Mission recherche sur le chickungunya : rapport de mission

Antoine Flahault, Xavier de Lamballerie, Vincent Lotteau, Christophe Paupy

▶ **To cite this version:**

Antoine Flahault, Xavier de Lamballerie, Vincent Lotteau, Christophe Paupy. Mission recherche sur le chickungunya : rapport de mission. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2006, 11 p., bibliographie p. 10-11. hal-01570637

HAL Id: hal-01570637

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570637

Submitted on 31 Jul 2017

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

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

Rapport de mission

Remis au Ministre délégué à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche et au Ministre de la santé et des solidarités le 20 février 2006

Mission recherche sur le Chikungunya, la Réunion, 14-17 février 2006
A la demande du Ministre délégué à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche et du Ministre de la santé et des solidarités

Membres de la mission :
Antoine FLAHAULT, *médecin, PU-PH, Chef du département de santé publique, AP-HP Hôpital Tenon, Inserm-UPMC UMR S 707 « Epidémiologie, systèmes d'information, modélisation », Paris*
Xavier de LAMBALLERIE, *médecin, PU-PH en bactériologie, virologie, hygiène. spécialité: virologie médicale. Faculté de Médecine de l'Université de la Méditerranée, Hôpital de la Timone.*
Vincent LOTTEAU, *Immunologiste, Directeur de recherche (DR2),Inserm U503 UCBL-ENS de Lyon, Immunobiologie fondamentale et clinique.*
Christophe PAUPY, *Entomologiste médical, PhD. Chargé de Recherche à l'IRD, UR016 : Contrôle et Caractérisation des vecteurs.*

Pilotage de la mission : Patrick HERVE et François FAVIER

Objet de la mission (extrait de la lettre du mission de Monsieur le Ministre) : « mieux cerner, en liaison étroite avec les scientifiques et chercheurs hospitaliers de l'île de la Réunion, les axes de recherche qui permettraient de mieux connaître et par suite combattre cette maladie émergente » … « particulièrement (i) l'identification des caractéristiques épidémiologiques de l'infection et de sa transmission, (ii) la biologie du moustique vecteur et les stratégies qui pourraient en être déduites afin de le combattre, (iii) l'analyse des mécanismes de l'infection virale dans le but de développer de moyens efficaces de prévention et de traitement, (iv) l'identification d'éventuels réservoirs animaux de l'agent responsable de la maladie. » « [nos] suggestions concernant la lutte contre cette maladie émergente tiendront compte de la nécessité de préserver la biodiversité particulièrement riche à la Réunion ».

Compte-rendu de la mission

A. Constatations d'ordre sanitaire et social

Les membres de la mission ont constaté une situation épidémiologique exceptionnellement tendue, avec un niveau d'incidence au cours de la mission qui semblait jamais encore atteint dans l'île et la communication de données concernant un possible excès de mortalité particulièrement inattendu et préoccupant, avec près de 10% d'excès de mortalité sur l'ensemble de l'année 2005 (qui était encore peu épidémique) par rapport à la moyenne des six années précédentes : 3900 décès en moyenne pour la période 1999-2004 (chiffres INSEE) contre 4272 décès en 2005 (chiffres DRASS). Plusieurs témoignages convergents pour laisser penser que cet excès de mortalité, s'il était confirmé, pourrait dépasser les 10% pour les premiers mois de l'année 2006 : des doublements de taux de mortalité entre janvier 2006 et janvier 2005 ont été rapportés par le maire de Saint-Benoît dans les médias locaux, mais aussi par le SMUR de Saint-Paul, mais ces chiffres non vérifiés portaient sur de petits effectifs. Bien que les données présentées fussent préliminaires et fragmentaires, il semble qu'un excès de mortalité - possiblement attribuable à l'épidémie de Chikungunya - soit principalement constitué de décès chez des personnes âgées et fragiles. Pour mémoire, l'excès de mortalité moyen lié à la grippe saisonnière en France est de l'ordre de 1%. Après cette analyse, les membres de la mission se sont permis au cours de leur mission d'en faire part sans délais à l'ARH, au conseil régional, à la DRASS et la CIRE, au Préfet, et au Conseil Général. Nos recommandations ont été les suivantes 1) établir une communication transparente, permanente et continue aux autorités de santé, mais aussi aux professionnels et au grand public, y compris en l'absence de données totalement consolidées, et 2) mettre en place sans délai une stratégie de prévention et de soutien aux personnes à risque, en particulier les personnes âgées, les femmes enceintes et les nouveaux-nés (notamment la distribution gratuite de répulsifs, de moustiquaires, de ventilateurs, les démoustications ciblées préventives, les messages d'éducation sanitaire).

