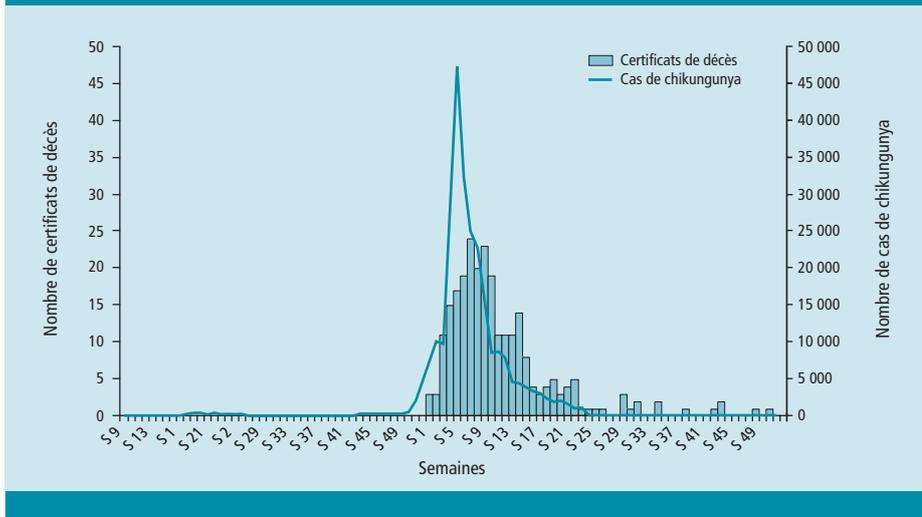


Figure 5 Évolution du nombre hebdomadaire de certificats de décès mentionnant le chikungunya et de cas de chikungunya de mars 2005 à décembre 2006 à La Réunion, France / Figure 5 Trend of the weekly number of death certificates indicating chikungunya and of chikungunya cases from March 2005 to December 2006 in the Reunion Island, France



Par ailleurs, les données enregistrées sont fondées sur des éléments administratifs et ne comportent aucune orientation sur la cause du décès. Bien que tous les décès enregistrés ne puissent certainement pas être directement ou indirectement imputables au chikungunya, la concomitance des évolutions temporelles de l'épidémie et de la mortalité est compatible avec l'hypothèse d'une association entre cette épidémie et l'excès de mortalité observé au début de l'année 2006. L'absence d'autre phénomène connu susceptible d'être à l'origine de cet excès de mortalité renforce cette hypothèse.

Le parallélisme de l'évolution du nombre de certificats de décès portant la mention « chikungunya » en cause initiale ou associée de décès reçu par la Drass de La Réunion et de l'évolution du nombre de cas de chikungunya au cours de l'année 2006 renforce cette hypothèse.

Sur l'ensemble de l'année 2006, un total de 255 certificats de décès mentionnant le chikungunya soit en cause initiale du décès soit en cause associée, a été reçu par la Drass de La Réunion.

Peu de temps après l'épidémie de La Réunion, une épidémie importante a touché le sud de l'Inde [8] et l'île Maurice [9]. Les excès de mortalité enregistrés lors de ces deux épidémies confortent le rôle clef de cette pathologie dans l'évolution constatée de cette mortalité. Toutefois, cette étude est fondée sur une analyse descriptive de la mortalité et du lien temporel qui existe avec l'épidémie. Une étude utilisant des méthodes statistiques plus performantes (série temporelle, modélisation...) est maintenant nécessaire afin de documenter de façon précise les conséquences sanitaires de cet épisode. En conclusion, ces résultats permettent d'apporter des éléments pour la validation d'un système de

surveillance de la mortalité fondée sur des données ne comportant pas d'indication de la cause médicale des décès. Dans le cas présent, l'absence d'autres éléments (autre épidémie, événement climatique...) rend plausible le lien fondé sur la temporalité entre l'excès de mortalité observé et l'épidémie de chikungunya. Pour cette raison, le déploiement de la certification électronique des décès initiée par le CépiDc de l'Inserm constitue un enjeu majeur pour la surveillance sanitaire dans les années à venir.

