

avancée thérapeutique

Ebola : trois essais cliniques expérimentaux sous l'égide de MSF

Face à l'épidémie ouest-africaine d'Ebola, la contre-attaque se met en place. Les dernières informations synthétiques, sur le front médicamenteux, viennent d'être fournies non par les firmes concernées mais par Médecins sans frontières (MSF), une ONG devenue une référence obligée du discours politique – une ONG unanimement saluée pour son action volontariste contre cette épidémie sans précédent. MSF franchit aujourd'hui une nouvelle étape dans son action. Après les soins conventionnels (autant que dangereux) prodigues aux personnes contaminées, cette ONG devient, du fait même de sa place sur le terrain africain, le relais des premières actions coordonnées de thérapeutique expérimentale contre cette fièvre virale hémorragique. Trois de ses centres de traitement Ebola en Afrique de l'Ouest vont ainsi accueillir des essais cliniques. Soit trois études distinctes menées avec trois partenaires différents.

L'Institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm) mènera une étude clinique sur l'antiviral *favipiravir* à Guéckédou, en Guinée. L'Institut de médecine tropicale d'Anvers (IMT) effectuera une étude sur le traitement par «plasma» ou «sang total» convalescents dans le centre Ebola de Donka, à Conakry (Guinée). L'Université d'Oxford conduira quant à elle, au nom du Consortium international des in-

fections respiratoires aiguës sévères et émergentes (ISARIC), une étude clinique sur l'antiviral *brincidofovir* (sur un site qui reste encore à déterminer) financée par le Wellcome Trust. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et les autorités sanitaires des pays affectés devraient aussi participer à cet effort collectif.

«C'est un partenariat international sans précédent qui représente un espoir pour les patients d'avoir accès à un véritable traitement contre cette maladie qui tue aujourd'hui entre 50 et 80% des personnes infectées», explique le Dr Annick Antierens, qui coordonne les partenariats de recherche pour MSF. MSF étant l'un des principaux acteurs

... «C'est un partenariat international sans précédent qui représente un espoir pour les patients d'avoir accès à un véritable traitement» ...

dispensant des soins médicaux aux patients infectés par le virus Ebola en Afrique de l'Ouest, nous prenons part à ces études cliniques accélérées dans le but de donner de meilleures chances de survie aux personnes touchées par l'épidémie actuelle.»

Les protocoles de ces essais sont aujourd'hui en phase finale de développement. Ils ont été conçus avec un objectif simple de «survie à 14 jours», et avec de «larges critères d'inclusion». Ces protocoles visent à «perturber le moins possible les soins aux patients», à «respecter les normes éthiques

et de bonne pratique médicale internationales», et à «faire en sorte que les données scientifiques soient solides et partagées en tant que bien commun». Les principes essentiels et les méthodologies ont été partagés avec les autorités éthiques des pays respectifs, avec l'objectif de commencer les premiers essais cliniques courant décembre 2014. Les premiers résultats pourraient être disponibles en février 2015.

Le *brincidofovir* et le *favipiravir* ont été sélectionnés dans la liste des traitements potentiels contre l'Ebola retenus par l'OMS, après un examen attentif des profils d'innocuité et d'efficacité, de la disponibilité des produits, et de la facilité d'administration aux patients. «Mener des études cliniques sur des médicaments expérimentaux au cœur d'une crise humanitaire est une nouvelle expérience pour nous tous, mais nous sommes déterminés à ne pas décevoir les populations d'Afrique de l'Ouest. C'est un privilège d'être témoin de l'extraordinaire volonté de tous les partenaires dans cette initiative: tous sont sortis de leur zone de confort pour accélérer ces essais, qui sont d'une importance cruciale», a déclaré le Pr Peter Horby, investigator principal de l'essai mené par l'ISARIC.

«Ces trois essais font partie de la première phase dans la recherche du meilleur traitement pour soigner les patients atteints par le virus Ebola, ajoute pour sa part le Pr Denis Malvy, qui conduira la recherche menée par l'Inserm en Guinée. La coordination de ces trois comités scientifiques sera très réactive, afin que tout nouvel élément puisse être rapidement discuté et que les plans de recherche puissent être adaptés. Renforcer les liens entre nos équipes est essentiel, d'autant que si ces essais donnent des résultats

lu pour vous

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

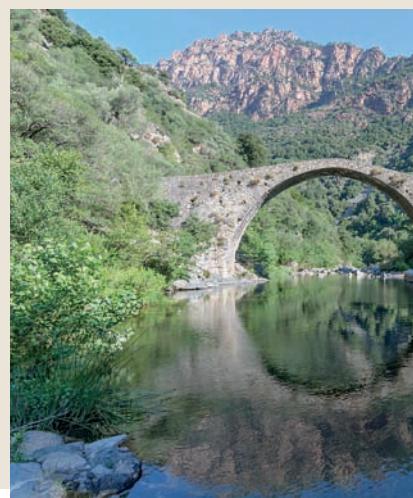
Flux migratoires et maladies infectieuses : il n'y a pas qu'Ebola

