

Manifestations neurologiques au cours de l'infection par le virus chikungunya

Neurological signs and symptoms in chikungunya

B. Hoen*



Le virus chikungunya est un alphavirus de la famille des *Togaviridae*, transmis par les moustiques du genre *Aedes*. Les 2 principales manifestations cliniques du chikungunya sont la fièvre et les atteintes articulaires (arthralgies et arthrites). Jusqu'à un passé récent, on n'attribuait pas au virus un neurotropisme particulier, contrairement aux *Flavivirus* comme le virus West Nile – ou virus du Nil occidental –, celui de l'encéphalite japonaise, celui de l'encéphalite à tiques ou même aux autres virus de la famille des *Togaviridae*, notamment ceux des encéphalites équine (*tableau*). Des manifestations neurologiques centrales ont pourtant été rapportées à l'occasion d'épidémies importantes de chikungunya dès les années 1960, notamment en Inde (1) et en Thaïlande (2). Mais c'est surtout au cours de l'épidémie de chikungunya sur l'île de La Réunion en 2005-2006 que des manifestations neurologiques liées au virus ont été rapportées de façon détaillée, avec des observations d'encéphalite et de méningite, notamment chez des enfants (3, 4), ainsi que de rares cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) [5]. Ces observations ont ensuite été confirmées à l'occasion d'autres épidémies, notamment aux Antilles (6).

Neurotropisme du virus

Le neurotropisme du chikungunya reste très discuté. On désigne habituellement par neurotropisme à la fois une affinité préférentielle du virus pour le tissu nerveux et sa capacité à entraîner des lésions neuronales. Ainsi, les méningites aseptiques et les maladies inflammatoires postinfectieuses, comme le SGB ou les encéphalomyélites aiguës disséminées, ne constituent pas des manifestations attestant du neurotropisme viral. Des études histopathologiques menées chez la souris et le singe ont montré qu'on pouvait retrouver le virus au niveau des plexus choroïdes et des leptoméninges, mais pas au niveau du parenchyme cérébral, ni des microvaisseaux cérébraux (7), ce qui laisse penser que la barrière hématoencéphalique assure une bonne protection contre le chikungunya, sauf probablement chez le nouveau-né, comme cela a pu être démontré chez le souriceau (8). Chez l'homme, il n'y a que très peu de données histopathologiques disponibles. Dans un cas d'encéphalomyéloradiculite d'évolution fatale, l'autopsie a mis en évidence des lésions non spécifiques associant hémorragie sous-arachnoïdienne,

Tableau. Principaux alphavirus et leurs manifestations cliniques (20).

Génotype	Complexe antigénique (espèce virale)	Manifestations cliniques
Sindbis		Fièvre, éruption
Barmah Forest	Barmah Forest	Fièvre, éruption, douleurs articulaires
Middelburg	Middelburg	?
Nduma	Nduma	?
Semliki Forest	Semliki Forest (Semliki Forest) (CHIKV, Ross River)	Fièvre, encéphalite Fièvre, éruption, douleurs articulaires
WEE/EEE	WEE EEE	Fièvre, encéphalite Fièvre, encéphalite
VEE	VEE	Fièvre, encéphalite

EEE: Eastern equine encephalitis; WEE: Western equine encephalitis; VEE: Venezuelan equine encephalitis.

* Service des maladies infectieuses et tropicales et Inserm-CIC 1424, CHU de Pointe-à-Pitre; université des Antilles et de la Guyane, faculté de médecine Hyacinthe-Bastaroud, EA 4537, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

Points forts⁺

» Même si le virus du chikungunya n'est pas à proprement parler un virus neurotrope, l'infection peut être émaillée de complications neurologiques, touchant aussi bien le système nerveux central que le système nerveux périphérique.

» Comparativement aux années pré-épidémiques, les taux d'incidence des encéphalites à La Réunion et des syndromes de Guillain-Barré dans les Antilles ont été multipliés par un facteur de 2 à 3 au cours des épidémies qui sont survenues dans ces territoires.

