HAL open science

Le virus Ebola : impact de l'épidémie de 2014-2016 sur la recherche

Maud Robinson

To cite this version:

Maud Robinson. Le virus Ebola : impact de l'épidémie de 2014-2016 sur la recherche. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932482

HAL Id: hal-01932482

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932482v1

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 14 septembre 2017

Sur un sujet dédié à :

Le virus Ebola : impact de l'épidémie de 2014-2016 sur la recherche

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Maud Robinson

née le 07/03/1991

Membres du Jury

Président :	Pr. Raphaël Duval	Faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Pr. Chantal Finance	Doyen honoraire, Praticien Hospitalier
	Dr. Emmanuelle Boschetti	Pharmacien Hospitalier au CHRU de Brabois
	Pr. Alain Le Faou	Faculté de médecine de Nancy, CITHEFOR

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA ¤
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT ¤	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Alexandre HARLE ¤	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Marianne PARENT [3]	*85*	*Pharmacie galénique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET [3]	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

¤ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités* :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je remercie le Professeur **Raphaël DUVAL** d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de présider mon jury de thèse. Je le remercie pour son implication dans mon travail et le temps qu'il m'a accordé.

Je remercie le Professeur **Chantal FINANCE**, le Docteur **Emmanuelle BOSCHETTI** et le Professeur **Alain LE FAOU** d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse.

Je remercie ma mère **Hélène ROBINSON** de m'avoir supportée pendant mes moments de stress et de doute et de m'avoir permis de réaliser mes études de pharmacie.

Je remercie mon père **Richard ROBINSON** d'avoir financé mes études.

Je remercie ma marraine **Rosanna ITALIA** pour ses ondes positives et ses bougies parfumées.

Je remercie mes grands-mères **Jacqueline ROBINSON** et **Crocefissa ITALIA** d'avoir toujours cru en moi.

Je remercie mes amis de promotion : **Jennifer, Flavien, Cédric, Loïc, Floriane, Anaïs, Louma, Asmaa**. Grâce à eux, ces années de travail ont été les plus agréables possibles.

Je remercie mon cher et tendre **Thomas BERTHEMIN** de m'avoir épaulée pendant ces heures de travail et d'avoir supporté mes sautes d'humeur.

