

De la maladie à virus Ebola à la fièvre de Lassa

Richard Kojan

ALIMA



Journées Scientifiques 2023

Justification

Fièvre de Lassa :

- Reconnue comme potentielle menace mondiale par l'OMS
- Endémo-épidémique en Afrique de l'Ouest, avec deux épïcêtres :
 - Mano River (Liberia, Sierra Leone, Guinée)
 - Et surtout Nigeria
- Beaucoup de similitudes avec Ebola, et posant des questions voisines :
 - Organisation des soins de base
 - Recherche sur les traitements spécifiques
- Beaucoup moins étudiée qu'Ebola sur le plan clinique alors que plus fréquente...

Justification

<i>Etat des connaissances en 2018 :</i>		
	Ebola	Lassa
Réservoir	Chauves-souris frugivores ?	Rongeurs, dont le rat du Natal
Transmission	Principalement interhumaine	Principalement animal => humain ?
Mortalité	65%	Moins élevée, mais chiffre exact ?
Traitement	Anticorps monoclonaux	Ribavirine ? Standard de soin ?
Séquelles	Etudiées	Peu étudiées en dehors de la surdité
Vaccin	Oui	Non

Justification

Fièvre de Lassa :

- Reconnue comme potentielle menace mondiale par l'OMS
- Endémo-épidémique en Afrique de l'Ouest, avec deux épicentres :
 - Mano River (Liberia, Sierra Leone, Guinée)
 - Et surtout Nigeria
- Beaucoup de similitudes avec Ebola, et posant des questions voisines :
 - Organisation des soins de base
 - Recherche sur les traitements spécifiques
- Beaucoup moins étudiée qu'Ebola sur le plan clinique alors que plus fréquente...



En 2018, la plateforme CORAL décide d'essayer de monter un programme de recherche sur la fièvre de Lassa

