



Paris, le 21 octobre 2014

## **Ebola : le point sur la recherche en France**

L'épidémie d'Ebola continue de s'étendre, en Afrique de l'Ouest en particulier. Selon le dernier bilan de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), daté du 17 octobre, 9.216 cas d'Ebola ont été recensés et 4.555 personnes en sont décédées.

Dans le contexte actuel de l'épidémie d'Ebola, la nécessité d'une **mobilisation rapide de la recherche française pour y répondre** s'est vite imposée.

A ce titre, la Ministre de la Santé et la Secrétaire d'Etat à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche **ont confié à Aviesan en août 2014, la préparation et l'organisation de la réponse de la recherche française aux émergences infectieuses.**

1

Fort de son expérience passée et reconnue dans la coordination de la recherche lors de l'épidémie H1N1 en 2009 et plus récemment en réponse à l'émergence du virus Chikungunya dans les Caraïbes en 2013, l'Institut de microbiologie et maladie infectieuse d'Aviesan a bénéficié du savoir-faire du réseau REACTing<sup>1</sup> pour monter **le programme de recherche Ebola.**

Ce réseau s'appuie sur les équipes, centres de recherche et plateformes existantes en France et dans les pays du Sud.

Dans leur mise en place, ces projets sont coordonnés principalement par des équipes de l'Inserm, du CEA, de l'Institut Pasteur, de l'IRD, des Universités, sans oublier un partenariat étroit avec des équipes en Guinée, Côte d'Ivoire et Sénégal. Le réseau des sites ANRS ainsi que des chercheurs de l'Afrique de l'Ouest ont aussi été mobilisés.

<sup>1</sup> Cf page 11

## Sommaire

<b>Qu'est-ce que le virus Ebola ?.....</b>	<b>3</b>
<b>Chronologie : La recherche française mobilisée .....</b>	<b>4</b>
<b>Les programmes de recherche coordonnés par Aviesan .....</b>	<b>5</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardisation de tests diagnostiques rapides et différentiels (Ebola, autres diagnostics).....</li> <li>• Mise au point d'un test diagnostique rapide (non différentiel) .....</li> <li>• Mise en place d'un essai clinique de phase 2 en Guinée .....</li> <li>• Identification de médicaments dans une indication thérapeutique contre Ebola.....</li> <li>• Mise en place d'une cohorte de suivi des convalescents pour analyser les facteurs génétiques et immunologiques de la survie .....</li> <li>• Analyse de l'impact socio-anthropologique de la maladie : contexte socioculturel et historique .....</li> <li>• Rumeurs, discussions et controverses : perspectives du monde numérique .....</li> </ul>	<p>6</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>7</p> <p>8</p> <p>8</p> <p>9</p>
<b>Un exemple de structure de soutien à la recherche: le laboratoire P4 Jean Mérieux - Inserm .....</b>	<b>10</b>
<b>Le réseau REACTing.....</b>	<b>11</b>
<b>Pour en savoir plus .....</b>	<b>11</b>

## Qu'est-ce que le virus Ebola ?

**Le virus Ebola est un virus mortel très contagieux.** Après 2 à 21 jours d'incubation, la maladie se manifeste par des symptômes non spécifiques à cette maladie (fièvre, fatigue, douleurs musculaires et articulaires) avant d'évoluer vers une phase caractérisée par des signes gastro-intestinaux (diarrhées sanglantes et vomissements), des signes respiratoires et parfois neurologiques. Dans 40 à 80% des cas, l'évolution est fatale.

L'épidémie actuelle en Afrique de l'Ouest, la plus importante à ce jour, continue de gagner du terrain alors même que l'application d'un certain nombre de recommandations devrait permettre un contrôle assez efficace de celle-ci en quelques semaines. **Sa propagation interhumaine est liée à une multitude de paramètres à la fois sanitaires** (difficultés de diagnostic biologique sur place, débordement des systèmes de santé dans des pays qui sortent pour certains d'une longue période de guerre civile, organisations humanitaires débordées par l'ampleur de l'épidémie) **et socio-culturels** (rites funéraires, fossé culturel entre les populations et les équipes soignantes, manque de confiance envers les autorités des pays et agences internationales).

