

## Août 2015 : les premiers résultats vaccinaux encourageants contre Ebola

Le mois de juillet 2015 aura été marqué par une série d'annonces importantes dans trois domaines de la recherche vaccinale concernant des maladies souvent présentées, à tort, comme *exotiques*: Ebola, paludisme et dengue. Nous traiterons prochainement des résultats concernant le paludisme et la dengue. Concernant Ebola, deux résultats importants doivent être soulignés. Le premier a été publié dans *The Lancet Infectious Diseases*.<sup>1</sup> Le candidat vaccin testé était le rVSV-ZEBOV. Ce vaccin est constitué à partir du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) modifié pour «arborer» une protéine de l'enveloppe de la souche Zaïre du virus Ebola – protéine tenue pour être capable de déclencher une réponse immunitaire sans risque d'induire la fièvre hémorragique virale. Il a été développé par l'Agence de la santé publique du Canada et sa licence est détenue par les laboratoires américains NewLink Genetics et la multinationale Merck. L'essai clinique a été mené aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). On avait appris, en novembre dernier, que l'OMS avait mis en place un programme pour faci-

ter et accélérer les premiers essais chez l'humain de deux vaccins qui s'étaient préalablement montrés efficaces chez le singe. Pour le rVSV-ZEBOV, 800 doses avaient été offertes à l'organisation onusienne. Les HUG avaient la charge de piloter un des quatre essais prévus. Aux 115 volontaires vaccinés à Genève devaient s'ajouter 40 volontaires en Allemagne (Hambourg), 60 au Gabon (Lambaréné) et 40 au Kenya (Kilifi). Après avoir reçu l'aval des commissions d'éthique du canton de Genève et de l'OMS, les HUG avaient obtenu les autorisations réglementaires pour débiter les vaccinations sur des volontaires sains, âgés de 18 à 65 ans. Il y avait eu, en avril 2015, la publication dans le *New England Journal of Medicine* des résultats préliminaires, basés sur les premières vaccinations effectuées avec des doses élevées de vaccin. «En réduisant fortement la dose injectée aux volontaires, les experts des HUG ont certes observé une diminution des réactions inflammatoires (fièvre, courbatures, etc.), mais sans diminution de la fréquence des inflammations des articulations

ou de la peau, résume-t-on auprès des HUG. Par ailleurs, la quantité d'anticorps produits en réponse au vaccin était également plus faible. Ces résultats confirment le choix d'une dose élevée de rVSV-ZEBOV pour protéger contre Ebola.»

Les nouveaux résultats, publiés dans *The Lancet Infectious Diseases*, confirment le choix de la dose du vaccin rVSV-ZEBOV. En effet, les volontaires qui ont reçu 300 000 particules vaccinales (au lieu de 10 ou 50 millions injectés dans la première phase de l'étude), ont eu moins de réactions inflammatoires telles que fièvre ou courbatures. Par contre, les inflammations articulaires et cutanées observées chez certains sujets sont restées similaires, en intensité et en durée, à celles observées avec les doses élevées. Le vaccin rVSV-ZEBOV a induit des anticorps chez plus de neuf volontaires sur dix, même à la faible dose vaccinale. Cependant, les taux d'anticorps sont restés plus faibles. «Le taux d'anticorps nécessaire à protéger contre le virus Ebola n'est pas encore connu. Tant que ce taux n'est pas connu, il vaut mieux utiliser une dose élevée de vaccin», explique toutefois la Pr Claire-Anne Siegrist, cheffe du Centre de vaccinologie des HUG. L'équipe qui a mené cet essai tient à remercier tous les volontaires qui ont participé à cette étude. «Aujourd'hui le vaccin testé aux HUG a montré son efficacité pour

protéger les personnes vaccinées en Guinée et leurs contacts. Une partie du mérite revient à chacun des volontaires» dit-elle. Comme



prévu, leur suivi se poursuivra pour déterminer la durée de protection. Quant aux recherches en laboratoire, elles s'orientent désormais sur l'analyse détaillée des réponses générées par le rVSV-ZEBOV chez l'être humain – et ce dans le cadre d'un grand projet financé par l'Union européenne et piloté par le Pr Siegrist. La seconde publication (qui a été fortement médiatisée) est celle du *Lancet* daté du 31 juillet.<sup>2</sup> Il s'agit ici d'un travail international