#### Remerciements

Nous remercions le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm) pour son aide méthodologique durant l'épidémie.

#### Références

- [1] Enserink M. Infectious diseases. Massive outbreak draws fresh attention to little-known virus. *Science*. 2006; 311(5764):1085.
- [2] Paganin F, Borgherini G, Staikowsky F, et al. Chikungunya on Reunion Island: chronicle of an epidemic foretold. *Presse Med*. 2006; 35(4 Pt 2):641-6.
- [3] Mackenzie JS, Chua KB, Daniels PW, et al. Emerging viral diseases of Southeast Asia and the Western Pacific. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(3 Suppl):497-504.
- [4] Josseran L, Nicolau J, Caillère N, Astagneau P, Brucker G. Syndromic surveillance based on emergency department activity and crude mortality: two examples. *Euro Surveill*. 2006; 11(12):225-9.
- [5] Renault P, Solet JL, Sissoko D et al. A Major Outbreak of Chikungunya Virus Infection in Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77:727-31.
- [6] Pirard P, Vandentorren S, Pascal M, Laaidi K, Le Tertre A, Cassadou S, et al. Summary of the mortality impact assessment of the 2003 heat wave in France. *Euro Surveill*. 2005; 10:153-6.
- [7] Josseran L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Le Tertre A, Solet JL, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island [letter]. *Emerg Infect Dis*. 2006 Dec. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no12/06-0710.htm>.
- [8] Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis*. 2008 Mar.
- [9] Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, Spielman A, Robich RM. Chikungunya fever, Mauritius, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2008 Feb; 14(2):337-8.

## Chikungunya dans l'Océan Indien : connaissances acquises sur le virus au décours de l'épidémie 2005-2006

Isabelle Schuffenecker (isabelle.schuffenecker@chu-lyon.fr)<sup>1</sup>, Hervé Zeller<sup>1</sup>, Sylvain Brisse<sup>2</sup>, Marc Grandadam<sup>3</sup>, Hughes Tolou<sup>3</sup>, Anna-Bella Failloux<sup>4</sup>, Thérèse Couderc<sup>5</sup>, Marc Lecuit<sup>5</sup>, Alain Michault<sup>6</sup>

1 / Centre de référence des Arbovirus, Institut Pasteur, IFR 128, Lyon, France 2 / Plateforme de génotypage des pathogènes, Institut Pasteur, Paris, France

3 / Unité de virologie tropicale, Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille, France 4 / Génétique moléculaire des Bunyaviridae, Institut Pasteur, Paris, France

5 / Groupe microorganismes et barrières de l'hôte, Inserm avenir U604, Institut Pasteur, Paris, France 6 / Laboratoire de microbiologie, Groupe hospitalier Sud-Réunion, Saint-Pierre (La Réunion), France

### Résumé / Abstract

Le virus Chikungunya (CHIKV) a été responsable, entre 2005 et 2007, d'épidémies majeures qui ont touché les îles de l'Océan Indien (OI) et le sous-continent Indien. Des analyses moléculaires ont démontré que ces épidémies ont été causées par un virus d'origine africaine. Une mutation dans le gène codant pour la protéine virale d'enveloppe E1, sélectionnée pendant l'épidémie réunionnaise et expérimentalement associée avec une plus grande infectivité chez *Aedes (Ae.) albopictus*, a probablement facilité