De plus, **les modes de transport modernes peuvent favoriser et accélérer la propagation du virus** hors de la zone initialement contaminée, comme on l'a vu au Nigéria, Sénégal et plus récemment aux Etats-Unis.

En résumé, **plus de 6 mois après son diagnostic, l'Afrique de l'Ouest est confrontée à une épidémie majeure « hors contrôle »**. Les **pays du Nord (Europe, Etats-Unis)** pourraient avoir un petit nombre de cas, mais **le risque d'épidémie généralisée est très faible**.

## Chronologie : la recherche française mobilisée

En mars 2014, la Guinée notifiait ses premiers cas de maladies à virus Ebola à l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'épidémie a ensuite gagné le Liberia, la Sierra Leone et le Nigeria. Des cas isolés ont également été diagnostiqués au Sénégal, en Europe et aux Etats-Unis.

En avril, la souche qui sévit depuis plusieurs mois a été caractérisée en France. Des chercheurs de l'Inserm (du Laboratoire P4 de Lyon), de l'Institut Pasteur (CNR des Fièvres hémorragiques virales) en collaboration avec des partenaires européens, ont révélé, dans un article paru en avril dernier dans *The New England Journal of Medicine*, qu'il s'agissait de la souche Zaïre du virus Ebola en Guinée. Une analyse rétrospective, clinique et épidémiologique, suggère que l'épidémie aurait débuté en décembre 2013. Il semblerait que l'épidémie soit partie d'un seul cas « index » (à l'origine de l'épidémie). Les chauves-souris semblent être le réservoir le plus probable.

### Etat des lieux et priorités de la recherche sur le virus Ebola

Quatre réunions scientifiques de crise, organisées dans le cadre de REACTing (voir page 11), le 17 juillet, 19 août, 2 et 26 septembre 2014, ont permis de faire un état des lieux des forces de la recherche française sur Ebola, d'identifier des priorités et de lancer des programmes de recherche multidisciplinaires et inter-organismes.

A court terme, les recherches sur le virus Ebola doivent en priorité améliorer la **prise en charge thérapeutique des malades**, qu'il s'agisse de traitements limitant la réplication du virus ou renforçant la protection de l'hôte. C'est un besoin majeur car en dehors d'un traitement symptomatique (permettant de soulager la douleur mais non de traiter sa cause), il n'y a à ce jour aucun traitement efficace et aucune molécule n'a été testée en situation d'épidémie. L'enjeu est donc de développer des antiviraux contre Ebola.

A moyen terme, des recherches portant sur des **aspects plus fondamentaux** seront également développées (vaccin, réponse immunitaire, nouvelles cibles thérapeutiques, etc.).

