



Professeur D Malvy
Responsable pédagogique
& Directeur du Centre
denis.malvy@crl.u-bordeaux2.fr

Université Victor Segalen Bordeaux 2 - Centre René Labusquière



Professeur JL Koeck
Co-responsable
pédagogique
jlkoeck@gmail.com



Docteur P Millet
Coordinateur
pédagogique
pascal.millet@crl.u-bordeaux2.fr



Docteur BA Gatuzère
Coordinateur pédagogique
Pays de l'océan indien
bernard.gauzere@chr-reunion.fr

Cours International Francophone de Vaccinologie 2009
Université Victor Segalen Bordeaux 2 – École du Val-de-Grâce
Diplôme Universitaire

**Vaccin contre l'infection par le virus du Chikungunya :
rationnel, vaccins développés, utilisations envisageables**

Présenté par
Nicolas Poudroux
né le 7 décembre 1978

Jury :

Président :

Pr D Malvy

Membres :

Dr K Ezzedine

Pr JL Koeck

Pr Migliani

Pr Saliou

Pr Teyssou

Sommaire

1.Introduction.....	4
2.Recherches bibliographiques.....	5
1.méthode.....	5
1.recherche bibliographique systématique.....	5
2.recherche bibliographique dédiée non systématique	5
3.veille bibliographique et épidémiologique personnelle.....	5
2.résultats de la recherche.....	5
3.Rationnel d'une vaccination contre le virus du Chikungunya.....	7
1.les connaissances actuelles à propos du Chikungunya.....	7
1.description.....	7
2.différents génotypes.....	7
3.vecteurs.....	7
4.réservoirs.....	8
5.symptomatologie.....	8
6.immunité.....	9
7.modèles.....	9
2.données épidémiologiques.....	9
1.épidémies historiques.....	9
2.difficultés d'évaluation.....	10
3.le cas de La Réunion.....	10
4.le cas de l'Italie.....	11
5.actualité.....	11
6.zones susceptibles.....	11
3.moyens de lutte actuels.....	12
1.pas de traitement.....	12
2.lutte anti-vectorielle.....	13
3.contrôle des transports.....	13
4.Développement du vaccin.....	14
1.vaccins similaires actuels (dengue, encéphalite japonaise).....	14
2.premiers développements vaccinaux.....	14
1.vaccins inactivés	14

2.vaccin atténué.....	14
3.vaccins en cours de développement.....	15
1.vaccin adapté à la culture sur cellules Vero inactivé par le formol.....	15
2.vaccin chimérique vivant atténué.....	15
3.vaccin ADN.....	16
5.Utilisations possibles d'un vaccin contre le Chikungunya.....	18
1.position du problème.....	18
2.vaccination du voyageur au cas par cas.....	18
3.vaccination encadrée du voyageur.....	18
4.vaccination des populations exposées au risque de Chikungunya.....	19
1.en période pré-épidémique.....	19
2.en période épidémique.....	19
3.en période post-épidémique.....	20
5.risques potentiels induits par une vaccination anti-CHIKV.....	20
1.risque d'échappement.....	20
2.interaction avec d'autres pathogènes.....	21
6.Conclusion.....	22
7.Bibliographie.....	23
8.Résumés.....	26
1.en français.....	26
2.en anglais.....	26

1. Introduction

Le virus du Chikungunya (CHIKV) est un alphavirus appartenant à la famille des Togaviridae. Il est responsable d'une fièvre algo-éruptive décrite pour la première fois à la suite d'une épidémie au Tanganyka (actuellement en Tanzanie) en 1952-1953 [1]. Depuis sa description, il a été responsable d'épidémies en Afrique et en Asie [2]. Une épidémie d'une ampleur sans précédent a débuté en 2004 au Kenya et s'est propagée ensuite dans la zone Océan Indien et continue à progresser [3].

Cette maladie émergente, qui était jusqu'à récemment peu connue et considérée comme une maladie bénigne, s'est révélée être parfois mortelle et capable de taux d'attaque élevés [4].

Pourtant, en 1967, un vaccin destiné à prévenir l'infection par le CHIKV était déjà en cours de développement [5] et plusieurs autres vaccins ont été ensuite développés sans jamais être disponibles [6].

Est-il possible de limiter l'extension de cette virose par une stratégie vaccinale ?

Ce travail bibliographique essayera d'évaluer l'intérêt éventuel de développer un vaccin contre le virus du Chikungunya.

2. Recherches bibliographiques

1. méthode

1. recherche bibliographique systématique

Une recherche systématique dans la base de données PubMed avec pour mots clefs « chikungunya »+« vaccine » a été effectuée. Seuls les articles français ou en anglais ont été conservés. Chaque résultat de cette recherche a été évalué selon sa pertinence, autant que possible à partir du texte complet. Les articles sélectionnés ont été lus intégralement.

2. recherche bibliographique dédiée non systématique

Pour différentes questions soulevées lors de la rédaction de ce mémoire, une recherche supplémentaire, non systématique, a été effectuée.