Fin septembre, une lettre commentant un article de revue paru dans le *Lancet*, en juin, lançait l'alerte.^{1,2} Moins connue que le paludisme, la schistosomiase (ou bilharziose) est une maladie parasitaire affectant 440 millions de personnes dans le monde: 230 millions ont une infection active, les autres, guéries, vivent avec des séquelles invalidantes (fibrose hépatique induisant une hypertension portale, pour la forme digestive à *Schistosoma mansoni*;

lésions du système urinaire favorisant les carcinomes de la vessie, ou de l'appareil gynécologique induisant une infertilité, pour la forme urinaire à *Schistosoma haematobium* (SH)). A titre de comparaison, si l'on peut dire, l'OMS estime à 347 millions le nombre de diabétiques vivant dans le monde en 2014³ et ONUSIDA à 35 millions celles vivant avec le VIH.⁴ C'est donc peu dire que la schistosomiase, pour laquelle il existe un traitement efficace (prazi-

quantel) dont les effets secondaires sont mineurs, est une maladie négligée, en tout cas par le monde occidental. Elle va cependant se rappeler à notre bon souvenir dans les années à venir puisque, à la faveur d'une augmentation de son incidence en Europe, plusieurs publications sont parues à son propos. Les cas rapportés concernent des migrants en provenance de pays à risque, des voyageurs de retour de zone tropicale ou des militaires démobilisés ayant été déployés dans des zones tropicales endémiques. De façon plus anecdotique, en 2013 et 2014, une schistosomiase à SH a été diagnostiquée chez des familles allemandes et françaises n'ayant

jamais quitté l'Europe, le signe d'appel étant une hématurie macroscopique présentée par





positifs, la phase suivante pourrait voir des interventions combinées.»

L'essai clinique sur le traitement par sang total ou plasma convalescent consistera à administrer du sang ou du plasma contenant des anticorps de survivants aux patients infectés. Cette approche a également été mise en avant par l'OMS. «Le plasma convalescent de patients guéris, qui contient des anticorps contre un agent pathogène, a déjà été utilisé en toute sécurité pour d'autres maladies infectieuses, explique Johan van Griensven, coordinateur de la recherche menée par l'IMT. Nous voulons savoir s'il fonctionne pour l'Ebola, s'il est sûr et s'il serait possible d'élargir son utilisation pour réduire le nombre de décès dans l'épidémie actuelle. Une bonne communication avec les personnes ayant survécu à Ebola, et avec toute la communauté, est cruciale pour le succès de cet essai. Nous espérons que le don de sang par les survivants pour aider les malades permettra de réduire la peur et la stigmatisation auxquelles les personnes guéries font face».

Ajoutons que la priorité de ces trois essais sera officiellement axée sur l'engagement communautaire et le «consentement éclairé des patients ou de leurs représentants». Les risques que comporte l'administration d'un nouveau traitement seront autant que faire se pourra expliqués clairement à chaque patient qui consentira à faire partie de l'essai. «Nous devons garder en mémoire qu'il n'existe pas de garantie que ces thérapies soient des traitements miracles, a souligné le Dr Antierens. Mais nous devons faire tout ce qui est en notre pouvoir pour essayer les produits disponibles aujourd'hui afin d'augmenter les chances de trouver un traitement efficace contre Ebola.»

MSF «exhorté» d'autre part ceux qui déve-

loppent ces médicaments à augmenter leur production, pour s'assurer qu'il n'y ait pas de délai entre la fin des essais et l'introduction des produits dont l'efficacité et l'innocuité auront été prouvées. MSF demande aussi à ce que les fabricants de médicaments élaborent des produits finis abordables et



disponibles dans des quantités suffisantes pour lutter contre l'épidémie à son épicentre, en Afrique de l'Ouest. La distribution des produits devrait être dictée par les besoins des patients, quels que soient le lieu où ils vivent et la capacité des pays à payer. Le *brincidofovir* est produit par la société Chimerix de Durham (Caroline du nord) et le *favipiravir* par Toyama Chemical, firme japonaise, filiale de Fujifilm. Cette molécule est depuis peu commercialisée comme antigrippe sous le nom d'Avigan et officiellement soutenue par le gouvernement japonais. Aucun détail n'a filtré, en France, quant aux accords passés entre la firme japonaise et l'Inserm.