Table des matières

Introduction 1

I. Le virus Ebola : Présentation générale 3

1. Origines 3

2. Epidémiologie 5

3. Classification 8

4. Structure 10

4.1. Généralités 10

4.2. Le génome 11

4.3. Les protéines 14

5. Voie de transmission 24

6. Sensibilité aux agents désinfectants 25

7. Cycle de multiplication virale 26

8. Physiopathologie 27

9. Clinique 30

10. Diagnostic 31

II. L'épidémie de 2014-2016 : chronologie et mesures de prévention 37

1. Chronologie d'une épidémie sans précédent 38

2. Mesures de prévention mises en place 52

2.1. Dans les pays d'Afrique 52

2.2. En dehors de l'Afrique 59

III. Prise en charge thérapeutique des patients et résultats de la recherche 64

1. Les Centres de Traitement d'Ebola 64

2. Traitement symptomatique 67

3. Traitements expérimentaux 68

3.1. Les thérapies immunitaires 70

3.2. Les antiviraux 81

3.3. Les thérapies géniques 88

3.4. Autres pistes 94

3.5. Bilan : le développement des traitements expérimentaux dans la lutte contre la maladie à virus Ebola 96

4. Vaccins 102

4.1. ChAd3-ZEBOV 103

4.2. VSV-ZEBOV 104

4.3. VSV-Profectus 107

4.4. Association Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo 107

4.5. INO-4212 ou vaccin à ADN Inovio 108

4.6. Vaccin basé sur la technologie du vaccin contre la rougeole 109

4.7. Vaccin thérapeutique anti-Ebola 109

4.8. Bilan : le développement de vaccins anti-Ebola 111

Conclusion 114

Table des illustrations

Figure 1 : Carte de l'Afrique–Yambuku, foyer de la première épidémie en 1976 3
Figure 2 : Location des flambées du virus Ebola de 1976 à 2014 5
Figure 3 : Classification des Ebolavirus selon la taxonomie actuelle de l'ICTV 8
Figure 4 : Ebola au microscope électronique 10
Figure 5 : Structure du virus Ebola 11
Figure 6 : Organisation du génome des virus des genres Marburgvirus, Ebolavirus et Cuevavirus (famille des *Filoviridae*) 12
Figure 7 : Organisation génomique de Marburgvirus et de 3 espèces d'Ebolavirus 12
Figure 8 : Représentation de la structure du virus 14
Figure 9 : Structure tridimensionnelle de la glycoprotéine 15
Figure 10 : Structure de VP40, *The Journal of biological chemistry* (octobre 2014) 16
Figure 11 : Représentation de la structure secondaire de VP24 18
Figure 12 : Mécanisme d'échappement à l'effet antiviral des interférons 19
Figure 13 : La transcription de l'ARN à polarité négative par la protéine L 21
Figure 14 : La transmission du virus Ebola 24
Figure 15 : La réplication du virus Ebola 26
Figure 16 : Physiopathologie de l'infection à virus Ebola 28
Figure 17 : Les symptômes de la maladie à virus Ebola 30
Figure 18 : Système de triple emballage de sécurité 32
Figure 19 : Instituts du réseau international des Instituts Pasteur en Afrique de l'Ouest, en 2014 33
Figure 20 : Résultats du test de diagnostic rapide eZYSCREEN® 34
Figure 21 : L'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, le 24 mars 2014 38
Figure 22 : L'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, selon le rapport publié le 29 août 2014 par l'OMS 41
Figure 23 : Répartition géographique des nouveaux cas notifiés (dans les 21 jours) et du nombre total de cas en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone, le 28 décembre 2014 selon les rapports de l'OMS 43
Figure 24 : Nombre de décès et de cas cumulés recensés dans chaque pays touchés par le virus Ebola et nombre total de cas et de décès, le 28 décembre 2014 selon les rapports de l'OMS . 44
Figure 25 : Répartition géographique des nouveaux cas notifiés et du nombre total de cas en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone, le 27 décembre 2015 selon les rapports de l'OMS 46

Figure 26 : Nombre de décès et de cas cumulés recensés dans chaque pays touchés par le virus Ebola et nombre total de cas et de décès, le 27 décembre 2015 selon les rapports de l'OMS . 47
Figure 27 : Répartition géographique des nouveaux cas notifiés et du nombre total de cas en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone, le 27 mars 2016 selon les rapports de l'OMS 48
Figure 28 : Nombre de décès et de cas cumulés recensés dans chaque pays touchés par le virus Ebola et nombre total de cas et de décès, le 27 mars 2016 selon les rapports de l'OMS ... 49
Figure 29 : Représentation graphique de l'évolution du nombre de décès et du nombre de cas dans les 3 pays les plus touchés (Guinée, Libéria, Sierra Leone) par le virus et dans le Monde selon les rapports de l'OMS 51
Figure 30 : Tenues de protection portées par les soignants 55
Figure 31 : Conseils aux voyageurs, OMS 59
Figure 32 : Un CTE à Monrovia (Libéria), en 2014 64
Figure 33 : Constitution d'un CTE de MSF au Libéria 65
Figure 34 : Les flux de patients dans un CTE 66
Figure 35 : Chronologie de l'étude réalisée sur le plasma de patients convalescents en 2015 71
Figure 36 : Les fragments d'une IgG 74
Figure 37 : Liaison des 3 anticorps constituant le ZMapp (c13C6, c4G7 et c2G4) à la protéine de surface GP du virus Ebola 77
Figure 38 : Mécanisme d'action du bavituximab 80
Figure 39 : Structure du BCX4430 et de son métabolite actif 81
Figure 40 : Mécanisme d'action du T-705 et des autres traitements antigrippaux 83
Figure 41 : Structure du brincidofovir 85
Figure 42 : Mécanisme d'action des ARN interférents 89
Figure 43 : Structure des PMOs étudiés 92
Figure 44 : Mécanismes d'action des principales molécules étudiées pour le traitement de la maladie à virus Ebola 96
Figure 45 : Structure du vaccin VSV-ZEBOV 104

Table des tableaux

Tableau I : Chronologie des flambées à virus Ebola et taux de mortalité associé 7
Tableau II : Récapitulatif de la localisation et des rôles des protéines constituant le virus Ebola 23
Tableau III : Evolution du nombre de cas et du nombre de décès au cours de l'épidémie de fièvre hémorragique dans les 3 principaux pays touchés (Guinée, Libéria, Sierra Leone) et dans le Monde selon l'OMS 50
Tableau IV : Les principaux traitements envisagés dans la lutte contre la maladie à virus Ebola et l'évolution de la recherche depuis l'épidémie de 2014 97
Tableau V : Les principaux vaccins envisagés dans la lutte contre la maladie à virus Ebola et l'évolution de la recherche depuis l'épidémie de 2014 111

Liste des abréviations

°C	Degrés celsius
Å	Ångström (0.1 nanomètre)
ARN	Acide RiboNucléique
ARNm	ARN messager
ARS	Agence Régionale de Santé
BDBV	*BunDiBugyo Virus* / Ebolavirus Bundibugyo
CDC	*Centers for Disease Control and prevention* / Centres (américains) de contrôle et de prévention des maladies
CE	Conforme aux Exigences
CEA	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
CERF	*Central Emergency Response Found* / Fonds central d'intervention d'urgence
CHO	*Chinese Hamster Ovary*
CIBU	Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
cNLS	*classical Nuclear Localization Signal* / signal de localisation nucléaire
CNR	Centre National de Référence
CORRUS	Centre opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales
CRP	*C-reactive protein* / Protéine C réactive
Ct	*Cycle treshold*
CTE	Centre de traitement d'Ebola
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DC-SIGN	*Dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin*
EBOV	Ebolavirus Zaïre