3. veille bibliographique et épidémiologique personnelle

Depuis fin 2006, j'effectue une surveillance bibliographique régulière au sujet du Chikungunya et depuis janvier 2008, je lis systématiquement les alertes diffusées par ProMED Digest concernant le Chikungunya (<http://www.promedmail.org>)

2. résultats de la recherche

Les mots-clef « chikungunya »+ « vaccine » dans la base de données PubMed donnaient 41 réponses, dont 9 revues de la littérature.

1 article en italien a été exclu.

10 articles ne concernant pas l'infection par le virus du Chikungunya ont été exclus sur titre ou sur abstract.

1 article n'a pas pu être retrouvé :

Japanese encephalitis vaccine including a preliminary report on dengue fever and Chikungunya vaccines. Kitaoka M. Jpn J Med Sci Biol. 1967 Dec;20 Suppl:41-56.

Parmi les 29 articles restants, la plupart ne concernaient pas directement le sujet et ne faisaient que l'évoquer (« pas de vaccin disponible », par exemple). Ces derniers ont été récupérés et utilisés dans ce travail autant que possible.

Seulement 12 articles parmi ces 29 avaient un sujet directement lié à la vaccination contre le CHIKV.

3. Rationnel d'une vaccination contre le virus du Chikungunya

1. les connaissances actuelles à propos du Chikungunya

1. description

Le CHIKV a été isolé pour la première fois en 1953 au Tanganyka [4]. Il appartient au genre *Alphavirus*, famille des *Togaviridae*. Il possède une capside et une enveloppe, lui conférant une taille de 60-70 nanomètres [4]. Son génome est composé d'un seul brin positif d'ARN d'environ 12 kilobases codant pour une séquence 5'-nsP1-nsP2-nsP3-nsP4-(zone de jonction)-C-E3-E2-6K-E1-polyA-3' [6].

2. différents génotypes

Le génotypage des virus au niveau du gène E1 suggère une l'existence de trois lignages : Ouest-Africain, Est-Central-Sud-Africain (ECSA) et Asiatique [6]. L'importance clinique et épidémiologique des ces 3 lignages n'est pas connue.

L'épidémie en cours dans l'Océan Indien est due à un type ECSA ayant subi une mutation transformant en position 226 de la protéine d'enveloppe E1 une alanine en valine apparue entre la première et la deuxième phase de l'épidémie à la Réunion [6;7]

3. vecteurs

Comme tous les arbovirus, le CHIKV est transmis entre les hôtes vertébrés par un arthropode vecteur qui n'est pas affecté par l'infection. Pour le CHIKV, ce sont des moustiques appartenant principalement au genre *Aedes* [4]. *Aedes aegypti* est le vecteur historique et *Aedes albopictus* est devenu le vecteur dominant pour l'épidémie en cours, en particulier grâce à la meilleurs adaptation du virus à la suite de la mutation E1-A226V [6].

Bien qu'une transmission trans-ovarienne est été suspectée, les données expérimentales sont en faveur de l'absence de transmission verticale chez les vecteurs, et en particulier chez *Aedes albopictus* [8].

4. réservoirs

En période épidémique, le réservoir principal est l'Homme. En dehors de ces périodes, le virus se maintient dans l'environnement par un cycle sylvatique mettant en jeu d'autres moustiques et des singes, rongeurs, oiseaux et d'autres vertébrés mal identifiés [4].

5. symptomatologie

L'infection par le CHIKV chez l'Homme, détermine un symptomatologie dominée par de la fièvre et des douleurs articulaires. La période d'incubation après la piqûre infestante est de 1 à 14 jours. Le début est brutal, avec fièvre, céphalées, myalgies et arthralgies invalidantes. Les signes cutanés sont fréquents et polymorphes [4].

L'évolution est en générale favorable en dix jours, hormis une asthénie persistante et des arthralgies qui peuvent durer plusieurs mois à plusieurs années [4].

Récemment ont été décrites de nouvelles formes [9]:

- des formes de l'adulte sévères pouvant être responsable d'encéphalopathies, de myocardites, de signes hémorragiques.
- des formes néonatales très sévères, lors contamination mère-enfant en per-partum.

Le taux de mortalité à la Réunion a été estimé à 0,3/1000 infections [3].

De plus les arthralgies persistantes sont très fréquentes et altèrent la qualité de vie de nombreux patient même après un an et demi [10].

6. *immunité*

L'infection par le CHIKV confère probablement une immunité efficace à vie [6]. Une immunité croisée partielle pourrait exister entre les différents alphavirus, comme le suggèrent les interférences immunologiques causées par l'administration humaine séquentielle de vaccins vivants atténués du Virus de l'Encéphalite Equine Vénézuelienne et du CHIKV [11].

