



# Les chercheurs vent debout



© CARL DE SOUZA/AFP PHOTO

**Avec 4 033 morts pour 8 399 malades selon l'OMS (10 octobre 2014), l'épidémie d'Ebola qui sévit en Afrique de l'Ouest frappe par son ampleur et jette un éclairage cru sur une maladie trop longtemps négligée. Prises de court, les autorités internationales tentent aujourd'hui de réagir. Dans les laboratoires français aussi, la riposte s'est organisée.**

**Taux de létalité**  
Proportion de cas fatals liés à une maladie ou à une condition particulière

**M**algré un taux de létalité [?] de « seulement » 50 %, plus faible que lors des précédentes épidémies, la flambée d'Ebola, débutée en décembre 2013, est la plus sévère jamais enregistrée depuis la découverte du virus en 1976. D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), faute de moyens de lutte suffisants, ce sont plus de 20 000 malades qui seront

à craindre avant la fin de l'année, soit environ 10 000 morts si le taux de létalité se maintient. « *Il ne s'agit plus d'une simple épidémie, mais d'une crise humanitaire qui s'installe dans la durée* », selon Jean-François Delfraissy, directeur de l'institut thématique multi-organisme Microbiologie et maladies infectieuses (IMMI) de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). Plus de neuf mois après l'identification du virus par les chercheurs français du laboratoire P4 Inserm-Jean-Mérieux de Lyon, le taux de reproduction – soit le nombre de cas secondaires générés par un malade – reste très élevé : entre 1,71 et 2,02 selon les pays. Au Liberia et au Sierra Leone, les personnels de santé continuent d'être infectés, ce qui est « *un très mauvais signe*, selon

**Août 2014, une équipe de Médecins sans frontières découvre un cas d'Ebola chez un enfant à Kailahun (Sierra Leone).**

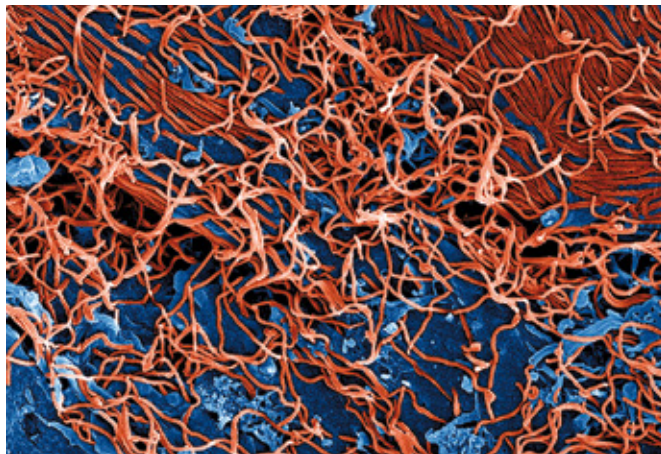


Sylvain Baize (☛) du Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales. *Habituellement, les médecins sont touchés seulement le temps que l'on comprenne qu'il s'agit d'une épidémie d'Ebola.* » Le fait que des soignants ne soient toujours pas protégés est un indicateur de la relative désorganisation de la réponse sanitaire.

Contrairement aux régions plus centrales de la République démocratique du Congo ou du Soudan, l'Afrique de l'Ouest n'avait encore jamais subi Ebola. « *En revanche, c'est une zone qui connaît régulièrement des cas de fièvre de Lassa, une autre fièvre hémorragique qui, elle, est transmise par les rongeurs* », précise Sylvain Baize. Comme « *les symptômes sont similaires, les premiers cas d'Ebola, propagés par les chauves-souris via les grands singes, ont peut-être été confondus avec des cas de Lassa ou de paludisme.* » Si on ajoute le fait que les populations africaines de 2014 sont bien plus mobiles que celles de 1976, ou même celles des années 1990, on obtient un funeste cocktail qui explique en partie la multiplication des foyers observée. Ceci aggravé par l'absence de traitement thérapeutique. La prise en charge des patients se borne, pour le moment, à la réhydratation de soutien par voie orale ou intraveineuse, accompagnée de prise d'antipyrétiques qui luttent contre la fièvre. L'idée est de maintenir le patient en vie au moins huit à dix jours, le temps qu'il fabrique ses propres anticorps et triomphe de la maladie.

