
Conférence de presse - Jeudi 6 novembre 2014

Les HUG vont tester le vaccin expérimental canadien VSV-ZEBOV contre le virus Ebola

Communiqué de presse.....	2
FAQ relatives au contexte de cet essai clinique, avec citations	5
FAQ relatives au déroulement de l'essai clinique, avec citations	8
FAQ sur le vaccin VSV-ZEBOV, avec citation	12
Infographie	15
Liste des intervenants	16

Pour en savoir plus, www.vsv-ebola.ch

Genève, le 6 novembre 2014

Les HUG vont tester le vaccin expérimental canadien VSV-ZEBOV contre le virus Ebola

Pour enrayer l'épidémie de virus Ebola, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis en place un programme pour faciliter et accélérer les premiers essais chez l'humain de deux vaccins qui se sont montrés efficaces chez le singe. L'un d'eux, le VSV-ZEBOV, a été développé par la recherche publique du Canada, qui en a offert 800 doses à l'OMS. Toutes ces doses ont été remises par l'OMS aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), avec la charge de les stocker et de piloter l'un des quatre essais cliniques prévus. Aux 115 volontaires vaccinés à Genève s'ajouteront 40 volontaires en Allemagne, 60 au Gabon et 40 au Kenya. Après avoir reçu l'aval des commissions d'éthique du canton de Genève et de l'OMS, les HUG viennent d'obtenir l'autorisation de Swissmedic pour débuter les vaccinations sur des volontaires sains, âgés de 18 à 65 ans. Les premières injections devraient avoir lieu à partir du 10 novembre.

Le vaccin VSV-ZEBOV est un vaccin «vivant». Il est constitué à partir d'un virus peu dangereux pour l'humain – le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) – qui a été modifié pour arborer une protéine de l'enveloppe de la souche Zaire du virus Ebola (ZEBOV). Ce sont ces protéines qui devraient déclencher une réponse immunitaire chez les personnes vaccinées, sans aucun risque de déclencher la fièvre Ebola. Ce vaccin testé aux HUG dans le cadre d'un essai clinique de phase I s'annonce très prometteur: en une seule injection, il pourrait potentiellement protéger durablement les personnes vaccinées. L'espoir pour les investigateurs de l'étude pilotée par la Professeure Claire-Anne Siegrist, cheffe du Centre de vaccinologie des HUG, est que tout se passe chez l'humain comme cela s'est passé chez les singes, qui ont tous été protégés par une dose de VSV-ZEBOV.

L'espoir d'une réponse immunitaire durable

Le corps humain se défend contre les microbes en produisant des anticorps et des cellules sanguines de défense spécialisées (lymphocytes): il s'agit de détruire les virus qui circulent et de tuer les cellules du corps qui sont déjà infectées par les virus. Le but d'un vaccin est d'entraîner ces défenses immunitaires à l'avance, afin qu'elles agissent rapidement en cas d'exposition.

Or, cet entraînement est meilleur et plus durable lorsqu'on utilise pour la vaccination un virus modifié «vivant» (comme dans le cas du vaccin contre la rougeole), c'est-à-dire capable d'infecter les cellules et de se reproduire pendant quelques jours avant d'être éliminé par le système immunitaire. Au contraire, un virus qui ne se reproduit pas, déclenche un entraînement moins profond et moins durable du système immunitaire: il faut alors en général des vaccinations de rappel.

Les effets secondaires attendus du vaccin VSV-ZEBOV

Chez l'humain, le virus VSV peut induire des symptômes similaires à la grippe pendant quelques jours, mais les complications sont rares. La version vaccinale du VSV a été atténuée pour provoquer encore moins de symptômes. La sécurité du VSV-ZEBOV commence seulement à être testée chez l'humain, mais elle a déjà été éprouvée sur des macaques, qui ont très bien toléré ce vaccin, même chez ceux qui avaient un système immunitaire affaibli.

Etant donné que le vaccin expérimental contient une forme atténuée de VSV, il ne devrait provoquer qu'un «état grippal» de quelques jours. Comme pour tout médicament, il pourrait entraîner une réaction allergique: les volontaires resteront sous surveillance pendant une heure et demie après la vaccination. D'autres effets secondaires, même s'ils n'ont pas été observés chez les animaux, ne sont pas exclus chez l'humain. Et les effets à long terme ne sont pas connus. Le vaccin VSV-ZEBOV ne contient que l'enveloppe du virus Ebola: tout risque de contracter la maladie Ebola est donc exclu à 100%.

A l'essai dans cinq pays

Cinq pays sont impliqués dans les premiers essais cliniques du vaccin VSV-ZEBOV chez l'humain. Aux USA, les premières injections ont débuté à la mi-octobre (78 volontaires). Les quatre autres essais se feront sous l'égide de l'OMS, qui a confié aux HUG le stockage de toutes les doses de vaccins offertes par le Canada. Une partie de ces doses sera utilisée pour l'essai clinique de Genève avec 115 volontaires, auxquels s'ajouteront 40 volontaires en Allemagne, 60 au Gabon et 40 au Kenya.

Pour leur essai clinique, les HUG recrutent des volontaires adultes en bonne santé, en donnant la priorité aux personnes qui devront se rendre plus tard sur les lieux de l'épidémie, en Afrique de l'Ouest. Ces volontaires seront tirés au sort pour recevoir une des deux doses à l'essai pour le vaccin VSV-ZEBOV. Les volontaires sans risque d'exposition à Ebola recevront – après tirage au sort – l'une des deux doses de vaccin ou un placebo.

L'étude a pour but d'évaluer la sécurité du vaccin et la dose nécessaire pour déclencher la meilleure réaction immunitaire. Il faudra attendre deux mois pour en connaître les premiers résultats. La dose de vaccin sélectionnée sera ensuite utilisée d'une part dans le cadre d'études de sécurité à large échelle, d'autre part pour vacciner le personnel soignant et de première ligne dans les régions affectées par l'épidémie, afin de déterminer si le vaccin VSV-ZEBOV offre véritablement une bonne protection contre le virus Ebola.

