mois dans celui des Guillain-Barré dont 5 avec des séquelles modérées et 2 avec des séquelles invalidantes ;
- 12 récupérations complètes dans le groupe des récidives épileptiques et 1 état neuro-végétatif suite à un état de mal épileptique.

Ainsi, notre étude espère avoir recensé et rapporté de manière rétrospective et descriptive le maximum de complications neurologiques associées à une infection au chikungunya.

Pour les encéphalites, les méningites et les récidives épileptiques, on a envie de faire le lien de causalité compte tenu de la chronologie des signes cliniques, du pic épidémiologique et des arguments biologiques.

Pour les autres affections neurologiques (**ADEM**, Guillain-Barré et **AVC**), la responsabilité du virus est plus incertaine, même si là aussi ces mêmes éléments sont concordants. Mais ce lien de causalité est compliqué à établir et nécessite des preuves scientifiques formelles qui seront, je l'espère, apportées un jour.

CONCLUSION

N'en déplaise aux climato-sceptiques, le réchauffement climatique est bel et bien en marche, et avec lui un déplacement septentrional des implantations durables de moustiques vecteurs de nombreux virus, dont le chikungunya.

Son désormais célèbre chef de file, le « moustique tigre », possède une grande capacité d'adaptation, ce qui le rend d'autant plus redoutable.

Les centaines de cas répertoriés dans le sud de la France et l'épidémie de faible ampleur en Italie en 2007 sont là pour nous rappeler que le risque sanitaire d'une épidémie de plus grande envergure en métropole est bien plus important qu'il n'y paraît. Risque majoré par la croissance continue du nombre de personnes transportées par moyens aériens dans le monde chaque année.

Mieux faire connaître le chikungunya auprès du grand public et du public médical est pour moi un enjeu de santé publique important, dans lequel le médecin généraliste aura toute son importance, d'autant que la mise en place des moyens de prévention à l'égard des piqûres de moustiques n'est pas un souci d'ordre pécuniaire dans notre pays industrialisé.

Si les nombreux DOM et TOM sont une chance humaine et culturelle pour notre pays, c'est probablement de ces régions que (re)viendront les prochains passagers porteurs de ces virus. Les réseaux sentinelles et les aéroports sont d'ores et déjà en première ligne pour nous prévenir et nous protéger des épidémies à venir, ils le seront sans aucun doute plus encore dans les prochaines décennies.

Les épisodes de La Réunion, des Antilles et de la Polynésie Française doivent aussi nous servir de leçon en cas de nouvelle épidémie, plus particulièrement en métropole : sans une prise en charge globale, coordonnée, rapide et efficace par les pouvoirs publics (campagne de prévention et d'alerte au public, démoustication, moyens humains, etc.), l'expansion du chikungunya pourrait être foudroyante et lourde de conséquences à court et moyen terme.

Jusqu'à la vague épidémique de 2005-2007 qui a touché la zone océan Indien et plus particulièrement La Réunion, le virus chikungunya était inconnu du grand public.

Si, à la suite de cette celle-ci, de nombreux articles ont été publiés sur les douleurs ostéo-articulaires, principale complication, ceux relatant les complications neurologiques étaient autrement plus rares. Notre étude vient apporter sa petite pierre à l'édifice avec la description de 64 cas, en présentant un panel de 7 pathologies neurologiques majoritairement centrales, et en suggérant que l'on risque davantage d'être exposé à ces complications en cas d'infection au virus du chikungunya si l'on a plus de 65 ans et/ou des antécédents neurologiques.

Si un biais de recrutement est fort probable avec la sous-évaluation du nombre de patients touchés pour des raisons déjà abordées, la géographie de la Polynésie Française (en limitant les échanges) et la présence d'un seul hôpital de référence pour la neurologie sur tout le territoire ont néanmoins permis de regrouper la plus grande partie des complications neurologiques survenues sur les 5 archipels polynésiens.

La démocratisation de la biologie moléculaire pour les bilans étiologiques est une avancée majeure, dont nous avons pleinement bénéficié pour cette étude. La présence d'une PCR sanguine positive est un argument fort pour suspecter le chikungunya comme agent infectieux responsable des symptômes neurologiques observés.

Mais la présence de PCR et d'IgM positives dans le LCR permet d'objectiver une répllication virale dans le système nerveux central, même si la physiopathologie de la neurovirulence du chikungunya fait encore l'objet d'études.

Pour finir, il faudra désormais veiller, lors de l'examen clinique d'un patient suspecté d'être atteint du CHIKV, à bien rechercher (tout au moins à penser à) des atteintes centrales et périphériques, certes plus rares que les complications d'ordre rhumatologique mais potentiellement plus graves.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.* févr 2000;81(Pt 2):471-9.
2. Robinson M. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janv 1955;49(1):28-32.
3. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the door--déjà vu all over again? *N Engl J Med.* 4 sept 2014;371(10):885-7.
4. Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, Shedlock DJ, Khan AS, Sarangan G, et al. Chikungunya: a potentially emerging epidemic? *PLoS Negl Trop Dis.* 27 avr 2010;4(4):e623.
5. Ng LC, Hapuarachchi HC. Tracing the path of Chikungunya virus--evolution and adaptation. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* oct 2010;10(7):876-85.
6. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 28 juill 1979;56(4):130-2.
7. Zheng K, Li J, Zhang Q, Liang M, Li C, Lin M, et al. Genetic analysis of chikungunya viruses imported to mainland China in 2008. *Virology.* 18 janv 2010;7:8.
8. Myers RM, Carey DE, Reuben R, Jesudass ES, De Ranitz C, Jadhav M. The 1964 epidemic of dengue-like fever in South India: isolation of chikungunya virus from human sera and from mosquitoes. *Indian J Med Res.* août 1965;53(8):694-701.
9. Dupuis-Maguiraga L, Brun S, Noret M, Gras G, Roques P. Physiopathologie du chikungunya : les marqueurs de l'infection de la phase aiguë à l'atteinte chronique. 2011. 15(4):251-68.
10. Chretien J-P, Anyamba A, Bedno SA, Breiman RF, Sang R, Sergon K, et al. Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg.* mars 2007;76(3):405-7.
11. Cabié A. Chikungunya ou maladie de « l'homme courbé » [Internet]. Inserm; 2014 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/chikungunya>
12. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet Lond Engl.* 1 déc 2007;370(9602):1840-6.
13. Lambert J, Couturier E, Vaillant V. Infection à chikungunya - Etude descriptive des cas importés en France métropolitaine, 2005-2006 [Internet]. Institut de veille sanitaire (France); 2017 mai [consulté le 1 août 2017] p. 22. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000355/index.shtml>
14. Institut Pasteur. Chikungunya : informations et traitements [Internet]. Institut Pasteur; 2017 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
15. Dupont-Rouzeyrol M, Caro V, Guillaumot L, Vazeille M, D'Ortenzio E, Thiberge J-M, et al. Chikungunya virus and the mosquito vector *Aedes aegypti* in New Caledonia (South Pacific Region). *Vector Borne Zoonotic Dis.* déc 2012;12(12):1036-41.
16. Nhan T-X, Claverie A, Roche C, Teissier A, Colleuil M, Baudet J-M, et al. Chikungunya virus imported into French Polynesia, 2014. *Emerg Infect Dis.* oct 2014;20(10):1773-4.
17. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rousset D, Matheus S, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 3 avr 2014;19(13).

18. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Musso D, Mallet H-P, Dalipanda T, Dofai A, et al. Dengue virus type 3, South Pacific Islands, 2013. *Emerg Infect Dis.* juin 2014;20(6):1034-6.
19. Bompard P, Marcellis L, Musso D, Fleuré M, Lastère S, Mallet HP. Surveillance épidémiologique de l'épidémie de chikungunya en Polynésie Française, 2014-2015 [Internet]. 4èmes journées de veille sanitaire des Antilles-Guyanne; 2015 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/122724/434617/version/1/file/2_P+BOMPAR_D_Surveillance+epidemiologique+de+l'epidemie+de+chikungunya.pdf
20. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg.* févr 1999;60(2):281-6.
21. Pialoux G, Gaüzère B-A, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis.* mai 2007;7(5):319-27.
22. Parola P. Chikungunya in travellers: Lessons from epidemiological and clinical aspects [Internet]. Lecture at ASTMH meeting 2009; [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: http://www.istm.org/Files/EuroTravNet/documents/Parola_Chikungunya_Nov2009.pdf
23. Jain M, Rai S, Chakravarti A. Chikungunya: a review. *Trop Doct.* avr 2008;38(2):70-2.
24. Meyer C, ed. sc. Dictionnaire des sciences animales [Internet]. Montpellier, France, Cirad; 2017 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/>
25. Reinert JF, Harbach RE, Kitching IJ. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera: Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zool J Linn Soc.* 2004;142(3):289–368.
26. OMS. Lutte contre la dengue [Internet]. 2017 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/fr/>
27. Shroyer DA. Vertical maintenance of dengue-1 virus in sequential generations of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc.* juin 1990;6(2):312-4.
28. Joshi V, Mourya DT, Sharma RC. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg.* août 2002;67(2):158-61.
29. Ziegler SA, Lu L, da Rosa APAT, Xiao S-Y, Tesh RB. An animal model for studying the pathogenesis of chikungunya virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2008;79(1):133-9.
30. Centre d'hygiène et de salubrité publique de Polynésie Française. Lutte contre les moustiques [Internet]. 2009 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <http://www.hygiene-publique.gov.pf/spip.php?article11>
31. Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect.* déc 2009;11(14-15):1177-85.
32. Chretien J-P, Linthicum KJ. Chikungunya in Europe: what's next? *Lancet Lond Engl.* 1 déc 2007;370(9602):1805-6.
33. Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiol Rev.* sept 1994;58(3):491-562.
34. Simizu B, Yamamoto K, Hashimoto K, Ogata T. Structural proteins of Chikungunya virus. *J Virol.* juill 1984;51(1):254-8.
35. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al. Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog.* juin 2007;3(6):e89.
36. Kam Y-W, Ong EKS, Rénia L, Tong J-C, Ng LFP. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. *Microbes Infect.* déc 2009;11(14-15):1186-96.

37. Afssaps, Inpes, InVS, DGS, Drass de La Réunion, Dass de Mayotte, et al. Dossier spécial Chikungunya. Point sur les connaissances et la conduite à tenir [Internet]. Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de la vie associative, Inpes; 2008 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1126.pdf>
38. Bandeira AC, Campos GS, Sardi SI, Rocha VFD, Rocha GCM. Neonatal encephalitis due to Chikungunya vertical transmission: First report in Brazil. *IDCases*. 2016;5:57-9.
39. Chatterjee SN, Sarkar JK. Electron microscopic studies of suckling mouse brain cells infected with Chikungunya virus. *Indian J Exp Biol*. oct 1965;3(4):227-34.
40. Precious SW, Webb HE, Bowen ET. Isolation and persistence of Chikungunya virus in cultures of mouse brain cells. *J Gen Virol*. juin 1974;23(3):271-9.
41. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F, et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog*. 8 févr 2008;4(2):e29.
42. Couderc T, Lecuit M. Focus on Chikungunya pathophysiology in human and animal models. *Microbes Infect*. déc 2009;11(14-15):1197-205.
43. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, Krejbich Trotot P, Denizot M, Lee-Pat-Yuen G, et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol*. juin 2010;91(2):121-9.
44. Dhanwani R, Khan M, Bhaskar ASB, Singh R, Patro IK, Rao PVL, et al. Characterization of Chikungunya virus infection in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: role of apoptosis in neuronal cell death. *Virus Res*. févr 2012;163(2):563-72.
45. Abraham R, Mudaliar P, Padmanabhan A, Sreekumar E. Induction of cytopathogenicity in human glioblastoma cells by chikungunya virus. *PloS One*. 2013;8(9):e75854.
46. Chiam CW, Chan YF, Ong KC, Wong KT, Sam I-C. Neurovirulence comparison of chikungunya virus isolates of the Asian and East/Central/South African genotypes from Malaysia. *J Gen Virol*. nov 2015;96(11):3243-54.
47. Zlotnik I. The reaction of astrocytes to acute virus infections of the central nervous system. *Br J Exp Pathol*. déc 1968;49(6):555-64.
48. Das T, Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Maquart M, Gasque P. Multifaceted innate immune responses engaged by astrocytes, microglia and resident dendritic cells against Chikungunya neuroinfection. *J Gen Virol*. févr 2015;96(Pt 2):294-310.
49. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors. *Curr Protoc Immunol*. 1 avr 2015;109:14.12.1-10.
50. Inglis FM, Lee KM, Chiu KB, Purcell OM, Didier PJ, Russell-Lodrigue K, et al. Neuropathogenesis of Chikungunya infection: astrogliosis and innate immune activation. *J Neurovirol*. avr 2016;22(2):140-8.
51. Priya R, Patro IK, Parida MM. TLR3 mediated innate immune response in mice brain following infection with Chikungunya virus. *Virus Res*. 30 août 2014;189:194-205.
52. Ganesan K, Diwan A, Shankar SK, Desai SB, Sainani GS, Katrak SM. Chikungunya encephalomyelorradiculitis: report of 2 cases with neuroimaging and 1 case with autopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. oct 2008;29(9):1636-7.
53. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 sept 2009;49(6):942-8.
54. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. févr 2010;104(2):89-96.

55. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* avr 2009;137(4):534-41.
56. Chatterjee SN, Chakravarti SK, Mitra AC, Sarkar JK. Virological investigation of cases with neurological complications during the outbreak of haemorrhagic fever in Calcutta. *J Indian Med Assoc.* 16 sept 1965;45(6):314-6.
57. Tournebize P, Charlin C, Lagrange M. Neurological manifestations in Chikungunya: about 23 cases collected in Reunion Island. *Rev Neurol (Paris).* janv 2009;165(1):48-51.
58. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med.* sept 2008;36(9):2536-41.
59. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lémant J, et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. *Neurology.* 5 janv 2016;86(1):94-102.
60. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurol India.* avr 2009;57(2):177-80.
61. Rampal N, Sharda M, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India.* nov 2007;55:765-9.
62. Taraphdar D, Roy BK, Chatterjee S. Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. *Indian J Med Microbiol.* févr 2015;33 Suppl:153-6.
63. Gauri LA, Ranwa BL, Nagar K, Vyas A, Fatima Q. Post chikungunya brain stem encephalitis. *J Assoc Physicians India.* avr 2012;60:68-70.
64. Chusri S, Siripaitoon P, Hirunpat S, Silpapojakul K. Case reports of neuro-Chikungunya in southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* août 2011;85(2):386-9.
65. Crosby L. Formes graves de chikungunya : étude descriptive des patients hospitalisés en réanimation aux CHU de Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France au cours de l'épidémie de 2014 [Internet]. Faculté de Médecine Hyacinthe Bastarud des Antilles et de la Guyane; 2015. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01214734/document>
66. Casolari S, Briganti E, Zanotti M, Zauli T, Nicoletti L, Magurano F, et al. A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(11-12):995-6.
67. Lima Martins HA de, Bernardino SN. Outbreak of Neuro-Chikungunya in Northeastern Brazil. *J Neuroinfectious Dis* [Internet]. 2016 [consulté le 1 août 2017];7(2). Disponible sur: <https://www.omicsonline.com/open-access/outbreak-of-neurochikungunya-in-northeastern-brazil-2314-7326-1000218.php?aid=74708>
68. Robin S, Ramful D, Le Seach' F, Jaffar-Bandjee M-C, Rigou G, Alessandri J-L. Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol.* sept 2008;23(9):1028-35.
69. Mazaud R, Salaün JJ, Montabone H, Goube P, Bazillio R. Acute neurologic and sensorial disorders in dengue and Chikungunya fever. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* févr 1971;64(1):22-30.
70. Lewthwaite P, Vasanthapuram R, Osborne JC, Begum A, Plank JLM, Shankar MV, et al. Chikungunya virus and central nervous system infections in children, India. *Emerg Infect Dis.* févr 2009;15(2):329-31.
71. Bank AM, Batra A, Colorado RA, Lyons JL. Myeloradiculopathy associated with chikungunya virus infection. *J Neurovirol.* févr 2016;22(1):125-8.
72. Maity P, Roy P, Basu A, Das B, Ghosh US. A case of ADEM following Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India.* mai 2014;62(5):441-2.

73. Krishnan M, Rahul null, Krishnamoorthy null. Chikungunya myeloradiculopathy: a rare complication. *J Glob Infect Dis.* oct 2012;4(4):207-8.
74. Benzekri R, Hage R, Merle H. Third Cranial Nerve Palsy in the Setting of Chikungunya Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 6 juill 2016;95(1):180-1.
75. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology.* 27 nov 2007;69(22):2105-7.
76. Lebrun G, Chadda K, Reboux A-H, Martinet O, Gaüzère B-A. Guillain-Barré syndrome after chikungunya infection. *Emerg Infect Dis.* mars 2009;15(3):495-6.
77. Renault P, Josseran L, Pierre V. Chikungunya-related fatality rates, Mauritius, India, and Reunion Island. *Emerg Infect Dis.* août 2008;14(8):1327.
78. Farnon EC, Sejvar JJ, Staples JE. Severe disease manifestations associated with acute chikungunya virus infection. *Crit Care Med.* sept 2008;36(9):2682-3.
79. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juin 2007;44(11):1401-7.
80. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore).* mai 2007;86(3):123-37.
81. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 26 févr 1983;63(9):313-5.
82. Ng LFP. Immunopathology of Chikungunya Virus Infection: Lessons Learned from Patients and Animal Models. *Annu Rev Virol.* 21 juin 2017;
83. Schwartz E, éditeur. *Tropical diseases in travelers.* Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. 485 p.
84. de Lamballerie X, Ninove L, Charrel RN. Antiviral treatment of chikungunya virus infection. *Infect Disord Drug Targets.* avr 2009;9(2):101-4.
85. Aggarwal A, Garg N. Newer Vaccines against Mosquito-borne Diseases. *Indian J Pediatr.* 31 mai 2017;
86. Chang L-J, Dowd KA, Mendoza FH, Saunders JG, Sitar S, Plummer SH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Lond Engl.* 6 déc 2014;384(9959):2046-52.
87. Ramsauer K, Schwameis M, Firbas C, Müllner M, Putnak RJ, Thomas SJ, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. *Lancet Infect Dis.* mai 2015;15(5):519-27.
88. Gigante A, Gómez-SanJuan A, Delang L, Li C, Bueno O, Gamo A-M, et al. Antiviral activity of [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(6H)-ones against chikungunya virus targeting the viral capping nsP1. *Antiviral Res.* août 2017;144:216-22.
89. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant (UE6 N°148) [Internet]. 2015 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-148-web.pdf>
90. Sonnevile R, Wolff M. Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. *Réanimation.* oct 2007;16(6):452-62.

91. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 2013;57(8):1114-28.
92. Joynt RJ. *Clinical Neurology.* 1994. Ch24 p6.
93. Les neurologues du groupe Pitié-Salpêtrière. Chapitre 5 : Les syndromes encéphaliques [Internet]. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie; 2000 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/POLY.Chp.5.4.html>
94. Varon E. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes aiguës chez l'adulte en France. *Médecine Mal Infect.* juill 2009;39(7-8):432-44.
95. Inserm, Mas J-L. AVC - Accident vasculaire cérébral [Internet]. Inserm; 2013 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral>
96. Afssaps. Le syndrome de Guillain-Barré [Internet]. ANSM; 2009 [consulté le 1 août 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80c13b0df57cbfafa5551a115d8c402f.pdf
97. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain J Neurol.* janv 2014;137(Pt 1):33-43.
98. Oehler E, Fournier E, Leparc-Goffart I, Larre P, Cubizolle S, Sookhareea C, et al. Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2015;20(48):30079.
99. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* avr 2010;51(4):676-85.
100. Inserm, Chauvel P. Epilepsie [Internet]. Inserm; 2012. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>
101. Watrin L, Ghawché F, Larre P, Neau J-P, Mathis S, Fournier E. Guillain-Barré Syndrome (42 Cases) Occurring During a Zika Virus Outbreak in French Polynesia. *Medicine (Baltimore).* avr 2016;95(14):e3257.
102. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 9 avr 2016;387(10027):1531-9.
103. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27 Suppl:S21-24.
104. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Lond Engl.* 5 nov 2005;366(9497):1653-66.

ANNEXES

ANNEXE I : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ÉVOLUTION DES 64 PATIENTS ATTEINTS D'INFECTION AIGUË AU CHIKUNGUNYA

