



HAL
open science

**Conséquences d'une infection néonatale au virus du
Chikungunya par transmission materno-fœtale.
Évaluation neurocognitive à l'âge de 10 ans**

Raphaëlle Sarton

► **To cite this version:**

Raphaëlle Sarton. Conséquences d'une infection néonatale au virus du Chikungunya par transmission materno-fœtale. Évaluation neurocognitive à l'âge de 10 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02112103

HAL Id: dumas-02112103

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02112103>

Submitted on 26 Apr 2019

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.

Université de La Réunion U.F.R. SANTE

Année 2019 - Thèse n° 2019LARE001M

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 8 février 2019

Par Raphaëlle SARTON, née le 14 décembre 1989 à Alès

A Saint Pierre, Ile de La Réunion

Conséquences d'une infection néonatale au virus du *Chikungunya*

Par transmission materno-fœtale.

Evaluation neurocognitive à l'âge de 10ans.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Brahim BOUMAHNI

Jury

Madame la Professeur Silvia IACOBELLI.....	Président
Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON	Membre
Monsieur le Professeur Pascal BARAT	Membre
Monsieur le Docteur Jean SARLANGUE	Membre
Monsieur le Docteur Frédéric VILLEGA	Membre
Monsieur le Docteur Patrick GERARDIN.....	Membre
Monsieur le Docteur Brahim BOUMAHNI.....	Directeur

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION GENERALE.....	6
1. Epidémiologie.....	6
2. Virus du <i>chikungunya</i>	7
2.1. Description du virus	7
2.2. Vecteurs	9
2.3. Réservoirs	10
2.4. Modes de transmission.....	10
3. Particularité de l'atteinte néonatale par transmission verticale materno-fœtale ..	11
3.1. Physiopathologie des infections materno-fœtales.....	11
3.2. Etat actuel des connaissances sur la transmission materno-fœtale du virus du <i>chikungunya</i>	13
3.3. Autres arboviroses et transmission materno-fœtale	14
a) Virus de la famille des Flaviviridae genre flavivirus	14
b) Virus de la famille des Togaviviridae genre alphavirus	17
4. Présentation clinique	18
4.1. Formes classiques	18
4.2. Formes graves	18
4.3. Présentation clinique néonatale.....	19
5. Diagnostic biologique du virus du <i>Chikungunya</i>	20
5.1. Diagnostic direct :	20
5.2. Diagnostic indirect :.....	20
6. Prise en charge thérapeutique	21
7. Prévention.....	22
8. Immunité spécifique anti-<i>chikungunya</i> et candidats-vaccins	23
PROBLEMATIQUES ET JUSTIFICATIONS SCIENTIFIQUES	24
1. Hypothèses de recherche.....	24
2. Objectifs de l'étude.....	25
PRESENTATION DE L'ETUDE	26
1. Matériel et méthodes	26
1.1. Schéma d'étude	26
1.2. Critère de jugement principal.....	26
1.3. Présentation de l'outil d'analyse : le test EDA	27

1.4. Population d'étude : critères d'éligibilité.....	29
a) Critères d'inclusion	30
b) Critères de non-inclusion	30
1.5. Méthodes d'analyses statistiques	32
2. Résultats	32
2.1. Caractéristiques de la population étudiée, en période néonatale	32
2.2. Caractéristiques actuelles de la population étudiée.....	33
2.3. Résultats des tests EDA	34
2.4. Corrélations clinico-radiologiques.....	34
DISCUSSION	35
CONCLUSION	41
TABLEAUX ET FIGURES	43
ANNEXES	50
BIBLIOGRAPHIE	53
SERMENT D'HIPPOCRATE	61
RESUME.....	66

LISTE DES ABREVIATIONS

ACSOS	Agression cérébrale secondaire d'origine systémique
AECD	Association pour l'Education Cognitive et le Développement
AEMO	Action Educative en Milieu Ouvert
AFPA	Association Française de Pédiatrie Ambulatoire
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Allocation Longue Durée
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CHIKV	<i>Chikungunya</i> virus
CHIMERE	<i>Chikungunya</i> Mère-Enfant
CLIS	Classe d'Intégration Scolaire
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
DENV	Virus de la Dengue
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
EDA	Évaluation des fonctions cognitives et Apprentissages de l'enfant
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
IME	Instituts Médico-éducatifs
IMP	Instituts Médico-pédagogiques
IMF	Infection materno-foetale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JEV	Virus de l'Encéphalite Japonaise
LCR	Liquide céphalorachidien
LPV	Leucomalacie périventriculaire
MEOPA	Mélange équimolaire en oxygène et protoxyde d'azote
MFIU	Mort foetale in utéro
MPR	Médecine physique et de réadaptation
ORSEC	Organisation de la Réponse de Sécurité Civile

QD	Quotient de développement
QIT	Quotient intellectuel total
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
SA	Semaines d'aménorrhées
SAF	Syndrome d'alcoolisation fœtale
SFA	Souffrance fœtale aigue
SPF	Santé Publique France
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
SNC	Système nerveux central
WISC-4	Wechsler Intelligence Scale for Children de 4 ^{ème} génération
ZIKAV	<i>Zika</i> virus

INTRODUCTION GENERALE

1. Epidémiologie

L'infection due au virus du *chikungunya* (CHIKV) est décrite pour la première fois par Robinson en 1955 suite à une épidémie survenue dans la province du lac Tanganyika en Tanzanie en 1952^{1,2}. Le nom *chikungunya* vient du swahili (Afrique de l'Est) qui signifie « l'homme qui marche le dos courbé », reflétant la présentation clinique des patients atteints par cette maladie virale. Le CHIKV existe en Afrique, en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien. Des épidémies ont ensuite été décrites en Afrique Australe : de 1957 à 1974 en Ouganda, au Congo, au Nigeria, au Ghana, en Rhodésie du sud (future Zimbabwe) puis en Afrique Occidentale : Sénégal, au Burkina Faso, en République Centrafricaine, au Cameroun, en Guinée portugaise³. Apparu aux Comores fin 2004, le virus a atteint les îles de l'Océan Indien en 2005. L'île de la Réunion a connu alors une grande épidémie au virus du *chikungunya* durant 17 mois entre 2005 et 2006 avec plusieurs centaines de milliers de cas déclarés⁴. Le CHIKV s'est transmis par l'*Aedes albopictus* qui s'y est répandu grâce à sa grande plasticité écologique puisqu'il colonise indifféremment les zones urbaines et selvatiques, les gîtes artificiels et naturels^{5,6}. L'infection a depuis continué à évoluer sur un mode endémo-épidémique sur le continent africain principalement en Afrique centrale et de l'Est, et asiatique en particulier en Inde en 2006⁷.

En 2007, la maladie a fait son apparition en Europe, avec une première émergence en août 2007 au Nord-Est de l'Italie dans la province d'Émilie-Romagne (257 cas dont douze enfants, à partir d'un voyageur en provenance du Kerala)^{8,9}. Les premiers cas autochtones dans le Sud de la France ont été recensés en 2010, dans le département du Var. En 2011, la Nouvelle-Calédonie est touchée et fin 2013 le *chikungunya* s'est propagé dans les Caraïbes puis sur le continent Américain et enfin la Polynésie Française en 2014¹⁰.

Une propagation en Europe du Sud fait actuellement l'objet d'une surveillance rapprochée par les autorités de santé et l'infection à *chikungunya* a été ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire depuis janvier 2006.

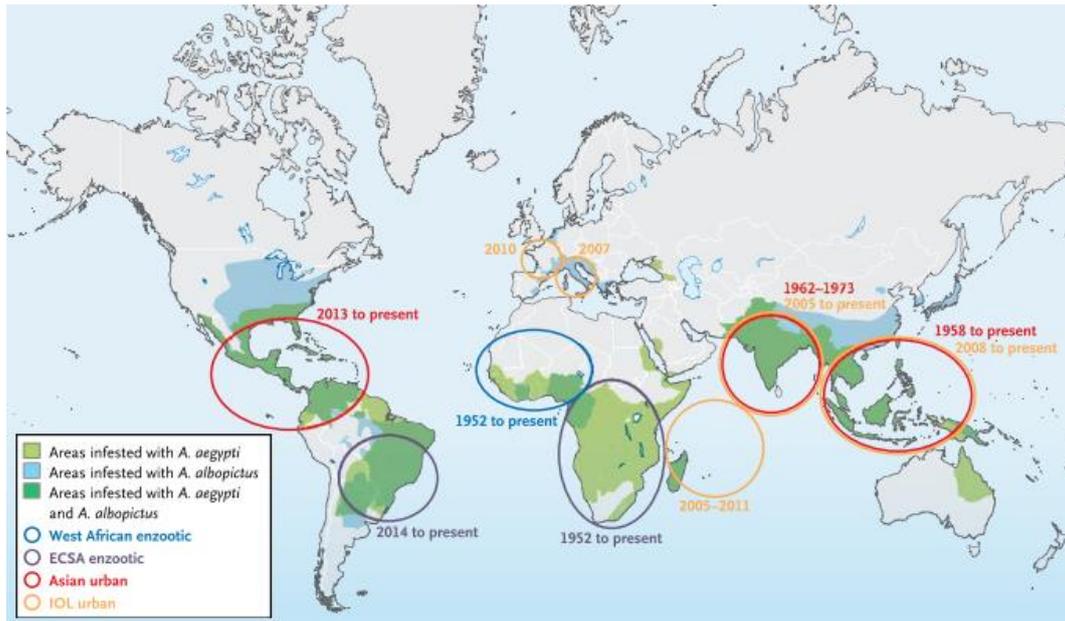


Figure 1 : Origine, diffusion et distribution du CHIKV et de ses vecteurs au cours des épidémies depuis les années 1950, issu des études phylogénétiques ¹¹.
(ECSA : eastern, central, and southern African) (IOL : Indian Ocean Lineage)

2. Virus du *chikungunya*

2.1. Description du virus

Le virus du *chikungunya* (CHIKV) est un **arbovirus** (virus transmis par des arthropodes hématophages) du groupe A (genre *alphavirus*) appartenant à la famille des *togaviridae* ¹².

Famille	Genre	Principaux arbovirus africains	Principaux arbovirus Asie du Sud-Pacifique	Principaux arbovirus américains
Togaviridae	<i>Alphavirus</i>	<i>Chikungunya</i> , <i>O' Nyong Nyong</i> , <i>Sindbis</i>	<i>Chikungunya</i> , <i>Sindbis</i> , <i>Ross River</i> , <i>Barmah Forest</i>	<i>Mayaro</i> , <i>Una</i> , encéphalites équine américaines
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	Fièvre jaune, dengue, <i>West Nile</i> , <i>Zika</i> ,	Dengue, encéphalite japonaise, <i>West Nile</i> , <i>Murray Valley</i> , <i>Kunjin</i> , <i>Zika</i> , forêt de <i>Kyasanur</i>	Fièvre jaune, dengue, <i>West-Nile</i> , <i>Rocio</i> , <i>Ilheus</i> , encéphalite de Saint Louis, maladie à virus Zika
Bunyaviridae	<i>Bunyavirus</i> <i>Phlébovirus</i> <i>Nairovirus</i>	<i>Bunyamwera</i> , <i>Ilesha</i> , <i>Bwamba</i> , <i>Tataguine</i> <i>Vallée du Rift</i> <i>Crimée-Congo</i>		<i>Oropouche</i>
Reoviridae	<i>Orbivirus</i>	<i>Orungo</i>		

Figure 1 : Classification des arboviroses

C'est un virus à ARN monocaténaire, linéaire, de 70 nm, rond encapsulé entouré d'une enveloppe. Il est sensible à la dessiccation et inactivé à une température supérieure à 58°C.

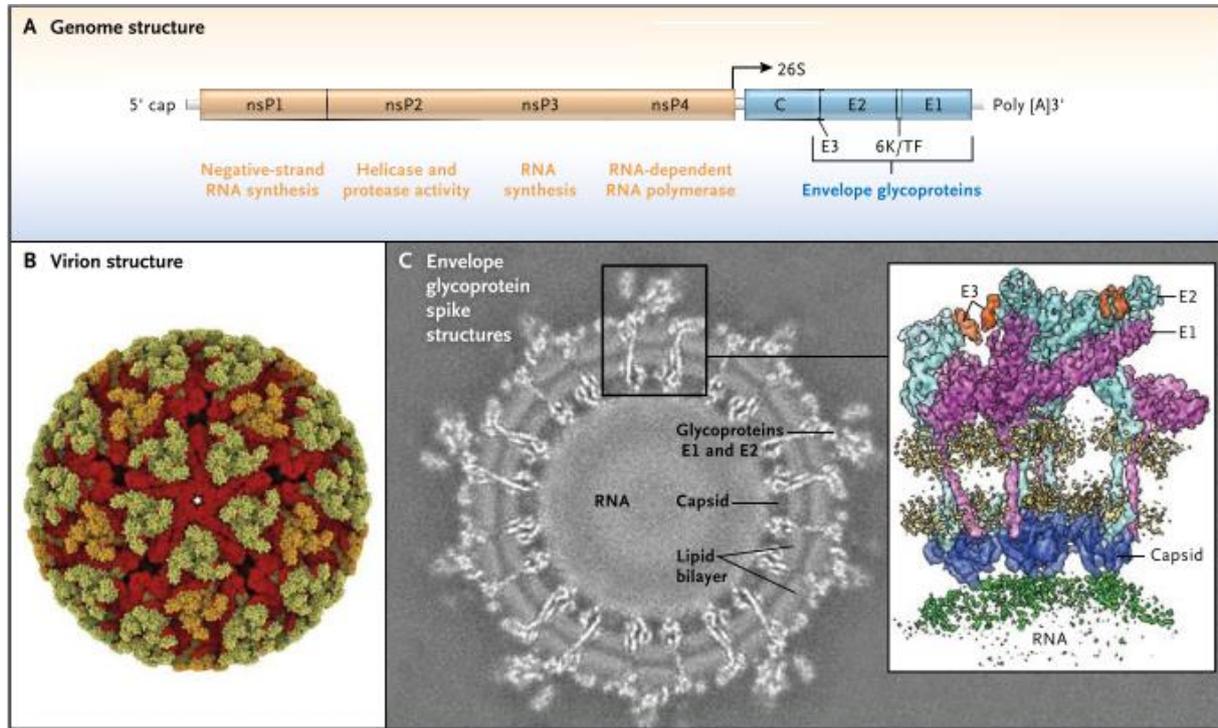


Figure 2 : Virus du chikungunya (CHIKV) A : génome du CHIKV ; B : structure du virion (image courtesy of Felix Rey, Institut Pasteur, Centre National de la Recherche Scientifique) ; C : reconstitution du CHIKV par microscopie cryo-électronique ¹¹.

Des études de la variation génétique de CHIKV menées sur des isolats obtenus entre 1950 et 1990 mettent en évidence **trois clusters de virus distincts ou génotypes**. Le premier regroupe des souches virales originaires d'Afrique de l'Ouest, le second se compose de souches originaires d'Asie, le troisième regroupe des souches d'Afrique centrale, de l'Est et du Sud ¹³. Si les deux premiers génotypes sont relativement homogènes, le troisième présente une plus grande diversité génétique. Les différentes épidémies de CHIKV survenues en 2005-2006 dans l'océan Indien auraient pour origine des souches virales originaires d'Afrique de l'Est appartenant à ce troisième génotype ¹⁴. Ces nouvelles souches de CHIKV ont acquis, au cours de l'épidémie réunionnaise, une mutation dans la protéine d'enveloppe E1 (A226 V), augmentant la capacité vectorielle d'*Ae. albopictus* vis-à-vis de CHIKV et donc son potentiel épidémique ¹⁵.

2.2. Vecteurs

La maladie se transmet d'homme à homme par l'intermédiaire des **moustiques femelles du genre *Aedes*** (ou moustiques Tigres dans le langage commun), reconnaissable par leurs rayures noires et blanches. Les deux espèces incriminées sont *Aedes albopictus*, principalement présent à la Réunion mais également dans le sud de la France et *Aedes aegypti* présent aux Antilles, en Guyane en Polynésie Française et Nouvelle Calédonie ¹⁶.

Ces deux moustiques sont également impliqués dans la transmission d'autres arbovirus tels que la dengue, la fièvre jaune et le virus *zika* ¹⁷.

Le *Culex* et exceptionnellement l'*Anophele* ont également été identifiés comme vecteurs ¹⁸.

En ce qui concerne l'épidémie apparue à la Réunion, le moustique suspecté d'être le vecteur est uniquement *Aedes albopictus*. (Ordre: *Diptera*, Famille: *Culicidae*, Sous-Famille: *culicinae* (33 genres), Genres: *Aedes*) ¹⁴.

L'*Aedes* a un corps divisé en trois parties : une paire d'antennes, une longue trompe ; trois paires de pattes striées de blanc, une seule paire d'ailes et une paire de balanciers ; un corps recouvert d'écailles décorées de taches blanches ou argentées. Mâles et femelles se différencient notamment par la forme de leurs antennes, plus épaisses et plus fournie pour les femelles. *Aedes* est tigré de noir et blanc. Il mesure de 8 à 10 millimètres.

C'est un **vecteur diurne** avec un pic d'activité en début et en fin de journée. Exophile, il peut également piquer à l'intérieur des habitations, ainsi que la nuit, s'il est dérangé dans ses sites de repos : feuillages couverts, végétaux ^{19,20}.



Figure 3: *Aedes albopictus*. Photographie par Gérard Duvallat, Entomologie médicale et vétérinaire, 2017([ISBN 978-2-7099-2376-7](#))

2.3. Réservoirs

L'homme demeure le réservoir de virus le plus important en période épidémique. En dehors de ces périodes, certains singes, rongeurs, oiseaux et d'autres vertébrés non identifiés interviennent comme réservoir du CHIKV¹³. Au Sénégal, il a été mis en évidence une circulation périodique du virus comparable au virus de la dengue tous les 3 ans, transmis du moustique au réservoir représenté par les grands singes, c'est le cycle sylvestre²¹.

2.4. Modes de transmission

Les arbovirus sont des virus habituellement transmis à l'homme par un arthropode hématophage, qui en constitue le vecteur. A la suite de l'injection de salive lors de la piqûre d'un arthropode infestant, le vertébré réceptif va développer une infection arbovirale. Suite à une piqûre infectante chez l'homme, commence une incubation qui varie de 4 à 7 jours ou cycle d'amplification intrinsèque du virus. Le virus va se répliquer à proximité du point d'inoculation, puis dans les ganglions lymphatiques correspondants : c'est la phase de virémie.

