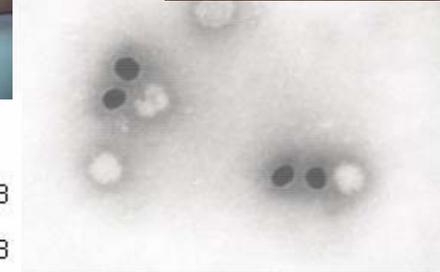
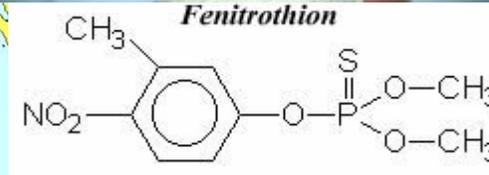
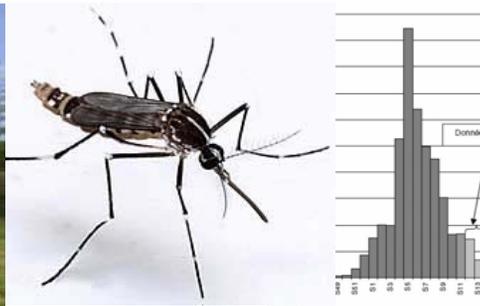


Maladies infectieuses émergentes et biotechnologies

A. Flahault

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

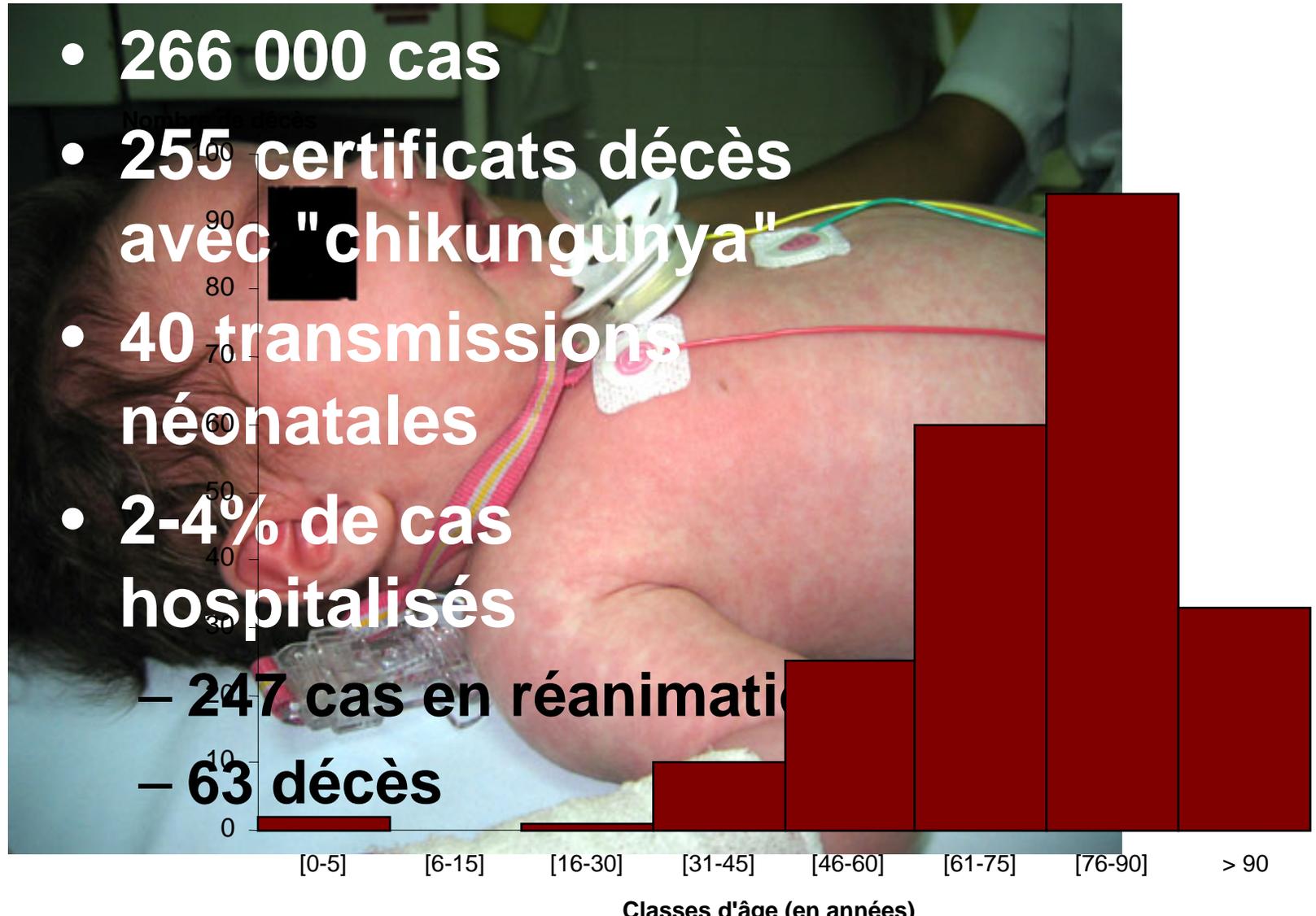
24 avril 2007



La Réunion, 2006 (785 000 hab.)

Chikungunya, bénin ou non ?

- 266 000 cas
- 255 certificats décès avec "chikungunya"
- 40 transmissions néonatales
- 2-4% de cas hospitalisés
 - 247 cas en réanimation
 - 63 décès





Chikungunya vu comme modèle ?

- Une arbovirose méconnue
- Une maladie - rarement sévère - et touchant 40% d'une population
- Dans une région très développée, tout comme chez les pays voisins moins développés

