

# Traitement et prévention de l'infection par le CHIKV

---

- Traitement symptomatique chez l'homme:
    - Phase aiguë : antalgiques
    - Phase chronique : antalgiques + AINS +/-corticothérapie en infiltration articulaire
  - Pas de traitement spécifique disponible
    - Antiviraux actifs vis-à-vis des alphavirus *in vitro*
    - Immunoprophylaxie passive:
      - Administration de sérum anti-CHIK de lapin à des souris (AVETTAND-FENOEL -CHU Necker 2006)
      - Anticorps monoclonaux
  - Vaccination:
    - Pas de vaccin commercialisé disponible
-

# Substances inhibitrices du CHIKV et du SFV

Compound	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μg ml <sup>-1</sup> or IU ml <sup>-1</sup> ) (A)	IC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (μg ml <sup>-1</sup> or IU ml <sup>-1</sup> ) (B)	EC <sub>50</sub> <sup>c</sup> (μg ml <sup>-1</sup> or IU ml <sup>-1</sup> )		Selectivity index <sup>d</sup>			
			CHIKV (C)	SFV (D)	CHIKV		SFV	
					(A/C)	(B/C)	(A/D)	(B/D)
IFN-α2b	>10000	>10000	9.7	11.6	>1031	>1031	>862	>862
IFN-α2a	>10000	>10000	11.1	14.4	>901	>901	>694	>694
Ribavirin	7500	58	83.3	47.0	24	1	109	1
6-Azauridine	51	0.9	0.2	0.4	204	5	85	2
Glycyrrhizin	3125	2418	1025	1462	3	2	2	2
Iota-carrageenan	>500	>500	3.8	0.7	>133	>133	>714	>714
Fucoidan	>1000	>1000	79.5	16.0	>12.6	>12.6	>62.5	>62.5
Dextran sulfate	1630	2000	352.6	280	5	6	6	7

The data represent average values of six experiments.

<sup>a</sup> Cytotoxic concentration required causing 50% inhibition of Trypan blue exclusion in confluent cell cultures.

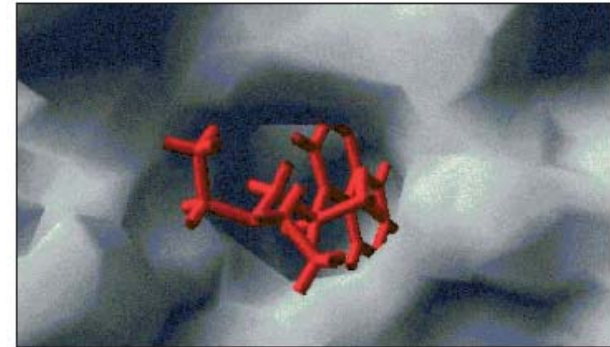
<sup>b</sup> Inhibitory concentration required causing 50% inhibition of Trypan blue exclusion in exponentially growing cells.

<sup>c</sup> Effective concentration required to reduce virus-induced cytopathogenicity by 50%.

<sup>d</sup> Selectivity index is the ratio CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> or IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>.

# Traitement et prévention de l'infection par le CHIKV

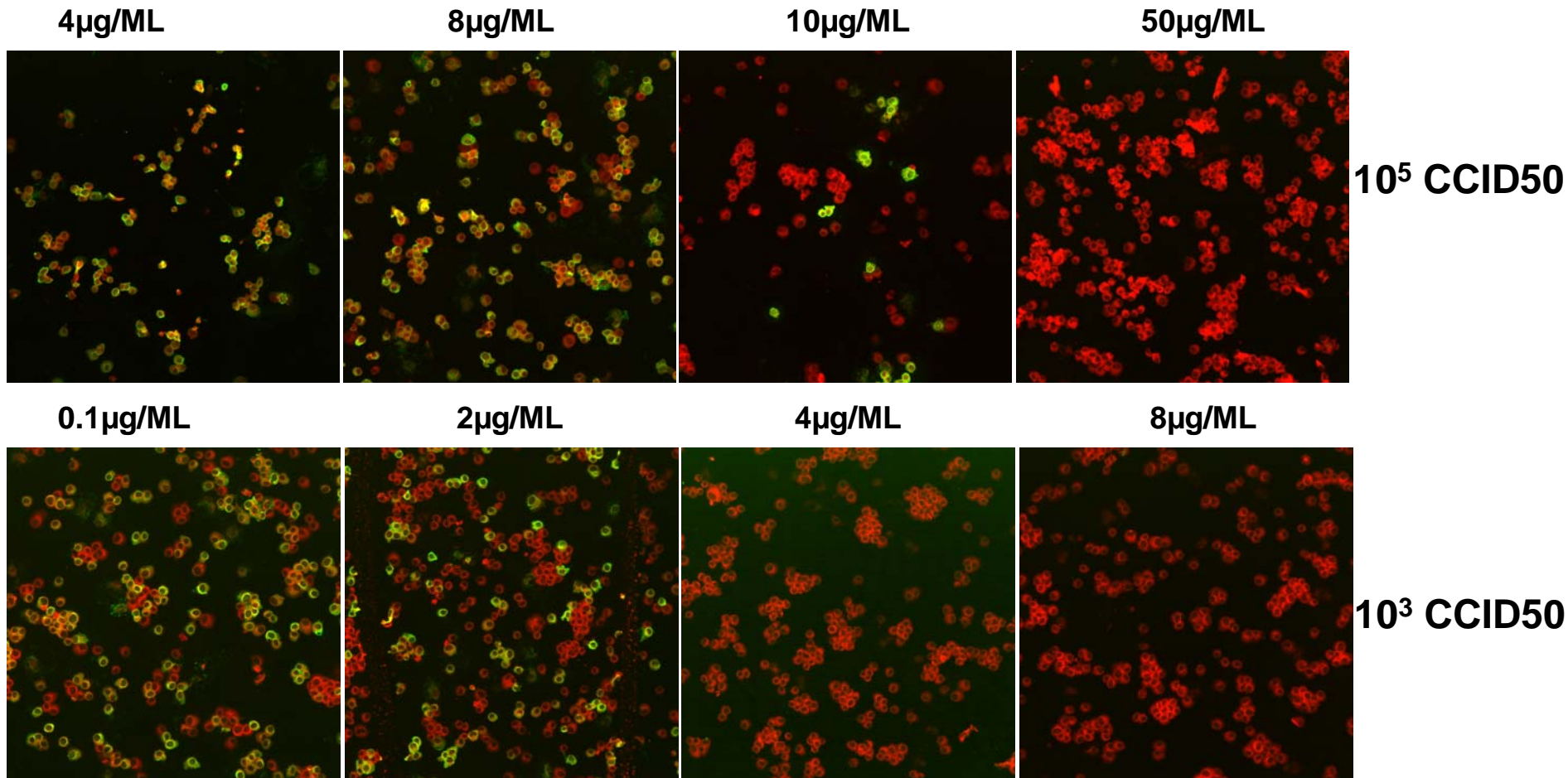
- Effets antiviraux de la chloroquine:
  - Inhibition de la réplication du SARS (coronavirus) ex-vivo : *EC50 of 8.8 μmol/L* (*Martin et al. 2005, Keyaerts et al. 2004; Vincent M, Virology, 2005*)
  - Orthomyxovirus (*Miller D, PNAS, 1981 & Shibata M, JGenVirol, 1983*)
  - H5N9/A/chicken/Italy/9097/97 avian influenza virus: *0.5-10 μmol/L* (*Savarino A, The Lancet, 2006*)
  - Activité vis-à-vis des alphavirus : inhibition du Sindbis *in vitro* (*Cassel et al. 1984 et Savarino, A et al. 2003*)
- Mécanismes d'action :
  - Effet sur la cellule hôte
  - HIV: Inhibition de la glycosylation des protéines virales (*Savarino A, JAIDS, 1996*)
  - Interactions avec les enzymes modifiant les sucres des glycoprotéines
  - Interactions avec les glycosyl-transférases:  
Inhibition de la quinone réductase 2:  
Structure proche de l'UDP-N-acetyl-glucosamine 2-épimérase



(*Savarino et al. 2006*)

# La chloroquine inhibe la réplication du CHIKV *ex-vivo*

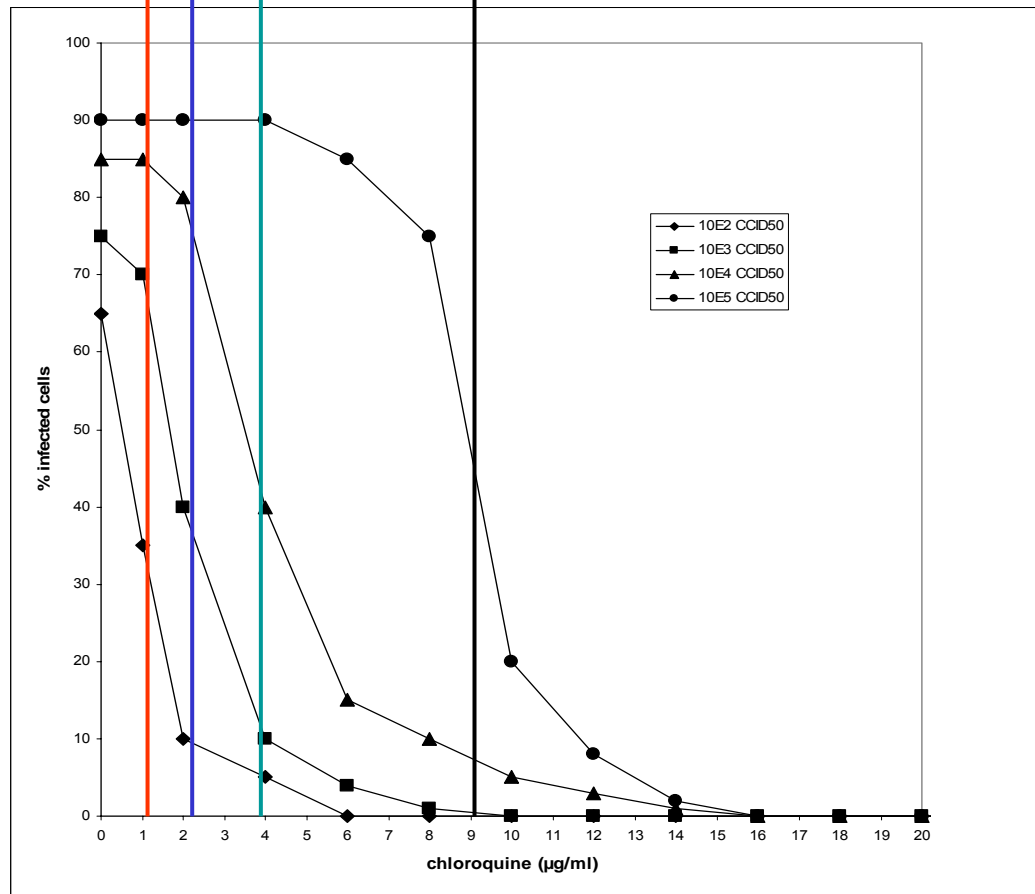
## Souche LR2006-OPY1 dans les cellules Vero-E6