Le sujet développe les signes cliniques de la maladie pendant cette phase, période pendant laquelle l'individu devient contaminant pour les moustiques. Le virus va disséminer dans l'organisme jusqu'aux organes cibles. Cette période dure jusqu'à 7 jours après le début des signes cliniques. Pendant cette période, il est important que la personne infectée utilise tous les moyens disponibles de protection individuelle (répulsifs, moustiquaires, ventilation, vêtements longs, etc.). Lorsque le malade est piqué par un *Aedes* pendant la phase de virémie, le moustique nouvellement infecté va à son tour amplifier le virus : ce cycle d'amplification extrinsèque pendant lequel le virus se multiplie et diffuse dans tout le moustique dure une dizaine de jours. À l'issue de ce cycle, le moustique est capable de transmettre CHIKV à un sujet sain. Cependant, il a été démontré qu'*Ae. albopictus* est capable d'excréter certaines souches de CHIKV détectées au cours de l'épidémie réunionnaise de 2005- 2006 après seulement 2 jours d'amplification extrinsèque. Une mutation dans la protéine d'enveloppe E1 de CHIKV serait à l'origine de ce cycle extrinsèque raccourci¹⁵. Cette mutation signe une adaptation du virus à son vecteur et favorise ainsi la dissémination rapide du virus d'un individu à un autre, et donc la propagation d'une épidémie au sein d'une population non immune. L'infection à CHIKV entraîne une réponse immune à la fois humorale et cellulaire.

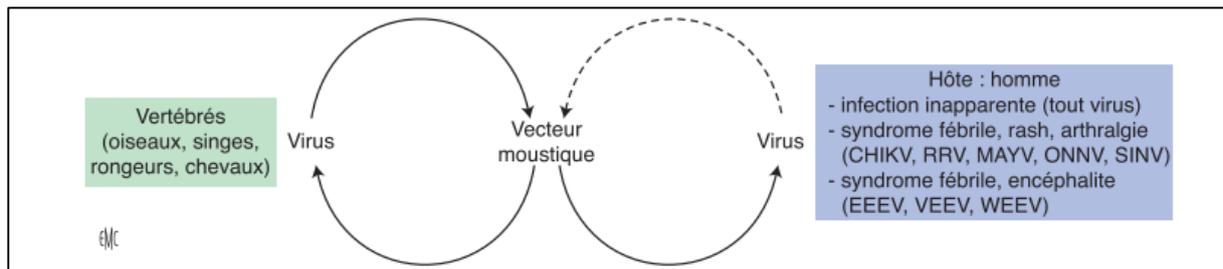


Figure 5 : Cycle de transmission des principaux alphavirus ¹⁸
 (CHIKV : virus Chikungunya ; RRV : virus Ross River ; MAYV : virus Mayaro ; ONNV : virus O’Nyong-Nyong ; SINV : virus Sindbis ; EEEV : virus de l’encéphalite équine de l’Est ; VEEV : virus de l’encéphalite équine du Venezuela ; WEEV : virus de l’encéphalite équine de l’Ouest)

Contrairement au virus *zika* chez qui a été prouvé une transmission sexuelle possible par le sperme et les urines de l’homme mais également la flore génitale de la femme ^{22,23,24}, il n’a pas été démontré de façon formelle à ce jour de cas de transmission sexuelle du CHIKV. Cependant l’équipe de Bandeira et al. au Brésil ²⁵, a publié récemment le cas d’un patient de 25ans chez qui la PCR CHIKV a été retrouvée positive dans le sang mais également dans les urines et le sperme de l’homme. Le patient présentait des signes cliniques d’urétrite et la PCR était restée positive dans le sperme et les urines 30 jours après le début des symptômes d’une infection à CHIKV ²⁶.

Aucun cas de CHIKV par accident transfusionnel n’a été rapporté à ce jour dans la littérature, cependant ce risque est sans doute diminué par les précautions prises par les organismes de don du sang, avec une détection systématique des donneurs en période d’épidémie ²⁷.

Au cours de l’épidémie ayant débuté en 2005 sur l’île de la Réunion, il a été mis en évidence pour la première fois des cas d’infections néonatales par transmission verticale materno-fœtale ^{28,29}. Ce mode de transmission particulier est détaillé dans le sous-chapitre suivant.

Il n’y a pas de cas rapporté de transmission du virus CHIKV par l’allaitement dans la littérature, mais là encore, il convient de surseoir provisoirement à l’allaitement pour éviter ce risque en période virémique chez une mère allaitante.

3. Particularité de l’atteinte néonatale par transmission verticale materno-fœtale

3.1. Physiopathologie des infections materno-fœtales

Une infection materno-fœtale est une infection du nouveau-né résultant d’une transmission verticale de la mère vers le fœtus qui se produit pendant la grossesse ou en période périnatale.

Quel que soit le pathogène, les infections bactériennes virales ou parasitaires, partagent les mêmes mécanismes de contamination. Il existe 3 voies de contamination (figure 6) :

Voie hématogène placentaire (1) : elle est à l'origine d'une contamination massive au cours d'une bactériémie ou virémie maternelle, ou à partir d'un foyer d'endométrite qui joue le rôle de foyer intermédiaire et inocule le placenta. L'envahissement infectieux se fait par la veine ombilicale. C'est rarement le mode de contamination du fœtus.

Voie ascendante trans-membranaire (2) : beaucoup plus fréquente. Elle est due à l'ensemencement du liquide amniotique par des germes provenant du tractus génital, et peut survenir que les membranes soient rompues ou non. Lorsque les membranes sont intactes, leur altération par l'infection entraîne leur rupture secondaire. Une endométrite peut être responsable d'une infection du liquide amniotique par contiguïté. Quand le fœtus est atteint par voie amniotique, les germes peuvent être inhalés et/ou déglutis. La colonisation des voies respiratoires et/ou digestives ou du système nerveux central (SNC) peut être à l'origine d'une infection centrale (sepsis) ou locale.

Contamination au passage dans la filière génitale (3) : Une colonisation par inhalation ou ingestion de sécrétions vaginales peut être à l'origine d'une infection centrale. Une fois cette colonisation faite, ce sont les capacités de défense du fœtus et/ou du nouveau-né, la charge et la virulence bactériennes, qui vont déterminer le développement ou non d'une infection.

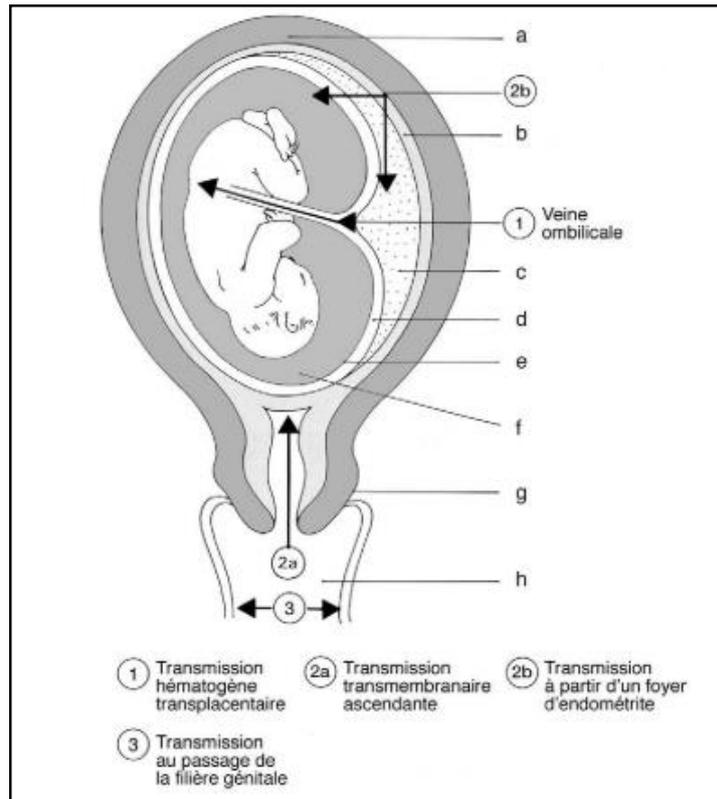


Figure 6 : Modes de contamination materno-fœtal (d'après Grenier B, Gold F. Paris : Masson, 1986).
 a. Muscle utérin ; b. muqueuse utérine ; c. placenta ; d. chorion ; e. amnios ; f. liquide amniotique ; g. col utérin ; h. vagin.

3.2. Etat actuel des connaissances sur la transmission materno-fœtale du virus du *chikungunya*

Au cours de l'épidémie ayant débuté en 2005 sur l'île de la Réunion, il a été mis en évidence pour la première fois des cas d'infections néonatales par **transmission verticale materno-fœtale du CHIKV**^{28,29}. Cette transmission materno-fœtale peut survenir à un terme précoce de la grossesse, avant 22 semaines d'aménorrhées (SA). Elle apparaît cependant rare, mais létale à ce terme avec des cas de morts fœtales in utéro (MFIU) décrit dans plusieurs études^{30,31}. La présence du génome viral dans le liquide amniotique et dans le placenta attestait de la transmission trans-placentaire du CHIKV. Aucune MFIU imputable au virus n'a été retrouvée en milieu de grossesse et les taux de prématurité et de retard de croissance intra utérin ne sont pas modifiés par rapport à la population générale des accouchées. L'infection virale au CHIKV au cours des 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres de grossesse semble donc bénigne. Aucune embryopathie ou fœtopathie n'est décrite, le *chikungunya* ne semble donc pas être tératogène^{30,32}.

En revanche, **l'infection à CHIKV au terme de la grossesse en période de virémie maternelle est à haut risque pour le nouveau-né**. Sur l'ensemble des femmes présentant une hyperthermie dans les 48 heures précédant l'accouchement et le jour même, celles qui avaient

une infection biologiquement prouvée par PCR présentait un risque absolu de transmission au fœtus élevé (50,3%) d'après la récente méta-analyse de Contopoulos-Ioannidis³³.

Le mécanisme physiopathologique de la transmission materno-fœtale n'a pas encore été élucidé. Le fait que les nouveau-nés malades soient tous issus de mère en période de virémie au moment de l'accouchement, l'absence ou la très faible perméabilité du syncytiotrophoblaste chez la souris gestante^{34 35}, ainsi que la mise en évidence d'un délai constant entre la naissance et le début des symptômes, ont conduit à émettre l'hypothèse d'une contamination per-partum de l'enfant sans que l'on puisse en comprendre le mécanisme. L'absence de protection en cas de naissance par césarienne était un argument contre une possible contamination vaginale lors du passage par la filière génitale. Actuellement, l'hypothèse d'une **contamination en pré-partum immédiat** (plutôt qu'en per-partum), et donc **par voie trans-placentaire**, est plus volontiers privilégiée et ce, en raison de deux arguments : le taux de césarienne pour souffrance fœtale chez ces enfants est nettement plus élevé et la recherche de virus au niveau placentaire est constamment positive lorsqu'elle a été réalisée. Nous ne pouvons cependant pas exclure une deuxième hypothèse: celle que la transmission du CHIKV se fasse lors des échanges sanguins qui existent au moment de l'accouchement entre la mère et l'enfant^{33,36}. L'infection du placenta par le CHIKV pourrait être à l'origine d'une réponse immune chez la femme qui libérerait des médiateurs de l'inflammation dirigés contre le placenta avec comme conséquence possible une souffrance fœtale aigue (SFA). C'est pendant cette période que pourrait avoir lieu le passage trans-placentaire du CHIKV.

3.3. Autres arboviroses et transmission materno-fœtale

a) *Virus de la famille des Flaviviridae genre flavivirus*

La dengue, le *zika*, la fièvre jaune, le *West Nile virus*, l'encéphalite japonaise appartiennent à cette famille de virus.

La dengue : ^{37,38,39,40,41,42,43,44,45}

Bien que l'on en ait longtemps douté, les quatre *flavivirus* de la dengue (DEN 1, DEN 2, DEN 3 et DEN 4) sont capables de perturber la grossesse et de menacer la vie de l'enfant à naître. C'est d'abord en Polynésie française que les premières observations convaincantes ont été rapportées. Au cours de l'épidémie de 1971, des hémorragies utérines suivies d'avortement ont

été observées avec (DEN 2) connu pour être responsable de formes hémorragiques. Toutefois, c'est lors de l'épidémie de 1989-1990 que les premiers cas virologiquement confirmés de transmission materno-fœtale d'un virus de la dengue (DEN 3) ont été décrits. Chez les nouveau-nés, les signes cliniques sont similaires à ceux retrouvés dans l'infection au CHIKV. Ils apparaissent entre la 16^{ème} heure et le 6^{ème} jour après la naissance, se traduisant par de la fièvre, une hépatomégalie et une thrombopénie plus ou moins sévère, pouvant durer jusqu'à 12 jours. Le taux de transmission verticale de la dengue dans l'étude de Carles et all. en 2015 était de 40 %⁴⁴, ce qui est proche du taux de 50,3 % que nous retrouvons pour la transmission verticale du *chikungunya*³³. La transmission du DENV est également responsable de mort fœtale in utero au 1^{er} et 2^{ème} trimestre de la grossesse. La dengue, tout comme le *chikungunya*, ne semble pas être à l'origine d'embryopathie ou de fœtopathie.

La transmission verticale de la dengue semble donc proche de celle constatée pour le *chikungunya* : la transmission du virus se ferait essentiellement en pré-partum avec un risque maximum de transmission lorsque la mère accouche en période virémique.

Le Zika virus

Les premiers cas de transmission mère-enfant du ZIKAV ont été décrits en Polynésie française en 2014⁴⁶. C'est à partir de l'automne 2015 suite à une alerte des autorités brésiliennes concernant une augmentation importante des cas de diagnostics postnatals de microcéphalies, que le ZIKAV a fait irruption dans le champs de la périnatalité avec un risque de microcéphalie actuellement au premier plan des préoccupations^{47,48,49}. Chez les enfants microcéphales, l'infection au ZIKAV serait acquise pendant la première moitié de la grossesse, suggérant un rôle pronostique du terme de la grossesse au moment de l'infection maternelle, ce qui est cohérent avec ce que nous connaissons pour d'autres infections congénitales malformatives (rubéole, CMV, toxoplasmose)^{50,51}. Des atteintes oculaires sévères, notamment de la région maculaire en association aux microcéphalies, ont été également rapportées⁵². Actuellement, aucun vaccin ni aucune chimiothérapie préventive n'existe contre l'infection à virus *Zika*. L'OMS recommande aux femmes enceintes ou en désir de grossesse vivant dans des zones indemnes de ZIKAV et qui partent dans des zones où il circule, de reporter leur projet de voyage. Les femmes enceintes doivent éviter tout rapport sexuel non protégé pendant un voyage en zone d'épidémie. De plus, il leur est recommandé de consulter un praticien en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection *Zika*, pendant le voyage ou au retour.

La fièvre jaune

Le virus amaril est responsable d'une hépatonéphrite aiguë grave avec syndrome hémorragique et encéphalopathie. Cette infection, mortelle dans 15 à 20 % des cas, est évitable par la vaccination. Le vaccin de la fièvre jaune est un vaccin vivant atténué ayant un fort neurotropisme, en particulier chez le jeune enfant. Devant des cas d'encéphalite survenue après vaccination par le vaccin de la fièvre jaune chez des nourrissons, le vaccin est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 mois et déconseillé chez des enfants de 6 à 9 mois et chez la femme enceinte ⁵³. En 2006, une étude menée sur 480 femmes enceintes vaccinées contre la fièvre jaune au premier trimestre de grossesse (en moyenne à 5,7 semaines d'aménorrhée) n'a pas retrouvé d'effet délétère sur la grossesse : aucune augmentation de la fréquence des malformations, des fausses couches spontanées, des morts fœtales ni de la prématurité. Dans cette étude, aucun cas de transmission materno-fœtale n'a été observée : à la naissance, les nouveau-nés avaient une sérologie fièvre jaune négative en IgM, la PCR fièvre jaune était négative sur le placenta et le sang prélevé au cordon ⁵⁴.

La revue de la littérature ne permet donc pas de mettre en évidence de transmission du virus atténué du vaccin de la fièvre jaune lorsque celui-ci est effectué chez la femme enceinte. Il reste cependant déconseillé pendant la grossesse, sans contre-indication formelle.

Le West Nile virus :

Le virus *West Nile* ou virus du Nil occidental, est considéré aujourd'hui comme le *flavivirus* le plus répandu après celui de la dengue. Il tire son nom du district de West Nile, en Ouganda, où il a été isolé pour la première fois en 1937 chez une femme souffrant d'une forte fièvre. C'est un virus qui a une prédilection pour le système nerveux humain. Ce neurotropisme se manifeste cliniquement par des atteintes du système nerveux central comme des méningo-encéphalites ⁵⁵. Le premier cas de transmission verticale du virus *West Nile* chez l'homme a été rapporté en 2002 ⁵⁶. Chez les nouveau-nés atteints, la sérologie *West Nile* était positive au niveau du sang du cordon et du liquide céphalo-rachidien. Les enfants infectés par le *West Nile* peuvent être symptomatiques dès la naissance et avoir une présentation clinique variable avec : rash cutané, chorio-rétinite, tableau de méningite, apparition de crises convulsives ou être asymptomatique ⁵⁷. La littérature rapporte également des atteintes sévères de l'encéphale avec destruction du tissu cérébral ou des lissencéphalies.

L'encéphalite japonaise :

L'encéphalite japonaise est la principale cause d'encéphalite virale dans les pays d'Asie, avec 68 000 cas cliniques estimés chaque année. Bien que l'encéphalite japonaise symptomatique soit rare, le taux de létalité peut atteindre 30% en cas d'encéphalite et 30 à 50% de ceux qui survivent gardent des séquelles neurologiques ou psychiatriques définitives. La transmission de l'encéphalite japonaise est endémique dans 24 pays des Régions OMS de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, ce qui représente une population de plus de trois milliards de personnes exposées au risque ⁵⁸. La plupart des études sur l'encéphalite japonaise et la grossesse ont été menées en Inde, témoignant d'une possible transmission materno-fœtale transplacentaire ⁵⁹. Des études sur la souris ont retrouvé un nombre significativement plus élevé de mortalité fœtale et néonatale suite à la transmission transplacentaire du virus de l'encéphalite japonaise (JEV) lorsqu'il est administré par voie intrapéritonéale chez des souris enceintes. Aucune malformation congénitale n'a été démontré ⁶⁰. Les faibles cas disponibles dans la littérature ne permettent pas d'apporter de conclusion sur la transmission verticale du virus de l'encéphalite japonaise.

b) Virus de la famille des Togaviridae genre alphavirus

Le *Ross River virus* et le *Semliki Forest virus* appartiennent à cette famille de virus, tout comme le *chikungunya*.