7. *modèles*

Une des limitation dans la compréhension et dans le développement de vaccins ou de thérapeutiques contre le CHIKV est l'absence de modèle animal. Les animaux habituellement utilisés (souris, singes) développent une virémie sans symptomatologie. Un modèle animal a été récemment développé [12]: les souriceaux nouveaux-nés sont susceptibles à l'infection par le CHIKV et l'infection est d'autant plus sévère qu'elle est précoce [12]. Par ailleurs, les souris adultes avec un déficit partiel ou complet pour la voie de l'interféron de type-I développent une symptomatologie respectivement modérée ou sévère avec un tropisme tissulaire correspondant à celui de l'homme [12].

2. *données épidémiologiques*

1. *épidémies historiques*

Depuis sa description au Tanganyika, le CHIKV a occasionné des épidémies en Afrique Sub-Saharienne, en Inde et en Asie du Sud-Est [13]. Le CHIKV est devenu endémique en Afrique (avec des épidémies en Ouganda, en République Démocratique du Congo, au Zimbabwe, au Sénégal, au Nigeria, en Afrique du Sud et au Kenya [13] (voir figure 1).

Geographical Distribution of Chikungunya Virus

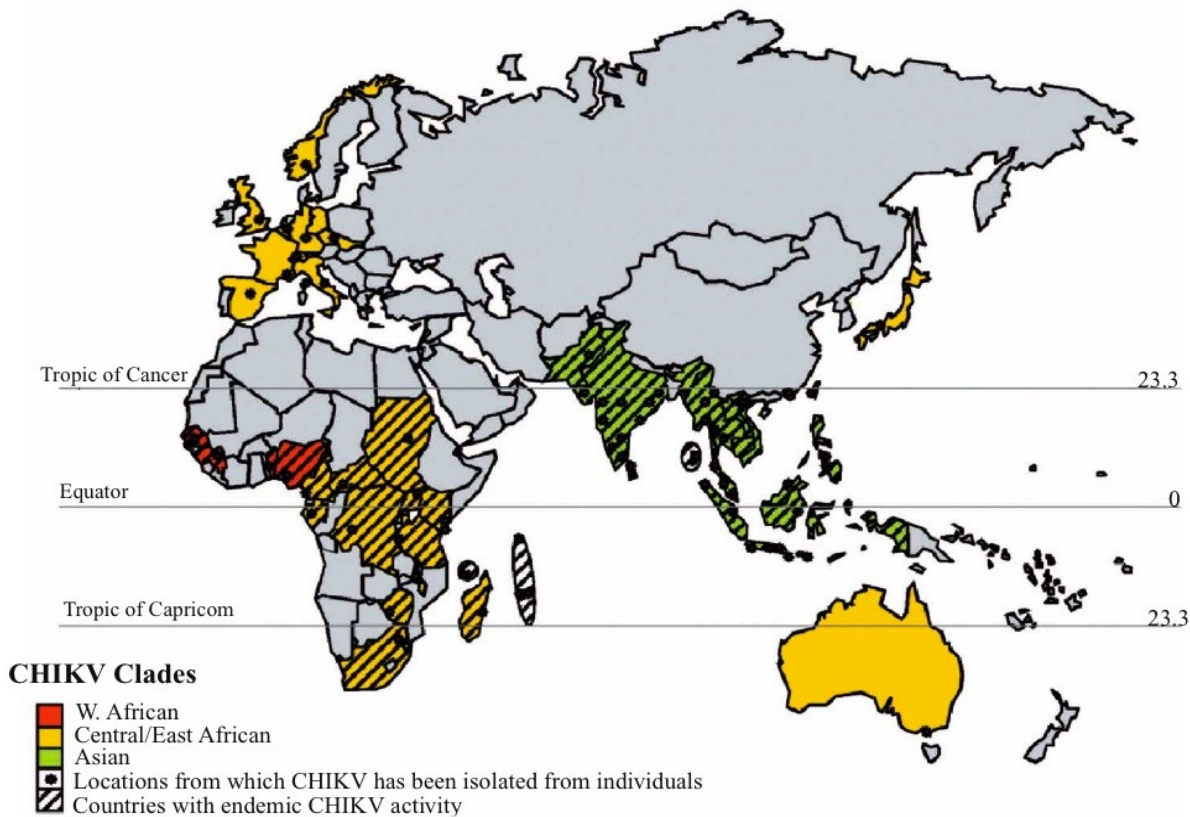


Figure 1. Worldwide distribution of CHIKV. Shading of countries indicates the predominant (or only) genotype reported to have been identified in a given country. India is shaded in green (Asian genotype) as outbreaks from 1963 to 1965 and 1973 were confirmed to have been caused by members of the Asian clade; however, reports from India during 2005–2007 indicate this outbreak was caused by the same CHIKV strains detected during the Indian Ocean outbreaks (Central/East African genotype). Asterisk indicates a location from which CHIKV was isolated (courtesy: Powers and Logue 2007).