*(Xavier de Lamballerie, communication personnelle)*

# La chloroquine inhibe la réplication du CHIKV *ex-vivo*

**IC50:** 1.1 2.2 3.9 9.1  $\mu\text{g/mL}$



Traitement du paludisme par la chloroquine :

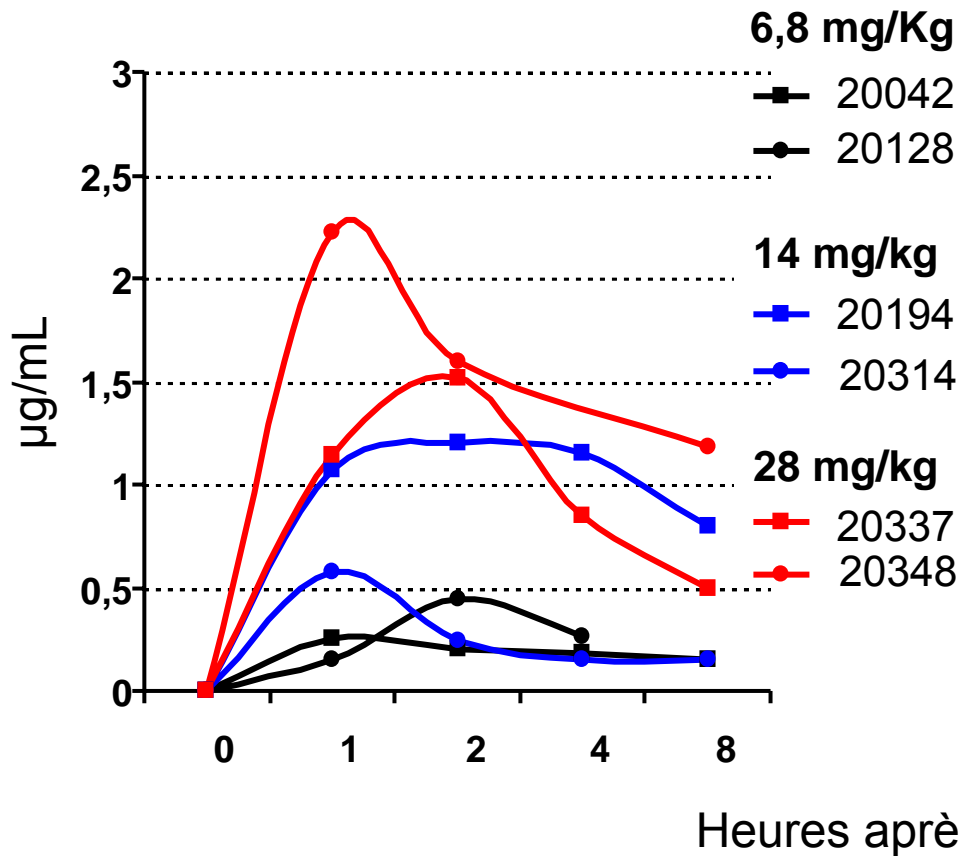
Concentrations plasmatiques : 0,5-3,9  $\mu\text{g/ml}$  (*Ducharme and Farinotti 1996*)

(*Xavier de Lamballerie, communication personnelle*)

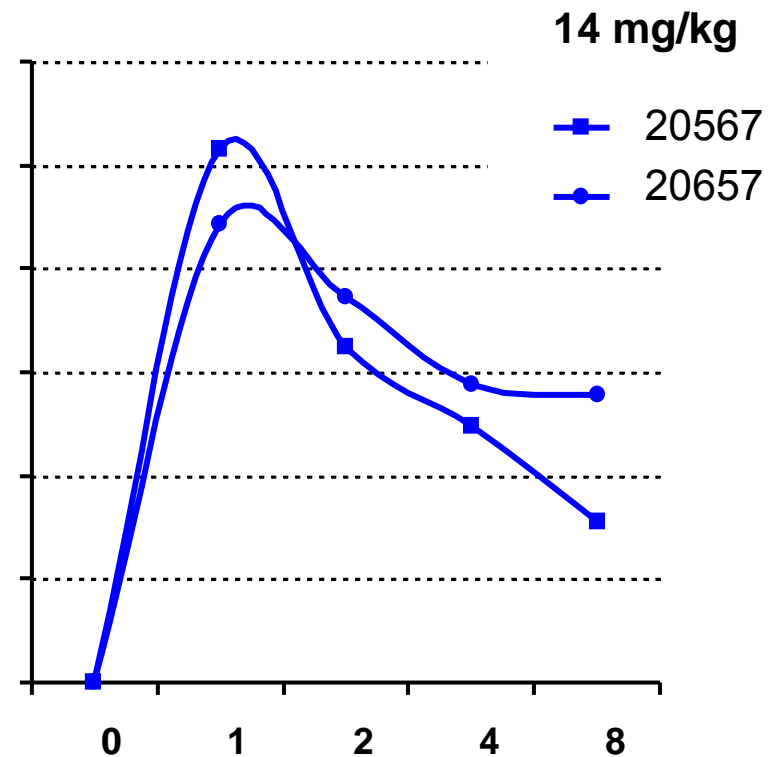
# Pharmacocinétique de la chloroquine chez le macaque