Le Ross River virus :

La transmission transplacentaire du virus *Ross River* a été mise en évidence par Aaskov et al. lors de l'épidémie de 1979 au Fidji ⁶¹. Dans cette étude, sur 198 enfants nés de mère ayant été infectée par le virus *Ross River*, 11 bébés ont été contaminés, le taux de transmission verticale du virus *Ross River* était donc de 5 % dans cette étude. Les 11 nouveau-nés avaient une sérologie *Ross River* positive en IgM sur le sang du cordon, ils étaient tous asymptomatiques à la naissance. L'infection avait eu lieu entre la 11^{ème} et 19^{ème} semaine d'aménorrhée, contrairement au CHIKV où le risque majeur de transmission se ferait en pré-partum immédiat.

Le Semliki Forest virus :

Le passage transplacentaire du virus *Semliki Forest* a été décrit chez la souris ⁶².

Aucune donnée n'existe sur la transmission verticale du virus *Semliki Forest* chez l'homme.

4. Présentation clinique

4.1. Formes classiques

Classiquement chez l'adulte comme chez l'enfant, après une incubation silencieuse de 4 à 7 jours en moyenne (mais qui peut être comprise entre 1 et 12 jours, selon la littérature), l'infection se traduit par une fièvre élevée à 40°C associé à des arthralgies souvent extrêmement invalidantes, concernant principalement les poignets, les phalanges, les chevilles et les pieds mais également les genoux, les hanches, les épaules et le rachis^{19,63}. A cette atteinte articulaire s'associent fréquemment des céphalées et des courbatures musculaires^{10,18}. Sur le plan cutané, on peut observer un exanthème maculo-papuleux prédominant sur le thorax qui peut s'accompagner d'un prurit cutané, d'un œdème facial, ou encore chez les enfants, d'un rash bulleux avec desquamation intense⁶⁴.

Des manifestations hémorragiques mineures de type gingivorragies, épistaxis et rash pétéchiial sont également décrites, principalement chez des enfants. C'est donc une arbovirose algo-éruptive avec un syndrome dengue-like, d'évolution aiguë ou sub-aiguë.

La maladie est spontanément résolutive en 7 à 10 jours sauf pour les arthralgies qui peuvent persister plus ou moins longtemps⁶⁵. Les quelques études sérologiques disponibles dans la littérature montrent qu'il existe des nombreuses infections asymptomatiques. À la Réunion, la proportion de formes asymptomatiques a pu être estimée à 13 %²⁷. Cependant, le poids relatif de ces formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques semble difficile à quantifier.

4.2. Formes graves

C'est depuis l'épidémie sur l'île de la Réunion, que la communauté médicale s'est aperçue de la gravité potentielle des infections à *chikungunya*, qui était jusqu'alors considérée comme une infection bénigne⁶⁶. Lors de l'épidémie réunionnaise, il y a eu 178 formes graves (confirmées biologiquement) ayant nécessité le maintien d'au moins une fonction vitale en réanimation. 55 patients sont décédés dont 87 (soit 61 %) présentaient des co-morbidités. Les formes décrites étaient : des méningo-encéphalites (13 cas) ou autres atteintes neurologiques centrales dont syndromes de Guillain Barré (3 cas), des décompensations cardio-vasculaires (18 cas), des défaillances respiratoires (19 cas), des hépatites aiguës sévères avec hépatites fulminantes (8 cas), des atteintes cutanées sévères avec éruptions bulleuses et extensives prenant l'aspect d'un

« syndrome de Lyell » (10 cas), des insuffisances rénales (7 cas) et des décompensations de maladies chroniques ⁶⁷.

Ces dernières sont principalement rencontrées chez des personnes âgées, ou chez des patients au système immunitaire affaibli, et chez des nouveau-nés infectés *in utero* ⁶⁸.

4.3. Présentation clinique néonatale

Les signes cliniques chez le nouveau-né apparaissaient entre J3 et J7 après un intervalle libre où les enfants étaient tous restés auprès de leurs mères à la maternité. Les premiers signes cliniques à l'issue de l'intervalle libre ont été majoritairement l'apparition d'œdèmes de mains et des pieds et/ou d'exanthèmes cutanés maculo-papuleux ou de lésions dyschromiques du visage ou des membres (**cf. photographies en annexes**). Dans tous ces cas pathologiques, l'hyperthermie et la virémie maternelle (PCR maternelles positives) sont survenues dans la période de l'accouchement (hyperthermie entre les 48 heures précédant l'accouchement et le jour même de l'accouchement).

La présentation la plus commune était principalement d'ordre neurologique à type de prostration douloureuse et fébrile (hypotonie marquée, difficultés à téter, irritabilité).

Les présentations cliniques chez le nouveau-né pouvaient être sévères d'emblée (encéphalite ou encéphalopathie, fièvre hémorragique) ou compliquées d'état de choc ³⁶.

Dans la première étude publiée sur les formes materno-fœtales par P-Y Robillard et al. ²⁸, dix nouveau-nés ont eu des signes cliniques graves nécessitant leurs admissions en néonatalogie et pour 6 d'entre eux en réanimation néonatale avec nécessité d'intubation prolongée.

Parmi les éléments de gravité, 4 enfants ont convulsé pendant l'hospitalisation (convulsions se manifestant par des apnées prolongées, nécessitant l'intubation, avec troubles sévères de la conscience et des électro-encéphalogrammes typiques d'encéphalite), dont un cas avec début de coagulation intravasculaire disséminé (CIVD). Par ailleurs, 2 enfants ont eu des signes de CIVD sans convulsions. Ces 6 enfants atteints d'une forme grave ont eu des remplissages vasculaires avec administration de médicaments vasopresseurs pendant une période de leur séjour en réanimation. Enfin, 4 enfants ont été surveillés car très algiques, ne pouvant téter. Tous ces enfants ont fait un épisode de thrombopénie, dont avec un taux de plaquettes à 5 G/L avec hémorragie digestive et cérébrale sévères. Il n'y a pas eu de cas de décès rapporté dans cette étude.

Les conséquences à moyen terme de ce virus à fort neurotropisme ont été étudiées chez 33 enfants à l'âge de 2 ans dans l'étude CHIMERE ainsi qu'à l'âge de 5ans sur une petite cohorte

d'enfants suivi au C.A.M.S.P (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) du Sud de l'île de la Réunion ⁶⁹.

5. Diagnostic biologique du virus du *Chikungunya*

5.1. Diagnostic direct :

En phase virémique (deux jours avant l'apparition des symptômes jusqu'à 5 à 7 jours après), le génome viral peut être mis en évidence par biologie moléculaire, par amplification génomique à l'aide de techniques de RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymérase Chain Reaction) à partir de plasma de malade. Le diagnostic direct du CHIKV peut également être fait sur l'isolement du virus sur lignées de cellules de moustiques (AP61, C6/36) à partir du sérum de sujets virémiques. Ces différentes techniques sont applicables entre le 1^{er} et le 7^{ème} jour de la maladie ^{19 70}.

5.2. Diagnostic indirect :

Le diagnostic sérologique, est réalisable par des techniques Elisa permettant la détection d'anticorps de type IgM et IgG, ou par des techniques d'immunofluorescence, de fixation du complément et d'inhibition de l'hémagglutination détectant les anticorps totaux.

Les IgM (IgM anti-CHIKV) apparaissent entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour après le début des signes cliniques. Les IgM peuvent persister plusieurs semaines à plusieurs mois ⁷¹. La persistance des IgM anti-CHIKV au-delà de 12 à 24 mois pose un problème de diagnostic d'une infection récente par le CHIKV en l'absence d'un prélèvement précoce et de renseignements cliniques et épidémiologiques fiables. Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une infection à CHIKV sont essentiellement la dengue, ainsi que les infections liées aux virus *O'Nyong-Nyong*, *Sindbis* et *West Nile*.

Les immunoglobulines de type G sériques spécifiques du CHIKV (IgG anti-CHIKV) sont détectables à partir du 15^{ème} jour et persistent pendant plusieurs années.

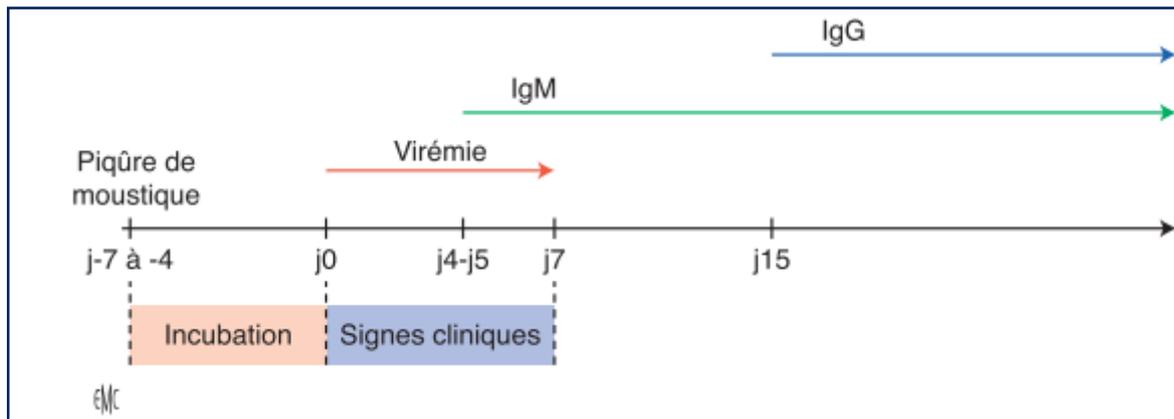


Figure 7 : Cinétique du virus et des anticorps de type immunoglobuline M (IgM) et immunoglobuline G (IgG) au cours d'une infection par le virus chikungunya.

A noter que des signes biologiques non spécifiques peuvent être des éléments d'orientation en période épidémique. L'anomalie biologique la plus fréquemment rencontrée à la phase aiguë de l'infection par le CHIKV est une lymphopénie (79%). Il peut exister également une thrombopénie modérée (43,9%). Une hypocalcémie est fréquemment notée (54,8%). Il n'y a pas d'anémie. La C-Réactive Protéine (CRP) est le plus souvent inférieure à 50 mg/L. Il peut exister une élévation modérée des transaminases ⁷².

6. Prise en charge thérapeutique

En phase aiguë :

Il n'existe aucun traitement antiviral efficace à ce jour ⁷³. La prise en charge médicale est donc purement **symptomatique**, reposant sur des traitements antidouleurs dont le paracétamol comme antalgique de palier I et chez l'enfant la nalbuphine en palier II en 1^{ère} intention. Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) peuvent être utilisés chez l'adulte mais rarement chez l'enfant.

La prise en charge préventive et curative du nourrisson et de la femme enceinte se heurte aux contre-indications absolues ou relatives de certains produits répulsifs ou des AINS avec lesquels il conviendra d'être prudent. L'hospitalisation peut s'avérer nécessaire en cas de forme compliquée, parfois en milieu de réanimation pour les formes graves notamment chez le nouveau-né.

En phase chronique :

La forme chronique est représentée principalement par les arthralgies pouvant être particulièrement invalidantes. Une corticothérapie orale peut s'avérer efficace dans les formes sévères à doses rapidement dégressives, voir des infiltrations locales de corticoïdes au niveau des articulations douloureuses.

Une étude in vitro suggère que l'association interféron α Ribavirine aurait un effet antiviral synergique, cependant l'efficacité de ses molécules in vivo n'a pas été démontrée ⁷⁴.

La chloroquine a fait preuve de son efficacité antivirale in vitro dans plusieurs études ^{75,76} cependant, un essai de traitement des arthralgies mené en Afrique du Sud chez l'homme n'a pas confirmé l'efficacité clinique de la chloroquine ⁷⁷ et deux essais cliniques récents de 2018 chez l'humain et sur un modèle primate, indiquent que la chloroquine n'est pas une option prophylactique ou thérapeutique. L'effet résiduel à long terme pourrait même être nocif avec une augmentation des manifestations chroniques chez les personnes qui ont été traités avec la chloroquine ⁷⁸.

7. Prévention

La meilleure arme contre le *chikungunya* reste aujourd'hui, comme pour toute arbovirose contre laquelle aucun vaccin n'est disponible, la prévention individuelle et collective contre la prolifération des populations de moustiques vecteurs. Elle repose sur la **lutte anti-vectorielle**.

A l'échelle individuelle, il s'agit de limiter sa propre exposition au moustique vecteur et en particulier chez la femme enceinte par l'utilisation de moyens de **protection physique** : port de vêtements longs, moustiquaire imprégnée et répulsifs. L'utilisation des moustiquaires ne protège pas contre les piqûres diurnes d'*Aedes* mais elles sont toutefois recommandées pour les enfants en particuliers nouveau-nés et nourrissons, les personnes alitées durant la journée. L'utilisation des **répulsifs** est recommandée avec des précautions à respecter chez la femme enceinte et les enfants de moins de 12 ans.

Chez le nouveau-né de moins de 3 mois, il est recommandé d'utiliser l'emploi d'une moustiquaire imprégnée et de ne pas utiliser de produit répulsif. Collectivement, une lutte anti-vectorielle à large échelle consiste en des **épandages précautionneux d'insecticides** et une **élimination des gîtes larvaires** potentiels, particulièrement autour des habitations. Cette démoustication pose des problèmes de toxicité pour l'homme et l'environnement, certes relativement mineurs mais souvent assez mal perçus et acceptés par la population.

8. Immunité spécifique anti-*chikungunya* et candidats-vaccins

À la suite de la maladie, il est établi que le CHIKV induit chez l'homme une **immunité** protectrice a priori **durable**. Dans les modèles animaux, il existe à la fois une protection croisée vis-à-vis des différents isolats de CHIKV, et des réactions croisées avec d'autres types d'*alphavirus*⁷⁹. La majorité de la population de La Réunion est a priori immune vis-à-vis du CHIKV depuis la grande épidémie de 2005-2006. En revanche, nous n'avons aucune donnée sur l'immunité à long terme des enfants qui ont contractés le CHIKV en période néonatale alors que leur système immunitaire était encore immature.

Il n'existe pas pour l'heure de vaccin disponible contre le CHIKV.

Un premier essai d'innocuité et d'immunogénicité d'un vaccin vivant atténué (TSI-GSD-218) avait été conduit chez l'homme par le United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases dans les années 1990⁸⁰. Il avait montré la présence d'arthralgies transitoires dans 8% des cas et un taux d'anticorps neutralisant persistant chez 85% des sujets, 12 mois après l'injection vaccinale. Malgré des résultats encourageants, son développement, jugé non prioritaire, a été abandonné en 2003. D'autres prototypes vaccinaux ont été évalués chez l'homme⁸¹. Suite aux épidémies survenues dans l'océan Indien et dans le sous-continent indien depuis 2005, la question du développement d'un vaccin anti-CHIKV a de nouveau été posée. Une étude menée par les USA avait été publiée dans le Lancet en 2014, il s'agissait d'un essai clinique de phase 1 pour un vaccin vivant atténué « virus-like particle (VLP) *chikungunya* virus vaccine, VRC-CHKVLP059-00-VP »⁸².

En France un candidat-vaccin contre le CHIKV a été élaboré par les équipes de l'institut Pasteur. Il s'agit d'un vecteur dérivé du vaccin contre la rougeole exprimant un antigène du virus *chikungunya* (MV-CHIK : MeaslesVirus-*chikungunya*).

Les résultats d'une étude récente de janvier 2019 suggèrent que le MV-CHIK pourrait être un candidat prometteur contre la fièvre à virus *chikungunya*⁸³.

Cependant, l'homologation de vaccins contre le CHIKV est difficile en raison de la difficulté à identifier les lieux de futures épidémies et donc la difficulté de prévoir les futurs marchés pour ces vaccins, qui représentent des investissements commerciaux majeurs. L'identification des sites pour des essais d'efficacité clinique sera un défi financier et logistique dans les années à venir.

PROBLEMATIQUES ET JUSTIFICATIONS SCIENTIFIQUES

1. Hypothèses de recherche

Comme nous l'avons vu précédemment, au cours de l'épidémie ayant débuté en 2005 sur l'île de la Réunion, il a été mis en évidence pour la première fois des cas d'infections néonatales par transmission verticale materno-fœtale du CHIKV. La transmission peut se faire à tous les trimestres de la grossesse avec des conséquences pour le fœtus variable selon le terme.

Dans les cas de mort fœtale in utero décrits dans la littérature au 1^{er} trimestre de grossesse, le génome du CHIKV avait été retrouvé dans le liquide amniotique et dans le placenta alors qu'il n'était plus détecté dans le sang maternel (RT-PCR CHIKV maternelle négative). Ceci excluait la contamination du liquide amniotique par le sang maternel lors de l'amniocentèse et celle du placenta au moment de la délivrance. De plus, les autopsies retrouvaient la présence de génome du CHIKV dans le cerveau fœtal. Chez les nouveau-nés atteints de CHIKV prouvé biologiquement, 21% ont présenté des convulsions durant leur hospitalisation à type d'apnées prolongées avec des troubles sévères de la conscience. Chez certains de ces enfants, les IRM cérébrales étaient anormales avec un hypersignal très marqué de la substance blanche au niveau des deux hémisphères cérébraux en séquence de diffusion, évocateur d'œdème cytotoxique. De plus chez la plupart des enfants symptomatiques sur le plan neurologique, la RT-PCR CHIKV était positive dans le LCR.

L'ensemble de ces arguments cliniques, biologiques, anathomopathologiques et radiologiques suggère un fort neurotropisme du CHIKV ^{30,36,84,85}. Ce neurotropisme a été largement confirmé in vitro et in vivo. Il touche particulièrement les astrocytes, à moindre part les neurones plus inconstamment infectés dans les modèles cellulaires ou animaux ^{86,87,88}. Les cellules du plexus choroïdes et des leptoméninges hyper-vascularisées constituent la voie d'accès au système nerveux central ³⁴. Une fois infectées, les cellules cibles seraient le siège d'une intense mort cellulaire par apoptose, nécroptose ou pyroptose. La signature génique moléculaire serait commune à celle d'autres infections neuro-invasives du SNC dont l'encéphalite à *West Nile* virus. Elle partagerait en outre certaines signatures retrouvées dans les maladies neuro-dégénératives, dont la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson ⁸⁸.