### Iu pour vous

Coordination : Dr Jean Perdrix, PMU (Jean.Perdrix@hospvd.ch)

#### TVP ou EP non provoquées : faut-il chercher le cancer occulte par un CT-scan ?

Chez environ 10% des patients présentant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) aiguë (TVP ou EP) non provoquée, une néoplasie est mise en évidence dans l'année qui suit le diagnostic. De ce fait, la recherche active d'un cancer occulte pourrait permettre d'instaurer un traitement précoce et de modifier le pronostic oncologique. Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'un dépistage clinique ou radiologique dans ce contexte, avec des résultats discordants et, en conséquence, aucune directive claire ne peut être énoncée. Les auteurs de l'étude SOME ont

inclus 854 patients présentant une MTEV aiguë non provoquée, afin de comparer un dépistage dit «simple» (anamnèse, status, laboratoire de base, radiographie du thorax, dosage du PSA, mammographie) et un dépistage similaire complété par un CT-scan abdomino-pelvien (avec un protocole complexe incluant une gastroscopie et une colonoscopie virtuelles ainsi qu'une visualisation spécifique de la vessie et du pancréas). L'issue primaire d'intérêt était le nombre de néoplasies diagnostiquées dans les douze mois après le diagnostic mais «manquées» par

ce *screening* initial. Les résultats de SOME ne montrent pas de différence statistiquement significative pour l'issue primaire (quatre cancers occultes manqués par la stratégie simple et cinq dans le groupe CT-scan), et pas de différence non plus dans le taux de cancers diagnostiqués durant les douze mois suivant le diagnostic (3,2% dans le groupe contrôle versus 4,5% dans le groupe intervention). Les auteurs concluent qu'une stratégie de dépistage par CT-scan abdomino-pelvien n'offre pas d'intérêt supplémentaire à un dépistage simple.

**Commentaire :** Du fait d'une méthodologie excellente, la conclusion des auteurs semble parfaitement adaptée et un dépistage systématique par CT-scan ne doit pas être proposé. Cependant, il

faut relever que la population étudiée était relativement jeune (53 ans en moyenne) et principalement masculine (> 65%), avec un taux de cancers détectés dans l'année plus faible que celui habituellement décrit dans les études observationnelles. On ne peut donc exclure un manque de puissance de l'étude : une sélection de patients plus à risque (particulièrement plus âgés), avec un taux de cancers à une année plus proche de 10%, pourrait aboutir à des résultats positifs. Mais, même si la question posée par ce type d'étude est pertinente, il est important de relever qu'un résultat positif ne permettrait pas de prouver l'utilité d'un dépistage systématique complexe. En effet, seule la démonstration que ce dépistage précoce permettrait de diminuer la mortalité (totale

financé et soutenu par de nombreux acteurs<sup>3</sup> – un travail dirigé par le Dr John-Arne Røttingen (Norwegian Institute of Public

Health, Oslo). Le candidat vaccin testé était là encore le rVSV-ZEBOV.



Baptisé *Ebola*, ça suffit («Ebola this is enough»), l'essai clinique a été mené entre le 1<sup>er</sup> avril et le 20 juillet en Guinée, au moyen d'une vaccination dite «en anneau» ou «en ceinture». A partir d'un groupe de 7651 personnes de plus de 18 ans ayant (dans différents clusters) eu des contacts potentiels avec des patients infectés, 4123 volontaires ont été tirés au

sort et reçu le vaccin immédiatement (les 3528 autres recevant le vaccin vingt-et-un jours plus tard). C'est là une technique qui pourra paraître éthiquement discutable (et qui sera discutée) mais qui était destinée à faire l'économie de la vaccination contre placebo qui, elle, soulevait d'autres difficultés.