2. difficultés d'évaluation

L'incidence des infections par CHIKV est parfois difficile à évaluer, car la maladie a été longtemps méconnue, peu enseignée car réputée bénigne et les ressemblances cliniques avec d'autres arboviroses comme la dengue rendent son diagnostic incertain, en particulier lorsque circulent à la fois les deux virus. Ainsi à Madagascar en 2006, les cas de dengue et de Chikungunya sans entraîner des coûts importants [14].

3. le cas de La Réunion

A contrario, à l'île de la Réunion, département Français, l'épidémie a été particulièrement bien évaluée : elle a évolué en deux phases entre 2005 et 2006, avec un explosion au début de l'année 2006. La séroprévalence après l'épidémie a été estimée à 38,2% de la population [15].

4. le cas de l'Italie

Durant l'été 2007, le CHIKV s'est même transmis en l'Italie du Nord-Est causant plus de 200 cas [16], montrant sa capacité à provoquer des épidémies dans de nouvelles zones encore jamais atteintes, et en particulier des pays riches.

5. actualité

Actuellement la transmission du CHIKV est encore très active en Inde [17;18] et est responsable depuis peu d'une grande épidémie en Malaisie [19].

6. zones susceptibles

Les zones où des épidémies pourraient survenir est constitué de toutes les zones où *Aedes aegypti* est présent (comme la dengue), mais également toutes les zones où *Aedes albopictus* s'est installé, ce qui représente des zones bien plus vastes, ce moustique ayant récemment conquis de nouveaux territoires et continue à s'étendre (voir figure 2) [20]. On constate que la zone Amériques, encore indemne pourrait ne pas le rester et que des épidémies pourraient avoir lieu dans d'autres zones de l'Europe.

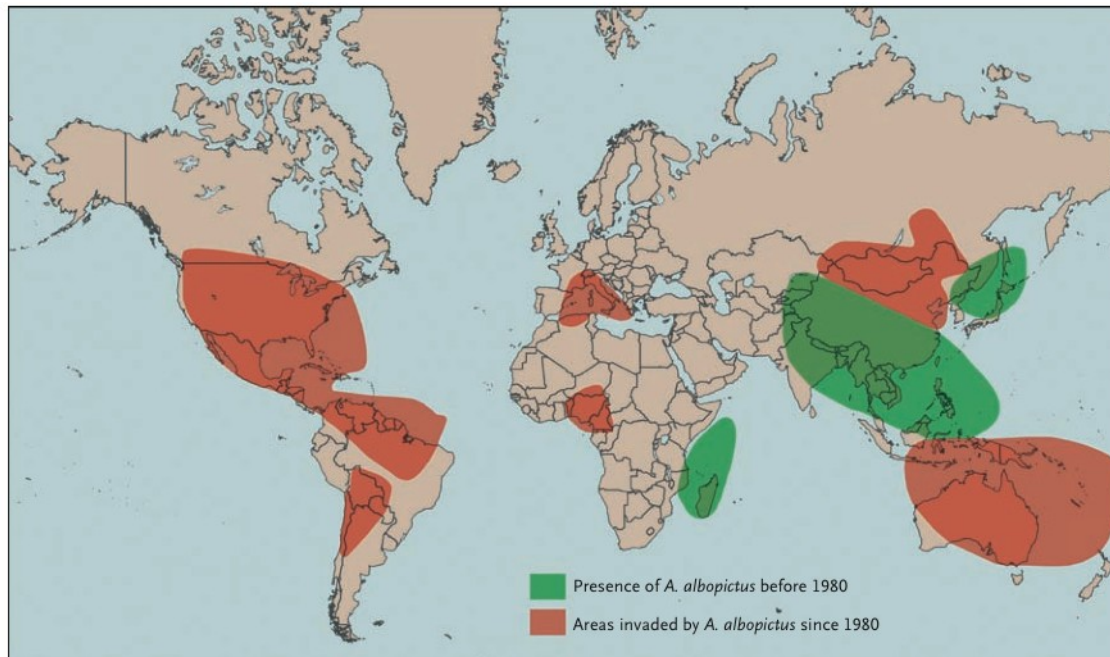


Figure 2 : Répartition mondiale d'*Aedes albopictus*

(en vert avant 1980 et en rouge depuis 1980)

3. moyens de lutte actuels

1. pas de traitement

À notre connaissance, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux disponible spécifique de l'infection par le CHIKV. Les traitements habituellement mis en oeuvre ont un but symptomatique [4;9].

Les récentes épidémies ont stimulés la recherche et plusieurs nouvelles voies thérapeutiques sont envisagées :

- l'inhibition médiée par les ARN interférents (RNAi) [21], qui a démontrée une activité in vitro, mais qui reste encore au stade des recherches in vitro.
- la sérothérapie par immunoglobulines humaines anti-CHIKV [22], qui pourraient être utile dans certaines formes graves en période d'épidémie.