La majorité du développement cérébral se déroule in utero et jusqu'à l'âge de deux ans ⁸⁹. Nous savons aussi que grâce à la plasticité cérébrale de l'enfant, les stimulations de l'environnement et les apprentissages guident la mise en place des circuits neuronaux permettant d'assurer les

grandes fonctions cérébrales, qu'elles soient motrices, sensorielles ou cognitives. Les IRM cérébrales précoces réalisées peu après la naissance et dans la première année de vie, ont montré une atteinte diffuse de la substance blanche avec raréfaction de la myéline, prédominante dans les zones préfrontales, incluant les zones germinatives péri-ventriculaires impliquées dans la réparation tissulaire et la migration neuronale qui l'accompagne^{90,91,92}.

Aucune étude n'a proposé un suivi à long terme des enfants qui avaient été infectés au virus du *chikungunya* en période néonatale. Sur la base de ces résultats en période d'épidémie chez ces nouveaux nés, ainsi que des résultats de l'étude CHIMERE acquis en moyenne vers l'âge de 2 ans, nous avons émis l'hypothèse que les enfants infectés à la naissance par le CHIKV auront des **séquelles cliniques, neurosensorielles et neurocognitives** vers l'âge de 10 ans altérant leur performance neuro-développementale, leur comportement et leur scolarité, notamment des troubles de la coordination, du langage et du raisonnement perceptif et conceptuel. Notre hypothèse secondaire est que ces troubles seraient liés à une perturbation des circuits neuronaux affectant les zones cérébrales responsables des fonctions concernées, et que ces zones cérébrales pourraient être identifiées par une imagerie cérébrale précoce.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer vers l'âge de 10 ans la performance neurocognitive d'enfants infectés à la naissance par transmission materno-fœtale du CHIKV par l'échelle d'évaluation EDA (Évaluation des fonctions cognitives et Apprentissages de l'enfant)⁹³.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer cliniquement l'enfant, sa croissance, la présence de séquelles cutanées ou d'arthralgies à distance de l'infection. Au travers de l'interrogatoire détaillé de l'enfant et sa famille, la recherche de la présence de trouble visuels ou auditifs, l'évaluation du comportement de l'enfant et son parcours scolaire (scolarité adaptée pour l'âge, avec ou sans soutien scolaire, années redoublées ; scolarité en institution ou école spécialisée ; recours au CLIS, SESSAD, etc...). Enfin, nous avons recherché le recours ou non aux soins spécialisés suivants : orthophonie, orthoptie, psychomotricité, orthopédie, kinésithérapie et rééducation fonctionnelle.

PRESENTATION DE L'ETUDE

1. Matériel et méthodes

1.1. Schéma d'étude

Nous avons réalisé une étude de **cohorte prospective**, monocentrique dans les CHU Nord (centre hospitalier Félix Guyon) et Sud (GHSR : Groupe Hospitalier Sud Réunion) de **l'île de la Réunion**. L'exposition d'intérêt correspondait à une infection néonatale par transmission verticale materno-fœtale du CHIKV survenue à l'accouchement.

Ces enfants ont fait l'objet d'un suivi tant sur le plan clinique et développemental que sérologique dans la cohorte CHIMERE ³⁶. Cette cohorte a été constituée entre avril et juillet 2006 de manière ambispective par inclusion rétrospective des cas d'infection néonatale survenus par transmission materno-fœtale avant avril 2006 et par inclusion prospective des couples mères enfants à partir d'avril 2006.

1.2. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été établi à partir des notes obtenues aux épreuves de la batterie de test EDA. Cette batterie évalue 3 grands axes des fonctions cognitives de l'enfant à travers le langage oral ou fonctions verbales, les fonctions non verbales et les apprentissages, étalonnée en référence à la classe suivie par l'enfant. Nous avons réalisé ces tests dans le cadre d'une consultation d'une heure par enfant, la passation de l'ensemble de la batterie de tests est prévue sur une durée de 45 minutes. Chaque test était adapté au niveau scolaire de l'enfant.

Les résultats ont été comparés à une population d'enfants non malades à partir des abaques classées en dérivations standard, proposés par l'échelle EDA (**tableau 4**).

Description des épreuves (consignes et exemple anonyme en annexe)

Les épreuves de fonctions verbales :

- phonologie: répétition de 6 logatomes ;
- évocation lexicale: dénomination de 30 images ;
- compréhension lexicale : désignation de 34 objets ou verbes sur images ;
- expression syntaxique: phrases induites, 20 phrases à compléter ;
- compréhension syntaxique : réalisation de 15 consignes comme par exemple « montre le petit rond noir », « lorsque je touche le rond vert, tu prends le carré rouge ».

Les épreuves de fonctions non verbales :

- graphisme (désigner une forme géométrique à partir d'un modèle) ;
- planification (épreuve du labyrinthe chronométrée)
- raisonnement visuo-spatial : désignation d'image à partir d'un modèle imagé
- l'étude de l'attention visuelle : désignation de la bonne image à partir d'un mot

Les apprentissages :

- lecture : lecture du texte « Les couleurs magiques » au cours de laquelle la vitesse de lecture et la précision (erreurs et sauts de mots ou de lignes) sont évalués. La compréhension du texte est testée par des questions ouvertes.
- transcription: la dictée évalue les trois types d'orthographe : phonétique, lexicale, et syntaxique.
- épreuves de mathématiques : dictée de nombres, opérations de tête et posées, lecture de nombres, problèmes

1.3. Présentation de l'outil d'analyse : le test EDA

Lorsqu'une déficience cognitive globale est suspectée, celle-ci doit être confirmée ou infirmée par des tests psychométriques adaptés à l'âge. L'importance d'utiliser un outil validé pour étudier les déficiences cognitives a été montrée dans de nombreuses études^{94,95,96,97}. Les outils de dépistage de ces troubles sont nombreux et ne sont pas spécifiques à une pathologie. Dans notre étude, nous avons évalué des déficiences neurocognitives par l'échelle d'évaluation **EDA (Évaluation des fonctions cognitives et Apprentissages de l'enfant)**^{98,93}.

Celui-ci est actuellement un des meilleurs outils de **dépistage** pour des enfants repérés en difficultés par leur enseignant ou les parents. Il est également adapté aux populations défavorisées où les troubles sont fréquents et souvent sous-estimés. L'AFPA (Association Française de Pédiatrie Ambulatoire) a également participé à la validation de l'EDA, puis à la formation des pédiatres libéraux. Cet outil est maintenant l'outil de référence en consultation pour valider une plainte concernant le développement et les apprentissages, et explorer les différents domaines du développement cognitif de l'enfant ⁹⁹.

L'EDA, créé en 2012 est un ensemble cohérent et paramétrable de tests et d'exams mesurant la qualité des **fonctions cognitives et des apprentissages** des enfants de la moyenne section de maternelle au CM2. Cette batterie remplace la BREV (Batterie Rapide d'Evaluation des fonctions cognitives), outil qui a montré ses limites dans certains domaines ¹⁰⁰. Elle est destinée au **médecin** pédiatre, médecin scolaire et de PMI (Protection Maternelle et Infantile) ou au médecin généraliste, leurs permettant de vérifier si la plainte correspond effectivement à un déficit. Le cas échéant, le médecin pourra apprécier l'importance du trouble et son contexte cognitif afin de prescrire évaluations et traitements complémentaires s'ils sont nécessaires, en orientant l'enfant vers le(s) professionnel(s) adapté(s) à ses difficultés. Le dépistage par l'EDA constitue une **étape intermédiaire au parcours de soins** des troubles des apprentissages, entre l'école et les centres référents. En cas de trouble du neuro-développement repéré, les enfants sont adressés aux CAMSP, aux neuro-pédiatres hospitaliers, et aux équipes de MPR (médecine physique et de réadaptation).

L'EDA a été étalonnée sur 626 enfants répartis en 6 niveaux scolaires, en offrant un traitement de données automatisé établi informatiquement, sur des enfants pris au hasard en multicentrique, venant de tous milieux socio-environnementaux. La répartition par sexe est identique dans chaque classe, avec un ratio H/F= 1.01. La répartition entre les catégories socio-professionnelles des parents de l'échantillon dans les différentes classes est homogène.

L'EDA a été utilisé en tant qu'outil d'analyse lors d'études de cohortes multicentriques évaluant les déficiences cognitives dans plusieurs pathologies : le syndrome d'alcoolisation fœtale ¹⁰¹, le suivi de l'enfant prématuré ¹⁰², chez des enfants exposés à des toxiques en anténatal comme les antiépileptiques ¹⁰³, ou encore dans des maladies spécifiques comme le syndrome de Williams, une maladie génétique rare responsable de déficience intellectuelle ¹⁰⁴.

D'autres études ont cependant montré certaines limites de l'EDA dans l'évaluation clinique du fonctionnement intellectuel d'un sujet qu'il conviendra de prendre en compte lors de l'évaluation globale de l'enfant ^{105, 106}. La compréhension du fonctionnement de la personnalité de l'enfant et notamment en cas d'anxiété au moment des tests, est à prendre en compte.

Par ailleurs, la sensibilité de l'EDA est très bonne, cette batterie peut être donc utilisée comme outil de dépistage mais elle est peu spécifique ¹⁰⁷. Il conviendra donc de ne pas tirer de conclusion hâtive sur les résultats des tests avant d'avoir fait une évaluation globale et multidisciplinaire de l'enfant.

1.4. Population d'étude : critères d'éligibilité

La population d'étude concernait **tout nouveau-né âgé de moins de 10 jours, né à la Réunion entre avril 2005 et septembre 2006**, avec une infection néonatale au virus du *chikungunya* par transmission verticale materno-fœtale survenue à l'accouchement, prouvée biologiquement chez la mère et le nouveau-né.

La définition de l'infection materno-fœtale à *chikungunya* (IMF à CHIKV) donnée par la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) est la suivante:

« Tout nouveau-né dont la mère a développé une infection à *chikungunya* en péri-partum, avec confirmation biologique (RT-PCR CHIKV positive ou IgM anti-CHIKV positive chez la mère) et qui présente des manifestations cliniques (souvent après un intervalle de temps libre) suggestives d'infection à *chikungunya* s'exprimant sous forme neurologique, cutanée, hépatique, hématologique...avec présence éventuellement de fièvre à l'exclusion de toute autre cause apparente ET présence d'au moins un des critères suivants :

1- Isolement du virus par culture et/ou détection du génome CHIKV dans le sang ou le LCR ou tout autre liquide biologique et tissu de l'enfant.

2- Détection d'IgM anti-CHIKV avec présence ou non d'IgG anti-CHIKV dans le sérum ou le LCR, avec au moins deux sérologies positives à 10 jours d'intervalle ».

33 enfants avaient une IMF à CHIKV prouvée selon la définition de la DRASS lors de l'épidémie de 2005-2006. Ces enfants ont fait l'objet d'un suivi tant sur le plan clinique ou développemental que sérologique dans la cohorte CHIMERE ³⁶, précédemment citée.

Nous avons cherché à revoir ces 33 enfants entre 2015 et 2016, soit la majorité des enfants dans leur 10^{ème} année de vie. Sur les 33 enfants qui avaient été inclus dans la cohorte CHIMERE, il y a 3 enfants perdus de vue à ce jour. Neuf enfants n'ont pas pu être examinés pour indisponibilité des patients aux dates d'examens proposés, mais un lien téléphonique a été fait avec ces patients.

a) Critères d'inclusion

- Mère identifiée dans la cohorte CHIMERE ou le registre périnatal des maternités du Sud Réunion
- Enfant né entre mars 2005 et juillet 2006
- Exposé : enfant infecté par le virus *chikungunya* au moment de l'accouchement

b) Critères de non-inclusion

- Enfant né avant mars 2005 ou après août 2006
- Mère non identifiée dans la cohorte CHIMERE ou le registre périnatal de la maternité Sud Réunion
- Prématurité < 33 SA
- Alcoolisation prénatale authentifiée par un syndrome d'alcoolisation fœtale
- Psychose infantile et troubles du spectre autistique
- Déficience intellectuelle ou épilepsie secondaire d'origine autre que l'infection à CHIKV (causées par les ACSOS ou toute autre cause d'agression cérébrale d'origine inflammatoire, métabolique ou infectieuse)

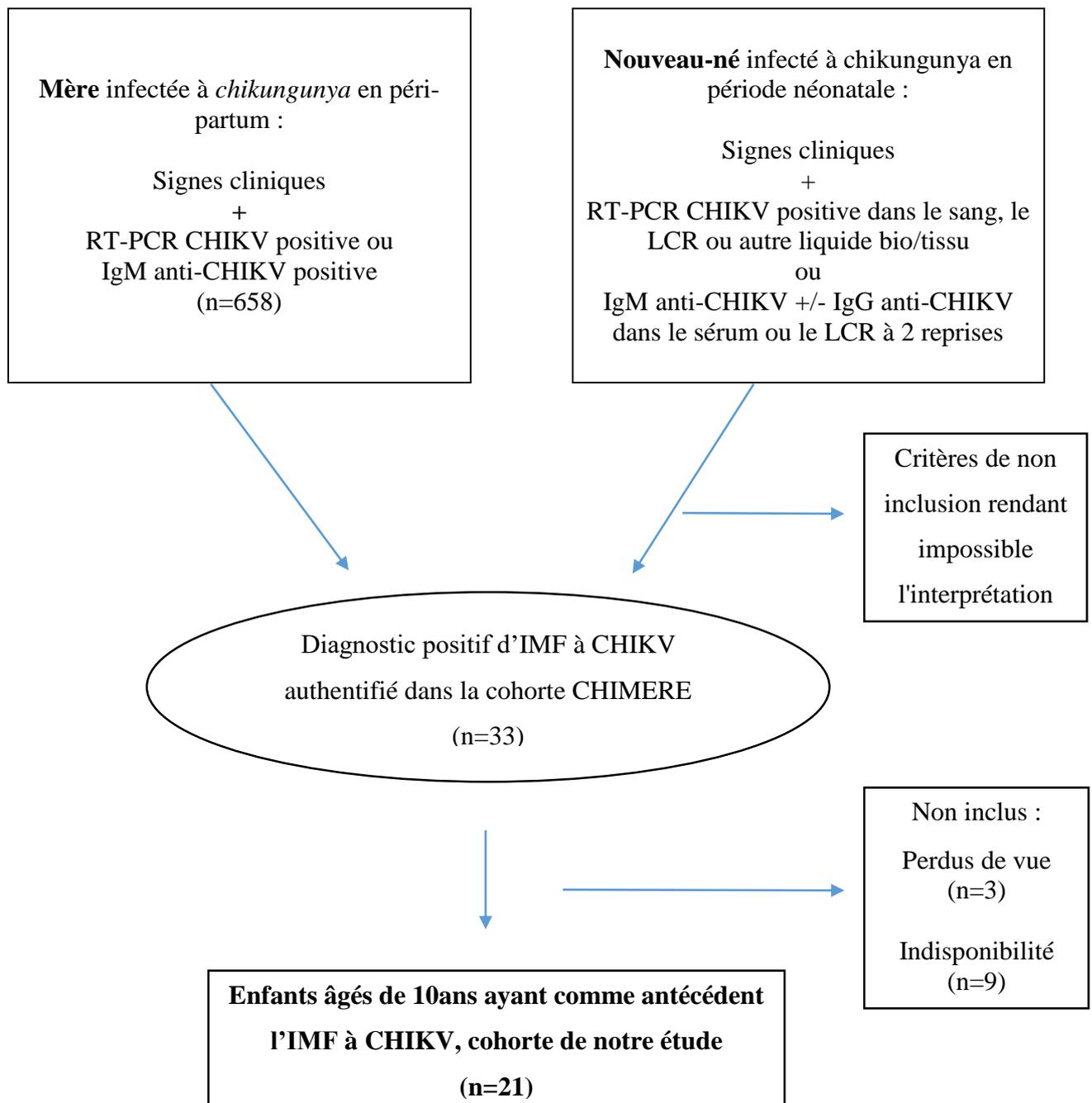


Figure 8 : Diagramme d'inclusion

L'accord parental des enfants examinés dans cette étude a été systématiquement recueilli. Aucune famille n'a refusé la participation à notre étude.

1.5. Méthodes d'analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane et en étendue interquartile (IQ), les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage.

La recherche de relations entre les différentes variables a été effectuée grâce à un test non paramétrique pour les variables quantitatives.

Nous avons comparé les moyennes de notre échantillon à la moyenne d'une population P de référence (du test EDA). Les tests utilisés sont des tests de Student, car dans la population de référence, les performances aux échelles psychométriques se distribuent selon une loi de Gauss de distribution normale. Le logiciel utilisé a été Stata 14.2 (StataCorp, College Station; Texas, USA).

2. Résultats

2.1. Caractéristiques de la population étudiée, en période néonatale

Entre le 1er juin 2005 et le 31 août 2006, ont été recensés : 31 interruptions médicales de grossesse, 55 morts fœtales in utero. Parmi les femmes accouchées, 658 ont présenté une infection à CHIKV durant la grossesse. Aucune fœtopathie ni embryopathie n'ont été mises en évidence. 33 nouveau-nés ont été infectés par transmission materno-fœtale et inclus dans la cohorte CHIMERE. Nous avons revu **21 enfants** de la cohorte CHIMERE, exposés au *chikungunya* en période néonatale, 12 garçons et 9 filles (ratio H/F= 1.3).

Comme décrit dans la littérature, les symptômes chez les nouveau-nés étaient absents à la naissance et apparaissaient en moyenne au 4^{ème} jour de vie dans notre cohorte. La durée d'hospitalisation moyenne en période néonatale était de 10,3 jours avec un maximum à 33 jours d'hospitalisation chez un des enfants avec tableau neurologique très sévère (figure 1). Ils associaient une hyperthermie ≥ 38 °C dans 81% des cas, un syndrome algique avec prostration dans 96% des cas et des difficultés de succion dans 90% des cas. Deux enfants étaient totalement asymptomatiques, la recherche du *chikungunya* ayant été faite de manière systématique de par les résultats positifs chez leur mère. La présence d'œdèmes des mains et des pieds et/ou d'exanthèmes cutanés maculo-papuleux étaient fréquents (62%) et pathognomonique de l'infection au virus du *chikungunya*. La CRP moyenne de notre population était à 32,9 mg/l avec une médiane à 18,5 mg/l [15.5-52.7] correspondant aux données de la

littérature [15 ; 58]. Une thrombopénie était présente dans 89% des cas, avec une moyenne à 113 G/L et une médiane à 54 G/L [32-90].