Aux HUG, l'essai clinique est dirigé par la Prof. Claire-Anne Siegrist, cheffe du Centre de vaccinologie, épaulée par la Dre Angela Huttner, du service des maladies infectieuses, et par les Drs Julie-Anne Dayer et Alain Matthey, du Centre de recherche clinique. Pour rappel, le Centre de vaccinologie des HUG est un centre collaborateur de l'OMS, et le Centre de recherche clinique des HUG et de la Faculté de médecine fait partie du réseau national des Clinical Trial Units (CTU). Les doses de vaccin seront préparées à la pharmacie des HUG, et les analyses liées au suivi des volontaires seront effectuées au Laboratoire de virologie des HUG, qui est aussi le Centre suisse de référence pour les infections virales émergentes.

Tous ces essais cliniques de phase I menés sous l'égide de l'OMS sont financés par le Wellcome Trust (Grande-Bretagne), une fondation à but non lucratif qui soutient les programmes de santé au niveau mondial.

L'essai clinique en bref

L'essai clinique va comparer deux doses différentes du vaccin entre elles, et avec un placebo, afin de déterminer si elles diffèrent dans leurs réactions indésirables et les réponses immunitaires qu'elles déclenchent.

- Priorité sera donnée aux volontaires qui pourraient éventuellement être déployés dans des pays affectés par le virus Ebola. Ces volontaires recevront l'une ou l'autre dose du vaccin, mais pas le placebo.
- L'essai clinique inclut 9 visites au Centre de recherche clinique des HUG (y compris une visite d'information/dépistage avant le choix définitif d'un volontaire), sur une période de 24 semaines. Les deux premières visites dureront 1h30- 2h, les autres 20-30 minutes chacune.
- Pour les volontaires qui se rendront dans les pays affectés par le virus Ebola, certaines visites pourront avoir lieu à distance. Cependant, rester dans la région de Genève pendant 14 jours après la vaccination est exigé pour permettre une évaluation rapide, si nécessaire.
- Le vaccin VSV-ZEBOV ne contenant que l'enveloppe du virus Ebola, il n'y a aucun risque de contamination par le virus Ebola.
- La compensation financière pour la participation à l'étude est de CHF 810.- (US\$ 840, EUR 670). La participation est anonyme et toutes les données seront utilisées de manière confidentielle.

Plus d'informations : tél. pour les médias (+41 22) 372 60 07, www.vsv-ebola.ch

FAQ relatives au contexte de cet essai clinique avec citations

1. Comment se fait-il que l'OMS ait confié cet essai clinique aux HUG?

D'une part, la proximité facilite les opérations et les contacts: l'OMS a ainsi chargé les HUG de réceptionner et de stocker toutes les doses de vaccin VSV-ZEBOV, données par le gouvernement du Canada, qui serviront à l'ensemble des essais cliniques de phase I. D'autre part, les compétences scientifiques et médicales des HUG en matière d'essais cliniques, de vaccinologie et de virologie sont reconnues internationalement. Les HUG ont ainsi été sélectionnés parmi les quatre centres où seront réalisés les premiers essais du vaccin VSV-ZEBOV chez l'humain.

Dr Marie-Paule Kieny

sous-directrice générale de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation

«L'OMS travaille avec les hôpitaux universitaires de Genève et de Lausanne non seulement en raison de leur proximité, mais aussi parce qu'ils ont une réputation mondiale dans la recherche clinique.»

2. Pourquoi ne pas tester ces vaccins directement dans les pays touchés par l'épidémie?

Les essais cliniques de phase I servent principalement à déterminer la sécurité du vaccin, ainsi que la dose déclenchant une réponse immunitaire. Il s'agit de tests préliminaires pour lesquels il serait délicat de recruter des volontaires directement exposés au virus Ebola. Ceux-ci vivent par ailleurs dans des pays où il ne serait pas facile de collecter les données précises de sécurité vaccinale qui sont récoltées dans ces premiers essais.

Dr Marie-Paule Kieny

sous-directrice générale de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation

«De tels essais cliniques sont impossibles à réaliser dans les pays d'Afrique de l'Ouest touchés par le virus Ebola, parce que leurs systèmes de santé sont actuellement très ébranlés par l'épidémie.»

3. Ces vaccins pourront-ils être distribués gratuitement ou seront-ils vendus?

L'OMS ou le GAVI (Alliance globale pour les vaccins et l'immunisation) pourraient les distribuer gratuitement, sous réserve de l'obtention de financements externes (par exemple du Wellcome Trust, de la Fondation Bill & Melinda Gates, de la Fondation Aga Khan ou de la Banque Mondiale). Il est aussi probable que dans différents pays, l'armée décide d'acquérir une certaine quantité de doses de vaccin pour se prémunir de tout risque bioterroriste.

Dr Marie-Paule Kieny

sous-directrice générale de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation

«Il faudra bien sûr rétribuer financièrement les producteurs de vaccins. Des discussions sont en cours pour un partenariat qui devrait vraisemblablement inclure la GAVI – l'Alliance pour les vaccins et l'immunisation – et des pays donateurs.»

4. Si l'OMS se décide pour une vaccination à large échelle, comment seront définies les priorités?

Le vaccin servira en priorité à protéger le personnel médical en contact avec les malades, et ceux qui s'occupent du nettoyage des lieux infectés et des personnes décédées. Là où l'épidémie est hors de contrôle, il faut envisager une vaccination de toute la population.

Dr Marie-Paule Kieny

sous-directrice générale de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation

"Si les candidats vaccins se montrent efficaces, les priorités dans la vaccination seront décidées par un consensus entre des représentants des trois pays les plus touchés par Ebola, et des experts qui modélisent le développement des épidémies. La priorité ira à ceux qui sont exposés au virus en première ligne: le personnel soignant, et les personnes qui se chargent du nettoyage et de l'enterrement des victimes."

