EBOLA

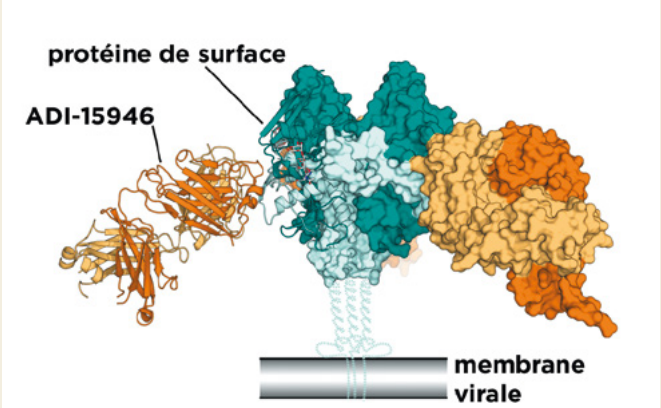
Un talon d'Achille dans les trois souches létales du virus

ÉTATS-UNIS

Pour lutter contre le virus Ebola, l'une des pistes est de développer un anticorps neutralisant qui inhiberait sa réplication chez les malades, quelle que soit la souche. C'est dans cet espoir que l'équipe de Kartik Chandran à l'université de médecine Albert-Einstein de New York s'est penchée sur la structure de l'anticorps ADI-15946 isolé chez un survivant de l'épidémie de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest. Celui-ci parvient à neutraliser les souches Zaïre et Bundibugyo, mais pas la souche Soudan. Pourquoi ?

En caractérisant par cristallographie l'agencement de l'ADI-15946 avec les virus, les chercheurs ont identifié une région virale communément ciblée. En se fixant au niveau de cette poche encastrée d'une protéine de surface du virus, l'ADI-15946 empêche l'infection de la cellule hôte. Pour aller plus loin, les chercheurs ont réussi à le modifier pour lui donner la capacité de bloquer aussi la souche Soudan. Reste à exploiter cette faille virale dans un objectif thérapeutique.

B. R. West *et al. Nat Struct Mol Biol.*, 4 mars 2019 ; doi : 10.1038/s41594-019-0191-4



© Brandyn R. West *et al.* © 2019, Springer Nature

L'anticorps ADI-15946 (à gauche, en jaune) vient se fixer dans une poche encastrée de la sous-unité (bleu foncé) de la glycoprotéine de surface.

LE POINT AVEC

© A. Wiedemann

Aurélie Wiedemann

chercheuse au Vaccine Research Institute et à l'Institut Mondor de recherche biomédicale

En quoi la découverte de cet anticorps chez ce survivant représente un véritable enjeu médical ?

Aurélie Wiedemann : Il faut savoir que les stratégies thérapeutiques actuelles, qui consistent à injecter des anticorps neutralisants, comme le ZMapp, ne sont efficaces que sur la souche virale Zaïre, responsable de l'épidémie de 2013-2016 et de celle qui sévit actuellement en République démocratique du Congo. Les deux autres souches, Bundibugyo et Soudan, à l'origine d'autres épidémies par le passé, sont toujours susceptibles de réémerger. Aujourd'hui, le besoin médical est de générer des anticorps in vitro capables de lutter contre plusieurs souches. Ici, les chercheurs ont réussi une première étape qui pourra répondre à ce besoin : modifier in vitro un anticorps de survivant et montrer son efficacité dans des conditions artificielles.

Peut-on espérer de prochaines applications cliniques ?

A. W. : Deux stratégies sont envisageables : l'injection d'anticorps neutralisants pour traiter les malades et le développement d'un vaccin préventif afin de limiter la propagation du virus pendant l'épidémie. Dans un but curatif, il faudra s'assurer d'être capable de produire l'anticorps in vitro à grande échelle et de l'intégrer dans une combinaison d'anticorps qui agissent en synergie contre le virus. Les chercheurs montrent d'ailleurs que son association avec l'anticorps FVM09 permet d'accroître sa capacité de neutralisation. Ceci serait dû au fait que ce dernier rend plus accessible le site ciblé par l'ADI-15946. Pour développer un vaccin, il sera nécessaire de trouver des antigènes qui permettront, une fois injectés dans l'organisme, de produire naturellement ce type d'anticorps neutralisant. Les chercheurs suggèrent d'ailleurs, entre autres, de développer des antigènes capables de mimer la région qui fait écran au site ciblé par l'ADI-15946.

Au sein du consortium de recherche sur les maladies infectieuses REACTing, vous étudiez également de nouvelles pistes thérapeutiques. Quelles sont-elles ?

A. W. : Notre équipe se focalise sur l'étude des lymphocytes T qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire contre le virus. Un vaccin efficace devrait induire la production d'anticorps mais aussi une réaction spécifique des lymphocytes T. Actuellement, nous étudions cette réponse dans un sous-groupe de participants de l'essai clinique PREVAC/PREVAC-up après vaccination, ainsi que chez des survivants de l'épidémie (cohorte Postebogui en Guinée). L'essai clinique PREVAC en Guinée évalue la tolérance et la réponse immunitaire de deux vaccins préventifs. Dans sa continuité, le projet PREVAC-up va suivre, pendant 5 ans, 2 800 participants de Guinée, du Libéria, de Sierra Leone et du Mali.

Propos recueillis par Julie Paysant

Aurélie Wiedemann : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil – CNRS/EFS/ENS/ENV, Institut Mondor de recherche biomédicale, équipe Physiopathologie et immunothérapies dans l'infection VIH