Caractéristiques	Nb et %
Nombre de patients	64
Âge médian en années	57,9 (23-93)
Patients de plus de 65 ans	29 (45,3 %)
Sexe féminin	20 (31 %)
Sexe masculin	44 (69 %)
Ratio Homme/Femme	3/1
Signes généraux du chikungunya :	
Fièvre ≥ 38 °C	54 (84,3 %)
Arthralgies	62 (96,9 %)
Myalgies	12 (18,75 %)
Céphalées	24 (37,5 %)
Rash cutané	12 (18,7 %)
Confirmation diagnostique :	100 %
<u>PCR</u> sanguine positive	56 (87,5 %)
<u>IgM</u> sanguine positive	11 (17,2 %)
<u>PCR</u> et <u>IgM</u> sanguines positives	3 (17,2 %)
Pathologies neurologiques préexistantes :	
Épilepsie	16 (25 %)
<u>AVC/AIT</u>	9 (14 %)
Démence non étiquetée	5 (7,8 %)
Parkinson	4 (6,25 %)
Autres : (hématome sous dural : 1 ; abcès cérébral : 1 ; méningite virale : 1)	3 (4,7 %)
Autres pathologies médicales préexistantes :	
<u>HTA</u>	24 (37,5 %)
Tabac actif > 20 <u>PA</u>	15 (23,4 %)
Dyslipidémie / athéromatose	12 (18,75 %)
Cardiopathie congestive et rythmique	8 (12,5 %)
Diabète tous types	7 (10,9 %)
Goutte	6 (9,4 %)
<u>OH</u> chronique	5 (7,8 %)
<u>BPCO</u> /asthme	3 (4,7 %)
Auto-immune	3 (4,7 %)
Dysthyroïdie	3 (4,7 %)
Insuffisance rénale chronique tous stades	2 (3,1 %)
Autres : (cancer : 3 ; <u>UGD</u> : 1 ; Addison : 1 ; acromégalie : 1)	6 (9,4 %)
Sans <u>ATCD</u>	12 (18,75 %)
Traitement de fond	27 (42,2 %)
Motif d'entrée aux Urgences :	
Troubles des fonctions supérieures	19 (29,7 %)
Troubles locomoteurs	13 (20,3 %)
Comitialité	15 (23,4 %)
Malaise	4 (6,25 %)
Céphalées inhabituelles	4 (6,25 %)
Altération de l'état général	3 (4,7 %)
Troubles moteurs des paires crâniennes	2 (3,1 %)
Chutes à domicile	2 (3,1 %)
Troubles sensitifs	1 (1,6 %)
Manque du mot	1 (1,6 %)

Diagnostique hospitalier :	
Encéphalite possible	14 (21,9 %)
Décompensation d'une épilepsie connue :	13 (20,3 %)
Dont état de mal épileptique	2 (3,1 %)
Tableaux encéphalitiques	10 (15,6 %)
Guillain-Barré	10 (15,6 %)
Encéphalite probable	8 (12,9 %)
<u>AVC</u>	4 (6,25 %)
Méningite	4 (6,25 %)
Encéphalomyélite type <u>ADEM</u>	1 (1,6 %)
Date moyenne d'apparition des symptômes en jours	5,2 (2-25)
Durée moyenne d'hospitalisation en jours	6,8 (1-45)
Retour complet à un état clinique antérieur en 48 heures	48 (75 %)
Séquelles à trois mois	16 (25 %)
Décès pendant l'hospitalisation	1 (1,6 %)

ANNEXE II : CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES À L'ADMISSION ET AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen (64 Patients)	Nombre (% sur 64)
Hyperleucocytose (4 g/l < N < 10 g/l)	5 (7,8 %)
Lymphopénie < 1 g/l	35 (54,7 %)
Thrombopénie < 150 g/l	5 (7,8 %)
Thrombopénie et lymphopénie	5 (7,8 %)
Troubles électrolytiques mineurs	9 (14,1 %)
<u>CRP</u> médiane en mg/l	28,3 (< 1 - 174)
<u>ASAT</u> et <u>ALAT</u> > 1,5 N	17 (26,6 %)
<u>CPK</u> augmentés (10 UI/l < N < 190 UI/l)	29 (45,3 %)
Lactates veineux augmentés (0,3 mmol/l < N < 1,3 mmol/l)	21 (32,8 %)
Insuffisance rénale aiguë (créatinémie > 13 mg)	16 (25 %)
Glycémie veineuse normale ou augmentée	64 (100 %)
Nombre de prélèvements <u>LCR</u>	42 (65,6 %)
Nombre de <u>PCR</u> chikungunya sur <u>LCR</u> réalisées	24 (37,5 %)
Dont <u>PCR</u> chikungunya positives	20 (31,2 %)
<u>PCR</u> chikungunya positives ≤ 5 cellules/ml dans <u>LCR</u>	9 (14,1 %)
Réalisation d'une imagerie cérébrale	52 (81,2 %)
Dont <u>TDM</u> cérébrale	46 (71,9 %)
Dont <u>IRM</u> cérébrale	20 (31,2 %)
Dont <u>TDM</u> et <u>IRM</u> cérébrale	14 (21,9 %)
Dont <u>IRM</u> médullaire	7 (10,9 %)
<u>EEG</u> réalisés	41 (64,1 %)
<u>EMG</u> réalisés	10 (15,6 %)
Écho-doppler <u>TSA</u> réalisés	4 (6,25 %)

ANNEXE III : ENCÉPHALITES PROBABLES

N° patient Genre/Age	Fièvre ≥ 38 °C	Signes de focalisation neurologique	<u>LCR</u> et formule	<u>PCR</u> <u>CHIKV</u> réalisée dans <u>LCR</u>	Crise comitiale	Anomalies <u>EEG</u> évocatrices d'une encéphalite	Anomalies <u>IRM/TDM</u> évocatrices d'une encéphalite	Évolution clinique
N° 1 M/66	Oui	Oui	Non réalisé	Non réalisée	Non	Oui J1	Non, <u>IRM</u> à J2	Retour état antérieur à J4
N° 2 M/68	Oui	Non	10 <u>GB</u> /mm ³ 2 <u>GR</u> /mm ³	Non réalisée	Oui	Oui J1	Non, <u>TDM</u> à J1	État de mal puis récupération à J5
N° 3 M/27	Oui	Non	8 <u>GB</u> /mm ³ 5 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Oui	Non J1	Non, <u>TDM</u> à J1	Retour état antérieur en 48h
N° 4 M/59	Oui	Non	6 <u>GB</u> /mm ³ 100 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Non	Oui J1	Non, <u>TDM</u> à J1	Retour état antérieur en 48h
N° 5 F/29	Oui	Oui	10 <u>GB</u> /mm ³ 3 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Non	Non J3	Non, <u>TDM</u> à J1	Retour état antérieur en 48h
N° 6 M/77	Oui	Non	7 <u>GB</u> /mm ³ 2 <u>GR</u> /mm ³	Négative	Non	Oui J2	Non, <u>TDM</u> à J0, <u>IRM</u> à J9	Retour état antérieur à J4
N° 7 F/32	Oui	Oui	10 <u>GB</u> /mm ³ 300 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Non	Non J2	Non, <u>IRM</u> à J2	Retour état antérieur en 24h
N° 8 M/31	Oui	Non	8 <u>GB</u> /mm ³ 100 <u>GR</u> /mm ³	Non réalisée	Oui	Oui J1	Non, <u>TDM</u> à J1	État de mal puis récupération en 72h

ANNEXE IV : ENCÉPHALITES POSSIBLES

N° patient Genre/Âge	Fièvre ≥ 38 °C	Signes de focalisation neurologique	<u>LCR</u> et formule	<u>PCR CHIKV</u> réalisée dans <u>LCR</u>	Crise comitiale	Anomalies <u>EEG</u> évocatrices d'une encéphalite	Anomalies <u>IRM/TDM</u> évocatrices d'une encéphalite	Évolution clinique
N° 1 M/83	Oui	Oui	Non réalisé	Non réalisée	Non	Non/J1	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 24h
N° 2 M/66	Oui	Non	Non réalisé	Non réalisée	Oui	Non/J2	Non réalisée	Retour état antérieur en 24h
N° 3 M/85	Oui	Non	Non réalisé	Non réalisée	Oui	Non/J1	Non/ <u>IRM</u> J2	Retour état antérieur en 48h
N° 4 M/35	Oui	Non	< 1 <u>GB/mm</u> ³ 10 <u>GR/mm</u> ³	Négative	Oui	Non/J1	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 24h
N° 5 M/57	Oui	Non	6 <u>GB/mm</u> ³ 1 <u>GR/mm</u> ³	Positive	Non	Non/J1	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 24h
N° 6 M/81	Oui	Oui	Non réalisé	Non réalisée	Non	Non réalisé	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 72h
N° 7 M/77	Oui	Oui	1 <u>GB/mm</u> ³ < 1 <u>GR/mm</u> ³	Positive	Non	Non/J1	Non/ <u>TDM</u> J1/ <u>IRM</u> J3	Retour état antérieur en 48h
N° 8 M/76	Oui	Non	1 <u>GB/mm</u> ³ 16 <u>GR/mm</u> ³	Positive	Non	Oui/J2	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 72h
N° 9 F/62	Oui	Non	1 <u>GB/mm</u> ³ 1 <u>GR/mm</u> ³	Positive	Oui	Non/J3	Non/ <u>TDM</u> J1/ <u>IRM</u> J2	Retour état antérieur à J5
N° 10 F/67	Oui	Oui	< 1 <u>GB/mm</u> ³ < 1 <u>GR/mm</u> ³	Négative	Non	Non/J1	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 72h
N° 11 F/90	Oui	Non	1 <u>GB/mm</u> ³ 200 <u>GR/mm</u> ³	Positive	Non	Oui/J1	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 48h
N° 12 M/55	Oui	Non	6 <u>GB/mm</u> ³ 2 <u>GR/mm</u> ³	Non réalisée	Non	Non/J2	Non/ <u>TDM</u> J1/ <u>IRM</u> J3	Retour état antérieur en 48h
N° 13 F/48	Oui	Non	< 1 <u>GB/mm</u> ³ 100 <u>GR/mm</u> ³	Non réalisée	Oui	Non/J2	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 24h
N° 14 M/34	Oui	Non	8 <u>GB/mm</u> ³ 1 <u>GR/mm</u> ³	Non réalisée	Non	Non réalisé	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 24h

ANNEXE V : TABLEAUX ENCÉPHALITIQUES

N° patient Genre/Age	Fièvre ≥ 38 °C	Signes de focalisation neurologique	<u>LCR</u> et formule	<u>PCR</u> <u>CHIKV</u> réalisée dans <u>LCR</u>	Crise comitiale	Anomalies <u>EEG</u> évocatrices d'une encéphalite	Anomalies <u>IRM/TDM</u> évocatrices d'une encéphalite	Évolution clinique
N° 1 F/34	Oui	Non	2 <u>GB</u> /mm ³ 200 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Non	Non réalisé	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 48h
N° 2 M/83	Oui	Non	Non réalisé	Non réalisée	Non	Non/J1	Non/ <u>TDM</u> J1/ <u>IRM</u> J5	Retour état antérieur en 72h
N° 3 F/63	Oui	Non	< 1 <u>GB</u> /mm ³ 900 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Non	Non réalisé	Non réalisé	Retour état antérieur en 48h
N° 4 M/74	Oui	Non	Non réalisé	Non réalisée	Non	Non réalisé	Non réalisé	Décès J3
N° 5 M/73	Oui	Non	< 1 <u>GB</u> /mm ³ < 1 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Non	Non/J1	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 24h
N° 6 M/81	Oui	Non	Non réalisé	Non réalisée	Non	Non réalisé	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 48h
N° 7 M/64	Oui	Non	< 1 <u>GB</u> /mm ³ < 1 <u>GR</u> /mm ³	Positive	Non	Non réalisé	Non/ <u>TDM</u> J1	Retour état antérieur en 24h
N° 8 F/93	Oui	Non	Non réalisé	Non réalisée	Non	Non réalisé	Non réalisé	Retour état antérieur en 48h
N° 9 F/82	Oui	Non	Non réalisé	Non réalisée	Non	Non réalisé	Non réalisé	Retour état antérieur en 48h
N° 10 F/48	Oui	Non	1 <u>GB</u> /mm ³ 700 <u>GR</u> /mm ³	Non réalisée	Non	Non/J2	Non/ <u>TDM</u> J1/ <u>IRM</u> J4	Retour état antérieur en 72h

ANNEXE VI : ARBRE DÉCISIONNEL EN FONCTION DES RÉSULTATS DU LCS

	LCS normal	Méningite purulente = prédominance de <u>PNN</u>	Méningite à liquide clair = prédominance de lymphocytes
Macroscopie : turbidité	Clair (eau de roche)	Trouble en général	Clair
Éléments (leucocytes) Total et formule	< 5/mm ³ Leucocytes 60-70 % Monocytes 30-50 % Ni <u>PNN</u> ni hématies	> 20/mm ³ , mais en général > 1000/mm ³ <u>PNN</u> > 50 %	5 à 100/mm ³ en général, parfois 100-1000/mm ³ Lymphocytes > 50 %
Glycorachie	> 2/3 x glycémie	≤ 0,4 x glycémie (sensibilité 80 % et spécificité 98 % pour l'étiologie bactérienne)	> 2/3 x glycémie : viral < 0,4 x glycémie : <i>Listeria</i> ou Bacille de Koch
Protéïnorachie	< 0,40 g/l	En général > 1 g/l	Souvent < 1 g/l si viral 1-2 g/l si bactérien
Lactatorachie	< 3,2 mmol/l	> 3,2 mmol/l	< 3,2 mmol/l
Examen direct avec colorations spécifiques (Gram...)	Négatif	Positif dans 60-80 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable Si négatif, envisager méningite décapitée par antibiotiques, bactérie fragile ou faible inoculum	Négatif si viral Positif dans moins d'un tiers des cas si <i>Listeria</i> ou Bacille de Koch
Étiologie		- Méningite bactérienne - 30 % des méningites virales au début (surtout entérovirus)	Le plus fréquent. - normoglycorachique = viral à piori. Toujours rechercher des signes d'encéphalite - hypoglycorachique = <i>Listeria</i> , Bacille de Koch - 10% des méningites bactériennes au début

ANNEXE VII : “KEY DIAGNOSTIC CRITERIA AND BRIGHTON CASE DEFINITIONS FOR GUILLAIN-BARRE SYNDROME”

Diagnostic criteria	Level of diagnostic certainty			
	1	2	3	4
1 – Bilateral and flaccid weakness of limbs	+	+	+	+/-
2 – Decreased or absent deep tendon reflexes in limbs	+	+	+	+/-
3 – Monophasic course and time between onset-nadir 12 hours to 28 days	+	+	+	+/-
4 – CSF cell count < 50/ μ L = < 50/mm ³	+	+(*)	+	+/-
5 – CSF protein concentration > normal value	+	+/-(*)	+	+/-
6 ^(†) – NCS findings consistent with one of the subtypes of GBS	+	+/-	+	+/-
7 – Absence of alternative diagnosis for weakness	+	+	+	-

« + » = Présent ; « - » = Absent ; « +/- » = Présent ou absent

CSF = Cerebrospinal Fluid = LCR

GBS = Guillain-Barre Syndrome = SGB

NCS = Nerve Conduction Studies = étude des conductions nerveuses à l'électromyogramme (EMG)

(*) : si LCR non réalisé ou résultats non disponibles, les résultats à l'EMG doivent être concordants avec le diagnostic de SGB pour rester dans la colonne de niveau de diagnostic correspondant.