Nigeria, flambée épidémique 2018

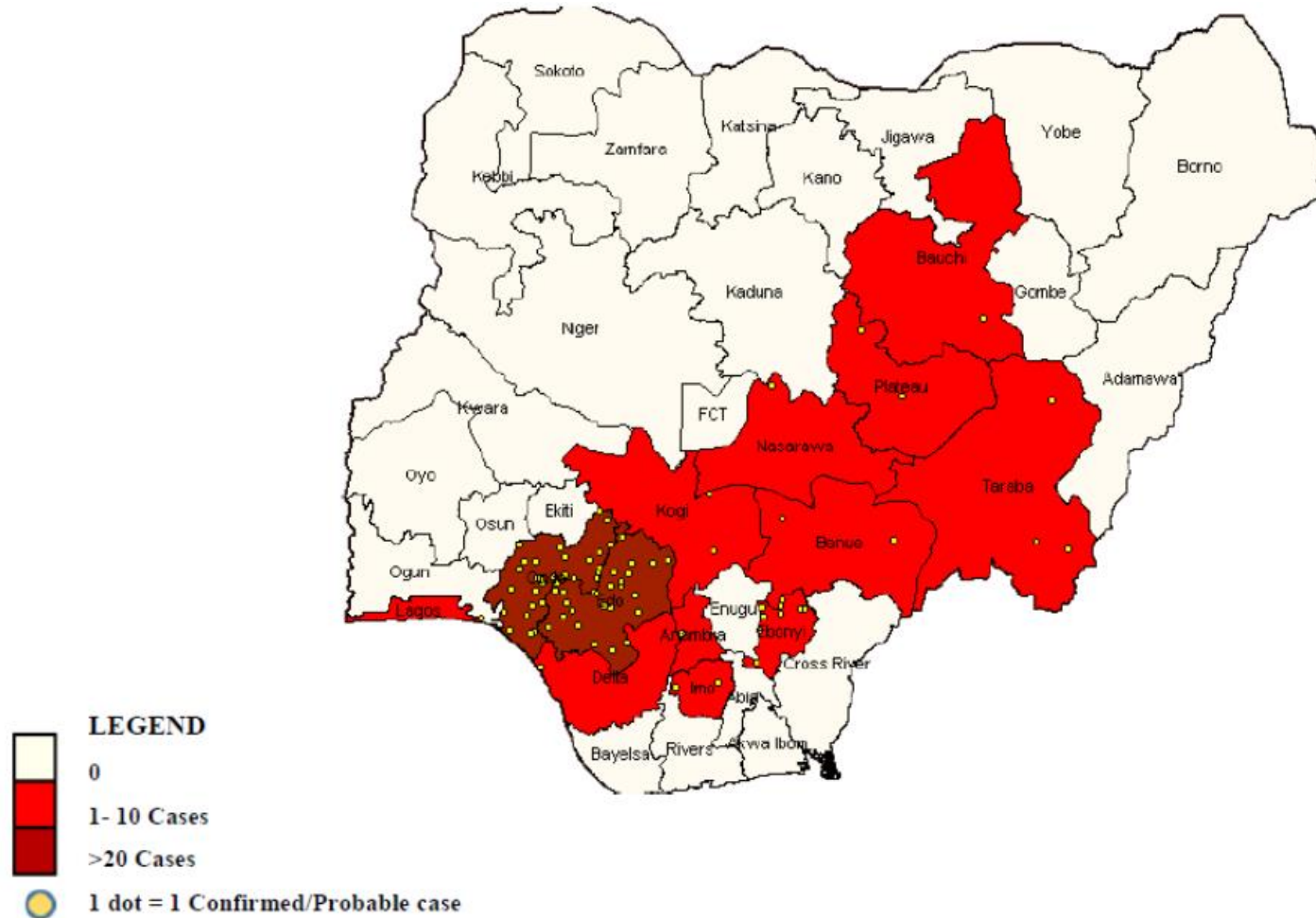


Figure 1. Distribution of Confirmed and Probable Lassa Fever cases in Nigeria as at 28th January, 2018

Nigeria, flambée épidémique 2018

- Déc 2017 : contact avec le NCDC
- Jan 2018 : mission d'évaluation de CORAL à Abakaliki, Irrua et Owo
- Décision de collaborer avec le l'hôpital d'Owo :
 - Nombre élevé de cas confirmés
 - Pas de service d'isolement spécifique
 - Cas suspects gardés aux urgences
 - Peu de mesures d'isolement dans le service des maladies Infectieuses (sans infectiologue)
 - Pas de dialyse possible pour les patients Lassa
 - Pas de laboratoire dédié et donc de diagnostic biologique sur place



Nigeria, flambée épidémique 2018

Collaboration avec l'hôpital d'Owo :

1. Aide médicale d'urgence :

- Service d'isolement
- Mesures de protection dans l'hospital (IPC)
- Procédures : soins de base, ribavirine, ...
- Dialyse pour les patients Lassa
 - Locaux et matériel dédiés
 - Formation



2. Mise en place du programme de recherche clinique LASCOPE

Etude LASCOPE, *fiche technique*

- *Type* : Cohorte
- *Investigateurs coordonateurs* : O. Ayodeji (FMC Owo), D. Malvy (Inserm-UB, CHUB)
- *Objectif principal* : décrire le tableau clinique, les soins reçus, la mortalité et les facteurs qui y sont associés
- *Critères d'inclusion*:
 - Admis à l'hôpital pour un cas de Lassa suspect ou confirmé
 - Consentement signé écrit (par le patient, ou son représentant legal en cas d'incapacitation)Aucun critère d'exclusion (en particulier pas de critère d'âge)
- *Suivi* : 60 jours après l'admission

Etude LASCOPE, *mise en place*

Entre janvier et avril 2018:

- Développement des outils
- Formation du personnel d'Owo à PACCI à Abidjan
- Mise en place d'un laboratoire BSL-3 lab à Owo
- Autorisations éthique et réglementaire NHREC

