

Cours international francophone de vaccinologie 2008
Université Victor Segalen Bordeaux 2 – Ecole du Val de Grâce
Diplôme universitaire

La vaccination Chikungunya : histoire et actualité

QUEYRIAUX Benjamin

né le 21 septembre 1972 à Chamalières (Puy de Dôme)

Résumé :

Depuis son identification en 1952, le virus Chikungunya (VCHIK) a provoqué de nombreuses épidémies dans les zones intertropicales africaines et asiatiques. La dernière épidémie, qui a débuté en 2004 au Kenya, a pris une ampleur sans précédent, touchant tour à tour tous les territoires du pourtour de l'océan Indien. Tous les pays touchés ont alors noté le manque criant d'une vaccination pour lutter contre la propagation de ce virus. Seule l'armée américaine a travaillé sur des candidats vaccins au 20^e siècle. Le Walter Reed Army Institute of Research a développé dans les années 60 et 70 un vaccin anti-VCHIK inactivé au formol qui a été étudié chez l'animal, puis chez des volontaires sains. Malgré des résultats prometteurs, ce candidat vaccin a été abandonné. L'US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases a développé dans les années 80 et 90 un vaccin anti-VCHIK atténué, qui a été étudié chez l'animal et l'homme, jusqu'à un essai de phase II publié en 2000. Le développement de ce candidat a lui aussi été arrêté. Depuis 2004-2005, d'autres équipes internationales ont repris des recherches, et de nouvelles pistes s'ouvrent : des candidats vaccins ADN ou chimériques anti-VCHIK sont proposés, et d'autres équipes relancent les recherches sur le vaccin atténué de l'US Army. Une autre piste vaccinale pourrait être l'immunisation croisée avec d'autres vaccinations alphavirales.

Abstract:

The Chikungunya vaccination: history and update

Since its identification in 1952, the Chikungunya virus (CHIKV) caused many outbreaks in the African and Asian intertropical areas. The last outbreak, which began in 2004 in Kenya, became extensive without precedent, concerning in turn all the territories of the periphery of the Indian Ocean. All the affected countries noticed the striking lack of a vaccination to fight against the propagation of this virus. The American army is the only one, which worked on vaccine candidates at the 20th century. The Walter Reed Army Institute of Research studied in the Sixties and Seventies a formalin-killed anti-CHIKV vaccine, which was studied with animals, then with healthy volunteers. Despite these promising results, this candidate vaccine was abandoned. US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases developed in the Eighties and Nineties a lived-attenuated anti-CHIKV vaccine, which was studied with animals and men, until a phase II study published in 2000. The development of this candidate has also been stopped. Since 2004-2005, other international teams have resumed researches and new tracks are arising: candidates DNA or chimeric vaccines anti-VCHIK are proposed, and other teams are starting again researches on the US Army attenuated vaccine. Another vaccine track could be the crossed immunization with other alphavirus vaccinations.

1 Introduction

C'est en 1952, en Tanzanie, que le virus Chikungunya (VCHIK) a été identifié pour la première fois. Au cours des 50 dernières années, il a entraîné des épidémies ayant révélé un pouvoir pathogène original, en deux temps, avec une phase aiguë brutale et intense souvent compliquée d'une polyarthrite prolongée invalidante (1-3). En France, bien qu'il ait déjà occasionné quelques cas chez des militaires en mission en Afrique par le passé, le VCHIK n'inspirait aucune crainte, contrairement à d'autres arboviroses tropicales comme la dengue ou cosmopolites comme l'infection par le virus West Nile.

La diffusion du VCHIK dans l'océan Indien a débuté en 2004 au Kenya, où il a provoqué deux épidémies à Lamu, puis à Mombasa (4). Une épidémie a débuté à Ngazidja, dans l'archipel des Comores, à la fin de l'année 2004 (1). Début 2005, tout l'archipel des Comores, y compris le territoire français de Mayotte, était touché. Depuis, l'épidémie a frappé successivement en 2005 La Réunion, l'île Maurice, les Seychelles, tandis que Madagascar, les Maldives, le Sri Lanka, l'Inde, la Malaisie et l'Indonésie ont été atteints en 2006. La diffusion entre les îles a été favorisée par l'intensité des échanges humains et leur proximité. Parallèlement à la susceptibilité de la population, c'est l'existence de moustiques vecteurs potentiels qui a joué un rôle essentiel dans l'extension épidémique. Pour cette raison, une épidémie de fièvre à VCHIK a été observée en zone tempérée durant l'été 2007 : 205 cas autochtones ont été rapportés en Italie du Nord pendant le mois de juillet (5).