### Des traitements identifiés

Conscients de l'ampleur de l'épidémie et du vide thérapeutique, un comité d'experts de l'OMS s'est réuni à Genève début septembre afin de recenser les traitements expérimentaux à l'étude à travers le monde. Parmi les huit identifiés, le favipiravir, ou T-705, est celui qui est



© NIAD-NIHPHANIE

**Virus Ebola, virus à ARN responsable de cette fièvre hémorragique (microscopie électronique à balayage)**

le plus rapidement utilisable sur le terrain. Il est déjà commercialisé au Japon comme antigrippal et présente le triple avantage d'être disponible, administrable par voie orale et doté d'un profil de sécurité et de toxicité connu. Autant de raisons qui ont motivé la mise en place rapide, sous l'impulsion de l'IMMI, de deux essais thérapeutiques par des équipes françaises : une étude sur l'animal sera réalisée au laboratoire P4 de haute

**“ Les premiers cas d'Ebola ont peut-être été confondus avec des cas de Lassa ou de paludisme ,”**

sur quatre séries de 15 singes, pendant 20 semaines, explique-t-il. *Et chaque série nous apportera des données supplémentaires pour les suivantes en termes de dose, de mode d'administration et d'impact du délai entre l'infection et le traitement.* » Ce travail sera réalisé en étroite collaboration avec les équipes du laboratoire P4 allemand de l'institut Bernard-Nocht des maladies tropicales de Hambourg, et du laboratoire P4 anglais de Salisbury.

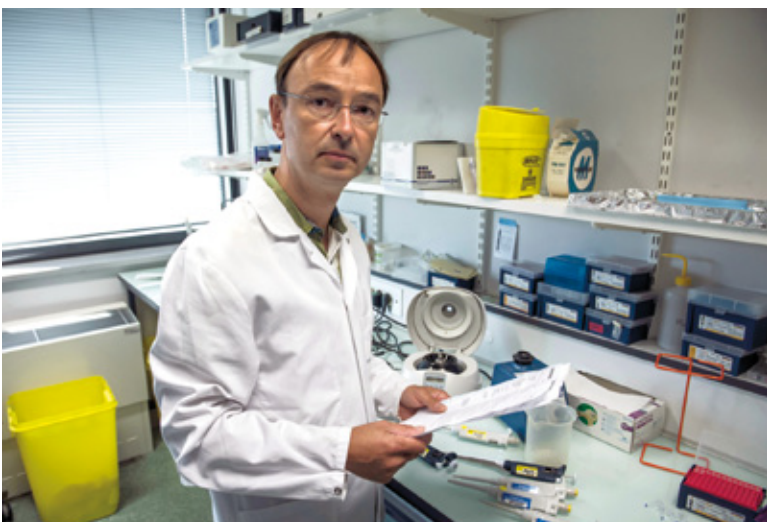
### Trouver la bonne dose

Un essai de phase II (☞), réalisé chez l'homme cette fois-ci, va également débuter en novembre en Guinée, en collaboration avec les autorités sanitaires guinéennes et probablement Médecins sans frontières (MSF). Il sera mené par Xavier Anglaret et Denis Malvy (☛), du centre de recherche Épidémiologie et biostatistique de ►►

**Sylvain Baize, spécialiste des fièvres hémorragiques virales, ici dans son laboratoire lyonnais**

### 🔍 Essai de phase II

Réalisé sur 100 à 300 volontaires malades avec pour objectif de déterminer la dose minimale efficace de produit et d'éventuels effets inattendus



© JEAN-PHILIPPE KSIAZEK/AFP PHOTO

- ☛ **Sylvain Baize** : unité 1111 Inserm/ENS/CNRS – Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie, équipe Biologie des infections virales émergentes (Ciri)/Institut Pasteur
- ☛ **Hervé Raoul** : US3 Inserm, Laboratoire P4 Jean-Mérieux, Virologie, étude des agents pathogènes de classe 4
- ☛ **Xavier Anglaret, Denis Malvy** : unité 897 Inserm – Université de Bordeaux/Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement, équipe VIH, cancer et santé globale dans les pays à ressources limitées

📄 S. Baize, et al. *The New England Journal of Medicine*, 19 septembre 2014  
doi: 10.1056/NEJMoa1404505

