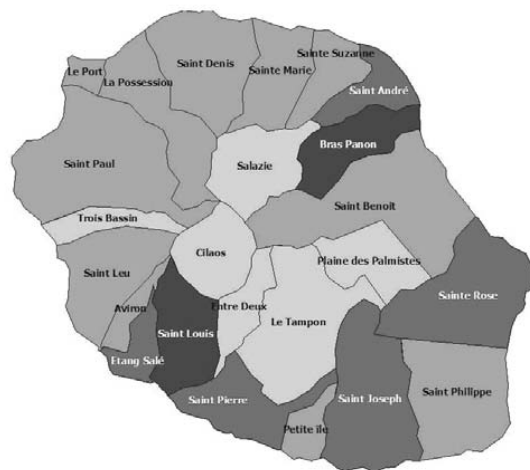
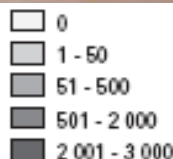


Développement d'un vaccin contre Chikungunya

Colloque Chikungunya et arboviroses émergentes
Saint Pierre de la Réunion,
3 4 décembre 2007

Epidémie de Chikungunya en Réunion



Mise en place d'actions
sur le terrain :

épidémiologie,
information,
Démoustication....

Recherche d'une solution vaccinale disponible à court terme



INSTITUT PASTEUR

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

B. Autran, PY Boëlle, M Cadilhac, J. Crouzet, A. Flahault, F. Favier, F. Fournel, BA Gaüzère, V. Guernier, T. Hanslik, X. de Lamballerie, O. Launay, R. Legrand, V. Lotteau, H. Pollard, JF Saluzzo, B. Schwartz, JH Trouvin, C. Villeret; H. Zeller.

Inserm

Existence d'un candidat vaccin

- **1980-1990** Développent par l'USAMRIID d'un vaccin anti-chikungunya
- **Vaccin vivant basé sur une souche atténuée**
- **Les premiers essais cliniques suggèrent une bonne tolérance**
environ 200 volontaires inoculés, en 5 essais cliniques
- **Stockage de quantités importantes de virus**

Vaccin vivant atténué

Pour

- Très fort immunogène
- Probabilité de protections croisées entre souches
- Rapidité de la protection
- Facilité de production
- Faible coût

Contre

- Risque de réversion
- Stabilité galénique
conditions de stockage/ distribution
- Dissémination

Compétition : vaccins tués et sous-unités

Existence d'un candidat vaccin : données précliniques

Development of an attenuated strain
of chikungunya virus for use in
vaccine production

Neil H. Levitt, Helen H. Ramsburg, Sherman E. Hasty,
Patricia M. Repik, Francis E. Cole, Jr. and Harold W. Lupton

Vaccine, Vol. 4, September 1986. 157

Souris

Neurovirulence

73 morts/120

0 morts /120

Singe

Virémie, Neurovirulence

virémie 100%, 4,7 log₁₀

virémie 50% < 2 log₁₀

Absence de neurovirulence

Absence d'arthralgies

à 10⁵ dose vaccinale

- Perte de pouvoir pathogène

souche parentale

souche vaccinale

- Protection contre le challenge

Anticorps neutralisants

résistance à 10⁴ DL₅₀

Anticorps neutralisants

protection contre virémie

- Stabilité après 4 passage sur cellules

- Très faible risque de transmission singe vers moustique

- Pas de réversion après passage chez le moustique

Inserm

Existence d'un candidat vaccin : données cliniques

PHASE II SAFETY AND IMMUNOGENICITY STUDY OF LIVE CHIKUNGUNYA VIRUS VACCINE TSI-GSD-218

R. EDELMAN, C. O. TACKET, S. S. WASSERMAN, S. A. BODISON, J. G. PERRY, AND J. A. MANGIAFICO
Am. J. Trop. Med. Hyg., 62(6), 2000, pp. 681–685

-Arthralgies rares / transitoires (5/59 volontaires)

