

Démonstration ou infirmation de l'effet bénéfique
d'un traitement simple du coronavirus

INHALATION

**Protocole proposé pour des individus en suspicion ou
en début d'infection de coronavirus et pratiquant des
inhalations selon un protocole précis.**

Référence : LUTTECOVID19INHALATION_MG0105

PREAMBULE

Dans le cadre des recherches actuelles pour lutter contre le COVID-19, notre proposition concerne la démonstration ou infirmation de l'effet bénéfique d'un traitement simple du coronavirus : **l'inhalation**.

Elle consiste en un essai clinique auprès d'individus en observation de suspicion de début d'infection ou de début d'infection du coronavirus et pratiquant des inhalations selon un protocole précis.

A ce stade, il s'agit d'une proposition conjointe de MM. Kilian DELORME, président de la SAS KAMAHU, PME éditrice de services numériques de suivi d'élevages, de Pierre LEGRAIN, directeur de recherche au CNRS (DR1) au sein du Département de Neurosciences à l'Institut PASTEUR, et de Alain MICHEL, biologiste marin, entrepreneur (Aquaculture R&D) et ancien directeur des Ressources vivantes de l'IFREMER.

L'objectif dans un premier temps est de mobiliser un médecin généraliste, voire un méthodologiste d'essais cliniques pour rejoindre cette équipe pilote pour, ensuite, constituer un groupe de médecins généralistes pour suivre une cohorte d'individus en ville.

Ce projet est une démarche originale pour répondre à la question: est-ce qu'un remède très simple et de terrain (« remède de grand-mère ») revisité par la science moderne pourrait être un traitement de choix lors des premiers signes d'attaque du coronavirus ?

Originale car elle repose sur la participation active des personnes touchées qui deviendront acteurs de leur propre guérison. C'est ce que notre équipe appelle la *santé participative*.

Elle n'a de sens qu'avec l'adhésion et la participation active de médecins de ville ou de terrain et de leurs patients.

Nous ne mésestimons pas la difficulté de mobiliser sur une telle approche, moins moderne ou « sexy » que d'autres, mais si la réponse était positive, le rapport coût-bénéfice serait très favorable.

I. LES GRANDS PRINCIPES DU PROJET

Il s'agit de **mobiliser des médecins** qui recommanderaient à leurs patients détectés en début d'infection au coronavirus et aussi à des individus contacts (proches de ces patients) de faire des inhalations avec de la vapeur d'eau 3 à 5 fois par jour pendant 5 minutes selon un protocole précis qui leur sera fourni et pour une période à préciser en fonction des données les plus récentes de suivi de cette infection en ville.

Cette approche est dérivée de l'**utilisation de chocs thermiques** utilisés par Alain MICHEL depuis 15 ans pour lutter contre les virus qui déciment les élevages de poissons marins en milieu tropical.

C'est de l'**immunothérapie par surexpression du système immunitaire inné** résultat de l'action de la chaleur au niveau cellulaire qui déclenche ce que l'on appelle des « *heat shock proteins* » dont le rôle est de rétablir l'homéostasie des cellules en réponse à toute agression, dont celle d'un virus.

Un argumentaire détaillé est fourni dans le document scientifique joint (page 5 et suivantes).

Cibles visées

Des individus contacts et des patients suivis par leur médecin traitant et organisés en cohorte dans le cadre du projet piloté par un médecin généraliste coordinateur.

Médecine participative

Il s'agit de rendre les patients acteurs de leur guérison dans une période où, pour l'instant, on ne leur propose rien d'autre que d'attendre 5 jours chez eux pour voir s'ils rentreront ou non dans la phase d'aggravation, notamment la détresse respiratoire.

II. SUGGESTION DE COHORTES ET DE PROTOCOLE POUR LES INHALATIONS

Dans ce contexte de pandémie de coronavirus attaquant les muqueuses du nez et des sinus, il apparaît opportun de tester un protocole d'inhalation précis sur le niveau de température, son temps d'application, et sa fréquence répartie sur plusieurs jours jusqu'à la disparition des signes cliniques ou la levée de la suspicion d'infection.