L'île de La Réunion illustre parfaitement le pouvoir épidémique du VCHIK : en mars 2005, la fièvre à virus Chikungunya (VCHIK) a émergé sur la côte ouest, puis a diffusé sur l'ensemble de l'île. De décembre 2005 à avril 2006, une épidémie sans précédent a ravagé l'île en n'épargnant aucune catégorie de la population. Au 1^{er} septembre 2006, la population atteinte par le virus Chikungunya sur l'ensemble de La Réunion a été estimée (à partir de données cliniques) à 266 000 cas sur une population de 785 000 habitants, soit une prévalence totale estimée de 33,9 p.100. Depuis, l'infection à VCHIK est devenue sporadique (6). Il semble que contrairement aux autres arboviroses, l'infection à VCHIK présente peu de formes asymptomatiques : une étude de cohorte militaire réalisée en juin 2006 rapportait 3,6 p. 100 de formes asymptomatiques (3).

Cette émergence du VCHIK dans l'Est africain, dans l'océan Indien et dans le sud-est asiatique pourrait être due à une mutation génétique du virus, qui s'est adapté à un nouveau vecteur beaucoup plus cosmopolite que l'*Aedes aegypti* : l'*Aedes albopictus* (7).

Cette épidémie a mis en évidence pour les autorités sanitaires des pays touchés l'absence de traitement ou de prophylaxie spécifique au Chikungunya, en particulier l'absence d'une vaccination. Seul un traitement symptomatique pouvait être proposé aux malades, et seule la lutte anti-vectorielle permettait aux populations de se protéger. Depuis l'identification de ce virus, seule l'armée américaine avait travaillé à la recherche d'un vaccin anti-VCHIK. Cet intérêt s'expliquait par le déploiement de contingents importants de militaires américains en zone d'endémie du VCHIK, essentiellement en Asie du sud-est, et par la possible utilisation du

VCHIK comme arme biologique par les forces du Pacte de Varsovie (programme BioPreparat de l'Armée rouge). Depuis 2004-2005, de nombreuses équipes de recherche ont commencé des travaux sur les anciens vaccins, ou sur de nouvelles pistes.

L'histoire et l'actualité de la recherche d'une vaccination Chikungunya sont détaillées dans ce travail.

2 Le vaccin inactivé

Durant des décennies, seule l'Armée américaine a financé des recherches de développement d'une vaccination Chikungunya. La première publication à ce sujet remonte à 1967, dans laquelle les chercheurs du Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR, Washington D.C. , USA) publiaient des travaux concernant un vaccin inactivé au formol (8).

Dans cet article, Harrison *et al.* ont utilisé une souche africaine de VCHIK isolée lors d'une épidémie au Tanganyika en 1952-53, appelée souche 168. Cette souche a été cultivée séparément sur œufs embryonnés de poulet, sur cerveau de souris et sur cellules rénales de singe vert. Les trois vaccins ont été préparés par inactivation au formol. Chez la souris, le vaccin préparé sur œufs embryonnés s'est révélé moins efficace que les deux autres en terme de protection contre une injection intracérébrale de VCHIK (test de challenge). Le vaccin préparé sur cerveau de souris a lui aussi été abandonné à cause des risques d'encéphalite induite chez l'homme. Les recherches ont été poursuivies avec le vaccin préparé sur cellules rénales de singe vert.

Ce vaccin administré chez la souris provoquait l'apparition d'anti-corps (Ac) séro-neutralisants contre la souche VCHIK 168. Ces Ac présentaient également une efficacité contre 3 autres souches de VCHIK (asiatique, indienne et africaine). Ce vaccin pouvait donc procurer une protection contre toutes les souches de VCHIK.

Un test de challenge a alors été réalisé chez 15 singes rhésus : aucun des 8 singes vaccinés avec 3 doses n'a présenté de virémie dans les 6 jours post inoculation, alors que 6 singes sur 7 ont présenté une virémie entre J0 et J5 dans le groupe non-vacciné, quelle que soit la souche de VCHIK utilisée pour l'inoculation.

Les auteurs concluaient que des études complémentaires pour adapter ce vaccin à l'homme étaient nécessaires, en particulier pour éliminer les impuretés biologiques d'origine animale liées au mode de production vaccinal.

En 1970, la même équipe comparait deux modes différents d'inactivation du VCHIK cultivé sur cellules rénales de singe vert (9) : l'inactivation au formol et l'inactivation par un mélange de surfactant Tween 80 et d'éther. Cette deuxième méthode permettait de réaliser un vaccin plus immunogène : tout en conservant une infectivité négligeable, les taux d'hémagglutinine VCHIK étaient très supérieures chez les souris vaccinées avec ce deuxième vaccin.