=> un modèle intéressant pour l'étude et la réponse sur les maladies émergentes

Histoire naturelle et marqueurs biologiques

Début brutal
Arthralgies, fièvre, rash cutané
Céphalées, érosions bucales

Signes
cliniques

IgM

IgG

Inoculation

En moyenne J-3

J0

J4-J7

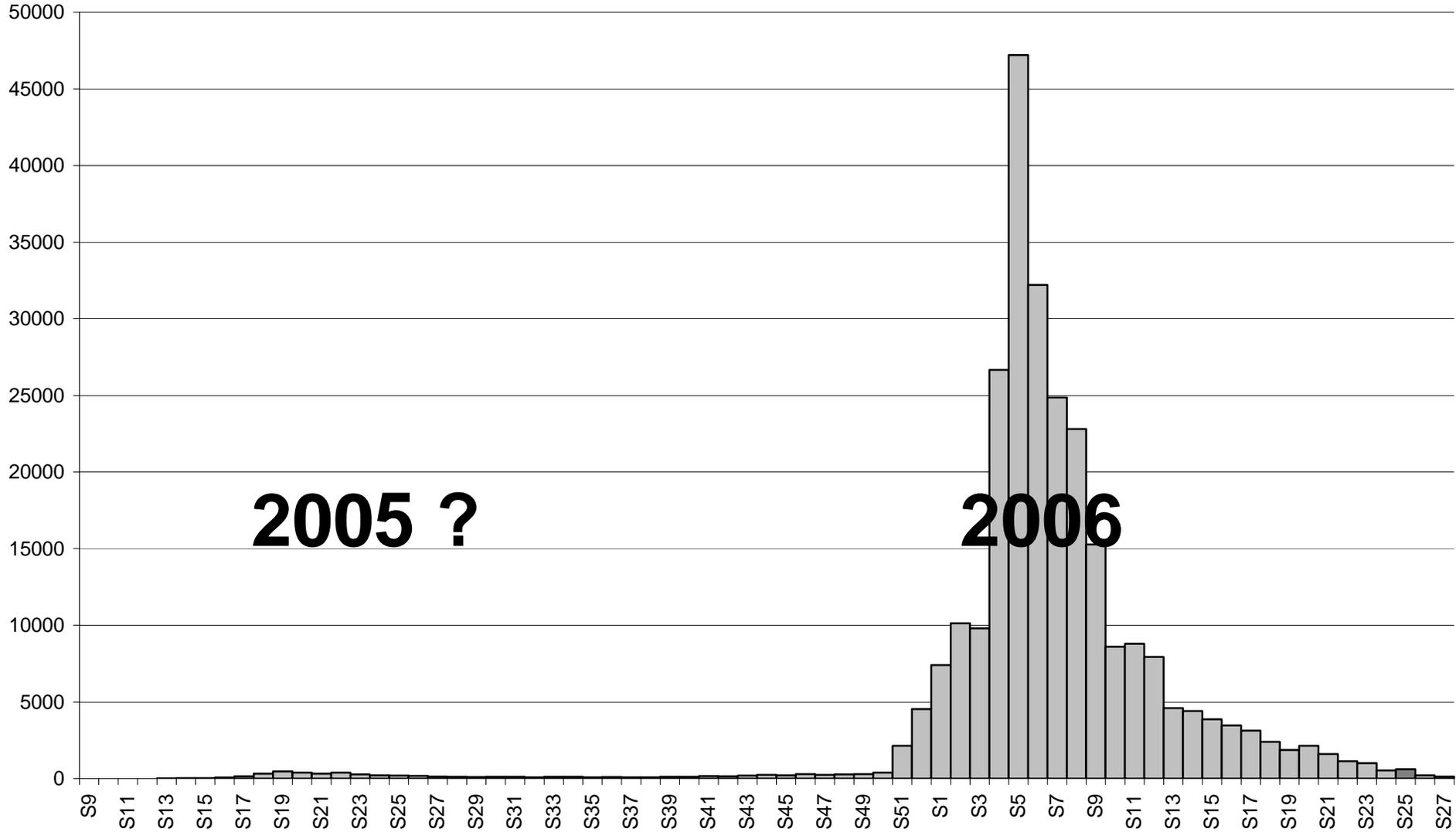
J15

Incubation

(1 à 12 jours)

ARN viral jusqu'à J5
(RT-PCR)

Deux vagues épidémiques ?



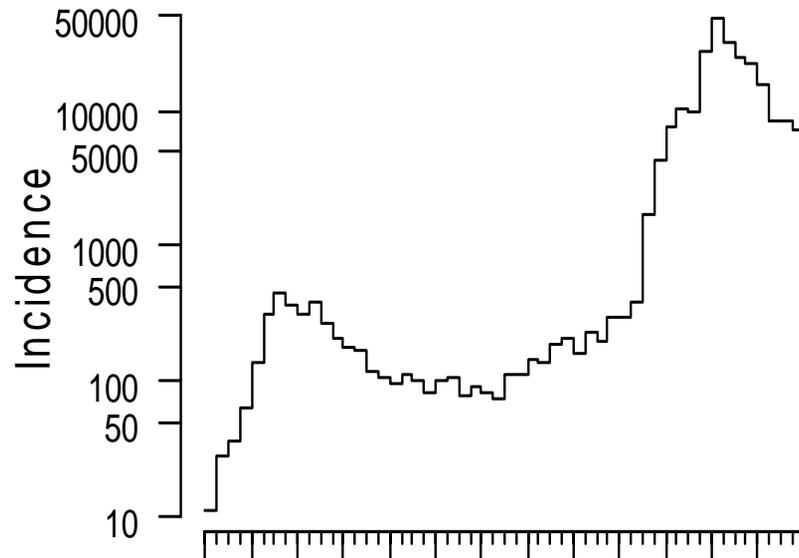
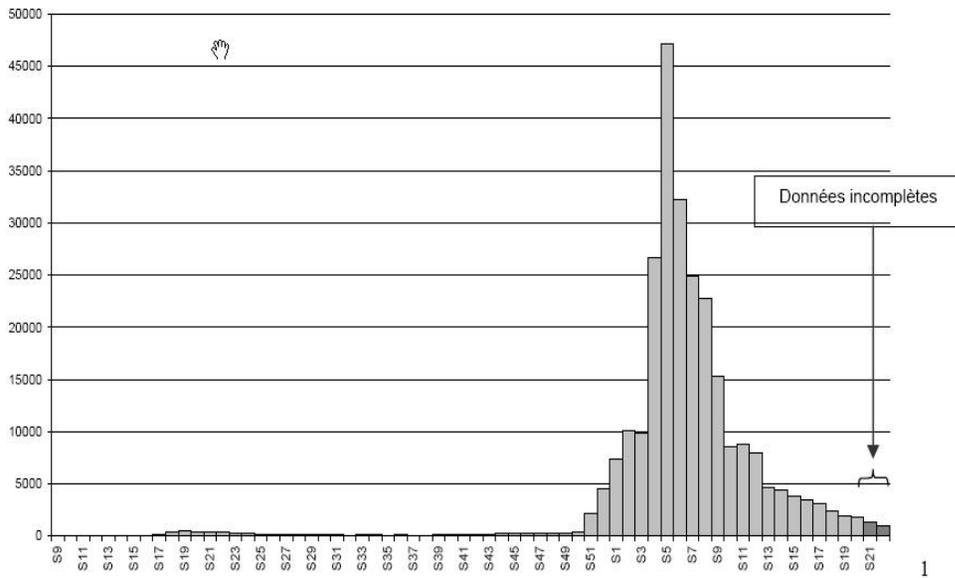
Séquençage du génome du virus chikungunya