Dr Vasee Moorthy,

expert en vaccin de l'OMS

«Il est difficile de prédire quand des vaccins seront disponibles. Si les expériences cliniques sont concluantes, on nous a dit qu'il sera possible de disposer de quelques milliers de doses de vaccin dans les premiers mois de 2015. Si on multiplie les laboratoires capables d'en produire, on devrait disposer d'une grande quantité de doses dès fin 2015.»

5. Pourquoi ce vaccin n'a-t-il pas été mis plus tôt à disposition de l'OMS?

Entre 1976 (date de sa découverte) et 2013, le virus Ebola a provoqué entre 10 et 100 décès par an. Avant l'épidémie actuelle, Ebola était donc considérée comme une "maladie orpheline" pour laquelle il était difficile de justifier des essais cliniques coûtant plusieurs dizaines ou centaines de millions de dollars. Les spécialistes pensaient d'ailleurs que le virus Ebola allait toujours pouvoir être contrôlé par des mesures de prévention de l'infection. L'ampleur de l'épidémie actuelle a changé la donne.

Dr Marie-Paule Kieny

sous-directrice générale de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation

«Les vaccins ont été mis à la disposition de l'OMS au mois d'août 2014. Merci à Genève d'avoir permis de mettre sur pied très rapidement des essais cliniques afin de les tester pour la première fois chez l'Homme.»

6. Qui finance l'essai clinique qui aura lieu aux HUG?

Les coûts liés aux essais cliniques de phase I réalisés aux HUG (115 volontaires), à Hambourg (40), au Kenya (40) et au Gabon (60), seront pris en charge par le Wellcome Trust (UK), une fondation à but non lucratif qui soutient des programmes de santé au niveau mondial.

7. Qui a financé la production des vaccins qui seront utilisés aux HUG?

C'est le gouvernement canadien. En août 2014, il a annoncé à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qu'il lui confierait 800 doses de son vaccin expérimental, à titre de contribution à la lutte contre l'épidémie.

8. Quels sont les autres vaccins qui ont été pris en compte par l'OMS?

Seulement 2 vaccins sont à un stade suffisamment avancé de leur développement pour pouvoir être testés chez l'humain sans attendre.

L'un est le vaccin *VSV-ZEBOV* testé aux HUG, à Hambourg, au Kenya et au Gabon, ainsi que par l'armée américaine.

L'autre est le vaccin *adénovirus du chimpanzé-chAd3*. Il est testé au CHUV (Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne), au Mali et en Gambie, et aux USA. Les premiers tests chez l'humain ont déjà débuté en septembre aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Pour des informations à jour, consulter le site web du CHUV: <http://www.chuv.ch>

Dr Marie-Paule Kiény

sous-directrice générale de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation

«Il y a actuellement deux candidats vaccins susceptibles de contrer le virus Ebola, l'un basé sur un adénovirus du chimpanzé, et l'autre sur le virus de la stomatite vésiculaire. Nous en sommes à un stade précoce de l'évaluation. Le premier objectif est de regarder s'ils sont sûrs, quels effets secondaires ils provoquent, et quelle réponse immunitaire ils entraînent.»

Dr Vasee Moorthy

expert en vaccin de l'OMS

«Il y a plusieurs vaccins en phase de recherche pré-clinique. Les deux vaccins dont l'OMS soutient les études cliniques offrent des garanties importantes: ils sont produits selon des procédés de laboratoire de qualité, et ils ont été testés avec succès sur les meilleurs modèles animaux – des singes macaques. Tous les singes vaccinés avec ces vaccins ont été protégés contre le virus Ebola.»

9. Les vaccins pourront-ils contribuer à stopper l'épidémie actuelle?

Dr Vasee Moorthy

expert en vaccin de l'OMS

«Dans l'état actuel, il ne faudrait pas que ceux qui luttent contre l'épidémie comptent seulement sur le vaccin. Il faut contrôler l'infection, tracer les contacts des personnes infectées, et appliquer les mesures standards pour contrôler l'épidémie. Nous avons de grands espoirs pour ces vaccins, mais pour l'instant, nous ne savons pas encore s'ils sont efficaces pour protéger les êtres humains. Si tout marche comme espéré, il ne faut pas s'attendre à avoir des doses de vaccin en suffisance avant la fin 2015.»

10. Où et quand démarreront les autres essais cliniques avec le vaccin VSV-ZEBOV ?

Les vaccinations des premiers volontaires par l'armée américaine ont commencé mi-octobre. Au Gabon, au Kenya et en Allemagne, les essais cliniques devraient démarrer en novembre 2014. Les tout premiers résultats seront connus en décembre 2014.

FAQ relatives au déroulement de l'essai clinique avec citations

11. Comment les volontaires sont-ils sélectionnés?

Dr Alain Matthey

médecin au Centre de recherche clinique des HUG et de la Faculté de médecine

«Etant donné l'urgence, nous allons traiter les demandes des volontaires dans l'ordre d'arrivée. Il faudra bien entendu que les volontaires satisfassent aux exigences du protocole: 18 ans minimum, une bonne santé, etc. Priorité sera donnée chaque semaine à ceux qui ont déjà prévu un déplacement dans les régions où sévit actuellement l'épidémie.»

Prof. Bernard Hirschel

président de la Commission cantonale de l'éthique de la recherche (Genève)

«Pour le choix des volontaires, il est important que les premières personnes potentiellement protégées contre le virus Ebola soient celles qui vont partir en Afrique de l'Ouest pour contrer l'épidémie.»

Prof. Claire-Anne Siegrist

cheffe du centre de vaccinologie des Hôpitaux universitaires de Genève

«L'essai clinique de phase I se déroulera sur une centaine de volontaires qui seront vus une dizaine de fois chacun: cela fait un millier de visites médicales! Pour la phase II, à savoir le déploiement et essai du vaccin sur le terrain de l'épidémie, ce sont d'autres équipes scientifiques qui travailleront. Nous leur fournirons bien sûr toutes nos données cliniques.»

12. A quel rythme se feront les vaccinations?

Si assez de volontaires s'annoncent dès le début, 15 volontaires pourront être vaccinés chaque semaine. La période de vaccination s'étalerait donc sur 7 semaines environ.

13. Quand (et comment) connaîtra-t-on l'efficacité du vaccin VSV-ZEBOV ?

Pour savoir vraiment si le vaccin protège contre le virus Ebola, il faudra étudier dans quelle mesure les personnes vaccinées qui sont exposées au virus sur les lieux de l'épidémie résistent à l'infection.

En attendant, cet essai clinique vise à étudier deux choses importantes:

- 1) les effets secondaires provoqués par la vaccination: on ne s'attend pas à ce que le vaccin provoque des effets secondaires graves qui mettraient en danger les personnes vaccinées, mais il est important de savoir combien de vaccinés vont faire de la fièvre ou avoir un état grippal, et pendant combien de temps après la vaccination. Cette information sera très utile pour distinguer ce qui est dû au vaccin – ou non.
- 2) l'importance et la durée de la réponse immunitaire des volontaires: on s'attend à ce qu'ils produisent des anticorps contre le virus Ebola. Et on espère que ces anticorps les protégeront lorsqu'ils seront exposés.

Aujourd'hui, on ne sait pas quelle est la meilleure dose de vaccin VSV-ZEBOV à injecter. Quelle dose est la mieux tolérée? Quelle dose est la plus efficace? Le déterminer est justement l'objectif principal de cet essai clinique.

14. Si les résultats sont concluants, faudra-t-il encore d'autres études cliniques avant de vacciner massivement la population?

Il faudra procéder par étapes. Les essais cliniques de phase I avec le vaccin VSV-ZEBOV vont se dérouler aux HUG, mais également aux Etats-Unis, en Allemagne, au Gabon et au Kenya, sur environ 250 volontaires au total. L'essai mené aux HUG sera donc celui qui impliquera le plus grand nombre de volontaires (115). L'OMS prévoit ensuite des essais cliniques de phase II et III, en partie directement dans les zones touchées par l'épidémie, pour récolter des données de sécurité vaccinale sur des milliers de personnes, et aussi – il faut l'espérer – pour protéger le personnel médical qui est le plus exposé à l'épidémie.

Pour plus d'informations: <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/23-october-2014/fr/>

15. De combien de temps ont été raccourcis les délais par rapport à l'étude d'un vaccin conventionnel?

L'ambition est d'accomplir en quelques mois ce qui normalement prend entre 2 et 4 années, tout en respectant les standards internationaux en matière de qualité et de sécurité.

Prof. Claire-Anne Siegrist

cheffe du centre de vaccinologie des Hôpitaux universitaires de Genève

«Notre protocole de vaccination comporte 250 pages et constitue un dossier solide. En temps normal, il aurait fallu une année pour l'établir. On l'a fait en un mois, avec une dizaine de collaborateurs, en travaillant jour et nuit.»

Prof. Bernard Hirschel

président de la Commission cantonale de l'éthique de la recherche (Genève)

«Dès réception du protocole de recherche par la Commission d'éthique, la loi nous donne 30 jours pour statuer sur un essai clinique de ce type. Etant donné l'urgence de la situation, une séance spéciale a été agendée. La décision n'a pris que 3 jours.»

16. Combien de volontaires recevront un placebo?

Ce nombre va varier en fonction du profil des volontaires: le placebo ne sera pas administré à des personnes qui savent déjà qu'elles vont se rendre dans des régions affectées par l'épidémie.

Prof. Claire-Anne Siegrist

cheffe du centre de vaccinologie des Hôpitaux universitaires de Genève

«Plusieurs collègues très proches se sont portés volontaires pour les essais de vaccination. Il y a un sentiment très fort de pouvoir faire quelque chose pour nos collègues qui sont en première ligne face à l'épidémie, et qui sont confrontés à des situations très difficiles.»

17. Ce vaccin a-t-il déjà été administré à d'autres personnes?

En 2009, une personne travaillant en laboratoire s'est piquée accidentellement avec une seringue contenant le virus Ebola, et a reçu une injection d'une version préliminaire du vaccin VSV-ZEBOV pour contrer une

éventuelle infection. Elle n'a pas développé la maladie Ebola, mais on ignore si c'est grâce au vaccin ou si la dose de virus qu'elle avait reçue était trop faible.

Deux essais cliniques de phase I, sur 39 volontaires chacun, ont débuté en octobre 2014 à l'hôpital militaire Walter Reed Army Institute of Research (USA) et au NIAID-National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA). Les résultats définitifs de ces essais ne sont pas encore connus (c'est aussi le Canada qui a fourni gratuitement les doses de vaccin pour réaliser ce premier essai), mais à ce stade aucun effet secondaire grave n'a été observé.

18. Que sait-on déjà à propos du vaccin VSV-ZEBOV ?

Prof. Jules Desmeules

responsable de l'Unité d'investigation clinique du Centre de recherche clinique des HUG et de la Faculté de médecine

«Le fabricant du vaccin a fourni toutes les informations à sa disposition concernant les données précliniques, sur la toxicologie du vaccin notamment. Aucune toxicité n'a été observée sur les organes des animaux qui ont reçu le vaccin. A priori, les effets secondaires potentiels du vaccin VSV sont mineurs. Au pire, on s'attend à ce que les volontaires aient un peu de fièvre pendant un maximum de 2 jours. Mais je dirais presque que c'est "ce que l'on attend", parce qu'en vaccinant, on cherche à provoquer le système immunitaire: une légère fièvre peut être un bon indicateur. De plus, ce vaccin sera sans adjuvant: le risque de réaction allergique est réduit. Mais de toute façon, le CRC est équipé pour la réanimation et coordonne tous ses essais de phase I avec le Service des soins intensifs des HUG dirigé par le Prof. Jérôme Pugin.»

Prof. Claire-Anne Siegrist

cheffe du centre de vaccinologie des Hôpitaux universitaires de Genève

«Il n'y a aucune raison de se lancer dans un tel essai clinique, sans qu'on soit intimement convaincu que le vaccin puisse s'avérer efficace et sûr.»

Prof. Bernard Hirschel

président de la Commission cantonale de l'éthique de la recherche (Genève) et spécialiste du VIH (sida)

«Les exigences éthiques pour les études cliniques sur les vaccins sont très élevées, parce qu'on vaccine des gens qui se portent bien. Et on ne peut pas accepter qu'une étude mette en danger une personne en bonne santé.»

19. Les HUG sont-ils en contact avec les autres équipes qui testent ce vaccin?

Oui. Les essais du vaccin VSV-ZEBOV sont coordonnés par l'OMS. Et un consortium réunissant les investigateurs principaux des 4 centres cliniques (Genève, Hamburg, Lambaréné, Kilifi) a été créé. Ces investigateurs ont mis en commun leurs protocoles et vont échanger des données et des informations tout au long des études.

Prof. Jules Desmeules

responsable de l'Unité d'investigation clinique du Centre de recherche clinique des HUG et de la Faculté de médecine

«Les résultats des premiers essais cliniques qui se déroule déjà aux USA, sur 78 volontaires, devront être transmis à toutes les équipes réalisant des essais avec ce même vaccin. Il existe une convention internationale (Good Clinical Practice) qui stipule que le promoteur des essais cliniques doit être informé dans les 24h en cas d'effets négatifs graves. Les canaux d'information et les délais pour communiquer sont strictement définis.»

Prof. Claire-Anne Siegrist

cheffe du centre de vaccinologie des Hôpitaux universitaires de Genève

«Beaucoup de personnes impliquées dans ces essais cliniques sont motivées à rassembler assez de données scientifiques pour proposer un vaccin dès le début 2015. Un aspect positif de cette course contre Ebola, c'est la mobilisation de certaines personnes qui n'hésitent pas à faire vraiment plus que ce qu'on leur demande et sont prêtes à partager des informations au lieu de les garder pour elles.»

20. Sera-t-il possible de modifier le protocole de l'essai clinique en cours de route?

Oui. Par exemple, il sera possible d'ajuster les doses de vaccin utilisées, s'il s'avère rapidement qu'une dose est trop faible, ou au contraire si elle provoque trop de réactions indésirables – telle une fièvre élevée. Chaque protocole inclut des règles précises, prévoyant de suspendre l'étude le temps d'analyser ce qui se passe, puis de décider de continuer, de modifier ou d'arrêter.

Prof. Jules Desmeules

responsable de l'Unité d'investigation clinique du Centre de recherche clinique des HUG et de la Faculté de médecine

«Oui, tout à fait. Swissmedic gère plusieurs milliers d'amendements par année sur des protocoles déjà autorisés. Il est normal qu'il existe des mécanismes pour adapter un protocole afin de garantir la sécurité des personnes participant à l'essai clinique.»

21. Les HUG ont-ils déjà réalisé ce type d'essais cliniques?

Prof. Jules Desmeules

responsable de l'Unité d'investigation clinique du Centre de recherche clinique des HUG et de la Faculté de médecine

«Oui, bien sûr. Cet essai sera le troisième essai de phase I que nous réalisons en 2014. En 2013, le CRC a été impliqué dans de plus de 70 essais cliniques (de phases I-II-III). Cet essai clinique sera très bien encadré par des équipes de professionnels et aura lieu dans des conditions optimales, avec toutes les mesures nécessaires pour la sécurité des sujets de recherche.»

FAQ sur le vaccin VSV-ZEBOV avec citation

22. Comment et par qui ce vaccin a-t-il été fabriqué?

Le vaccin VSV-ZEBOV a été développé par des chercheurs canadiens, et fabriqué par IDT Biologika, une entreprise allemande, qui a produit les doses de vaccin sous licence de NewLink Genetics (USA), l'entreprise qui en détient les droits de production et de commercialisation. Sa production a respecté les standards les plus rigoureux en matière de médicaments (GMP).

Voir également l'infographie: « Le vaccin VSV-ZEBOV contre le virus Ebola »

23. Si le vaccin est "vivant", pourquoi n'est-il pas dangereux?

Le vaccin VSV-ZEBOV est constitué à partir d'un virus peu dangereux pour l'humain – le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) – qui a été modifié pour arborer une protéine qui se trouve sur le virus Ebola. Ce sont ces protéines qui devraient déclencher une réponse immunitaire chez les personnes vaccinées, sans aucun risque de déclencher la fièvre Ebola.

Le virus VSV est facilement éliminé par le corps humain et ne provoque, au pire, que des symptômes comparables à ceux d'une grippe pendant 2 à 4 jours. De plus, la souche VSV utilisée a été atténuée pour limiter encore ces symptômes.

Les vaccins "vivants" mais atténués sont généralement plus efficaces que les vaccins basés sur l'injection de protéines virales seules. Ils sont déjà couramment utilisés, par exemple pour la vaccination contre la poliomyélite, les oreillons ou la rougeole. Leur principal avantage est de déclencher une réponse immunitaire plus robuste: ils ne nécessitent généralement pas de vaccination de rappel.

L'utilisation du VSV pour la vaccination présente encore d'autres avantages:

- S'agissant d'un virus à ARN, son matériel génétique ne s'intègre pas dans l'ADN humain.
- Comme le VSV n'infecte généralement pas l'humain, les virus contenus dans ce vaccin ne peuvent pas se recombiner avec des souches humaines du virus.
- Très peu de personnes ont été exposées à ce virus: l'immunité de base de la population humaine contre le VSV est très faible, ce qui devrait rendre la vaccination d'autant plus efficace.

24. Le VSV a-t-il déjà été utilisé pour d'autres vaccins ou d'autres traitements thérapeutiques?

Le VSV a également été utilisé pour développer des vaccins expérimentaux contre le virus HIV (sida). Des essais réalisés sur la souris avec un VSV modifié ont aussi donné d'excellents résultats pour traiter des mélanomes, des cancers du poumon ou du colon, et des tumeurs cérébrales.

25. Ce vaccin est-il protégé par des "droits de propriété intellectuelle" qui empêchent d'autres laboratoires de le produire?

Le gouvernement canadien détient la propriété intellectuelle associée au vaccin VSV-ZEBOV. Toutefois, en 2010, il a accordé une licence sur les droits de production et de commercialisation à la société NewLink Genetics (USA).

26. Quelles sont les chances pour que ce vaccin soit efficace?

Pour qu'un vaccin soit efficace, il faut qu'il stimule le corps à produire des anticorps capables de neutraliser le virus Ebola. Le vaccin VSV-ZEBOV devrait induire une bonne réponse anticorps, car il se multiplie pendant 1-2 jours dans le corps avant d'être éliminé. S'il déclenche chez l'humain une réponse immunitaire contre le virus Ebola aussi bonne que celle observée chez le singe, une seule injection pourrait permettre une protection très élevée et très durable.

Prof. Bernard Hirschel

président de la Commission cantonale de l'éthique de la recherche (Genève)

«Entre le VIH du sida et le virus Ebola, il y a une grande différence. La personne infectée par le VIH développe une réaction immunitaire avec production d'anticorps, mais ne parvient pas à vaincre la maladie. Avec Ebola, la personne qui survit à la maladie devient immunisée contre le virus. Il y a donc un grand espoir que les vaccins soient efficaces.»

27. Est-il possible que le virus Ebola mute – comme le fait celui de la grippe – et que le vaccin devienne inefficace?

Cela ne peut pas être exclu, même si le virus Ebola ne fait pas partie des virus qui mutent tout le temps, comme celui de la grippe ou celui du sida. Il est donc peu probable que le virus Ebola-Zaire (la souche qui provoque l'épidémie actuelle) connaisse une mutation assez importante pour que le vaccin devienne inefficace – mais on ne peut pas exclure cette éventualité. Selon le mode de transmission et le taux de mortalité observés, le virus actuel est très semblable à celui identifié en 1976 au Zaïre (actuellement République Démocratique du Congo).

28. A partir de quand après la vaccination sera-t-on a priori protégé contre Ebola?

Si le vaccin VSV-ZEBOV marche aussi bien chez l'humain que chez le singe, on pourrait s'attendre à un début de protection après 2 semaines, et à une bonne protection après 4 semaines. Mais, à ce jour, on ignore toujours si le vaccin va provoquer la fabrication d'anticorps, et si ces anticorps seront capables de neutraliser l'enveloppe du virus Ebola qui provoque la maladie.

29. Pendant combien de temps sera-t-on protégé par le vaccin?

Si le vaccin VSV-ZEBOV marche aussi bien chez l'humain que chez le singe, on pourrait s'attendre à une protection prolongée. Par analogie avec l'administration d'autres vaccins "vivants", comme ceux de la rougeole ou de la fièvre jaune, il est possible qu'une seule injection – d'une dose adaptée qui reste à déterminer – soit suffisante pour assurer une protection prolongée, voire à vie.

30. Pourra-t-on vacciner des tout jeunes enfants? Et des animaux, notamment ceux qui pourraient potentiellement transmettre le virus à l'humain?

La question des enfants, des femmes enceintes et des personnes âgées est importante, parce qu'ils paient un lourd tribut à la maladie Ebola. Mais les premiers essais de vaccination avec le VSV-ZEBOV se limiteront d'abord aux personnes de 18 à 65 ans. Des études ultérieures devront déterminer si ce vaccin peut aussi être sûr et efficace chez des enfants, des personnes âgées, etc.

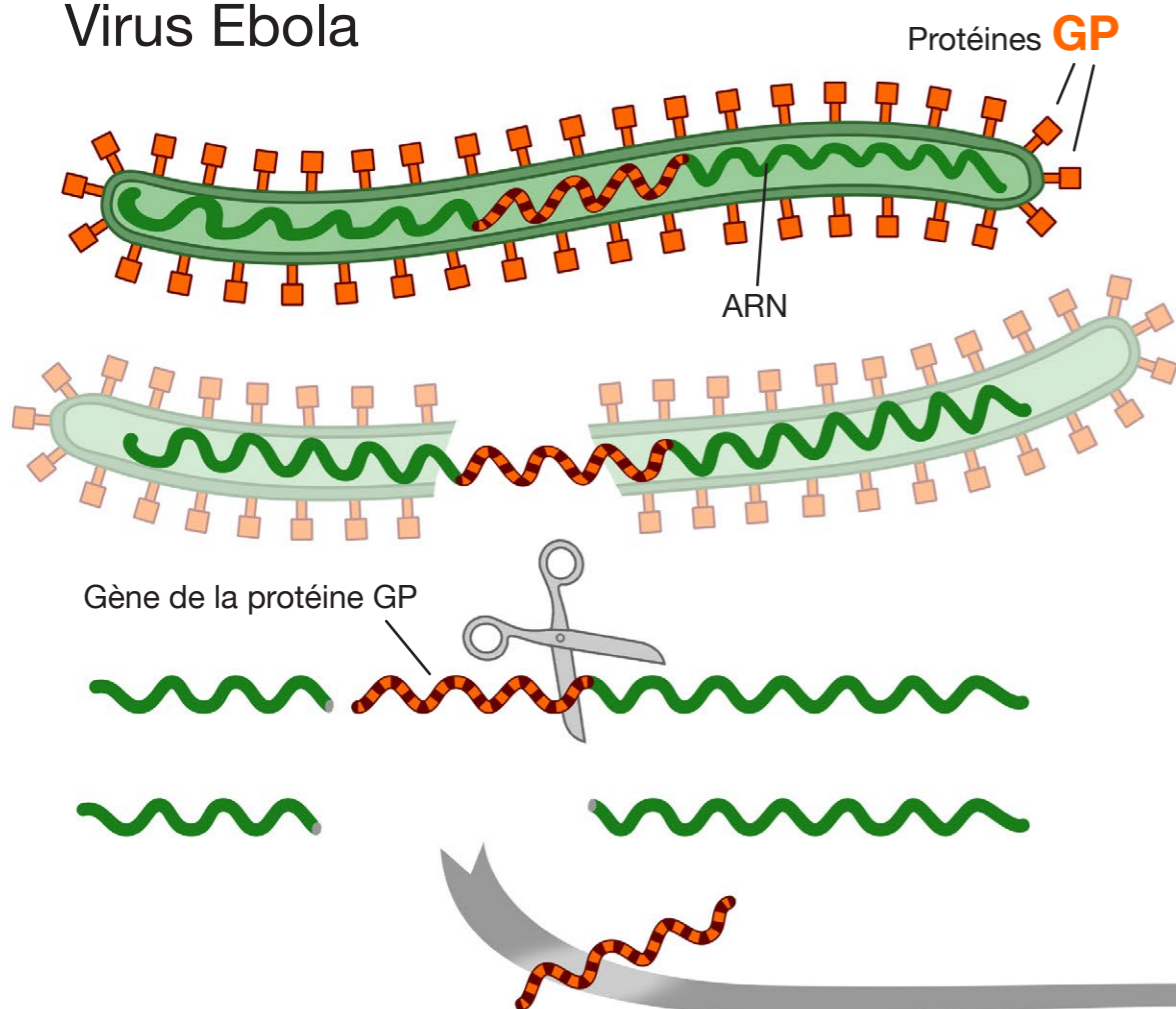
Pour les femmes enceintes, la prudence est la règle lorsqu'il s'agit de vaccins vivants capables de se multiplier, comme c'est le cas du VSV-ZEBOV. L'autre vaccin testé au CHUV, qui ne se multiplie pas, pourrait être un meilleur candidat pour elles.