» Le risque et la gravité des encéphalites associées au chikungunya semblent plus importants chez les nourrissons et les personnes âgées.

infiltrats lymphocytaires périvasculaires et foyers de démyélinisation de la substance blanche sous-corticale (9). Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer à la fois la rareté et la gravité des manifestations encéphaliques observées au cours du chikungunya : une immunité antivirale innée performante, passant par l'induction rapide de la production d'interférons de type I, laquelle pourrait être altérée aux âges extrêmes de la vie, le rôle de souches virales mutantes dont la neurovirulence serait majorée, le rôle de coinfections virales, notamment par le virus de la dengue (10).

Nous décrivons ci-dessous les 2 principaux tableaux cliniques neurologiques qui ont été rapportés comme des complications du chikungunya au cours de ces dernières années : les encéphalites et méningoencéphalites, d'une part, et les SGB, d'autre part.

Encéphalites, méningoencéphalites et encéphalomyélites

Les cas d'encéphalite à chikungunya rapportés dans la littérature sont peu nombreux. Ils ont toujours été observés au cours d'épidémies de grande ampleur, ce qui est un reflet de la rareté de cette complication. Il est toutefois difficile de préciser la fréquence des encéphalites dues au virus. Au cours d'une épidémie circonscrite dans le Nord-Est de l'Italie, où 205 cas symptomatiques de chikungunya ont été identifiés, il n'y a eu qu'un cas d'encéphalite, d'évolution fatale, survenu chez un homme de 83 ans. Le génome du chikungunya a été retrouvé par PCR dans le liquide cébrospinal (LCS) du patient (11).

Deux cas d'encéphalite aiguë ont été rapportés au cours d'une épidémie de chikungunya survenue en Thaïlande en 2008-2009 (12). Pour chacun, les troubles neurologiques étaient survenus rapidement après le début d'un tableau clinique caractéristique de chikungunya ; il y avait des troubles de la conscience, des anomalies non spécifiques à l'IRM cérébrale et une pléiocytose lymphocytaire dans le LCS. Le génome du chikungunya n'avait

pas été recherché dans le LCS, mais la recherche des *Herpesvirus* par PCR dans le LCS était négative, et la recherche d'anticorps anti-chikungunya, très positive en IgM, dans le LCS chez un patient, et dans le sang chez l'autre. Deux autres cas dans lesquels manifestations cliniques et anomalies du LCS et de l'IRM cérébrale étaient similaires ont également été observés en Inde (9). Chez quelques autres sujets, le diagnostic d'encéphalite à chikungunya a pu être affirmé par la mise en évidence du génome viral dans le LCS (13, 14). Cependant, dans la série observationnelle des formes graves de chikungunya ayant nécessité une hospitalisation en réanimation au cours de l'épidémie survenue à La Réunion en 2005-2006, sur les 14 cas d'encéphalopathie (définie par l'association d'une fièvre, de troubles de la conscience et de signes méningés ou corticaux) décrits, le génome du chikungunya n'a été identifié (par RT-PCR) que 2 fois dans le LCS (la recherche n'avait pas été effectuée dans 2 cas). Parmi les 12 patients pour lesquels il y avait soit des IgM anti-chikungunya, soit une RT-PCR chikungunya+ dans le LCS, le nombre de leucocytes dans le LCS était normal dans 7 cas, compris entre 6 et 10/mm³ dans 3 cas et supérieur à 10/mm³ dans 2 cas seulement (14).

Dans une étude récente portant plus spécifiquement sur les encéphalites à chikungunya, définies par la présence du génome du virus ou d'IgM anti-chikungunya dans le LCS ainsi que d'anomalies cliniques répondant aux critères de définition d'une encéphalite probable ou possible de l'International Encephalitis Consortium (15), 24 encéphalites à chikungunya (6 probables et 18 possibles) ont été identifiées au cours de l'épidémie de La Réunion en 2005-2006, ce qui a permis de calculer un taux d'incidence cumulée d'encéphalite à chikungunya de 8,6 pour 100 000 personnes. Cette étude a également permis de montrer que l'incidence des encéphalites à chikungunya en fonction de l'âge suivait une courbe en U, avec des taux d'incidence maximaux avant l'âge de 1 an et après l'âge de 65 ans. Le taux de mortalité associée aux encéphalites à chikungunya était de 16,6 % (16).

