

Capacité de Médecine Tropicale

TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE DU CHIKUNGUNYA : EXPERIENCE DE L'ÉPIDÉMIE REUNIONNAISE DE 2005-2006 DANS LE SUD DE LA REUNION ET SUIVI EVOLUTIF JUSQU'A L'ÂGE DE 2 ANS DES ENFANTS AYANT PRÉSENTÉ UN CHIKUNGUNYA NEONATAL

Présenté par
le Docteur Cécile DUVANT

Directeur
le Docteur Pierre-Yves ROBILLARD

Rapporteur
le Docteur Bernard-Alex GAUZERE

JURY

Président : Monsieur le Professeur Denis Malvy
Membres : Monsieur le Docteur Khaled Ezzedine
Monsieur le Docteur Bernard-Alex Gaüzere
Monsieur le Docteur Thierry Pistone
Madame le Docteur Marie-Catherine Receveur

Tous mes remerciements vont :

- A Monsieur le Professeur Denis Malvy, PU PH dans le service de médecine interne et des maladies tropicales du CHU de Bordeaux, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire par visioconférence.
- Au Docteur Khaled Ezzedine, PH attaché au service de dermatologie du CHU de Bordeaux pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ce mémoire.
- Au Docteur Thierry Pistone, PH dans le service de médecine interne et des maladies tropicales du CHU de Bordeaux, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ce mémoire.
- Au Docteur Marie-Catherine Receveur, PH dans le service de médecine interne et des maladies tropicales du CHU de Bordeaux, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ce mémoire.
- Au Docteur Bernard-Alex Gaüzère, médecin anesthésiste-réanimateur au Centre Hospitalier Félix Guyon pour m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de ce mémoire et de s'être rendu disponible pour participer au jury de ce mémoire.
- Au Docteur Pierre-Yves Robillard, chef de service de néonatalogie du Groupe Hospitalier Sud Réunion pour sa rigueur et ses conseils tout au long de l'élaboration de ce travail.
- Au Docteur Xavier Fritel, gynécologue-obstétricien au Centre Hospitalier Félix Guyon pour m'avoir permis de faire mon mémoire sur la transmission materno-fœtale du Chikungunya et ses conséquences, en ayant accès aux données du protocole hospitalier de recherche clinique.
- Aux Docteurs Hanitra Randrianaivo et Alain Fourmaintraux, du service de médecine fœtale et d'unité de fœtopathologie du Groupe Hospitalier Sud Réunion pour les données concernant les grossesses s'étant terminées avant 22 semaines d'aménorrhée.
- Aux Docteurs Patrick Gérardin et Brahim Boumahni, pédiatres dans le service de néonatalogie du Groupe Hospitalier Sud Réunion pour leurs précisions sur les différents cas cliniques, les photographies et les imageries cérébrales.
- A mes parents, à ma tante, à mon frère, le Docteur Marc Duvant, à Saysunee - ma belle soeur et à Praeophan - ma nièce, pour leurs encouragements, leur soutien tout au long de mes études de médecine, leur relecture et leurs conseils.
- A ma sœur Catherine pour son aide technique concernant la mise en page et la présentation orale.

RÉSUMÉ EN FRANCAIS:

L'étude, la première réalisée depuis l'apparition du virus Chikungunya à la Réunion, a consisté en une analyse rétrospective de l'issue des grossesses de patientes infectées par le Chikungunya dans le sud de la Réunion du 1^{er} juin 2005 au 31 août 2006, à partir du relevé épidémiologique périnatal exhaustif du groupe hospitalier sud réunion. Elle a été ensuite prospective entre le 1^{er} juin 2005 et le 30 avril 2008 et a consisté en un suivi des 19 bébés, ayant présenté un tableau de Chikungunya néonatal prouvé sérologiquement.

La transmission materno-fœtale précoce, avant 22 semaines d'aménorrhée (SA), semble rare mais alors létale dans nos 3 observations. Après 22 SA, les cas d'atteintes néonatales sont observés uniquement chez les nouveau-nés, nés de femmes ayant accouché en période virémique. Le taux de transmission materno-fœtale du Chikungunya est alors de 36 %. Le passage transplacentaire du virus est probable mais une contamination du fœtus lors des échanges sanguins qui existent entre la mère et le bébé au moment de l'accouchement ne peut être exclue.

L'infection néonatale peut se manifester, après une période asymptomatique de 2 à 5 jours après la naissance, par un syndrome algique, des difficultés alimentaires, une fièvre, des œdèmes des extrémités. Des complications peuvent survenir : atteinte neurologique (encéphalite, convulsions), syndrome hémorragique digestif ou cérébral, complications cardio-respiratoires, troubles de la coagulation sanguine.

Les 19 bébés contaminés par le virus Chikungunya par transmission materno-fœtale bénéficient d'un suivi médical afin de dépister d'éventuelles séquelles neuro-psychomotrices. A l'âge de 2 ans, 10 bébés soit 55,6 % présentent des séquelles plus ou moins sévères (handicap moteur, séquelles neurosensorielles, troubles du comportement, retard des acquisitions, retard mental) dont 2 enfants soit 11,1 % avec des séquelles très sévères (polyhandicap moteur et mental).

SOMMAIRE :

<u>LISTE DES ABREVIATIONS :</u>	p 5
<u>I. INTRODUCTION</u>	p 6
<u>II. LA REUNION</u>	p 8
<u>II.1. Situation Géographique</u>	p 8
<u>II.2. Epidémie réunionnaise de 2005-2006</u>	p 8
<u>III. PRESENTATION DE L'ETUDE</u>	p 10
<u>III.1. Objectifs</u>	p 10
<u>III.2. Méthode utilisée</u>	p 10
<u>III.3. Informations collectées</u>	p 10
<u>IV. RESULTATS</u>	p 12
<u>IV.1. La transmission maternofoetale du Chikungunya</u>	p 12
IV.1.1. Grossesses s'étant terminées avant 22 semaines d'aménorrhée	p 12
IV.1.2. Grossesses s'étant terminées après 22 semaines d'aménorrhée	p 12
<u>IV.2. Le Chikungunya néonatal</u>	p 13
<u>IV.3. Les complications précoces du Chikungunya néonatal</u>	p 14
<u>IV.4. Suivi évolutif des bébés ayant présenté un Chikungunya néonatal</u>	p 15
<u>V. DISCUSSION</u>	p 20
<u>V.1. La transmission maternofoetale du Chikungunya</u>	p 20
V.1.1. Grossesses s'étant terminées avant 22 semaines d'aménorrhée	p 21
V.1.2. Grossesses s'étant terminées après 22 semaines d'aménorrhée	p 22

<u>V.2. Le Chikungunya néonatal</u>	p 23
<u>V.3. Complications précoces et séquelles du Chikungunya néonatal</u>	p 30
<u>V.4. Arboviroses et infections materno-fœtales :</u>	p 33
V.4.1. La dengue	p 33
V.4.2. Le West Nile virus	p 34
V.4.3. Ross River virus	p 34
<u>VI. CONCLUSION</u>	p 36
<u>VII. BIBLIOGRAPHIE</u>	p 38
<u>ANNEXES :</u>	p 43
<u>1 : Eruption cutanée</u>	p 43
<u>2 : Œdème des extrémités</u>	p 43
<u>3 : Séquelles cutanée : lésions dyschromiques</u>	p 43
<u>4 : Imageries cérébrales par résonance magnétiques</u>	p 44

LISTE DES ABREVIATIONS :

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : Alanine amino-transférase
ASAT : Aspartate amino-transférase
ARCF : Anomalie du rythme cardiaque fœtal
CHIKV : Virus Chikungunya
CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée
CPAP : Continuous positive airway pressure (ventilation spontanée en pression Positive continue)
CRP : C-réactive protéine
DS : Déviation standard
EEG : Electro-encéphalogramme
ETF : Echographie trans-fontanelle
GGD : Gavage gastrique discontinu
GHSR : Groupe Hospitalier Sud Réunion
HHC : Hémisuccinate d'hydrocortisone
IgG : Immunoglobuline de type G
IgM : Immunoglobuline de type M
IMF : Infection materno-fœtale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LCR : Liquide céphalo-rachidien
MFIU : Mort fœtale in utero
PC : Périmètre Crânien
QD : Quotient de Développement
RT-PCR : Reverse transcriptase- polymerase chain reaction
SA : Semaine d'aménorrhée
SFA : Souffrance fœtale aiguë
TP : Taux de prothrombine

I. INTRODUCTION :

L'île de la Réunion a été touchée entre mars 2005 et décembre 2006 par une épidémie de Chikungunya qui a surpris par son émergence inattendue, son intensité et la survenue de formes graves voire mortelles (formes neurologiques, défaillance cardio-respiratoire, hépatites aiguës sévères, formes bulleuses) : au 28 août 2006, 266 000 personnes ont présenté une forme clinique de la maladie à un moment de l'épidémie, soit près de 34% de la population.

Le virus Chikungunya (CHIKV), virus enveloppé à ARN est un alphavirus de la famille des Togaviridae. Ce virus, transmis par des moustiques du genre *Aedes*, ne sévit qu'en zone tropicale bien que son vecteur soit largement répandu. Il est à l'origine d'épidémies en Afrique et en Asie depuis sa description dans la province du Tanganyika en Tanzanie en 1952. L'infection par ce virus se manifeste par une fièvre élevée, des arthralgies intenses et une éruption cutanée.

Après une présentation rapide de l'île de la Réunion, nous rappellerons les grandes étapes de l'épidémie réunionnaise. Puis nous passerons à l'étude de la transmission materno-fœtale du Chikungunya et de ses conséquences sur le développement staturo-pondéral et neuro-psychomoteur des enfants atteints. L'étude concerne l'issue des grossesses survenues au Groupe Hospitalier Sud Réunion entre le 1^{er} juin 2005 et le 31 août 2006 ; et le suivi des enfants ayant présenté un Chikungunya néonatal, suivi réalisé jusqu'à l'âge de 2 ans des enfants, au sein du Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (baptisé CHIMERE) au Groupe Hospitalier Sud Réunion. Enfin nous discuterons ces résultats dans la dernière partie de cette recherche.

II. LA REUNION

II.1. Situation Géographique

La Réunion est une île volcanique, d'une superficie de 2572 km², du sud-ouest de l'Océan Indien, située entre l'équateur et le tropique du Capricorne par 55°29' de longitude et 21°5' de latitude sud, à 700 km de Madagascar à l'ouest, 200 km de l'île Maurice à l'est et à 9200km de la métropole. Elle constitue avec Maurice et Rodrigues, l'archipel des Mascareignes.

La Réunion, par sa latitude, bénéficie d'un climat tropical humide et l'on ne distingue que deux saisons :

- l'hiver austral de mai à octobre, frais et sec
- l'été austral de novembre à avril, chaud et humide correspondant à la période cyclonique.

La Réunion est le département d'outre-mer le plus peuplé avec plus de 774 000 habitants (774 600 au premier janvier 2005), soit une densité de 292 habitants au km².

II.2. Epidémie réunionnaise de 2005-2006

Au début de l'année 2005, devant le signalement de fièvres avec poly-arthralgies, les autorités de la République Islamique des Comores ont fait appel au Center of Disease Control (C.D.C.) à Atlanta pour identifier l'agent pathogène. Le virus Chikungunya a été identifié comme responsable de cette épidémie en mars 2005.

Le virus Chikungunya a donc été détecté pour la première fois dans l'Océan Indien quand s'est déclarée l'épidémie aux Comores au début de l'année 2005.

L'épidémie avait d'abord atteint l'île de la Grande Comore avant de s'étendre aux îles voisines de l'archipel : Anjouan, Mohéli et l'île de Mayotte (collectivité territoriale française) [1].

La Réunion fut rapidement touchée dès le mois de mars du fait de la proximité des foyers comoriens et des mouvements de populations existant entre les îles des Comores, l'île de Mayotte et la Réunion. Une sérologie pour le Chikungunya a été demandée pour un patient comorien ayant présenté une fièvre avec polyarthralgies 2 semaines après son retour des Comores. Elle a été envoyée au Centre National de Référence en métropole mi-mars 2005 et est revenue positive le 29 avril 2005, c'est le premier cas notifié confirmant l'atteinte par le virus Chikungunya à la Réunion [1].

L'analyse des souches virales isolées chez des malades de la Réunion et des îles voisines par l'Institut Pasteur montre que les souches virales de l'Océan Indien sont proches entre elles et apparentées aux souches d'Afrique de l'Est, Centrale et du Sud isolées entre 1952 et 2000. Le virus ayant émergé dans les îles de l'Océan Indien a vraisemblablement été importé depuis le continent africain [2] ; ce qui est compatible avec les échanges de populations entre l'Afrique de l'Est et les Comores, où l'épidémie a commencé début 2005 [3].

Une première poussée épidémique a suivi et s'est développée entre la fin avril et le début du mois de juin 2005. Pendant sept semaines de la mi-mars à la mi-mai, la croissance s'est faite de manière exponentielle jusqu'à atteindre son apogée au cours de la semaine du 9 au 15

mai où 450 cas hebdomadaires étaient recensés. L'épidémie a décliné jusqu'à la mi-juillet puis s'est stabilisée à 50 à 100 nouveaux cas par semaine jusqu'à début octobre 2005. La transmission ne s'est jamais arrêtée pendant l'hiver austral 2005.

Une deuxième poussée épidémique est survenue dès le mois d'octobre 2005 d'abord sur un rythme modéré (250 nouveaux cas pendant la semaine du 14 au 20 novembre 2005), puis brutalement dès le mois de décembre sur un rythme très rapide (7 500 nouveaux cas/semaine en janvier 2006) pour arriver à son maximum (début février) avec une incidence maximale de 45 000 cas la cinquième semaine de 2006 (début février). Après avoir atteint un pic lors de la semaine du 6 au 12 février, le nombre de cas hebdomadaire a ensuite fortement diminué jusqu'à la mi-mars [4].

Au total et pour l'ensemble de la période épidémique, on estime, au 28 août 2006, à 266 000 le nombre de personnes ayant présenté, à un moment ou à un autre, une forme clinique de la maladie, soit près de 34 % de la population [5]. Par ailleurs, un certain nombre de formes graves et atypiques de Chikungunya ont été enregistrées au cours de l'épidémie : 246 personnes ont été hospitalisées en réanimation et une quarantaine d'infections materno-néonatales confirmées biologiquement ont été documentées. Depuis le mois de janvier 2006, 254 certificats de décès dans lesquels le Chikungunya est mentionné ont été recensés, les trois-quarts concernant des personnes âgées de plus de 70 ans.

La situation épidémiologique au cours de l'hiver austral 2006 était comparable à celle observée au cours de la période inter-épidémique de l'hiver austral 2005. On estimait en effet à environ une cinquantaine le nombre de cas de Chikungunya survenant chaque semaine depuis le début du mois de juillet 2006.

Depuis fin juillet 2006, était observé chaque semaine un nombre de cas limités (15 à 20). L'arrivée de l'été austral n'a pas vu la reprise de la flambée épidémique. Début 2007, les cas restaient sporadiques et depuis mi-mars 2007 seul un cas compatible avec le Chikungunya a été notifié [6].

III. PRESENTATION DE L'ETUDE

III.1. Objectifs

L'objectif de cette étude a été d'étudier les conséquences de la contamination par le virus Chikungunya en cours de grossesse et notamment le risque de transmission materno-fœtale en fonction du terme de la grossesse. Cette possibilité de transmission materno-fœtale par le virus Chikungunya n'avait jamais été décrite dans la littérature médicale internationale.

Nous voulions donc mettre en évidence cette transmission materno-fœtale du Chikungunya, étudier les conséquences sur le fœtus, décrire la forme néonatale du Chikungunya et d'étudier les conséquences sur le développement staturo-pondéral et neuro-psychomoteur des enfants ayant présenté un Chikungunya néonatal.

III.2. Méthode utilisée

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre le 1^{er} juin 2005 et le 31 août 2006 concernant l'issue des grossesses des patientes prises en charge au Groupe Hospitalier Sud Réunion (GHSR) qui comptabilise 75 % de toutes les naissances du sud de l'île (soit 4300 naissances par an), le reste des accouchements se déroulent dans la seule clinique privée du sud de l'île (soit 1300 naissances par an).

Nous avons recueilli les données des patientes ayant eu une issue de grossesse (accouchement, fausse couche, mort fœtale) qui est survenue au GHSR.

Les données concernant les grossesses terminées entre 14 et 22 semaines d'aménorrhée (SA) proviennent du registre de l'unité de fœtopathologie – diagnostic anténatal, les données concernant l'issue des grossesses au-delà de 22 SA proviennent du relevé épidémiologique périnatal du GHSR qui recense de manière exhaustive toutes les naissances du GHSR.

L'étude a été ensuite prospective entre le 1^{er} juin 2005 et le 30 avril 2008 : 19 bébés, ayant présenté un Chikungunya néonatal prouvé sérologiquement, ont été suivis au Groupe Hospitalier Sud Réunion (GHSR).

III.3. Informations collectées

Les femmes enceintes peuvent être infectées par le virus Chikungunya quelque soit le terme de la grossesse. Le tableau clinique est celui de la forme habituelle : fièvre élevée, arthralgies intenses et atteintes cutanées possibles (éruptions).

En cas de suspicion clinique, le diagnostic d'infection à Chikungunya est confirmé en phase virémique par amplification génomique (RT-PCR), puis par immunologie : recherche d'immunoglobuline de type IgM anti-CHIKV. Dans un premier temps, les prélèvements ont été envoyés au Centre National de Référence (CNR) des Arboviroses de l'Institut Pasteur de Lyon. A partir de novembre 2005, les prélèvements de RT-PCR ont été analysés au laboratoire de virologie du GHSR avec contrôle systématique au CNR de Lyon. (La technique d'analyse de RT-PCR pour l'infection à Chikungunya, utilisée par le laboratoire de virologie du GHSR a été validée par le CNR). La sérologie IgM anti-CHIKV a été effectuée au laboratoire de virologie du GHSR à partir de décembre 2005.

Le sérodiagnostic (IgM anti-CHIKV) et/ou la RT-PCR CHIKV ont été réalisés uniquement chez les femmes présentant un tableau d'infection à CHIKV et chez celles consultant pour mort fœtale in utero (MFIU).

Tous les nouveau-nés, nés de mère ayant fait une infection à CHIKV pendant la grossesse, quelque soit le terme au moment de l'infection, ont bénéficié d'un prélèvement pour sérodiagnostic IgM et RT-PCR.

19 bébés, ayant présenté un tableau de Chikungunya néonatal prouvé sérologiquement, ont été suivis au Groupe Hospitalier Sud Réunion (GHSR).

Il y a eu un perdu de vue à l'âge de 12 mois. Aucun décès n'a été enregistré.

Ces enfants ont bénéficié d'une consultation à 12, 18, et 24 mois. Lors de ces visites, la mesure de la taille, du poids et du périmètre crânien était effectuée, le stade du développement psychomoteur et des acquisitions était noté, une sérologie Chikungunya était réalisée pour rechercher la persistance des immunoglobulines de type IgM anti-CHIKV et de type IgG anti-CHIKV. Ils ont également bénéficié d'un bilan ophtalmologique et orthoptique et d'un bilan auditif avec tests audiométriques et potentiel évoqué auditif (PEA) à l'âge de 18 mois environ.

IV. RESULTATS

IV.1. La transmission maternofoetale du Chikungunya

Entre le 1^{er} juin 2005 et le 31 août 2006, ont été recensés au GHSR : 31 interruptions médicales de grossesse, 55 morts fœtales in utero, 5201 nouveau-nés vivants.

Parmi ces femmes accouchées, 685 ont présenté une infection à CHIKV durant la grossesse, elles ont donné naissance à 686 enfants vivants.

Aucune fœtopathie ni embryopathie n'ont été mises en évidence.

IV.1.1. Grossesses s'étant terminées avant 22 semaines d'aménorrhée

Parmi les femmes dont la grossesse s'est interrompue avant 22 SA, 9 femmes ont fait une infection à CHIKV prouvée sérologiquement (IgM anti- CHIKV positif) ou par RT-PCR CHIKV positive durant leur grossesse et ont vu leur grossesse se terminer avant 22 SA.

Pour 3 d'entre elles, le CHIKV serait la cause de la mort fœtale in utero.

Il s'agit de 3 femmes ayant fait un Chikungunya en fin de premier ou en tout début du deuxième trimestre : à 12 SA et 4 jours ; à 14 SA et 4 jours ; à 15 SA et 4 jours. La mort fœtale in utero (MFIU) a été constatée par échographie respectivement à 15 SA (soit 2 semaines et 2 jours après le début des signes de CHIKV) ; à 18 SA (soit 3 semaines et 2 jours après le début des signes de CHIKV) et à 19 SA et 5 jours (soit 4 semaines et 1 jour après le début des signes de CHIKV). Chez ces 3 patientes, est réalisée une ponction de liquide amniotique pour rechercher la présence de CHIKV après avoir vérifié l'absence de virémie maternelle (RT-PCR CHIKV négative). Dans les 3 cas, la RT-PCR CHIKV est revenue positive dans le liquide amniotique.

L'expulsion est provoquée par un protocole mifégyne-mifépristone. Des prélèvements placentaires histologiques, bactériologiques, virologiques sont effectués ainsi que des ponctions cérébrales fœtales. Les mensurations de ces 3 fœtus sont compatibles avec un arrêt de grossesse contemporain de l'infection à CHIKV. Aucune malformation fœtale n'est décelée. La recherche du virus par RT-PCR dans le placenta s'est révélée positive dans 2 cas, ainsi que dans les biopsies cérébrales de 2 fœtus. Les infections bactériennes et les autres infections virales responsables de MFIU (herpès, cytomégalovirus, parvovirus B19) ont été éliminées.

IV.1.2. Grossesses s'étant terminées après 22 semaines d'aménorrhée

Parmi les 685 femmes infectées par le CHIKV, 52 ont fait une infection à CHIKV symptomatique en péripartum (dans les 7 jours précédant l'accouchement) : fièvre la veille ou le jour de l'accouchement, au maximum 7 jours avant l'accouchement avec virémie maternelle prouvée par RT-PCR CHIKV. Elles donnent naissance à 53 enfants.

Sur ces 53 nouveau-nés, nés en période de virémie maternelle, 19 présentent les signes du Chikungunya dans un délai de 2 à 10 jours après la naissance avec une confirmation biologique: apparition des IgM anti-CHIKV et/ou RT-PCR CHIKV positive pour tous ces nouveau-nés. Ceux-ci sont tous nés d'une mère fébrile au moment de l'accouchement avec virémie maternelle prouvée par RT-PCR CHIKV positive.

Aucun nouveau-né, né des 633 femmes en dehors de la période virémique (fin des signes cliniques datant de plus d'une semaine avant l'accouchement), n'a été infecté par le CHIKV,

pas même de manière asymptomatique (RT-PCR et sérologie IgM anti-CHIKV négative à la naissance et au contrôle au 15^e jour de vie).

Dans le groupe des 52 femmes ayant accouché en période virémique, il y avait une anomalie du rythme cardiaque fœtal (ARCF) chez 42 fœtus soit dans 80% des cas. Il y a eu un taux de césarienne plus important chez ces femmes en période virémique par rapport à la population des accouchées au GHSR : 50 % des cas versus 17,4 % au GHSR. Le motif de la césarienne était le plus souvent la souffrance fœtale aiguë (SFA) avec ARCF dans 70 % des cas.

Parmi les nouveau-nés développant une infection néonatale à Chikungunya, 10 sont nés par césarienne soit 52,6 %. Parmi les nouveau-nés sains, nés de mère en période virémique, 15 sont nés par césarienne.

A partir de février 2006, sont réalisés des RT-PCR CHIKV au niveau du placenta (au niveau de la face fœtale). Elles sont négatives lorsque la contamination par le CHIKV a eu lieu aux 2^e et 3^e trimestres. Lorsque l'accouchement a lieu en période virémique et qu'il existe une SFA, la RT-PCR placentaire est positive, que le nouveau-né soit contaminé ou non.

IV.2. Le Chikungunya néonatal

Il y a 19 cas d'IMF à Chikungunya : 14 garçons soit 73,7 % et 5 filles soit 26,3%.

10 bébés sont nés par césarienne soit 52,6 % des cas contre 9 par voie basse soit 47,4 % ; la cause la plus fréquente de la césarienne a été la souffrance fœtale aiguë avec anomalie du rythme cardiaque fœtal chez 8 bébés sur les 10 nés par césarienne soit 72,7 % des césariennes, les autres causes de césarienne sont : 1 cas de bassin généralement rétréci, 1 cas d'échec de déclenchement, 1 cas de dystocie d'engagement.

Le terme de naissance moyen était de 38 SA avec des extrêmes allant de 35 SA à 40 SA. Le poids de naissance moyen était de 3000 grammes avec des extrêmes allant de 1805 grammes à 4010 grammes.

Le syndrome algique avec attitude prostrée du bébé, la fièvre et le refus de téter étaient présents chez les 19 bébés ayant présenté un Chikungunya néonatal soit dans 100% des cas. Le recours à l'utilisation d'antalgiques de palier I (paracétamol) était nécessaire dans 100 % des cas avec recours à l'utilisation d'antalgiques de palier III (nalbuphine) dans 52,6 % soit chez 10 bébés. Un gavage gastrique discontinu pendant l'hospitalisation était nécessaire chez tous les bébés.

Des signes cutanés et rhumatologiques étaient également observés : 17 bébés soit 89,5 % ont présenté une éruption cutanée, et 15 bébés soit 78,9 % des oedèmes des extrémités principalement au niveau des mains et des pieds. (photos en annexes 1 et 2)

Au niveau du bilan biologique, les anomalies suivantes étaient les plus fréquentes :

- la thrombopénie était retrouvée dans 89,5 % des cas (soit chez 17 bébés), 15 bébés (soit 79 %) avaient un taux de plaquettes inférieur à 100 000 /mm³,
8 bébés (soit 42,1 %) avaient un taux de plaquettes inférieur à 50 000 /mm³,
1 bébé avait un taux de plaquettes à 5 000 /mm³.

La sévérité de la thrombopénie était corrélée à la gravité de la maladie et à l'apparition des complications hémorragiques digestives et cérébrales.

Tableau 1: Nombre de nouveau-nés présentant une thrombopénie en fonction du taux de plaquettes.

Taux de plaquettes en mm ³	Nombre de nouveau-nés	% de nouveau-nés
Taux normal > 150 000	2	10,5 %
100 000 < taux < 150 000	2	10,5 %
50 000 < taux < 100 000	7	36,8 %
Taux < 50 000	8	42,1 %

Parmi ces 17 bébés présentant une thrombopénie, 11 bébés ont bénéficié d'un traitement :

- 8 bébés parmi les 11 ont reçu de l'hémisuccinate d'hydrocortisone pendant une durée moyenne de 6,5 jours (entre 1 et 10 jours), ce traitement a donné les meilleurs résultats en permettant de faire remonter le taux de plaquettes.
- 5 bébés parmi les 11 ont bénéficié de transfusion plaquettaire, ces 5 bébés avaient tous une thrombopénie sévère entre 5 000 et 32 000 plaquettes /mm³, seul un bébé ayant une thrombopénie sévère à 15 000 plaquettes /mm³ n'a pas bénéficié de transfusion plaquettaire
- 3 bébés parmi les 11 ont reçu du plasma frais congelé, tous les 3 avaient une CIVD.
- 3 bébés parmi les 11 ont reçu des perfusions de tégélines, tous 3 avaient une thrombopénie très sévère à moins de 15 000 plaquettes /mm³.

- une diminution du Temps de Prothrombine (TP) était retrouvée chez 10 bébés soit dans 52,6 % des cas, tous ces bébés présentaient une forme sévère de la maladie (atteinte neurologique, coagulation intra-vasculaire disséminée, hémorragie cérébrale).

- une hypocalcémie entre 1,4 et 1,98 mmol/l était retrouvée chez 8 bébés, soit dans 42 % des cas, le plus souvent dans les formes sévères (état de choc, complication neurologique).

- une cytolysse modérée sur les ASAT était retrouvée chez 5 bébés (soit 26,3 %) avec des valeurs comprises entre 1,5 et 3 fois la normale. Aucun cas d'hépatite aiguë sévère n'a été observé.

La RT-PCR CHIKV a été faite chez 16 bébés, elle était positive dans 10 cas soit 62,5%. Elle était négative dans 6 cas, Le prélèvement fait à la naissance n'avait pas été reconstrôlé.

La sérologie Chikungunya en IgM a été faite chez 13 bébés entre 2 et 6 semaines après la naissance. Les IgM anti-CHIKV étaient positifs chez ces 13 bébés.

IV.3. Les complications précoces du Chikungunya néonatal

Des complications sont survenues chez 14 nouveau-nés soit dans 73,6 % des cas. 10 nouveau-nés (soit 52,6%) ont présenté une forme sévère de la maladie.

Les complications respiratoires ont concernés 11 bébés soit 57,9 % des cas.

8 d'entre eux soit 42,1 % ont été intubés-ventilés pendant une moyenne de 5,57 jours. 4 bébés soit 21 % ont bénéficié d'une CPAP; et 1 bébé soit 5,3 % a été placé sous cloche de Hoods.

Les complications cardiologiques ont concerné 7 bébés soit 36,8 %. Ils ont présenté des signes de choc hypovolémique et ont bénéficié d'un remplissage vasculaire, et pour 4 d'entre eux soit 21 % un traitement par amine vasopressive a été nécessaire.

Les complications hémorragiques ont concerné 5 enfants soit 26,3 % des cas. Ces 5 bébés avaient tous une thrombopénie entre 5 000 et 96 000 plaquettes /mm³. 3 bébés parmi les 5 ont présenté une hémorragie digestive : 2 bébés sous forme de rectorragies, le troisième sous forme d'hématémèse. 3 bébés parmi les 5 ont présenté une complication hémorragique au niveau cérébral, complication mise en évidence par l'IRM cérébrale (hématome intraparenchymateux, hématome sous-dural, pétéchie hémorragique, cavitations post-hémorragiques).

Les complications neurologiques ont concerné 10 bébés soit 52,6 %. 4 bébés soit 21 % ont présenté des convulsions durant leur hospitalisation. Ces convulsions se manifestaient en particulier par des apnées prolongées avec des troubles sévères de la conscience, nécessitant une intubation avec ventilation assistée dans 100% des cas. Chez ces 4 bébés, l'IRM cérébrale était anormale: en séquence de diffusion, il y avait un hypersignal très marqué de la substance blanche au niveau des deux hémisphères cérébraux en-sustentorial, cet hypersignal était en rapport avec un œdème cytotoxique. La RT-PCR CHIKV dans le LCR n'a été faite que chez un seul de ces 4 bébés, elle était négative.

8 bébés ont bénéficié d'une PL. Pour 5 d'entre eux, la RT-PCR CHIKV était positive dans le LCR. Il n'y avait pas de pléiocytose, la cytochimie était normale, on retrouvait une hyperprotéinorachie chez un seul des 8 bébés ayant bénéficié d'une ponction lombaire. Ces 5 bébés n'ont pas présenté de convulsions, 2 bébés avaient un examen neurologique normal, les 3 autres avaient des troubles du tonus : pour 2 bébés il y avait une hypotonie axiale et pour le 3^e une hypertonie des membres.

L'existence de complications neurologiques ne semble pas forcément associée, dans notre échantillon, à la présence de génome dans le LCR.

Une ETF a été faite chez 8 bébés. Pour 5 d'entre eux, l'ETF était anormale avec hyperéchogénéité de la substance blanche.

13 bébés ont bénéficié d'une IRM cérébrale. Pour 10 d'entre eux, l'IRM cérébrale était anormale (IRM cérébrales en annexe 4) :

- initialement on décrit des lésions d'œdème cytotoxique et vasogénique en séquence de diffusion
- on décrit également des lésions hémorragiques (hématomes intraparenchymateux, hématomes sous-duraux et des cavitations post- hémorragiques)
- pour 6 bébés, l'évolution est marquée par une atrophie importante de la substance blanche, plus marquée dans la région frontale avec également atrophie du corps calleux
- pour 4 bébés, l'évolution se fait par un élargissement des cornes frontales et/ou du système ventriculaire avec un corps calleux qui apparaît grêle.

IV.4. Suivi évolutif des bébés ayant présenté un Chikungunya néonatal

Evolution dans les 6^{ers} mois de vie:

Chez ces 19 bébés malades, aucun décès n'a été constaté.

- 5 bébés soit 26,3 % présentaient des séquelles cutanées de leur éruption : soit des taches achromiques soit des zones d'hyperpigmentation (photos en annexe 3).
- 10 bébés soit 52,6 % ont présenté une forme encéphalique qui a régressé cliniquement pour 7 bébés et radiologiquement sur l'IRM cérébrale à partir du 4^{ème} mois pour 2 bébés.
- 3 bébés soit 15,8 % ont présenté un retard de développement et des troubles neurologiques, parmi eux, 1 bébé présente une épilepsie séquellaire. Ces 3 bébés ont tous une IRM cérébrale anormale avec une atrophie de la substance blanche prédominant dans la région frontale et une atrophie du corps calleux avec une augmentation de taille des ventricules et des cornes fronto-temporales. Un des bébés présente des séquelles d'hémorragies cérébrales visibles sur l'IRM cérébrale.

Les 16 autres bébés ont un développement psycho-moteur normal pour l'âge et ne présentent pas de trouble du comportement. Mais parmi eux, 5 bébés ont une IRM cérébrale anormale avec une atrophie de la substance blanche prédominant dans la région frontale et une atrophie du corps calleux avec une augmentation de taille des ventricules et des cornes fronto-temporales.

Bilan de suivi jusqu'à 24 mois :

Un bébé a été perdu de vue.

18 bébés sur les 19 ayant présenté un Chikungunya néonatal ont bénéficié d'un suivi régulier à 12, 18 et 24 mois. Aucun décès n'a été constaté.

- croissance du périmètre crânien entre 12 et 24 mois :

A 12 mois, le périmètre crânien (PC) se répartissait :

- entre -3 DS et +1 DS chez les 14 garçons avec un PC moyen de -1 DS, 2 garçons soit 14,3 % avaient une mesure du PC inférieure à -2 DS (PC à -2,5 DS et -3 DS).
- entre -2 DS et +3 DS chez les 5 filles, avec un PC moyen de +0,6 DS, 1 fille soit 20 % avait une mesure du PC supérieure à +2DS (PC à +3DS).

Donc 2 bébés sur les 19 soit 10,5 % avaient une mesure du PC inférieure à -2 DS.

A 18 mois, le PC se répartissait :

- entre -3 DS et +1,5 DS chez les 12 garçons avec un PC moyen de -1 DS, 2 garçons soit 16,7 % avaient une mesure du PC inférieure à -2DS (PC à -3 DS et -3,5 DS).
- entre -1,5 DS et +2,5 DS chez les 5 filles, avec un PC moyen situé à la moyenne, 1 fille soit 20 % avait une mesure du PC supérieure à +2,5 DS.

Donc 2 bébés sur les 17 soit 11,8 % avaient une mesure du PC inférieure à -2 DS.

A 24 mois, le PC se répartissait :

- entre -4 DS et +1,5 DS chez les 14 garçons avec un PC moyen de -1 DS, 2 garçons soit 14,3 % avaient une mesure du PC inférieure à -2 DS.
- entre -2 DS et +1 DS chez les 5 filles, avec un PC moyen de -0,8 DS.

Donc 2 bébés sur les 19 soit 10,5 % avaient une mesure du PC inférieure à -2 DS.

Entre 12 et 24 mois, 6 bébés sur les 18 soit 33%, ont eu un infléchissement de la croissance de leur PC : pour 3 bébés l'infléchissement du PC a été de 2 DS, pour les 3 autres de 1 DS.

- croissance staturo-pondérale à 24 mois:

Chez les 14 garçons, la taille se répartit entre -2 DS et + 2 DS. La taille moyenne est de +0,5 DS. Le poids se répartit entre -2,5 DS et +2 DS. Le poids moyen est à la moyenne.

Chez les 5 filles, la taille se répartit entre la moyenne et + 3 DS. La taille moyenne est de +1,4 DS. Le poids se répartit entre -1 DS et +2,5 DS. Le poids moyen est de +0,8 DS.

- calendrier_moteur :

- La tenue de tête a été acquise par 17 bébés sur les 18 soit chez 94,5 % d'entre eux. Elle a été acquise entre 3 et 6 mois, à 3 mois pour 12 bébés soit 66,7 %, à 4 mois pour 3 bébés soit 16,7 %, à 6 mois pour 2 bébés soit 11,1 %, et 1 bébé soit 5,5 % n'a pas acquis la tenue de tête.

- La station assise a été acquise par 15 bébés sur les 17 soit chez 88,9 % d'entre eux. Elle a été acquise entre 5 et 9 mois, à 5 mois pour 1 bébé soit 5,5 %, à 6 mois pour 5 bébés soit 29,4 %, à 7 mois pour 4 bébés soit 22,2 %, à 8 mois pour 3 bébés soit 16,7 %, à 9 mois pour 2 bébés soit 11,1 % et 2 bébés soit 11,1 % n'ont pas acquis la station assise.

- La marche a été acquise par 16 bébés sur les 18 soit 88,9 % d'entre eux. Elle a été acquise entre 9 et 20 mois, à 9 mois pour 1 bébé soit 5,5 %, à 10 mois pour 2 bébés soit 11,1 %, à 11 mois pour 2 bébés soit 11,1 %, à 12 mois pour 4 bébés soit 22,2 %, à 13 mois pour 1 bébé soit 5,5 %, à 14 mois pour 2 bébés soit 11,1 %, à 15 mois pour 3 bébés, à 20 mois pour 1 bébé soit 5,5% et 2 bébés n'ont pas acquis la marche soit 11,1 %.

- bilan sensoriel :

-La vue est explorée par un examen ophtalmologique et orthoptique comprenant un examen à la lampe à fente, une évaluation de l'acuité visuelle (avec bébé-vision), une recherche de strabisme.

13 bébés ont eu un bilan visuel. 5 d'entre eux soit 38,5 % présentent des troubles visuels. 2 bébés soit 15,4 % présentent des troubles sévères : 1 bébé présente une cécité à 90 %, le second une malvoyance importante avec absence de fixation et absence de réaction de défense à la menace. 3 autres bébés présentent des troubles modérés avec une baisse de l'acuité visuelle.

4 bébés soit 30,7 % présentent un strabisme ou un spasme de convergence, parmi eux 1 bébé présente un syndrome de Brown (fibrose de la gaine du grand optique).

5 bébés soit 38,5 % ont un bilan orthoptique et une acuité visuelle normale.

-L'audition est évaluée par des tests audiométriques et des potentiels évoqués auditifs (PEA).

15 bébés ont eu un bilan de l'audition. 12 d'entre eux soit 80 % avaient une audition normale, 1 bébé soit 6,7 % avait une dysfonction tubaire droite sans retentissement sur l'audition et 2 bébés soit 13,3 % avaient une surdité de perception concernant une oreille, à droite pour l'un avec une perte de 40 décibels, à gauche pour le second.

- comportement et langage :

A 12 mois, 7 bébés sur les 18 soit 38,9 % présentaient des troubles du comportement. Pour 4 d'entre eux soit 22,2 %, les troubles étaient modérés et permettaient une vie normale, mais 3 bébés soit 17,7 % présentaient une hyperexcitabilité incompatible avec la vie normale.

A 24 mois, 6 bébés sur les 18 soit 33,3 % présentaient des troubles du comportement. Pour 4 d'entre eux soit 22,2 %, les troubles étaient modérés et permettaient une vie normale, mais 2 bébés soit 10,1 % présentaient une hyperexcitabilité incompatible avec la vie normale.

A 24 mois, 4 bébés présentaient un retard du langage.

- tests psychomoteurs : quotient de développement (QD) :

La valeur seuil du QD en dessous de laquelle il faut suspecter un retard mental est de 70. 2 bébés n'ont pas pu passer ces tests en raison de leur polyhandicap sévère avec pas de tenue assise, une quasi cécité, pas de langage.

16 bébés ont passé un test psychomoteur, leur QD était compris entre 54 et 110.

13 bébés soit 81,3 % avaient un QD supérieur à 70 ; 3 soit 28,7 % avaient des valeurs du QD inférieur à 70.

Un garçon avait un QD à 69, il avait une IRM cérébrale anormale (élargissement des cornes frontales et/ou du système ventriculaire et un corps calleux qui apparaissait grêle, sans atrophie de la substance blanche), et présentait un retard de langage.

Une fille avait un QD à 61, elle avait une IRM à 4 mois anormale avec (atrophie du corps calleux et de la substance blanche prédominant dans la région bifrontale) et présentait un retard de langage et des acquisitions et un retard mental.

Le 2^e garçon avait un QD à 54, il avait eu une IRM cérébrale normale à l'âge de 4 mois, il présentait un retard des acquisitions et des troubles du comportement.

2 garçons ayant un QD à 74 pour l'un et à 77 pour l'autre, présentaient tous 2 un retard mental, un retard de langage et des troubles du comportement . Tous 2 avaient une IRM cérébrale anormale avec des séquelles frontales.

- sérologie Chikungunya :

Les bébés ont bénéficié d'une sérologie Chikungunya avec recherche d'IgM anti-CHIKV et d'IgG anti-CHIKV.

A 12 mois, 11 bébés avaient été testés. Tous avaient les IgG anti-CHIKV positifs, 8 bébés soit 72,7 % avaient négativé leurs IgM anti-CHIKV, 2 bébés soit 18,2 % avaient encore des IgM anti-CHIKV positifs et pour 1 bébé soit 9,1 % le résultat était douteux concernant les IgM anti-CHIKV.

A 18 mois, 15 bébés avaient été testés. Tous avaient les IgG anti-CHIKV positifs, 13 bébés soit 86,7 % avaient négativé leurs IgM anti-CHIKV, 1 bébé soit 6,7 % avaient encore des IgM anti-CHIKV positifs et pour 1 bébé soit 6,7 % le résultat était douteux concernant les IgM anti-CHIKV.