Cette même équipe rapportait en 1971 un essai chez des volontaires sains vaccinés avec un VCHIK cultivé sur cellules rénales de singe vert et inactivé au formol selon la technique utilisée en 1967 (10). Par rapport à la première publication, la souche de VCHIK utilisée avait été changée : il s'agissait alors d'une souche isolée en Asie du sud-est (souche VCHIK 15561). Cette préparation vaccinale, injectée en 2 fois à 28 jours d'intervalle à 16 volontaires, a montré que 14 jours après la seconde injection, les 16 sujets avaient un taux significatif d'anticorps neutralisants anti-VCHIK. Aucun sujet n'avait rapporté d'effet secondaire local ou général. Les auteurs concluaient à la bonne immunogénicité et à l'innocuité de ce vaccin.

Une équipe de biologistes du Walter Reed Army Institute of Research a publié en 1972 un travail sur le vaccin développé en 1967, et plus particulièrement sur la souche 168 cultivée sur œufs embryonnés de poulet ou sur cellules rénales de singe vert, et inactivée au formol (11). En 1967, chez la souris, le vaccin préparé sur œufs embryonnés s'était révélé moins protecteur que celui préparé sur cellules rénales de singe vert lors d'une injection intracérébrale de VCHIK (test de challenge). Les auteurs ont repris ce travail en utilisant une autre méthode de préparation du vaccin avec des virus cultivés sur œufs embryonnés. Cette nouvelle méthode (culture en suspension au lieu d'une culture en monocouche) avait été expérimentée avec succès pour la réalisation d'un vaccin anti-encéphalite équine de l'Est. Les tests de challenge ont alors montré une nette supériorité du vaccin préparé sur cellules d'œufs embryonnés en suspension par rapport à celui préparé sur cellules rénales de singe vert en monocouche. Les auteurs expliquaient cette différence par une plus grande concentration de particules virales immunogènes dans la nouvelle préparation.

Parallèlement à ces publications de l'armée américaine, une équipe japonaise de l'université d'Osaka a montré en 1971 que certains Ac anti-VCHIK étaient protecteurs lors d'un test de challenge chez la souris (12-14). Ces Ac, produits chez le lapin après injection soit de VCHIK entier inactivé au formol, soit d'hémagglutinine d'enveloppe du VCHIK, protégeaient les souris de l'infection provoquée par une injection intra-cérébrale de VCHIK. En revanche, ces Ac n'avaient aucune efficacité thérapeutique, et leur efficacité prophylactique diminuait rapidement (50% d'échec après 8 heures, 100% d'échec après 24 heures). Ce travail montrait donc l'effet neutralisant des Ac anti-hémagglutinine de VCHIK et des Ac anti-VCHIK. En revanche, les Ac anti-protéine de noyau du VCHIK n'avaient aucun effet protecteur.

Une équipe japonaise de l'université de Kobe a rapporté en 1973 un travail sur les techniques d'inactivation du VCHIK après culture sur cerveau de souris (15). Cette équipe a montré qu'une inactivation par lumière ultraviolette était supérieure à une inactivation par formol : elle prenait quelques minutes (contre plusieurs semaines) et elle était plus immunogène chez le singe.

3 Le vaccin atténué

En 1986, dans les suites d'une vaste épidémie en Asie du sud-est, les chercheurs de l'US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID, Fort Detrick, Maryland, USA) publiaient des travaux concernant un vaccin anti-VCHIK atténué (16). Cette équipe a repris la souche du sud-est asiatique VCHIK 15561 utilisé par Harrison et al. en 1971 (10). Cette étude chez des volontaires sains avait conclu à la bonne immunogénicité et à la sûreté de ce premier vaccin. Des données non publiées dans les années soixante-dix ont amené une équipe de l'USAMRIID à travailler avec un nouveau vaccin, non plus inactivé, mais atténué. Cette souche, donnée par le WRAIR après 11 passages sur cellules rénales de singe vert, a été atténuée par 18 passages sur cellules embryonnaires de poumon humain, avec une sélection des plaques les moins virulentes à chaque passage. La souche obtenue (nommée VCHIK 181/clone 25) a servi pour des tests de challenge chez des singes rhésus : les 12 singes vaccinés (avec 3 dosages différents) ont montré une solide immunité lors de l'infection par le VCHIK 15561 original (aucune virémie détectée dans les 7 jours) alors que les 4 singes non vaccinés ont présenté des virémies importantes. Un séquençage oligonucléotidique des virus atténués et originaux a mis en évidence des modifications génétiques majeures dues au processus d'atténuation. Devant ces résultats positifs, les auteurs concluaient à la nécessité de passer à des études chez l'homme.