📄 WHO Ebola response Team. "Ebola Virus Disease in West Africa – The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections". *The New England Journal of Medicine*, 23 septembre 2014  
doi: 10.1056/NEJMoa1411100

© JOHN MOORE/GETTY IMAGES/AFP PHOTO



**Un laboratoire ouvert par le CDC américain en août, près de Monrovia (Liberia), à proximité de MSF, où l'on teste les prélèvements sanguins des malades présentant des symptômes d'Ebola.**

### Essai randomisé en double aveugle

Essai dans lequel les patients sont aléatoirement répartis entre deux groupes, l'un recevant un traitement et l'autre un placebo. Ni les patients ni ceux qui les soignent ne savent qui est affecté à quel groupe.

### Criblage

Consiste à passer en revue une bibliothèque de molécules pour identifier celles susceptibles d'interagir avec une cible précise.

►► l'Inserm à Bordeaux, et par France Mentré (☞), de l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris. Il tentera de déterminer la dose minimale d'efficacité du favipiravir chez 60 patients recrutés dans trois centres de traitement.

« Il y a eu de nombreuses discussions autour du fait que cet essai ne sera pas randomisé en double aveugle (☞), mais un tel protocole randomisé, qui impliquerait que l'on donne un placebo à la moitié des malades, serait très mal accepté dans le contexte actuel par les populations locales », explique Jean-François Delfraissy. Tous les patients de l'essai recevront donc une dose de favipiravir, mais à des concentrations plus importantes que dans la grippe. Les premiers résultats devraient être connus au 1<sup>er</sup> trimestre 2015. Une étude de sciences humaines et sociales sur l'acceptabilité d'un essai thérapeutique par les populations en période de crise sanitaire y sera associée.

### Des outils de diagnostic rapide

Autre projet important : Vincent Lotteau (☞) mène en ce moment un travail de criblage (☞) de molécules au sein de la start-up Enyo Pharma qu'il a cofondée avec l'appui

d'Inserm Transfert Initiative (☞). « Il s'agit d'identifier des molécules agissant sur les protéines cellulaires impliquées dans la réplication du virus Ebola », détaille-t-il. Les molécules passées en revue sont des médicaments déjà autorisés chez l'homme, et sont testées en première intention au laboratoire P4 Jean-Mérieux pour pouvoir bénéficier, le cas échéant, d'un transfert rapide chez l'humain. Les protéines cellulaires ciblées peuvent être, par exemple, des facteurs de transcription (☞) qui

**“ Le criblage permet d'identifier des molécules agissant sur les protéines cellulaires impliquées dans la réplication du virus „**

entraînent la réplication de l'ARN viral. Ce projet, qui s'inscrit dans une nouvelle approche de la recherche antivirale – l'interactome (☞) –, devrait prendre plusieurs mois avant d'arriver à sélectionner des molécules candidates.

Mais les traitements ne sont pas le seul cheval de bataille, les acteurs de terrain ont aussi besoin d'outils de diagnostic rapide. « Jusqu'à présent, ils étaient assurés par les machines à PCR (☞) des laboratoires P4 », explique Xavier de Lamballerie (☞), qui dirige l'unité Émergence des pathologies virales à l'université Aix-Marseille. Problème : il faut parfois attendre près d'une semaine entre le prélèvement et la confirmation du diagnostic.



**Le laboratoire P4 Jean-Mérieux de Lyon permet de travailler en sécurité maximale. Il est totalement hermétique, constitué de plusieurs sas de décontamination et de portes étanches. Les chercheurs portent des scaphandres sous pression positive, l'air respiré, fourni par des narguilés, est indépendant du laboratoire.**

☞ France Mentré : unité 1137 Inserm/ Université Paris 13-Paris-Nord – Université Paris-Diderot, équipe Biostatistique, investigation, pharmacométrie  
 ☞ Vincent Lotteau : unité 1111 Inserm/ CNRS UMR 5308/ ENS – Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie (Ciri)  
 ☞ Xavier de Lamballerie : UMR 190 IRD/ École des hautes études en santé publique/ Aix-Marseille Université

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM





© CELLOU BINANI / AFP PHOTO

Labé, en Guinée, septembre 2014 : la population assiste à une campagne d'information et les autorités locales procèdent aux mesures d'hygiène indispensables, telles que le lavage des mains.