A 24 mois, 12 bébés avaient été testés. Tous avaient les IgG anti-CHIKV positifs et tous avaient négativé les IgM anti-CHIKV.

- surveillance de l'IRM cérébrale :

11 bébés ont bénéficié d'une IRM cérébrale de contrôle entre 10 et 14 mois.

8 d'entre eux avaient eu une première IRM cérébrale anormale en période néonatale, le contrôle retrouvait des anomalies chez 7 bébés :

- pour 1 bébé, il y avait uniquement une séquelle d'un microfoyer hémorragique sans atrophie de la substance blanche ou du corps, ceci correspondait à l'IRM initiale.

- pour 4 bébés, l'évolution se poursuivait vers une atrophie importante de la substance blanche, plus marquée dans la région frontale avec également atrophie du corps calleux, comme on le constatait sur leurs premières IRM cérébrales réalisées en période néonatale.

- pour 3 bébés, l'évolution se poursuivait vers un élargissement des cornes frontales et/ou du système ventriculaire avec un corps calleux qui apparaissait grêle, sans atrophie de la substance blanche.

3 bébés avaient une IRM cérébrale normale comme celle qu'ils avaient eue en période néonatale.

- il n'y a pas eu de contrôle de contrôle à 12 ou 24 mois pour 2 bébés qui avaient une IRM cérébrale anormale à 4 mois avec atrophie de la substance blanche bifrontale et du corps calleux pour l'un, et à 3 semaines avec hématomas parenchymateux cérébelleux droit et hématomas sous duraux péricérébelleux droit pour l'autre.

- bilan à 2 ans :

2 enfants présentent un polyhandicap lourd : retard moteur avec marche non acquise et quasi-cécité pour ces 2 enfants, et épilepsie sévère pour l'un d'entre eux.

6 enfants présentent un retard des acquisitions avec pour 4 d'entre eux un retard de langage.

V. DISCUSSION

Cette étude rétrospective est la première qui étudie les conséquences de la contamination par le virus Chikungunya chez la femme enceinte. Elle permet non seulement d'étudier le risque de transmission materno-fœtale en fonction du terme de la grossesse mais aussi de faire une première description du Chikungunya néonatal et d'évaluer les conséquences sur le développement des bébés.

V.1. La transmission maternofoetale du Chikungunya

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 péripartum, avec confirmation biologique (RT-PCR CHIKV positive ou IgM anti-CHIKV positive) et qui présente des manifestations cliniques 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.
- 2- Détection d'IgM anti-CHIKV avec présence ou non d'IgG anti-CHIKV dans le sérum ou le LCR. »

Tout d'abord, il est à noter que seulement 19 nouveau-nés ont été atteints sur les 686 nouveau-nés, nés de femmes ayant fait un Chikungunya prouvé biologiquement à un moment ou à un autre de la grossesse.

Le taux global de transmission materno-fœtale du Chikungunya est de 2,9%.

Le sérodiagnostic (IgM anti-CHIKV) et/ou la RT-PCR CHIKV ont été réalisés uniquement chez les femmes présentant un tableau d'infection à CHIKV et chez celles consultant pour mort fœtale in utero (MFIU), les formes asymptomatiques étaient considérées comme exceptionnelles au début de l'étude, depuis les connaissances ont évolué [7]. La première étude de séroprévalence réalisée au sein du personnel du service des urgences du Groupe Hospitalier Sud Réunion en février 2006 retrouve un taux de 2,5 % de personnes asymptomatiques sur les 117 personnes testées. L'étude de Fritel retrouve un taux de 10 à 15 % de personnes asymptomatiques [8]. Cette dernière étude fait penser non seulement qu'il existerait une sous-estimation du nombre de femmes enceintes ayant contracté le Chikungunya durant leur grossesse, mais aussi elle pose la question de l'existence de forme de Chikungunya néonatal asymptomatique. Tous les nouveau-nés, nés de mère ayant fait une infection à CHIKV pendant la grossesse, quel qu'en soit le terme au moment de l'infection, ont bénéficié d'un prélèvement pour sérodiagnostic IgM anti-CHIKV et RT-PCR CHIKV. Aucun nouveau-né, né des 633 femmes en dehors de la période virémique (fin des signes cliniques datant de plus d'une semaine avant l'accouchement), n'a été infecté par le CHIKV, pas même de manière asymptomatique (RT-PCR et sérologie IgM anti-CHIKV négatives à la naissance et au contrôle au 15^e jour de vie).

Dans notre étude, aucun nouveau-né n'a fait de séroconversion pour le Chikungunya de manière asymptomatique.

Nous distinguons à nouveau 2 groupes selon que l'issue de la grossesse se situe avant ou après 22 SA.

V.1.1. Grossesses s'étant terminées avant 22 semaines d'aménorrhée [9]

Dans les 3 cas de MFIU que nous rapportons, le génome du CHIKV a été retrouvé dans le liquide amniotique et dans le placenta alors qu'il n'était plus détecté dans le sang maternel (RT-PCR CHIKV négative). Ceci exclut la contamination du liquide amniotique par le sang maternel lors de l'amniocentèse et la contamination du placenta au moment de la délivrance.

La présence du génome viral dans le liquide amniotique et dans le placenta atteste donc de la transmission transplacentaire du CHIKV.

La persistance du virus au niveau du placenta plusieurs semaines après l'infection maternelle (après 2 semaines et 2 jours dans le 1^{er} cas, après 4 semaines dans le 2^e cas et après 3 semaines dans le 3^e cas) peut s'expliquer par l'incapacité des IgM maternelles à franchir la barrière fœto-placentaire.

La réplication virale au niveau placentaire ne serait pas sensible à la réaction immunitaire maternelle.

La présence du virus au niveau du liquide amniotique pourrait provenir de l'excrétion urinaire du fœtus infecté. Mais le virus n'a jamais été retrouvé dans les urines (pas de RT-PCR CHIKV positive) chez l'adulte ou dans les formes congénitales de CHIKV.

Des précautions ont été prises pour le prélèvement du cerveau fœtal macéré (rinçage du scalp, désinfection à l'alcool et à la polyvidone iodée, changement de scalpel à chaque étape), ce qui rend très peu probable l'introduction du CHIKV dans le cerveau par contamination.

La présence de génome du CHIKV dans le cerveau fœtal est donc un argument en faveur du neurotropisme de ce virus.

La fièvre maternelle élevée, comme c'est le cas au début de la période d'invasion, peut être létale et responsable de MFIU. Ceci n'est pas complètement exclu dans nos 3 observations. Cependant **le rôle direct du virus dans la survenue des morts fœtales est très fortement suspecté** sur plusieurs arguments :

- La mort fœtale est contemporaine des manifestations cliniques maternelles comme le montrent les mensurations fœtales pour les cas 2 et 3, mais elle serait postérieure de 2 semaines et 2 jours pour le cas 1.
- Aucune malformation fœtale n'a été relevée lors de l'examen anatomopathologique.
- Aucune autre cause infectieuse, virale ou bactérienne, n'a été retrouvée.
- Le génome CHIKV est présent au niveau du cerveau fœtal.

La responsabilité du CHIKV dans ces MFIU pourrait être confirmée soit par la répétition de cas semblables, soit par la mise en évidence du virus ou de particules virales en intracellulaire dans des tissus fœtaux bien conservés (foie, cerveau...), ceci se faisant par des méthodes d'immunohistochimie utilisant des anticorps poly- ou mono-clonaux, actuellement en cours d'élaboration. En particulier la présence de virus dans les neurones confirmerait le neurotropisme du Chikungunya.

Actuellement, nous n'avons pas de données concernant la prévalence du CHIKV en début de grossesse, cependant **la transmission materno-fœtale précoce (avant 22 SA) semble rare mais létale dans nos 3 observations.**

V.1.2. Grossesses s'étant terminées après 22 semaines d'aménorrhée [10,11,12]

Chez les 686 enfants nés de femmes ayant présenté un Chikungunya en cours de grossesse, aucune fœtopathie ni embryopathie n'ont été mises en évidence.

Le Chikungunya ne semble donc pas être tératogène.

Chez les 685 femmes ayant présenté un Chikungunya en cours de grossesse:

- aucune MFIU imputable au virus n'a été retrouvée,
- 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 par le Chikungunya chez la femme enceinte après 22 SA semble donc bénigne et sans conséquence pour la grossesse.

Chez les 52 femmes ayant accouché en période virémique, c'est-à-dire ayant présenté de la fièvre la veille ou le jour de l'accouchement, au maximum 7 jours avant l'accouchement avec virémie maternelle prouvée par RT-PCR CHIKV, 19 nouveau-nés ont développé une infection néonatale à Chikungunya différée.

Le taux de transmission verticale du Chikungunya est de 36 % lorsque la femme accouche en période virémique.

Dans le groupe des 52 femmes ayant accouché en période virémique, il y a eu un taux de césarienne de 50 %. Le motif de la césarienne était le plus souvent la souffrance fœtale aiguë avec anomalie du rythme cardiaque fœtal (dans 80 % des cas) et liquide méconial. Parmi les nouveau-nés développant une infection néonatale à Chikungunya, 10 sont nés par césarienne (soit 53 %). Parmi les nouveau-nés sains, nés de mère en période virémique, 15 étaient nés par césarienne (soit 44 %). Le taux de césarienne chez les nouveau-nés infectés (53 %) par rapport aux nouveau-nés non infectés (44 %) n'était pas significativement différent (Odds Ratio à 0,8).

L'absence d'effet protecteur de la césarienne sur la transmission du CHIKV chez ces femmes est un argument contre une contamination du nouveau-né lors du passage dans la filière génitale au cours de l'accouchement.

Les nouveau-nés malades étaient tous nés d'une mère en période de virémie au moment de l'accouchement. Pour tous, il y avait eu un délai entre le début des symptômes et la naissance (de 2 à 5 jours). Ces deux constatations nous amènent donc à émettre **l'hypothèse que la contamination du nouveau né se ferait en per-partum.**

Le nombre de bébés présentant une SFA est plus important chez les femmes qui accouchaient en période virémique que dans la population générale des accouchées, la conséquence était une augmentation du nombre de césarienne chez ces femmes. Chez ces bébés ayant présenté une SFA, la recherche de génome viral au niveau du placenta a toujours été positive, lorsqu'elle a été réalisée. Il y avait donc infection du placenta par le CHIKV. Tout ceci, nous amène donc à confirmer et à affiner **l'hypothèse d'une contamination en pre-partum immédiat par voie sanguine transplacentaire. Mais nous**

ne pouvons pas exclure une deuxième hypothèse : celle que la transmission du Chikungunya se fasse lors des échanges sanguins qui existent au moment de l'accouchement entre la mère et l'enfant.

La cause de la SFA reste inconnue car elle survient chez les nouveau-nés contaminés et chez les nouveau-nés sains.

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 la SFA. C'est donc pendant cette période que pourrait avoir lieu le passage transplacentaire du CHIKV.

Pour confirmer cette hypothèse, une étude est en cours, il s'agit d'une étude sur les placentas à la fois en histologie pour rechercher des signes spécifiques d'inflammation et en immunohistochimie pour rechercher la présence de virus ou de particules virales en intracellulaire en utilisant des anticorps poly ou monoclonaux.

V.2. Le Chikungunya néonatal [10,12,13]

La description du tableau du Chikungunya néonatal a été faite à partir de l'analyse rétrospective de données collectées en période d'épidémie à partir du relevé épidémiologique périnatal dont la saisie a été effectuée quasiment en temps réel dès la sortie des enfants de l'hôpital.

Les examens complémentaires (IRM cérébrale, EEG, échographie cardiaque) ont été demandés au cas par cas, au fur et à mesure de l'apparition des complications et non de manière systématique pour tous les nouveau-nés malades.

L'ensemble des éléments de description du Chikungunya néonatal, recueilli lors de cette épidémie, est analysé et comparé aux études existantes concernant les formes pédiatriques du Chikungunya.

Deux études ont été menées à la Réunion, en période épidémique sur des enfants âgés de plus de 7 jours (pour exclure les formes néonatales) à 17 ans.

La première étude a concerné 253 enfants hospitalisés entre le 15/12/2005 et 31/05/2006 dans le service de Pédiatrie du GHSR à Saint-Pierre pour suspicion de Chikungunya dont seulement 185 ont eu une confirmation biologique du diagnostic [14].

La seconde a concerné 86 enfants ayant eu une infection à Chikungunya entre le 1^{er} janvier et le 30 avril 2006, infection confirmée biologiquement ; 65 d'entre eux ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHD de Saint-Denis [15].

Les autres études réalisées chez l'enfant datent des années 1960.

Une étude réalisée en Thaïlande de Nimmannitya et al. [16] de 1962 à 1964 présente les résultats cliniques et biologiques de 32 enfants infectés par le Chikungunya et de 523 enfants infectés par la Dengue.

Une autre étude réalisée en Inde au Vellore par l'équipe de Jadhav [17] en 1964 présente les résultats cliniques et biologiques de 33 enfants infectés par le Chikungunya avec confirmation biologique du diagnostic. 6 d'entre eux avaient été hospitalisés.

Les signes généraux :

La fièvre a été retrouvée chez les 19 bébés soit chez 100 % des cas dans notre étude.

La fièvre a été retrouvée chez tous les enfants de l'étude du GHRS [14] et de celle menée en Thaïlande [16]. Au Vellore [17], 85 % des enfants ont présenté de la fièvre ; en fait on distinguait deux groupes : les nourrissons de moins d'un an chez qui la fièvre était présente dans 100 % des cas et les enfants de plus de 3 ans chez qui la fièvre était présente dans 77 % des cas.

Le syndrome algique était retrouvé chez les 19 bébés soit dans 100 % des cas dans notre étude. Tous présentaient une attitude prostrée. Pour 10 d'entre eux soit un peu plus de la moitié, l'intensité des douleurs avait nécessité le recours à des antalgiques de palier 3. Dans notre étude, la douleur paraît donc être importante et invalidante.

Du fait de la subjectivité de la douleur chez le nouveau-né, nous n'avons pas pu déterminer la localisation et le type de douleur (céphalée, myalgie, arthralgie).