2. lutte anti-vectorielle

La lutte anti-vectorielle est en pratique la prévention utilisée actuellement, et elle peut probablement limiter ou éviter des épidémies. Il s'agit de contrôler les populations de vecteurs par l'élimination des gîtes larvaires et la démoustication guidée par la surveillance entomologique [20].

3. contrôle des transports

Dans les zones où *Aedes albopictus* est présent, le CHIKV peut être importé soit par l'arrivée d'un vecteur infecté, soit par l'arrivée d'un hôte infecté. C'est dire l'importance dans ces zones des démoustications dans les transports et l'intérêt du diagnostic précoce et de la mise sous moustiquaire des individus ayant contracté le CHIKV en voyage.

4. Développement du vaccin

1. vaccins similaires actuels (dengue, encéphalite japonaise)

D'autres vaccins permettant de prévenir une infection par un arbovirus sont disponibles actuellement, en particulier le vaccin contre la fièvre jaune (FJ), qui est un vaccin vivant atténué très efficace et largement utilisé. Un vaccin contre l'encéphalite japonaise est également disponible.

2. premiers développements vaccinaux

1. vaccins inactivés

Entre 1967 et 1973, 5 publications font référence à des vaccins inactivés en cours de développement [5;23-26].

La culture du CHIKV a été réalisée sur oeuf embryonnés, sur des cerveaux de souris nouveaux-nés, sur cellules de rein de singe vert ou culture cellulaire BHK-21 [5;23-26].

Plusieurs méthodes d'extractions ont été évaluées [23].

Un vaccin (trois doses) a permis de protéger les singes de l'apparition d'une virémie après inoculation du CHIKV.

Un vaccin cultivé sur cellules de rein de singe vert a été essayé chez l'homme auprès de 16 volontaires (deux doses). Il a permis une bonne séroconversion et aucun effet indésirable systémique n'a été décrit [24].

2. vaccin atténué

Entre 1992 et 2000, trois publications faites par la même équipe font référence au développement d'un vaccin vivant atténué cultivé sur cellule humaine de poumon (MRC-5 pour

Medical Research Council-5) [11;27-28].

Bien qu'ayant provoqué chez 5 volontaires sur 59 (8%) des arthralgies, il entraînait une séroconversion chez 98% des vaccinés [28].

Les vaccins pré-cités ont vu leur développement interrompu pour diverses raisons [29].

3. vaccins en cours de développement

1. vaccin adapté à la culture sur cellules Vero inactivé par le formol

Un vaccin inactivé, issu d'une culture sur cellules Vero (cellules de rein de singe vert), est en cours de développement. Le virus a été isolé en 2006 d'un patient indien, il s'agit une souche ECSA. Le CHIKV a été adapté au cellules Vero après plusieurs passages. Après production, purification et inactivation par le formol, il est capable d'induire une réponse immunitaire chez des souris. In vitro, il serait également capable d'induire une immunité cellulaire [6].

Ce vaccin, qui pourrait être produit de manière industrielle, n'a pas encore fait la preuve de son immunogénicité chez les primates, pas plus que d'une protection efficaces sur modèle animal [6].

En temps que vaccin inactivé, il a - a priori - moins de chance de produire des réactions systémiques qu'un vaccin vivant. Par contre son coût de production risque d'être plus élevé qu'un vaccin vivant, d'autant plus que plusieurs injections risquent d'être nécessaires pour conférer une immunité suffisante [6].

2. vaccin chimérique vivant atténué

Le vaccin vivant atténué anciennement développé posait le problème de risque de

« révertance » [30]. En effet, même si on ne connaît pas exactement le nombre de mutations en jeu dans l'atténuation, elle sont probablement peu nombreuses [30] et cela expose au risque de voir le vaccin vivant redevenir virulent. De plus, le vaccin avait été responsable d'arthralgies chez 8% des vaccinés. Pour réduire ces risques, une équipe développe un vaccin chimérique [30]. Le génome codant pour les protéines non structurales d'un autre alphavirus est associé au génome du CHIKV codant pour la capsid et l'enveloppe [30].

Parmi les différents essais, les virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV) et de l'encéphalite équine de l'est (VEEE) semblent les plus aptes, une fois combinés au génome du CHIKV à produire une réponse immunitaire humorale chez les souris [30]. Ce vaccin a réussi à protéger en partie souris contre l'infection par le CHIKV, mais cela n'a été observé qu'avec la souche Ross, connue pour être mieux adaptée à la souris, car le modèle animal utilisé ne développait pas de maladie après infection par la souche originaire de la Réunion [30].

L'utilisation d'un vaccin chimérique est originale et pourrait réduire les risques de révertance et renforcer l'atténuation chez l'humain [30] ; mais son utilisation pose de nombreuses questions, en raison de l'absence de modèle animal fiable pour prévoir sa virulence chez l'homme.

Si ce vaccin réussit à montrer expérimentalement son innocuité pour l'homme, il aura probablement l'avantage, comme la plupart des vaccins vivants, de pouvoir être produit à faible coût et de conférer une immunité robuste [30].