Impossible par contre d'envisager une vaccination des animaux pour empêcher la transmission à l'homme, parce qu'il est vraisemblable que les chauves-souris soient le réservoir principal du virus.

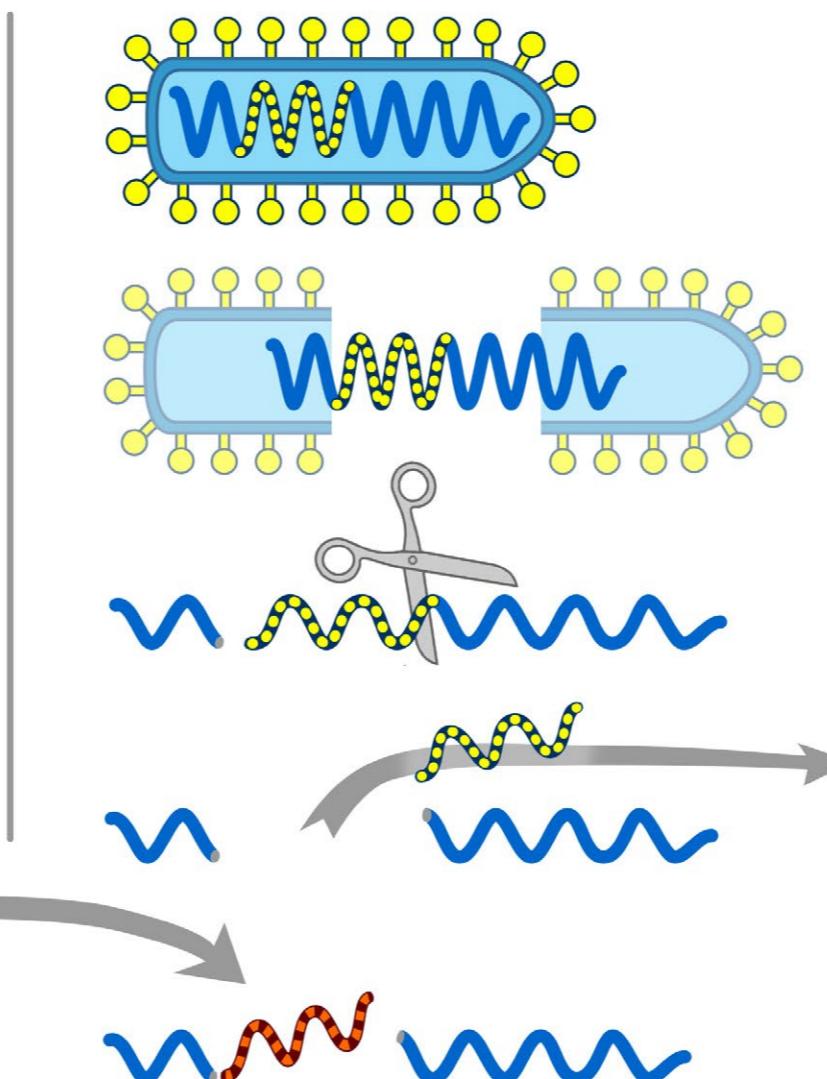
31. Si le vaccin fonctionne bien, y a-t-il un espoir pour que l'on puisse aussi l'utiliser sur des personnes qui ont déjà contracté le virus Ebola?

Les tests préliminaires réalisés sur les singes laissent penser que le vaccin offre une certaine protection s'il est administré dans les minutes ou les heures après la contamination par le virus. Mais ces résultats nécessitent encore confirmation.

Virus Ebola



Virus de la stomatite vésiculaire (VSV)



Le vaccin VSV-Ebola (VSV-ZEBOV) contre le virus Ebola

L'épidémie de fièvre Ebola actuelle est due à la souche virale dénommée «Zaïre». Le virus Ebola attaque les cellules humaines en s'y accrochant grâce à une protéine d'ancrage (GP) qui recouvre sa surface. Il y pénètre ensuite et contraint les cellules à produire de nouveaux virus. La protéine GP est alors fabriquée en grande quantité par les cellules infectées: elle passe dans le sang où elle s'avère toxique pour les parois des vaisseaux sanguins – d'où les hémorragies typiques de la maladie.