Dans l'étude réalisée en Inde [17], chez le nourrisson, l'arthralgie était définie par une attitude antalgique avec les membres en flexion, elle n'était retrouvée que dans 2 cas chez les enfants âgés de moins de 1 an soit dans 18% des cas. Ceci est très différent de ce que nous retrouvons dans notre étude et soulève la question d'une modification de la souche virale avec acquisition d'un tropisme articulaire plus virulent en fonction des zones géographiques et au cours du temps, c'est ce que suggère l'étude de Schuffenecker [2] sur la microévolution du virus Chikungunya. Par ailleurs, cette différence peut-être due au fait que dans les années 1960, le bébé était considéré comme un être ne ressentant pas la douleur.

Les arthralgies étaient fréquemment retrouvées dans l'étude réunionnaise de Saint-Pierre [14] dans 72 % des cas, elles étaient moins fréquemment notées dans les études des années 1960 : dans 40 % des cas chez les enfants thaïs [16], dans 41% des enfants de plus de 3 ans en Inde [17]. Cette différence peut être due à une modification de la souche du virus ou à une moindre considération de la douleur chez l'enfant à cette époque.

L'éruption cutanée est retrouvée chez 17 bébés soit 89,5 % dans notre étude.

La fréquence de l'éruption cutanée est très variable d'une étude à l'autre.

Dans l'étude au Vellore [17], une éruption cutanée était présente chez 100 % des nourrissons, ce qui se rapproche de notre étude ; et chez 2 enfants parmi les 22 enfants plus âgés (soit 9 %).

En Thaïlande [16], 59 % des enfants présentaient une éruption cutanée.

Dans l'étude réunionnaise de Saint-Pierre [14], l'éruption cutanée était présente chez 77,5 % des enfants. 17 enfants (soit 7 % des cas) ont présenté une forme bulleuse, ceci n'avait jamais été rapporté dans la littérature. 16 enfants sur les 17 (soit 94 % des cas) étaient des nourrissons de moins de 1 an, le 17^e enfant avait 1 an et 11 mois. Cette forme bulleuse n'a pas été rapportée chez les adultes.

Une étude a été menée au Centre Hospitalier Félix Guyon de Saint-Denis [18] sur les enfants de 1 mois à 18 ans qui présentaient un Chikungunya et une forme bulleuse. 13 enfants ont présenté un décollement cutané supérieur à 10 %. Tous étaient des nourrissons âgés au maximum de 6 mois.

Cette éruption bulleuse n'a pas été retrouvée chez les bébés ayant fait un Chikungunya néonatal. Il s'agit donc d'une spécificité de la contamination post-natale du Chikungunya.

Des œdèmes des pieds et des mains sont retrouvés chez 15 bébés soit 78,9 % des cas dans notre étude.

Ce symptôme est trouvé chez 3 % des enfants dans l'étude réunionnaise de Saint-Pierre [14].

Il n'est pas cité dans les études plus anciennes.

En 1955, Robinson [19] décrit le premier la clinique de l'infection causée par le Chikungunya durant l'épidémie de 1952-1953 survenue au Tanganyika : la fièvre est constamment retrouvée. Les arthralgies étaient particulières du fait de leur intensité, la douleur était donc importante et invalidante. L'éruption cutanée survenait chez 80 % des patients.

Ce tableau princeps est assez proche de ce que l'on trouve dans la forme néonatale du Chikungunya acquis par transmission materno-fœtale.

Les signes digestifs:

Dans notre étude, tous les bébés ont présenté des difficultés alimentaires avec nécessité de recourir au gavage gastrique discontinu. Cette difficulté alimentaire pourrait être due à des douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire empêchant la tétée. Chez 7 bébés sur les 19, soit dans 36,8 % des cas, il y avait une perte de poids. Pour un bébé, il y avait des résidus gastriques trop fréquents, sans être de véritables vomissements. Aucun des bébés n'a présenté d'épisode de vomissement et un seul bébé a présenté une diarrhée.

La diarrhée est retrouvée chez 36 % des nouveau-nés dans l'étude au Vellore [17], elle est plus rare chez les enfants de plus de 1 an (4,5 % des enfants), et dans les études thaïlandaise [16] (16 % des enfants) et réunionnaise de Saint-Pierre [14] (15 % des enfants).

Les vomissements sont plus fréquents chez les enfants thaïlandais [16] (59 % d'entre eux), et réunionnais [14] (34 % d'entre eux), ils sont rares au Vellore [17] (14 % des enfants de plus de 1 an) et jamais notés chez les nourrissons dans cette étude.

Dans l'étude de Robinson [19], l'anorexie et la constipation étaient des symptômes fréquemment retrouvés, quelques patients avaient présenté des vomissements.

Dans notre étude, 3 bébés ont présenté une cytolyse modérée sur les ASAT avec des valeurs comprises entre 1,5 à 3 fois la normale. Il n'y a eu aucun cas d'hépatite sévère. Au cours de l'épidémie réunionnaise, Garnier [20] rapporte 14 cas d'hépatites aiguës sévères chez l'adulte, fulminantes dans 64 % des cas, l'alcoolisme chronique et le paracétamol semblent être des co-facteurs aggravants. Cette hépato-toxicité du virus n'a pas été décrite dans le reste de la littérature.

Les complications cardio-respiratoires:

Dans notre étude, 11 bébés soit 57,9 % des cas, ont présenté une complication respiratoire et pour 7 d'entre eux, une intubation avec ventilation assistée a été nécessaire.

Dans l'étude au Vellore [17], 2 nourrissons soit 18 % des cas présentaient des signes respiratoires peu spécifiques : toux, cyanose ; aucun enfant n'avait bénéficié de la ventilation mécanique.

Dans l'étude de Saint-Pierre [14], 4 nourrissons soit 1,6 % des enfants ont présenté des signes aspécifiques : cyanose des extrémités, encombrement bronchique; ces signes

pouvaient être uniquement en rapport avec la fièvre, l'infection bactérienne ou virale. Aucun enfant n'a été intubé.

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé de complication cardiaque.

Les examens d'exploration cardiaque (électrocardiogramme, échographie cardiaque) ont été demandés sur signes d'appel (en particulier épisodes de bradycardie).

Dans notre étude, 3 bébés ont présenté des épisodes de bradycardie cardiaque transitoire au cours d'épisode de désaturation. Pour 2 de ces bébés a été réalisé un électrocardiogramme. Pour le premier, le rythme était régulier, il n'y avait pas de trouble de la conduction (pas de bloc auriculo-ventriculaire), il y avait un sus décalage du segment ST en DI. Pour le deuxième, le rythme était régulier, il y avait un bloc de branche droit, pas de bloc auriculo-ventriculaire, il n'y avait pas de trouble de la repolarisation. Pour un bébé, l'épisode de bradycardie sinusale ayant duré 3 jours, une échographie cardiaque a été réalisée : elle était normale.

Au Centre Hospitalier Départemental (CHD) de Saint-Denis, il y a eu 14 cas d'infections materno-fœtales confirmées par RT-PCR CHIKV ou IgM anti-CHIKV positives [21]. 6 de ces bébés (soit 42,8 %) ont présenté une myocardiopathie :

- 3 bébés avaient une insuffisance cardiaque
- 5 bébés avaient une anomalie de l'ECG
- 6 bébés avaient une élévation du pro-BNP (Brain Natriuretic Protein)
- 4 bébés avaient une hypertrophie du ventricule gauche
- 5 bébés avaient une dilatation des coronaires.

Les atteintes cardiaques semblent donc moins fréquentes au centre hospitalier de Saint-Pierre par rapport à celui de Saint-Denis: ceci soulève la question d'une différence de souche du virus en fonction des zones géographiques au sein même de la Réunion. Cependant à l'hôpital de Saint-Pierre, la recherche d'anomalie cardiaque par ECG, échographie cardiaque et marqueurs biologiques n'a pas été systématique comme elle l'a été à l'hôpital de Saint-Denis. Il existe peut-être un biais concernant l'existence de formes cardiaques dans notre étude.

En cas de nouvelle épidémie, un bilan cardiologique comprenant un ECG, une échographie cardiaque, le dosage des marqueurs biologiques (pro-BNP) devrait être systématique chez tous les nouveau-nés ayant une contamination materno-fœtale à Chikungunya.

Dans l'étude menée à Saint- Pierre [14], un seul enfant, un garçon âgé de 9 ans et 9 mois avait une myocardite avec un trouble du rythme sévère (bradycardie et pause sinusale) nécessitant la pose d'une sonde d'entraînement électro-systolique.

Une étude menée en 1972 à Ceylan par Obeyesekere et al. [22] a décrit les signes cliniques et les séquelles chez 35 patients - adultes et enfants - atteints de formes cardiaques d'arboviroses (dengue et Chikungunya). Pour 4 patients, les signes cliniques ont disparu, l'ECG s'est normalisé, et il n'y a eu aucune séquelle de cardiomégalie résiduelle. Les autres patients avaient des signes cliniques persistants (douleur thoracique, palpitations, asthénie, dyspnée, vertiges ...) et/ou des modifications de l'ECG (tachycardie, bradycardie, dissociation auriculo-ventriculaire, arythmie complète par dissociation auriculo-ventriculaire...) et/ou une cardiomégalie en rapport avec une cardiopathie (pour 26 patients). Parmi les 6 enfants de moins de 18 ans, 2 avaient fait une infection à Chikungunya et présentaient une myocardiopathie pré-congestive.

Les complications hémorragiques et les troubles de l'hémostase:

Une étude rétrospective réalisée au CHD de Saint Denis [23] comparait les résultats biologiques de patients atteints par le Chikungunya avec RT-PCR CHIKV positive par rapport à un groupe contrôle (RT-PCR CHIKV négative). Chez les patients RT-PCR CHIKV positifs, le taux de plaquettes était modérément diminué chez les sujets de plus de 2 ans: 156 000 /mm³ versus 225 000 /mm³ pour les patients RT-PCR négatifs, et très modérément diminué chez les enfants de moins de 2 ans : 213 000 /mm³ versus 257 000 /mm³. Au contraire, dans notre étude, 17 bébés soit 89,5 % des cas avaient une thrombopénie plus ou moins sévère.

Dans l'étude au Vellore [17], 2 enfants ont présenté une thrombopénie transitoire dont un avec un taux à 50 000 plaquettes /mm³ avec normalisation du taux de plaquettes en une semaine. Aucun de ces 2 enfants n'a présenté de signes hémorragiques ; mais 2 nourrissons ayant un taux de plaquettes normal, ont présenté des manifestations hémorragiques bénignes (épistaxis et rectorragies).

Dans l'étude de Saint-Pierre [14], des manifestations hémorragiques sont retrouvées chez 10 % de l'ensemble des nourrissons et des enfants. Elles étaient toujours bénignes et consistaient le plus souvent en des lésions purpuriques. Deux cas d'hématémèse ont été relevés. Lorsque le bilan d'hémostase a été demandé, le TCA était allongé dans 53 % des cas et le TP diminué dans 38 % des cas. Aucun cas de CIVD n'a été observé.

Dans l'étude thaïlandaise [16] réalisée chez des enfants hospitalisés pour fièvre hémorragique, les manifestations hémorragiques au cours du Chikungunya étaient bénignes : pétéchies (chez 10 enfants sur les 31), épistaxis (chez 4 enfants sur les 31), test du tourniquet qui est l'équivalent du test du lacet (chez 24 enfants sur les 31).

A l'inverse dans notre étude, les complications hémorragiques apparaissent plus graves lors de la transmission materno-fœtale. 5 bébés soit un quart des cas ont présenté des complications hémorragiques : 3 bébés sous forme d'une hémorragie digestive (2 bébés sous forme de rectorragies, le troisième sous forme d'hématémèse) ; 3 bébés sous forme d'une hémorragie au niveau cérébral, complication mise en évidence par l'IRM cérébrale (hématome intraparenchymateux, hématome sous-dural, pétéchie hémorragique, cavitations post-hémorragiques). Ces 5 bébés avaient tous une thrombopénie entre 5 000 et 96 000 plaquettes /mm³. La sévérité de la thrombopénie est corrélée à la gravité de la maladie et des complications.

Par ailleurs, dans notre étude, des perturbations de l'hémostase ont été observées : diminution du TP dans 10 cas soit chez 52,6 % des nouveau-nés et 4 bébés soit 21 % ont fait une CIVD.

Les complications neurologiques: [24]

Dans notre étude, 10 bébés soit plus de un bébé sur deux, ont présenté une complication neurologique. 4 bébés (soit 21 %) ont présenté des convulsions durant leur hospitalisation, l'IRM cérébrale pour ces 4 bébés présentait des anomalies au niveau de la substance blanche.

Le neurotropisme du Chikungunya avait déjà été évoqué au cours d'études antérieures.

Dans l'étude au Vellore [17], 2 nourrissons sur les 11 avaient présenté des convulsions fébriles et 7 enfants sur les 22 âgés de plus de 1 an avaient également présenté des convulsions fébriles dont 2 convulsions focales avec parésie transitoire.

Dans l'étude de Carey [25] menée lors de l'épidémie de 1964 au Vellore, 2 enfants avaient un déficit neurologique transitoire (à type de parésies). Ils avaient présenté des convulsions plus prolongées. Le LCR était normal sauf pour un enfant chez lequel on retrouvait une hyperprotéinorachie modérée à 0,8 g/l. Nous constatons la même chose dans notre étude, le LCR est normal sauf dans un cas où il y a une hyperprotéinorachie à 1,30 g/l (pour une normale à 0,8 g/l).

L'étude menée par Mazaud et Salaun [26] en 1969 au Cambodge, rapporte 2 cas d'encéphalite lors d'une infection à Chikungunya chez une enfant de 5 ans, et une jeune femme de 18 ans. Dans ces 2 cas, le LCR ne montrait comme seule anomalie qu'une hyperglycorachie, la guérison s'est faite sans séquelle. Les signes neurologiques paraissent donc plus fréquents dans le premier âge (enfant jusqu'à 18 ans).