Les membres de la mission ont constaté que l'on manquait de données de séroprévalence particulièrement indispensables en l'absence de données fiables sur l'incidence de la maladie (cette dernière reposant sur des extrapolations réalisées à partir d'un groupe restreint de médecins généralistes au nombre fluctuant et à la répartition géographique limitée), et que l'on manquait totalement de données sur le pourcentage de formes pauci ou asymptomatiques. Ainsi, on ne sait pas aujourd'hui quelle est la proportion des habitants de l'île de la Réunion déjà été infectée par le virus. On ne sait pas avec certitude si le virus a déjà circulé sur l'île auparavant et quelle proportion et quelle classe d'âge de la population en aurait encore la trace sérologique. Ces informations, qui permettraient d'évaluer la probabilité d'une reprise épidémique lors de la saison suivante, seraient cependant fondamentales à obtenir sans délai, tant pour guider les politiques de prévention et de lutte anti-vectorielle, que pour guider les politiques publiques (santé, tourisme, économie). Les taux d'attaque rapportés souvent très élevés, dans la maladie de Chikungunya, proviennent d'études anciennes et fragmentaires, et de pays où les infrastructures étaient peu développés. Cependant une discussion bien documentée dans l'ouvrage de Fields (3° édition par RE Johnston & CJ Peters, chapitre "*alphaviruses*") rapporte un taux de séroconversion de 31% en 1 an à Bangkok en 1962 ; de 15% (<30 ans) et 28% (>30 ans) à Vellore, en Inde, en 1964 ; une épidémie à Ibadan, au Nigeria, en 1969, ou la séroprévalence dépassait 70% dans toutes les classes d'âge. Dans cette dernière, si le taux de séropositivité antérieur était inconnu, le taux d'attaque a

probablement été très élevé, puisque la séropositivité avoisinait les 80% chez les enfants entre 2 et 3 ans. Calisher dans son chapitre de *l'Encyclopedia of Virology* écrivait également que localement la quasi-totalité d'une population pouvait être touchée et séroconvertir lors d'une épidémie, mais sans apporter de références. Enfin, Laras K, et coll. (Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 2001) mentionnent à partir de deux rapports - Haksohusodo S, 1990 et Slemons RD, 1984 que nous n'avons pas pu nous procurer - qu'en 1983, dans le centre de l'île de Java en Indonésie, était survenue une épidémie de Chikungunya dont le taux d'attaque était de 70 à 90% (chiffres rapportés dans le rapport de la mission de l'IGAS de décembre 2005).

Si l'on entrait ainsi dans un scénario « de type pandémie grippale », avec un important taux d'attaque, et un excès de mortalité de toutes causes (supérieur ou égal à 10%), ajouté aux conséquences sanitaires, l'impact économique direct et indirect de l'épidémie de Chikungunya pourrait être majeur sur l'île. L*'Oxford Economic Forecasting Group* ayant estimé entre 1% et 6% la perte du PIB causée par une prochaine pandémie grippale dans le monde, par analogie et en rapportant –rapidement et grossièrement - ces chiffres à l'île de la Réunion dont le PIB était de 9317 millions d'euro en 2004, l'épidémie actuelle conduirait à des pertes de l'ordre 100 à 600 millions d'euro. Pour mémoire le tourisme qui pourrait être particulièrement affecté occupe le tiers des parts de marché du secteur dans l'Océan Indien et le deuxième rang après l'île Maurice, et représente 360 millions d'euro.

B. Forces en présence dans le domaine de la recherche sur le Chikungunya

Les membres de la mission ont rencontré une grande motivation des scientifiques et des chercheurs hospitaliers de l'île, une productivité scientifique antérieure de bonne qualité, une expérience de la conduction de projets de recherche, un plateau technique souvent très développé et bien maîtrisé. Plusieurs médecins hospitaliers rencontrés avaient déjà engagé une dynamique de recherche clinique dans le domaine du Chikungunya, par exemple en initiant dès le début de l'épidémie un stockage approprié (en congélateur à -80°C) et systématique des prélèvements réalisés lors des diagnostics positifs en RT-PCR. Les scientifiques universitaires ou d'établissements publics de recherche rencontrés pour la plupart n'avaient pas démarré de recherches spécifiques orientées sur la maladie de Chikungunya, mais ont fait part d'une volonté de réorientation d'une partie de leurs activités et de leurs ressources sur des thématiques prioritaires du sujet, notamment si des moyens leur était alloués pour le faire.

Des études entomologiques avaient été conduites dans les années 2000 sur les *Anopheles* vecteurs du paludisme (Girod *et al.,* 1999, Morlais *et al.,* 2005) et les *Aedes* vecteurs de dengue et chikungunya (Paupy *et al*., 2001). Depuis 2 ans aucune recherche n'est conduite sur les vecteurs de la Réunion.

Le centre national de référence (CNR) pour les arboviroses et son laboratoire associé ont rempli un important rôle d'appui à la veille sanitaire et ont apporté aux professionnels de l'île une expertise scientifique tout au long de l'épidémie. Ils ont assuré en particulier l'autonomie diagnostique des hôpitaux en leur transférant les technologies et les kits nécessaires à la réalisation des sérologies et des RT-PCR. Cependant, ils n'ont pas assuré le diagnostic du secteur libéral qui représente probablement plus de 95% des patients concernés pour une épidémie largement prise en charge par la médecine de ville. Le secteur libéral n'a, en effet aucun accès au diagnostic par RT-PCR et doit recourir à un laboratoire privé de métropole, basé à Lyon, pour la réalisation des tests sérologiques

(IgM) ; cela a semble-t-il concerné en janvier 2006 plus de 20 000 examens diagnostiques. Ajouté au fait que les résultats n'étaient disponibles souvent qu'après un délai de 2 à 4 semaines, cette organisation n'a probablement pas contribué à une prise en charge optimale du diagnostic de Chikungunya en ville. De plus, sur le plan de la recherche, il a semblé à la mission qu'il était regrettable que les collaborations scientifiques se réduisent qu'à celles mises en place avec les CNR dont ce n'est pas la véritable mission. **Il a semblé important et urgent que soient mises en place et favorisées des collaborations scientifiques nationales, européennes et internationales de très haut niveau dans les domaine immuno-virologique, entomologique et épidémiologique, dans le respect des chercheurs hospitaliers et universitaires locaux.** Si l'ensemble des acteurs rencontrés au cours de la mission ont montré leur complète ouverture en ce sens, aucune véritable collaboration de ce niveau n'avait encore été initiée à ce jour. Ce sera probablement l'un des enjeux majeur de l'effort de recherche autour de cette épidémie.

C. La première épidémie de Chikungunya survenant dans un pays très développé

Les membres de la mission souhaitent rappeler que cette épidémie de Chikungunya si elle n'est pas nécessairement la plus forte jamais enregistrée dans le monde, sera certainement la première à survenir dans un pays très développé comme l'île de la Réunion en France. Ils ont souligné la responsabilité de notre pays de déployer des efforts de recherche à la hauteur des attentes qu'aura la communauté scientifique internationale à ce sujet et à la hauteur des enjeux médicaux, humains, environnementaux et économiques que posent une telle épidémie. Une bonne référence de gestion scientifique d'une épidémie présentant de fortes similarités nous a semblé sans doute être l'épidémie de Ross River en Australie entre 1991 et 2000 (Article joint en annexe, D. Harley, A. Sleigh, S. Ritchie. Ross River Virus Transmission, Infection, and Disease: a Cross-Disciplinary Review. Clin Microbiol Rev, Oct. 2001, p. 909–32 Vol. 14, No. 4).

D. Un déficit massif dans l'observation du vivant (homme-animal-environnement)

Cette épidémie qui rappelle l'actualité des maladies à transmission vectorielle, souligne un déficit massif de connaissances dans les domaines de la biologie des vecteurs, dont l'acquisition est un préalable indispensable à la mise en œuvre et à la maîtrise de stratégies de lutte anti-vectorielle adaptées. Les membres de la mission ont pu constater les très nombreuses interrogations sur les stratégies de contrôle vectoriel, notamment concernant la lutte chimique et son innocuité pour l'homme et la biodiversité Réunionnaise. Les constatations faites vis-à-vis des autres domaines explorés, en épidémio-surveillance humaine et animale, en virologie, en immunologie, en sciences humaines et sociales, en écologie environnementale soulèvent des hypothèses que seule une observation attentive permettraient d'explorer, à la condition qu'elle soit systématique et scientifiquement rigoureuse, et accompagnée de stratégies coordonnées de collections biologiques et de la constitution de cohortes épidémiologiques.

Dans ce cadre, la mission a souhaité distinguer deux types de recherches, celles qu'il convenait de mettre en place sans délai, car passé quelques jours ou semaines, il risquerait d'être trop tard pour les entreprendre, si l'épidémie déclinait ; et des recherches à moyen et long terme qui devront être entreprises, mais sans le même degré d'urgence.

E. Recherches à initier sans délais

1. **Ecologie virale :** compte tenu de l'absence de vaccin ou de traitement spécifique, la stratégie actuelle de lutte contre l'épidémie de Chikungunya repose sur la lutte contre le vecteur présumé *Aedes albopictus* et sur la protection individuelle à l'égard des piqûres de ce moustique. Cependant cette stratégie repose sur des connaissances fragmentaires concernant l'écologie virale et la biologie des vecteurs et il apparaît urgent de mener des études rigoureuses en ce sens et dont les résultats permettraient 1) d'optimiser la lutte contre le Chikungunya et d'autres arboviroses à moustiques et 2) d'évaluer les capacités de maintien du virus à la Réunion. Ces études sont de deux ordres :
    - **Etudes entomologiques** :

      - Sur le terrain, réaliser un échantillonnage rigoureux de différentes espèces de culicidae dans le but d'identifier celles potentiellement impliquées dans la transmission du virus à l'homme ou à l'animal (détection du virus par RT-PCR), d'évaluer les possibilités de maintien du virus chez les vecteurs par transmission verticale et de constituer une banque de virus circulant chez insectes.

      - Au laboratoire, vérifier par des approches d'infections expérimentales le rôle vecteur des arthropodes chez lesquels le virus aura été détecté, les possibilités de transmission mécanique et de transmission verticale.
    - **Etudes vétérinaires et ornithologiques :** organiser un recueil de sérum chez plusieurs espèces animales pour étudier la possibilité d'éventuels réservoirs non humains : chez plusieurs espèces de mammifères tels que le chien (très présent dans l'île) ou les rats et d'oiseaux tels que le merle de Maurice, le poulet et le canard. Réaliser des études immédiates de séroprévalence avec biologie moléculaire et isolements en cas de positivité.

2. **Caractérisation des vecteurs :** Déterminer la biologie du vecteur principal présumé, *Ae. albopictus*, en relation avec les facteurs de l'environnement. Mesurer la compétence vectorielle et la capacité vectorielle (densité, longévité, comportement trophique, dispersion…) afin d'en déduire le risque entomologique.

3. **Contrôle des vecteurs : 1**) réaliser très rapidement des études destinées à évaluer la sensibilité des insectes vecteurs vis-à-vis des substances insecticides employées et alternatives à la Réunion, ainsi que les mécanismes génétiques à l'origine d'éventuels phénomènes de résistance. 2) évaluer et rechercher de nouvelles substances insecticides et de nouvelles stratégies de contrôle dont l'efficacité et l'innocuité pour l'homme et la faune non spécifique seraient optimisées (par exemple spinosad, IGR, pondoirs pièges létaux). Le résultat de ces études est de nature à influencer profondément la stratégie de lutte contre le Chikungunya, mais également contre d'autres arbovirus tels que les virus de la dengue.

4. **Impact sur l'environnement des épandages d'insecticides** : ces questions nécessiteraient en soi l'envoi d'une mission aux compétences spécialisées dans le domaine ; il semble qu'il faudrait sans tarder relever des indicateurs environnementaux et recenser ceux disponibles avant la mise en place des épandages pour évaluer cet impact.

5. **Caractérisation du virus en cause :** Réaliser une étude génomique moderne et massive du virus (nombre élevé d'isolats, représentativité temporelle, spatiale, d'hôte ou de vecteur, de présentation clinique, étude des quasi-espèces) accompagnée d'une

analyse des caractéristiques génotypiques et phénotypiques majeures des souches isolées.

6. **Interactions virus-vecteurs :** Déterminer le rôle du vecteur dans la sélection éventuelle d'une population virale virulente en relation avec la survenue de formes graves chez l'homme (il est important de prendre en considération le fait qu'*Ae. albopictus* n'est pas le vecteur habituel du virus Chikungunya en Afrique et dans l'Ouest de l'Océan Indien).