Océan indien : 92 séquences de 89 patients

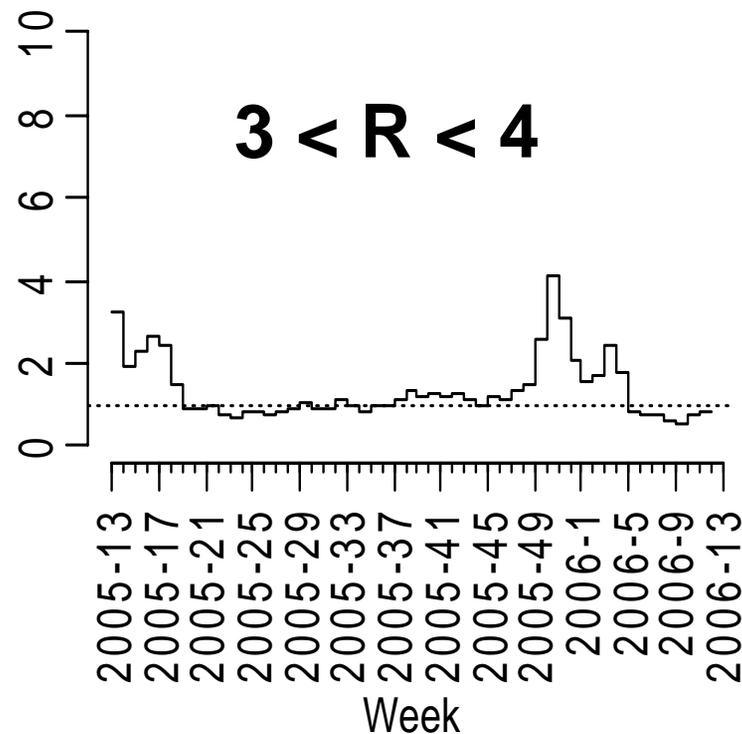
Date	Séquences	A226	V226
Mars à Juin 2005	19	19	0
Septembre à Décembre	27	0	27
Janvier à Mars 2006	46	6	40

Mutation de A226 en V226 entre les 2 vagues épidémiques

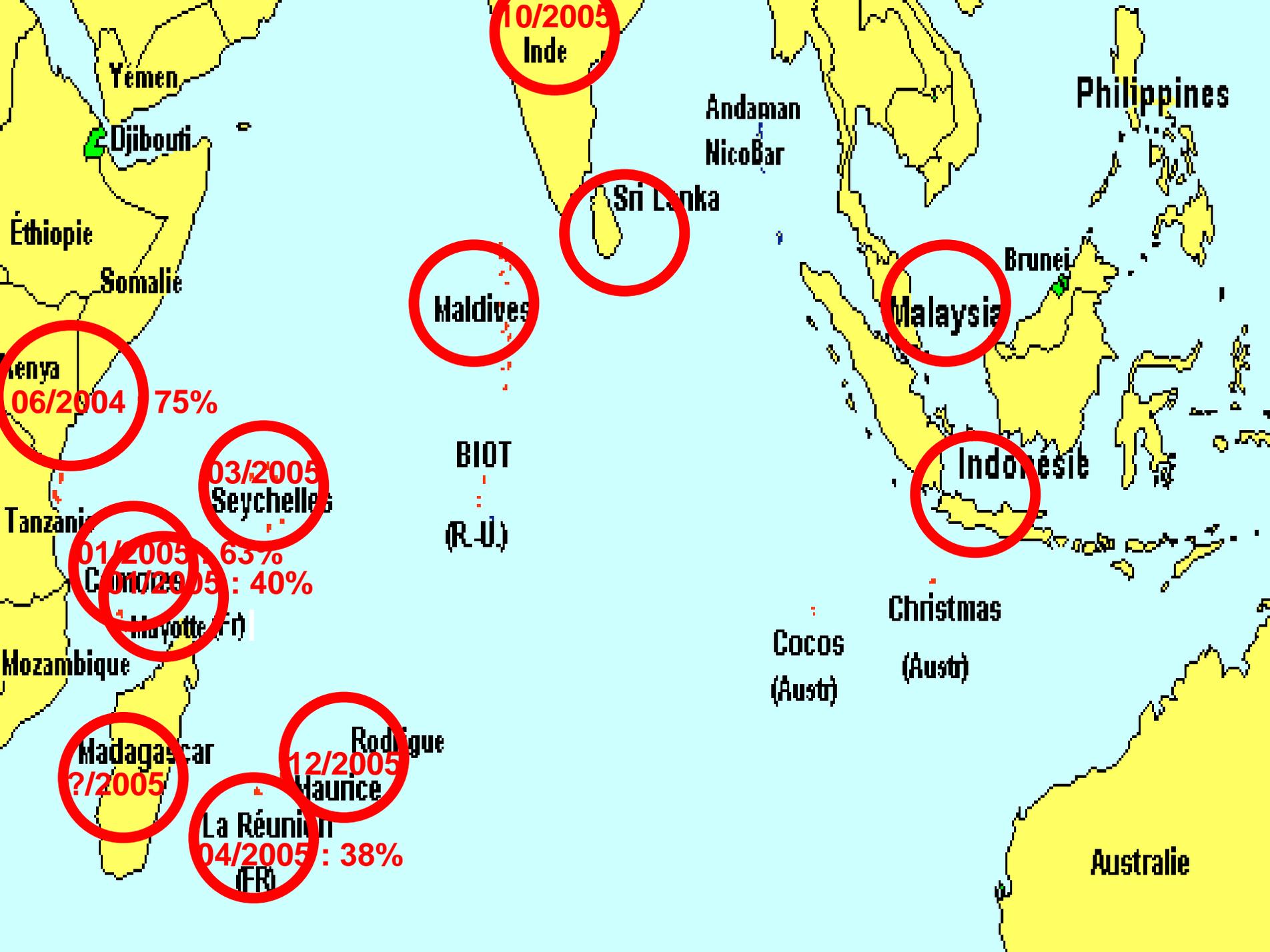
De Schuffenecker I et coll., PLoS Medicine, 2006