Cohortes

Les groupes à constituer en cohortes pourraient être (à discuter avec des spécialistes de méthodologie clinique) :

- un groupe diagnostiqué positif et commençant à développer un syndrome comparé à un groupe témoin recevant le suivi habituel recommandé (typiquement une patientèle d'un médecin généraliste pourrait être répartie dans ces deux groupes),
- un groupe de personnes contacts (suspicion d'infection) comparé à un autre groupe (proches familiaux, professionnels, autres ? à discuter).

Ebauche de protocole

Note : Ce projet n'étant pas rédigé par des médecins, le protocole qui suit ne peut être que reçu comme des suggestions à discuter.

Moyen Il s'agit d'utiliser un inhalateur de pharmacie classique de 0,5 litre et de le remplir d'eau sans aucun produit.

Réalisation Chaque inhalation dure 5 minutes et doit être commencée dès le remplissage d'eau bouillante.

Mettre une serviette autour pour conserver au mieux la chaleur.

Inhaler par les narines par petits coups au début puis plus fortement ensuite. L'objectif est de ressentir la chaleur fortement, sans excès.

Souffler à l'extérieur l'air inhalé pour diminuer le refroidissement.

Nombre d'inhalations	A commencer dès le diagnostic porté (signes cliniques ou test viral) ou la suspicion faite (personnes contact). 3-5 inhalations par jour. A poursuivre tous les jours jusqu'à disparition des signes cliniques bénins ou passage à une phase jugée sérieuse par le médecin.
-----------------------------	---

Recommandations faites par un spécialiste ORL (contexte infectieux) :

- si possible, inhalation, si à domicile et domicile partagé, à faire seul(e) dans une pièce aérée où personne ne devra pénétrer pendant 30 minutes et que le patient devra désinfecter ;
- inhalation à réaliser en respiration calme sans inspiration forcée, sans lavage de nez préalable (éventuellement mouchage).

III. SUPPORT D'ANALYSE DES DONNEES

Un système d'information est mis à disposition sur Internet pour collecter et centraliser les données recueillies par les généralistes qui identifieront leurs patients par un numéro dont ils auront seuls la correspondance.

Le système logiciel est basé sur des langages et technologies web libres, *open-source* et standards de façon à permettre un déploiement très rapide du site : serveur privé virtuel localisé en France, solution logicielle *open-source* et auto-hébergée pour le partage et l'édition de documents, les conférences visio et audio, et système de gestion de contenus *open-source* autohébergé pour l'animation de la communauté participant (forums, annuaire, listes de diffusion etc.).

Toutes les données sont hébergées en France et sauvegardées plusieurs fois par jour. Les outils des « GAFA » sont laissés volontairement de côté. Le système est sécurisé (« *cybersecurity by design* »).

Après s'être authentifiés, les médecins arrivent dans un espace qui leur est dédié et leur permet d'éditer en ligne un tableur qu'ils peuvent ainsi remplir et tenir à jour en fonction de l'évolution de leurs patients.

Ces données sont intégrées dans une base permettant de rechercher et d'établir les corrélations significatives. L'objectif est de voir si les personnes traitées au début des signes guériront rapidement sans besoin de recourir à des soins en hôpital.

Une équipe support est dédiée à l'assistance aux médecins généralistes pour simplifier au maximum le travail de recueil de données tout en donnant accès en temps réel au suivi du projet.

IV. DOCUMENT SCIENTIFIQUE

HYPERTHERMIE et VIRUS. Des POISSONS aux HUMAINS. Inhalations comme traitement d'attaque du coronavirus.

Pierre LEGRAIN & Alain MICHEL

Préambule

Biologiste marin, Alain Michel été confronté lors du développement des élevages aquacoles, à l'émergence de virus chez les poissons, crustacés et autres invertébrés. Il a passé les 20 dernières années à se battre contre eux et a développé ces 10 dernières années une approche de terrain simple qui constitue, en présence du pathogène, à effectuer des chocs de température très près de la température létale mais de très courte durée et répétés jusqu'à l'arrêt des mortalités.