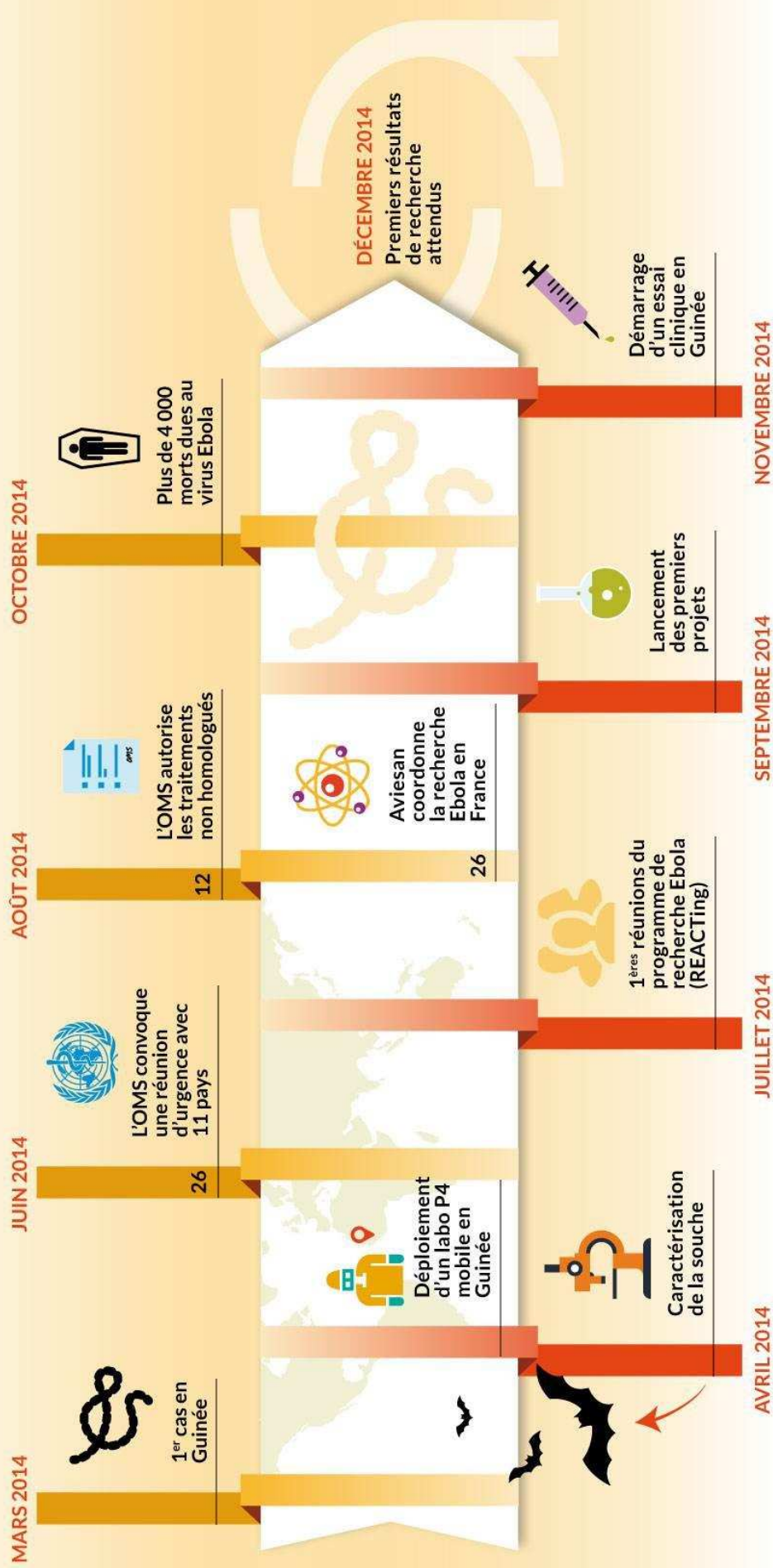
### Plusieurs axes de recherche identifiés

Il existe plusieurs **vaccins et traitements expérimentaux** contre Ebola qui ont donné des résultats prometteurs sur les primates. Plusieurs candidats médicaments ont montré une certaine efficacité lorsqu'ils sont administrés très tôt après l'infection mais aucun dans un délai de plus de 2 jours après l'infection. C'est cette phase précoce que les chercheurs membres d'Aviesan souhaitent exploiter.

En parallèle, l'épidémie de fièvre Ebola en Afrique de l'Ouest impose de réaliser les **diagnostics** localement avec des techniques utilisables sur le terrain. Tout reste à faire sur ce plan.

Enfin, les **recherches en sciences humaines et sociales** doivent faire l'objet d'une attention toute particulière. En ce sens, plusieurs projets coordonnés par Aviesan vont voir le jour.

## Mobilisation de la recherche française contre Ebola



## Les programmes de recherche coordonnés par Aviesan

- Standardisation de tests diagnostiques rapides et différentiels (Ebola, autres diagnostics)

L'épidémie de fièvre Ebola en Afrique de l'Ouest impose de réaliser les diagnostics localement. La situation actuelle est donc paradoxale, avec d'excellentes techniques diagnostiques dans les centres nationaux de référence (CNR), mais une absence de standardisation des techniques utilisables sur le terrain.