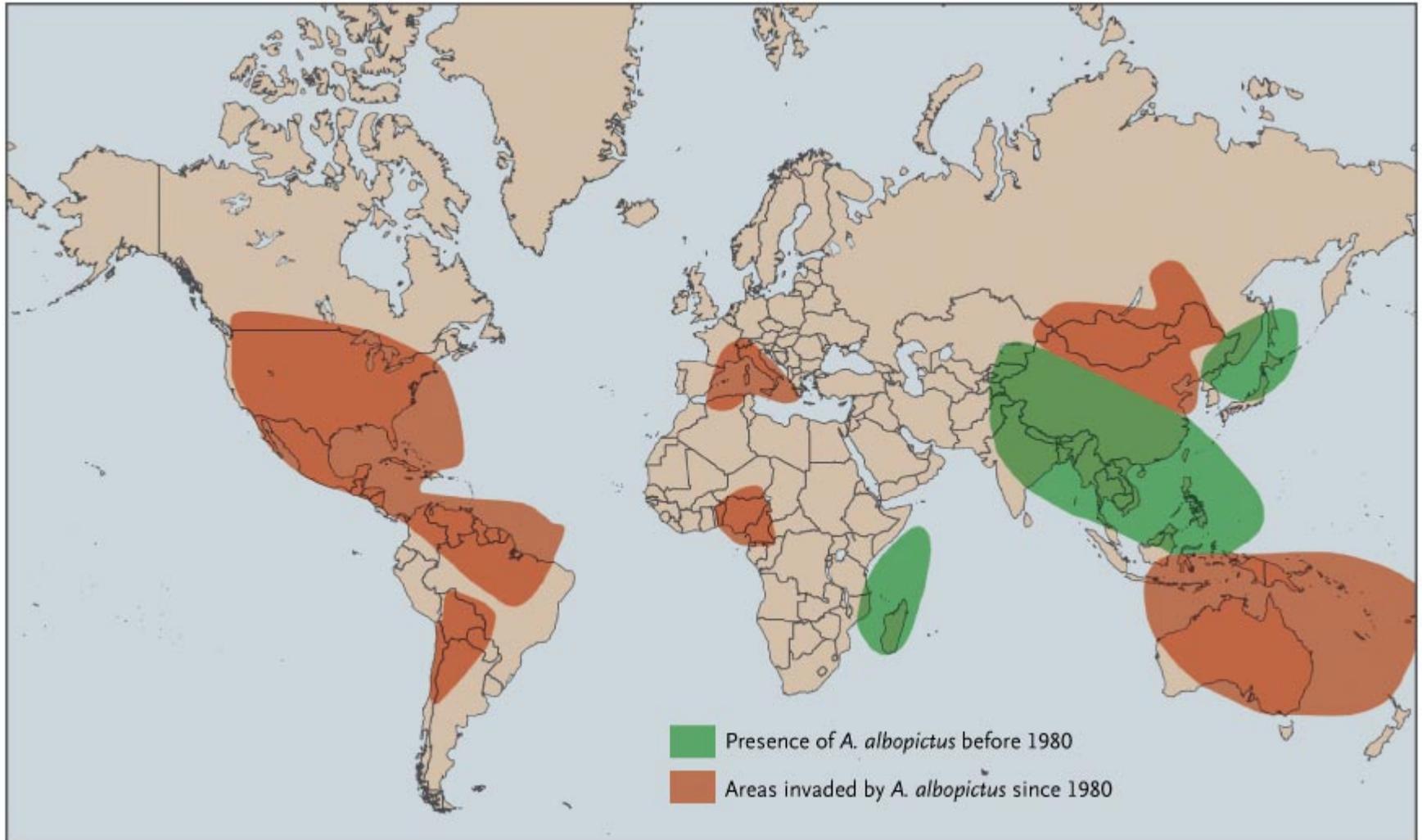
**Deux vagues
mais une seule
force
épidémique**



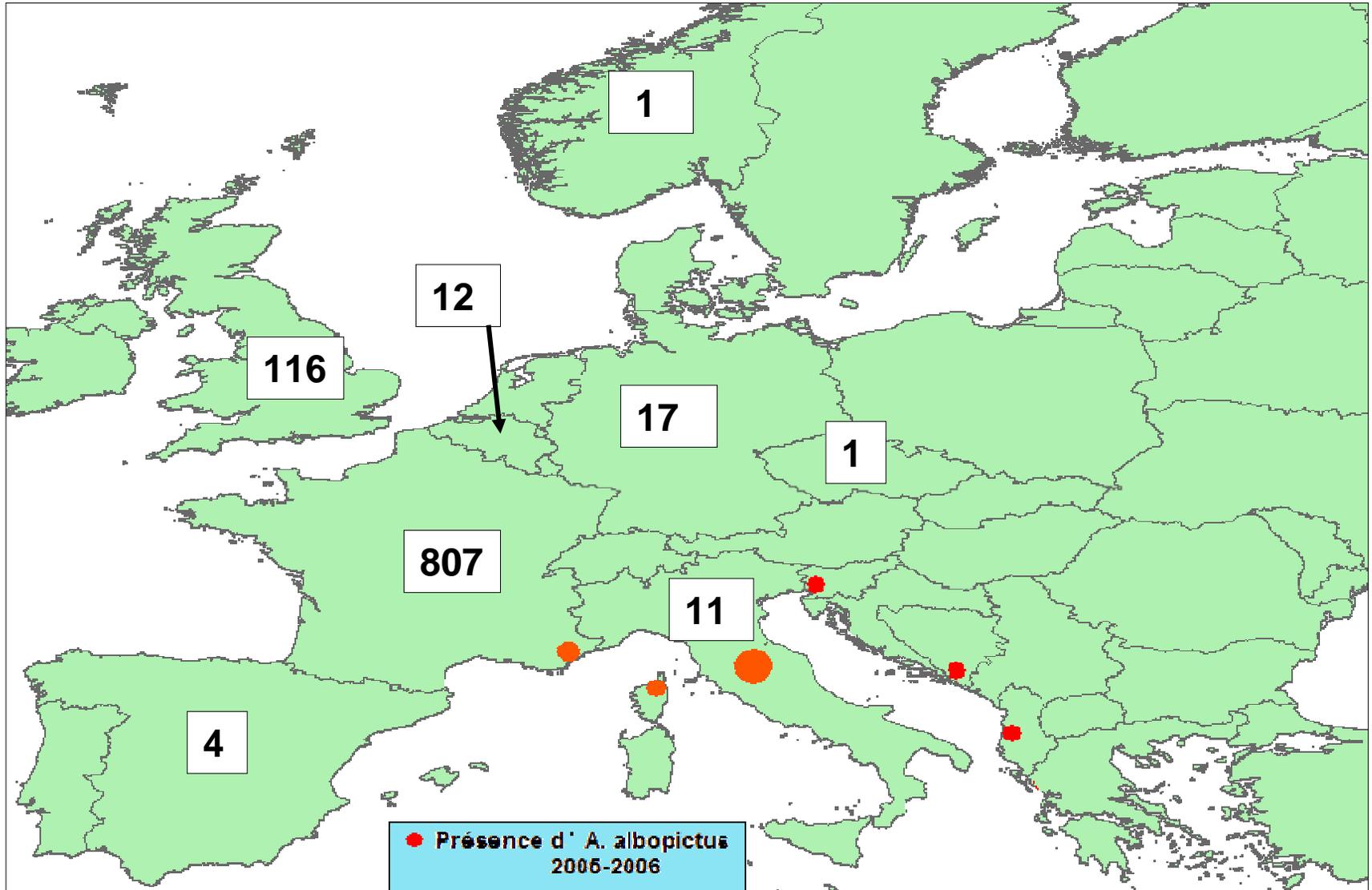
Boelle and Flahault, Vect Born Zoon Dis, 2007



La dissémination d'*Aedes albopictus* entre 1980 et 2007



Aedes albopictus progresse en Europe et des cas importés de chikungunya sont recensés



Stratégie de contrôle

Séquençage complet, ORFéome, Intéractome

Diagnostics

- kits diagnostiques (sérologie, RT-PCR, ...)