### Chikungunya in the Indian Ocean: acquired knowledge on the virus by the end of the 2005-2006 outbreak

Chikungunya virus (CHIKV) was responsible for huge epidemics in the southwestern Indian Ocean archipelago and the Indian subcontinent in 2005-2007. Molecular analyses showed that both outbreaks were caused by a virus of African origin. A mutation in the envelope protein E1 selected

la transmission du virus par ce vecteur, expliquant, au moins en partie, l'ampleur de l'épidémie. Cette mutation a été sélectionnée indépendamment en Inde du Sud et au cours d'autres épidémies où *Ae. albopictus* était le moustique vecteur principal. Pour la première fois, la transmission verticale du CHIKV a été démontrée au cours de l'épidémie réunionnaise et a été observée essentiellement en *per-partum*. L'émergence récente et la transmission épidémique du CHIKV en Italie pose la question de l'extension du CHIKV à d'autres pays européens et souligne la nécessité de renforcer les surveillances entomologique et humaine.

during the outbreak in the Reunion Island and experimentally associated with a higher infectivity in *Aedes (Ae.) albopictus* has probably facilitated the transmission of the virus by this vector, hence partly explaining the magnitude of the epidemic in the Reunion Island. This mutation has been selected independently during the outbreak in Southern India and other outbreaks, where *Ae. albopictus* was the main vector. Vertical transmission of CHIKV was demonstrated for the first time, mainly observed during the *per-partum* period. The recent emergence and subsequent epidemic transmission of CHIKV in Italy raises the question of the extension of CHIKV to other European countries and underlines the necessity to reinforce entomological and human surveillance.

Mots clés / Key words

Chikungunya, virus, transmission, manifestations cliniques / Chikungunya, virus, transmission, clinical manifestations

Introduction

Début 2005, le virus chikungunya (CHIKV) émergeait dans les îles de l'Océan Indien (OI), à l'origine d'une épidémie majeure qui a impliqué les Comores, Mayotte, les Seychelles, l'île Maurice, La Réunion et Madagascar [1-3]. À La Réunion, une des îles les plus touchées par l'épidémie, près de 40 % de la population totale (785 000 habitants) a été infectée [2]. Après 30 ans de silence épidémique, le CHIKV a ré-émergé en Inde fin 2005 (1,4 millions de cas déclarés entre fin 2005 et octobre 2006), puis s'est propagé au Sri-Lanka [4]. Alors que La Réunion, l'île Maurice et les Seychelles sont en phase post-épidémique, l'épidémie est toujours active en Inde [5].

L'épidémie de chikungunya en OI, comme celle de West-Nile aux États-Unis, nous a surpris par son ampleur et nous a rappelé que les arbovirus ont la capacité d'émerger dans de nouveaux territoires et de causer d'importantes épidémies au sein de populations non immunes. Par ailleurs, des formes sévères et des modes inhabituels de transmission de la maladie ont été décrits.

Les investigations initiales de terrain et les programmes de recherche mis en œuvre ont permis de répondre au moins partiellement à un certain nombre de questions d'ordre virologique.

Les connaissances acquises sur le virus au cours de l'épidémie

Origine du virus

Des arguments épidémiologiques suggéraient que l'épidémie en OI faisait suite à deux épisodes épidémiques survenus au Kenya en 2004. Des études moléculaires conduites sur 152 patients provenant de différentes îles de l'OI (Réunion, Mayotte, Madagascar, Maurice, Seychelles) ont démontré l'origine africaine du virus et son apparentement aux souches isolées entre 1952 et 2000 en Afrique de l'Est, du Sud et Centrale (figure 1) [6]. D'autres études ont montré que l'épidémie indienne sévissant depuis 2005 est causée par un virus d'origine africaine -très proche du virus circulant en OI- à la différence des épidémies précédentes causées par des virus appartenant au génotype asiatique (figure 1) [7].