(†) : pour le critère n° 6, les données recueillies à l'EMG en détection (au repos et à la contraction) et en stimulo-détection (conduction et latence) servent à classer les patients en trois groupes électrophysiologiques distincts :

- Polyneuropathie démyélinisante (conduction : diminution des vitesses de conduction motrice, bloc de conduction ; latence : allongement des latences distales motrices, allongement des latences proximales (ondes H et F))
- Polyneuropathie axonale (repos : potentiel de fibrillation +/- potentiel de dénervation ; contraction : diminution des amplitudes et sommation temporelle)
- Nerfs inexcitables

Ainsi pour convenir au critère n° 6, l'EMG doit retrouver au moins un critère d'appartenance à l'un de ces groupes électrophysiologiques.

ANNEXE VIII : DIAGNOSTIC DES GUILLAIN-BARRÉ SELON LES CRITÈRES DE BRIGHTON

Genre/Âge	Faiblesse bilatérale des membres	ROT des membres atteints diminués ou absents	Courbe monophasique et temps début/nadir entre 12 h et 28 j	Nombre de cellules dans le LCR	Protéinorachie > 0,5 g/l	Critère(s) validant(s) à l'EMG	Absence de diagnostic alternatif	Niveau de certitude diagnostique
M/47	Oui	Oui	Oui	5 <u>GB</u>	1,43 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
M/33	Oui	Oui	Oui	6 <u>GB</u>	2,81 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
M/56	Oui	Oui	Oui	1 <u>GB</u>	1,82 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
M/40	Oui	Oui	Oui	2 <u>GB</u>	0,82 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
F/77	Oui	Oui	Oui	1 <u>GB</u>	1,03 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
F/50	Oui	Oui	Oui	2 <u>GB</u>	1,26 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
M/37	Oui	Oui	Oui	2 <u>GB</u>	1,12 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
F/45	Oui	Non	Oui	< 1 <u>GB</u>	0,87 g/l	Oui	Oui	Niveau 2
M/47	Oui	Oui	Oui	1 <u>GB</u>	4,97 g/l	Oui	Oui	Niveau 1
M/59	Oui	Oui	Oui	Non réalisé	Non réalisé	Oui	Oui	Niveau 2

ANNEXE IX : CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES ÉPILEPSIES DE 1981

Crises généralisées

Absences

a. Absences

b. Absences atypiques

Crises myocloniques

Crises cloniques

Crises toniques

Crises tonico-cloniques

Crises atoniques

Crises partielles

Crises partielles simples

a. Avec signes moteurs

b. Avec signes somato-sensitifs ou sensoriels

c. Avec signes végétatifs

d. Avec signes psychiques

Crises partielles complexes

a. Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes

b. Avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes

Crises partielles secondairement généralisées

a. Crises partielles simples secondairement généralisées

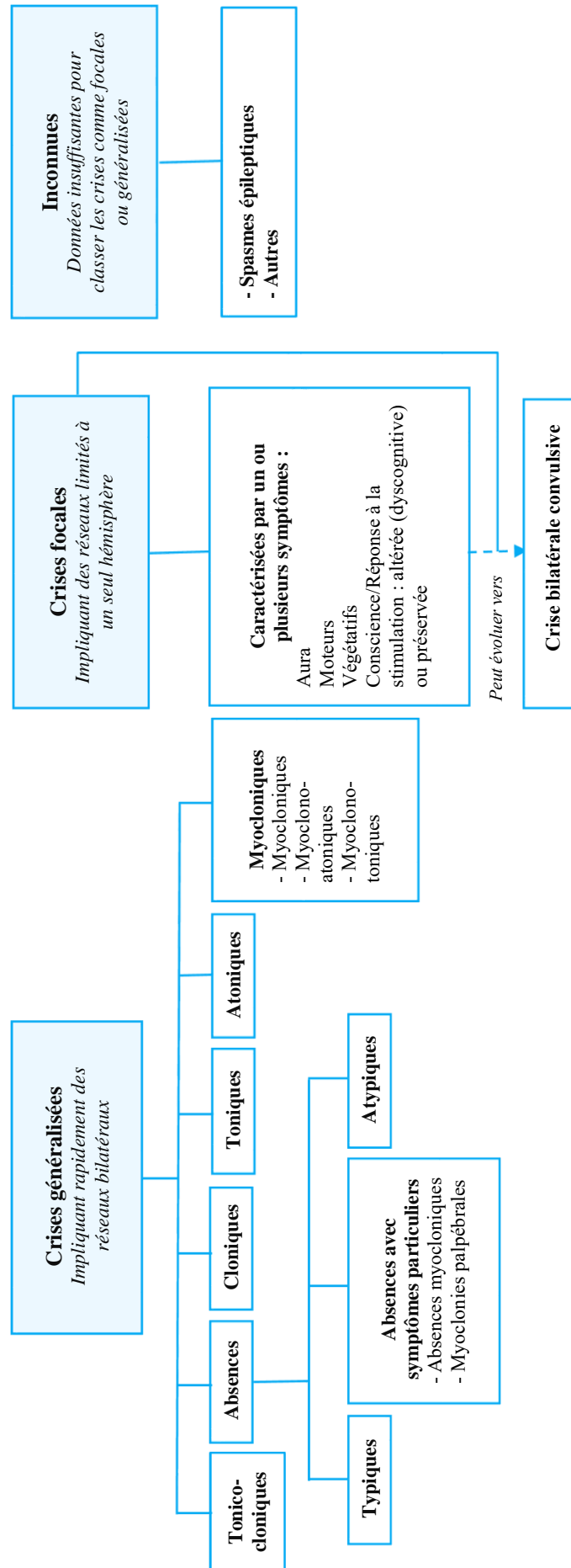
b. Crises partielles complexes secondairement généralisées

c. Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe, puis une généralisation secondaire