La risque de révertance reste malgré tout à préciser. Le vaccin chimérique pourrait théoriquement devenir virulent ou recombiner avec des virus sauvages.

3. vaccin ADN

Une troisième voie vaccinale, encore plus novatrice est explorée actuellement : l'utilisation d'un vaccin ADN [29]. Ce vaccin est constitué d'un segment d'ADN plasmidique codant pour des

séquences d'ARN consensus du CHIKV (capside et enveloppe), avec optimisation des séquences [29]. L'ADN est transfecté par injection intramusculaire suivie d'une électroporation (application d'une impulsion électrique pour perméabiliser les membranes cellulaires) [29].

Sur modèle animal (souris), la vaccination produit une production locale de protéines virales et une réponse immunitaire humorale et cellulaire [29].

Le modèle animal utilisé dans cet article ne permet pas de déterminer si cette réponse protège effectivement de l'infection [29].

De plus, le profil d'effets indésirables des vaccins à ADN est encore mal connu. Le risque d'intégration au génome et ses conséquences est encore à évaluer.

La réalisation pratique chez l'humain est aussi à évaluer, car dans cet article, l'électroporation impliquait l'introduire dans le muscle, après l'injection de l'ADN, une électrode pour délivrer l'impulsion électrique [29]. Ce procédé pourrait rendre très compliquée et difficilement acceptable son administration, bien que le coût de production attendu d'un tel vaccin produit par PCR soit faible.

5. Utilisations possibles d'un vaccin contre le Chikungunya

1. position du problème

Comme nous l'avons vu, le CHIKV est responsable d'une maladie invalidante, parfois grave, qui est responsable d'épidémies de grandes ampleurs.

Dans l'hypothèse où les recherches vaccinales aboutiraient à un vaccin au profil d'effets indésirables acceptable avec une efficacité suffisante, dans quelles conditions serait-il intéressant de l'utiliser ?

Dans quelle mesure les effets attendus par ces vaccinations ne pourrait pas être obtenus par les seules mesures anti-vectorielles ?

2. vaccination du voyageur au cas par cas

La vaccination du voyageur, que ce soit pour des motifs touristiques, professionnels, humanitaires, militaires ou autres, est a priori la plus facile à concevoir : un individu non immun, exposé à un risque élevé de courte durée, pourrait avoir intérêt, ne serait-ce que pour son confort ou le bon déroulement de ses projets, à se faire vacciner, si les risques vaccinaux sont faibles.

Il n'y a pas de considération de santé publique dans ce cas et le coût du vaccin est supporté par le voyageur (ou son employeur).

3. vaccination encadrée du voyageur

Dans l'hypothèse d'un vaccin disponible à grande échelle, une vaccination systématique pourrait être exigée pour toute personne provenant d'une zone d'endémie ou d'épidémie et se rendant dans une zone où le vecteur est présent, sur le modèle actuel de la vaccination contre la fièvre jaune.

Ce type de réglementation internationale ne semble pas probable prochainement dans le cas du Chikungunya, car ces mesures, qui existent pour la fièvre jaune, sont adaptées lorsque la maladie est d'une particulière gravité. Pour être applicable dans le cas du Chikungunya il faudrait un vaccin non seulement produisant une immunité forte et durable, mais aussi ayant des effets indésirables particulièrement rares et bénins.

4. vaccination des populations exposées au risque de Chikungunya

1. en période pré-épidémique

L'objectif d'une vaccination en période pré-épidémique serait d'éviter l'épidémie lorsqu'elle est prévisible, ou du moins de limiter son ampleur. Par exemple, un tel vaccin pourrait être proposé dans les zones qui ont déjà connu des épidémies de dengue : archipels du Pacifique, Caraïbes et Amérique Latine.

Les possibilités financières du pays seraient certainement contraignantes ; mais dans des zones riches comme les départements et territoires français d'Outre-Mer, une telle vaccination est envisageable, même si elle est coûteuse. La douloureuse expérience réunionnaise motiverait les populations et les dirigeants.

Les coûts de telles campagnes de vaccination seraient probablement très élevés.

2. en période épidémique

En période épidémique, une vaccination ciblée et hiérarchisée pourrait probablement être appliquée comme cela a été imaginé pour les pandémies.

- Les personnes ayant une fonction essentielle pour la société pourraient être vaccinées
- Les personnes présentant des facteurs de risques pourraient aussi être vaccinées, comme les femmes enceintes au troisième trimestre (mais cela pose de nombreux problèmes de sécurité sanitaire), ou les personnes ayant des affections débilitantes.
- La vaccination pourrait ensuite être élargie.

Les coûts de telles campagnes de vaccination dans l'urgence seraient probablement très élevés.

3. en période post-épidémique

En période post-épidémique, la question est de savoir si une nouvelle vague épidémique est possible. Ainsi à la Réunion, en 2005, après une première phase épidémique limitée, une vaccination de masse aurait-elle permis d'éviter l'explosion épidémique survenue plusieurs mois après ?