Traitements

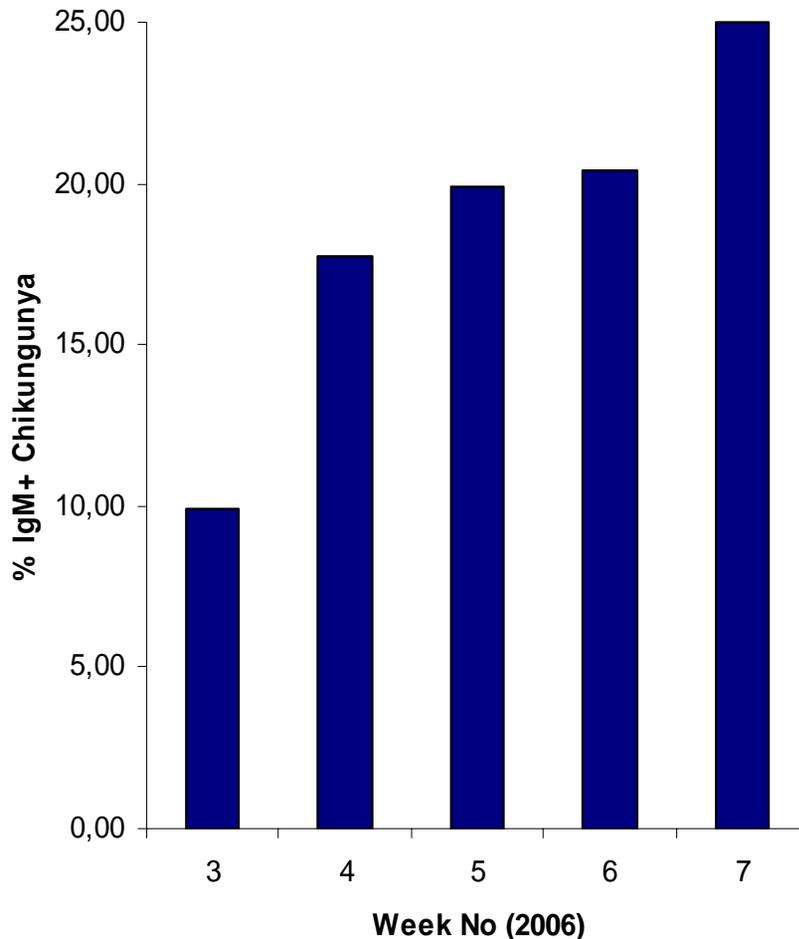
- médicaments déjà sur le marché
- recherche de nouveaux anti-viraux
- traitements immunologiques
 - sérums de convalescents
 - anticorps monoclonaux
 - vaccins classiques ou chimériques

Lutte anti-vectorielle

- adulticides et larvicides
- insectes génétiquement modifiés, mâles stériles (irradiés), mâles stérilisant les femelles

Séroprévalence et émergence : le dilemme de l'urgence vs la qualité

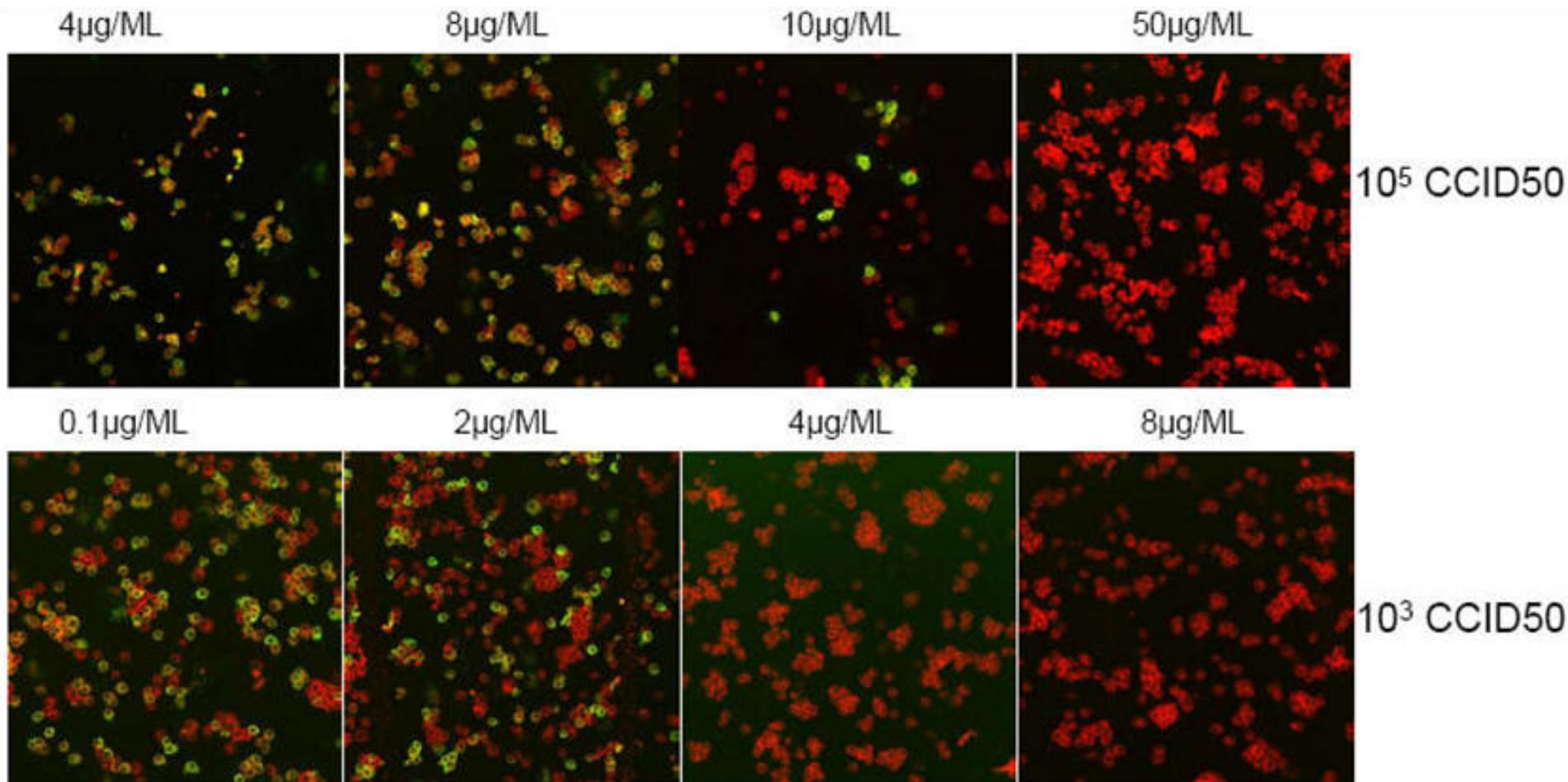
Figure 2: Seroprevalence survey in 900 pregnant women, La Réunion from 15 Jan. to 15 Feb. 2006