Lien entre évolution virale et efficacité de transmission de l'infection

L'analyse des séquences des souches virales ayant circulé dans les îles de l'OI sur une période de deux ans a montré une grande stabilité des génomes viraux, probablement en lien avec la nécessité pour le virus de se multiplier chez le vecteur moustique et chez l'homme. Cependant, le suivi virologique des patients réunionnais a permis de mettre en évidence la sélection d'une mutation A226V dans la protéine d'enveloppe E1 au cours de l'épidémie [6]. Des infections expérimentales conduites chez des *Ae. albopictus* issus de larves collectées début 2006 en différents sites de La Réunion ont montré que l'infectivité des souches E1-226V était très nettement supérieure à celle observée pour les souches E1-226A de début d'épidémie (> 80 % de femelles infectées contre 20 à 40 %), suggérant que l'évolution génétique du virus aurait contribué à son adaptation au moustique vecteur réunionnais, *Ae. albopictus*, et pourrait expliquer en partie l'ampleur de la transmission (figure 2) [8]. Cette muta-

Figure 1 Phylogénie des souches de virus chikungunya isolées entre 1952 et 2007 [3] / Figure 1 Phylogeny of chikungunya virus strains isolated between 1952 and 2007 [3]

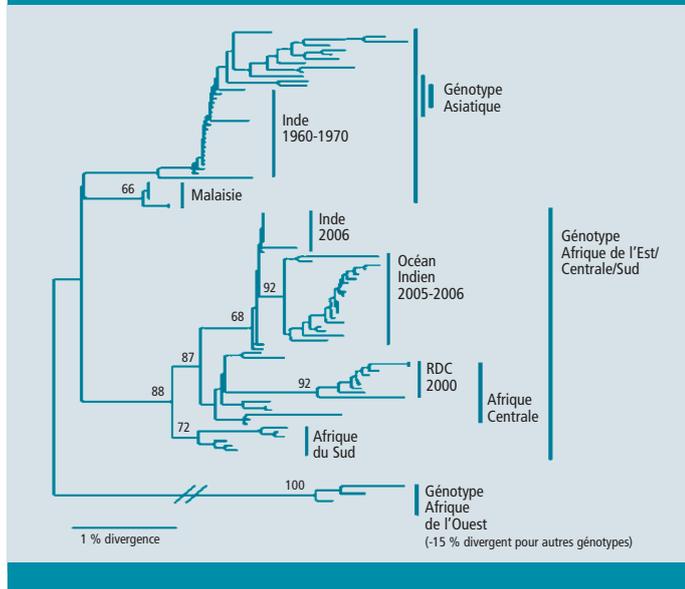


Figure 2 Infectivité des souches 05.115 (E1-226A) et 06.21 (E1-226V) chez *Aedes albopictus* [8] / Figure 2 Infectivity of 05.115 (E1-226A) et 06.21 (E1-226V) strains in *Aedes albopictus* [8]