Un tableau neurologique plus sévère avec des convulsions était présent chez 19% des enfants de notre cohorte, témoignant du neurotropisme de ce virus ²⁹. La prostration, les difficultés de succion et chez certains enfants les convulsions, signaient une atteinte cérébrale clinique et des IRM cérébrales pathologiques avaient été observées chez 8 nouveau-nés.

Le CHIKV a été mis en évidence dans le LCR chez 6 enfants sur 7 qui avaient fait l'objet d'une recherche du virus par PCR, y compris chez des enfants ne présentant pas de forme neurologique sévère. 14 enfants n'avaient pas eu de ponction lombaire. L'atteinte des autres organes était moins significative avec une cytolyse hépatique transitoire prédominant sur les ASAT (en moyenne supérieure à 3 fois la norme), et une élévation des enzymes cardiaques chez deux enfants, sans séquelles à distance (**tableaux 1 et 2**).

2.2. Caractéristiques actuelles de la population étudiée

Au mois de septembre 2015 nous avons revu en consultation **21 enfants** sur les sites nord et sud de la Réunion. **L'âge médian** des enfants était de **9 ans et 9 mois** [9,7-10].

Sur le plan clinique, le périmètre crânien médian était de 52cm [50-53] soit au 10^{ème} percentile par rapport aux courbes de référence de la population générale. La médiane du périmètre crânien des 4 enfants présentant une encéphalopathie sévère était à 50cm [50-53] soit inférieure au 3^{ème} percentile par rapport à la population générale.

52% des enfants avaient des troubles visuels avec essentiellement un strabisme, un enfant avait une cécité complète. Il n'a pas été retrouvé dans notre cohorte de trouble de l'audition, malgré que ce fut déjà décrit dans la littérature ^{108,109}. Certains enfants avaient des arthralgies fluctuantes d'allure mécanique. Nous avons observé des troubles des phanères, en particulier de l'onychogénèse chez 25% des enfants.

4 enfants sur 21 (19 %) ont une **encéphalopathie sévère** avec retard psychomoteur et scolarisation en centre adapté au handicap. La majorité des enfants étaient en classe de CM1 (52%). Un seul enfant était en CE2 à cause d'un double redoublement. 5 enfants ont déjà eu un redoublement (31%). 62% des enfants bénéficiaient ou avaient bénéficié d'un suivi chez l'orthophoniste et 33% d'un suivi de psychomotricité pour prise en charge de retard de langage ou de développement psychomoteur. Nous avons classé les professions des parents en catégories socio-professionnelles* (0 = sans profession ; 1 = agriculteurs, exploitants, artisans, commerçants, ouvriers; 2 = employés ; 3 = cadre et professions supérieures) pour limiter les

biais socio-environnemental dans l'analyse des résultats notamment sur les apprentissages (**tableau 3**).

2.3. Résultats des tests EDA

4 enfants de la cohorte présentaient une infirmité motrice d'origine cérébrale sévère, pour lesquels les tests EDA étaient non réalisables. Les autres enfants ont été répartis en fonction de leur niveau scolaire CE2 (n=1) ; CM1 (n=11) et CM2 (n=4), un enfant était scolarisé en IME mais capable de passer les tests. Deux enfants ont voulu arrêter les tests prématurément et n'ont pas fait la troisième partie des tests évaluant les apprentissages.

Il existe une **différence significative** sur les résultats **entre les enfants atteints du *chikungunya* en période néonatale et les enfants du groupe contrôle**. Sur toutes les analyses des fonctions verbales et non verbales, sans exception, les enfants de la cohorte sont en dessous de la moyenne et en dessous du -1 DS par rapport à leur âge et niveau scolaire. La différence est significative avec **p < 0,0001** pour toutes les fonctions non-verbales et sur 3 épreuves des fonctions verbales (**tableau 4, Figure 2**).

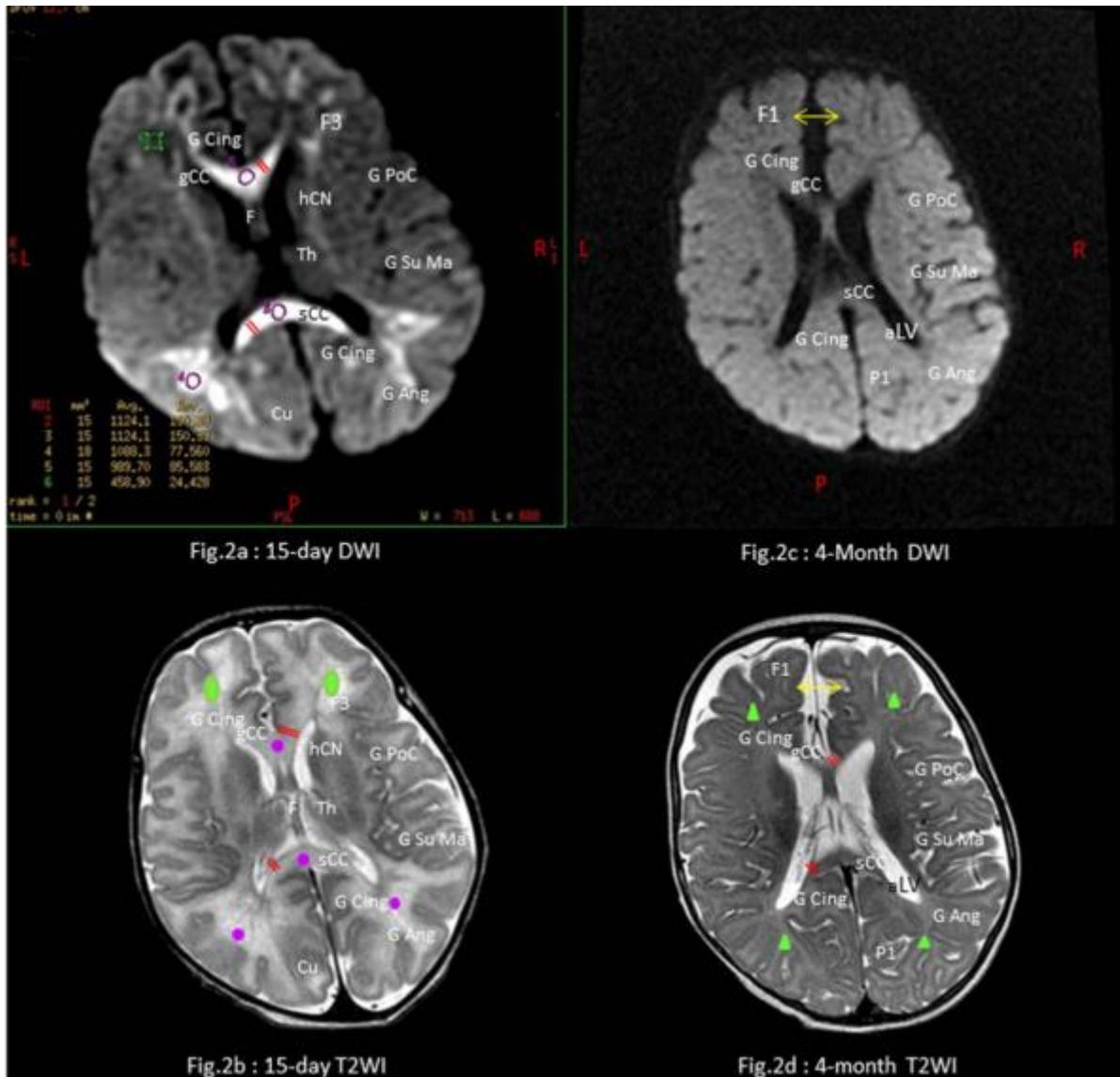
L'analyse de ces résultats suggère que les aires cérébrales touchées sont les aires de la coordination, du mouvement et du langage.

Les résultats ont été significativement inférieurs dans la cohorte *chikungunya* sur l'épreuve du raisonnement visuo-spatial, **p < 0,0001 (figure 3)**, mettant en évidence une altération des compétences de raisonnement perceptif et conceptuel des enfants atteints de *chikungunya* en comparaison avec des enfants du même âge sans pathologie connue. Les résultats sur les apprentissages sont meilleurs que sur les fonctions verbales et non verbales, avec la majorité de la cohorte se situant au-dessus des -1DS par rapport à la population générale testée. Les épreuves de lecture n'ont pas montré de différence significative entre les 2 groupes (p=0,3109).

2.4. Corrélations clinico-radiologiques

Les données radiologiques par IRM que nous avons récupérées de la cohorte CHIMERE³⁶ sont concordantes avec les résultats cliniques de cette étude, même si les imageries et la clinique sont décalées dans le temps. En effet, 13 enfants de la cohorte CHIMERE avaient eu une IRM précoce dont 5 étaient normales et 8 pathologiques (**tableau 1**). Les IRM pathologiques avaient été contrôlées à l'âge de 2ans. 4 de ces enfants présentaient une infirmité motrice d'origine cérébrale sévère, avec des IRM montrant une progression des lésions de la substance blanche supra-tentorielle avec un hypo-métabolisme de la substance blanche frontale où se situent les

aires cérébrales qui contrôlent la coordination et le langage (aire de Broca) ^{29,36,108}. Il semble donc exister un lien entre les anomalies radiologiques et les résultats de nos tests cliniques, en faveur d'une atteinte de la région cérébrale frontale principalement.



IRM d'un enfant présentant une encéphalopathie néonatale CHIKV avec un retard de développement global et une microcéphalie. A gauche : IRM coupes axiales via le foramen inter-ventriculaire au jour 15. Imagerie en diffusion (DWI) (Fig. 2 a) et imagerie pondérée T2 (T2WI) (Fig. 2 b). A droite : IRM en coupes axiales par le corps du troisième ventricule à 4 mois. Imagerie en diffusion (DWI) (Fig. 2C) et l'imagerie pondérée T2 (Fig. 2d).

Anomalies retrouvées : zones d'œdème cytotoxique (cercles violets) avec signaux de diffusion diminué. Apparence normale de la matière blanche à J15 (cercles verts) évoluant vers une démyélinisation diffuse avec atrophie de la substance blanche (vert triangles verts) à 4mois. Amincissement des corps calleux (doubles lignes rouges). A 4mois : dilatation passive des espaces inter-hémisphériques (doubles flèches jaunes). doi:10.1371/journal.pntd.0002996.g002 ³⁶

DISCUSSION

Nous avons montré dans cette étude que les conséquences d'une épidémie au virus du *chikungunya* peuvent être plus sévères que l'on aurait pu l'imaginer. En l'occurrence, les conséquences d'une infection néonatale au *chikungunya* sont essentiellement neurologiques. Dans notre cohorte, 19% des enfants présentent une infirmité motrice d'origine cérébrale avec retard psychomoteur sévère à l'âge de 10ans. Il avait été montré dans la cohorte CHIMERE que l'infection néonatale à *chikungunya* était un facteur prédictif de déficience neuro-développementale à l'âge de 2 ans, indépendamment des biais relatifs à la période néonatale ou à l'environnement socio-environnemental dans lequel l'enfant évolue (RR 2.79, 95% CI 1.45–5.34)³⁶. Il n'avait jamais été fait d'étude avec 10 ans de recul sur ce mécanisme d'infection par transmission materno-fœtale. A cet âge, l'examen des fonctions cérébrales est plus fin, nous permettant de localiser précisément les zones cérébrales déficientes et de mettre en évidence une corrélation clinico-radiologique en IRM. Notre étude a montré que l'atteinte cérébrale touche principalement les **fonctions verbales et non verbales** avec notamment des troubles de la coordination, du langage et du raisonnement perceptif et conceptuel de l'enfant, zones associées au lobe frontal.

Corrélations clinico-radiologiques

En reprenant les aires fonctionnelles cérébrales, nous savons que chaque hémisphère possède 4 lobes externes : le lobe frontal, un lobe temporal, un lobe occipital, et un lobe pariétal et deux lobes cachés dans les replis corticaux : le lobe limbique et le lobe insulaire. Les fonctions du cerveau sont réparties entre ces lobes. Chaque lobe peut remplir plusieurs fonctions et communiquent ensemble^{110,111}. Une atteinte de l'une des zones entraîne un dérèglement dans la fonction qui y est associée. Le lobe frontal, va avoir pour fonction la cognition et la motricité tandis que les lobes temporal, occipital et pariétal vont avoir d'autres fonctions. Le lobe temporal gère les fonctions auditives et olfactives, le lobe pariétal les fonctions gustatives et tactiles et le lobe occipital les fonctions visuelles (**figure 4**).

En précisant les fonctions du lobe frontal (**figure 5**), celui-ci va gérer les aires de motricité volontaire, la mémoire de travail, la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, le langage (expression) : aire de Broca (**figure 6**) et l'écriture⁸⁹.

Dans notre cohorte, nous voyons que les atteintes cérébrales sont très variables d'un enfant à l'autre allant de tableaux neurologiques extrêmement graves, à l'enfant sans presque aucune séquelle.

La complexité et la malléabilité potentielle du développement cérébral en post-natal et notamment dans la maturation de la substance blanche connues depuis longtemps pour être malléable de 6 à 18 mois, ainsi que la grande variabilité inter-individuelle ne nous permettent pas encore de prédire l'évolution clinique d'un enfant atteint d'un virus à fort neurotropisme ^{112,113,114}.

Il y a des études à grande échelle en cours dans plusieurs pays actuellement, qui tentent de combiner les données de plusieurs sites afin d'obtenir des données structurales cérébrales à très haute résolution dans les populations pédiatriques. Ces dernières années ont vu le développement de méthodes d'IRM-acquisition telles que l'imagerie de diffusion et la spectroscopie de résonance magnétique capables d'augmenter les données structurales avec informations sur les microstructures et aspects physiologiques du développement du cerveau, encore en plein développement dans le milieu de la recherche ¹¹⁵.

Autres arboviroses et infections materno-foetales

Le *chikungunya* est une arbovirose tropicale en pleine expansion dont l'aire de distribution géographique n'a cessé de croître du fait de la diffusion du vecteur hégémonique *Aedes albopictus*, en rapport avec le réchauffement climatique, la mondialisation et la globalisation des transports ¹¹⁶.

Notre étude renforce la vigilance que nous devons avoir face à ces épidémies de virus avec un fort neurotropisme. Plus récemment, l'épidémie au virus *zika* appartenant à la même famille d'arbovirus que la dengue (famille des *flaviviridae*) a montré aussi la survenue de lourdes séquelles neurologiques chez le nouveau-né avec notamment des microcéphalies comme décrit précédemment ^{50,117}. Depuis l'épidémie du *chikungunya* à la Réunion en 2005 et l'épidémie du virus *zika* en Polynésie Française entre 2013 et 2014 et au Brésil en 2015, l'Institut de Veille Sanitaire (maintenant Santé Publique France) coordonne une surveillance renforcée dans les départements métropolitains colonisés par les moustiques vecteurs d'arboviroses, incluant une surveillance pour les virus du *chikungunya*, de la *dengue* et du *zika* depuis 2016 ¹¹⁸.

Une épidémie de dengue est actuellement en cours sur l'île de la Réunion. D'après les données de l'institut de veille sanitaire au 8 janvier 2019, 6763 cas de dengue ont été biologiquement confirmés ou probables (dont 11 importés) depuis début janvier 2018. Pour le moment, seul le sérotype 2 a été mis en évidence sur 944 sérotypages réalisés parmi les cas autochtones. La dengue est la première arbovirose au plan mondial, par le nombre de sujets exposés et de malades, ainsi que par son extension géographique ³⁷. Le préfet de La Réunion a déclenché depuis le 10 juillet 2018, le niveau 4 du dispositif ORSEC (Organisation de la Réponse de

Sécurité Civile), le dernier niveau avant l'« *épidémie de masse* ». Celui-ci implique un renforcement de la mobilisation et de la prévention contre le moustique vecteur de la maladie. Les actions de communication et d'information auprès des médecins, des laboratoires et du public sont actuellement renforcées. Nous avons vu que les conséquences d'une transmission materno-fœtale du virus de la dengue peut avoir des conséquences extrêmement graves sur le nouveau-né de même que le virus du chikungunya, il convient donc d'être particulièrement vigilant actuellement à l'île de la Réunion ¹¹⁹.

Lutte anti-vectorielles collectives et individuelles

Pour mémoire, c'est grâce à des mesures de lutte anti-vectorielles intenses que le paludisme a pu être éradiqué totalement sur l'île de la Réunion depuis 1979 avec un état actuel « d'anophélisme sans paludisme » ¹²⁰. La méthode de lutte reposait essentiellement sur des insecticides chimiques, larvicides organo-phosphorés (tels que le Téméphos). Les méthodes de lutte anti-vectorielles sont aujourd'hui soumises à contraintes concernant les produits « biocides » afin d'éviter les effets collatéraux. Ces effets, dits non intentionnels sur la santé humaine et animale relèvent du domaine de la toxicologie de l'éco-toxicologie concernant les différents compartiments de l'environnement (eau, sol, air, faune, flore). Avec l'avènement de la directive européenne 98/8/CE, dite « directive biocides », et en préalable à l'octroi d'autorisations de mise sur le marché, l'évaluation des effets non intentionnels est désormais obligatoire pour toute substance active biocide ¹²¹.

Il n'est pas simple actuellement en France de mettre en place des mesures de lutte anti-vectorielle face à une population parfois réfractaire aux potentiels effets toxiques environnementaux ou encore à l'échelle individuelle par la méfiance autour des vaccins. Ces difficultés interfèrent avec le champ politique écologique et médiatique, qui ne concourent pas toujours à la sérénité et à l'efficacité des actions entreprises.