Ce type de stratégie est a priori coûteuse et ses effets incertains.

5. risques potentiels induits par une vaccination anti-CHIKV

1. risque d'échappement

Le risque d'apparition d'une mutation du virus rendant le vaccin inefficace n'est pas connu. L'apparition spontanée de ce type de mutation n'a pas été décrit, les épidémies revenant dans les mêmes populations après de longs intervalles de temps [4]. L'ancien vaccin inactivé avait démontré une protection chez l'animal vis-à-vis de différentes souches [5], ce qui semble indiquer que l'immunité pourrait être efficace contre plusieurs souches et que des mutations de faible ampleur ne compromettrait pas cela.

2. interaction avec d'autres pathogènes

Après administration à des souris du vaccin inactivé issu de la nouvelle souche ECSA, le sérum révélait une réactivité croisée avec avec de virus Ross-River et le virus de la Dengue, sans que ces anticorps soient neutralisants [6]. Dans le dengue, de tels anticorps non-neutralisants sont parfois considérés comme facilitants l'évolution d'une infection par le virus de la dengue vers une forme hémorragique ou vers un « dengue shock syndrome » [6]. Alors que les zones à risque de dengue et de Chikungunya sont en grande partie les mêmes, l'augmentation du nombre de cas de forme sévère de dengue après une campagne de vaccination contre le Chikungunya serait un effet pervers redoutable. Malheureusement, il est particulièrement difficile de prévoir cet effet alors que les facteurs conduisant à une forme grave de dengue sont toujours mal connus.

À l'image du cas de la dengue, des interactions avec d'autres pathogènes sont à la fois possibles et difficilement prévisibles.

6. Conclusion

Nous avons vu que le virus du Chikungunya est responsable d'épidémies de grande ampleur. La symptomatologie est invalidante et met parfois en jeu le pronostic vital.

Plusieurs vaccins destinés à prévenir l'infection par le CHIKV sont en cours de développement.

Leur évaluation animale pourrait être facilitée par l'utilisation de souris adultes ayant un déficit partiel ou complet pour la voie de l'interféron de type-I, ce qui n'a pas encore été fait et qui permettrait de passer aux essais humains.

Le vaccin inactivé semble avoir plus de chance d'être disponible prochainement.

Le vaccin chimérique vivant atténué doit encore prouver son innocuité et l'absence de risque de « révertance ».

Si ces vaccins étaient disponibles, les premiers à en bénéficier seraient probablement les militaires où les autres professionnels intervenant pendant les épidémies.

En l'absence de données précises sur ces futurs vaccins, en particulier au niveau des risques individuels et collectifs induits par leur usage, nous ne pouvons pas anticiper précisément quelle pourrait être leur utilité en santé publique.

7. *Bibliographie*

- [1] Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern province Tanganyika territory, in 1952-1953 : clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955 Jan;49(1):28-32.
- [2] Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis.* 2007 May;7(5):319-27.
- [3] Renault 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 Oct;77(4):727-31.
- [4] Pialoux G, Gaüzère BA, Strobel M. Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie. *Med Mal Infect.* 2006 May;36(5):253-63.
- [5] Harrison VR, Binn LN, Randall R. Comparative immunogenicities of chikungunya vaccines prepared in avian and mammalian tissues. *Am J Trop Med Hyg.* 1967 Nov;16(6):786-91.
- [6] Tiwari M, Parida M, Santhosh SR, Khan M, Dash PK, Rao PV. Assessment of immunogenic potential of Vero adapted formalin inactivated vaccine derived from novel ECSA genotype of Chikungunya virus. *Vaccine.* 2009 Apr 21;27(18):2513-22.
- [7] Schuffenecker I, Itean I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.* 2006 Jul;3(7):e263. Epub 2006 May 23.
- [8] Vazeille M, Mousson L, Failloux AB. Failure to demonstrate experimental vertical transmission of the epidemic strain of Chikungunya virus in *Aedes albopictus* from La Réunion Island, Indian Ocean. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009 Jul;104(4):632-5.
- [9] Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, Visse C, Gangneux N, Bagot S et al. Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *J Infect Dis.* 2009 Aug 15;200(4):516-23.
- [10] Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, Pierre V. Post-Epidemic Chikungunya Disease on Reunion Island: Course of Rheumatic Manifestations and Associated Factors over a 15-Month Period. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 ;3(3):e389. Epub

