

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 17 mars 2015

Hôpital cantonal de Genève

Ebola: mondialisation d'un virus

Pr L. Kaiser, Pre C.A.Siegrist

Pr L. Kaiser:

On nous donne beaucoup d'infos...alors je vais trier...de toutes façons si vous voulez savoir des détails sur Ebola, ce n'est pas moi que vous allez lire...il y a des tonnes de références sur le sujet dans le Web....(mais j'ai quand même été trop long...c'est sûr...).

Alors commençons par dire que le virus Ebola est un gros virus, c'est même le plus gros virus infectant l'homme. C'est un virus à ARN . Il est classé dans les filoviridae (comme les virus Marburg et Cueva), son genre Ebolavirus, et son espèce Ebolavirus Zaïre (zebov).

Il infecte les cellules dendritiques du système immunitaire, soit les cellules présentatrices d'antigènes, de la peau et des muqueuses, puis les monocytes et les macrophages, entraînant une tempête (ou un orage c'est selon...) de cytokines qui de fil en aiguille vont paralyser le système immune, et conduite même à l'apoptose de certaines cellules.

Il va y avoir une atteinte du foie, du tube digestif, de la peau et des reins...

Fièvre, fatigue, odynophagie, diarrhées nausées, vomissement, arthralgies, myalgies, rash cutané...Bien qu'Ebola fasse partie des «fièvres hémorragiques» les hémorragies y sont plutôt rares...L'on observe une fuite capillaire, mais l'ARDS (adult resp. distress synd.) est rare aussi...L'on observe par contre des troubles électrolytiques et une acidose, une insuffisance rénale, une élévation des CK, une hépatite aiguë, une thrombopénie, mais rarement une CIVD (coag. intravasc. disséminée).

La transmission se fait directement par les liquides biologiques: sang, urine, vomissements, diarrhées, même sperme (on a vu des individus plusieurs semaine après leur guérison transmettre la maladie par le sperme ...).

Le réservoir animal sont les chauves souris, qui contaminent les singes, que les hommes chassent et se contaminent, à moins qu'il y a parfois des transmissions directes, homme<-> chauve souris, et plus tard lorsque la maladie devient épidémique: homme <-> homme.

La 1^{ère} épidémie est à Marburg en 1967 avec 32 cas et 22% de mortalité.

Depuis 1976, la plus grosse épidémie comprend 425 cas .

Jusqu'en 2014, 2500 cas au total avaient été répertoriés en tout...

En 2012, une épidémie en RDC (Rép. Démoc. Du Congo) faisait état de 77 cas avec 36 décès....

L'épidémie actuelle est d'une toute autre ampleur, avec 23'000 personnes infectées, 10'000 morts et une transmission essentiellement inter-humaine, on rentre dans une nouvelle dimension....

En juillet 2014, il y a eu une autre souche du virus, dite souche Kikwit, légèrement différente de la souche responsable de l'épidémie actuelle...

Il y a parfois des «superspreaders» soit des hyper-infectieux...comme cet enterrement à Kenema, au Sierra Leone, qui a été la cause de 345 cas secondaires...

Il semble que ce soit dû à la virémie qui peut varier d'un facteur 1000 d'une souche à l'autre...

Maintenant en ce qui concerne la réalité sur le terrain...les hôpitaux sont désertés... MSF installe des hôpitaux ou des camps, avec des barbelés et des grillages pour éviter que tout le monde se mélange....Un bidon ville de Monrovia est mis en 40aine...

C'est pas la joie...

Un malade coûte entre 480 \$ et 18929 \$

Le Liberia consacre 35-38 millions de £ à l'épidémie soit 3 fois le budget annuel consacré à la santé...

800 soignants à ce jour ont été infectés dont la moitié sont décédés.

Evidemment pas de labo, ni hématologie, ni chimie dans la plupart de ces pays...

Non seulement la mortalité est de 50% mais chez les survivants on parle de séquelles comme polyarthralgies, myalgies, uvéites/iritis.

Les orphelins dont les parents sont morts d'Ebola sont considérés comme des parias et sont souvent mis de côté, laissés à eux mêmes.

L'épidémie semble être en train de se tasser...mais il est trop tôt pour commencer à se réjouir sérieusement...

On souligne la collaboration avec le service de médecine tropicale (Prof. François Chappuis) et le service de Prévention et Contrôle des infections (Dr Anne Itten).

On nous raconte le patient de Genève, cubain, ayant reçu des anticorps monoclonaux aux soins intensifs (SI), et on nous montre, photos à l'appui, ce que cela a représenté pour les SI de devoir s'occuper d'un tel patient .

On nous montre aussi le labo de virologie où l'on travaille avec un scaphandre complet.

Ainsi que la «cellule Ebola» des HUGs sous la direction de Mr Brennenstuhl.

Un mot sur les projets en cours (Dr O.Hagon, Dr F .Chappuis) avec le développement d'un kit de production de liquide de désinfection des main à mettre sur pied dans les pays touchés.

On nous parle des médecins partis sur place (Dr A. Calmy, Dr Schibler).