EDTA	Ethylène Diamine Tétra-Acétique
EI	Effets indésirables
ELISA	*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* / Dosage immuno-enzymatique sur support solide
EMA	*European Medicines Agency* / Agence européenne du médicament
ESCRT	*Endosomal Sorting Complex Required for Transport*
Fab	*Fragment antigen-binding* / Fragment de liaison à l'antigène
FDA	*Food and Drug Administration* / Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FFP	*Filtering Facepiece Particles* / Pièce faciale filtrante contre les particules ou appareil de protection respiratoire
GIZ	*Die Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit* / Agence allemande de coopération internationale
GP	Glycoprotéine
H	heure
HAVCR1	*Hepatitis A Virus Cellular Receptor 1* / Récepteur cellulaire 1 du virus de l'hépatite A
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HSV	*Herpes Simplex Virus*
ICAM	*InterCellular Adhésion Molecule*
ICTV	*International Committee on Taxonomy of Viruses* / Comité international sur la taxonomie des virus
IFN	Interféron
IgG	Immunoglobulines G
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRF3	*Interferon Regulatory Factor 3* / Facteur 3 de régulation d'interféron
ISGF3	*IFN α/β-stimulated gene factor 3*

ISGs	*Interferon-Stimulated Genes*
IV	Intraveineuse
JAK1	*Janus Kinase 1*
KPNA	Karyophérine *alpha*
min	minutes
MINUAUCE	Mission des Nations Unies pour l'Action d'Urgence Contre l'Ebola
MSF	Médecins Sans Frontières
MVA-BN-Filo	*Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic-Filovirus*
NC	Nucléocapside
NFS	Numération Formule Sanguine
NIAD	*National Institute of Allergy and Infectious Diseases* / Institut national des allergies et des maladies infectieuses
NORAD	*Norvegian Agency for Development Cooperation* / Agence norvégienne pour le développement international
NP	Nucléoprotéine
NPC1	*Niemann-Pick type C1*
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
P3 / P4	Pathogène de classe 3 / Pathogène de classe 4
PACT	*Protein kinase R activating protein* / Protéine activatrice de protéine kinase R
PBS	*Phosphate buffered saline* / Tampon phosphate salin
PFU	*Plaque-forming unit*
PMOs	*Phosphorodiamidate morpholino oligomers*
PNH	Primates non humains
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
PPMOs	*peptide conjugated PMOs*

PREVAIL	*Partnership for Research on Ebola Vaccine in Liberia* / Partenariat pour la recherche sur les vaccins anti-Ebola au Libéria
PS	Phosphatidylsérine
RESTV	*RESTon Virus* / Ebolavirus Reston
rNAPc2	*recombinant Nematode Anticoagulant Protein c2*
RT-PCR	*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* / Transcription inverse puis réaction en chaîne par polymérase
sGP	*soluble glycoprotein* / Glycoprotéine soluble
siRNA	*small interfering RNA* / Petit ARN interférent
ssGP	*small soluble glycoprotein* / Petite glycoprotéine soluble
STAT	*Signal Transducer and Activator of Transcription* / Transducteur de signal et activateur de transcription
SUDV	*SUDan Virus* / Ebolavirus Soudan
TAFV	*TAï Forest Virus* / Ebolavirus Forêt de Taï
TIM1	*T-cell immunoglobulin and mucin domain 1*
TYK2	*TYrosine Kinase 2*
USAID	*United StatesAgency for International Development /* Agence des Etats-Unis pour le development international
VP	*Viral Protein* / Protéine virale
VSV-ZEBOV	*Vesicular Stomatite Virus-Zaire EBOla Virus*