- | | |
|----|---|
| 11 | Mild intermittent pain in the left elbow beginning Day 4 (lasted 24 hours) |
| 19 | Moderate pain in the left wrist on Day 1 (lasted 10 minutes) |
| 22 | Mild arthralgia in the left hand on Day 13 (lasted 3 hours) |
| 32 | 2–3 bouts of episodic pain lasting 15 minutes in left elbow and wrist on Days 1, 2, and 4 that limited typing |
| 43 | Mild left knee and thigh pain on Day 1 (lasted 6 hours) |

- Induction rapide d'anticorps neutralisants

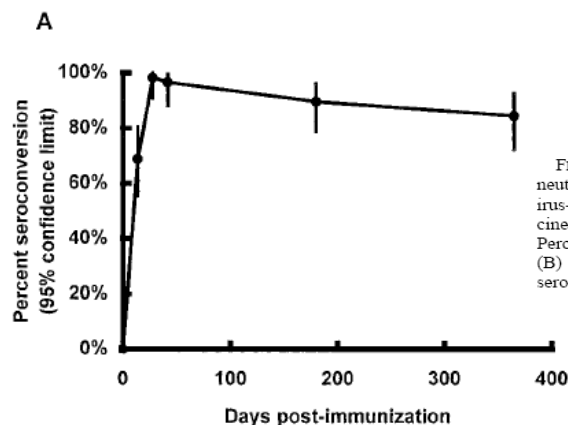
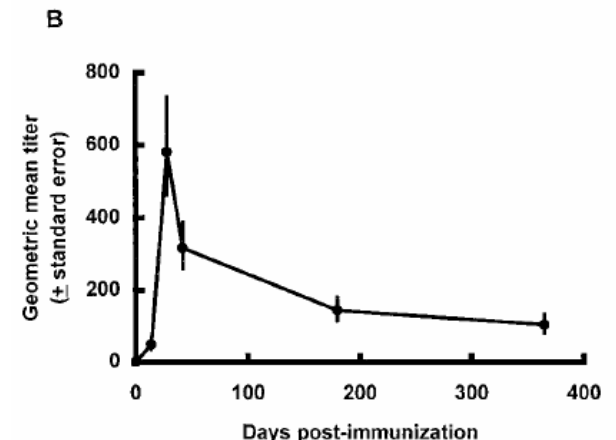


FIGURE 1. Chikungunya virus (CHIK) 50% plaque reduction neutralization test (PRNT₅₀) antibody titers in the sera of 58 alphavirus-naïve volunteers after immunization with attenuated CHIK vaccine. Serum was obtained on Days 0, 14, 28, 42, 180, and 360. (A) Percent seroconversion ($\geq 1:20$ PRNT₅₀), 95% confidence intervals. (B) Geometric mean titer \pm standard error. No placebo recipients seroconverted (data not shown).



Inserm

Existence d'un candidat vaccin : données cliniques - 2

Résultats sur 200 volontaires sains suivis pendant 1 an

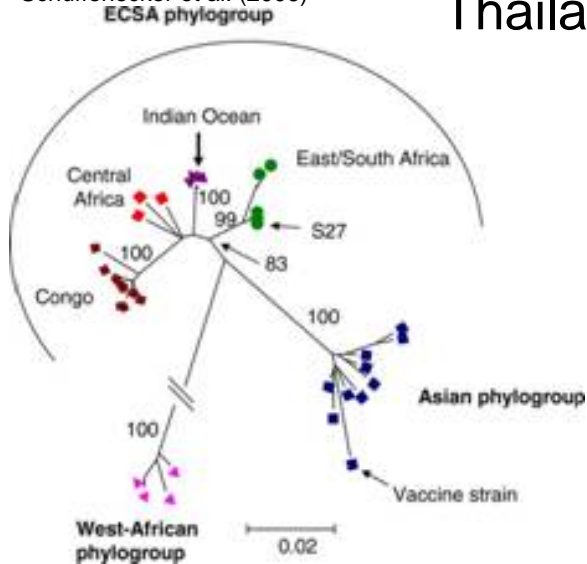
- Vaccin bien toléré – pas d'évènement indésirable grave
 - 3 cas d'élévations de transaminases – relation?
 - quelques arthralgies aiguë, transitoires post- administration
 - 2 cas d'arthralgies tardives (< 1mois) – relation?
 - 1 cas de virémie tardive, analyse en cours
- Forte induction de réponse immune

**Résultats cliniques prometteurs
qui justifient une consolidation
avant d'évaluer l'aspect protecteur**

Question 1 : réactions croisées

Thaïlande 1962 vs Réunion 2006 / Inde ?