1. Rapide mais approché : Serums déjà prélevés de 900 femmes enceintes

2. Rigoureux, mais long : Recueil prospectif de sérums d'un échantillon représentatif de 2442 personnes

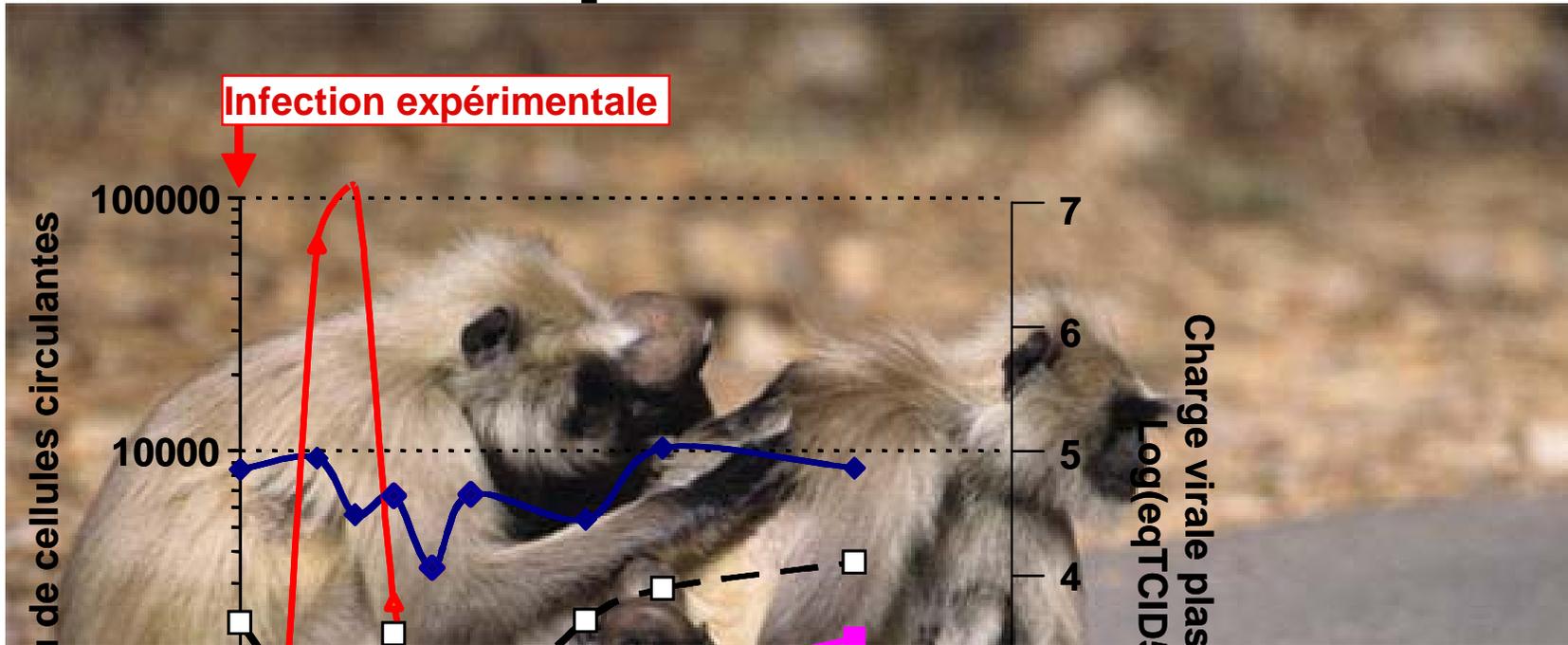
La chloroquine est un inhibiteur de la réplication du CHIKV ex-vivo



Essais cliniques

- **CuraChik** : essai randomisé chloroquine contre placebo, double insu ; 250 patients
 - analyse intermédiaire (31 Août 2006) : 75 pts.