Introduction

L'année 2014 a été marquée par une épidémie de fièvre hémorragique causée par le virus Ebola, principalement observée en Afrique de l'Ouest.
Le virus Ebola, connu depuis 1976, avait déjà entraîné plusieurs épisodes en Afrique mais aucun d'évolution aussi rapide et impactant aussi gravement la santé publique. En effet, avant l'année 2014, on comptait 1580 décès (1) toute épidémie confondue.
Le mois de décembre 2013 a été le point de départ de la transmission du virus : le premier cas a été relevé en Guinée. Le virus s'est ensuite propagé au Libéria, en Sierra Leone, au Nigéria, au Sénégal, aux Etats-Unis, au Mali et en Europe (en Espagne, au Royaume-Uni et en Italie).
La Guinée, le Libéria et la Sierra Leone, situés en Afrique de l'Ouest, ont été les pays les plus touchés. Les cas observés en dehors de l'Afrique ont été peu nombreux et en lien avec les voyages ou le rapatriement de soignants.
Avant cette épidémie, l'Afrique de l'Ouest ne connaissait pas le virus Ebola, qui avait été isolé en Afrique Centrale. S'ajoutent à cette méconnaissance, des facteurs sociaux, économiques et culturels qui ont favorisé la propagation : la mobilité des populations, les rites funéraires, la réticence à suivre les recommandations gouvernementales et notamment la méfiance à l'égard des soignants étrangers.
En outre, l'épidémie a empiré une situation économique, auparavant peu avantageuse, dans les pays africains touchés.
Le 8 août 2014, face à l'ampleur de l'épidémie, le Directeur général de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a déclaré que cette flambée du virus était « une urgence de santé publique de portée internationale ». Une mobilisation internationale s'est alors constituée.
Des moyens de prévention ont été mis en place pour empêcher la propagation du virus d'Homme à Homme. Des pratiques courantes telles que les rites funéraires ont été stoppées.
Aucun traitement ni vaccin n'était alors connu.
Face à la virulence du virus Ebola et au vu du nombre croissant de décès, les chercheurs ont tenté de trouver des solutions pour mettre fin à l'épidémie. Les procédures de recherche ont été accélérées. Des traitements et vaccins expérimentaux ont peu à peu fait leur apparition.
Le recensement de cas en Europe a renforcé l'inquiétude des occidentaux face à l'épidémie.
Les pays européens, et notamment la France, se sont préparés à l'éventualité d'une épidémie nationale.

Le virus Ebola a été fortement médiatisé au cours de l'année 2014.
L'objectif de cette thèse est de comprendre ce que cette épidémie, la médiatisation dont elle a bénéficié et l'inquiétude qu'elle a engendrée ont apporté à la recherche concernant le virus.
Dans ce but, nous allons :

- présenter le virus Ebola en décrivant ses origines, son épidémiologie, sa classification, sa structure, ses voies de transmission, se sensibilité aux agents désinfectants, le cycle de multiplication virale, la physiopathologie, la clinique et le diagnostic
- puis nous focaliser sur l'épidémie de 2014 en retraçant sa chronologie et en décrivant les moyens de prévention mis en place pour y faire face
- et enfin définir la prise en charge des patients avec notamment les différents traitements et vaccins développés avant et au cours de l'épidémie en question.