On parle aussi de projets de développement et fabrication de nouvelles combinaisons un peu plus «friendly», moins extra terrestres...ainsi que le développement de laboratoire portable...

Prof. C.A.Siegrist:

Le miracle du vaccin on le doit à Cl.A. Siegrist, mais aussi à l'équipe de choc formée de A. Huttner, J.A. Dayer, S. Yerly et A. Finckh et tous les autres...

On rappelle que le 28.8.2014 l'OMS demande aux HUGs de contribuer à évaluer un candidat vaccin rsv-Zebov...soit le virus vivant de la stomatite vésiculaire (rvsv) couplé à l'enveloppe du virus Ebola Zaïre (Zebov).

Ce vaccin s'était montré efficace à 100% après 1 dose chez le singe.

L'OMS crée donc un consortium avec L'Allemagne (Marburg), le Gabon (Lambaréné), le Kenya (Kilifi) et Genève.

On demande de tester 450 volontaires en 2 mois...

Un truc jamais vu en ce qui concerne le timing...

Le 10.9.2014: accord des HUG

Le 13.10 2014: Soumission du protocole à Swissmedic.

Le 10.11.2014: Autorisation de Swissmedic. Pour tester 2 doses 10^7 pfu et 5×10^7 pfu contre le placebo.

Pfu: In virology, a plaque-forming unit (PFU) is a measure of the number of particles capable of forming plaques per unit volume, such as virus particles. (Wiki)

Un appel est effectué pour obtenir des volontaires...Il y en a trop...

Ça commence avec 5 volontaires par semaine, puis 15 volontaires vaccinés par semaine ultérieurement.

Il y a une visite de screening avant, puis contrôle aux jours 1,3,7,14,28,84,168.

On s'attend à fin décembre: premier résultats «sécurité»

Fin janvier: résultats immunologiques

Fin février: 1ers essais

Je ne sais pas si vous vous rendez compte...mais c'est totalement inhabituel que ça aille si vite...

Le 1^{er} groupe c'est 59 sujets, âge moyen 42 ans, un peu plus d'hommes (77%).

Il y a beaucoup d'effets secondaires mais la plupart sont légers ou modérés (94%)

24% cependant ont un effet secondaire de degré 3 soit avec impact sur l'activité quotidienne.

Il s'agit de douleurs au site d'injection, fièvre subjective (63%), objective (22%), myalgies, frissons, mais d'apparition rapide et de durée de 1 jour.

Le vaccin est un vaccin vivant, donc répliatif, on assiste à une virémie post vaccinale déclenchant une réponse immune avec activation de monocytes (c'est la réponse innée).

Après 2-3 jours (si tout va bien) on attends l'arrivée des anticorps...

Malheureusement aux alentours du 11^e jour, c'est là que les volontaires se plaignent de douleurs articulaires (aussi bien ceux qui ont reçu la grosse que la petite dose...). Il s'agit surtout des articulations périphériques des doigts et des orteils...

De quoi s'agit il?

Arthrite virale, maladie à complexes immuns, autoimmunité, autres??

On décide d'arrêter l'essai clinique...

Il s'agit bien d'une synovite, d'une ténosynovite ou d'une bursite...il n'y a pas de syndrome inflammatoire, pas plus de HLA B27 que dans la population normale; une fois un genou a dû être ponctionné et on a retrouvé de l'ARN viral dans le liquide... La cause était donc bien le vaccin...

Certains volontaires ont eu des lésions cutanées, une dermatite maculopapulaire , ou des vésicules sur les doigts et les orteils rappelant le virus rsv.

L'ennui c'était que Genève était seule à avoir ces effets secondaires...rien à Kilifi, Lambaréné, Marburg etc...

Ce qui pourrait se passer c'est qu'après la virémie initiale et la disparition du virus, celui ci se réplique dans les tissus (peau, main pied)...ça ...ça explique les lésions cutanées...

Mais le rsv ne fait pas d'arthralgies, alors qu'Ebola fait des arthralgies...

Autoimmunité: peu probable

Complexes immuns circulants: possible

Arthrite virale (comme dans la rubéole): probable

Il est décidé de reprendre l'étude a des doses 100 fois plus faible soit 3×10^5 pfu 1 mois plus tard...aucune diminution de la fréquence des arthrites ni des atteintes cutanées.

Pour ce qui est de la production des anticorps par contre c'est très efficace...il y a 95-100% de répondeurs après 14 jours, aussi bien avec le dosage fort que le dosage faible de vaccin...

Maintenant reste à montrer si les anticorps obtenus sont protecteurs contre la maladie.

C'est maintenant qu'il faudrait faire une étude sur le terrain..mais ça se complique car l'épidémie semble être en perte de vitesse, donc c'est plus compliqué de valider l'efficacité du vaccin..

Le vaccin étudié au CHUV est non répliatif, un virus atténué donc...comme toujours moins d'effets secondaires mais aussi moins d'efficacité dans la production d'anticorps...

Reste à voir ce qui va se passer avec les volontaires ayant présenté des arthralgies...vont ils avoir une atteinte chronique ou pas...

On ne sera jamais assez admiratif face à ce travail d'équipe de haut en bas, et on soulignera la générosité des volontaires...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch