



La recherche

Le virus Ebola est connu depuis 1976 mais c'est seulement après le déclenchement de l'épidémie de 2014 que les organismes de recherche ont pu progresser vers les traitements et les vaccins. Cela notamment grâce à des essais cliniques et à des suivis de cohortes.

Ebola : les progrès de la recherche clinique pendant l'épidémie

Eric D'Ortenzio
Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), UMR 1137 IAME (infection, antimicrobiens, modélisation, évolution), Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Bichat-Claude Bernard, service de maladies infectieuses et tropicales

Yazdan Yazdanpanah
Inserm, UMR 1137 IAME, AP-HP, hôpital Bichat-Claude Bernard, service de maladies infectieuses et tropicales, université Paris-Diderot

L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest a été la plus dévastatrice et la plus meurtrière depuis la découverte du virus Ebola en République démocratique du Congo en 1976. Environ 11 000 morts sur 30 000 cas sont survenus en Guinée, Sierra Leone et Libéria depuis la déclaration de l'épidémie en mars 2014. L'absence de thérapeutique préventive ou curative, associée à une morbi-mortalité considérable ont conduit la communauté scientifique internationale à se mobiliser autour de la question des traitements et des vaccins. Avant cette épidémie, seuls quelques patients avaient reçu du sang total de convalescents à titre expérimental en 1995, mais sans efficacité démontrée. En septembre 2014, l'OMS répertoriait l'ensemble des traitements non homologués, disponibles, mais ayant démontré leur efficacité *in vitro* ou sur des modèles animaux. Ainsi, pour la première fois, et quarante ans après la découverte du virus, des thérapies expérimentales ont été administrées chez des patients infectés par le virus Ebola, soit à titre compassionnel soit dans le cadre d'essais cliniques. L'urgence et l'explosion de l'épidémie ont ainsi pro-

voqué un impératif éthique et une opportunité pour évaluer des thérapies expérimentales.

Les traitements curatifs

En France, le consortium REACTing (Research and Action Targeting Emerging Infectious Diseases), coordonné par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), a ainsi rapidement mobilisé des équipes de scientifiques pour le développement et la mise en œuvre de projets de recherche sur Ebola, notamment en Guinée. C'est dans ce cadre par exemple que le Favipiravir a pu être évalué en Guinée. Cet analogue nucléotidique est validé au Japon pour la prise en charge de la grippe et est en cours de validation dans plusieurs pays dans la même indication. Son efficacité contre le virus Ebola n'est à l'heure actuelle établie qu'à partir de modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Ainsi, en décembre 2014, l'étude JIKI, mise en place en Guinée sous l'égide de l'Inserm, avait pour objectif de tester la faisabilité et l'acceptabilité d'un essai réalisé en urgence dans ce contexte épidémique. Il devait également évaluer l'innocuité du Favipiravir et son efficacité sur la baisse de la mortalité et de la charge

virale chez des patients infectés par le virus Ebola. Cet essai pilote de preuve de concept, multicentrique, non randomisé, avec un groupe de comparaison historique s'est déroulé de décembre 2014 à avril 2015 avec un effectif final de 126 patients. Tous les patients inclus ont reçu une dose orale de Favipiravir à la posologie de 6 000 mg à j 0 puis de 2 400 mg/j pour une durée totale de dix jours. Les résultats indiquent que l'efficacité du Favipiravir chez les patients présentant une virémie élevée est peu probable ; qu'elle mérite en revanche d'être évaluée chez les patients avec une virémie plus faible ; et enfin que la tolérance du Favipiravir semble satisfaisante sous réserve d'un essai non randomisé [81]. Si cet essai ne permet pas de conclure quant à l'efficacité du Favipiravir sur la baisse de la mortalité au cours de la maladie à virus Ebola, il a permis de tester la mise en place et la réalisation d'un essai dans un contexte d'urgence sanitaire. À l'avenir, l'utilisation de posologies plus élevées de Favipiravir reste l'une des voies de recherche thérapeutique possibles pour la prise en charge de la maladie.