Partie I

Le virus Ebola : Présentation générale

I. Le virus Ebola : Présentation générale

1. Origines

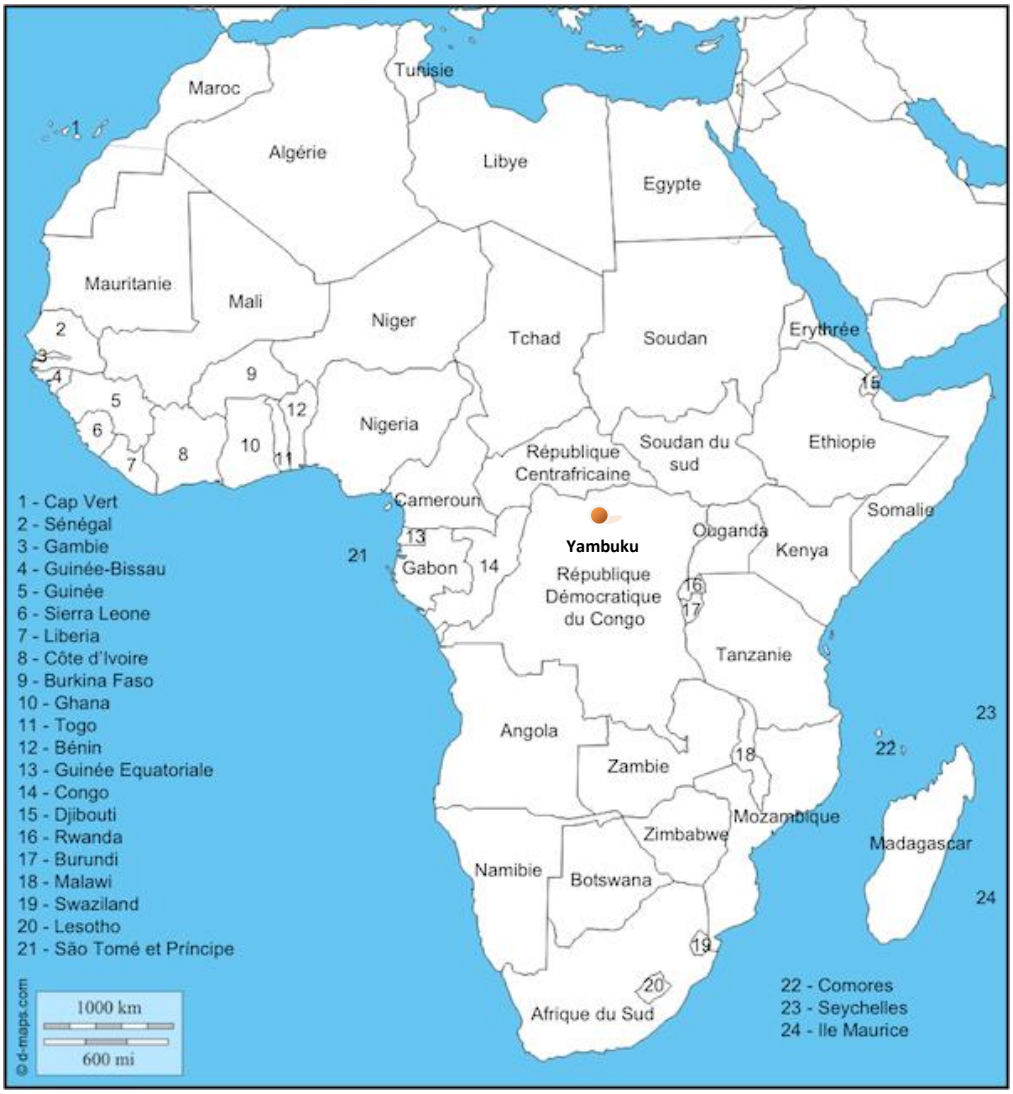


Figure 1 : Carte de l'Afrique–Yambuku, foyer de la première épidémie en 1976 (2)

Le nom « Ebola » attribué au virus fait référence à sa première apparition, en 1976, près de la rivière Ebola, à Yambuku, une localité située en République Démocratique du Congo. La République Démocratique du Congo est localisée en Afrique Centrale (figure 1) et elle correspondait au Zaïre en 1976.

Cette première épidémie s'est déclarée après la consommation par un groupe de personnes de viande de brousse infectée, en août 1976.

Le patient zéro serait un enseignant de Yambuku qui aurait consommé de l'antilope fumée et de la viande de singe au cours d'un voyage dans le nord de l'Equateur (province de la République Démocratique du Congo située au nord-ouest du pays). Il a été traité pour une forte

fièvre quelques jours plus tard, diagnostiquée comme le symptôme d'une crise de paludisme. Après une amélioration des symptômes, la fièvre a réapparu et l'homme est décédé.
Les jours suivants, d'autres personnes, dont la femme du patient zéro, se sont présentées à l'hôpital avec des symptômes identiques.

En septembre 1976, au cours de la première épidémie de virus Ebola, deux tubes en verre contenant du sang contaminé ont été transportés vers la ville d'Anvers (Belgique).
Les tubes en verre étaient placés dans un thermos confié à un passager empruntant régulièrement le vol de Kinshasa (capitale du Zaïre) vers Anvers. Le sang contaminé était celui d'une missionnaire décédée, chez qui on suspectait un cas de fièvre jaune.
Le thermos a ensuite été déposé au laboratoire de microbiologie de l'Institut de médecine tropicale d'Anvers. L'un des deux tubes s'était cassé pendant le voyage mais le second a pu être utilisé pour étudier le virus.
Le virus a été observé au microscope et une ressemblance avec le virus Marburg a été mise en évidence. Ce dernier provoque également une fièvre hémorragique. L'établissement de la ressemblance entre l'échantillon et le virus Marburg a été compliqué par le manque de moyens. L'équipe a dû utiliser un atlas des virus.
Cependant, l'échantillon a été transmis au Centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC), à Atlanta, qui a déterminé qu'il ne s'agissait pas du virus Marburg.
Pendant que l'équipe effectuait ses recherches, l'épidémie a pris de l'ampleur et l'OMS a considéré qu'il était trop dangereux de continuer les recherches sur le virus.
Cinq médecins se sont alors rendus à Yambuku, foyer de l'épidémie. Il s'agissait de deux Américains, un Français, un Sud-Africain et Peter Piot, un des médecins belges qui avaient travaillé sur les échantillons du virus.
Les médecins ont alors effectué des prélèvements chez les malades pour confirmer qu'il s'agissait du même virus que celui observé à Anvers. Ils se sont également informés sur le mode de transmission du virus en interrogeant la population de Yambuku et des villages voisins.
Ils ont observé que la plupart des malades étaient des patients adultes et en ont déduit que la transmission ne s'effectuait pas par l'intermédiaire des moustiques qui auraient également infecté les enfants. Ils ont observé une prédominance de l'infection chez les femmes et plus particulièrement chez celles âgées de 20 à 30 ans. Ils ont émis l'hypothèse d'un lien avec la reproduction (la grossesse, l'accouchement). En réalité, les femmes bénéficiaient de consultations prénatales au cours desquelles elles recevaient des injections de vitamines avec des seringues non stérilisées. Cela a favorisé la dissémination du virus. Les médecins ont également fait le lien entre la présence à des enterrements et l'apparition de symptômes.
L'épidémie a été stoppée par la mise en quarantaine des malades et l'utilisation de seringues à usage unique.
Par l'analyse des échantillons, l'équipe (et notamment Peter Piot) a pu déterminer qu'il s'agissait d'un virus inconnu auparavant. Le nom de virus Ebola lui a alors été attribué.
Cette première épidémie a entraîné 280 décès (1) (3) (4) (5).

2. Epidémiologie

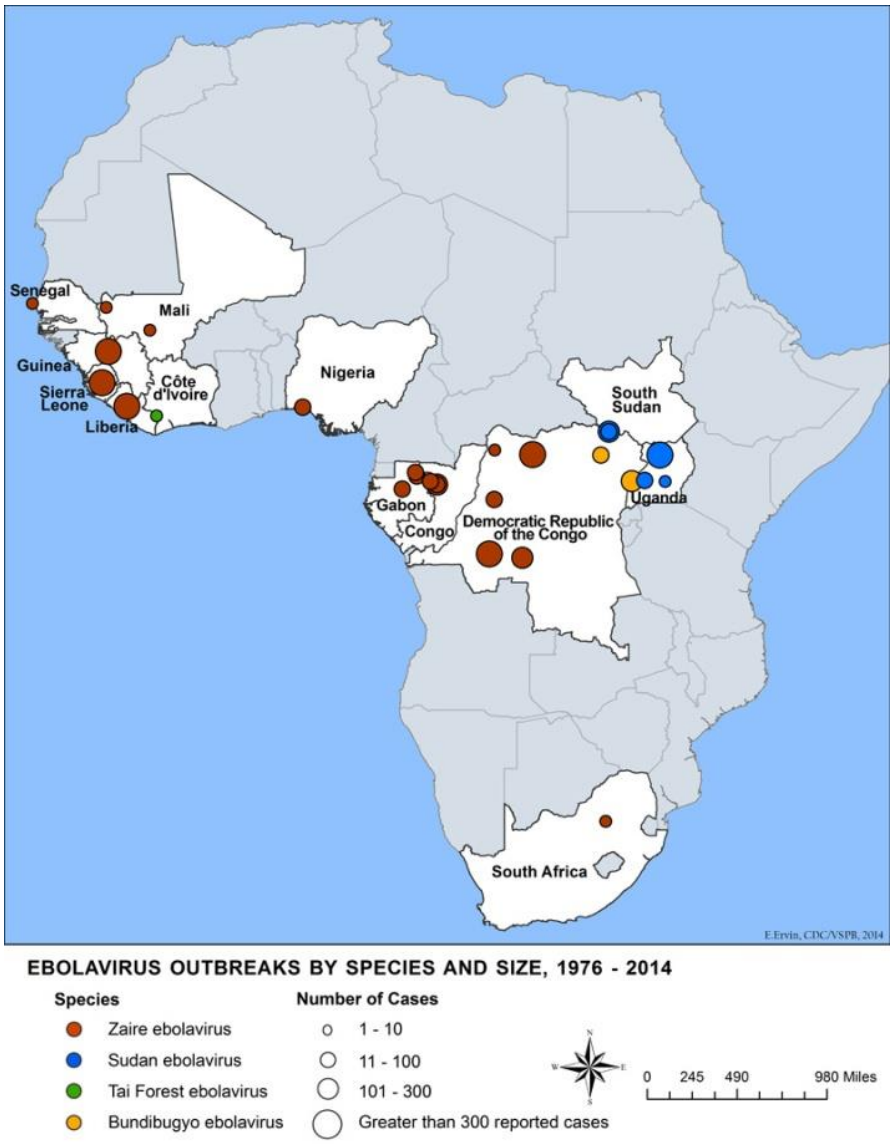


Figure 2 : Location des flambées du virus Ebola de 1976 à 2014 (6)

Avant l'année 2014, les flambées du virus Ebola concernaient les villages isolés d'Afrique Centrale, à proximité des forêts ombrophiles tropicales (figure 2). Elles ont été récurrentes de 1976 à 2012 (1) (7).

Les pays concernés de 1976 à 2012 ont été (tableau I) :

- la République Démocratique du Congo avec en tout 765 décès pour 987 cas
- le Soudan qui a compté 180 décès pour 335 cas
- le Gabon avec 150 décès pour 208 cas
- la Côte d'Ivoire qui n'a relevé qu'un seul cas et aucun décès
- l'Afrique du Sud avec un décès pour un cas
- l'Ouganda avec 273 décès pour 606 cas
- le Congo qui a relevé 211 décès pour 249 cas.