## Concentration plasmatique

### Voie orale

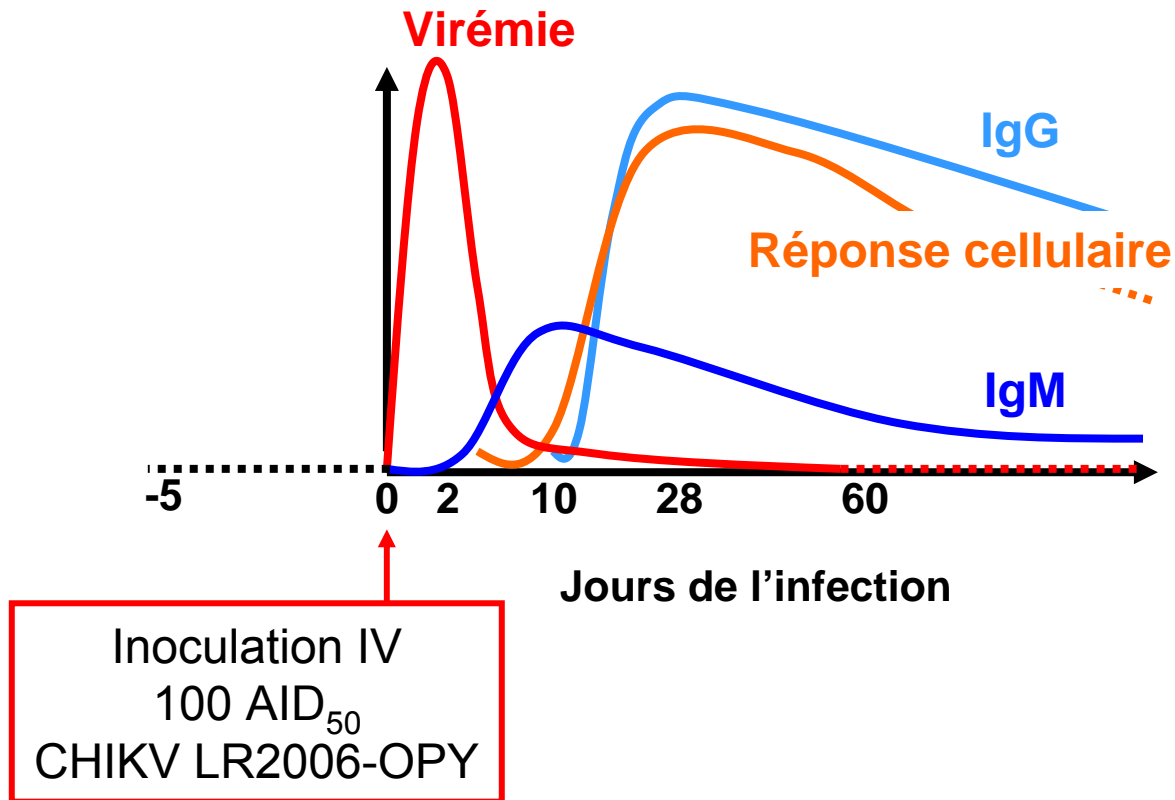


### Voie sous-cutanée



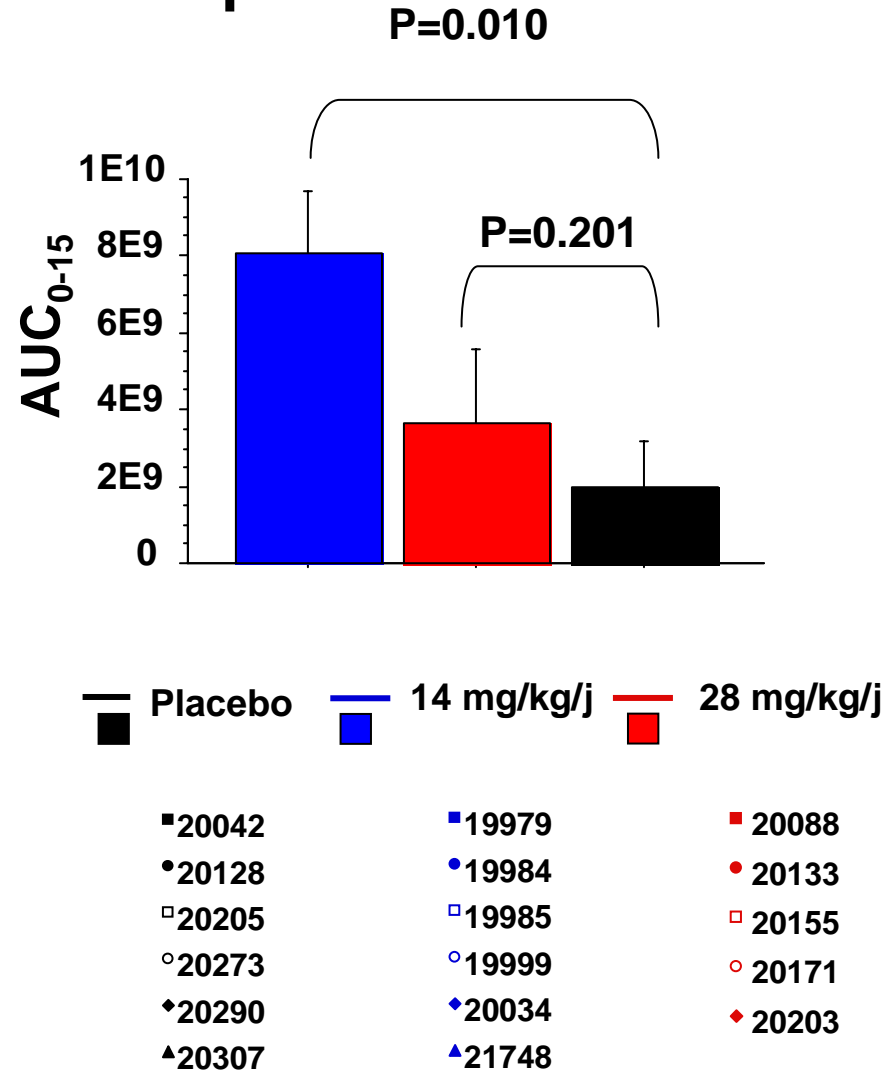