Crises non classées

ANNEXE X : RÉVISION 2010 DE LA TERMINOLOGIE ET DE L'ORGANISATION DES CRISES ET DES ÉPILEPSIES

Classification des crises



ANNEXE XI : RÉCIDIVE D'ÉPILEPSIE CHEZ DES PATIENTS ÉPILEPTIQUES CONNUS

N° patient Genre/Âge	Traitement antiépileptique (Dosage)	Date début épilepsie Fréquence crises	Fièvre ≥ 38 °C	PL réalisée Formule LCR	Type de crise épileptique à l'admission	Nouvelle imagerie cérébrale	EEG réalisé	Évolution
N° 1 M/31	a. valproïque (71 mg/l)	E idiopathique depuis 2005 1 crise/an	Oui	Non	État de mal épileptique tonico-clonique	Non	Oui	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 2 M/50	a. valproïque (19 mg/l)	E symptomatique depuis 2011 1 à 4 crises / an	Oui	Non	Généralisée / tonique	Non	Oui	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 3 M/54	Aucun	E symptomatique depuis 2011 1 crise / 4 ans	Oui	Non	Généralisée / tonique	TDM IV-/J1	Oui	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 4 M/67	Lévétiracétam	E symptomatique depuis 2004 1 crise / 5 ans	Oui	Normale	Généralisée / tonico- clonique	Non	Oui	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 5 M/74	a. valproïque (50 mg/l)	E symptomatique depuis 2011 Pas de récurrence	Oui	Non	Généralisée / tonique	Non	Oui	Bonne en 48h Pas de récurrence
N° 6 F/31	a. valproïque (2 mg/l)	E idiopathique depuis 1988 1 crise / 2 ans	Oui	Normale	Généralisée / tonico- clonique	Non	Non	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 7 F/69	a. valproïque (136 mg/l)	E symptomatique depuis 2012 1 crise / 2 ans	Oui	Non	Généralisée / tonique	TDM IV-/J1	Oui	Bonne en 72h Pas de récurrence
N° 8 F/78	a. valproïque (79 mg/l)	E symptomatique depuis 2007 1 crise en 2009	Oui	Non	Focale puis généralisée tonique	TDM IV-/J1	Oui	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 9 M/65	Carbamazépine (1,9 mg/l)	E symptomatique depuis 2008 Pas de récurrence	Oui	Non	Généralisée / tonique	TDM IV-/J1	Oui	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 10 M/36	a. valproïque (52 mg/l)	E idiopathique depuis 2002 1 EME en 2008	Oui	Non	Focale complexe	Non	Oui	Bonne en 24h Pas de récurrence
N° 11 M/49	a. valproïque (83 mg/l)	E idiopathique depuis 1998 1 crise / 2-3 ans	Oui	Non	Généralisée tonico- clonique	Non	Non	Bonne en 24h
N° 12 M/20	a. valproïque (60 mg/l)	E idiopathique depuis 2012 1 crise en 2013	Oui	Normale PCR Chik +	État de mal épileptique Intubé / ventilé	TDM IV-/J1 IRM J5	Oui (sédaté)	Grave État Neurovégétatif
N° 13 M/66	a. valproïque (76 mg/l) Lévétiracétam	E symptomatique depuis 2009 EME en 2014	Oui	Non	État de mal épileptique tonico-clonique	TDM IV-/J1	Oui	Bonne en 48h Pas de récurrence

Dosage thérapeutique sanguin de l'acide valproïque (*Dépakine*) : entre 50 et 100 mg/l

Dosage thérapeutique sanguin de la Carbamazépine (*Tégréto*) : entre 4 et 12 mg/l

PAS de dosage disponible du Lévétiracétam au laboratoire du CHPE lors de l'épidémie

ANNEXE XII : PCR POSITIVES DANS LE LCR

N° patient (dans grpe) Genre/Age	Diagnostic hospitalier	Délai ponction lombaire en jours	Formule du LCR							Recherche PCR virus herpétiques
			Leucocytes /mm ³	Hématies /mm ³	Protéïnorachie en g/l	Glycorachie N ou <	Lactatorachie en mmol/l	Examen direct	Culture	
N° 4 M/67	<u>AVC</u> ischémique	3	3	5	0,69	N	2,8	Négatif	Négative	Négative
N° 3 M/27	Encéphalite probable	3	8	5	0,49	N	3,0	Négatif	Négative	Non
N° 4 M/59	Encéphalite probable	2	6	100	0,86	N	3,2	Négatif	Négative	Négative
N° 5 F/29	Encéphalite probable	3	10	3	0,39	N	2,5	Négatif	Négative	Négative
N° 7 F/32	Encéphalite probable	4	10	300	0,36	N	2,6	Négatif	Négative	Non
N° 5 M/57	Encéphalite possible	2	6	1	0,42	N	2,8	Négatif	Négative	Non
N° 7 M/77	Encéphalite possible	2	1	< 1	0,43	N	2,7	Négatif	Négative	Non
N° 8 M/76	Encéphalite possible	3	1	16	0,57	N	2,2	Négatif	Négative	Négative
N° 9 F/62	Encéphalite possible	3	1	1	0,27	N	2,5	Négatif	Négative	Négative
N° 11 F/90	Encéphalite possible	3	1	200	0,98	N	2,5	Négatif	Négative	Non
N° 1 F/34	Tableau encéphalitique	2	2	200	0,42	N	2,7	Négatif	Négative	Non
N° 3 F/63	Tableau encéphalitique	2	< 1	900	0,91	N	3,1	Négatif	Négative	Non
N° 5 M/76	Tableau encéphalitique	3	< 1	< 1	0,38	N	2,4	Négatif	Négative	Négative
N° 7 M/64	Tableau encéphalitique	3	< 1	< 1	0,77	N	2,9	Négatif	Négative	Non

N° 1 M/45	Méningite	3	8	100	0,31	<u>N</u>	2,7	Négatif	Négative	Non
N° 2 M/65	Méningite	2	8	10	0,69	<u>N</u>	2,5	Négatif	Négative	Négative
N° 3 F/89	Méningite	6	400	200	0,99	<u>N</u>	4,2	Négatif	Négative	Négative
N° 4 F/34	Méningite	2	10	200	0,40	<u>N</u>	2,9	Négatif	Négative	Négative
N° 12 M/20	Récidive épilepsie	3	1	10	0,48	<u>N</u>	3,2	Négatif	Négative	Non
N° 3 M/56	Guillain Barré	15	1	400	1,82	<u>N</u>	3,0	Négatif	Négative	Non

LEXIQUE

A

- ACAN : Anticorps **anti-nucléaires**.
 ACFA : Arythmie **complète**/Fibrillation **auriculaire**.
 ACSOS: **Agression complémentaire systémique d'origine secondaire**.
ADC : *Apparent diffusion coefficient*, coefficient utilisé en radiologie pour distinguer l'eau libre de l'eau liée (œdème).
ADEM : *Acute disseminated encephalomyelitis*.
 ARN/ADN : Acide **ribonucléique/désoxyribonucléique**.
 AINS : **Anti-inflammatoire non-stéroïdien**.
ANCA : *Anti-neutrophyl cytoplasm antibodies*.
ASA : *Abnormal spontaneous activity*.
 ASAT/ALAT : **Aspartate amino-transférase/Alanine amino-transférase** (Enzymes hépatiques).
 ATCD : **Antécédents** (médicaux).
 AVC/AIT : **Accident vasculaire cérébral/Accident ischémique transitoire**.

B

- BHE : **Barrière hémato-encéphalique**.
 BPCO : **Broncho-pneumopathie chronique obstructive**.

C

- CHIKV* : *Chikungunya virus*.
 CHPF : **Centre hospitalier de Polynésie Française**.
 CIE : **Consortium international de l'encéphalite**.
 CIM 10 : **Classification internationale des maladies**.
 CMV : **Cytomégalovirus**.
 CNIL : **Commission nationale de l'informatique et des libertés**.
 CPK : **Créatine phosphokinase**.
CRP : *C-Reactiv protein*.
 CTC : **Crise tonico-clonique** (épilepsie).

D

- DIM : **Département de l'informatique médicale**.
 DMS : **Durée moyenne de séjour** (hospitalier).
 DOM-TOM : **Département/Territoire d'outre-mer**.
 DTS : **Désorientation temporo-spatiale**.