**Objectif** : Développer un diagnostic lyophilisé et prêt à l'emploi qui différenciera l'infection par Ebola d'autres maladies hémorragiques endémiques dans les pays affectés. Les chercheurs souhaitent donc revisiter les techniques diagnostiques en temps réel et proposer une ou plusieurs techniques répondant au cahier des charges suivant:

- un test largement accessible, avec une excellente reproductibilité/sensibilité/spécificité
- un test qui permette le diagnostic de l'ensemble des filovirus (utilisable pour l'épidémie actuelle et les épidémies à venir)
- un protocole d'utilisation standard, permettant la réalisation simultanée de diagnostics différentiels.

**Résultats/Echéances** : novembre 2014 - mai 2015

**Equipes mobilisées** : [Xavier de Lamballerie](#), [Sylvain Baize](#), [Eric Leroy](#)

6

- Mise au point d'un test diagnostique rapide (non différentiel)

**Objectif** : D'un format identique à celui des tests de grossesse, le dispositif sera utilisable sur le terrain, sans matériel spécifique, à partir d'une goutte de sang, de plasma ou d'urine. Peu cher, il est capable de donner une réponse en 10 minutes pour tout patient présentant des symptômes de cette maladie.

Ce développement réalisé dans un délai très court est le résultat des recherches menées par le CEA, en lien avec le ministère de la Défense et le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN), dans le domaine de la préparation contre une action de type bioterroriste (programme interministériel R&D NRBCE). Dans ce cadre, ont été mis au point des anticorps monoclonaux spécifiques du virus Ebola (souche Zaïre) réagissant avec la souche épidémique actuelle. Ces anticorps ont été mis à profit pour réaliser le développement en urgence de ce test diagnostic.

**Résultats/Echéances** : Ce test vient de faire l'objet d'une validation technique au Laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm de Lyon sur la souche qui sévit actuellement en Afrique de l'Ouest. La phase d'industrialisation démarrera avec le concours d'une PME française.

**Equipes mobilisées** : [Laurent Bellanger](#)

- Tests précliniques d'efficacité thérapeutique dans les infections à Ebola

Tous les traitements thérapeutiques passent par une phase de recherche animale avant d'être validés chez l'homme par des essais cliniques. Néanmoins dans un contexte d'urgence sanitaire, les chercheurs souhaitent directement faire appel aux primates car il semble que ce soit le groupe d'espèce le plus pertinent.

**Objectif** : Démontrer l'efficacité thérapeutique de différentes molécules antivirales au cours des infections par Ebola en utilisant des modèles animaux. Dans ce cadre, trois types d'antiviraux potentiels seront testés, le favipiravir, la lavimudine et des anticorps (sérums de patients convalescents, cocktail de monoclonaux). Pour l'ensemble des expérimentations seront suivis : les taux de survie, les températures corporelles, le poids, la charge virale (quantité de virus par millilitre de sang), les paramètres hématologiques et biochimique.

**Résultats/Echéances** : Test favipiravir : 20 semaines, Test lavimudine : 4 semaines, Tests anticorps : 5 semaines pour chaque préparation

**Equipes mobilisées** : [Hervé Raoul](#), [Xavier de Lamballerie](#) & Stephan Gunther

- Mise en place d'un essai clinique de phase 2 en Guinée

La mortalité actuelle du virus Ebola est toujours supérieure à 40%. Des médicaments ayant une activité spécifique contre le virus sont nécessaires. Le favipiravir autorisé au Japon dans le traitement de la grippe sévère a rencontré dans un modèle souris, une efficacité contre le virus Ebola et fait partie de la liste OMS des molécules à tester.

**Objectif** : Évaluer l'impact de ce traitement dans la réduction de la mortalité et la diminution de la charge virale plasmatique chez des adultes au tout début de la maladie. L'intervention comprendra des soins standards et l'administration orale du favipiravir (dose la plus élevée évaluée chez l'homme).

**Résultats/Echéances** : L'essai clinique devrait durer 9 mois mais des résultats préliminaires sont attendus avant la fin de l'année.