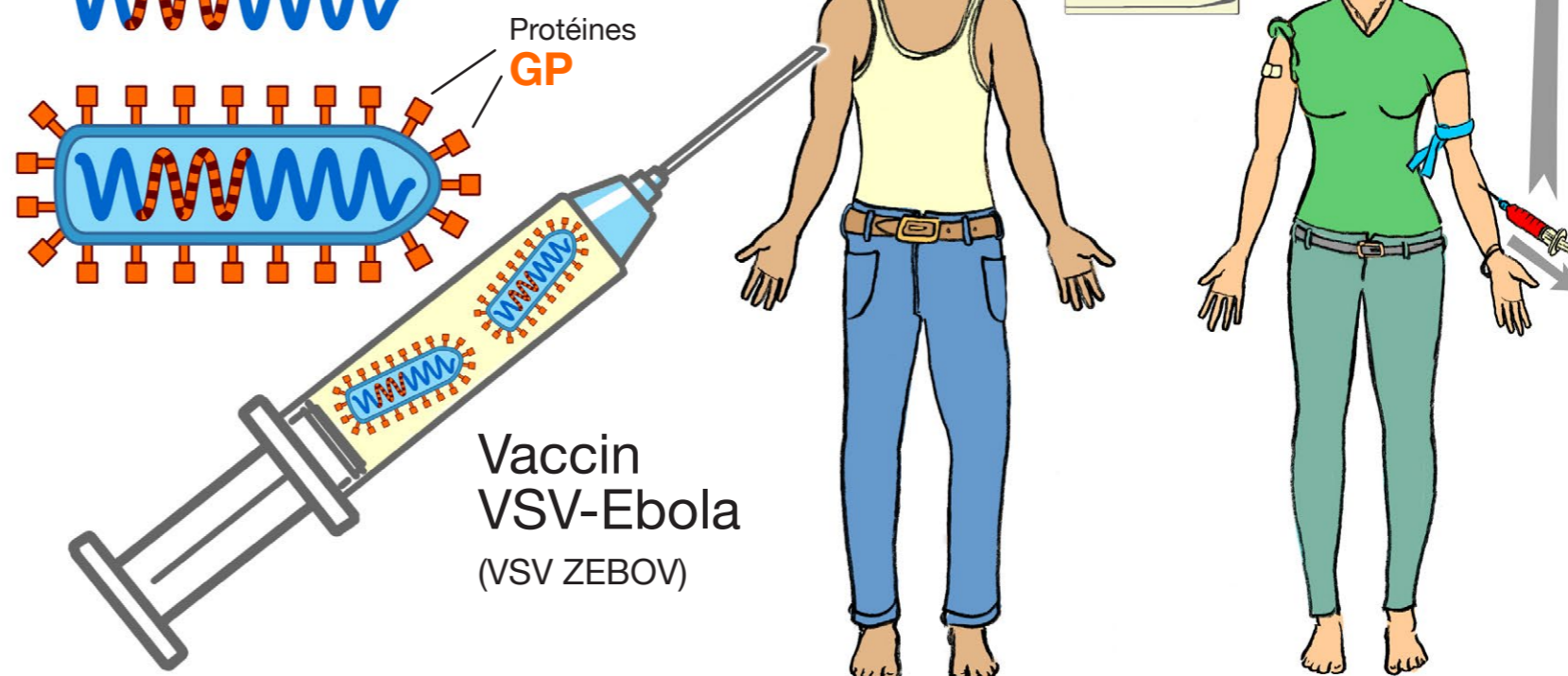
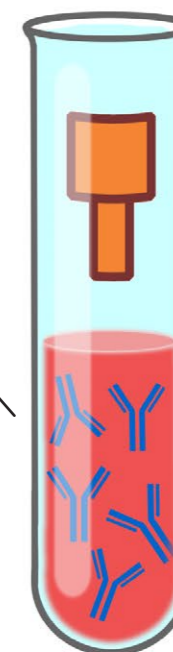
Pour être protégée contre le virus Ebola, une personne doit produire des anticorps capables de neutraliser cette protéine GP. Il faut donc que son corps entre en contact avec des protéines GP, mais sans risque de développer la maladie. C'est justement le rôle du vaccin VSV-Ebola. Son principe consiste à faire porter la protéine GP par un autre virus – le virus de la *stomatite vésiculaire* (VSV) – choisi pour sa capacité à stimuler le système immunitaire d'une personne, mais sans la mettre en danger. Connu pour infecter le bétail, le virus VSV ne provoque chez l'humain, au pire, que des symptômes comparables à ceux d'une grippe.

Pour fabriquer le vaccin, des chercheurs canadiens ont prélevé le gène de la protéine GP sur le virus Ebola, puis ils l'ont transféré dans le virus VSV, en remplacement d'un gène correspondant. Ils ont aussi affaibli le virus VSV, afin de le rendre encore plus sûr pour les humains.

Le vaccin VSV-Ebola contient donc des virus de la stomatite vésiculaire, dont l'enveloppe est remplacée par des protéines GP du virus Ebola (souche Zaïre). Le vaccin ne contient aucune autre molécule du virus Ebola: il n'y a donc pas de risque d'attraper Ebola par la vaccination.

Les expériences menées en laboratoire sur des singes ont montré qu'une seule injection du vaccin VSV-Ebola est suffisante pour leur faire fabriquer de grandes quantités d'anticorps anti-GP, et les protéger ainsi contre une dose normalement mortelle de virus Ebola. Si tout fonctionne comme espéré, les personnes vaccinées produiront, elles aussi, des anticorps anti-GP qui les protégeront en cas d'exposition au virus Ebola.

Anticorps contre les protéines GP du virus Ebola



Vaccin VSV-Ebola (VSV ZEBOV)

Liste des intervenants

Bertrand Levrat

Directeur général, Hôpitaux universitaires de Genève

Professeure Claire-Anne Siegrist

Cheffe du Centre de vaccinologie, Hôpitaux universitaires de Genève

Docteure Lucie Bouchoud

Pharmacienne, Hôpitaux universitaires de Genève

Professeur Bernard Hirschel

Président de la Commission cantonale d'éthique de la recherche

Professeur Laurent Kaiser

Médecin-chef du service des maladies infectieuses & responsable du laboratoire de virologie, Hôpitaux universitaires de Genève

Professeur Jérôme Pugin

Président du Centre de recherche clinique, Hôpitaux universitaires de Genève & Faculté de médecine de l'Université de Genève