Au-delà de leurs dimensions économiques, ces trois essais coordonnés ne vont pas sans soulever des questions éthiques ayant un

impact direct sur la méthodologie, l'obtention et l'exploitation des résultats. Ces questions ont notamment été discutées lors du congrès TropMed qui vient de se tenir à La Nouvelle Orléans.¹

Parallèlement à ces essais cliniques, l'approche vaccinale progresse. C'est notamment le cas en Suisse à Genève et Lausanne. Les HUG viennent ainsi d'annoncer le lancement d'un essai vaccinal mené contre placebo sous l'égide de l'OMS avec le VSV-ZEBOV développé par la recherche publique du Canada et financé par le Wellcome Trust.² Aux 115 volontaires vaccinés à Genève s'ajouteront 40 volontaires en Allemagne (Hambourg), 60 au Gabon (Lambaréne) et 40 au Kenya (Kilifi). A Genève, les volontaires recevront un dédommagement de CHF 810.–.

La participation est anonyme.

Au CHUV, il s'agit du candidat-vaccin cAd3-EBOZ³ et le dédommagement a été fixé à CHF 800.– pour chacun des 120 volontaires.

Jean-Yves Nau

jeanyves.nau@gmail.com

¹ Sur ce thème, on peut se reporter à l'hebdomadaire *The Economist* daté du 15 novembre 2014 «Treating Ebola. Unchained malady»: www.economist.com/news/science-and-technology/21632461-what-best-way-test-drugs-and-vaccines-ebola-fever-unchained-malady

² Tous les détails sont disponibles à l'adresse: www.hug.ch/centre-de-vaccinologie/vaccin-ebola

³ Voir: www.chuv.ch/chuv_home/actu-xml-list/actueve_detail.htm?id=12998

leurs enfants.⁵ Onze personnes sur les seize composant ces quatre groupes familiaux présentaient soit des œufs de SH dans les urines, soit une sérologie positive.

Leur point commun ? Elles s'étaient toutes baignées dans une rivière corse. L'étude épidémiologique a mis en évidence que cette rivière hébergeait des bulins, le mollusque qui sert d'hôte intermédiaire aux miracidies qui sont libérées dans

l'eau douce par les œufs de SH. Dans le bulin, elles se transforment en furcocercaires, qui vont à leur tour franchir la peau du baigneur imprudent dans lequel ils auront tout loisir de devenir des vers adultes colonisant le système veineux périférical de cet hôte définitif. Particularité : le mâle et la femelle vivent plusieurs années et passent une grande partie de leur temps «in copula», ce qui permet à la femelle de pondre des centaines d'œufs chaque jour. Dans le cas qui nous intéresse, il est donc vraisemblable qu'une personne infectée ait soulagé sa vessie dans cette rivière et qu'à défaut de bulin exotique, les miracidies échappées des œufs de SH se soient

accommodeées de sa version corse, ce qui a permis aux touristes de contracter une maladie «tropicale» sans avoir jamais séjourné sous d'autres latitudes. Ils ont heureusement été soignés promptement et ont guéri sans séquelles, contrairement à la majorité des personnes infectées par la schistosomiasis dans le monde. Gageons cependant que ces familles passeront leurs prochaines vacances... en Bretagne. PS : les coordonnées GPS de la rivière en question figurent en ⁵.

¹ De Laval F, Savini H, Biance-Valero E, Simon F. Human schistosomiasis: An emerging threat for Europe. Lancet 2014;384:1094.

² Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. Lancet 2014;383:2253-64.

³ www.who.int/mediacentre/fact_sheets/fs312/fr/

⁴ www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20140716_FactSheet_fr_0.pdf

⁵ Berry A, Moné H, Iriart X, Mouhahid G, et al. Schistosomiasis Haematobium, Corsica, France. Emerg Infect Dis 2014;20: 1595-7.

Dr Sophie Durieux-Paillard

Service de médecine de premier recours
Hôpitaux universitaires de Genève



Myrabella/Wikimedia Commons/CC-BY-SA-3.0