En 1992, les entomologistes de l'USAMRIID ont publié une étude sur l'innocuité de la souche atténuée VCHIK 181/clone 25 (17). En effet, les souches virales atténuées posent toujours la question de leur capacité ou non à passer chez un vecteur lors de la phase virémique du sujet vacciné, à s'y multiplier, et à rendre le vecteur infectant avec un virus plus ou moins atténué en fonction des mutations possibles (réapparition du pouvoir pathogène). Les auteurs de ce travail ont infecté directement des vecteurs compétents pour le VCHIK (*Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*) qui, soit ont été autopsiés, soit ont infecté des singes rhésus. Dans les deux cas, le virus atténué n'a jamais retrouvé de caractère virulent.

En 2000, l'USAMRIID, associé à l'université du Maryland (USA), publiaient les résultats de la seule étude de phase II jamais réalisée avec un vaccin anti-VCHIK (18). Le vaccin atténué utilisé était celui mis au point par Levitt *et al.* en 1986 (16). Des études de phase I, non publiées, avaient montré la sûreté et l'immunogénicité de ce vaccin chez l'homme. L'étude de phase II a été réalisée chez 73 volontaires sains, répartis en double aveugle entre un groupe recevant un placebo (14 personnes) et un groupe recevant le vaccin (59 personnes) en une seule injection. Une séroconversion a été observée à 1 mois chez 98,3% des sujets vaccinés, et à 1 an chez 85,0% d'entre eux. Aucun sujet ayant reçu le placebo n'a présenté de séroconversion. Aucun des 73 participants n'a présenté d'effet secondaire biologique, et la fréquence des effets secondaires cliniques (locaux ou systémiques) ne différait pas statistiquement entre les 2 groupes. Néanmoins, devant le petit nombre de sujets dans le groupe placebo, il était possible que la puissance de l'étude ne soit pas satisfaisante, et qu'une différence n'ait pas été mise en évidence. Par exemple, 5 des 59 sujets vaccinés ont rapporté des épisodes arthralgiques au décours de la vaccination, faisant évoquer un tableau clinique de Chikungunya *a minima*, alors qu'aucun des 14 du groupe contrôle n'a rapporté un épisode de ce type. Les auteurs n'ont pas donné la valeur de la puissance de leurs

comparaisons. Quoiqu'il en soit, les auteurs confirmaient les conclusions des essais de phase I : ce vaccin atténué était sûr et immunogénique.

Malgré ces conclusions très optimistes, le développement de ce vaccin n'a pas été poursuivi par l'USAMRIID.

4 La réponse immunologique

En 1979, une équipe du Salk Institute, en Pennsylvanie (USA) a rapporté un travail chez l'homme où la réponse antigénique était mesurée chez 12 laborantins vaccinés successivement contre l'encéphalite équine de l'Est (EEE, début de l'étude), l'encéphalite équine vénézuélienne (EEV, 4 ans et 6 mois après), l'encéphalite équine de l'Ouest (EEO, 6 ans et 10 mois après) et le VCHIK (7 ans et 9 mois après) (19). Le vaccin anti-VCHIK utilisé était celui réalisé à partir de la souche africaine 168 décrite par Harrison *et al.* en 1967. Les tests de neutralisation sur plaque réalisés avant la première dose et 1 mois après la seconde dose n'ont montré aucune efficacité du vaccin anti-VCHIK, que ce soit contre le VCHIK ou contre les autres alphavirus testés (EEE, EEV, EEO). Les auteurs concluaient à l'inefficacité de la vaccination utilisée. Néanmoins, la méthodologie de ce travail laissait planer un doute sur la validité des résultats : la population d'étude était des laborantins multivaccinés et la vaccination Chikungunya était introduite en dernier dans le protocole d'étude.

En 1998, une équipe de l'USAMRIID publiait une étude chez l'homme dans laquelle la réponse antigénique était mesurée après deux vaccinations contre le VCHIK et contre le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV) (20). Le vaccin anti-VCHIK utilisé était le vaccin atténué développé par Levitt *et al.* (16), le vaccin anti-VEEV était aussi un vaccin atténué.

Une première étude réalisée chez 36 laborantins déjà vaccinés contre le VEEV (Ac neutralisants anti-VEEV présents au jour de la vaccination) et qui ont reçu une dose de vaccin anti-VCHIK a montré que seuls 36% des vaccinés avaient une élévation (modérée) des Ac neutralisants anti-VCHIK à 30 jours. Aucun effet secondaire local ou systémique n'a été rapporté au décours des 36 vaccinations.

Une seconde étude a comparé 34 volontaires immunologiquement naïfs vis à vis des alphavirus. Ils ont été répartis en 2 groupes (tirage au sort, administration en double aveugle) : un groupe vacciné avec le vaccin anti-VCHIK, un groupe vacciné avec un placebo. Tous ont été vaccinés 3 mois après avec le vaccin anti-VEEV. Il n'a été noté aucune différence de fréquence statistiquement significative des effets secondaires rapportés entre les 2 groupes après la vaccination Chikungunya. Le détail des effets secondaires observés n'était pas rapporté dans l'article de McClain *et al.* La comparaison des 2 groupes montrait trois résultats intéressants :

(i) Quand une première vaccination Chikungunya avait été réalisée, une seconde vaccination VEEV 3 mois après ne provoquait qu'une très faible réaction immunologique vis à vis du VEEV, alors que dans le groupe placebo, la réaction immunitaire était correcte (figure 1).

(ii) Dans le groupe vacciné, la cinétique des Ac anti-VCHIK était classique : ascension puis diminution des IgM, ascension retardée des IgG. La vaccination VEEV à 3 mois provoquait une ré-ascension des IgM et des IgG anti-

VCHIK, similaire à une réaction observable en cas de rappel vaccinal avec la même souche. Dans le groupe placebo, la vaccination VEEV provoquait une ascension modérée des IgM et des IgG anti-VCHIK (figure 2).

(iii) Dans le groupe placebo, les Ac anti-VEEV restaient stables, alors que dans le groupe vacciné, les IgG anti-VEEV augmentaient modérément après la vaccination Chikungunya. A 3 mois après la vaccination VEEV, le groupe déjà vacciné présentait une moindre ascension des IgM et une plus grande ascension des IgG anti-VEEV par rapport au groupe placebo. Le profil immunologique du groupe vacciné VCHIK+VEEV suggérait qu'une vaccination Chikungunya sensibilisait le système immunitaire au VEEV (figure 3).

Figure 1 : séro-neutralisation à 80% (réduction du nombre de plages de 80% ; *80% plaque-reduction neutralization titration –PRNT–* en anglais) des VCHIK et VEEV dans l'étude prospective chez des volontaires naïfs vis à vis des alphavirus (titres représentés en moyenne géométrique et écart-type). Les volontaires ont reçu soit un vaccin anti-VCHIK, soit un placebo au jour 0, puis un vaccin anti-VEEV au jour 90 (20).

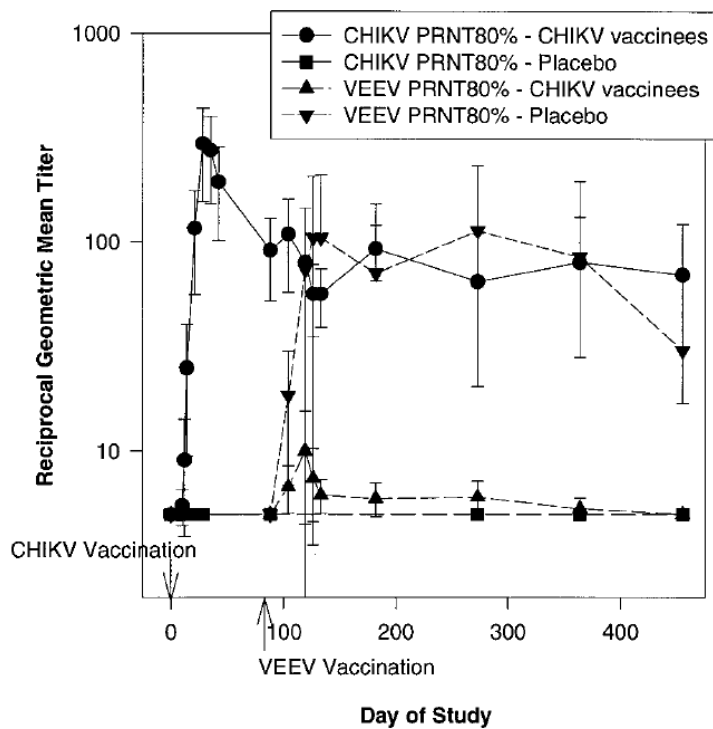


Figure 2 : réponses anticorps anti-VCHIK chez des volontaires naïfs vis à vis des alphavirus (technique ELISA ; titres représentés en moyenne géométrique et écart-type). Les volontaires ont reçu soit un vaccin anti-VCHIK, soit un placebo au jour 0, puis un vaccin anti-VEEV au jour 90 (20).