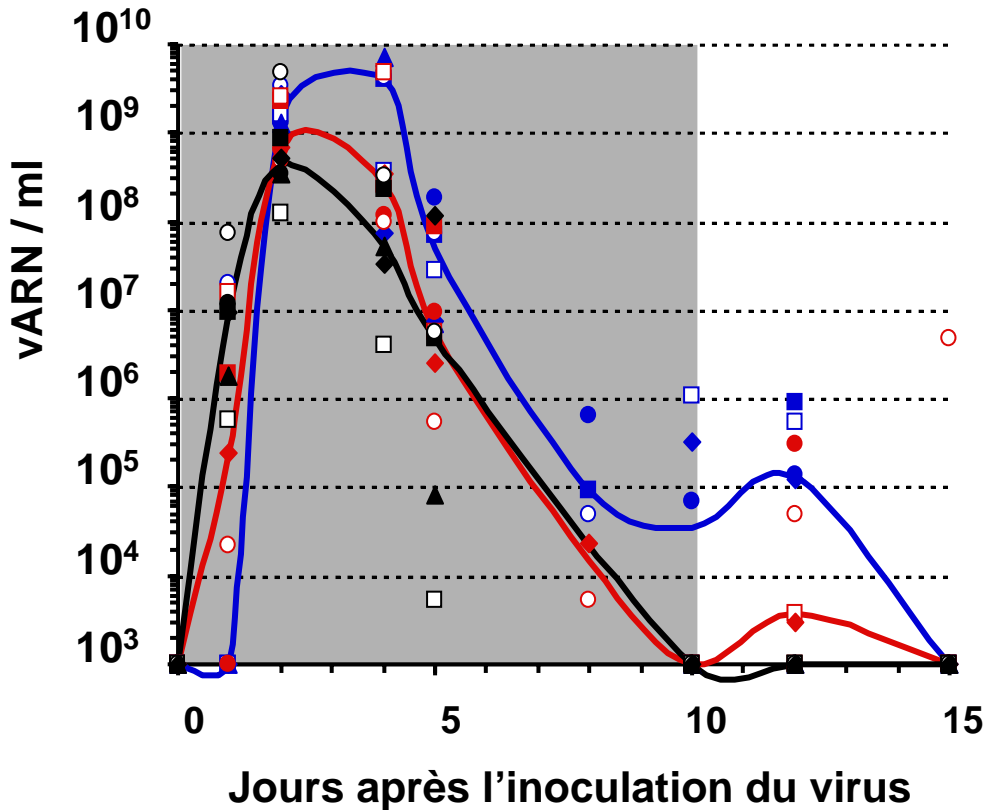
# Effacité de la chloroquine dans le modèle de l'Infection expérimentale du macaque cynomolgus par le chikungunya