2009 Mar 10.

- [11] 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 Mar;177(3):634-41.
- [12] Couderc T, Chrétien 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 Feb 8;4(2):e29.
- [13] Sudeep AB, Parashar D. Chikungunya: an overview. *J Biosci.* 2008 Nov;33(4):443-9.
- [14] Organisation Mondiale de la Santé. Chikungunya et dengue dans le sud-ouest de l'Océan Indien.[en ligne] 17 mars 2006 [visitée le 26 avril 2007]. Disponible à l'URL: http://www.who.int/csr/don/2006_03_17/en/index.htm
- [15] Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis.* 2008 Jul 28;8:99.
- [16] Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Silvi G et al. Chikungunya in north-eastern Italy: a summing up of the outbreak. *Euro Surveill.* 2007 Nov 22;12(11):E071122.2.
- [17] Lahariya C, Pradhan SK. Emergence of chikungunya virus in Indian subcontinent after 32 years: a review. *J Vect Borne Dis.* 2006 Dec;43(4):151-60.
- [18] Kalantri SP, Joshi R, Riley LW. Chikungunya epidemic: an Indian perspective. *Natl Med J India.* 2006 Nov-Dec;19(6):315-22.
- [19] Sam IC, Chan YF, Chan SY, Loong SK, Chin HK, Hooi PS et al. Chikungunya virus of Asian and Central/East African genotypes in Malaysia. *J Clin Virol.* 2009 Aug 13. [Epub ahead of print].
- [20] Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks--the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):769-71.

- [21] Dash PK, Tiwari M, Santhosh SR, Parida M, Lakshmana Rao P. RNA interference mediated inhibition of Chikungunya virus replication in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Nov 28;376(4):718-22. Epub 2008 Sep 19.
- [22] Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, Visse C, Gangneux N, Bagot S et al. Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *J Infect Dis.* 2009 Aug 15;200(5):516-23.
- [23] Eckels KH, Harrison VR, Hetrick FM. Chikungunya virus vaccine prepared by Tween-ether extraction. *Appl Microbiol.* 1970 Feb;19(2):321-5.
- [24] Harrison VR, Eckels KH, Bartelloni PJ, Hampton C. Production and evaluation of a formalin-killed Chikungunya vaccine. *J Immunol.* 1971 Sep;107(3):643-7.
- [25] White A, Berman S, Lowenthal JP. Comparative immunogenicities of Chikungunya vaccines propagated in monkey kidney monolayers and chick embryo suspension cultures. *Appl Microbiol.* 1972 May;23(5):951-2.
- [26] Nakao E, Hotta S. Immunogenicity of purified, inactivated chikungunya virus in monkeys. *Bull World Health Organ.* 1973 May;48(5):559-62.
- [27] Turell MJ, Malinoski FJ. Limited potential for mosquito transmission of a live, attenuated chikungunya virus vaccine. *Am J Trop Med Hyg.* 1992 Jul;47(1):98-103.
- [28] 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 Jun;62(6):681-5.
- [29] 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 Sep;26(40):5128-34. Epub 2008 Apr 14.
- [30] Wang E, Volkova E, Adams AP, Forrester N, Xiao SY, Frolov I, Weaver SC. Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya. *Vaccine.* 2008 Sep 15;26(39):5030-9.

8. Résumés

1. en français

Le virus du Chikungunya est un arbovirus du genre *Alphavirus*, famille des Togaviridae. responsable d'une fièvre invalidante qui peut parfois être grave. En plus des mesures anti-vectorielles, un vaccin pourrait aider dans sa prévention. La difficulté à trouver un modèle animal fiable a freiné l'élaboration d'un vaccin.

Les essais portant sur deux vaccins candidats, un inactivé et un vivant atténué, avaient été interrompus, mais les recherches ont récemment repris. Trois vaccins sont actuellement mis au point : un vaccin cultivé sur cellules Vero puis inactivé par le formol, un vaccin chimérique vivant atténué et un vaccin à ADN. Ces trois nouveaux vaccins ont donnés des preuves d'efficacité in vitro, in vivo parfois, mais n'ont pas encore été évalués chez l'Homme.

Si un de ces vaccins venait à être disponible, plusieurs utilisations seraient envisageables, de la vaccination individuelle pour les personnes voyageant en zone d'endémie, à la vaccination de masse en passant par la vaccination ciblée des personnes à risque.

Mais ne connaissant pas les caractéristiques exactes de ces vaccins à venir, l'utilisation qui en sera probablement faite reste à définir.

2. en anglais

Chikungunya virus is an arbovirus belonging to the genus *Alphavirus* of family Togaviridae which produces an incapacitating fever that can be severe. Besides antivectional measures, a vaccine could help toward preventing this infection. Matters to find a reliable animal model have impeded the finalization of a vaccine.

Trials of two candidate vaccines, a inactivated vaccine and a live attenuated vaccine, were carried out, but researches have recently started again. Three vaccines are currently developed : one is grown on Vero cells then formalin-inactivated, the second is a chimeric live attenuated vaccine and the third is a DNA-vaccine. These new vaccines demonstrated in vitro and, sometimes, in vivo effectiveness, but were not evaluated in humans.

If available, those vaccines could be employed in immunisations of travellers to mass-vaccination, including targeted vaccination of sensitive people.

But since the exact features of the forthcoming vaccines are not known, their coming usage cannot be completely defined yet.