Un autre traitement expérimental prometteur, le ZMapp, composé de trois anticorps monoclonaux humanisés et produit à partir de protéines de plants de tabac transgéniques, a été évalué. Son efficacité contre le virus Ebola avait été démontrée à partir de modèles *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal. Ce médicament a d'abord été administré à titre compassionnel comme thérapie de sauvetage chez neuf patients (États-Unis, Europe, Afrique). En mars 2015, l'essai PREVAIL II, mis en place aux États-Unis, en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone sous l'égide du National Institute of Health (NIH) aux États-Unis, avec la participation de l'Inserm, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité du ZMapp. Cet essai multicentrique, contrôlé, était randomisé en deux groupes : un groupe dans lequel les patients recevaient un traitement de support standard seul ; un groupe dans lequel les patients recevaient un traitement de support standard en association avec une administration intraveineuse de ZMapp pendant trois jours. L'effectif final était de 72 patients. Les résultats indiquaient une bonne tolérance du ZMapp et une mortalité plus faible dans le groupe ZMapp en comparaison avec le groupe support, mais la différence n'était pas significative en raison du faible effectif. Les auteurs signalent toutefois qu'il y avait 90 % de chance que l'efficacité du ZMapp soit plus élevée que celle du traitement support [84].

Par ailleurs, la prise en charge individuelle des troubles électrolytiques et volumiques a également été jugée essentielle pour la survie des patients. Une étude a montré que les anomalies biologiques étaient fréquentes, en particulier l'hypokaliémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie, la créatinine augmentée, l'écart anionique élevé et l'anémie. Il a été montré qu'en plus de l'âge et de la charge virale élevée, la dysfonction rénale, l'hypocalcémie et le faible taux d'hémoglobine étaient indépendamment associés à un risque accru de décès [89].

L'amélioration des soins chez les jeunes enfants atteints de la maladie à virus Ebola grâce à des analyses biologiques individuelles pour cibler le remplacement des électrolytes et pour le remplissage vasculaire a également été rapportée [65].

Une observation empirique d'une baisse du taux de mortalité a également été rapportée avec l'utilisation systématique d'une association d'antipaludiques (artesunate-amodiaquine) [37], mais un essai clinique est nécessaire pour confirmer ce résultat.

Une autre molécule, le GS-5734, qui a montré une efficacité en contrôlant la réplication virale chez des primates non humains, n'était pas disponible au moment de l'épidémie. Cette molécule a tout de même été administrée à un nouveau-né infecté en périnatal (associé au ZMapp et à une perfusion de *buffy-coat*), en Guinée [27], et à une infirmière, en Écosse, qui avait une résurgence de la maladie sous forme d'une méningo-encéphalite [43], tous deux ayant survécu.

En ce qui concerne le plasma de convalescent, une étude menée en Guinée avec la participation de l'Inserm et l'Établissement de transfusion sanguine n'a pas permis de démontrer une efficacité clinique en termes de réduction de la mortalité [90], mais il semblerait que les donneurs choisis n'avaient pas des taux d'anticorps neutralisants assez élevés et une nouvelle étude semble nécessaire en modifiant les critères d'inclusion des donneurs.

Deux autres traitements, le TKM 130803 [26] et le Brincidofovir [25], ont fait l'objet d'étude pendant l'épidémie dans le cadre d'essais cliniques, mais il n'a pas été démontré d'efficacité sur la réduction de la mortalité faute de puissance statistique avec un très faible nombre de patients inclus.

Les candidats-vaccins

Devant l'ampleur de l'épidémie à maladie à virus Ebola et dans l'urgence de définir une nouvelle stratégie de recherche clinique sur les vaccins, l'OMS avait donné la priorité à la poursuite de la recherche clinique sur deux principaux candidats-vaccins dirigés contre le virus Ebola : rVSV-ZEBOV et ChAd3-ZEBOV.

Le vaccin rVSV-ZEBOV, ou recombinant vesicular stomatitis virus-Zaire ebolavirus, développé par l'Agence de santé publique du Canada (The Canadian National Microbiology Laboratory) et produit par le laboratoire pharmaceutique Merck (États-Unis), est un vaccin recombinant issu du virus de la stomatite vésiculaire (VSV). L'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV contre le virus Ebola avait été démontrée *in vivo* chez l'animal avec un intérêt comme traitement de postexposition au virus Ebola. En 2015, un essai de phase III randomisé, à double insu, contre placebo, évaluant l'efficacité clinique du vaccin rVSV-ZEBOV a été conduit en Guinée. Parmi les 5 837 sujets ayant reçu le vaccin, l'efficacité clinique a été calculée à 100 % (95 % CI 68.9 – 100.0, $p = 0.0045$) [40]. La tolérance de ce vaccin n'est pas encore complètement déterminée chez l'adulte, notamment sur la

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

survenue d'arthrite réactionnelle, et n'est pas connue chez l'enfant. Il reste également à déterminer la durée de la réponse immunitaire ainsi que l'efficacité chez les enfants, chez les femmes enceintes et dans certains groupes de population comme les immunodéprimés (VIH...).