n=6  28 mg/kg/J } Chloroquine/SC  
n=6  14 mg/kg/J }  
n=6  Placebo

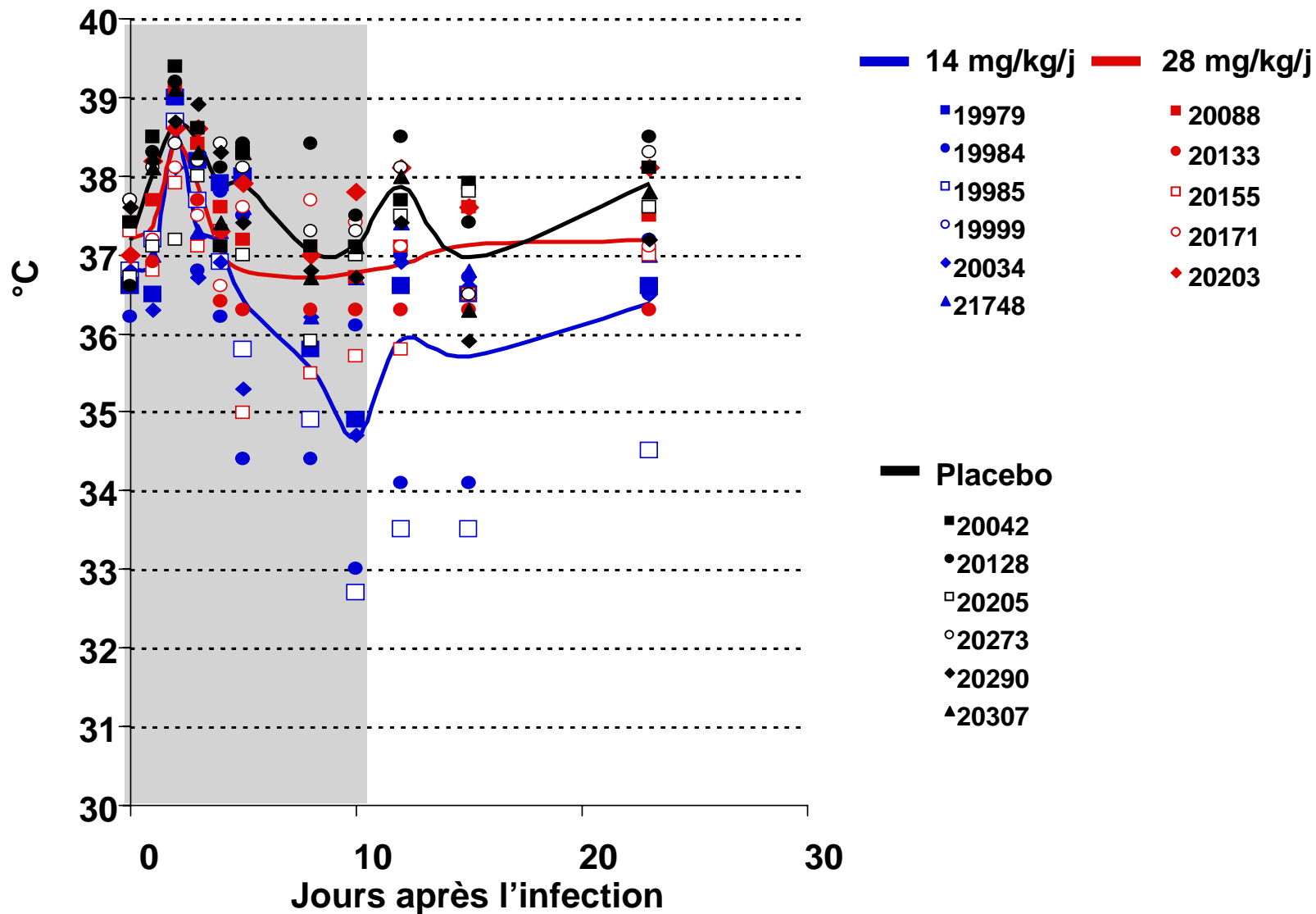


# Prévention de l'infection du macaque par la chloroquine

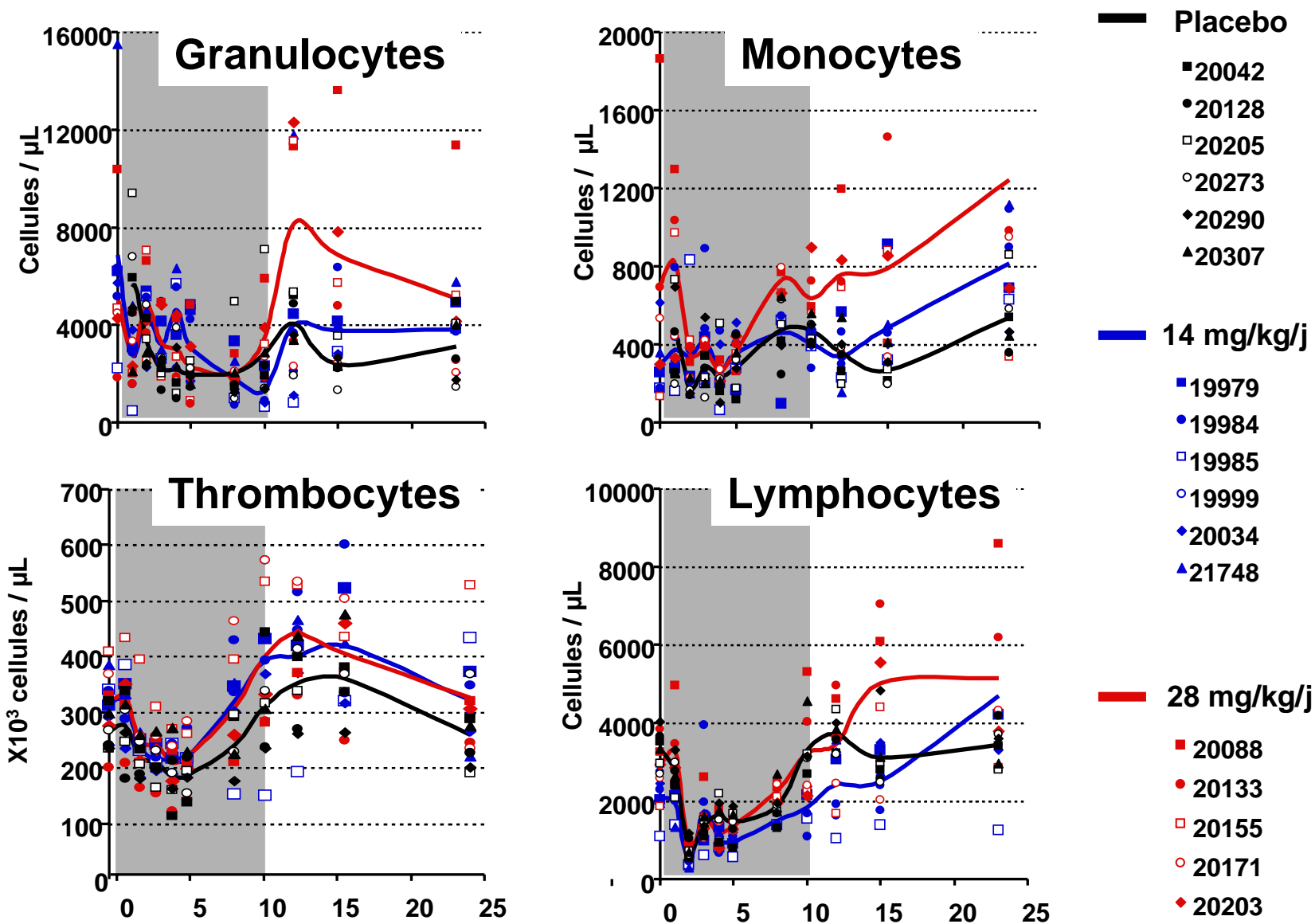
## Charge virale plasmatique



# Evolution de la température rectale

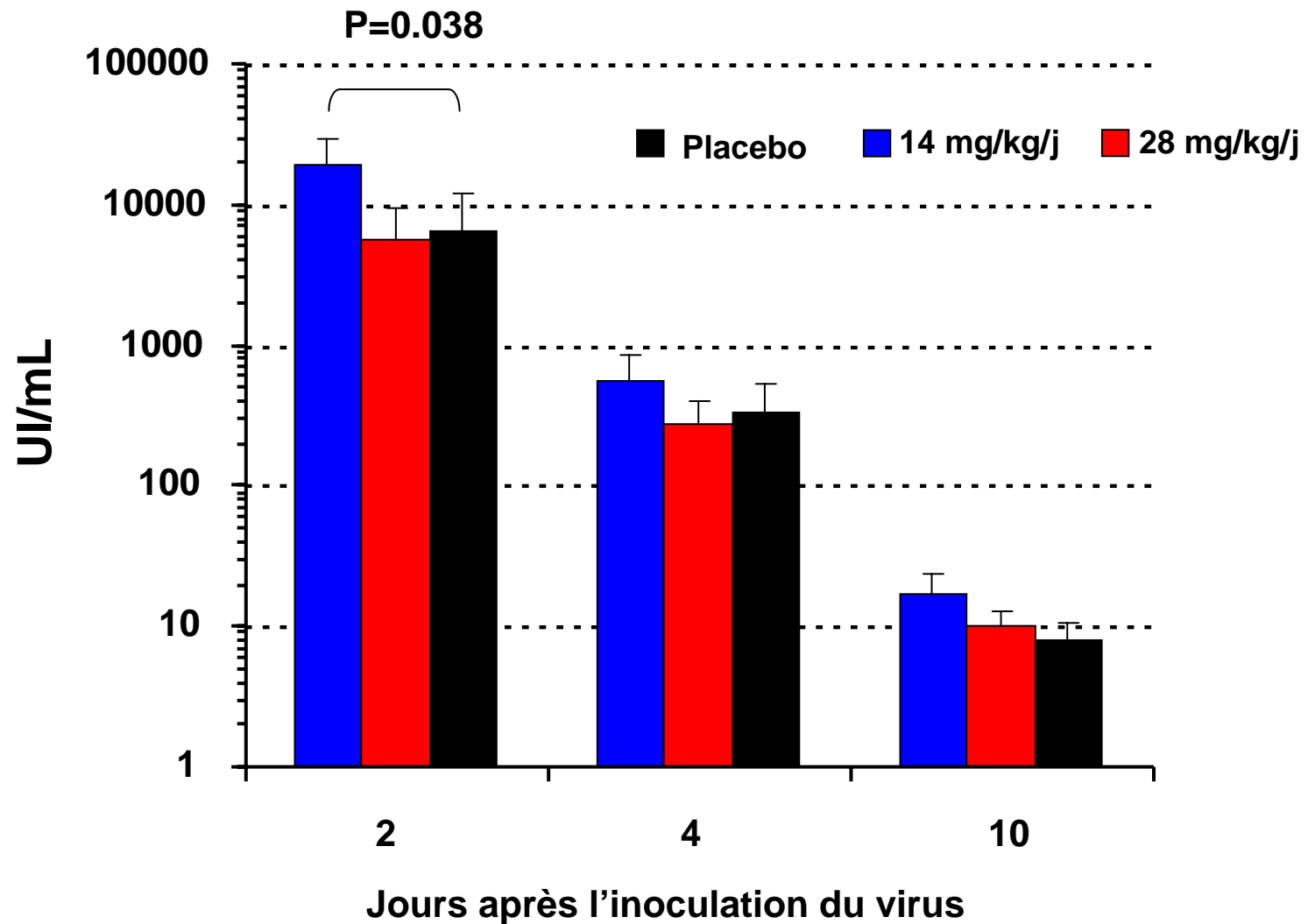


# Sous populations leucocytaires



Jours après l'inoculation du virus

# Concentration plasmatique des interférons de type I

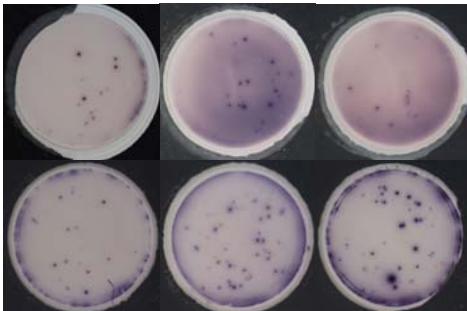


# Etude de la réponse cellulaire : ELISPOT-IFN $\gamma$

Animal	groupe	J0	J15	J23
19979		33	460	402
19984	chloroquine 14mg/Kg/jour	32	23	520
19985		18	65	262
19999		19	25	115
20034		3	22	227
21748*		<i>nd</i>	10	10
20088	chloroquine 28 mg/Kg/jour	3	15	62
20133		16	128	442
20155		38	20	47
20171		18	14	148
20203		1	182	338