Le macaque : modèle animal

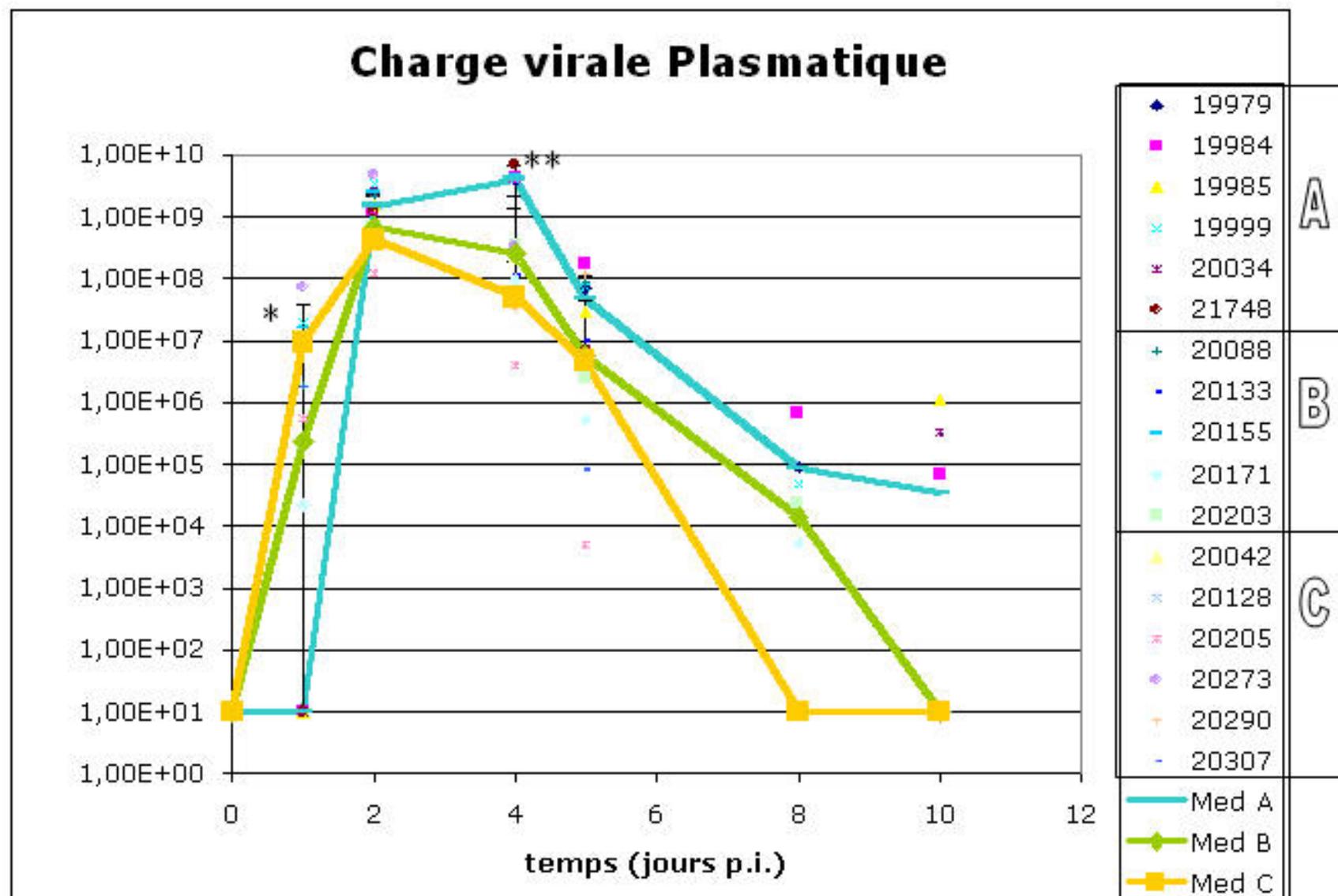


- J1-J5: virémie détectable par RT-PCR
- J2: fièvre, arthralgies fugaces
- J1-J3: éruption diffuse modérée
- J3-J5: oedème du cou, angine

Expérimentation chez l'animal

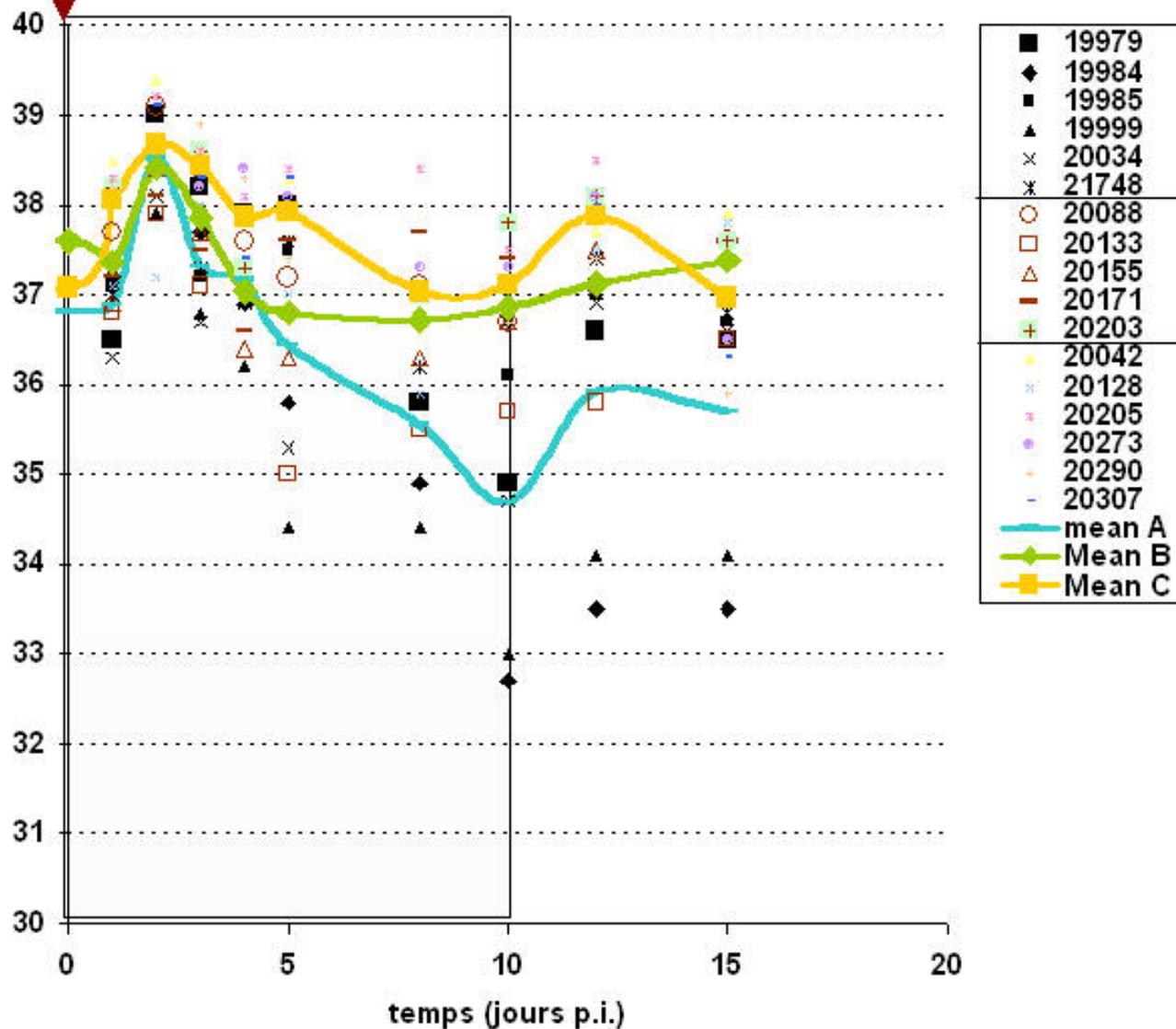
- **PrimaChik** : essai préventif chez 18 macaques en animalerie sécurisée (A3)
(CEA, Fontenay-aux-roses) Nov. 06 - Mar. 07

Figure 1 : Evolution de la charge virale Chikungunya (les animaux sont rangées par groupe (A 14mg/Kg/jour ; B 28 mg/Kg/jour ; C pas de traitement). Les courbes relient les médianes pour chaque groupe (note il manque les valeurs au jour 3) ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ Mann & Whitney.