Ce n'est qu'en 2014 que le virus a atteint les zones urbaines de l'Afrique de l'Ouest.
Sur la figure 2, en rouge, sont représentés les cas attribués à l'espèce Zaïre du virus Ebola. Celle-ci a été identifiée en République Démocratique du Congo, au Gabon et au Congo. Il s'agit de la première espèce du virus, responsable de l'épidémie de 1976. C'est également l'espèce responsable de l'épidémie de 2014.
En bleu, sont représentés les cas survenus au Soudan et en Ouganda, attribués à l'espèce Soudan.
En vert, est représenté le cas attribué à l'espèce Taï Forest, observé en Côte d'Ivoire en 1994.
En jaune, sont représentés les cas survenus en Ouganda (en 2007) et en en République Démocratique du Congo (en 2012) attribués à l'espèce Bundibugyo.

Le nombre de cas observés et la mortalité sont variables d'une espèce à l'autre et d'un épisode à l'autre (tableau I).
Ainsi, au cours du premier épisode survenu en République Démocratique du Congo en 1976, 280 décès pour 318 cas ont été observés. Le taux de létalité du virus était alors de 88 %.
C'est au cours de cet épisode, qu'avait été relevé le plus grand nombre de décès au cours d'un épisode de maladie à virus Ebola, avant 2014.
En 1994 au Gabon, la même espèce Zaïre du virus présentait un taux de létalité de 60 %.
L'épisode survenu en 2000 en Ouganda est celui qui a présenté le plus grand nombre de cas avant 2014 : 425 cas. Il avait été provoquée par l'espèce Soudan et le taux de létalité était de 53 % (1).

Tableau I : Chronologie des flambées à virus Ebola et taux de mortalité associé (1)

Année	Pays	Sous-type	Nombre de cas	Nombre de décès	Taux de létalité
1976	République Démocratique du Congo	Ebola Zaïre	318	280	88 %
1976	Soudan	Ebola Soudan	284	151	53 %
1977	République Démocratique du Congo	Ebola Zaïre	1	1	100 %
1979	Soudan	Ebola Soudan	34	22	65 %
1994	Gabon	Ebola Zaïre	52	31	60 %
1994	Côte d'Ivoire	Ebola Côte d'Ivoire	1	0	0 %
1995	République Démocratique du Congo	Ebola Zaïre	315	254	81 %
1996 (janvier-avril)	Gabon	Ebola Zaïre	31	21	68 %
1996 (juillet-décembre)	Gabon	Ebola Zaïre	60	45	75 %
1996	Afrique du Sud	Ebola Zaïre	1	1	100 %
2000	Ouganda	Ebola Soudan	425	224	53 %
2001-2002	Gabon	Ebola Zaïre	65	53	82 %
2001-2002	Congo	Ebola Zaïre	59	44	75 %
2003 (janvier-avril)	Congo	Ebola Zaïre	143	128	90 %
2003 (novembre-décembre)	Congo	Ebola Zaïre	35	29	83 %
2004	Soudan	Ebola Soudan	17	7	41 %
2005	Congo	Ebola Zaïre	12	10	83 %
2007	République Démocratique du Congo	Ebola Zaïre	264	187	71 %
2007	Ouganda	Ebola Bundibugyo	149	37	25 %
2008	République Démocratique du Congo	Ebola Zaïre	32	14	44 %
2011	Ouganda	Ebola Soudan	1	1	100 %
2012	Ouganda	Ebola Soudan	24	7	71 %
2012	Oudanga	Ebola Soudan	7	4	57 %
2012	République Démocratique du Congo	Ebola Bundibugyo	57	29	51 %

3. Classification

Le virus Ebola est un virus à ARN simple brin de polarité négative. Il appartient à l'ordre des *Mononegavirales* et à la famille des *Filoviridae* (8).