L'efficacité du traitement dépend du *timing* mais le point intéressant chez les poissons qui peuvent survivre à plus de 80% est qu'**ils deviennent résistants à une deuxième rencontre avec ledit pathogène** (voir article reproduit ci-après : [Hyperthermia can boost innate immune system in juvenile fish](#), Global Aquaculture Alliance, Dec. 2018). On constate que les survivants deviennent résistants : effet vaccin. De là à penser à une adaptation de ce protocole pour les virus des mammifères et des humains en se rappelant que la température était utilisée par les premiers pasteuriens (cf. *Peste et Choléra* de Patrick Deville, consacré à Alexandre Yersin). Bien sûr, on rentre là dans le domaine des hypothèses. Un certain nombre de faits peuvent les supporter.

La clé de l'effet de l'hyperthermie n'est pas son action directe sur les pathogènes mais sa capacité à mobiliser toutes les voies métaboliques qui tendent à rétablir une homéostasie perturbée et quoi de mieux que les protéines chaperonnes que sont les « *heat shock proteins* » de chaque cellule (cf. [https://en.wikipedia.org/wiki/Chaperone_\(protein\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Chaperone_(protein))). L'erreur serait de voir l'hyperthermie comme attaquant directement les virus car la température à atteindre pour les détruire est incompatible avec ce que peuvent supporter les cellules. En fait c'est l'effet sur le système immunitaire inné qui est le plus important car ses capacités étant surexprimées par la température, il va mobiliser toutes les voies cellulaires pour régler lui-même le problème.

Aujourd'hui, les interrelations entre toutes ces voies restent largement inconnues. Mais, dans le domaine des poissons et crustacés, l'hyperthermie marche: les explications mises en avant ne sont peut-être pas les bonnes mais les faits sont là. Lutter contre les virus par des chocs thermiques adaptés semble en plus une approche innovante de la vaccination. De là l'idée que les virus des mammifères et donc des humains pourraient probablement être contrés au moment des premiers signes par de simples chocs de température très près de la température maximale que peuvent supporter les cellules pour une courte durée de temps (inférieure à 30 minutes) mais répétés plusieurs jours de suite. Le mécanisme sous-jacent serait le même: la surexpression des *Heat shock proteins*, ces protéines anti-stress conservées par l'évolution depuis les bactéries jusqu'aux humains pour rétablir une homéostasie perturbée.

Hyperthermie chez les poissons pour contrôle des pathogènes

Sérendipité. Observation inattendue : Tout a démarré dans une petite île de la mer de Java par une régulation de température qui a dysfonctionné la nuit dans un bac où des larves de poissons atteints de *Viral Nervous necrosis* avaient complètement cessé de s'alimenter et allaient mourir en masse. Au petit matin, la température avoisinait les 39°C et on a pu constater que les larves s'étaient remises à manger, ce qui n'avait jamais été observé auparavant. La plupart ont survécu. D'où l'idée d'utiliser plus systématiquement une élévation de température pour contrer les pathogènes. Le modèle était le loup tropical ou *barramundi* qui est sujet à des attaques soudaines avec des niveaux de mortalité dépassant les 80% de la part de plusieurs virus et de certaines bactéries intracellulaires.

Travail laborieux, essai-erreur : Il a fallu plusieurs années d'essais-erreurs pour arriver à trouver un protocole par des chocs de température appliqués dans le cadre d'un protocole de chocs très près de la température létale, de courte durée mais répétés quotidiennement jusqu'à ce que la mortalité naissante s'arrête. Et énorme cerise sur le gâteau, les poissons traités en ressortaient **résistants à une deuxième rencontre avec ces pathogènes**. Mieux qu'un vaccin puisque la protection découlait de la présence même du pathogène à chaque traitement: pas de crainte de mutation ou de nouveaux sérotypes. Ces dernières années, cette approche a commencé à diffuser dans un certain nombre de fermes en milieu tropical confrontées au même virus.

Les bases scientifiques sous-jacentes : les « *heat shock proteins* » (HSP) anti-stress chaperonnes et immunomodulatrices. Le modèle de pensée - *un pathogène-une maladie*- est une vision un peu naïve de la réalité. C'est le **pathobiome**, la relation d'un pathogène avec l'environnement et les autres pathogènes, qui est la notion essentielle. D'autres essais ont concerné des couples crevettes/virus avec un blocage de la mortalité naissante mais un effet de protection de courte durée attribué au manque de système adaptatif chez les invertébrés, ce qui a encore renforcé l'idée de **l'action des chocs de température au niveau du système immunitaire inné**. Les « *heat shock proteins* » (HSP), aussi appelées protéines anti-stress et dotée d'une forte activité immunomodulatrice, sont présentes dans chaque cellule des organismes et réagissent à tout stress quelle que soit sa nature. On considère l'agression d'un pathogène comme un stress entraînant le Syndrome General d'Adaptation (SGA) avec ses différentes phases de changements physiologiques et biochimiques:

- la phase d'alerte qui est immédiate, de l'ordre de quelques minutes. Elle concerne le **système immunitaire inné**;
- la phase de réaction positive qui est de rétablir les équilibres modifiés par l'agression pour retrouver l'**homéostasie** dans ces nouvelles conditions,
- la phase d'exhaustion correspondant au dépassement des capacités de réaction et conduisant à la mort de l'ensemble des cellules et de l'organisme.

On voit donc que c'est au niveau de la phase 2 qu'il faut intervenir en potentialisant les réponses naturelles et c'est l'effet des chocs thermiques que de les « booster ». Ces HSP ont été découvertes chez les invertébrés dans un contexte de chocs de température de 42-45°C et elles sont aussi induites chez les mammifères par les températures de fièvre.

Elles ont pour rôle majeur de veiller au bon repliement des protéines et régulent de nombreuses voies métaboliques impliquées dans la mise en œuvre du système immunitaire inné, première ligne de défense des organismes. C'est une relation hôte/pathogène qui nécessite la présence de l'agresseur.

Application au couple mammifère/pathogène et au Covid-19

Partant des organismes poïkilothermes où le delta de température peut largement dépasser 10 degrés, il est tentant de développer l'hypothèse, pour les homéothermes, d'une action analogue avec un delta de température plus étroit de l'ordre de 4-6 degrés. On trouve ici une « explication » aux mécanismes de la fièvre.

En support de cette action potentielle déterminante de la fièvre dans le contrôle des pathogènes, on peut ajouter l'hypothèse émise par un travail scientifique qui voulait répondre à la question de savoir pourquoi les chauves-souris, vecteurs de certains virus pathogènes, étaient porteurs sains. La réponse est que ce sont les seuls mammifères volants et qu'ils doivent développer une énergie considérable pour voler. L'alternance des températures élevées en vol avec les températures plus basses au repos serait l'explication causale. On peut étendre ce raisonnement à la grippe aviaire des canards domestiques qui ne volent pas et sont sensibles au virus véhiculé par les canards volants qui seraient porteurs sains comme les chauves-souris.

Comment interpréter les observations faites sur les infections au Covid-19 ?

Lors d'une première phase, le virus entre dans les cellules de la muqueuse du nez. Ces cellules ont des récepteurs qui leur permettent de détecter l'intrusion perçue comme un stress. Les mécanismes cellulaires anti-stress, en particulier les *heat shock proteins* chaperonnes et immunomodulatrices, sont activées. C'est le système immunitaire inné essentiellement cellulaire qui est aux commandes.

- Soit cette première réaction élimine le virus (grâce aux cellules NK et autres) et il n'y a aucun signe sérologique détectable. Mais l'organisme garde le souvenir de cette attaque, pas par la production d'anticorps mais par un mécanisme de mémoire propre. Ils sont en quelque sorte immunisés mais personne ne le sait. Notons que c'est probablement ce qui se passe chez les Invertébrés et les Poissons.
- Soit le système immunitaire inné a du mal à régler le problème et des signes cliniques apparaissent. Dans cette deuxième phase, dans 90% des cas, le système immunitaire va régler le problème : il développe des anticorps, les patients sont immunisés et on le mesure avec les tests sérologiques classiques. Pendant cette période de nombreux produits moléculaires et débris cellulaires, issus de la mort des cellules infectées, sont déversés dans le sang.
- Les cas critiques s'expliquent par l'accumulation de ces produits dans les capillaires des poumons ou autres tissus.

Dans ce cadre conceptuel, il est donc essentiel de traiter au plus tôt et ne pas attendre 4 jours pour voir comment cela évolue. D'où l'idée de traiter également les individus contacts.