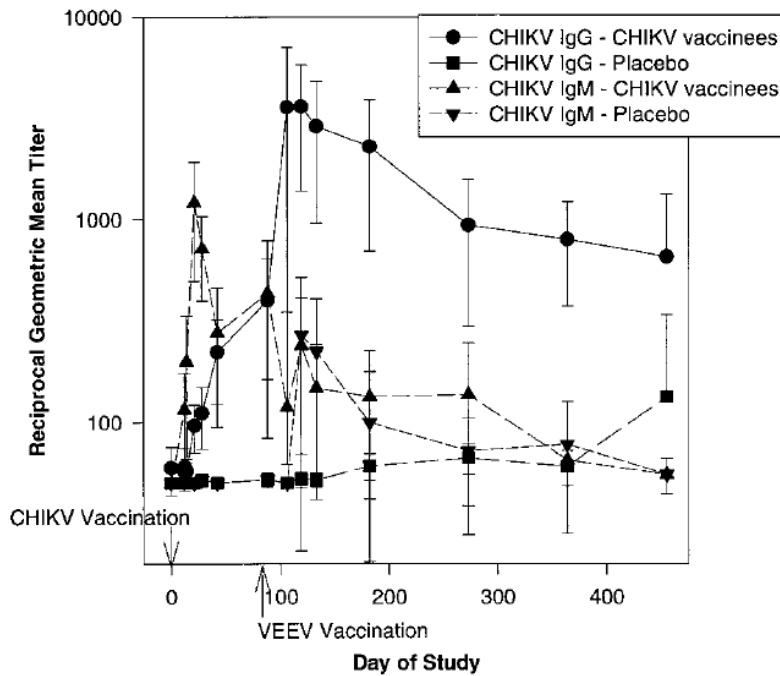
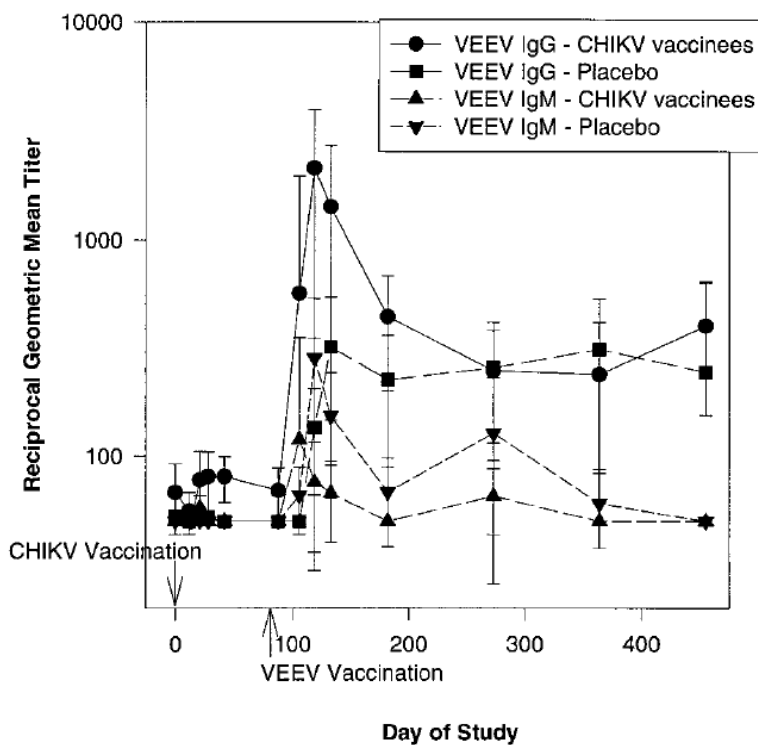


Figure 3 : réponses anticorps anti-VEEV chez des volontaires naïfs vis à vis des alphavirus (technique ELISA ; titres représentés en moyenne géométrique et écart-type). Les volontaires ont reçu soit un vaccin anti-VCHIK, soit un placebo au jour 0, puis un vaccin anti-VEEV au jour 90 (20).



Les réactions immunologiques croisées entre alphavirus, bien connues en diagnostic virologique, s'observaient aussi dans ce travail de McLain *et al.*, laissant penser qu'une interaction existait entre les vaccinations Chikungunya et EEEV. Les auteurs suggéraient que ces interactions pouvaient s'observer entre toutes les vaccinations alphavirales. Ces réactions croisées pourraient avoir des conséquences fâcheuses, lors de politiques vaccinales utilisant plusieurs vaccinations alphavirales successives. A l'inverse, ces réactions croisées pourraient avoir des effets positifs, s'il était démontré un effet protecteur d'une vaccination alphavirale vis à vis de l'infection d'un autre alphavirus. Les résultats du travail de McClain *et al.* laissent penser que ce pourrait être le cas pour une vaccination VEEV suivie d'une infection à VCHIK. Des études complémentaires sont nécessaires pour étayer ces hypothèses.