**Equipes mobilisées** : Sakoba Keita (Guinée) & [Denis Malvy](#)

- Identification de médicaments dans une indication thérapeutique contre Ebola

**Objectif** : L'équipe de Vincent Lotteau et la société *Enyo Pharma* travaillent actuellement à l'identification de médicaments qui bénéficient déjà d'une autorisation de mise sur le marché et qui pourraient être repositionnés dans une indication thérapeutique contre Ebola. Une fois ces molécules identifiées, elles seront testées *in vitro* et *in vivo* au laboratoire P4 Inserm-Jean Mérioux.

Ce programme original vise à agir sur les protéines de l'organisme hôte pour empêcher les protéines virales de s'y fixer et de se répliquer et non pas sur le virus lui-même.

Des premiers résultats ont permis d'identifier 54 molécules d'intérêt (dont des anticancéreux, des molécules qui ciblent l'apoptose et les pompes ioniques). 33 d'entre

elles possèdent déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre d'une autre indication et il s'agirait, si les tests sont concluants, d'un repositionnement thérapeutique. Les 21 autres sont encore en phases expérimentales/précliniques.

**Résultats/Echéances** : Octobre - décembre 2014

**Equipes mobilisées** : [Vincent Lotteau](#)

- **Mise en place d'une cohorte de suivi des convalescents pour analyser les facteurs génétiques et immunologiques de la survie**

**Objectif** : Evaluer l'évolution clinique, virologique, immunologique et psychosociale des personnes infectées par le virus Ebola et déclarées guéries. Il s'agit également d'étudier la faisabilité et l'acceptabilité dans cette population de prélèvements sanguins en vue d'une utilisation thérapeutique.

D'un point de vue clinique, la survenue d'éventuelles séquelles et l'impact des co-infections seront surveillés. En virologie, la cinétique du virus Ebola dans les fluides corporels (Sang, urines, selles, voir les sécrétions génitales) sera étudiée. En immunologie, les chercheurs souhaitent évaluer la cinétique de la réponse humorale IgG et Ig M et la réponse en anticorps neutralisants ainsi que l'immunité cellulaire. Enfin l'impact psycho social du vécu de la maladie et de la guérison sera évalué.

L'étude sera mise en place pour recruter en zones rurale et urbaine. Les patients seront identifiés à la sortie des centres de traitement en Guinée ou dans le cadre du suivi mis en place à Boende (RDC) après consentement éclairé et des visites répétées à domicile.

**Résultats/Echéances** : Le suivi des patients est prévu sur un an (soit un projet de 18 mois).

**Equipes mobilisées** : [Eric Delaporte](#), Mohamed Cissé, Alpha Keita (Guinée) & Steve Ahuka-Mundeke (RDC)

- **Analyse de l'impact socio-anthropologique de la maladie : contexte socioculturel et historique**

**Objectif** : Utiliser les sciences sociales pour accompagner les mesures d'urgence visant à traiter Ebola et empêcher sa propagation. Les chercheurs souhaitent :

Mieux comprendre le contexte de l'épidémie et les facteurs favorisant son apparition et sa dissémination

Développer des interventions socialement et culturellement acceptables par les populations.

- Identifier les obstacles à des soins sûrs et efficaces dans les centres biomédicaux et dans la communauté africaine
- Mobiliser et davantage responsabiliser les survivants



- S'appuyer sur les réflexions menées pour améliorer sur le long terme la prise en charge des urgences sanitaires de ce type.

**Résultats/Echéances** : 5 ans

**Equipes mobilisées** : [Vinhkim Nguyen](#)

- Rumeurs, discussions et controverses : perspectives du monde numérique

**Objectif** : L'étude porte sur les processus de circulation et de transformation des informations sur l'épidémie d'Ebola diffusées par les autorités de santé et humanitaires (gouvernementales et ONG, locales et internationales) dans deux catégories de pays : les pays d'Afrique affectés par l'épidémie et trois pays du Nord (France, USA et Canada).

Quelles sont les différentes représentations qui circulent sur le virus Ebola (représentations populaires, rumeurs, polémiques et controverses)? Quelle est la relation entre les discours diffusés par les médias traditionnels et par les réseaux sociaux? Est-il possible de catégoriser les utilisateurs de médias sociaux ? Quels sont les facteurs qui influencent la crédibilité des voix et des messages controversés? Quels sont les éléments qui augmentent ou réduisent l'acceptation en ligne des messages et des discours de santé publique? Telles seront quelques-unes des questions abordées par l'étude.