Notons que, si ce schéma global s'applique à l'infection au Covid-19, l'épidémie devrait pouvoir s'arrêter, au moins pour un temps, sans que 70% de la population soit sérologiquement positive, donc immunisée avec la production d'anticorps. L'immunité de groupe peut avoir été acquise par la mise en œuvre -silencieuse c'est à dire chez les patients asymptomatiques- du système immunitaire inné de beaucoup d'individus. Sans que l'on puisse, à ce stade de nos connaissances, prédire combien de temps la mémoire de ce système fonctionne. Sur les poissons, l'acquisition de l'immunité se fait sans aucun signe de mortalité dans un environnement où le virus est présent à bas bruit.

Éléments bibliographiques

Extrait d'une récente revue (Nature Review Immunology, 2015 15: 335-349):

Fever is a cardinal response to infection that has been conserved in warm-blooded and cold-blooded vertebrates for more than 600 million years of evolution. The fever response is executed by integrated physiological and neuronal circuitry and confers a survival benefit during infection. The inflammatory cues delivered by the thermal element of fever stimulate innate and adaptive immune responses and the effect of the interleukin-6 (IL-6), both during fever induction and during the mobilization of lymphocytes to the lymphoid organs are the staging ground for immune defence. There is emerging evidence suggesting that the adrenergic signalling pathways associated with thermogenesis shape immune cell function.

Hyperthermia can boost innate immune system in juvenile fish

A potential, unconventional approach to pathogen control in aquaculture

(3 December 2018, Global Aquaculture Alliance)

<https://www.aquaculturealliance.org/advocate/hyperthermia-boost-innate-immune-system-juvenile-fish/>



Barramundi (Asian sea bass) juveniles under heat shock treatment. On the left, fish in tank with hot water (55 degrees-C) flowing in the center. On the right, after 10 minutes, all the juveniles have concentrated in the center of the tank, attracted to the hot water.

Viral, bacterial and parasitic diseases remain the first constraint to aquaculture sustainability, with the industry's annual losses globally reaching into the billions of dollars. Fighting the pathogens first requires their identification, but once a pathogen is known, finding the right preventive measures or treatments is a long process. There is still a broad gap between the scientific results and the actual needs of the farmers.

The toolbox of preventive measures is mainly based on the biosecurity concept, which is to avoid the introduction of pathogens into the culture systems by exclusion, sterilization, the use of specific pathogen free seed-stock (SPF) and other measures. But the result is often naive fish juveniles that are not adjusted to the external environment.

The aquaculture industry has developed different products to enhance the health of cultured organisms through the use of probiotics and immunostimulants to help them support the pressure of the environment, including their culture systems. Vaccines have been progressively developed against some pathogens, but they are costly and take years before being licensed and available, and if viruses are mutating, they need continued adaptations. Other improvements have resulted from selective breeding programs developed for growth, but most programs are still developing disease resistance.

The various approaches to deal with disease often are confusing to many farmers; although some approaches are helpful to contain opportunistic pathogens, the most harmful ones are often successful in entering their culture systems. And the full biosecurity “kill everything” and the “pathogen-free” approaches can often reach their limits, which is demonstrated by the frequent resurgence of some known diseases in areas normally free of them, as well as the regular emergence of new pathogens.

A recent concept of looking at the pathogens in their whole environment, the pathobiome – representing the pathogenic agent integrated within its biotic environment – could shed new light for pathogen control.

Learning with pathogens in the field

My experience with aquaculture pathogens is linked with my involvement in shrimp farming development in most of the tropical countries for more than 20 years. During this time, I directly confronted the emerging Yellow Head Virus (YHV) in Thailand, the White Spot Virus (WSSV) in Sri Lanka and the Infectious Hypodermal and Hematopoietic Necrosis Virus (IHHNV) in Mexico.

I was also involved for 16 years in an integrated Asian sea bass (barramundi) farm located in an optimal environment, including coral reef water without pollution, excellent and constant water temperature (29 degrees-C), salinity (~33 ppt) and dissolved oxygen at saturation, with significant water exchange and no other farm close by. The broodstock system, under a selective breeding program – together with the hatchery and nursery – were all located in a small island and the grow-out phase was based in large, open sea cages around it.

Yet this is an example of a fish farm located in starting in the best environment possible, but where several pathogens almost immediately affected the fish, killing about 90 percent of the juveniles, batch after batch. We implemented several measures, including complete UV treatment of the culture water, regular facility dry-out, use of immunostimulants and trials with antibiotics, none with a permanent positive effect and always experiencing a significant iridovirus outbreak after transferring the fish from the nursery to the grow-out cages.