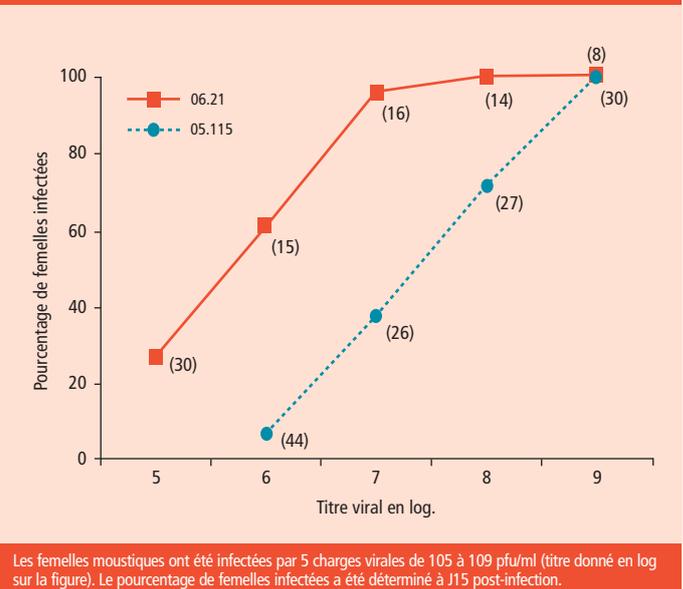
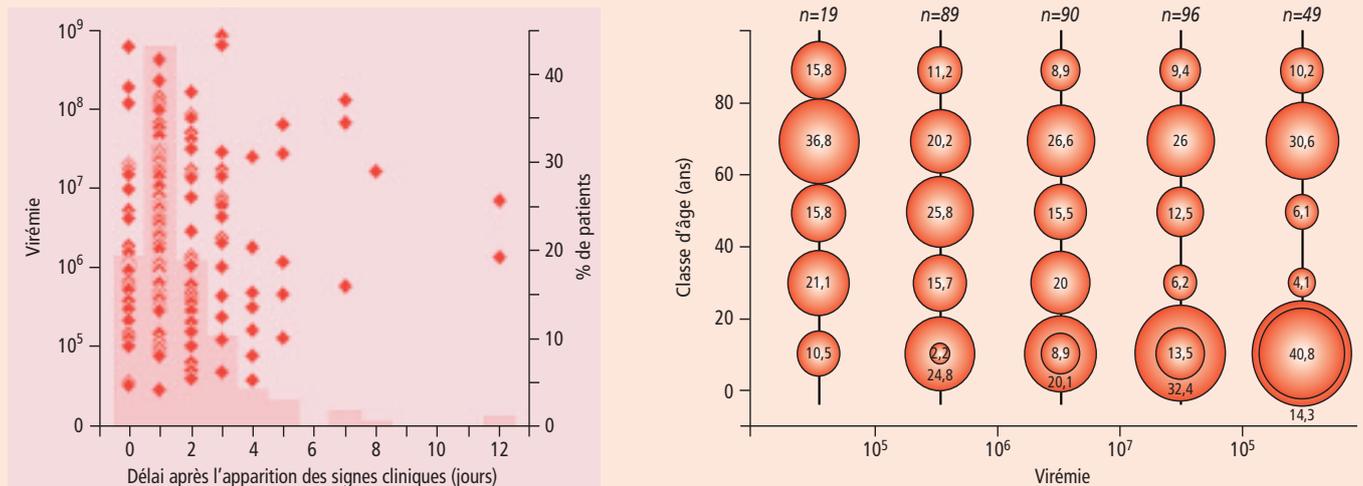


Figure 3 Virémies observées chez 343 patients hospitalisés au service d'urgence du Groupe Hospitalier Sud-Réunion [11]  
 Figure 3 Viral load in plasma from 343 hospitalized patients from the emergency unit of the Groupe Hospitalier Sud-Reunion [11]



La figure 3a indique pour chaque patient la charge virale en copies/ml et le délai entre le début des signes cliniques et la détermination de la virémie. La figure 3b indique le % de patients de 0-19 ans, 20-39 ans, 40-59 ans, 60-79 ans ou plus de 80 ans ayant une virémie en copies/ml <10<sup>5</sup>, entre 10<sup>5</sup> et 10<sup>6</sup>, entre 10<sup>6</sup> et 10<sup>7</sup>, entre 10<sup>7</sup> et 10<sup>8</sup> ou supérieure à 10<sup>8</sup>.

tion, en revanche, n'augmenterait pas l'infektivité chez *Ae. aegypti* [9]. Alors que le séquençage de souches isolées en Inde en 2006 n'avait pas mis en évidence la mutation E1-A226V, en concordance avec la présence majoritaire d'*Ae. aegypti*, une équipe vient de publier la présence de la mutation E1-A226V sur des isolats viraux prélevés en 2007 dans l'état de Kerala [10]. Cette convergence évolutive est à mettre en relation avec la poursuite de l'épidémie en 2007 et la présence plus importante d'*Ae. albopictus* dans les états du sud de l'Inde [10].