Etat actuel de la recherche et avancées en France

La riposte de l'Institut Pasteur face au *chikungunya*, dès le début de l'épidémie en 2005, illustre les capacités de mobilisation et la réactivité des chercheurs. L'Institut Pasteur à Paris a lancé un vaste programme de recherches sur le virus *chikungunya* qui a impliqué une douzaine d'équipes. En un temps record, des tests de diagnostic ont notamment été mis au point, l'histoire évolutive du virus retracée, les génomes de plusieurs souches virales séquencés, et l'origine de l'épidémie identifiée. Les scientifiques ont aussi mis au point un modèle animal de la maladie, élaboré un candidat-vaccin et identifié des cellules humaines cibles du virus et des gènes

capables de contrôler l'infection. D'autres études ont également permis l'identification des facteurs de virulence du virus, et de comprendre l'aptitude du moustique *Aedes albopictus* à transmettre le virus. Aujourd'hui, une dizaine d'équipes se consacrent toujours à l'étude de la maladie. L'unité Interactions Moléculaires *Flavivirus*-Hôtes, étudie plus particulièrement les mécanismes d'évasion du CHIKV aux mécanismes de défense anti-virale de la cellule hôte. Elle est impliquée dans le projet « KerARBO », un programme financé en 2012 par l'Agence Nationale pour la Recherche, coordonnée à Montpellier. Celui-ci vise à comprendre les mécanismes de réplication du virus *chikungunya* au site même d'inoculation du virus par le moustique, c'est à dire au niveau de la peau, et de concevoir des stratégies de lutte anti-virale innovantes. L'unité a développé par ailleurs, en collaboration avec la « cellule d'intervention biologique d'urgence » à l'Institut Pasteur, une plate-forme technologique novatrice qui permet les études de prévalence du *chikungunya* parmi les populations des régions endémiques, procédé qui a été breveté. Des études sur un candidat vaccins sont encore en cours en France et aux EU.

Anna-Bella Failloux et son unité Arbovirus et insectes vecteurs étudient l'aptitude des moustiques à transmettre la maladie du *chikungunya* à l'homme. Depuis le début de l'épidémie de 2005, l'équipe a obtenu des résultats qui permettent de mieux comprendre l'ampleur de la flambée. Ce groupe a également démontré que le moustique tigre pouvait être infecté en même temps par le virus du *chikungunya* et celui de la dengue et transmettre ces deux virus simultanément lors d'une piqûre.

Récemment, plusieurs équipes de l'Institut Pasteur, coordonnées par Antoine Gessain, se sont associées au sein du programme Transversal de Recherche « DEVA ». Ce dernier a permis de développer sur le campus de l'Institut Pasteur à Paris un outil de diagnostic moléculaire pour les virus *chikungunya*, de la *dengue* et du *West Nile*. Il s'agit d'une puce à ADN qui permet d'effectuer le diagnostic de l'infection virale aiguë à partir d'un liquide biologique comme le sang ou le sérum. Cette puce est aussi capable de caractériser le génome du ou des virus présent(s) dans l'échantillon biologique infecté.

Limites de l'étude et retombées attendues

Au-delà des données épidémiologiques, notre étude a permis de dépister certains enfants présentant des difficultés scolaires et parfois des troubles du langage non diagnostiqués et non suivis. Nous avons pu par le biais de notre consultation faire un lien avec leurs médecins traitant ou les PMI (Protection Maternelle et Infantile) et les neuro-pédiatres pour mettre en place un

suivi spécialisé avec prise en charge globale. Chaque famille a reçu un compte rendu de notre consultation avec si besoin, une proposition de suivi spécialisé pour leur enfant.

Notre étude n'est pas constituée d'une population contrôlée comme il est de rigueur dans une recherche scientifique. Enfin, notre étude de cohorte est incomplète du fait des 9 enfants que nous n'avons pas pu voir sur un plan organisationnel mais qu'il conviendra de convoquer dans une étude plus poussée. Par ailleurs le test EDA est un test de dépistage tout à fait adaptée pour notre étude, mais pour une évaluation neurocognitive plus précise de l'enfant, il conviendrait de faire appel à des professionnels. Au cours d'une évaluation de l'enfant par une neuropsychologue, les enfants pourraient passer des tests nous permettant d'obtenir un score tel que le Quotient intellectuel (QI) de l'échelle WISC-4 (Wechsler Intelligence Scale for Children 4th version), outil le plus utilisé dans le monde pour mesurer l'efficacité intellectuelle des enfants âgés de 6 à 16 ans.

Grâce à cette étude préliminaire, nous avons soumis un projet de recherche appelé « CHIK13+ » par appel d'offre interne en 2018 pour revoir ces enfants à l'âge de 13ans afin de réaliser une étude de meilleure puissance. Avec la confirmation et la caractérisation des conséquences graves d'une infection à CHIKV par transmission verticale materno-fœtale, cette étude permettra d'avoir des implications pratiques concrètes dans la prévention et la surveillance des épidémies d'arboviroses dans les pays où a déjà sévi le *chikungunya* (avec un risque de réémergence dans départements français d'outremer dont la Réunion, siège de réémergences en 2009 et 2010). Elle permettra également d'attirer la vigilance sur les patients rentrant de voyage en zone endémique, et celle de tous les acteurs de santé publique travaillant dans les nouvelles zones candidates à une transmission autochtone notamment en France métropolitaine, faisant actuellement l'objet d'une surveillance renforcée par Santé Publique France.

Trois types de mesures sont souhaitables :

Mise en place de mesures de prévention primaire à l'échelle individuelle et collective afin de diminuer l'incidence de la maladie : par l'éducation et l'information auprès de la population générale et du corps médical pour promouvoir des mesures de protection anti-vectorielles et des campagnes d'information du risque chez les femmes enceintes en cas d'épidémie. Par ailleurs, la mise en place d'épandages précautionneux d'insecticides et une élimination des gîtes larvaires potentiels par mobilisation communautaire, particulièrement autour des habitations est nécessaire.

Mise en place de mesures de prévention secondaire : surveillance renforcée par les néonatalogues d'enfants CHIK+ pour renforcer la neuroprotection chez ces enfants par le

contrôle des ACSOS afin de diminuer les co-morbidités notamment neurologiques, qui pourraient être associées aux soins.

Enfin la mise en place de mesures de prévention tertiaire : diminution des incapacités fonctionnelles et de l'invalidité des enfants atteints, par une prise en charge adaptée précoce fondée sur une amélioration du suivi pédiatrique et une meilleure rééducation psychomotrice, neurosensorielle et neurocognitive favorisant l'insertion scolaire, professionnelle et sociale.

Ces trois mesures de prévention auront un impact direct pour les patients, et la santé publique.

Le projet CHIK13+ est un projet collaboratif pluridisciplinaire à haut potentiel de valorisation scientifique. En effet, l'étude à long terme du neuro-développement d'enfants affectés par une arbovirose congénitale au travers d'un suivi longitudinal à plus de dix ans d'une épidémie sans précédent est unique en son genre. La publication qui découlera de cette étude pilote devrait continuer d'inscrire la recherche académique réunionnaise dans la recherche internationale sur cette thématique.

CONCLUSION

Nous avons montré dans cette étude l'impact que peut avoir une épidémie d'arbovirose tel que le *chikungunya* dans des cohortes de patients fragiles notamment les nouveau-nés. L'infection materno-foetale au virus du *chikungunya* a des conséquences majeures sur les fonctions neurocognitives de l'enfant malgré une grande plasticité cérébrale.

Les obstétriciens, les néonatalogues et les neuro-pédiatres doivent être en première ligne pour la prévention et la surveillance de ces épidémies d'arboviroses.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux :

Variables qualitatives	(n)	(%)
SEXE		
Masculin	12	57%
Féminin	9	43%
CLINIQUE		
Fièvre	17	81%
Algies/prostration	20	96%
Difficultés d'alimentation	19	90%
Convulsions	4	19%
Erup. cutanée	13	62%
Œdèmes	12	57%
Syndrome hémorragique	4	19%
DIAGNOSTIC POSITIF DE CHIKV		
PCR sang positive (/18)	11	61%
PCR LCR positive (/7)	6	86%
Sérologie sanguine positive (/21)	21	100%
Sérologie LCR (/5)	2	40%
IMAGERIES CEREBRALES		
	Normale	Patho
ETF (n=11)	6	5
IRM (n=13)	5	8

Tableau 1 : Caractéristiques néonatales (variables qualitatives)

Variables quantitatives	Moyenne	Médiane	IQ	Références
MENSURATIONS				
Poids (g)	2770	2770	[2330-3170]	3 ^e p.
PC	33,3	33,5	[32,5-34]	9,7 ^e p.
APGAR	10	10	[8-10]	
Délais app. symptômes (J)	4	4	[3-5]	
BIOLOGIE				
Lymphocytes (G/L)	7,71	6,5	[5-10]	5 à 8
Plaquettes (G/L)	113	54	[32-90]	200 à 350
CRP (mg/L)	32,9	18,5	[15,5-52,7]	<5
Calcémie (mmol/L)	1,8	1,8	[1,73-2]	1,75 à 2,75
ASAT (U/L)	150	109	[99-192]	1 à 40
ALAT (U/L)	33,7	25	[17,5-38,5]	15 à 60

Tableau 2 : Caractéristiques néonatales (variables quantitatives)

Variables qualitatives	(n)	(%)		
SEXE				
Masculin	12	57%		
Féminin	9	43%		
DEFICITS SENSORIELS				
Troubles auditifs	0	0%		
Troubles visuels	11	52%		
Anomalie des phanères	5	24%		
Arthralgies	5	24%		
SCOLARITE				
CE2	1	5%		
CM1	11	52%		
CM2	4	19%		
Classes spécialisées (IME, IMP, SESSAD)	5	24%		
REDOUBLEMENT				
Enfants de la cohorte	5	31%		
Fratrerie	3	14%		
PROFESSION DES PARENTS*				
Catégorie 0	11	27%		
Catégorie 1	20	49%		
Catégorie 2	5	12%		
Catégorie 3	5	12%		
PRISE EN CHARGE GLOBALE				
Orthophonie	13	62%		
Psychomotricité	7	33%		
Variables quantitatives	Moyenne	Médiane	IQ	Références
AGE (années)	9,9	9,9	[9,7-10]	
MENSURATIONS				
Poids	37	35,6	[30-42]	90è p.
Taille	142	138	[136-145]	50è p.
PC	52	52	[50-53]	10è p.

Tableau 3 : Caractéristiques générales de la population d'étude, Ile de la Réunion.

Performances dans les sous échelles de l'EDA (échelle d'Evaluation Des fonctions cognitives et d'Apprentissage de l'enfant) des enfants infectés à la naissance par le virus <i>chikungunya</i> comparées à celles d'un groupe de référence (population de développement de l'EDA)							
Score	Groupe <i>chikungunya</i> (n=21)			Groupe de référence (n=626)			Valeur de p *
	Moyenne	DS	IC 95%	Moyenne	DS	IC 95%	
Fonctions verbales (19 sujets vs 626 sujets)							
Phonologie	16,9	5,5	14,2 - 19,6	19,8	0,6	19,7 - 19,8	< 0,0001
Evocation lexicale	48,1	11,1	42,7 - 53,5	54,1	3,3	53,8 - 54,4	< 0,0001
Compréhension lexicale	28,9	6,6	25,7 - 32,1	32,8	1,3	32,7 - 32,9	< 0,0001
Expression syntaxique	16,2	5,9	13,3 - 19,0	17,6	1,5	17,4 - 17,7	0,0008
Compréhension syntaxique	24,9	6,6	21,7 - 28,1	27,2	2,6	27,0 - 27,4	0,0004
Fonctions non verbales (18 sujets vs 626 sujets)							
Graphisme	4,4	2,1	3,3 - 5,4	7	1,8	6,8 - 7,1	< 0,0001
Attention sélective visuelle	18,9	5,7	15,2 - 20,9	23,4	4,7	23,0 - 23,8	< 0,0001
Planification	6,9	2,9	5,4 - 8,3	8,6	1,5	8,4 - 8,7	< 0,0001
Raisonnement visuo-spatial	7,9	3,3	6,2 - 9,5	24,9	2,5	24,7 - 25,1	< 0,0001
Apprentissages (15 sujets vs 626 sujets)							
Lecture	24,7	12,2	17,9 - 31,5	23,5	4,2	23,1 - 23,8	0,3109
Dictée	9,1	2,7	7,6 - 10,6	11	2,5	10,8 - 11,2	0,0038
Mathématiques	13,5	3,6	7,4 - 11,4	16,5	2,6	16,3 - 16,7	< 0,0001

*Test de Student. DS : Déviation standard. IC 95% : Intervalle de confiance à 95% autour de la moyenne

Tableau 4 : Résultats des tests EDA cohorte *Chikungunya* vs. sans antécédent

Figures

:

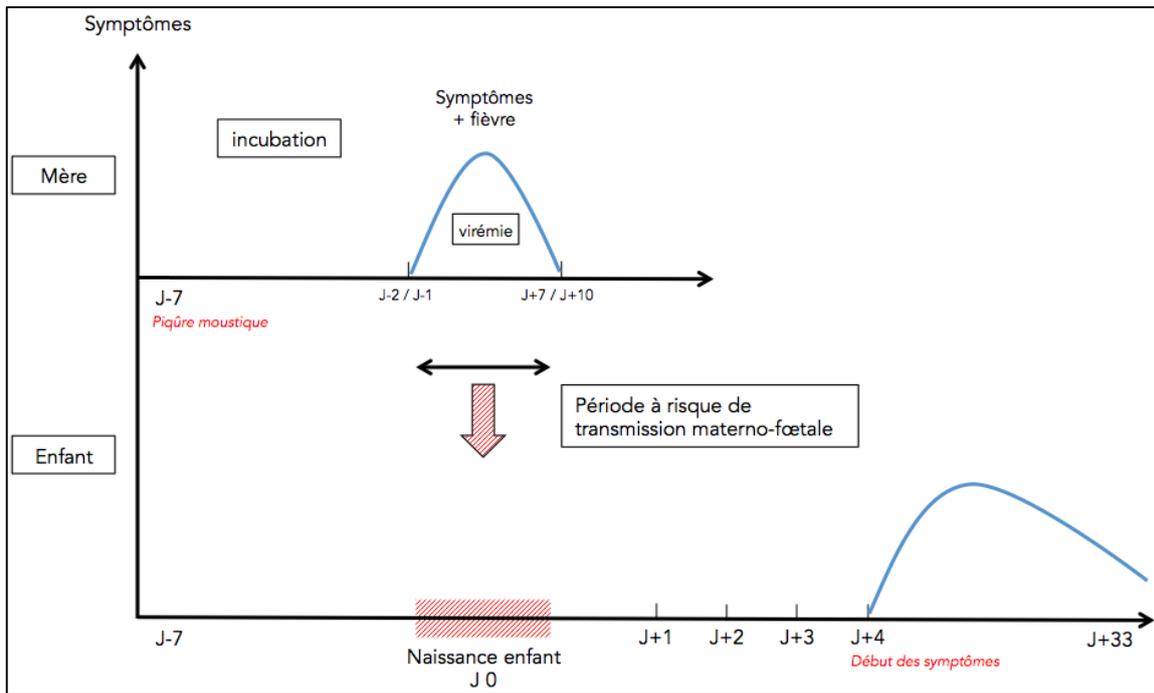


Figure 1 : Cinétique du virus et délais d'apparition des symptômes du CHIKV chez la mère et l'enfant

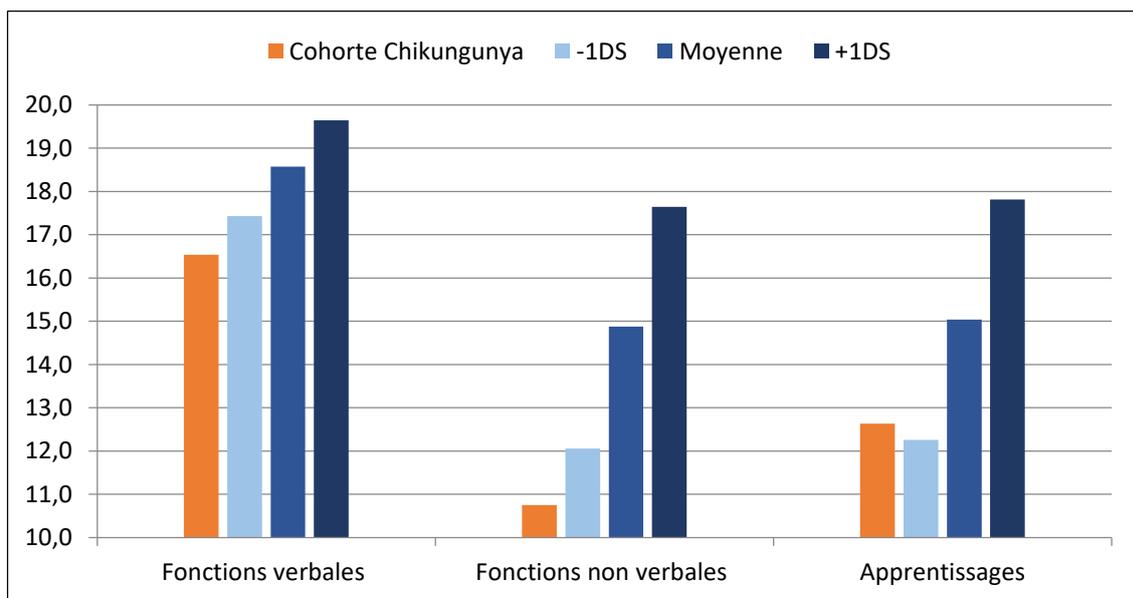


Figure 2 : Résultats des tests EDA cohorte Chikungunya vs. sans antécédent

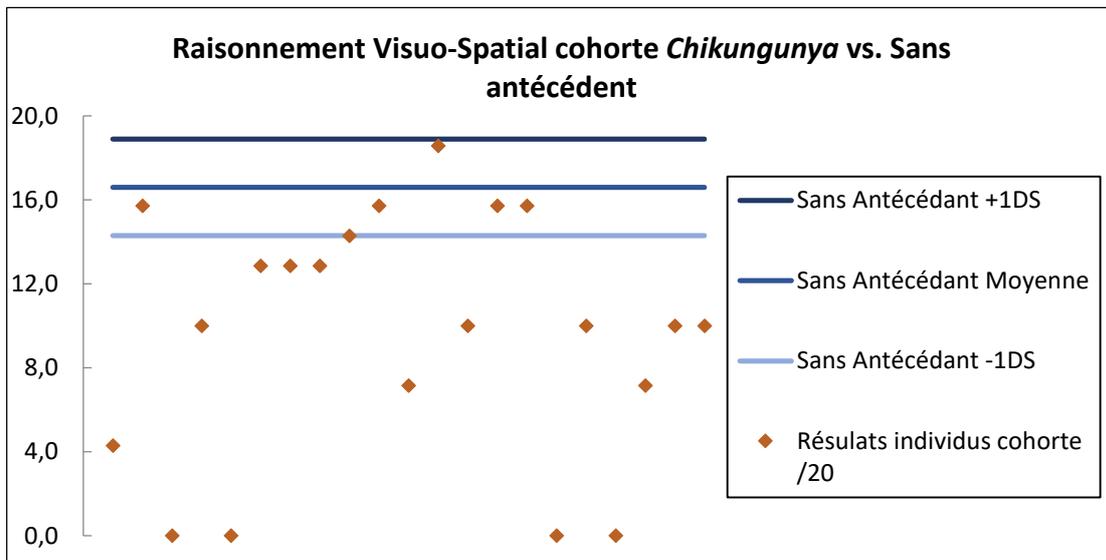


Figure 3 : Epreuve du raisonnement visuo-spacial cohorte *Chikungunya* vs. sans antécédent