➤ **1ère inclusion : 5 Avril 2018**



Etude LASCOPE, *avancement*

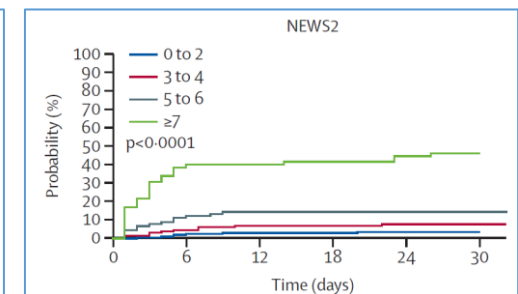
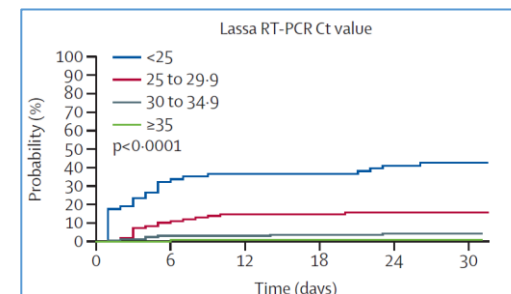
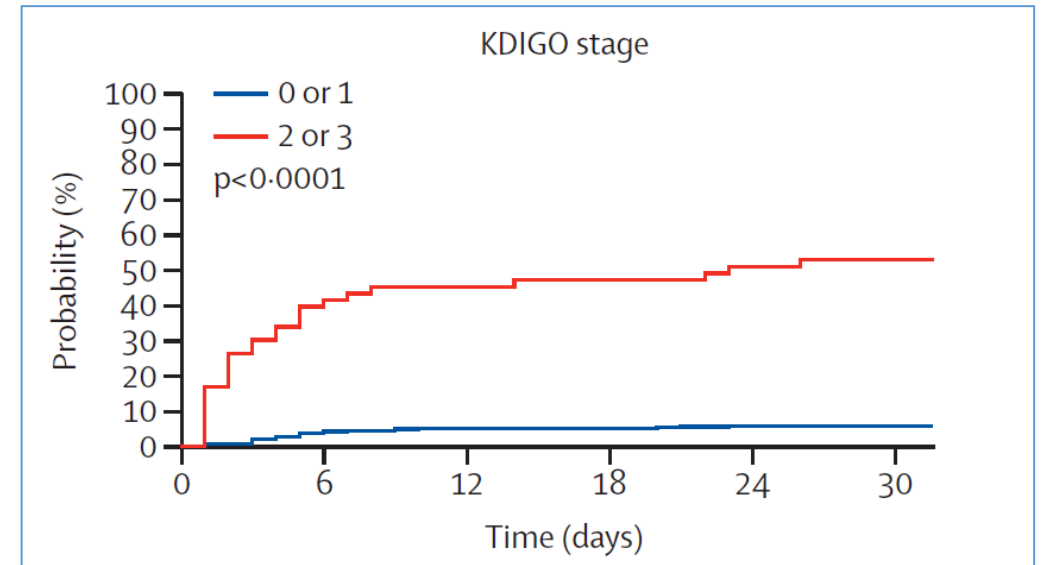
- Nombre d'inclus (confirmés) à ce jour : 903
- Publication article princeps en 2021 :
 - Mortalité 14%
 - Facteurs pronostiques :
 - Atteinte rénale
 - Charge virale
 - Score de gravité simple à utiliser (NEWS2)
- Bénéfices de l'étude
 - Structure et accompagne les soins
 - Bénéfice direct pour les malades
 - Apporte les données pour concevoir les futurs essais thérapeutiques, et pour qu'ils se déroulent dans des conditions optimales

Lancet Global Health 2021

Articles

Lancet Glob Health 2021;
9: e469-78

Lassa fever outcomes and prognostic factors in Nigeria (LASCOPE): a prospective cohort study



Autres études du « programme Lassa »

1. **Un essai randomisé de phase 2 (2020-2022):** « [pharmacokinetics and safety of favipiravir vs. ribavirin for the treatment of Lassa fever](#) » (40 participants, 2 centres au Nigera).

Objectif: mieux connaître la pharmacocinétique de la ribavirine (traitement historique mais controversé de la fièvre de Lassa) et du favipiravir (médicament promoteur mais ayant une pharmacocinétique compliquée)

2. **Une étude de cohorte nichée dans l'étude Lascope (2020-2022):** « [Cardiovascular function in Lassa fever patients](#) » (Etude VALIDATE) » (107 participants, 1 centre au Nigera).

Objectif: mieux connaître la physiopathologie du choc septique dans la fièvre de Lassa, pour en améliorer la prise en charge.

3. **Une plateforme d'essais thérapeutiques (2022-2027):** Etude « [INTEGRATE](#) »

Objectif: plateforme adaptative pour évaluer en phase II/III l'efficacité de nouveaux traitements pour réduire la mortalité des personnes atteintes de fièvre de Lassa.

Financement EDCTP : 8,8 Millions Euros, 5 ans.

Discussion

Lancement réussi d'un axe de recherche sur la fièvre de Lassa, en 5 étapes :

1. Etablissement de partenariat avec les collègues nigériens
2. Formation à la recherche clinique et renforcement des structures
3. Constitution d'un consortium international
4. Mise en place d'un projet « structurant », l'étude LASCOPE, ayant permis de mieux décrire la maladie et de concevoir les futures essais thérapeutiques
5. Dépôt d'un projet européen de plateforme d'essai clinique, permettant de tester de nouveaux traitements et désormais financé pour 5 ans par l'Union Européenne.