### Durée d'incubation, ampleur et durée de la virémie au cours de l'infection humaine

Un consensus s'établit autour d'une durée d'incubation allant de un à 12 jours, avec des incubations le plus souvent inférieures à cinq jours, en relation avec le cycle viral très rapide du CHIKV. Plusieurs études ont objectivé des niveaux de virémie très élevés au cours de l'infection à CHIKV. Sur une cohorte de 343 patients hospitalisés au service d'urgence du Groupe hospitalier Sud-Réunion entre octobre 2005 et juin 2006, dont 90 % avaient été prélevés dans les trois jours suivant le début des signes cliniques, la virémie se situait entre  $2,9 \times 10^4$  et  $6,8 \times 10^8$  copies/ml (figure 3). Les virémies les plus élevées (> 10<sup>8</sup> copies/ml) ont été observées chez les nouveau-nés et les adultes de plus de 65 ans, en concordance avec le fait que les infections les plus sévères ont été observées dans ces deux tranches d'âge (figure 3) [11]. Dans une autre étude, les auteurs ont rapporté une charge virale moyenne de 250 millions de copies/ml chez 19 nouveau-nés atteints de chikungunya [12]. Panning et collaborateurs, sur une série de 50 cas importés de chikungunya, ont mis en évidence des virémies se situant entre  $1 \times 10^3$  et  $1,2 \times 10^{10}$  copies/ml (moyenne :  $1,7 \times 10^5$  copies/ml) [13]. Bien qu'aucune

de ces études n'ait étudié la cinétique de la virémie, elles suggèrent que la virémie est courte, et ne dépasse pas une semaine chez la plupart des patients (99 %) [11,13].

### Rôle du virus dans les manifestations cliniques de l'infection

À côté des syndromes arthralgiques fébriles classiques, la surveillance des cas hospitaliers a permis de documenter des formes cliniques plus sévères : méningo-encéphalites, hépatites, myocardites, péricardites [1,14]. Ces complications, déjà évoquées dans la littérature des années 1960-70, correspondent à des complications probablement sous-estimées au cours des épidémies africaines et indiennes antérieures. La responsabilité du virus dans la survenue de ces manifestations n'est pas toujours clairement établie, mais commence à être précisée. Dans le modèle murin IFN- $\alpha$ /BR<sup>-/-</sup> (souris invalidées pour le gène codant pour le récepteur à l'interféron de type I) infecté par CHIKV, les souris hétérozygotes présentent un profil d'infection en corrélation avec les signes cliniques de l'infection classique humaine. Les cellules cibles sont les fibroblastes des articulations, des muscles et de la peau [15]. Chez les souris homozygotes, une dissémination à d'autres organes est observée, en particulier le système nerveux central (SNC), le cœur et l'œil. La dissémination au niveau du SNC se fait *via* les plexus choroïdes avec infection secondaire des lepto-méninges et des cellules épendymaires, sans atteinte directe du parenchyme cérébral [15]. Ces données corroborent la présence du virus CHIKV (détectable par RT-PCR) dans le LCR des patients présentant des signes neurologiques et le caractère réversible des encéphalopathies chez l'adulte comme l'enfant. Elles sont également cohérentes avec la découverte fortuite de virus dans les tissus oculaires prélevés sur des donneurs d'organes durant l'épidémie. À

noter que la comparaison des génomes viraux n'a pour le moment pas permis la mise en évidence d'une signature moléculaire associée aux formes sévères de la maladie.

Confirmant les notions acquises au cours d'épidémies antérieures, les manifestations arthralgiques sont apparues très invalidantes et prolongées dans de nombreux cas [1,16,17], cédant difficilement au traitement. Il est nécessaire de savoir si elles résultent d'une action directe du virus (persistance ?) ou de mécanismes indirects de type inflammatoire pour proposer à l'avenir des traitements adaptés. Les études qui ont pu être menées durant et après l'épidémie de La Réunion ont également confirmé la forte proportion des formes symptomatiques (> 90 %) de l'infection par CHIKV, à l'inverse de ce qui est classique dans d'autres arboviroses [1,17] (Gérardin et coll, page 361 du même numéro).