We already knew some of the pathogens, but others were emerging. For many years, we fought the Viral Nervous Necrosis (VNN) – also known as viral encephalitis of fish – during the early larval stages, and also an emerging bacteria (causing the “big belly disease” when the fish were between 0.5 and 5 grams and an iridovirus from 5 to 80 grams. The bacterium *Tenacibaculum maritimum* was also present from the early juveniles to the pre-growing cages, and the bacterium *Streptococcus iniae* affected the fish from the nursery to adult size. The fish were also affected by the flatworm *Benedenia*, but only in the grow-out cages.

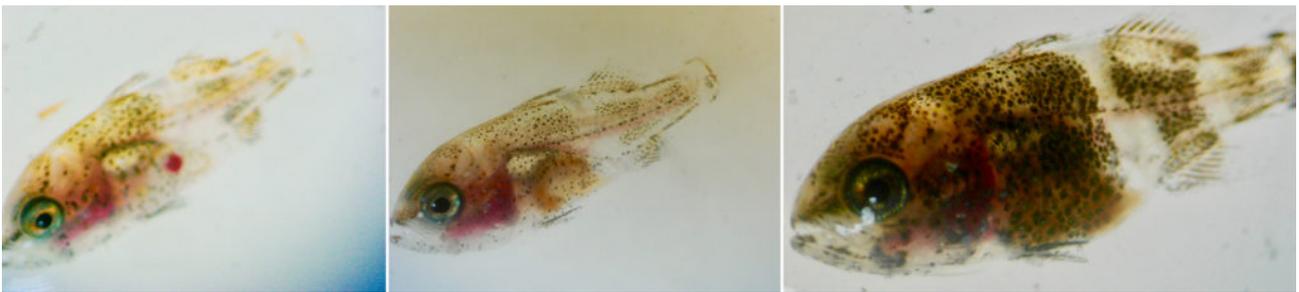
We were able to develop a *Streptococcus* vaccine through strong cooperation with a major commercial fish health company, and we also used different antibiotics and drugs in bath or in the feed, just like everybody else in our situation did. We found out that the only effective, long-term treatment to control *T. maritimum* in the nursery and *Benedenia* sp. in cages was peroxide baths.

INHALATION

But regardless of our efforts, the juvenile production remained erratic, with results worsening over time, and with increasing pathogen pressure as fish biomass was increased in the grow-out cages.

A providential temperature effect

Then in 2007, a chance effect happened: The heating system went wrong in one larval tank and the water temperature increased to more than 35 degrees-C. Surprisingly, the larvae – which were suffering an outbreak of VNN – began to recover.



On the left, a typical larval barramundi affected by VNN, with clinical signs: transparent with retracted chromatophores, overinflated swim bladder, red spleen, empty digestive gut. In the center, VNN larvae recovering after heat shock. Digestive gut full and no red spleen. On the right, larvae recovered and has expanded chromatophores and a full digestive tract.

A systematic exploration of this effect on the “big belly disease” and the iridovirus was undertaken, and after many trials and errors, we adapted protocols to each pathogenic situation. One disease-one pathogen was definitely too simple an approach to deal with our fish health issues, as we were facing a complex system with various pathogens acting at the same time, in synergy in a changing pathobiome that permanently distorted the clinical signs.

Our observations showed that non-lethal thermal shocks were ending the fish mortalities and were initiating an acquired resistance before the next pathogen encounter, in essence a “live vaccination”.

Boosting the innate immune system

The underlying mechanisms are linked with the anti-stress responses of the heat shock proteins (HSP), which have been evolutionarily retained and passed on from bacteria to higher vertebrates because they are the main defense mechanisms of all the organisms to survive among the constant presence of evolving pathogens.

Innate immunity is the first reaction against pathogens, with the recognition of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) through toll receptors and others. These HSPs are induced at the cell level and have intracellular and extracellular expressions.

Intracellular HSP are companions for other proteins stabilizing cells against pathogen injury in reestablishing proper folding and homeostasis. And extra cellular HSPs are intercellular, signaling molecules that regulate the immune response, which induce specific immunity to infectious agents promoting several biological pathways to control the effect of pathogens.