5 Les nouvelles pistes

L'épidémie majeure de Chikungunya qui sévit depuis 2004 sur le pourtour de l'océan Indien, et qui a déjà touché plusieurs millions de personnes, a relancé l'intérêt pour un vaccin anti-VCHIK, d'autant plus que cette épidémie a touché des territoires économiquement « développés » (île de La Réunion, Inde, Singapour, ...) ou des destinations touristiques importantes (Seychelles, île Maurice, Maldives, ...). La communauté scientifique des pays développés s'est donc emparée de la question, qui désormais dépasse le seul intérêt des militaires occidentaux.

En 2008, deux publications majeures viennent illustrer ce regain d'intérêt :

Une équipe de l'université de Pennsylvanie (USA), en association avec des chercheurs indiens, a publié en avril 2008 une étude chez la souris d'un vaccin à ADN anti-VCHIK (21). De l'ADN codant pour des protéines d'enveloppe E1 et E2, et pour une protéine de capsid du VCHIK a été administré en intramusculaire par électroporation à des groupes de 4 souris chacun. Un fragment d'ADN non codant a également été administré pour réaliser un groupe de souris contrôle. Les auteurs ont observé dans chacun des groupes vaccinés une réaction humorale (apparition d'anticorps anti-VCHIK) et cellulaire (réponse anti-VCHIK des lymphocytes CD 8+, mesurée par le taux de sécrétion d'interféron γ), alors que dans le groupe contrôle, aucune réaction humorale ou cellulaire anti-VCHIK n'était notée. Du fait de leur bonne immunogénicité, les auteurs concluaient que les vaccins ADN pouvaient être une piste d'avenir pour une future vaccination Chikungunya, et que des études chez d'autres modèles animaux seraient utiles.

Une autre équipe de l'université du Texas (USA) a publié en août 2008 une étude chez la souris de trois vaccins chimériques anti-VCHIK (22). Ces virus ont été réalisés avec trois alphavirus atténués différents : le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV), le virus de l'encéphalite équine de l'Est (VEEE) et le virus Sindbis (VSIN), dans lesquels a été intégré du matériel génétique de VCHIK codant pour des protéines d'enveloppe. Trois groupes de 15 souris chacun (10 d'une espèce et 5 d'une autre espèce) ont été constitués, et chaque groupe

a été vacciné par un des trois vaccins. Chaque vaccin a montré qu'il ne présentait aucune virulence (aucune des souris n'a présenté de signe d'infection) et qu'il était immunogène (toutes les souris ont présenté une séroconversion vis à vis du VCHIK). Les tests de challenge ont été réalisés avec les 2 plus immunogènes (VEEE/VCHIK et VEEV/VCHIK), avec le vaccin atténué VCHIK 181/clone 25 développé par Levitt *et al.* (16), et avec un placebo. Toutes les souris des trois groupes de souris vaccinées ont séroconverti contre le VCHIK et ont survécu à une infection par le VCHIK, alors que les souris du groupe contrôle n'ont pas séroconverti et sont toutes décédées après l'infection par le VCHIK. Les auteurs concluent à la bonne atténuation, à la sûreté et à l'immunogénicité des vaccins chimériques VEEE/VCHIK et VEEV/VCHIK, qui présentaient l'avantage, par rapport au vaccin atténué de Levitt *et al.* de ne pouvoir muter, ni retrouver une virulence. D'autres études chez les primates, puis chez l'homme, sont maintenant nécessaires.

Un des écueils auquel sont confrontées les équipes de recherche sur le Chikungunya est l'absence de bon modèle animal, permettant de réaliser des études pré-cliniques de qualité. Une équipe française a publié en février 2008 un travail qui rapportait la mise au point d'une lignée de souris génétiquement sélectionnée permettant d'obtenir un bon modèle animal pour les études vaccinales sur le VCHIK (23).

Toujours en France, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) coordonne désormais un consortium pour reprendre le développement du vaccin atténué VCHIK 181/clone 25 développé par Levitt *et al.* (16), avec requalification des stocks de virus conservés pendant plus de 20 ans et préparation de doses vaccinales. Un essai prospectif, monocentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo, ayant pour objectif principal de confirmer l'immunogénicité humorale du candidat vaccin chez des volontaires sains, est prévu en France métropolitaine en 2008. Cette étude permettra également d'évaluer la tolérance du candidat vaccin, de mesurer la persistance des anticorps induits, de déterminer l'intensité et la durée de la virémie de la souche vaccinale et d'évaluer l'immunité cellulaire induite. Les données issues de cette recherche permettraient en cas d'épidémie, la mise en place rapide d'un essai vaccinal évaluant l'efficacité du vaccin en terme de réduction du risque de survenue du CHIK et une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection par le virus CHIK (24).