Un autre vaccin, le ChAd3-ZEBOV, ou chimpanzee adenovirus type 3-Zaire ebolavirus, développé par le laboratoire pharmaceutique GSK (Royaume-Uni) en collaboration avec le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), est un vaccin recombinant issu d'un adénovirus de chimpanzé (ChAd3) et est en cours d'évaluation. En janvier 2015, l'essai PREVAIL au Libéria, essai de phase II, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité des deux vaccins précédemment cités, le rVSV-ZEBOV et le ChAd3-ZEBOV. Il s'agit d'un essai à double insu contre placebo à trois groupes : un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de ChAd3-ZEBOV ; un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de rVSV-ZEBOV ; un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de placebo. Les résultats de cet essai sont en cours de publication, mais les premiers résultats montrent une bonne tolérance et une bonne réponse immunitaire des deux vaccins [12].

Une autre stratégie de vaccination, proposée par le laboratoire pharmaceutique Janssen (États-Unis), filiale de l'entreprise pharmaceutique Johnson & Johnson (États-Unis), associe un premier vaccin monovalent Ad26-ZEBOV, suivi d'un deuxième vaccin multivalent MVA-BN-Filo1 (Bavarian Nordic, Danemark). Ce schéma est actuellement à l'étude dans une dizaine d'essais de phase I/II chez des sujets volontaires sains aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France et en Afrique. Les résultats d'un essai de phase I réalisé au Royaume-Uni ont montré que 100 % des volontaires sains vaccinés selon ce schéma thérapeutique ont développé des anticorps spécifiques de l'antigène EBOV [56].

L'Inserm, le NIH et la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) vont également lancer en 2017 un nouvel essai clinique vaccinal contre Ebola,

sous l'égide du consortium international PREVAC (Partnership for Research on Ebola Vaccination) en collaboration avec l'ONG Alima, les ministères de la santé de la Guinée, du Libéria et de la Sierra Leone, et les sociétés pharmaceutiques Merck, Johnson & Johnson et Bavarian Nordic. L'étude PREVAC est un essai clinique de phase 2 randomisée qui comparera trois stratégies expérimentales de vaccination à la prise d'un placebo pour déterminer si ces stratégies sont sûres et capables de déclencher une réaction immunitaire pouvant protéger les adultes et les enfants contre la maladie à virus Ebola.

Conclusion

La récente épidémie de maladie à virus Ebola a considérablement accéléré la recherche biomédicale. Il a été possible de mettre en œuvre des essais cliniques d'envergure en situation d'urgence grâce à une collaboration entre les ministères de la santé des pays concernés, des instituts de recherche internationaux, des laboratoires pharmaceutiques et des organisations non gouvernementales. Les comités d'éthique des pays touchés par Ebola ont également fait preuve d'une adaptation remarquable face à l'urgence de la situation pour rendre des avis dans des délais largement raccourcis. Ainsi, de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives ont pu être testées et utilisées pour lutter contre l'épidémie. Il semblerait que le Favipiravir et le ZMapp soient à ce jour des traitements curatifs prometteurs sous réserve d'études complémentaires, mais d'autres molécules comme le GS-5734 méritent aussi d'être évaluées. En ce qui concerne les vaccins, seul le rVSV-ZEBOV a pu être évalué en période épidémique et les résultats en termes d'efficacité clinique en postexposition chez l'adulte sont prometteurs. Son efficacité dans certaines populations (enfants, femmes enceintes, immunodéprimés...) et la durée de la réponse immunitaire ne sont pas encore connues, et sa tolérance pas complètement décryptée. La recherche doit se poursuivre pendant cette période interépidémique pour anticiper au mieux une nouvelle épidémie. 📌