A la Réunion dans l'étude de Saint-Pierre [14], des signes neurologiques étaient retrouvés chez près de 31% des enfants, principalement des convulsions fébriles (20% des enfants) dont les deux tiers avaient entre 1 et 6 ans et un quart plus de 6 ans. Dans cette étude, le virus a été trouvé dans le LCR uniquement chez les nourrissons de moins de un an et aucune trace de génome de virus Chikungunya n'a été retrouvée dans le LCR chez les enfants de plus de un an. 3 nourrissons sur les 35 ayant une RT-PCR CHIKV positive dans le LCR avaient des signes neurologiques (2 nourrissons avaient des signes de méningite, le troisième présentait des convulsions). Comme dans notre étude, l'existence de complications neurologiques ne semble pas forcément associée, à la présence de génome dans le LCR. 7 IRM ont été pratiquées chez les patients ayant présenté des convulsions et une anomalie à l'EEG. L'examen était normal pour 6 d'entre eux. La septième IRM, qui concernait un enfant de 14 ans, montrait un hypersignal sous-cortical au niveau du splénium de corps calleux, en rapport avec une souffrance temporo-pariétale droite au premier EEG. L'IRM cérébrale et l'EEG de contrôle se sont normalisés. Chez ces enfants ayant présenté des manifestations neurologiques, aucune séquelle neurologique clinique post-Chikungunya n'a été retrouvée, à l'inverse de ce que l'on retrouve dans notre étude.

Lors de l'épidémie réunionnaise, Martinet et Tournebize [27] rapportent pour la première fois 5 cas de méningo-encéphalites sévères survenus chez l'adulte avec existence de séquelles neurologiques. Pour ces 5 patients, l'imagerie cérébrale (scanner ou IRM) était normale. Tout comme dans notre étude, 4 patients avaient présenté des troubles de conscience nécessitant une ventilation mécanique. 4 patients ont eu une guérison complète sans séquelle, mais un patient a gardé de sévères séquelles à type de démence sous corticale.

Dans notre étude, les IRM cérébrales n'ont été réalisées que chez les bébés présentant des convulsions, une thrombopénie sévère ou une hypotonie. Dans un cas, le bébé présentait une thrombopénie à 41 000 plaquettes /mm³, à 1 mois et demi, l'IRM cérébrale retrouvait des séquelles hémorragiques punctiformes au niveau de la couronne rayonnante. L'IRM cérébrale à 4 mois était quasi-normale hormis un possible retard de myélinisation et un corps calleux apparaissant un peu grêle. Dans un autre cas, le bébé qui avait une thrombopénie à 25 000 plaquettes /mm³, a eu sa 1^{ère} IRM cérébrale à 4 mois, celle-ci était quasi-normale, on remarquait seulement un possible retard de myélinisation, donc un aspect comparable à celle du cas 14 réalisée à 4 mois.

Une IRM cérébrale quasi-normale à 4 mois ne signifie pas qu'il n'y avait pas d'anomalie sur les IRM cérébrales antérieures.

Dans un cas, la thrombopénie était modérée à 96 000 plaquettes /mm³, l'examen neurologique était normal. Cependant l'IRM cérébrale à 1 mois et demi était anormale : il y avait d'importantes cavitations dans les deux territoires frontaux au niveau du carrefour ventriculaire, dans les territoires temporaux et une petite hémorragie temporale gauche.

La normalité actuelle de l'examen neurologique ne préjuge en rien de l'avenir ; c'est le suivi du développement neuro-psychologique de ces bébés avec ces IRM cérébrales inquiétantes qui répondra à nos interrogations.

C'est la raison pour laquelle un examen neurologique normal ne signifie pas que l'IRM cérébrale le soit.

En cas de nouvelle épidémie, une IRM cérébrale devrait être réalisée de manière systématique précocement et recontrôlée à distance.

Dans notre étude, 10 nouveau-nés soit un peu plus de la moitié des bébés, ont présenté une IRM cérébrale anormale. Les anomalies constatées se modifiaient au cours du temps chez un même bébé, et étaient plus ou moins importantes d'un bébé à l'autre.

A la phase aiguë, en séquence de diffusion, apparaît tout d'abord un hypersignal diffus de la substance blanche et du corps calleux correspondant à un œdème cytotoxique.

A la phase subaiguë, le corps calleux apparaît toujours en hypersignal en séquence de diffusion, mais la substance blanche apparaît en hyposignal diffus, correspondant à un œdème vasogénique. L'évolution se fait ensuite vers une persistance de l'hyposignal diffus et marqué de la substance blanche correspondant à l'œdème vasogénique et vers l'apparition de plages d'hyposignal dans les régions fronto-temporales correspondant à des cavitations (toujours en séquence de diffusion). Des lésions hémorragiques peuvent apparaître dès le début sous forme d'hématomes intraparenchymateux, d'hématomes sous-duraux ou être repérées à distance de la phase aiguë sous forme de cavitations post hémorragiques.

A distance, l'évolution peut se faire vers une atrophie cérébrale importante aux dépens de la substance blanche, plus marquée en région frontale avec également atrophie du corps calleux (c'est le cas de 6 bébés). L'évolution peut également se faire vers un élargissement des cornes frontales et/ou du système ventriculaire avec un corps calleux qui apparaît grêle mais sans atrophie cérébrale (c'est le cas de 4 bébés).

Une corrélation entre imagerie et histologie peut être évoquée grâce aux travaux de Chastel [28] qui a décrit les lésions histologiques observées sur les cerveaux de souris après inoculation du virus Chikungunya. Cette étude anatomo-pathologique expérimentale a permis de décrire les lésions au niveau du système nerveux central.

Une congestion diffuse est observée au premier passage puis apparaissent des lésions siégeant au niveau des lobes frontaux, des sillons interhémisphériques et du cervelet. Ceci pourrait correspondre à l'œdème cytotoxique puis vasogénique observés aux phases aiguë et subaiguë sur les séquences de diffusion. Apparaissent ensuite des hémorragies profondes à hauteur des ventricules latéraux et du cervelet et enfin une liquéfaction de l'encéphale ce qui pourrait correspondre aux cavitations observées dans les régions fronto-temporales sur les IRM cérébrales.

Au niveau microscopique, des lésions vasculaires sont observées en premier: congestions des capillaires cérébraux puis hémorragies péri-capillaires par érythrodiapédèse et nécrose vasculaire, les lésions proprement encéphaliques sont observées plus tardivement avec lyse de la cellule neuroganglionnaire.

Dans les études où sont décrites des formes neurologiques que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant [14,27] (sauf dans le cas du garçon de 14 ans dont nous avons discuté précédemment), aucune anomalie au niveau des imageries cérébrales n'a été observée lorsque celles-ci ont été réalisées, en particulier chez le nourrisson de moins de 3 mois. Ceci soulève une question : pourquoi l'atteinte cérébrale mise en évidence par les IRM ne

s'observe que chez les nouveau-nés contaminés par transmission materno-fœtale alors qu'aucune image d'atteinte cérébrale n'est observée chez les nourrissons de moins de 3 mois et les nouveau-nés contaminés par piqûre de moustique. Est ce que l'atteinte cérébrale chez les nouveau-nés contaminés par transmission materno-fœtale serait en rapport avec une inoculation plus importante de virus lors de la transmission materno-fœtale par rapport à ceux contaminés par piqûre de moustiques où l'inoculation de virus serait nettement moindre ?

V.3. Complications précoces et séquelles du Chikungunya néonatal

- croissance du PC :

L'infléchissement du PC de 2 DS concernait 3 bébés, il s'agissait de 3 filles ; toutes les 3 avaient un développement neuro-moteur normal pour l'âge. Seulement l'une d'entre elles présentait une surdité de l'oreille gauche. 2 d'entre elles avaient une IRM cérébrale à 1 an, qui était normale.

L'infléchissement du PC de 1 DS concernait 3 bébés, il s'agissait de 2 garçons et d'1 fille; 1 des garçons avait un retard neuro-moteur et mental sévère (marche non acquise, trouble du comportement) et une déficience visuelle sévère. Son IRM cérébrale à 1 an était anormale : il y avait une atrophie importante de la substance blanche, plus marquée dans la région frontale avec également atrophie du corps calleux et séquelles hémorragiques multiples en sus et sous tentoriel. Le 2^e garçon avait un développement neuro-moteur normal pour l'âge, il avait une surdité de perception de l'oreille droite, son IRM cérébrale était normale. La fille avait un développement neuro-moteur normal pour l'âge, elle présentait un trouble du langage à priori d'origine culturelle. Elle n'a pas eu d'IRM cérébrale de contrôle à 1 an, mais son IRM cérébrale à 3 et 5 mois montrait un hématome cérébelleux droit sans atrophie cérébrale.

On peut donc se demander quelle est la signification de l'infléchissement du PC : est ce un indicateur de l'apparition de retard psycho-moteur chez ces enfants ?

Une valeur du PC inférieure à -2 DS était plus fréquente chez les bébés ayant eu un Chikungunya néonatal (10,5 %) par rapport à la population générale (3 %). Il s'agissait de 2 garçons ayant un retard psychomoteur grave avec polyhandicap.

- sévérité du tableau initial du Chikungunya néonatal, imagerie cérébrale et développement psycho-moteur:

2 bébés sur les 19 soit 10,5 % présentaient un poly-handicap lourd, avec marche non acquise à l'âge de 24 mois, quasi-cécité et retard mental. Ces 2 enfants avaient une valeur du PC inférieur à -2 DS et une IRM cérébrale anormale avec une atrophie importante de la substance blanche, plus marquée dans la région frontale et une atrophie du corps calleux, comme on le constatait sur leurs premières IRM cérébrales réalisées en période néonatale ; pour l'un des bébés, il y avait également des séquelles hémorragiques multiples en sus et sous tentoriel.

Ces 2 garçons avaient fait une forme grave du Chikungunya néonatal avec nécessité d'une intubation avec ventilation-assistée pendant 4 jours en raison d'apnées en rapport avec des convulsions pour l'un et 9 jours pour l'autre en raison d'une défaillance cardio-vasculaire.

Tous deux avaient eu une hypocalcémie, une thrombopénie modérée à 96 000 plaquettes/mm³ pour l'enfant ayant présenté des convulsions, très sévère pour l'autre à 5000 plaquettes/mm³, ce dernier avait fait des complications hémorragiques à la fois cérébrales et digestives.

4 autres bébés, 3 garçons et une fille, avaient également fait une forme grave du Chikungunya néonatal avec des convulsions chez les 3 garçons ayant nécessité l'intubation avec ventilation assistée pendant 11 jours pour l'un et 5 jours pour les 2 autres, et avec des pauses respiratoires chez la fille ayant nécessité l'intubation avec ventilation assistée pendant 3 jours. Tous les 4 avaient eu une hypocalcémie et une thrombopénie qui était sévère pour les 3 garçons (12 000, 18 000 et 32 000 plaquettes/mm³) et modérée pour la fille à 96 000/mm³. Tous les 4 avaient une IRM cérébrale initiale anormale. L'évolution s'est faite pour 2 des garçons vers une atrophie importante de la substance blanche, plus marquée dans la région frontale avec également atrophie du corps calleux. Pour le 3^e garçon, l'évolution se poursuivait vers un élargissement des cornes frontales et du système ventriculaire avec un corps calleux qui apparaissait grêle, sans atrophie de la substance blanche. La fille n'a pas bénéficié de contrôle d'imagerie cérébrale après 4 mois où il y avait déjà une atrophie du corps calleux et de la substance blanche prédominant dans la région bifrontale. Ces 4 bébés avaient tous un strabisme.

2 des garçons et la fille présentaient un retard de langage avec retard mental, il s'agissait des 2 garçons ayant des séquelles frontales sur l'IRM cérébrale, leur quotient de développement (QD) étaient à 74 et 77. La fille présentait également un infléchissement important du PC et un retard des acquisitions (marche acquise à 20 mois), son QD était inférieur à 70 (QD à 61). Le 3^e garçon avait un développement psycho-moteur normal pour l'âge, son QD était à 84.

Il apparaît donc que les séquelles psychomotrices et de retard de développement sont attendues chez les bébés ayant fait une forme grave du Chikungunya néonatal avec atteinte cérébrale initiale sévère comme nous le constatons chez 5 de ces 6 enfants. Tous les 6 avaient une atteinte visuelle : 2 avaient une quasi-cécité, 2 autres une acuité visuelle faible et 4 un strabisme.

L'hypocalcémie, la thrombopénie, le recours à la ventilation assistée sont des facteurs reliés à la gravité du tableau initial du Chikungunya néonatal, et ont donc une valeur pronostique sur l'apparition de retard des acquisitions.

Ces 6 enfants qui avaient fait une forme grave néonatale avaient tous une atteinte visuelle : 2 avaient une quasi-cécité, 3 autres une acuité visuelle faible et 4 un strabisme.

La question est de savoir si le virus Chikungunya est directement responsable de l'atteinte oculaire chez les enfants ayant une cécité ou une acuité visuelle faible, par atteinte du nerf optique ou de la rétine ou par atteinte cérébrale.

Mittal et al. [29] nous rapporte 14 cas de névrite optique avec baisse de l'acuité visuelle (papillite, neurorétinite, névrite optique rétrobulbaire) chez des patients atteints de Chikungunya en Inde. 71% de ces patients ont recouvert une bonne acuité visuelle avec un traitement corticoïde, mais 4 d'entre eux soit 29% ont gardé des séquelles avec une faible acuité visuelle.

Donc ces 5 enfants ayant une malvoyance pourraient avoir eu une atteinte du nerf optique mais ces enfants avaient tous une IRM cérébrale anormale avec une atrophie importante de la substance blanche, plus marquée dans la région frontale et une atrophie du corps calleux.

Par ailleurs, il apparaît que chez un des enfants atteint de cécité, les papilles apparaissaient pales.

Il apparaît donc que l'atteinte visuelle pourrait être en rapport soit avec une atteinte du nerf optique soit avec une atteinte cérébrale.

4 autres bébés (2 garçons et 2 filles) avaient une IRM cérébrale initiale présentant des anomalies. Les 2 garçons présentaient initialement une IRM cérébrale comparable avec un élargissement des cornes frontales et/ou du système ventriculaire et un corps calleux grêle, et l'évolution a été comparable avec un élargissement des cornes frontales et/ou du système ventriculaire et un corps calleux qui apparaissait grêle, sans atrophie de la substance blanche. A 2 ans, un des garçons avait un retard de langage, ce dernier avait eu un tableau néonatal plus sévère avec ventilation assistée pendant 2 jours, hypocalcémie et thrombopénie sévère à $38\ 000/\text{mm}^3$, son QD était à 69 ; le 2^e avait un développement psychomoteur normal pour l'âge, lors du tableau initial il n'avait pas été intubé ventilé, la calcémie était normale, la thrombopénie était modérée à $48\ 000/\text{mm}^3$, son QD était à 96.