### Nouvelles voies de transmission du virus

L'épidémie de La Réunion a mis en exergue la possibilité d'une transmission non vectorielle du virus chikungunya. La transmission materno-fœtale était connue de longue date pour certains alphavirus comme les virus de l'encéphalite équine de l'Ouest ou Ross River. Le suivi prospectif de 739 infections à CHIKV survenues en cours de grossesse (chez une cohorte de 7 504 femmes enceintes réunionnaises) a montré que, si la transmission *ante-partum* a été très rare (trois avortements spontanés précoces), la transmission en *per-partum* a été beaucoup plus fréquente (19 infections néonatales sur 39 infections maternelles en *intra partum*, soit 49 %), conduisant à des formes néonatales sévères chez 53 % des enfants (convulsions, encéphalopathies, syndromes hémorragiques) [12]. D'autre part, la surveillance de 85 donneurs d'organes réunionnais entre mai 2005 et décembre 2006 a

révélé l'existence d'un risque de transmission du CHIKV par les greffes de cornées. Le génome viral a été mis en évidence dans la marge scléreuse des cornées de trois donneurs sans signes cliniques, dont l'un ne présentait pas de virémie détectable. Ces résultats indiquent que le CHIKV peut être présent dans certains tissus chez des sujets ne présentant ni signes cliniques ni virémie décelable. La transmission du CHIKV par les dons de sang est restée hypothétique compte tenu des mesures restrictives prises en début d'épidémie.

### Persistence du virus dans la nature

Sachant qu'aucun réservoir animal n'a été identifié, quel peut-être le devenir du virus en phase post-épidémique dans les îles de l'Océan Indien ? La possibilité d'une transmission verticale du CHIKV chez *Ae. albopictus* (présence du virus à J6 dans les œufs et à partir de J9 dans les ovaires après infection expérimentale) [8] laisse penser que cette transmission pourrait avoir un rôle dans la persistance du virus dans un territoire. Des études sont en cours pour identifier d'éventuels réservoirs animaux à La Réunion et à Mayotte.

### Nouveaux foyers d'émergence

L'extension depuis 20 ans de la distribution mondiale d'*Aedes albopictus* pouvait faire craindre l'émergence et la propagation épidémique du virus CHIKV aux États-Unis et dans certains pays européens. C'est chose faite puisqu'une épidémie de chikungunya est survenue en Italie, faisant suite à

l'introduction du virus en juin 2007 via un voyageur virémique de nationalité indienne [18]. Il a été déclaré 292 cas suspects entre le 15 juin et le 21 septembre. L'épidémie est fort heureusement restée localisée à deux communes de la région de Ravenne. Cependant, l'implantation d'*Ae. albopictus* sur l'ensemble du territoire italien, comme dans 11 autres pays européens dont la France (Alpes-Maritimes, Var, Corse) (figure 4) peut faire craindre à terme une extension de l'épidémie en Europe (au moins dans les pays méditerranéens) à partir de moustiques infectés ou de voyageurs virémiques, en provenance de pays où le virus circule activement [19].

### Conclusions

Après l'émergence du virus West-Nile aux États-Unis, CHIKV constitue un nouveau paradigme de la menace que représentent les arboviroses. En l'absence de modèle prédictif de la survenue d'épidémies à arbovirus, cliniciens et virologues doivent être en mesure de détecter le plus précocement possible ces infections émergentes à fort potentiel épidémique. En complément, le renforcement des capacités de surveillance entomologique et de lutte anti-vectorielle est indispensable pour garantir l'efficacité des systèmes de veille. Plus en amont, des programmes de recherche académique ont été mis en place pour mieux appréhender la physiopathologie de la maladie et développer des stratégies antivirales et/ou vaccinales.

### Remerciements

Nous remercions tous les cliniciens et biologistes de l'Océan Indien qui ont collaboré aux études de virologie moléculaire ; l'Institut de veille sanitaire, en particulier I. Quatresous, pour le soutien apporté aux 2 laboratoires du CNR pendant toute la durée de l'épidémie.