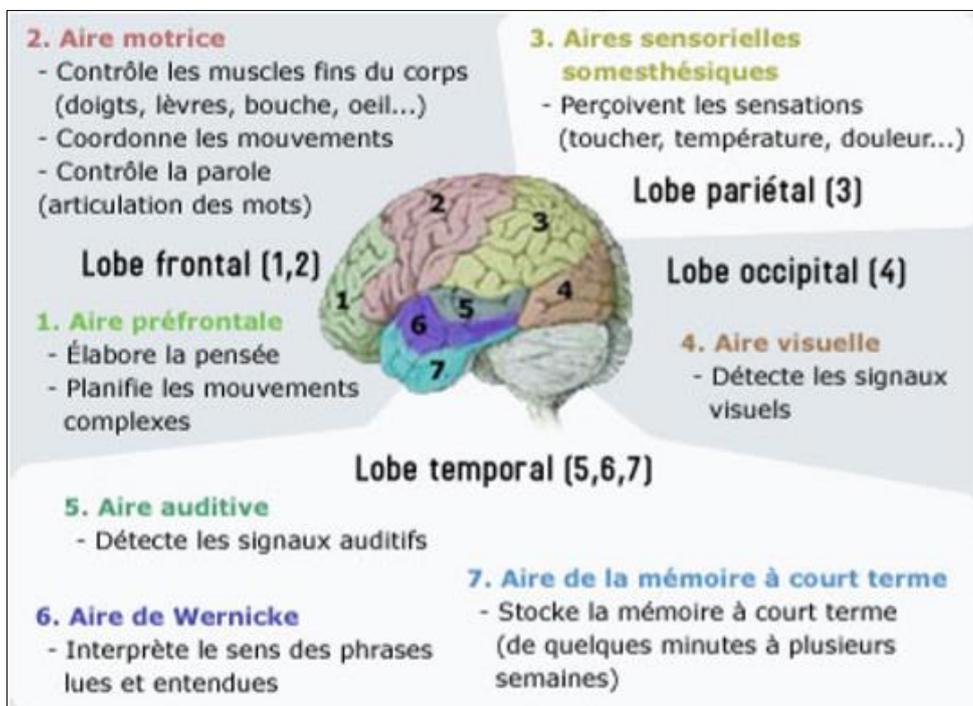


Figure 4 : schéma d'un cerveau humain divisé en lobes cérébraux et leurs fonctions

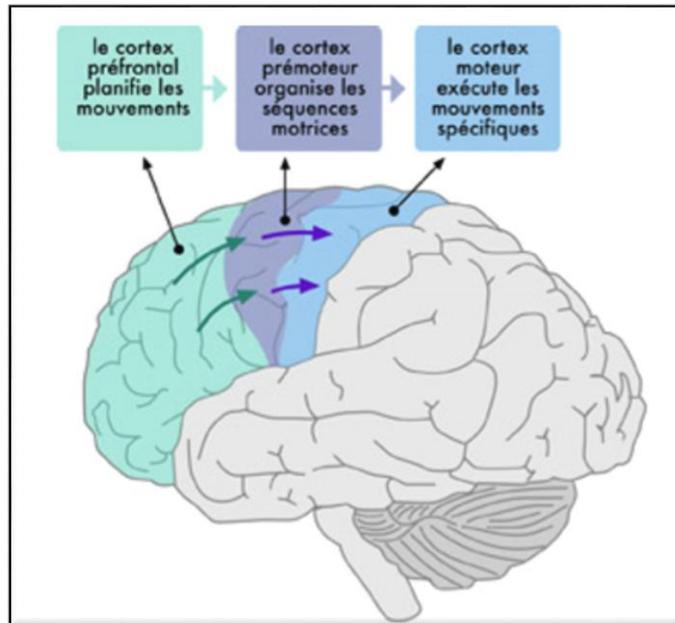


Figure 5 : Cortex frontal et ses fonctions

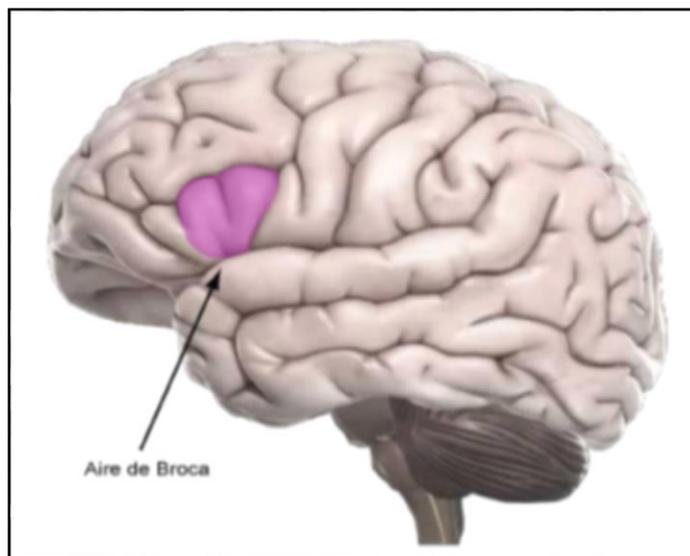


Figure 6 : Aire de Broca : aire du langage (expression)

ANNEXES

Annexe 1 : photographies d'enfant atteint du *chikungunya* (CHIKV)



Atteinte cutanée au CHIKV chez l'enfant : rash bulleux avec desquamation.



Erythème de jambe gauche chez un nouveau-né infecté au CHIKV.



Oedème du pied droit chez un nouveau-né infecté CHIKV.

*Atteinte cutanée au CHIKV chez l'enfant :
Lésions dyschromiques cutané du nez et des joues.*

(Photographies du service de néonatalogie, St Pierre, 2005-2006)



Annexe 2 : Détails des consignes des épreuves de fonctions verbales

Détails des consignes des épreuves de fonctions verbales

PHONOLOGIE : *je vais te dire des mots qui n'existent pas et toi tu vas répéter du mieux que tu peux (« fluvimo, crébospa, négrouton, stripadul, bratouplimo, charmoivéti »)*

EVOCATION LEXICALE: *je te montre une image, tu me dis ce que c'est.*

COMPREHENSION LEXICALE: *je vais te dire des mots et tu vas choisir la bonne image parmi les six proposées.*

EXPRESSION SYNTAXIQUE: *je vais te montrer des images et tu vas continuer la phrase que j'ai commencée (exemple : sur cette image l'enfant prend un crayon ; « là il les prend tous »)*

COMPREHENSION SYNTAXIQUE : *tu vois le tableau, il y a des ronds, des carrées, des grands, des petits, des rouges, des jaunes (en montrant à l'enfant les formes) je vais dire des phrases et tu vas faire ce que je demande (exemple : « au lieu du carré rouge, prend le rond vert »)*

Fonctions non verbales

PLANIFICATION : *trouver l'issue du labyrinthe sous chronomètre (2 minutes)*

GRAPHISME : *tu vois ce dessin, refais-le du mieux que tu peux*

ATTENTION SELECTIVE VISUELLE: *tu vois cette page il y a plein de chiffres, tu vas barrer les 3, rien que les 3, le plus vite possible (épreuve chronométré, 1 minute)*

RAISONNEMENT VISIO-SPATIAL: *c'est un puzzle dans lequel il manque une pièce. Laquelle de ces pièces va là ?*

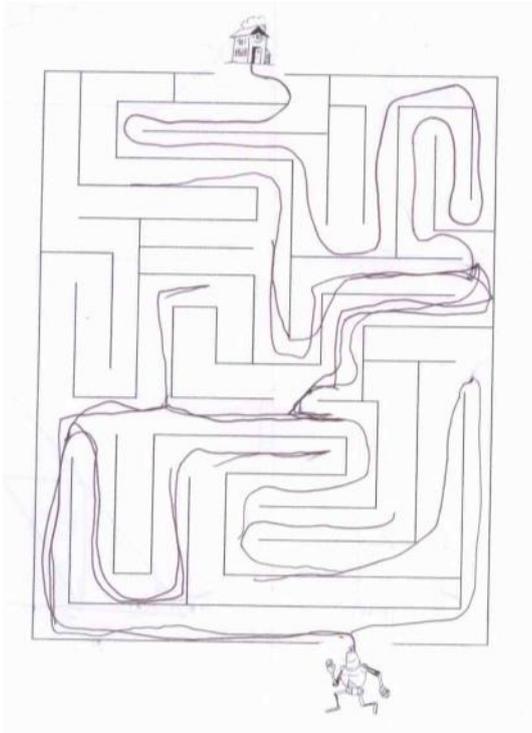
Apprentissages

LECTURE : *lecture d'un texte chronométré*

DICTEE : *dictée de logatomes (rille, splon, espran) puis phrase dictée « Les écoliers impatients et joyeux nourrissaient le projet d'aller en excursion sans tous leurs gentils professeurs »*

MATHEMATIQUES : *opérations, lecture et écriture de nombres, problèmes.*

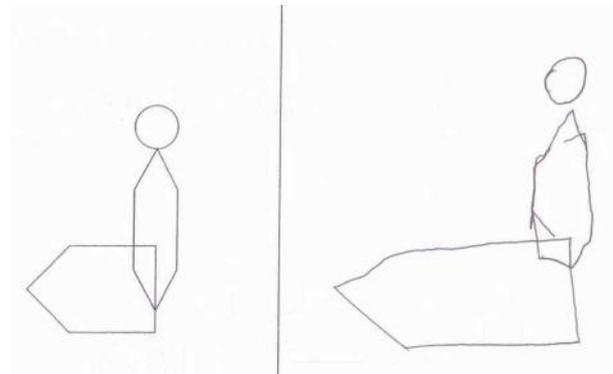
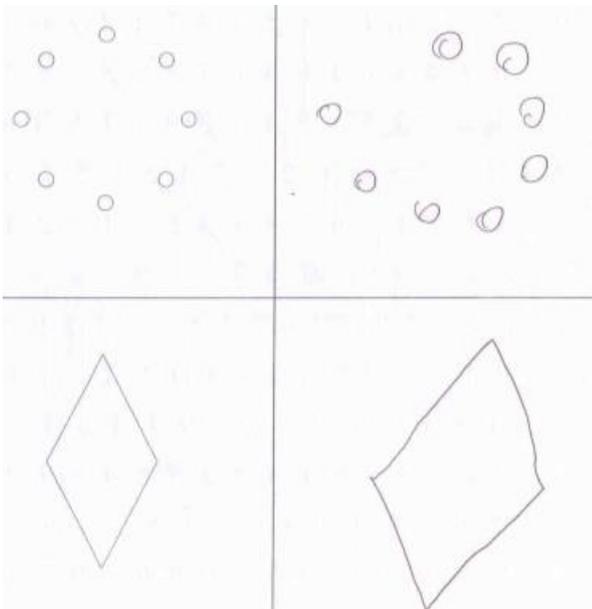
Annexe 3 : Exemple d'épreuves du test EDA par un enfant de la cohorte (anonyme)



Dictée
sie sompton sprend
Les écoliers àmpasien et joie
nourrissent le projet d'aller en
excursion sans tout leur gentils
professeurs

Dictée : « Les écoliers impatients et joyeux nourrissaient le projet d'aller en excursion sans tous leurs gentils professeurs. »

Epreuve de planification



Epreuve de graphisme à partir d'un modèle

BIBLIOGRAPHIE

1. Marion C. robinson. 1952:28-32. "An epidemic of virus disease in southern porvince, Tanganyika Territory" Communication of the Royal society of tripcal medicine and Hygiene. Vol. 49. No. 1. January, 1955.
2. Ross RW. the Newala Epidemic Iii. the Virus: Isolation, Pathogenic Properties and Relationship To the Epidemic. *The Newala Epidemic*. 1956:177-191. doi:10.1017/S0022172400044442.
3. Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. 2010;85:328-345. doi:10.1016/j.antiviral.2009.10.008.
4. Surveillance active des formes émergentes hospitalières de chikungunya La Réunion, avril 2005-mars 2006 Rapport de synthèse. 2006.
5. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis*. 2008;8(1):99. doi:10.1186/1471-2334-8-99.
6. Renault P, Solet J, Sissoko D, et al. A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Réunion Island ,. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(4):727-731. doi:77/4/727 [pii].
7. Ravi V. Re-emergence of chikungunya virus in India. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2006; 24: 83–84.
8. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*. 2007;370(9602):1840-1846. doi:10.1016/S0140-6736(07)61779-6.
9. Trentini F, Poletti P, Baldacchino F, et al. The containment of potential outbreaks triggered by imported Chikungunya cases in Italy: a cost utility epidemiological assessment of vector control measures. 2018;(January):1-9. doi:10.1038/s41598-018-27443-9.
10. Aubry P. Arboviroses tropicales, actualités 2016. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 15/12/2016. Généralités sur les arboviroses.
11. Article R. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. 2015. doi:10.1056/NEJMra1406035.
12. Forest B. Arboviroses tropicales, actualités 2018. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 09/10/2018. (1. 2018:1-23).
13. 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. 2000:471-479.
14. Frangeul L, Vaney M, Schuffenecker I, et al. Genome Microevolution of Chikungunya VirusesCausingtheIndianOceanOutbreak.2006;3(7).doi:10.1371/journal.pmed.0030263
15. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, et al. Two Chikungunya Isolates from the Outbreak of La Reunion (Indian Ocean) Exhibit Different Patterns of Infection in the Mosquito , *Aedes albopictus*. 2007;(11). doi:10.1371/journal.pone.0001168.

16. Reiter P, Fontenille D, Paupy C. *Aedes albopictus* as an epidemic vector of chikungunya virus: another emerging problem? *Lancet Infect Dis.* 2006;6:463-464. doi:10.1016/S1473-3099(06)70531-X.
17. Powell JR, Tabachnick WJ. History of domestication and spread of *Aedes aegypti*--a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(August):11-17. doi:10.1590/0074-0276130395.
18. Dussart P, Cesaire R, Sall A. Dengue , fièvre jaune et autres arboviroses. 2012;9(12).
19. Pialoux G, Gaüzère B, Strobel M. Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d ' épidémie Chikungunya virus infection : review through an epidemic. 2006;36:253-263. doi:10.1016/j.medmal.2006.04.002.
20. Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D. *Aedes albopictus* , an arbovirus vector : From the darkness to the light. *Microbes Infect.* 2009;11(14-15):1177-1185. doi:10.1016/j.micinf.2009.05.005.
21. Diallo M, Thonnon J, Traore-lamizana M, Fontenille D. VECTORS OF CHIKUNGUNYA VIRUS IN SENEGAL : CURRENT DATA AND TRANSMISSION CYCLES. 1999;60(2):281-286.
22. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. 2015;21(2):2013-2015.
23. Rna Z, Appendix S, Rna Z, et al. C o r r e s p o n d e n c e Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. 2016:1-3.
24. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, et al. Correspondence Zika virus : high infectious viral load in semen , a new sexually transmitted pathogen ? *Lancet Infect Dis.* 2016;6736(16):6736. doi:10.1016/S1473-3099(16)00138-9.
25. Carlos A, Soares G, França V, et al. IDCases Prolonged shedding of Chikungunya virus in semen and urine : A new perspective for diagnosis and implications for transmission. *IDCases.* 2016;6:100-103. doi:10.1016/j.idcr.2016.10.007.
26. Rodriguez-morales AJ, Espinoza-flores LA. Should we be worried about sexual transmission of Zika and other arboviruses ? 2017:68-69. doi:10.5603/IMH.2017.0011.
27. Bernillon P, Quatresous I, Pillonel J, Assal A, Valk H De. Transfusion complications. 2008;48(July):1333-1341. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01646.x.
28. Robillard P-Y, Boumahni B, Gérardin P, et al. Transmission verticale materno-fœtale du virus chikungunya. *Presse Med.* 2006;35(5):785-788. doi:10.1016/S0755-4982(06)74690-5.
29. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(9):811-815. doi:10.1097/INF.0b013e3180616d4f.
30. Lenglet Y, Barau G, Robillard P-Y, et al. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-fœtale. *J Gynecol Obs Biol Reprod.* 2006;35(6):578-583.
31. Barau G, Michault A, Bintner M, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections ´ union on the Island of La Re. 2008;5(3).

32. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, et al. Transmission materno-fœtale précoce du virus Chikungunya. *Presse Med.* 2006;35(11):1656-1658. doi:10.1016/S0755-4982(06)74874-6.
33. Contopoulos-Ioannidis D, Newman-Lindsay S, Chow C, LaBeaud AD. 10.1371/journal.pntd.0006510. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(6):1-20. doi:10.1371/journal.pntd.0006510.
34. Despre P. A Mouse Model for Chikungunya : Young Age and Inefficient Type-I Interferon Signaling Are Risk Factors for Severe Disease. 2008;4(2). doi:10.1371/journal.ppat.0040029.
35. Platt DJ, Smith AM, Arora N, Diamond MS, Coyne CB, Miner JJ. Zika virus – related neurotropic flaviviruses infect human placental explants and cause fetal demise in mice. 2018;7090(January):1-11.
36. Gérardin P, Sampéris S, Ramful D, et al. Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. Powers AM, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2996. doi:10.1371/journal.pntd.0002996.
37. Waduge R, Malavige GN, Pradeepan M, Wijeyaratne CN, Fernando S, Seneviratne SL. Dengue infections during pregnancy : A case series from Sri Lanka and review of the literature. 2006;37:27-33. doi:10.1016/j.jcv.2006.06.002.
38. Reports C. Vertical Dengue Infection. 2004;23(11):1042-1047. doi:10.1097/01.inf.0000143644.95692.0e.
39. Thaithumyanon P, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue Infection Complicated by Severe Hemorrhage and Vertical Transmission in a Parturient Woman. :248-249.
40. Mazarin N, Rosenthal J, Devenge J. Dengue materno-fœtale au cours de ' pïde ' mie de 2009 – 2010 en Guadeloupe : l ' e ` propos de 4 cas a. *Arch Pediatr.* 2014;21(7):745-749. doi:10.1016/j.arcped.2014.04.009.
41. Chye JK, Lim CT, Ng KB, Lim JMH, George R, Lam SK. Vertical Transmission of Dengue. :1374-1377.
42. Boussemart T, Babe P, Sibille G, Neyret C, Berchel C. Prenatal Transmission of Dengue : Two New Cases. 2001:255-257.
43. Chotigeat U, Anarooj SKY, Nisalak A. Vertical Transmission of Dengue Infection in Thai Infants : Two Case Reports.
44. Carles G. Dengue et grossesse. 2015;(September).
45. Tran A, Chastel C. moustiques : conséquences pathologiques pour la mère et l ' enfant . Une revue générale . G rossesse et arbovirus transmis par des. 2008;(1):418-424.
46. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus , French Polynesia , December 2013 and February 2014. 2014;(December 2013):8-11.
47. Neves ES, Moreira ME, Baião AER, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. 2016:1-11. doi:10.1056/NEJMoa1602412.
48. Jouannic J, Huissoud C. ScienceDirect Infection materno-fœtale par le virus Zika : quelle

- information pour les femmes enceintes ? Zika virus and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;2-3. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.03.006.
49. Vodusek VF, Vizjak A, Ph D, Pizem J, Ph D. Zika Virus Associated with Microcephaly. 2016;1-8. doi:10.1056/NEJMoa1600651.
 50. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. *Lancet*. 2016;387(10033):2125-2132. doi:10.1016/S0140-6736(16)00651-6.
 51. Picone O, Ortenzio ED, Huissoud C, et al. Infection par le virus Zika chez la femme. *La Rev Sage-Femme*. 2016. doi:10.1016/j.sagf.2016.08.005.
 52. Zanluca C, Vc DM, Al M, Gi DS, Cn DS, Luz K. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. 2016;387:2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)00006-4.
 53. Leary STO, Kimberlin DW. Update From the Advisory Committee on Immunization Practices. 2017;(Xx Xxxx):1-6. doi:10.1093/jpids/pix066.
 54. Suzano CES, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. 2006;24:1421-1426. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.033.
 55. Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, et al. Reviews West Nile virus : where are we now. 2004;4(September):547-556.
 56. Centers for disease control and prevention (CDC). Intrauterine West Nile virus infection--New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Dec 20;51(50):1135-6.
 57. Leary DRO, Kuhn S, Kniss KL, et al. Birth Outcomes Following West Nile Virus Infection of Pregnant Women in the United States : 2003-2004. 2006;117(3):2003-2004. doi:10.1542/peds.2005-2024.
 58. Campbell GL, Hills SL, Fischer M, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis : a systematic review. 2011;(December 2010):766-774. doi:10.2471/BLT.10.085233.
 59. Chaturvedi UC, Mathur A, Chandra A. Transplacental Infection with Japanese Encephalitis Virus. 1980;141(6):712-715.
 60. Mathur A, Arora KL, Chaturvedi UC. Congenital Infection of Mice with Japanese Encephalitis Virus. 1981;34(1):26-29.
 61. Aaskov JG and al. Evidence for transplacental transmission of Ross River virus in humans. *Med J Aust*. 1981 Jul 11; 2(1):20-1
 62. Mabruk MJEMF, Glasgow GM, Flack AM, et al. Effect of Infection with the ts22 Mutant of Semliki Forest Virus on Development of the Central Nervous System in the Fetal Mouse. 1989;63(9):4027-4033.
 63. Gérardin P, Fianu A, Malvy D, et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med*. 2011;9(1):1-11. doi:10.1186/1741-7015-9-5.
 64. Pialoux G, Gaüzère B, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya , an epidemic arbovirosis. 1953:319-327.

65. Larrieu S, Pouderoux N, Pistone T, et al. Factors associated with persistence of arthralgia among chikungunya virus-infected travellers : Report of 42 French cases. 2010;47:85-88. doi:10.1016/j.jcv.2009.11.014.
66. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, Germonneau P QI. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137(4):534-541. doi:10.1017/S0950268808001167.
67. Aubry P, Ilef D, Renault P, Pierre V, Sissoko D. Omptes rendus de séances. 2006:138-148.
68. Tandale B V., Sathe PS, Arankalle VA, et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol.* 2009;46(2):145-149. doi:10.1016/j.jcv.2009.06.027.
69. Boumahni B, Bintner M, *Med Tropicale* 2012
70. Feffer MP, Inssen BL, Arker MDP, Inney RMK. Speci ® c Detection of Chikungunya Virus Using a RT-PCR / Nested PCR Combination. 2002;54.
71. Shukla J, Khan M, Tiwari M, et al. Development and evaluation of antigen capture ELISA for early clinical diagnosis of chikungunya. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(2):142-149. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.017.
72. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island : Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. 2007:1401-1407. doi:10.1086/517537.
73. Ahola T, Couderc T, Ng LFP, et al. Therapeutics and Vaccines Against Chikungunya Virus 1. 2015;15(4):250-257. doi:10.1089/vbz.2014.1681.
74. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, Jouan A, Crance JM. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds : synergistic effect of interferon- α and ribavirin combination. 2004;61:111-117. doi:10.1016/j.antiviral.2003.09.005.
75. Cassell S, Edwards J, Brown DT. Effects of Lysosomotropic Weak Bases on Infection of BHK-21 Cells by Sindbis Virus. 1984;52(3):857-864.
76. Therapy E. Comparison of the Antiviral Activity in vitro of some Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. 2019;(1969).
77. Damme V. New insights into the antiviral effects of chloroquine. :67-69.
78. Roques P, Thiberville S, Dupuis-maguiraga L, et al. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. :1-18. doi:10.3390/v10050268.
79. Besselaar TG, Gibson G. Antigenic relationship between chikungunya virus strains and o ' nyong nyong virus using monoclonal antibodies. 1995.
80. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II Safety and immunogenicity study of life chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. 2000;62(6):681-685.
81. Levitt NH, Lupton HW. Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. 1986;4:157-162.

82. Chang L, Dowd KA, Mendoza FH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults : a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2014;6736(14):25-27. doi:10.1016/S0140-6736(14)61185-5.
83. Gerke C, Frantz PN, Ramsauer K, Tangy F. ce pt t. *Expert Rev Vaccines*. 2019;0(0):1. doi:10.1080/14760584.2019.1562908.
84. Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Michault A. Chikungunya virus – associated encephalitis. 2015:2005-2009.
85. Mehta R, Gerardin P, Alexandre C, Brito A De, Solomon T, Brito ML. The neurological complications of chikungunya virus : A systematic review. 2018;(February). doi:10.1002/rmv.1978.
86. Das T, Jacques J, Christine M, Bandjee J, Gasque P. Multifaceted innate immune responses engaged by astrocytes , microglia and resident dendritic cells against chikungunya neuroinfection . Summary : 262(262 904306).
87. Das T, Jaffar-bandjee MC, Hoarau JJ, et al. Progress in Neurobiology Chikungunya fever : CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol*. 2010;91(2):121-129. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.12.006.
88. Lim SM, Ham H Van Den, Oduber M, Martina E. Transcriptomic Analyses Reveal Differential Gene Expression of Immune and Cell Death Pathways in the Brains of Mice Infected with West Nile Virus and Chikungunya Virus. 2017;8(August):1-16. doi:10.3389/fmicb.2017.01556.
89. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol*. 2000;54(1):241-257. doi:10.1016/S0301-0511(00)00058-2.
90. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, et al. Temporal and Spatial Dynamics of Brain Structure Changes during Extensive Learning. *J Neurosci*. 2006;26(23):6314-6317. doi:10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006.
91. Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci*. 2003;23(27):9240-9245. doi:23/27/9240 [pii].
92. Dittinger E, Chobert J, Ziegler JC, Besson M. Fast Brain Plasticity during Word Learning in Musically-Trained Children. *Front Hum Neurosci*. 2017;11(May):233. doi:10.3389/fnhum.2017.00233.
93. Willig T.N., Billard C., Blanc J.P., Langue J., Touzin M. Un nouvel outil d'évaluation des fonctions cognitives et des apprentissages pour le pédiatre : l'EDA, de la théorie à la pratique. *Le Pédiatre*, 2013-2014, 257 : 17-20.
94. Billard C, Livet MO, Motte J, et al. La BREV: Une batterie clinique d'évaluation des fonctions cognitives chez les enfants d'ages scolaire et pré-scolaire. *Arch Pediatr*. 2001;8(5):545-552. doi:10.1016/S0929-693X(00)00262-1.
95. Sorreau L, Decara B, Hazard MC, et al. Mise au point et recherche de validation d'un outil de repérage des troubles d'apprentissage en classe de CE1. *Développements*. 2013;16-17(3):61-75. doi:10.3917/devel.016.0061.
96. Billard C, Bricout L, Ducot B, Richard G, Ziegler J, Fluss J. Competences en lecture, compréhension, orthographe et impact des facteurs environnementaux sur le devenir

- cognitif à deux ans. 2010;58:101-110. doi:10.1016/j.respe.2009.11.002.
97. Shevell M, Frcp CM. Developmental and functional outcomes in children with global developmental delay or developmental language impairment. 2005;(3):678-683.
 98. Lauth B. Déficiences intellectuelles. 1993;(18):144-160.
 99. Blanc JP, Assathiany R. Parcours de soins des enfants présentant des troubles « dys ». The private pediatrician in the clinical care pathway for. 2017:1088-1095. doi:10.1016/j.arcped.2017.08.028.
 100. Billard C, Ducot B, Pinton F, Coste-zeitoun D, Picard S, Warszawski J. BREV , une batterie d'évaluation des fonctions cognitives : validation dans les troubles des apprentissages Validation of BREV : comparison with reference battery in 173 children with learning disorders. 2006;13:23-31. doi:10.1016/j.arcped.2005.09.021.
 101. Kodituwakku PW. N EUROCOGNITIVE P ROFILE I N C HILDREN W ITH. 2009;224(March):218-224. doi:10.1002/ddrr.73.
 102. Outilsdépistages. EDA-Chapitre-4, 2016 Inserm.
 103. Bromley RL, Baker GA, Meador KJ. Cognitive abilities and behaviour of children exposed to antiepileptic drugs in utero. 2009. doi:10.1097/WCO.0b013e3283292401.
 104. Pezzino A, Marec-breton N, Lacroix A, Rennes U. de la lecture : cas du syndrome de Williams Rôle des habiletés visuospatiales dans l ' apprentissage de la lecture : cas du syndrome de Williams Anne-Sophie Pezzino Nathalie Marec-Breton Les travaux sur la lecture dans le syndrome de Williams (SW) suggèrent une installation difficile. 2018. doi:10.7202/1045180ar.
 105. Sonnander K. Early identification of children with developmental disabilities. 2000;(10):17-23.
 106. Bornholt LJ, Fiona H, Fisher IH, Ouvrier RA. Cognitive Screening for Young Children : Development and Diversity in Learning Contexts. 2006:313-317.
 107. Cavin M, Cuisset M, Touzin M, Billard C. Validation de l ' EDA comme outil de dépistage et critères d ' indication orthophonique To cite this version : HAL Id : dumas-01077468. 2015.
 108. Trop M. Revue générale. 2012:734-736.
 109. Bhavana K, Tyagi I, Kapila RK. Chikungunya virus induced sudden sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(2):257-259. doi:10.1016/j.ijporl.2007.09.022.
 110. ATLAS de neuroscience humaine.
 111. Zarei M, Johansen-berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. 2006:311-320. doi:10.1111/j.1469-7580.2006.00615.x.
 112. Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain : A review of magnetic resonance studies. 2001;54(3):255-266.
 113. Keating DP, Bobbitt BL, Keating DP, Bobbitt BL. Individual and Developmental

Differences in Cognitive-Processing Components of Mental Ability Published by : Wiley on behalf of the Society for Research in Child Development Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/1128604> REFERENCES Linked references are available on JSTOR for this article : Individual and Developmental Differences in Cognitive-processing Components of Mental Ability. 2016;49(1):155-167.

114. James A, Jackson E. Normal maturation of the neonatal and Infant Brain. *MR imaging* 1988;173-180.
115. Lenroot RK, Å JNG. Brain development in children and adolescents : Insights from anatomical magnetic resonance imaging 2006;30:718-729. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.001.
116. Gérardin P. La fièvre chikungunya chez l'enfant: De l'épidémiologie au traitement. *Med Ther Pediatr*. 2012;15(2):49-56. doi:10.1684/mtp.2012.0421.
117. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Eurosurveillance*. 2016;21(13). doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30181.
118. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr> Accessed July 24, 2017.
119. Gérardin P. Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya Paediatric features of Dengue and Chikungunya fevers. 2010;17:86-90. doi:10.1016/j.arcped.2009.09.001.
120. Denys J.C et Isautier H. Maintient de l'éradication du Paludisme dans l'île de la Réunion. Direction départementale des affaires sanitaires et sociales.1991 (209-219)
121. RÈGLEMENT (UE) n° 528/2012 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. 27.6.2012. 2012:1-123.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

**Conséquences d'une infection néonatale au virus du *Chikungunya*
Par transmission materno-fœtale.
Evaluation neurocognitive à l'âge de 10ans.**

Introduction : Le *chikungunya* est une arbovirose transmise par les moustiques tigres qui connaît actuellement une expansion pandémique depuis sa réémergence en 2004. Lors d'une épidémie sans précédent sur l'île de la Réunion entre 2005 et 2006, les pédiatres ont décrit pour la première fois une transmission verticale materno-fœtale de ce virus au moment de l'accouchement. Les principales conséquences pour le nouveau-né étaient d'ordre neurologique, avec une évaluation des enfants à l'âge de deux ans qui suggérait un retard global des acquisitions psychomotrices secondaire à cette infection néonatale.

Objectifs : L'objectif principal de notre étude était d'évaluer vers l'âge de 10 ans les performances neurocognitives des enfants infectés au virus du *chikungunya* par transmission materno-fœtale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la présence de séquelles neurosensorielles associées, d'évaluer le parcours scolaire de l'enfant et le recours ou non à des soins spécialisés tels que l'orthophonie, l'orthoptie ou la psychomotricité.

Méthodes : Nous avons revu en 2015, 21 enfants de la cohorte CHIMERE alors âgés de 10ans, infectés par le virus du *chikungunya* en période néonatale. A partir de l'échelle d'évaluation EDA (Évaluation des fonctions cognitives et Apprentissages de l'enfant), nous leurs avons fait passer une batterie de tests neurocognitifs en comparaison d'une population de référence de 626 enfants, afin de dépister une déficience neurocognitive.

Résultats : Les résultats montraient une performance moindre des enfants infectés, inférieure à -1DS sur les fonctions verbales et non verbales et une performance légèrement supérieure à -1DS sur les fonctions d'apprentissage de l'EDA ($p < 0,001$). 4 enfants sur 21 (soit 19 %) avaient une encéphalopathie sévère avec un retard psychomoteur et une scolarisation en centre adapté au handicap. Les IRM réalisées chez les enfants les plus atteints, montraient un hypo-métabolisme de la substance blanche frontale où se situent les aires cérébrales qui contrôlent la coordination et le langage.

Conclusion : L'infection materno-foetale au virus du *chikungunya* a des conséquences majeures sur les fonctions neurocognitives de l'enfant malgré une grande plasticité cérébrale. Les obstétriciens, les néonatalogues et les neuro-pédiatres doivent être en première ligne pour la prévention et la surveillance de ces épidémies d'arboviroses.

Mots clés : Infection materno-foetale, *chikungunya*, neurotropisme, déficiences neurocognitives, infirmité motrice d'origine cérébrale

**Consequences of neonatal infection by *Chikungunya* virus
Through mother-to-child transmission.
Neurocognitive assessment at the age of 10 years.**

Introduction: *Chikungunya* is an arboviral infection transmitted by *Aedes* mosquitoes (commonly called Asian tiger mosquitoes) which has been expanding largely since its re-emergence in 2004. During an unprecedented outbreak on the Reunion Island between 2005 and 2006, paediatricians described for the first time a mother-to-child vertical transmission of the virus during childbirth. An assessment of the toddlers at the age of two years revealed that consequences were mainly neurological, suggesting a global retardation in psychomotor acquisitions subsequent to the neonatal infection.

Objectives: The main objective of our study was to evaluate the neurocognitive performances of children infected by the *chikungunya* virus during delivery, by the age of 10 years. The secondary objectives were to identify associated neuro-sensory disorders, and to assess the children's schooling and the use of specialized care such as speech therapy, orthoptics or psychomotor care.

Methods: In 2015, we examined 21 children from the CHIMERE cohort, who got infected by *chikungunya* in the neonatal period, at the approximate age of 10 years. Based on EDA evaluation scale (assessing children's cognitive and learning outcomes), children performed a variety of neurocognitive tests in comparison with a reference group of 626 children in order to track neurocognitive impairments.

Results: The results showed lower performances in the infected group, inferior to -1DS on both verbal and non-verbal abilities and slightly superior to -1DS on learning skills on the EDA scale ($p < 0.001$). 4 children out of 21 (19%) were affected by severe encephalopathy with psychomotor retardation, and educate at special school. In addition, MR imaging performed on most affected children, allowed to localise cerebral hypo-metabolism in the frontal white matter where the coordination and language functions are regulated.

Conclusion: Mother-to-child infection to the *chikungunya* virus has a major impact on children's neurocognitive functions despite a great brain plasticity. Neonatologists, obstetricians and paediatricians should be on the frontline for prevention and surveillance of the arbovirus epidemics.

Key words: Mother-to-child infection, *chikungunya*, neurotropism, neurocognitive impairments, mental retardation