Si les encéphalites à chikungunya apparaissent plus fréquentes chez les enfants de moins de 1 an, il faut distinguer dans cette tranche d'âge les encéphalites survenant durant la période néonatale de celles

Mots-clés

Chikungunya

Syndrome de Guillain-Barré

Méningoencéphalite

Arbovirose

Highlights

» *Chikungunya is not regarded as a neurotropic virus but the course of infections may be complicated by neurological manifestations, which may involve both the central and the peripheral nervous system.*

» *The incidence rates of encephalitis and Guillain-Barre syndrome increased two to three-fold in Reunion island and French West Indies, respectively during the outbreaks that occurred in these territories, as compared to pre-epidemic years.*

» *Both the risk and the severity of chikungunya-associated encephalitis tend to be increased in infants and in the elderly.*

Keywords

Chikungunya

Guillain-Barre syndrome

Meningoencephalitis

Arbovirosis

survenant après l'âge de 1 mois. Les premières, surtout celles qui surviennent dans les premiers jours de vie, résultent le plus souvent d'une infection non vectorielle du nouveau-né par transmission materno-infantile du virus par voie sanguine au moment de l'accouchement. Lorsqu'une infection aiguë par le chikungunya survient chez une femme enceinte dans les 6 jours précédant l'accouchement, le taux de transmission materno-infantile du virus est de l'ordre de 50 %, et tous les nouveau-nés contaminés présentent une forme symptomatique de chikungunya, grave pour la moitié d'entre eux, liée le plus souvent à des atteintes sévères du système nerveux central, d'évolution parfois fatale et laissant fréquemment des séquelles neurologiques graves à type d'épilepsie et de paralysie cérébrale (17).

Dans une étude réalisée à La Réunion portant sur 30 cas de manifestations neurologiques associées à une infection aiguë par le chikungunya chez des enfants, 5 cas étaient survenus durant la période néonatale et 25 entre l'âge de 5 mois et 17 ans. Les encéphalites représentaient 80 % des cas (4/5) dans le premier groupe, et un tiers (8/25) dans le second (3). L'évolution a été fatale dans 2 des 8 cas d'encéphalite chez les nourrissons et les grands enfants, et des séquelles neurologiques ont été observées chez 3 des 6 survivants. Dans cette même étude, à côté des cas d'encéphalite, ont été décrits 4 cas d'encéphalopathie (définie par des troubles de la conscience ne s'accompagnant ni de convulsions, ni de signes neurologiques focalisés, ni d'anomalies du LCS), 3 cas de syndrome méningé et 10 cas de convulsions fébriles (3).

Une évaluation neurologique a pu être réalisée vers l'âge de 3 ans chez 17 enfants ayant présenté une complication du système nerveux central (encéphalite ou non) de l'infection aiguë par le chikungunya. Un enfant présentait un tableau de paralysie cérébrale avec cécité, comme conséquence d'une infection néonatale par transmission materno-infantile, et l'IRM cérébrale mettait en évidence des images compatibles avec une ADEM. Quatre enfants présentaient un retard du développement psychomoteur, et 8 autres avaient un développement psychomoteur normal pour leur âge (16).

B. Hoen déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Syndrome de Guillain-Barré et autres atteintes neurologiques périphériques

À côté des différents cas anecdotiques publiés dans la littérature (5, 18, 19), une étude systématique des SGB identifiés au cours de l'épidémie de chikungunya survenue dans les Antilles en 2014 a été conduite en Martinique et en Guadeloupe. Dans ces 2 territoires, sur les 27 cas de SGB diagnostiqués au cours de l'année 2014, 13 étaient consécutifs à une infection aiguë par le chikungunya (6). Cette étude a permis de montrer que l'incidence annuelle moyenne de SGB observée dans les Antilles les années précédentes (1,77/100 000) avait doublé pendant l'année de l'épidémie de chikungunya (3,45/100 000). La moyenne d'âge des sujets touchés était de 65 ans, et le délai médian entre les premiers signes de chikungunya, d'une part, et de SGB, d'autre part, était de 9 jours. La distribution des formes cliniques était similaire à celle observée habituellement, avec une prédominance de polyradiculonévrites aiguës démyélinisantes (7 cas), 2 cas de neuropathie axonale sensitivomotrice et 2 cas de syndrome de Miller-Fisher. La réponse au traitement par immunoglobulines humaines polyvalentes par voie intraveineuse a presque toujours été favorable, et relativement rapide.