Schuffenecker et al. (2006)

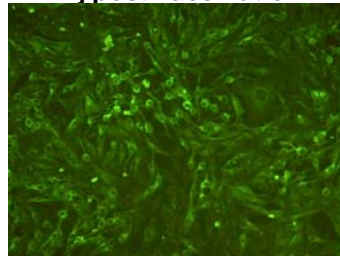


% de similitude de séquence en AA et nucléotides (entre parenthèses)

Virus	Strain	% de similitude de séquence en AA et nucléotides (entre parenthèses)		
		05.115/06.49	05.115	06.49
		NSP	SP	SP
CHIKV	05.115	100 (100)	100 (100)	-
	06.49	100 (99.97)	99.91 (99.95)	100 (100)
	S27	98.79 (97.3)	98.47 (97.34)	98.38 (97.33)
	37997	95.88 (85.5)	95.82 (84.87)	95.74 (84.81)
	Nagpur	NA	97.18 (94.85)	97.10 (94.79)
	Vaccine	98 (97)	96.92 (94.24)	96.83 (94.19)

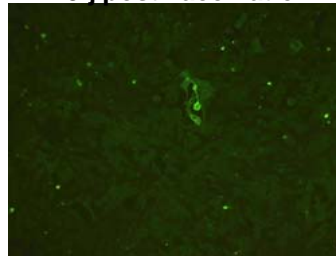
Sérums de singe vacciné avec la souche atténuée

7 j post vaccination



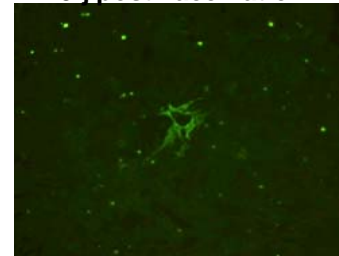
sérum IgG⁻ / IgM^{+/-} :
pas de neutralisation
de la souche
Réunionnaise **OPY1**

75 j post vaccination



sérum IgG⁺ / IgM⁺ :
neutralisation de la souche
OPY1 Réunionnaise

75 j post vaccination



sérum IgG⁺ / IgM⁺ :
neutralisation de la
souche atténuée

V. Lotteau
R. Legrand

Séroneutralisations croisées entre souche vaccinale et souche Réunionnaise

Inserm

Question 1 : réactions croisées

Thaïlande 1962 vs Réunion 2006 / Inde ?

Etude en cours sur *Cynomolgus* (V. Lotteau, R. Legrand)

- Induction de réponse immune

 - Anticorps

 - Cytokines

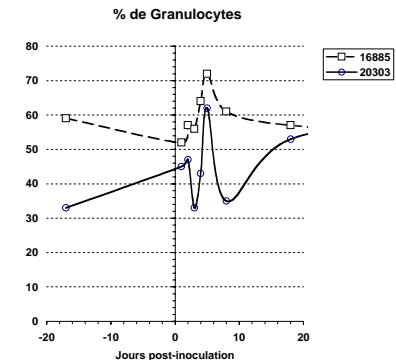
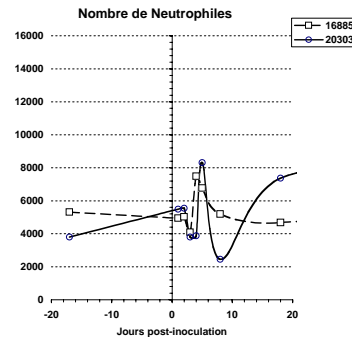
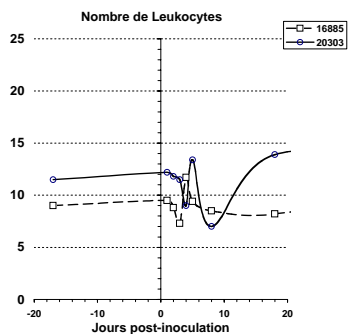
 - Réponse cellulaire