E

- EBV* : *Epstein-Barr virus*.
 ECBU : **Examen cyto bactériologique des urines**.
 ECG : **Électrocardiogramme**.
 EEG : **Électroencéphalogramme**.
 EMG : **Électromyogramme**.
 EPS: **Électrophorèse des protéines sériques**.
 ETO/ETT : **Échographie trans-œsophagienne/trans-thoracique**.
ESCA : *Eastern-South Central Africa*.

F

FLAIR : *Fluid-attenuated inversion recovery*, séquence spécifique d'**IRM**.
FR : Facteur rhumatoïde.

G

GB : Globules blancs.
GCS : *Glasgow coma scale* = score de Glasgow, communément abrégé par “*Glasgow*”.
GR : Globules rouges.

H

HbA1c : Hémoglobine glyquée.
HHV : *Human Herpes virus*.
HSV : *Herpes simplex virus* (type 1, 2...).
HTA : Hypertension artérielle.
HTLV : *Human T-Lymphotropic virus*.

I

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (traitement antihypertenseur).
IgM/IgG : Immunoglobulines de type **M**/de type **G**.
INR : *International normalized ratio*, taux pour mesurer certains anticoagulants.
IOL : *Indian ocean lineage*.
IRM : Imagerie par résonance magnétique.

L

LCR/LCS : Liquide céphalo-rachidien ou cérébro-spinal.
LDH : Lactate déshydrogénase (enzyme).

M

MGUS : *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*.
ou Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.
MIP : *Macrophage inflammatory factor*.
MRC : *Medical research council*. Échelle de mesure de la force musculaire, de 0 (absence de réponse) à 5 (force musculaire normale).
MNI : Mononucléose infectieuse.

N

N : Normal, par ex. un dosage à 2 N correspond à 2 fois le taux normal.
NFS : Numération de la formule sanguine.
NK : *Natural killer*.

O

OH : Jargon médical pour désigner l'alcoolisme.

P

- PA : **Paquet-année**, unité de mesure pour le tabac. Nombre de paquets/jour multiplié par nombre d'années, ex. 2 PA = 2 paquets/jour/1 an ou 1 paquet/jour/2 ans).
- PCR : *Polymerase chain reaction*, abréviation courante de *RT-PCR*.
- PL : **Ponction lombaire**.
- PNN : **Polynucléaire neutrophile**.
- PRNA : **Polyradiculonévrite aiguë**.

R

- RAA : **Rhumatisme articulaire aigu**.
- RIG : *Retinoid inducible gene*.
- ROT : **Réflexe ostéo-tendineux**.
- RT-PCR : *Reverse transcriptase polymerase chain reaction*.

S

- SGB : **Syndrome de Guillain-Barré**.
- SMUR : **S**ervice **m**obile d'**u**rgence et de **r**éanimation (= SAMU).
- SNC/SNP : **S**ystème **n**erveux **c**entral/**p**ériphérique.

T

- TDM : **Tomodensitométrie**, nom scientifique du « scanner ».
- TLR : *Toll-like receptor*.
- TNF : *Tumoral necrosis factor*.
- TSA : **T**roncs **s**upra-**a**ortiques (artères au niveau du cou).
- TSH : *Thyroid stimulating hormone*.

U

- UGD : **U**lcère **g**astro**duod**éнал.
- UHC : **U**nité d'**h**ospitalisation **c**ourte.
- UI/l : **U**nité **i**nternationale (unité de mesure).

V

- VHB/VHC : **V**irus de l'**h**épatite **B/C**.
- VIH : **V**irus de l'**i**mmunodéficienc**e** **h**umaine.
- VZV : **V**aricelle-**Z**ona virus.

W

- WA : *West Africa*.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET CHIKUNGUNYA

Nous rapportons 64 cas de manifestations neurologiques advenues durant la phase aiguë et/ou durant les 28 jours d'une infection par le virus du chikungunya au cours de l'épidémie survenue d'octobre 2014 à fin mars 2015 en Polynésie Française. Les symptômes neurologiques constituaient le motif d'hospitalisation dans notre service, le plus souvent via les urgences.

On observait 56 RT-PCR et 11 IgM spécifiques positives dans le sang, 20 RT-PCR et 11 IgM spécifiques positives dans le LCR, réparties en 41 atteintes centrales, 10 atteintes périphériques (Guillain-Barré) et 13 récurrences d'épilepsie. 57,8 % des patients avaient un antécédent neurologique. On retrouvait des troubles des fonctions supérieures chez 30 % des patients, 26,5 % avaient des troubles locomoteurs, 23,4 % des épilepsies, 6,25 % des céphalées inhabituelles et 9 % souffraient de malaises et/ou chutes. Un décès est survenu durant l'hospitalisation. La biologie standard n'a pas retrouvé de particularité propre au chikungunya. La composition cytochimique du LCR était parfois discrètement inflammatoire. L'imagerie cérébrale TDM ou IRM, si réalisée, ne retrouvait aucune anomalie récente. 7 EEG étaient évocateurs d'une encéphalite et 11 d'une crise comitiale. L'évolution des symptômes neurologiques était le plus souvent favorable en quelques jours.

L'atteinte du système nerveux central et périphérique pendant les épidémies de chikungunya n'est pas si exceptionnelle mais l'évolution est souvent bonne. La présence dans notre étude des RT-PCR sanguines, mais surtout des 20 RT-PCR positives dans le LCR, est un argument important pour expliquer ces affections neurologiques par ce virus.

Mots-clés : virus du chikungunya ; manifestations neurologiques ; encéphalite ; méningite ; accident vasculaire cérébral ; ADEM ; syndrome de Guillain-Barré ; récurrence d'épilepsie ; RT-PCR positive dans le LCR

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AND CHIKUNGUNYA

Descriptive study of adult patients with neurological manifestations hospitalized at the French Polynesian Hospital Centre of Tahiti during the 2014-2015 chikungunya outbreak in French Polynesia.

We report 64 cases of neurological events during the acute phase and/or during the 28 days following a chikungunya virus outbreak in French Polynesia that occurred from October 2014 to the end of March 2015. These symptoms were the cause of admission in our ward, mainly via the emergency room.

56 specific RT-PCR and 11 specific IgM were positive in the blood, 20 RT-PCR and 11 specific IgM were positive in the CSF, distributed in 41 central affections, 10 peripheral affections (Guillain-Barre) and 13 epilepsy relapses. 57.8 % of patients had a neurological history. 30 % of patients showed higher functions disorders, 26.5 % had locomotor disorders, 23.4 % had epilepsies, 6.25 % had unusual headaches, and 9% suffered malaise and/or falls. One death occurred during hospitalization. The standard biology did not find any peculiar characteristic of chikungunya. The cytochemical composition of CSF was sometimes discretely inflammatory. CT or MRI, when realized, showed no recent abnormality. Seven EEG were suggestive of encephalitis and eleven of a comitial crisis. The outcome of the neurological symptoms was generally good in a few days.

The central and peripheral nervous systems affections during chikungunya outbreak are not that unusual, but the evolution is often good. The presence in our study of blood RT-PCRs, but especially of the positive RT-PCRs in the CSF, is an important argument for explaining these neurological affections by this virus.

Keywords: chikungunya virus ; neurological manifestations ; encephalitis ; meningitis ; stroke ; ADEM ; Guillain-Barre syndrome ; epilepsy relapse ; positive RT-PCR in CSF