Les 2 filles avaient des séquelles hémorragiques sur les IRM cérébrales initiales. Toutes les 2 avaient un développement psychomoteur normal pour l'âge, et un QD normal avec des valeurs à 100 et 101. Seule une des 2 a eu une IRM cérébrale de contrôle à 12 mois qui était quasi normale sauf une petite séquelle hémorragique. Lors du tableau néonatal, elle n'avait pas été intubée ventilée, avait une hypocalcémie et une thrombopénie modérée à $41\ 000/\text{mm}^3$. La 2^e n'a pas eu d'IRM cérébrale de contrôle, elle avait un retard de langage d'origine culturelle. Le tableau clinique initial retrouvait une calcémie normale, une thrombopénie modérée à $52\ 000/\text{mm}^3$, il n'y avait pas eu d'intubation avec ventilation assistée.

Une atteinte cérébrale non sévère initialement (présence d'œdème, élargissement des sillons et des ventricules, séquelles hémorragiques minimales, sans cavitations sans atrophie de la substance blanche) n'est pas toujours un facteur prédictif d'une évolution péjorative avec apparition d'un retard des acquisitions. Mais ces enfants nécessitent une surveillance prolongée au moins jusqu'à l'âge de 6 ans pour dépister d'éventuelles séquelles comme des troubles de l'apprentissage (lecture, écriture) ou du comportement.

13 bébés soit 81,3 % avaient un QD supérieur à 70 ; 3 soit 28,7 % avaient des valeurs du QD inférieur à 70 ; tous 3 présentaient un retard de langage, et :ou un retard des acquisitions et/ou un retard mental.

2 garçons ayant un QD considéré comme normal puisque supérieur à 70 (à 74 pour l'un et à 77 pour l'autre) présentaient tous 2 un retard mental, un retard de langage et des troubles du comportement . Tous 2 avaient une IRM cérébrale anormale avec des séquelles frontales.

Dans notre étude, le QD peut présenter quelque limite : en effet, le QD peut être considéré comme normal (supérieur à 70) alors que l'enfant présente un retard des acquisitions, un retard du langage, un retard mental et/ou des troubles du comportements. Ces enfants avaient une imagerie cérébrale anormale avec séquelles frontales.

- sérologie Chikungunya :

Les IgM anti-CHIKV apparaissent à partir du 7^e jour après la naissance. La sérologie en IgM se négative dans un délai variable au cours des 2^{èmes} années de vie. Et à 24 mois, 100% des bébés ont des IgM anti-CHIKV négatifs et une persistance des IgG anti-CHIKV.

V.4. Arboviroses et infections materno-fœtales :

V.4.1. La dengue : [30-39]

Seulement 17 cas de transmission materno-fœtale de la dengue ont été rapportés dans la littérature. L'infection néonatale a été prouvée soit par l'isolement du virus, par la détection du génome viral par RT-PCR ou par la présence d'IgM spécifiques chez le nouveau-né et la mère. Les 17 bébés malades sont tous nés d'une mère ayant présenté un épisode fébrile le jour de l'accouchement ou au maximum dans les 8 jours précédents. A la naissance, les 17 nouveau-nés étaient tous asymptomatiques. Les symptômes (fièvre, thrombopénie) sont apparus avec un délai allant de quelques heures après la naissance jusqu'à 11 jours après [38].

Dans notre étude, nous avons fait les mêmes constatations concernant la transmission materno-fœtale du Chikungunya : les nouveau-nés malades sont tous nés d'une mère en période de virémie au moment de l'accouchement. Pour tous, il y a eu un délai entre la naissance et le début des symptômes (de 2 à 5 jours).

Carles [37] a étudié l'issue de la grossesse de 38 patientes ayant présenté une dengue à différents stades de leur grossesse. 5 femmes ont accouché en période fébrile, pour 4 d'entre elles, il y a eu une souffrance fœtale aiguë. Tout comme pour le Chikungunya, la cause de cette SFA reste inconnue car elle survient chez les nouveau-nés contaminés et chez les nouveau-nés sains.

Chez les 5 femmes ayant accouché en période fébrile, c'est-à-dire ayant présenté de la fièvre la veille ou le jour de l'accouchement, au maximum 8 jours avant celui-ci, avec une infection maternelle pour la dengue prouvée par sérologie, 2 nouveau-nés ont développé une dengue néonatale différée.

Le taux de transmission verticale de la dengue dans cette étude est de 40 %, ce qui est proche du taux de 36 % que nous retrouvons pour la transmission verticale du Chikungunya dans notre étude.

Cette étude guyanaise a permis d'observer que le taux de mort fœtale in utero était significativement plus élevé dans le groupe de femmes ayant présenté une dengue pendant la grossesse que dans la population générale des femmes enceintes. L'imputabilité du virus de la dengue dans ces morts fœtales n'a pas pu être démontrée : les examens anatomopathologiques des fœtus et des placentas n'ont pas mis en évidence de lésions histologiques particulières.

Carles [37] rapporte un cas de microcéphalie pour lequel le bilan étiologique était négatif, cependant la preuve de l'étiologie virale de la dengue n'a pas pu être apportée. 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 en pre-partum avec un risque maximum de transmission lorsque la mère accouche en période virémique.

V.4.2. Le West Nile virus :

Le West Nile virus 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 [40].

Le premier cas de transmission verticale du virus West Nile chez l'homme a été rapporté en 2002 [41]. Le nouveau-né était d'apparence normale à la naissance, et la sérologie West Nile était positive au niveau du sang du cordon et du liquide céphalo-rachidien. Il présentait une chorio-rétinite et une atteinte bilatérale de l'encéphale avec destruction du tissu cérébral. La mère avait été contaminée à 27 semaines d'aménorrhée et l'accouchement avait eu lieu par voie basse à 38 semaines d'aménorrhée. La transmission materno-fœtale du virus West Nile avait eu lieu en ante-partum, au cours du 2^e trimestre de la grossesse ce qui diffère de la transmission materno-fœtale du Chikungunya qui ne s'observe pas au milieu de la grossesse.

O'Leary [42] a étudié l'issue de la grossesse de 78 femmes ayant présenté une infection à West Nile prouvée sérologiquement. Un tiers de ces femmes avaient été contaminées au cours du premier trimestre, un tiers au cours du deuxième trimestre et un tiers au cours du troisième trimestre. 3 bébés ont présenté une infection à West Nile qui pourrait avoir été acquise par transmission verticale sans que la preuve virologique ait pu être faite. Pour ces 3 bébés, la sérologie West Nile à la naissance était négative en IgM, la séroconversion a été constatée à un mois de vie ; aucune recherche de génome viral par RT-PCR West Nile n'avait été réalisée au niveau du placenta ou au niveau du sang du cordon ombilical. La positivité de la PCR dans ces prélèvements aurait été une preuve de la transmission du virus et du caractère congénital de l'infection développée chez les nouveau-nés. Dans 2 cas, la mère a développé une infection à West Nile en pré-partum : pour l'une 6 jours avant l'accouchement, pour l'autre le jour de l'accouchement. Les nouveau-nés ont été symptomatiques respectivement 10 jours après la naissance pour le premier (ce qui soulevait la question d'une possible contamination par piqûre de moustique : le délai entre la naissance et l'apparition des symptômes était supérieur à 7 jours) sous forme d'une méningite, et le jour de la naissance sous forme d'un rash transitoire pour le second. La transmission du virus West Nile semble pouvoir se faire en pre-partum comme pour le Chikungunya.

Pour le 3^e cas, la mère a développé l'infection 3 semaines avant l'accouchement, le bébé asymptomatique à la naissance a présenté des crises convulsives à partir de 7 jours de vie. Il avait une encéphalite à West Nile prouvée par une sérologie West Nile positive en IgM au niveau du liquide céphalorachidien et en plus une lissencéphalie. Le virus West Nile ne peut pas être la cause de cette malformation grave puisqu'elle apparaît très tôt dans la grossesse et que l'infection maternelle ne s'est produite qu'à la fin du 3^e trimestre.

V.4.3. Le Ross River virus :

Le virus Ross River est de la famille des Togaviridae genre alphavirus, comme le virus Chikungunya.

La transmission transplacentaire du virus Ross River a été mise en évidence par Aaskov et al. [43] lors de l'épidémie de 1979 au Fidji.

198 femmes enceintes avaient fait une infection au virus Ross River prouvée sérologiquement par la présence d'IgM. 11 bébés avaient une sérologie Ross River positive

en IgM sur le sang du cordon, ils étaient tous asymptomatiques à la naissance. L'infection par le Ross River virus avait eu lieu à la fin du 1^{er} trimestre - début du 2^e trimestre (soit entre la 11^e et 19^e semaine d'aménorrhée), l'infection chez la mère étant prouvée sérologiquement (présence d'IgM anti Ross River virus). Sur les 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 est donc de 5 %.

Ceci diffère de la transmission précoce du Chikungunya. La transmission verticale du CHIKV au début du 2^e trimestre apparaît rare mais grave car à l'origine de mort fœtale in utero. Les nouveau-nés dont la mère avait été contaminée par le CHIKV en début de grossesse avaient une sérologie négative en IgM pour le CHIKV à la naissance, il n'y avait donc pas eu de transmission materno-fœtale du CHIKV.

VI. CONCLUSION :

L'épidémie réunionnaise de Chikungunya survenu entre mars 2005 et décembre 2006 a surpris par son ampleur et par l'émergence de forme grave voire mortelle de la maladie. C'est également lors de cette épidémie qu'a été mise en évidence, pour la première fois dans le monde, la possibilité de la transmission materno-fœtale du virus.

Cette transmission materno-fœtale peut survenir à un terme précoce de la grossesse, avant 16 SA. Elle apparaît rare (3 cas dans notre étude) mais létale, puisque le virus semble être à l'origine des morts fœtales in utero. Il a en effet été retrouvé sur les biopsies cérébrales de 2 des 3 fœtus.

Aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse, cette transmission materno-fœtale n'a pas été mise en évidence. Il faudra lutter contre la fièvre maternelle par l'administration de paracétamol, contre le risque d'accouchement prématuré et surveiller la vitalité fœtale, en cas d'infection maternelle à CHIKV prouvée survenant aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse, et après avoir éliminé les diagnostics différentiels (autres viroses, autres fièvres de la grossesse, listériose...).

L'infection à CHIKV au terme de la grossesse est à haut risque pour le nouveau-né. En effet dans notre étude, tous les nouveau-nés ayant présenté un Chikungunya néonatal sont nés en période de virémie maternelle. Lorsque la mère était fébrile dans les 7 jours avant l'accouchement le risque de transmission materno-fœtale est de 36 %.

Les mécanismes de transmission verticale du virus pendant la grossesse ne sont pas connus. L'hypothèse actuelle est que la transmission se fasse par voie transplacentaire en pré-partum et avant 16 SA. Cette hypothèse pourrait être vérifiée par l'analyse des placentas avec recherche de stigmates histologiques spécifiques d'infection du placenta et avec recherche de particules virales intra-cellulaires par une technique utilisant des anticorps poly ou monoclonaux (étude en cours). Mais n'est pas exclue l'hypothèse que la contamination du fœtus puisse se faire lors des échanges sanguins qui existent entre la mère et l'enfant au moment de l'accouchement.

En période de virémie maternelle, il n'y a pas d'indication à déclencher l'accouchement ou à effectuer une césarienne sauf s'il existe une anomalie du rythme cardiaque fœtal témoignant d'une souffrance fœtale aiguë. Il convient si possible de retarder l'accouchement en dehors de la période virémique.

Cette étude a permis également de décrire le tableau du Chikungunya néonatal. Le nouveau-né contaminé par le CHIKV est asymptomatique à la naissance. Les symptômes apparaissent après un délai de 2 à 5 jours: syndrome algique, fièvre, éruption cutanée, refus de téter, œdèmes des extrémités. Par la suite peuvent apparaître des complications hémorragiques au niveau digestif ou cérébral, des complications neurologiques (convulsions, encéphalites), des complications cardiorespiratoires (avec recours à l'intubation avec ventilation assistée).

L'évolution à long terme de ces bébés est difficile à prévoir tant sur le plan neurosensoriel que sur le plan cognitif.

A l'âge de 2 ans :

- 8 enfants soit 44, 4% ont un développement psychomoteur normal pour l'âge, et un comportement normal. 2 d'entre eux avaient une IRM cérébrale anormale avec élargissement des cornes frontales et/ou du système ventriculaire et un corps calleux qui apparaissait grêle, sans atrophie de la substance blanche. Les 6 autres n'avaient pas eu d'IRM cérébrale.
- 10 enfants soit 55,6 % présentent des séquelles de leur Chikungunya néonatal plus ou moins sévères (handicap moteur, séquelles neurosensorielles, troubles du comportement, retard des acquisitions, retard mental)
- 2 enfants soit 11,1 % présentent donc de graves séquelles avec polyhandicap lourd moteur et mental (retard moteur avec marche non acquise, troubles du comportement sévère, pas de langage, quasi-cécité, et pour l'un des 2 une épilepsie sévère).
- 6 enfants soit 33,3 % présentent un retard des acquisitions avec pour 4 d'entre eux un retard de langage.
- 6 bébés soit 33,3 % présentaient des troubles du comportement. Pour 4 d'entre eux soit 22,2 %, les troubles étaient modérés et permettaient une vie normale, mais 2 bébés soit 10,1 % présentaient une hyperexcitabilité incompatible avec la vie normale (ceux ayant le polyhandicap lourd).

Des séquelles sont donc possibles : elles sont liées soit au neurotropisme du virus, soit aux complications de l'infection à Chikungunya (CIVD, thrombopénie sévère).

Le suivi médical de ces enfants va se poursuivre jusqu'à l'âge de 6ans, âge de l'entrée au cours préparatoire, afin de poursuivre le dépistage de séquelles neuro-psychomotrices, en particulier chez les enfants ayant un développement neuropsychomoteur normal pour l'âge et une IRM cérébrale anormale.