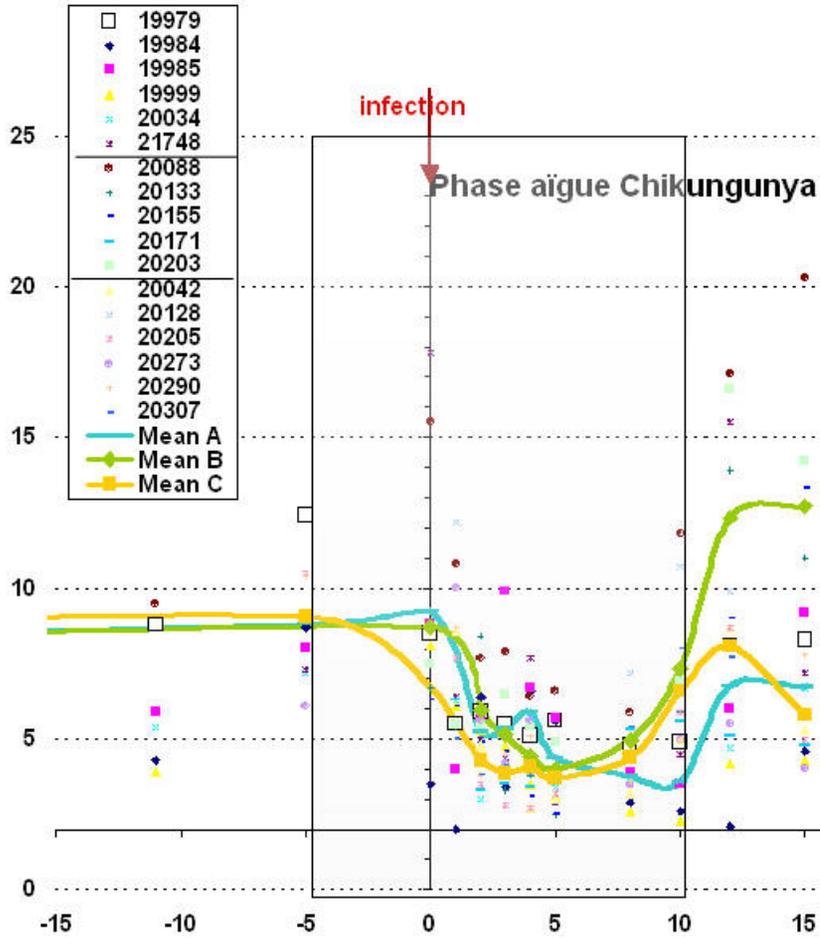


infection

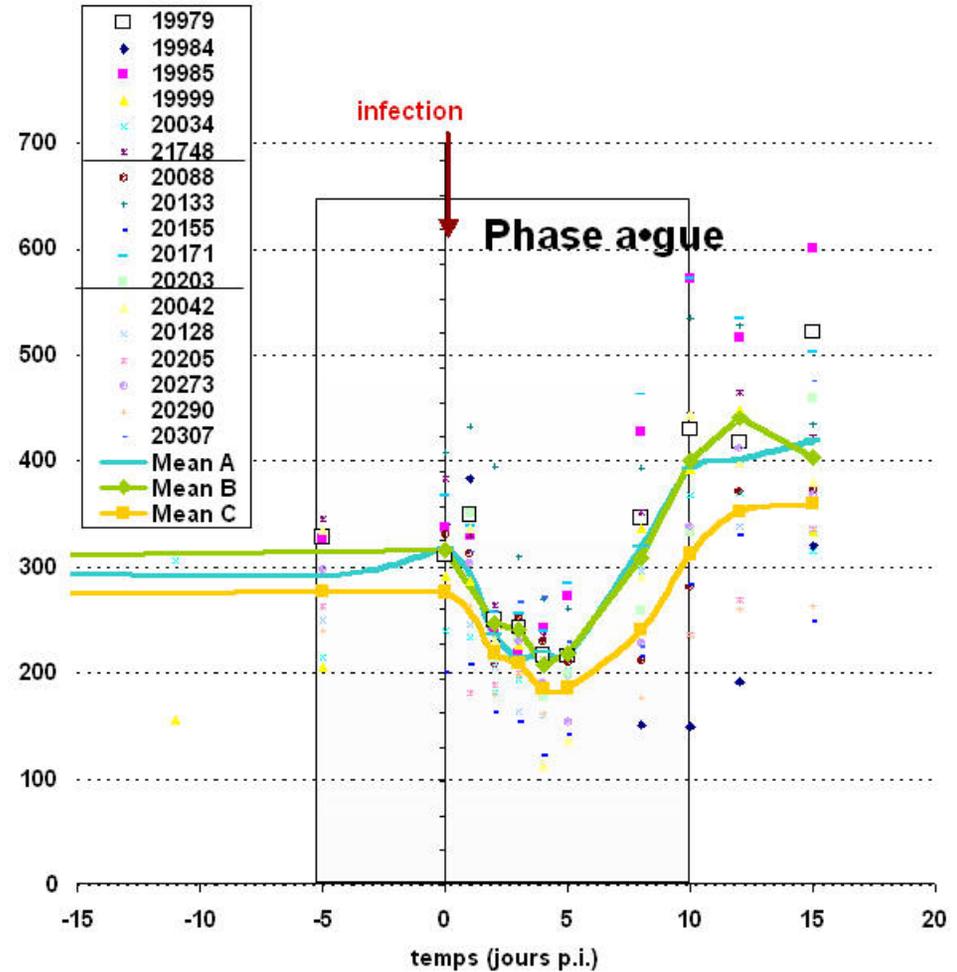
Evolution de la température au cours du temps



Evolution des leucocytes



Evolution des plaquettes



Anticorps monoclonaux

- 2002 : 30% des médicaments approuvés
 - Ac monoclonaux et protéines recombinantes
- 2010 : >90% des revenus des biotech.
- 3 générations d'anticorps monoclonaux
 - Ac chimériques
 - Ac humanisés
 - Ac humains clonés
 - clonage-transformation-activation de Lymphocytes B circulant d'un convalescent

Vaccins chimériques

- Attacher une partie du virus qui déclenche l'immunité sans être pathogène à un vecteur viral non pathogène

identifiée à partir
d'Ac monoclonaux

ORFéome - Intéreactome

- ORFéome exhaustif du virus
 - clonage à partir de séquences codantes
 - dans des vecteurs produisant des protéines recombinantes -> Ac monoclonaux
- Intéreactome
 - cartographie des interactions entre protéines
 - virus - hôte
 - virus - virus
 - recherche fondamentale et identification de cibles thérapeutiques
 - facteurs de susceptibilité ou de résistances de l'hôte aux formes graves

Sanquer Lotteau Favier Setbon de Lamballerie

**Fontenille Journeaux Paupy Boisson Aumont Gaüzère
Flahault Hervé**

**La cellule de coordination des recherches sur la dengue et le
Chikungunya
La Réunion, Octobre 2006**