### Références

- [1] PIALOUX G, GAÛZÈRE B-A, JAURÉGUIBERRY S, STROBEL M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:319-27.
- [2] RENAUULT P, SOLET JL, SISSOKO D, BALLEYDIER E, LARRIEU S, FILLEUL L *et al*. A major epidemic of Chikungunya virus infection on Reunion island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77(4):727-31.
- [3] POWERS AM, LOGUE CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol*. 2007; 88:2363-77.
- [4] Outbreak and spread of Chikungunya. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007; 82(47):409-15.
- [5] 20080923. 3010 Chikungunya (40): India <http://www.promedmail.org/> (23 september 2008).
- [6] SCHUFFENECKER I, ITEMAN I, MICHAULT A, MURRI S, FRANGEUL L, VANEY MC *et al*. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *Plos Med*. 2006; 3(7):1058-70.
- [7] ARANKALLE VA, SHRISVASTAVA S, CHERIAN S, GUNJIKAR, WALIMBE AM, JADHAV SM *et al*. Genetic divergence of Chikungunya viruses in India (1963-2006) with special reference to the 2005-2006 explosive epidemic. *J Gen Virol*. 2007; 88:1967-76.
- [8] VAZEILLE M, MOUTAILLER S, COUDRIER D, ROUSSEAU C, KHUN H, HUERRE M *et al*. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *Plos One*. 2007; 2(11):e1168.
- [9] TSETSARKIN KA, VANLANDINGHAM DL, MC GEE CE, HIGGS S. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog*. 2007; 3(12):e201.
- [10] SANTHOSH SR, DASH PK, PARIDA MM, KHAN M, TIWARI M, LAKSHMANA RAO PV. Comparative full genome analysis revealed E1: A226V shift in 2007 Indian Chikungunya virus isolates. *Vir Res*. 2008; 135(1):36-41.
- [11] LAURENT P, LE ROUX K, GRIVARD P, BERTIL G, NAZE F, PICARD M *et al*. Development of a sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify chikungunya virus. *Clin Chem*. 2007; 53(8):1408-14.
- [12] GÉRARDIN P, BARAU G, MICHAULT A, BINTNER M, RANDRIANAIVO H, CHAKER G *et al*. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child Chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med*. 2008; 5(3):413-23.
- [13] PANNING M, GRYWNA K, VAN ESbroeck M, EMMERICH P, DROSTEN C. Chikungunya fever in travellers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Inf Dis*. 2008; 14(3):416-22.
- [14] Surveillance active des formes émergentes hospitalières de Chikungunya. La Réunion, Avril 2005-Mars 2006. 02 août 2007. <http://www.invs.sante.fr>.
- [15] COUDERC T, CHRETIEN F, SCHILTE C, DISSON O, MADLY B, GUIVEL-BENHASSINE F *et al*. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog*. 2008; 4(2): e29.
- [16] SIMON F, PAROLA P, GRANDADAM M, FOURCADE S, OLIVER M, BROUQUI P *et al*. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine*; 2007; 86(3):123-37.
- [17] QUEYRIAUX B, SIMON F, GRANDADAM M, MICHEL R, TOLOU H, BOUTIN JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jan; 8(1):2-3.
- [18] REZZA G, NICOLETTI L, ANGELINI R, ROMI R, FINARELLI AC, PANNING M *et al*. Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; 370(9602):1840-6.
- [19] VAZEILLE M, JEANNIN C, MARTIN E, SCHAFFNER F, FAÏLLOUX AB. Chikungunya: a risk for mediterranean countries? *Acta Trop*. 2008; 105(2):200-2.

Figure 4 Distribution d'*Aedes albopictus* en Europe, 2007 | Figure 4 Distribution of *Aedes albopictus* in Europe, 2007