**Résultats/Echéances** : Le temps de l'épidémie, avec une date de départ de collecte des données numériques fixée de manière rétrospective à janvier 2014

**Equipes mobilisées** : [Laëtitia Atlani-Duault](#)

## Un exemple de structure de soutien à la recherche : le laboratoire P4 Jean Mérieux - Inserm

Le laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm est un **laboratoire de haut confinement dédié à l'étude des agents pathogènes de classe 4**. Le niveau de sécurité biologique qui y est appliqué est de 4, niveau le plus élevé. C'est le seul endroit en France où les scientifiques sont autorisés à manipuler des échantillons contenant le virus Ebola.



Laboratoire P4 Mérieux-Inserm ©Inserm/Guénet, François

Les agents pathogènes de classe 4 connus à ce jour sont tous des virus responsables notamment de fièvres hémorragiques ou d'encéphalites. On compte parmi eux les virus Ebola, Marburg, Lassa, Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, Crimée-Congo, Nipah et Hendra.

Le laboratoire P4 Jean-Mérieux est le partenaire français du **projet européen « EMP4 »**, coordonné par des chercheurs allemands. Dans ce cadre, **un laboratoire P4 mobile a été déployé en Guinée** pour apporter sur le terrain une aide à la réalisation du diagnostic des cas d'Ebola. Six spécialistes des maladies infectieuses dangereuses du [projet de laboratoire mobile européen \(EMLab\)](#) sont arrivés à Guéckédou en avril dernier, relayés fin juillet par sept nouveaux experts.

L'unité de laboratoire mobile installée sur place met à disposition du matériel facilement transportable afin de permettre une manipulation sécurisée du virus enfermé dans des boîtes. Ceci améliore considérablement la quantité d'échantillons disponibles pour analyse et favorise la confirmation des cas d'Ebola, contribuant ainsi à réduire le nombre de cas non-diagnostiqués et à empêcher la propagation de la maladie.

## Le réseau REACTing

### Les principaux objectifs :

- améliorer la préparation de la recherche en période d'inter-crise : gouvernance, préparation des outils de recherche, identification des priorités de recherche, recherche de financements, aspects éthiques et juridiques ;
- financer et mettre en place des projets de recherche en période de crise épidémique : coordination, priorités stratégiques, aide méthodologique, information des autorités et du grand public.

Ce réseau s'appuie sur les équipes, centres de recherche et plateformes existantes au Nord et au Sud. Il s'organise autour d'un comité de pilotage d'une quinzaine de spécialistes de santé humaine et de santé animale, sur des thématiques allant du fondamental à la clinique et s'appuiera sur un comité scientifique international. Deux centres de méthodologie ont été mis en place, l'un pour les aspects Nord (F. Mentré, CHU Bichat) et l'autre pour les aspects Sud (A. Fontanet, Institut Pasteur).

REACTing ne cible aucune maladie en particulier, et peut intervenir sur toutes les émergences infectieuses et notamment zoonotiques. Son domaine d'action est large, de la recherche fondamentale aux sciences humaines et sociales, en privilégiant une approche transversale.

Début 2014, REACTing s'est mobilisé contre l'épidémie de Chikungunya dans les Antilles et a prouvé qu'une mobilisation coordonnée entre partenaires permettait une réponse rapide et efficace de la recherche française. Ainsi 11 projets ont pu être mis en place en moins de six mois avec un financement multi-organismes, de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS).

### Coordination du programme :

Bernadette Murgue, directrice adjointe de l'Institut thématique "Microbiologie et maladies infectieuses"

Yazdan Yazdanpanah, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - Hôpital Bichat - Pôle Maladies Infectieuses

## Pour en savoir plus

### Coordination du programme de recherche Ebola : IMMI/Aviesan

**Jean François Delfraissy**

Aviesan

Directeur de l'Institut thématique "Microbiologie et maladies infectieuses"

**Bernadette Murgue, Yazdan Yazdanpanah**

Contact presse : [presse@aviesan.fr](mailto:presse@aviesan.fr)