It appears that the non-lethal heat shock may increase the HSPs effects – as well as those of other biological pathways whose interactions are poorly understood – on pathogens. They can provide the hosts the time

needed to react and to counteract their pressure, and they are largely up-regulated when thermal shocks are effected near the lethal temperature, with effects lasting for 24 hours.

From theory to reality: Non-lethal heat shock and the pathobiome

Systematically applying non-lethal heat shock targeting the local community of pathogens can be helpful to many aquafarmers and very cost-effective in comparison to the vaccines, if they are available. And knowing the pathogens is not as important, as the treatment can be effective to control mortality outbreaks early on.

Treated juveniles acquire protection against the local pathogens, and this will be in line with potential mutations or changes in serotypes (groups within a single species of microorganisms, like viruses or bacteria, that share distinctive surface structures). If there are several pathogens acting in synergy, the HSPs can impact all of them, assimilating permanently into the pathobiome.

The non-lethal heat shock has not only an effect on the pathogens and on the hosts but also on all the other organisms present in the culture system, and particularly on all the bacteria from the gut of the organisms, the water or the biofilms. The relations between host and microbiome (all the microbes in a community) are essentials for the health of the organisms, but are complex, and the only way to assess the effects on such a system is the final result: the level of mortality.

At the field level, I advocate the use of this approach to produce fish juveniles of different species like tilapia, barramundi and grouper in the presence of VNN, as well as several iridoviruses and also the Scale Drop Disease (SDD). A recent trial with tilapia juveniles suffering the emerging Tilapia Lake Virus (TiLV) has been positive. And it also appears that when fish are suffering from a virus infection as well as some secondary bacterial effects like fin rot, the heat shock treatment is effective on both.

The objective is to toughen up the fish juveniles before their transfer to grow-out cages, to avoid disease outbreaks following the introduction of naive juveniles into a given pathobiome that is evolving in space and time.

How to do it

The first step is to determine the lethal treatment temperature according to the species and the stage of development of the animals. Water should be pumped directly into the nursery without any treatment (unless some pesticide or heavy metals toxicity is detected), and the juveniles should be immersed in the pathobiome. Water in the tanks should be heated near the fish lethal temperature, which for tropical fish is around 40 degrees-C. A general rule of thumb is about 10 degrees-C above the optimum temperature of the species.

The farmer's knowledge about the clinical signs of disease outbreaks and the dynamic of the observed mortalities are critical to recognize the early signs of an outbreak, because the correct timing of the treatment is essential to maintain the initial mortality at low levels. Depending on the pathogens and the timing of their emergence, different treatment protocols can be applied at a given frequency for a certain period of time, generally for one week. This is a totally different health management strategy than to just kill/sterilize everything first.

Concurrent with fish experiments, we have also carried out other trials with the same approach for pathogen control in invertebrates, like WSSV in penaeid shrimp and with encouraging results; in oysters for the herpes virus; and with sea cucumbers for Skin Ulceration Disease. However, until now, protection for invertebrates is only acquired for a short period of time and does not last long enough to provide the full protection necessary for commercial production.

Perspectives

On fish like Asian sea bass and tilapia, several viruses and bacteria could be controlled by non-lethal heat shock treatment, resulting in more resistant juveniles.

The benefits of the treatment are seen relatively fast, and the results obtained so far could be applied to other pathogens and other fish species. Feedback from people already using these non-lethal heat shocks on a commercial level are encouraging, producing juveniles resistant to local pathogens.

Currently, there is not enough return on experience because very few farms are using this approach, and for a simple reason: you need to introduce the pathogens in your culture systems, which goes against all accepted biosecurity principles.

My objective is to challenge pathologists on the application of a simple temperature manipulation to boost the innate immune system through the upregulation of the HSPs. Much supporting scientific data are available in the scientific literature, and in fact, hyperthermia treatment is increasingly used in human cancer therapy.

Author : ALAIN MICHEL, Aquaculture R&D consultant, Paris, France (alainhenri@aol.com)

Tags : barramundi, heat shock, hyperthermia, microbiome, pathobiome, pathogen control

Voir aussi *Disease control by hyperthermia with non-lethal heat shock (March/April 2020, AQUA Culture Asia Pacific)* : <https://issuu.com/aquacultureasiapacific/docs/> (page 44)