20042	Placebo	<i>nd</i>	522	233
20128		<i>nd</i>	750	512
20205		5	78	130
20273		18	83	295
20290		8	393	245
20307		83	60	365
10179		59	295	<i>nd</i>
AH806		77	388	<i>nd</i>

Durée de l'ELISPOT

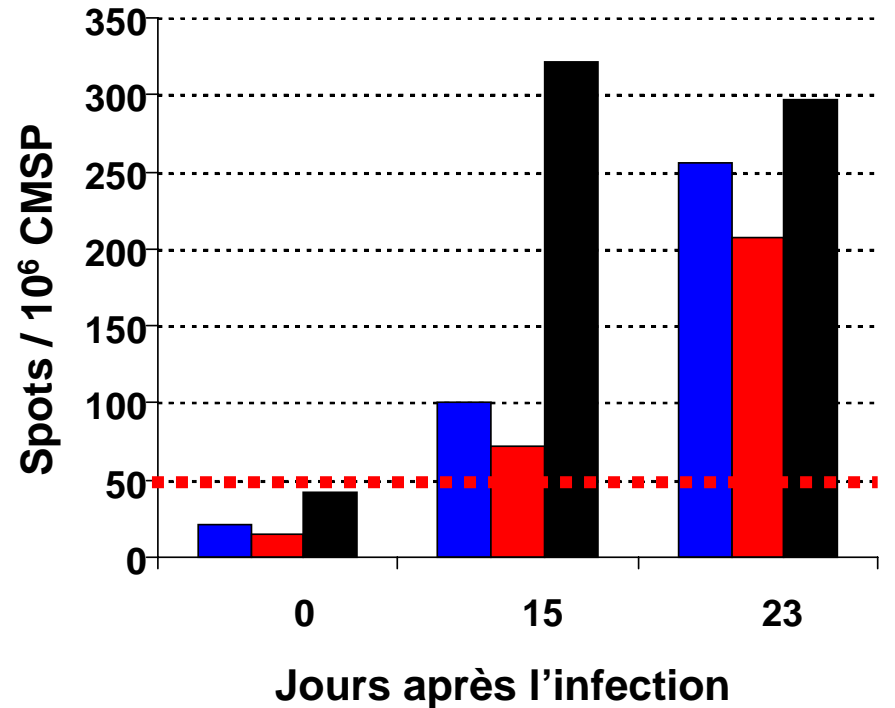
24 h      48 h      72 h



2x10<sup>5</sup> CMSP/puits

Virus inactivé: 10 µg/ml

Réponse cumulée par  
groupe expérimental



■ Placebo      ■ 14 mg/kg/j      ■ 28 mg/kg/j

# Prévention et traitement du CHIK: évaluation préclinique

---

- Absence d'efficacité d'un prétraitement par la chloroquine
  - Nouvelles approches thérapeutiques:
    - Nouveaux dérivés des quinolines
    - Transfert passif:
      - IgG totales purifiées neutralisantes
      - Anticorps neutralisants
  - Vaccination:
    - Evaluation chez le macaque de l'immunogénicité et de l'efficacité du lot de vaccin ChikV atténué PROD SEED P-32 12-6-84
-



### **Service d'Immuno-Virologie**

Institut des maladies émergentes et thérapies innovantes

CEA, UMR E1/Université Paris XI  
Fontenay aux Roses, France

Pierre Roques  
Benoit Malleret  
Benoit Delache  
Julien Calvo  
Frédéric Martinon  
Gabriel Gras  
Bruno Vaslin  
Roger Le Grand

### **MIRCEN**

CEA, Fontenay aux Roses, France

Christophe Joubert

### **Hôpital Saint Vincent de Paul**

Service de Virologie  
Paris, France

Pr. Pierre Lebon

### **INRA**

Nousilly, France

Gilles Aumont

### **INRA, ENVN**

UMR703  
Nantes, France

Thibault Larcher  
Loic Guigant  
Pr. Yann Cherel

### **Hôpital de la Timone**

Unité des Virus Emergents  
Faculté de Médecine de  
Marseille

Xavier de Lambellerie

**CERVI, INSERM U503,**  
UCBL, ENS Lyon, France  
Sandra Dollet  
Vincent Lotteau