Son équipe travaille ainsi au développement d'un nouveau protocole de diagnostic standardisé et utilisable dans n'importe quel hôpital africain doté d'un appareil de PCR en temps réel. Pour compliquer encore la tâche, leur méthode devra être à même d'identifier d'autres maladies tropicales, comme la fièvre jaune ou le paludisme, et ainsi aider au diagnostic différentiel. « *La PCR temps réel détecte et quantifie n'importe quel pathogène, qu'il s'agisse*

*de virus, de bactérie ou de champignon* », poursuit-il. Les équipes à pied d'œuvre en Afrique de l'Ouest utilisent déjà des tests de diagnostic rapide fondés sur la PCR, mais suivant des protocoles et utilisant des réactifs ou ciblant des parties du génome viral très hétérogènes. Certains n'ont pas, ou peu, été évalués correctement. « *Nous nous fondons sur des résultats déjà connus, notre protocole sera disponible dans moins de trois mois* », espère

Xavier de Lamballerie, qui mène cette recherche avec le Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales. Tous ces travaux s'inscrivent dans le court ou moyen terme, mais il faut aussi préparer le terrain des futures recherches. C'est pour cela que l'IMMI d'Aviesan est en train de développer un projet de cohorte de rescapés d'Ebola. En étudiant les caractéristiques biologiques, immunologiques ou génétiques de ces patients, les scientifiques seront à même de définir les marqueurs de sévérité (9) et de trouver les clés pour les médicaments de demain, avec l'espoir que l'épidémie actuelle soit une des dernières, si ce n'est la dernière. ■

Damien Coulomb

### Inserm Transfert Initiative

Société rattachée à l'Inserm et à Inserm Transfert, et dédiée au financement d'amorçage de jeunes entreprises innovantes dans le domaine biomédical

### Facteurs de transcription

Protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription des gènes en ARN

### Interactome

Ensemble des interactions entre les différentes molécules biochimiques de l'organisme

### PCR

Pour *polymerase chain reaction*. La réaction en chaîne par polymérase permet de copier en un grand nombre d'exemplaires des séquences d'ADN à partir d'une faible quantité d'acide nucléique présente.

### Marqueur

Substance qui, présente en excès ou en quantité insuffisante, révèle une pathologie particulière.

## La France, colonne vertébrale de la recherche européenne en situation d'urgence

Pour faire face aux futures grandes épidémies, une structure capable de coordonner des projets de recherche transversaux d'urgence est indispensable. En France, il s'agira d'une instance au sein de l'IMMI d'Aviesan, qui s'appuie sur les laboratoires de l'Inserm, de l'IRD, des Instituts Pasteur. « *Cette organisation aura pour objectif de préparer l'urgence en inter-crise : création de modèles de cohortes, des essais thérapeutiques, anticipation des problèmes réglementaires liés aux autorisations de traitements* », précise Bernadette Murgue (10) de l'IMMI. Elle sera dotée de personnel immédiatement mobilisable en cas de crise, ainsi que d'une réserve budgétaire pour mettre en œuvre, instantanément, des programmes de recherche, en attendant de mobiliser des sources institutionnelles comme le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). L'ensemble sera piloté par l'IMMI (Bernadette Murgue et Yazdan Yazdanpanah (11)), avec deux centres de méthodologie et de gestion de crise : un pour les pays du Nord et le second pour les pays du Sud, respectivement dirigés par France Mentre et Arnaud Fontanet de l'Institut Pasteur. Une des missions sera aussi d'organiser la coopération entre pays du Nord et du Sud pour rapprocher les essais thérapeutiques du lieu des épidémies. Une structure regroupant les différents pays vient d'être créée au niveau européen : GLoPID-R (*Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness*). Suite à un appel d'offres remporté par la France, elle sera coordonnée par la fondation Mérieux au nom d'Aviesan.

10 Bernadette Murgue : directrice adjointe de l'Institut de Microbiologie et de maladies infectieuses (Aviesan)  
11 Yazdan Yazdanpanah : unité 1137 Inserm/Université Paris 13-Paris-Nord - Université Paris-Diderot, service des Maladies infectieuses et tropicales