Conclusion

Même s'il n'est pas à proprement parler un virus neurotrope, l'infection par le chikungunya peut être émaillée de complications neurologiques, touchant aussi bien le système nerveux central que le système nerveux périphérique. Deux études systématiques ont été réalisées dans des territoires où sont survenues des épidémies de chikungunya de grande ampleur et ont permis de montrer que les taux d'incidence des encéphalites, à La Réunion, et des SGB, dans les Antilles, avaient été multipliés par un facteur de 2 à 3 au cours de la période de l'épidémie, comparativement aux années préépidémiques. ■

Références bibliographiques

1. Thiruvengadam K, Kalyanasundaram V, Rajgopal J. Clinical and pathological studies on chikungunya fever in Madras city. *Indian J Med Res* 1965;53(8):729-44.
2. 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;18(6):954-71.
3. Robin S, Ramful D, Le Seach' F, Jaffar-Bandjee MC, Rigou G, Alessandri JL. Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol* 2008;23(9):1028-35.
4. Ermould S, Walters H, Alessandri JL et al. Aspects pédiatriques de l'épidémie de chikungunya à l'île de la Réunion. *Arch Pediatr* 2008;15(3):253-62.
5. Lebrun G, Chadda K, Reboux AH, Martinet O, Gauzere BA. Guillain-Barré syndrome after chikungunya infection. *Emerg Infect Dis* 2009;15(3):495-6.
6. Balavoine S, Pircher M, Hoen B et al. Guillain-Barré syndrome and chikungunya: description of all cases diagnosed during the 2014 outbreak in the French West Indies. *Am J Trop Med Hyg* 2017. Epub ahead of print.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 124)

7. Couderc T, Lecuit M. Focus on chikungunya pathophysiology in human and animal models. *Microbes Infect* 2009;11(14-15):1197-205.
8. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M et al. Prophylaxis and therapy for chikungunya virus infection. *J Infect Dis* 2009;200(4):516-23.
9. Ganesan K, Diwan A, Shankar SK, Desai SB, Sainani GS, Katrak SM. Chikungunya encephalomyelorradiculitis: report of 2 cases with neuroimaging and 1 case with autopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(9):1636-7.
10. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol* 2010;91(2):121-9.
11. Casolari S, Briganti E, Zanotti M et al. A fatal case of encephalitis associated with chikungunya virus infection. *Scand J Infect Dis* 2008;40(11-12):995-6.
12. Chusri S, Siripaitoon P, Hirunpat S, Silpapojakul K. Case reports of neuro-chikungunya in southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2011;85(2):386-9.
13. Nelson J, Waggoner JJ, Sahoo MK, Grant PM, Pinsky BA. Encephalitis caused by chikungunya virus in a traveler from the Kingdom of Tonga. *J Clin Microbiol* 2014;52(9):3459-61.
14. Lemant J, Boisson V, Winer A et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med* 2008;36(9):2536-41.
15. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57(8):1114-28.
16. Gerardin P, Couderc T, Bintner M et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Reunion Island, 2005-2009. *Neurology* 2016;86(1):94-102.
17. Gerardin P, Barau G, Michault A et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med* 2008;5(3):e60.
18. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barré syndrome complicating a chikungunya virus infection. *Neurology* 2007;69(22):2105-7.
19. Villamil-Gomez W, Silvera LA, Paez-Castellanos J, Rodriguez-Morales AJ. Guillain-Barré syndrome after Chikungunya infection: a case in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(2):140-1.
20. Arpino C, Curatolo P, Rezza G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. *Rev Med Virol* 2009;19(3):121-9.