Dans le premier groupe, aucun cas d'Ebola n'a été détecté au cours des dix jours ayant suivi l'inoculation. Dans le second groupe, seize cas d'infection ont été recensés. Soit une démonstration de l'efficacité au prix de seize contaminations. Sur l'ensemble des participants, quarante-trois cas d'effets

indésirables «sérieux» ont été notifiés. Des études sont en cours pour mieux les comprendre.

Après cette première phase, l'essai devrait se poursuivre en incluant des adolescents de 13 à 17 ans, voire des enfants de 6 à 12 ans. S'agit-il ici d'un vaccin à «portée de main» comme le dit l'OMS?

Certaines sources onusiennes sont moins enthousiastes: «jusqu'à présent, le vaccin semble être efficace

chez tous les sujets vaccinés mais il faudra disposer de données plus concluantes pour savoir s'il peut conférer une immunité collective à des populations entières». Merck prévient qu'il n'est pas prévu de vacciner à titre préventif de manière généralisée. La firme américaine précise qu'une fois les autorisations obtenues, elle devrait produire et stocker suffisamment de doses de vaccin en prévision des prochaines flambées d'Ebola. Une demande d'autorisation de mise sur le marché devrait être prochainement déposée selon l'OMS qui précise toutefois qu'une telle procédure devrait prendre «plusieurs semaines, voire plusieurs mois, même dans un contexte d'urgence».

Pour le Dr John-Arne Røttingen, responsable de ce travail, il faut être prudent. «Il n'y a pas encore de certitudes sur le fait que ce candidat vaccin puisse devenir un vaccin autorisé pour une utilisation à grande échelle contre les épidémies d'Ebola, dit-il. Des preuves supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin avant de l'utiliser hors du cadre d'un essai clinique.» Pour le Dr Marie-Paule Kieny, sous-directrice générale de l'OMS et co-auteur de l'étude: «Ce travail mené en un temps record marque un tournant dans l'histoire de la recherche et du développement en santé.»

«C'est le cadeau de la Guinée à l'Afrique de l'Ouest et au monde» assure pour sa part le Dr Sakoba Kéita, co-signataire coordinateur national de la riposte à Ebola en Guinée et coauteur de l'étude. La Guinée a été le premier pays touché (officiellement 3786 cas et plus de 2500 morts) par une épidémie qui a débuté fin 2013 et face à laquelle l'OMS a mis plus de six mois avant de réagir, tant à Genève que sur le terrain africain.

Jean-Yves Nau  
jeanyves.nau@gmail.com

- 1 Huttner A, Dayer JA, Siegrist CA, et al, and the VSV-Ebola Consortium. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: A randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; epub ahead of print.
- 2 Henao-Restrepo AM, Longinil M, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 2015; epub ahead of print.
- 3 L'OMS; the Wellcome Trust (UK); Médecins Sans Frontières; the Norwegian Ministry of Foreign Affairs through the Research Council of Norway; and the Canadian Government through the Public Health Agency of Canada, Canadian Institutes of Health Research, International Development Research Centre, and Department of Foreign Affairs, Trade and Development.

ou oncologique) établirait définitivement son intérêt. Dans l'intervalle, on peut raisonnablement proposer de se baser sur les symptômes et signes du patient présentant une MTEV pour détecter un cancer déjà présent au moment du diagnostic, et de proposer les stratégies de dépistage usuelles. Reste à définir lesquelles sont réellement utiles...

**Drs Salimata Sylla  
et Thierry Fumeaux**  
Service de médecine  
Hôpital de Nyon

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2015; epub ahead of print.

**HUG** Hôpitaux  
Universitaires  
Genève

Dans un environnement scientifique et pluridisciplinaire, les Hôpitaux universitaires de Genève offrent des activités intéressantes et variées au service des patients de la communauté régionale.

Nous recherchons un/une :

## CHEF-FE DE CLINIQUE AVEC TITRE DE SPÉCIALITÉ EN PSYCHIATRIE

Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences  
Centre Universitaire Romand de médecine légale – Unité de psychiatrie légale  
(Annonce n° 6979)

Vous trouverez le détail de ce poste, les modalités pratiques ainsi que toutes nos offres d'emploi sur notre site internet [www.hug-ge.ch](http://www.hug-ge.ch).

1007509