7. **Séroprévalence** : réaliser une étude de séroprévalence au stade actuel de l'épidémie, pour en évaluer son taux d'attaque intermédiaire, à partir d'échantillons déjà prélevés (par exemple à partir de ceux réalisés pour les détections de toxoplasmose ou de l'antigène HBs chez les femmes enceintes de l'île, conservés légalement depuis un an).

8. **Immuno-vaccinologie** : à partir de la construction de l'orféome, tenter d'identifier des anticorps monoclonaux neutralisants qui pourraient être utiles à moyen terme (12 mois ou plus) pour la mise au point de sérothérapies spécifiques, et à long terme (5 ans ou plus) un vaccin ciblé sur les régions antigéniques induisant une réponse neutralisante.

9. **Criblage de molécules sur le marché à la recherche d'une activité antivirale** : il conviendrait de tester in vitro (sur cultures cellulaires infectées de préférence avec une souche de l'épidémie actuelle) des molécules connues pour leur activité antivirale ou pour lesquelles une activité antivirale est supposée. Après expérimentation sur un modèle animal d'infection (disponible), des molécules exprimant une activité préventive et/ou curative contre le virus de Chikungunya pourraient alors être proposées dans des délais très brefs (6 mois ou plus) pour des essais cliniques ultérieurs.

10. **Sciences humaines et sociales** : réaliser une enquête sur la perception et de gestion du risque de cette maladie auprès d'échantillons représentatifs de la population de l'île ; étudier l'impact de l'épidémie sur l'économie de l'île ainsi que le coût médico-économique de la fièvre de Chikungunya ; réaliser un atlas cartographique dynamique (évolution dans le temps et l'espace) de l'épidémie, en utilisant le SIG développé sur l'île et multidisciplinaire (données environnementales, urbanisme, population, etc…).

11. **Etude sur la mortalité inexpliquée** : autopsies à visée scientifique à la recherche d'infections de divers tissus selon un protocole standardisé chez les personnes décédées de mort inexpliquée dans l'île pendant la durée de l'épidémie pour lesquelles l'entourage est favorable à l'autopsie.

12. **Stockage approprié des tissus et autres prélèvements biologiques** : il est important de favoriser et d'aider les chercheurs cliniciens à stocker dans des conditions optimales pour des recherches ultérieures les prélèvements réalisés dans le cadre de la prise en charge des patients atteints (sérum, urine, LCR, placenta, biopsies, prélèvements naso-pharyngés, etc…). La même attention doit être apportée aux prélèvements vétérinaires et entomologiques.

F. Recherches à mettre en place à moyen et plus long terme

1. **Réseaux d'excellence** : Favoriser les collaborations des scientifiques et chercheurs hospitaliers de l'île avec le reste de la communauté scientifique nationale et internationale, pour permettre des recherches nombreuses et d'excellence, dans le respect d'une coopération transparente, équilibrée et respectueuse. Faciliter la réorientation de plusieurs plateformes de l'île, pour contribuer à l'étude virologique des prélèvements réalisés et préparer ainsi cette région du monde à mieux réagir en cas de résurgence de l'épidémie ou d'autres arboviroses. Mettre à la disposition de la communauté scientifique des souches virales et du matériel biologique, en privilégiant des programmes de recherche collaboratifs.

2. **PHRC 2006** : L'outil du PHRC n'est pas parfaitement adapté à la recherche sur les maladies émergentes, lorsque celles-ci sont en cours d'émergence. En effet, c'est actuellement que les chercheurs cliniciens ont besoin d'aide et de financement. Ceux de l'île de la Réunion ont su, dans une certaine mesure et avec pragmatisme, réagir immédiatement aux besoins de recherche qu'ils ont perçu nécessaire à mener ultérieurement. Cependant, il faudra accompagner leur effort visant à déposer des dossiers de réponse au Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2006 national et régional (du ministère de la santé et des solidarités). La mission, en écoutant les quatre pôles sanitaires de la région a clairement identifié deux projets qui devraient être soutenus : l'un dans le domaine de la mère et de l'enfant, l'autre dans le domaine de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de la maladie (ce dernier pourrait éventuellement être décliné en deux projets distincts, l'un mené chez l'adulte, l'autre chez l'enfant (hors période néo-natale). Dans les deux cas il s'agirait d'un suivi de cohortes exposées non-exposées pour répondre à des objectifs précis non détaillés dans ce rapport.