VII. BIBLIOGRAPHIE :

- 1: Paganin F, Borgherini G, Staikowsky F, Arvin-Berod C, Poubeau P.
Chikungunya à l'île de la Réunion: chronique d'une épidémie annoncée.
Presse Med. 2006 Apr;35(4 Pt 2):641-6
- 2: Schuffenecker I, Iteman I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC, Lavenir R, Pardigon N, Reynes JM, Pettinelli F, Biscornet L, Diancourt L, Michel S, Duquerroy S, Guigon G, Frenkiel MP, Brehin AC, Cubito N, Despres P, Kunst F, Rey FA, Zeller H, Brisse S.
Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak.
PLoS Med. 2006 Jul;3(7):e263. Epub 2006 May 23.
- 3: Anonyme.
Épidémie de Chikungunya à La Réunion/Océan Indien.
Point de situation au 23 janvier 2006.
Disponible sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire à la date du 29 mars 2007
<http://www.invs.sante.fr>
- 4: Anonyme.
Épidémie de Chikungunya à La Réunion/Océan Indien.
Point de situation au 9 mars 2006.
Disponible sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire à la date du 29 mars 2007
<http://www.invs.sante.fr>
- 5: Anonyme.
Épidémie de Chikungunya à La Réunion/Océan Indien.
Point de situation au 22 juin 2006.
Disponible sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire à la date du 29 mars 2007
<http://www.invs.sante.fr>
- 6: Anonyme.
Épidémie de Chikungunya à La Réunion/Océan Indien.
Point de situation au 5 avril 2007.
Disponible sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire à la date du 29 mars 2007
<http://www.invs.sante.fr>
- 7: Michault A, Staikovsky F.
Etude menée au sein du personnel du service des urgences du Groupe Hospitalier Sud Réunion évaluant le taux de forme asymptomatique du Chikungunya sur 117 personnes.
Résultats non publiés, Fév 2006.
- 8: Fritel X et al.
Etude menée au Centre Hospitalier Départemental de Saint-Denis de la Réunion évaluant le taux de forme asymptomatique du Chikungunya
Données non publiées, Fév 2006.
- 9: Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, Barau G, Fourmaintraux A.
Transmission materno-foetale précoce du virus Chikungunya.
Presse Med. 2006 Nov;35(11 Pt 1):1656-8.

- 10: Robillard PY, Boumahni B, Gerardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, Carbonnier M, Djemili S, Choker G, Roge-Wolter M, Barau G.
Transmission verticale materno-fœtale du virus Chikungunya. Dix cas observés sur l'île de la Réunion chez 84 femmes.
Presse Med. 2006 May;35(5 Pt 1):785-8.
- 11: Lenglet Y, Barau G, Robillard PY, Randrianaivo H, Michault A, Bouveret A, Gerardin P, Boumahni B, Touret Y, Kauffmann E, Schuffenecker I, Gabriele M, Fourmaintraux A.
Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-foetale. Etude dans un contexte d'épidémie en 2005-2006 à l'île de la Réunion.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006 Oct;35(6):578-83.
- 12 : Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, Lenglet Y, Touret Y, Bouveret A, Grivard P, Le Roux K, Blanc S, Schuffenecker I, Couderc T, Arenzana-Seisdedos F, Lecuit M, Robillard PY.
Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion.
PLoS Med. 2008 Mar 18;5(3):e60.
- 13 : Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, Beullier G, Attali T, Samperiz S, Fourmaintraux A, Alessandri JL.
Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection.
Pediatr Infect Dis J. 2007 Sep;26(9):811-5.
- 14 : Bro C.
Formes pédiatriques du Chikungunya: Etude descriptive chez 253 nourrissons et enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie du Groupe Hospitalier Sud Réunion. Ile de la Réunion.
Thèse de doctorat en médecine, Limoges, 2007.
- 15 : Smedts Walters H, Ernould S, Jaffar Bandjee MC.
Infection à Chikungunya chez l'enfant : épidémie réunionnaise 2005-2006 à Saint-Denis. Neuvième réunion du comité local de la Société de Pathologie Exotique 28 novembre 2006. Disponible sur le site internet à la date du 29 mars 2007:
[http:// www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html](http://www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html)
- 16 : Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR.
Dengue and Chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1969 Nov; 18(6): 954-71.
- 17 : Carey DE, Myers RM, DeRanitz CM, Jadhav M, Reuben R.
The 1964 chikungunya epidemic at Vellore, South India, including observations on concurrent dengue.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1969;63(4):434-45.

- 18 : Robin S, Ramful D, Zettor J, Robert S, Marichy J and al.
Dermatoses bulleuses graves chez l'enfant lors d'une épidémie de Chikungunya à la Réunion : à propos de 13 cas.
Huitième réunion du comité local de la Société de Pathologie Exotique 28 mars 2006.
Disponible sur le site internet à la date du 29 mars 2007:
[http:// www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html](http://www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html)
- 19 : Robinson MC.
An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika territory, in 1952-53. I. Clinical features.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1955 ; 49(1): 28-32.
- 20 : Garnier PP, Blanchet E, Kwiatek S, Reboux A, Gauzere B-A, Becquart JP.
Hépatites aiguës sévères lors d'une infection par le virus Chikungunya à l'île de la Réunion : à propos de 14 observations.
Huitième réunion du comité local de la Société de Pathologie Exotique 28 mars 2006.
Disponible sur le site internet à la date du 29 mars 2007:
[http:// www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html](http://www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html)
- 21 : Ramful D, Carbonnier M, Ghazouani J, Noormahomed T, Beullier G.
Transmission périnatale du virus Chikungunya : à propos de 47 cas à l'île de la Réunion.
Neuvième réunion du comité local de la Société de Pathologie Exotique 28 novembre 2006.
Disponible sur le site internet à la date du 29 mars 2007:
[http:// www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html](http://www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html)
- 22 : Kennedy AC, Fleming J, Solomon L.
Chikungunya viral arthropathy: a clinical description.
J Rheumatol. 1980 Mar-Apr;7(2):231-6.
- 23 : Saly JC.
Modifications des taux sanguins de lymphocytes et de plaquettes en phase aiguë d'infection par le virus Chikungunya.
Huitième réunion du comité local de la Société de Pathologie Exotique 28 mars 2006.
Disponible sur le site internet à la date du 29 mars 2007:
[http:// www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html](http://www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html)
- 24 : Robin S, Ramful D, Le Seach' F, Jaffar-Bandjee MC, Rigou G, Alessandri JL.
Neurologic Manifestations of Pediatric Chikungunya Infection.
J Child Neurol. 2008 Feb 20.
- 25 : Carey DE, Myers RM, DE Ranitz CM, Jadhav M, Reuben R.
The 1964 Chikungunya epidemic at Vellore, South India, including observations on concurrent dengue.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1969; 63(4): 434-45.
- 26 : Mazaud R, Salaun JJ.
Troubles neurologiques et sensoriels aigus de la dengue et la fièvre à Chikungunya.
Bul.Soc.Path.exot., 1971: 22-24.

27 : Martinet O, Tournebize P, Gauzere B-A, Winer A, Gras G, Boisson V, Jaffar Bandjee MC, Ee Hadj Faye A.

Méningo-encéphalites graves de l'adulte au cours de l'infection à Chikungunya : à propos de 5 cas à la Réunion (Océan Indien).

Huitième réunion du comité local de la Société de Pathologie Exotique 28 mars 2006.

Disponible sur le site internet à la date du 29 mars 2007:

[http:// www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html](http://www.medecinetropicale.free.fr/socpathex.html)

28 : Chastel C.

Human infections in Cambodia by the Chikungunya virus or an apparently closely related agent. II. Experimental pathological anatomy.

Bull Soc Pathol Exot Filiales. 1963 Sep-Oct;56:915-24.

29 : Mittal A, Mittal S, Bharati MJ, Ramakrishnan R, Saravanan S, Sathe PS.

Optic neuritis associated with chikungunya virus infection in South India.

Arch Ophthalmol. 2007 Oct;125(10):1381-6.

30 : Poli L, Chungue E, Soullignac O, Gestas P, Kuo P, Papouin-Rauzy M.

Materno-fetal dengue. A propos of 5 cases observed during the epidemic in Tahiti (1989)

Bull Soc Pathol Exot. 1991;84(5 Pt 5):513-21.

31 : Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnowong J, Innis BL.

Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman.

Clin Infect Dis. 1994 Feb;18(2):248-9.

70: CHYE JK, LIM CT, NG KB, LIM JM, GEORGE R, LAM SK.

Vertical transmission of dengue.

Clin Infect Dis. 1997 Dec;25(6):1374-7.

32 : Boussemart T, Babe P, Sibille G, Neyret C, Berchel C.

Prenatal transmission of dengue: two new cases.

J Perinatol. 2001 Jun;21(4):255-7.

33 : Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samakoses R, Chumnanvanakij S, Chulyamitporn T, Sumeksri P, Vuthiwong C, Kounruang C, Nisalak A, Endy T.

Perinatal dengue infection.

Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2001 Sep;32(3):488-93.

34 : Chotigeat U, Kalayanarooj S, Nisalak A.

Vertical transmission of dengue infection in Thai infants: two case reports.

J Med Assoc Thai. 2003 Aug;86 Suppl 3:S628-32.

35 : Witayathawornwong P.

Parturient and perinatal dengue hemorrhagic fever.

Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003 Dec;34(4):797-9.

36 : Petdachai W, Sila'on J, Nimmannitya S, Nisalak A.

Neonatal dengue infection: report of dengue fever in a 1-day-old infant.

Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004 Jun;35(2):403-7.

- 37 : Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsch M.
Dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in french Guiana
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2000 Dec;29(8):758-762.
- 38 : Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S.
Vertical dengue infection: case reports and review.
Pediatr Infect Dis J. 2004 Nov;23(11):1042-7.
- 39 : Janjindamai W, Pruekprasert P.
Perinatal dengue infection: a case report and review of literature.
Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003 Dec;34(4):793-6.
- 40 : Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, Mason PW, Aronson JF, Campbell GA, Barrett AD.
West Nile virus: where are we now?
Lancet Infect Dis. 2004 Sep;4(9):547-56. Review.
- 41 : 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.
- 42 : O'Leary DR, Kuhn S, Kniss KL, Hinckley AF, Rasmussen SA, Pape WJ, Kightlinger LK, Beecham BD, Miller TK, Neitzel DF, Michaels SR, Campbell GL, Lanciotti RS, Hayes EB.
Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004.
Pediatrics. 2006 Mar;117(3):e537-45.
- 43 : Aaskov JG, Nair K, Lawrence GW, Dalglish DA, Tucker M.
Evidence for transplacental transmission of Ross River virus in humans.
Med J Aust. 1981 Jul 11;2(1):20-1.

ANNEXES :

1 : Eruption cutanée



2 : Œdème des extrémités :

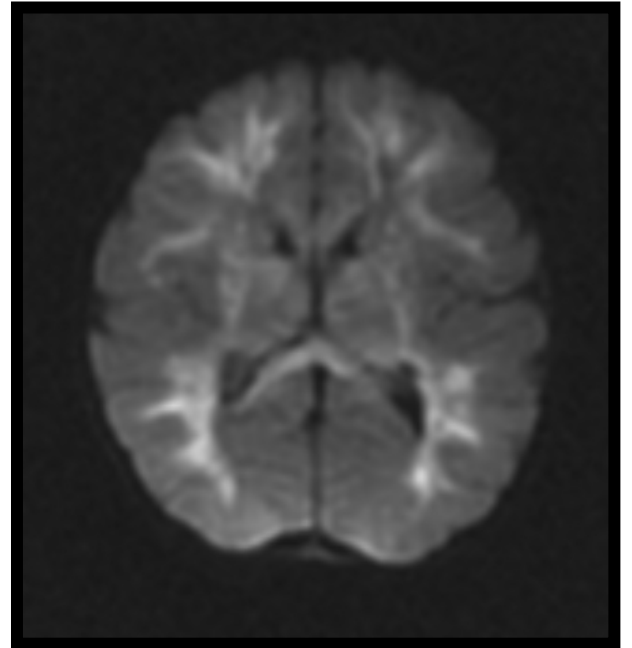


3 : Séquelles cutanée : lésions dyschromiques

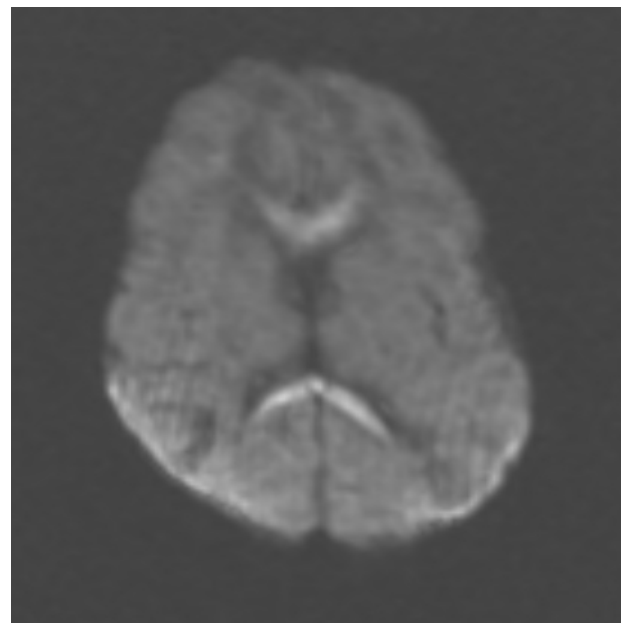


4 : Imageries cérébrales par résonance magnétiques

IRM 1: Phase aiguë (6^e jour de vie)
en séquence de diffusion :
hypersignal diffus de la substance blanche
et du corps calleux correspondant
à l'œdème cytotoxique.



IRM 2: Phase sub-aiguë (à la 3^e semaine de vie)
en séquence de diffusion :
hypersignal du corps calleux
et hyposignal diffus de la substance blanche
correspondant à l'œdème vasogénique.



IRM 3 : A la 5^e semaine de vie
en séquence de diffusion :
hyposignal diffus de la substance blanche
correspondant à l'œdème vasogénique
et cavitations fronto-temporales.