- Protection contre challenge avec souche réunionnaise

- Tolérance

 - Tolérance générale

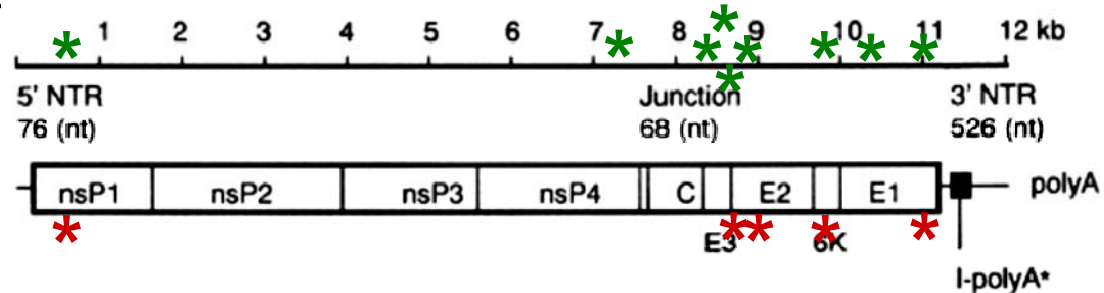
 - Aspects hématologiques



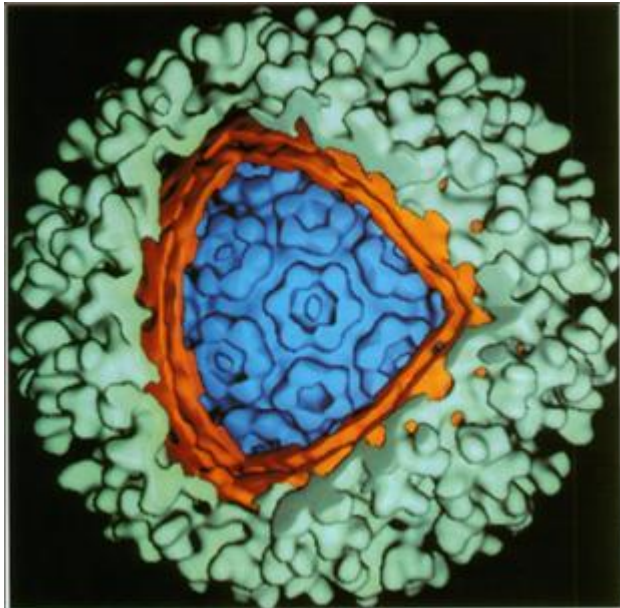
Inserm

Question 2 : Stabilité de la souche

Attenuated vaccine strain vs parent



9 nucleotides / 5 AA mutés entre souche parentale et vaccinale



US ARMIID

**9 passages supplémentaires sur cellules,
dilution 1/ 1000 par passage**

STABILITE DE LA SOUCHE

Etude en cours sur cas de virémie

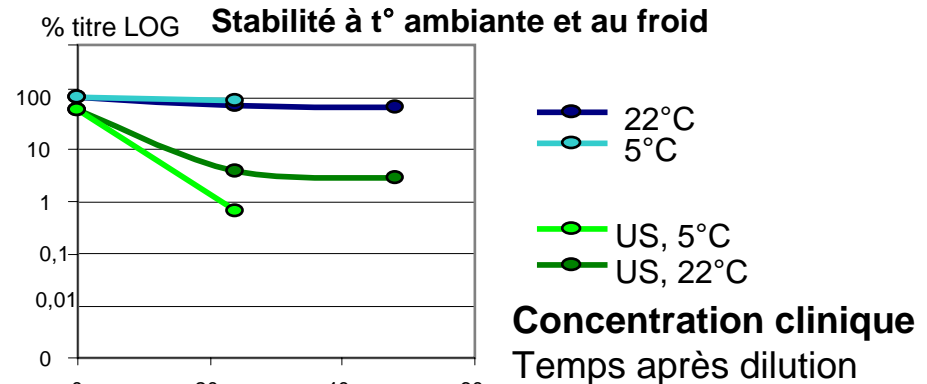
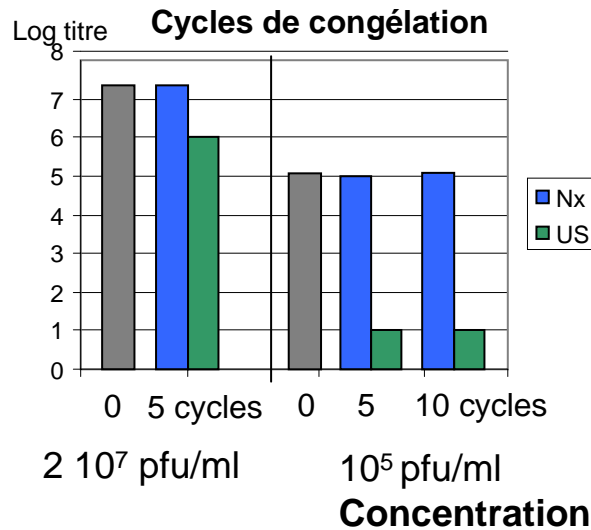
Question 3 : Galénique et aspects pharmaceutiques

- Stabilité de la préparation US

vrac concentré, lyophilisat : > 20 ans à -70°C

- Nouvelle formulation pour doses cliniques :

STABILITE AMELIOREE



Essais vaccinaux et démonstration d'une protection chez l'homme

- Préparation de nouvelles doses injectables
- **Ph I Renforcement des données de tolérance chez l'homme**
T. Hanslik, O. Launay

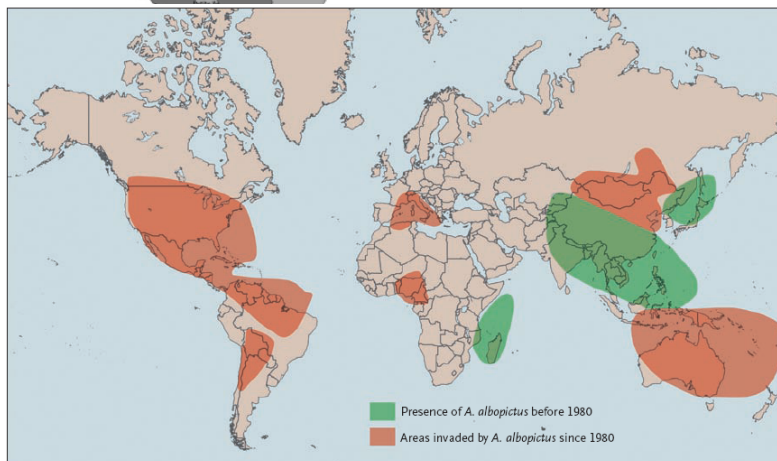
Pilot study

Immunogenicity and tolerance of the live attenuate vaccine

- **Double blind randomized controlled trial**
- **50 adults healthy volunteers, randomized to receive the vaccine or a placebo**
- **Endpoints :**
 - evaluation of the title in neutralizing antibodies
 - valuation of the clinical and biological tolerance
 - Evaluation of the intensity and duration of the viremia

- **Démonstration de l'efficacité clinique**

Epidémies de Chikungunya



Country	Cases	Deaths reported/ (estimated)	Mortality rate per 100 000 cases
Réunion (France)	258 000	237	91.8
India reported by government	1 391 165	0	0
India conservative estimate	1 391 165	(1194)	91.8
India moderate estimate	6.5 million*	(6389)	91.8
India full estimate	6.5 million	(19 168)	275.6†

*Assuming under reporting—actual numbers estimated as five times the reported number. †Assuming mortality in India is three times that in Réunion.

Table: Reported cases, deaths, and estimated deaths in Réunion and India

Epidémies et menaces persistantes