3. **Epidémio-surveillance** : Il semble souhaitable de renforcer et d'intégrer le réseau de médecins sentinelles existants dans le réseau national Sentinelles de l'Inserm (dans le cadre d'une collaboration étroite avec l'InVS et la CIRE), en bénéficiant de son informatisation complète (sur Internet), permettant une veille épidémiologique en temps-réel, la mise en place d'algorithmes d'alerte précoce, d'outils de prévision épidémiologiques et favorisant, en lien avec l'Outre-Mer, le déploiement d'une vigilance sanitaire régionale dans la Communauté de l'Océan Indien (COI), pour réaliser une véritable « météorologie sanitaire » à l'instar de la météorologie régionale et ses systèmes de détection et d'alerte sur les activités cycloniques de la région. Il est apparu clairement aux membres de la mission qu'une telle observation sanitaire devait inclure une observation entomologique, vétérinaire et environnementale en reposant sur des méthodologies et une philosophie similaires. Le développement de modèles mathématiques de diffusion épidémique spécifiques de différents systèmes vectoriels (*Aedes*, *Anophèles*, *Culex*, différents virus) pourrait contribuer à une meilleure prévision des dynamiques épidémiques, et à l'évaluation sur ordinateurs des différents scénarios de prévention et de lutte contre la propagation épidémique. Les seuls travaux disponibles à ce jour à notre connaissance concernant le Chikungunya datent de 1970, issus d'une équipe d'Afrique du Sud (de Moor PP, Steffens FE. A computer-simulated model of an arthropod-borne virus transmission cycle, with special reference to Chikungunya virus. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1970, 64:927-34).

4. **Lutte anti-vectorielle :** 1) rechercher de nouvelles substances insecticides et de nouvelles stratégies d'application dont l'efficacité et l'innocuité pour l'homme et la faune non spécifique seraient optimisées 2) évaluer la faisabilité d'une lutte génétique contre *Ae. albopictus* par lâcher de mâles stériles (un tel programme ciblant *Anopheles arabiensis* est actuellement envisagé sur l'île de La Réunion).

5. **Séroprévalence de fin de vague épidémique** : réaliser lorsque la deuxième vague épidémique aura durablement régressé (durant l'hiver austral ?) deux études de séroprévalence, l'une portant sur un échantillon représentatif de la population de l'île, l'autre portant sur une série historiquement suivie pour un dépistage du diabète par l'équipe de François Favier (CIC, Inserm, Saint-Pierre), qui dispose de prélèvements sérologiques réalisés entre 1999 et 2001 sur 1000 personnes qu'il conviendrait d'analyser vis-à-vis du virus Chikungunya et de prélever à nouveau en 2006.

6. **Criblage de molécules nouvelles à la recherche d'une activité antivirale** : il conviendrait d'initier une approche de génomique structurale et fonctionnelle des protéines virales, permettant de tester *in vitro* (sur des protéines enzymatiques recombinantes du virus Chikungunya), *in silico* (sur les structures cristallines des protéines virale), *ex-vivo* (sur des cultures cellulaires infectées par le virus Chikungunya) puis *in vivo* (sur un modèle animal) des chimiothèques adaptées, en incluant des médicaments traditionnels utilisés couramment dans l'île (notamment décoction ou tisanes). Des molécules exprimant une activité contre le virus de Chikungunya pourraient alors être proposées pour des essais précliniques ultérieurs.

7. **Sciences humaines et sociales** : conduire des études socio-anthropologiques portant sur les comportements humains liés au développement de l'épidémie, en particulier vis-à-vis des gîtes larvaires et du contact avec les vecteurs afin d'utiliser les résultats obtenus dans des modèles épidémiologiques de risques.

8. **Organiser la Première Conférence Internationale sur les fièvres de Chikungunya et de Ross River**, qui se tiendrait sur l'île de la Réunion dans un délai de 12 à 18 mois, faisant une large place à la présentation de l'expérience française, aux expériences passées étrangères (notamment celles d'Australie, de Thaïlande, d'Indonésie, d'Afrique), sous le haut patronage du Ministère de la Recherche, du Ministère de la santé et des solidarité, du Conseil Régional de la Réunion, et de l'Organisation Mondiale de la Santé.