6 En conclusion

Durant le 20^e siècle, seule l'armée américaine a travaillé sur la vaccination Chikungunya. Ses équipes ont développé successivement un vaccin inactivé (abandonné dans les années soixante-dix), puis un vaccin atténué. Ce dernier, dont une étude de phase II a été publiée en 2000, est de nouveau l'objet de travaux, car les résultats des précédentes études étaient prometteurs, mais l'absence de financement et/ou de volonté politique avaient stoppé les recherches. Suite à l'épidémie majeure qui sévit dans l'océan Indien depuis 2004-2005, d'autres équipes de recherche travaillent sur le développement de nouveaux vaccins, soit à ADN, soit chimérique.

7 Références bibliographiques

1. Simon F, Tolou H, Jeandel P. [The unexpected Chikungunya outbreak]. *Rev Med Interne* 2006;27(6):437-41.
2. 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 (Baltimore)* 2007;86(3):123-37.
3. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8(1):2-3.
4. Chretien JP, Anyamba A, Bedno SA, Breiman RF, Sang R, Sergon K, et al. Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76(3):405-7.
5. 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.
6. Flahault A, Aumont G, Boisson V, de Lamballerie X, Favier F, Fontenille D, et al. [Chikungunya, La Reunion and Mayotte, 2005-2006: an epidemic without a story?]. *Sante Publique* 2007;19 Suppl 3:S165-95.
7. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux 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.
8. Harrison VR, Binn LN, Randall R. Comparative immunogenicities of chikungunya vaccines prepared in avian and mammalian tissues. *Am J Trop Med Hyg* 1967;16(6):786-91.
9. Eckels KH, Harrison VR, Hetrick FM. Chikungunya virus vaccine prepared by Tween-ether extraction. *Appl Microbiol* 1970;19(2):321-5.
10. Harrison VR, Eckels KH, Bartelloni PJ, Hampton C. Production and evaluation of a formalin-killed Chikungunya vaccine. *J Immunol* 1971;107(3):643-7.
11. White A, Berman S, Lowenthal JP. Comparative immunogenicities of Chikungunya vaccines propagated in monkey kidney monolayers and chick embryo suspension cultures. *Appl Microbiol* 1972;23(5):951-2.
12. Igarashi A, Fukuoka T, Fukai K. Passive immunization of mice with rabbit antisera against Chikungunya virus and its components. *Biken J* 1971;14(3):353-5.
13. Igarashi A, Fukuoka T, Nithiuthai P, Hsu LC, Fukai K. Structural components of chikungunya virus. *Biken J* 1970;13(2):93-110.
14. Igarashi A, Nithiuthai P, Rojanasuphot S. Immunological properties of Chikungunya virus and its components. *Biken J* 1970;13(3):229-31.
15. Nakao E, Hotta S. Immunogenicity of purified, inactivated chikungunya virus in monkeys. *Bull World Health Organ* 1973;48(5):559-62.
16. Levitt NH, Ramsburg HH, Hasty SE, Repik PM, Cole FE, Jr., Lupton HW. Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. *Vaccine* 1986;4(3):157-62.
17. Turell MJ, Malinoski FJ. Limited potential for mosquito transmission of a live, attenuated chikungunya virus vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(1):98-103.

18. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62(6):681-5.
19. DeMeio JL, DeSanctis AN, Thomas WJ. Persistence in humans of antibody after immunization with four alphavirus vaccines. *Asian J Infect Dis* 1979;3(3):119-24.
20. McClain DJ, Pittman PR, Ramsburg HH, Nelson GO, Rossi CA, Mangiafico JA, et al. Immunologic interference from sequential administration of live attenuated alphavirus vaccines. *J Infect Dis* 1998;177(3):634-41.
21. Muthumani K, Lankaraman KM, Laddy DJ, Sundaram SG, Chung CW, Sako E, et al. Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against Chikungunya virus. *Vaccine* 2008.
22. Wang E, Volkova E, Adams AP, Forrester N, Xiao SY, Frolov I, et al. Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya. *Vaccine* 2008;26(39):5030-5039.
23. Couderc T, Chretien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, 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.
24. Queyriaux B, Simon F, Oliver M, Boutin JP. Chikungunya et autres arboviroses en milieu tropical. *Med Trop (Mars)* 2008:sous presse.