G. Personnalités et institutions rencontrées

Préfet
Conseil Général
Conseil Régional
Chambre d'agriculture (rencontre d'un représentant)
DIREN
DRASS, CIRE
Association « L'île de la Réunion contre le Chikungunya »
Association Nature et Patrimoine
Insectarium de La Réunion
Museum d'Histoire Naturelle de La Réunion
GHSR
Pôle Ouest (Saint-Paul)
Pôle Est (Saint-Benoît)
CHD
CIC-Inserm
Université de la Réunion
IRD
CIRAD, pôle 3P
Médecins généralistes de l'île
Laboratoire de ville (Saint-Louis)

Bibliographie

Une bibliographie thématique pour les alphavirus peut être consultée à l'adresse suivante: http://www.microbiology.wustl.edu/sindbis/bib/bib.html

Diagnostic

Pastorino B et al., Journal of Virological Methods, 2005
Hahon N & Hankins WA, Applied Microbiology, 1970
Thein S et al, Transactions of the Royal Society for Tropival Medicine & Hygiene, 1992
Xiao ZS et al., Acta Virologica, 1986
Calisher CH et al., Journal of Clinical Microbiology, 1986
Hasebe F et al., Journal of Medical Virology. 2002

Vecteur et rapport virus-vecteur

Paupy **C**., R. et coll. Heredity, 2001.
Girod R, et coll. Bull Soc Pathol Exot, 1999.
Morlais I, et coll. 2005, Am J Trop Med Hyg.
Mourya DT eta al., American Journal of Tropical medicine & Hygiene, 2004
Diallo M et al., American Journal of Tropical medicine & Hygiene, 1999
Gratz NG, medical & Veterinary Entomology, 2004

Physiopathologie et vaccins

Heise MT et al., Journal of Virology, 2000
McGill PE, Baillieres Clinical Rhheumatology, 1995
White A et al., Applied Microbiology, 1972
Edelman E et al., American Journal of Tropical medicine & Hygiene, 2000
Levine B et al., Trends in microbiology, 1994
deMeio JL et al., Asian Journal of Infectious Diseases, 1979
McClain DJ et al., Journal of Infectious Diseases, 1998
Turrel MJ & Malinoski FJ, American Journal of Tropical medicine & Hygiene, 1992
Levitt NH et al., Vaccine, 1986
Nakao E & Hotta S, Bulletin of WHO, 1973
Harrison VR et al., Journal of Immunology, 1971
Eckels KH et al., Applied Microbiology, 1970
Kitaoka M, Japanese Journal of Medical Science & Biology, 1967
Harrison VR et al., Japanese Journal of Medical Science & Biology, 1967

Génétique, structure & études virologiques diverses

Fields Virology, 4° edition, édité par DM Knipe & PM Howley, Lippincott Williams & Wilkins
Powers AM et al., Journal of general Virology, 2000
Simizu et al., Journal of Virology, 1984

Epidémiologie et formes cliniques

Laras K et al., Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene, 2005

de Moor PP, Steffens FE. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1970
Porter KR et al., Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health, 2004
Pastorino B et al., Journal of Medical Virology, 2004
Lam SK et al., Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health, 2001
Thonnon J et al., Bulletin de la Société de Pathologies Exotiques, 1999
Thaikruea L et al., Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health, 1997
Jupp PG & Kemp A, South African Medical Journal, 1996
Saluzzo JF et al., Dakar Med., 1983
Kennedy AC et al., Journal of Rheumatology, 1980
Morrison JG, International Journal of Dermatology, 1979
Fourie ED & Morrison JG, South African Medical Journal, 1979
Gear JH, Reviews of Infectious diesaeses, 1979
Padbidri VS & Gnaneswar TT, Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology, 1979
Tomori O et al.,Tropical & Geographical Medicine, 1975
Thaung U et al., Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health, 1975
McCrae AW et al., Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene, 1971
Carey DE et al., Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene, 1969
Reuben R, Indian Journal of Medical Research, 1967
Rodger LM, South African Medical Journal, 1961

Fièvre de Ross River

Harley D et al., Clinical Microbiology Reviews, 2001
Suhrbier A & La Linn M, Current Opinion in Rheumatology, 2004
Yu S et al., Vaccine, 1994
Meek AD et al., Virology, 1989
Vrati S et al., Virology, 1988
Faragher SG et al., Virology, 1988
Carter IW et al., Immunology & Cell Biology, 1987
Journeaux SF et al., Journal of general Virology, 1987
Fraser JR et al., Journal of Clinical Pathology, 1983