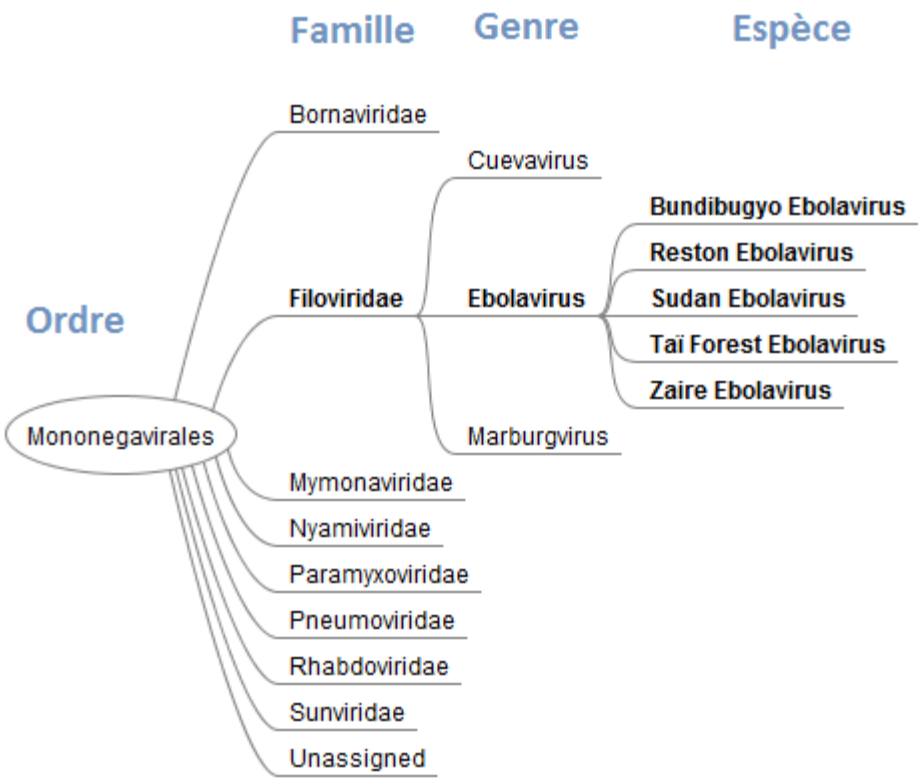


Figure 3 : Classification des Ebolavirus selon la taxonomie actuelle de l'ICTV (8)

La famille des *Filoviridae* regroupe 3 genres (8) :

- Ebolavirus
- Marburgvirus
- Cuevavirus

Le genre Ebolavirus est composé de 5 espèces, qui se distinguent par une différence d'environ 40 % de leur séquence en acides aminés. Chacune de ces espèces a été nommée en fonction de la localisation de l'épidémie au cours de laquelle elle a été identifiée pour la première fois (9).

Les espèces sont les suivantes (8) (1) (10) (11) (12) :

- Ebolavirus Zaïre (EBOV)

Il s'agit de l'espèce la plus virulente. Elle a été identifiée en 1976 en République Démocratique du Congo et est à l'origine de l'épidémie de 2014.

- Ebolavirus Soudan (SUDV)

Cette espèce a été identifiée en 1976 à Nzara (au Soudan du Sud aujourd'hui). Elle est apparue simultanément à celle identifiée en République Démocratique du Congo.

- Ebolavirus Reston (RESTV)

Cette espèce a été isolée pour la première fois en 1989 chez des macaques de Buffon en provenance des Philippines, importés aux Etats-Unis (à Reston).

- Ebolavirus Forêt de Taï (TAFV)

Elle a émergé en 1994 et a entraîné un cas non mortel de maladie à virus Ebola. L'homme avait été contaminé après l'autopsie d'un chimpanzé infecté. Le virus a pu être identifié par un prélèvement chez le malade, qui a survécu à l'infection.
Cette espèce était initialement désignée « virus Ebola Côte d'Ivoire ».

- Ebolavirus Bundibugyo (BDBV)

Elle a été découverte en 2008 dans la région de Bundibugyo, en Ouganda. Des échantillons de sang de patients infectés ont été transmis au CDC. Une infection à virus Ebola a été détectée (présence d'antigènes communs aux différentes espèces d'Ebola et d'anticorps) mais l'utilisation de la RT-PCR a montré qu'elle ne correspondait pas aux espèces Soudan et Zaïre ni au virus de Marburg et qu'il s'agissait d'une nouvelle séquence (13).

Les espèces Zaïre, Bundibugyo et Soudan sont à l'origine d'importantes flambées.
L'espèce Reston ne provoque pas de maladie chez l'Homme. Les 4 autres espèces peuvent causer une maladie à virus Ebola chez l'Homme.

4. Structure

La compréhension de la structure du virus est indispensable à l'élaboration de traitements par les équipes de recherche. De nombreuses études ont été publiées sur le virus et bien qu'il reste beaucoup de points à éclaircir et à approfondir, les caractéristiques principales de la structure d'Ebola ont été décrites.

4.1. Généralités

Figure 4 : Ebola au microscope électronique (14)

Ce cliché a été obtenu par F.A. Murphy en 1976. Il présente le virus avec un grossissement x 60 000.

Le virus Ebola est un virus qui se présente sous la forme caractéristique d'un filament (figure 4). Cependant, de nombreuses configurations sont observées : des formes en « 6 », des formes circulaires, des formes en « U », des formes en épingle à cheveux, des formes branchées.
Sa longueur varie de quelques dizaines de nm à 10-15 µm. Son diamètre est d'environ 80 nm.
C'est un virus enveloppé d'une membrane lipidique qui dérive en partie de la membrane plasmique des cellules infectées. L'enveloppe virale est recouverte de spicules de formes globulaires correspondant à des glycoprotéines organisées en trimères (figure 5).
Il possède une nucléocapside hélicoïdale de 20 à 30 nm.
Chaque virion contient une molécule d'ARN monocaténaire, non segmenté, de polarité négative (12) (15).

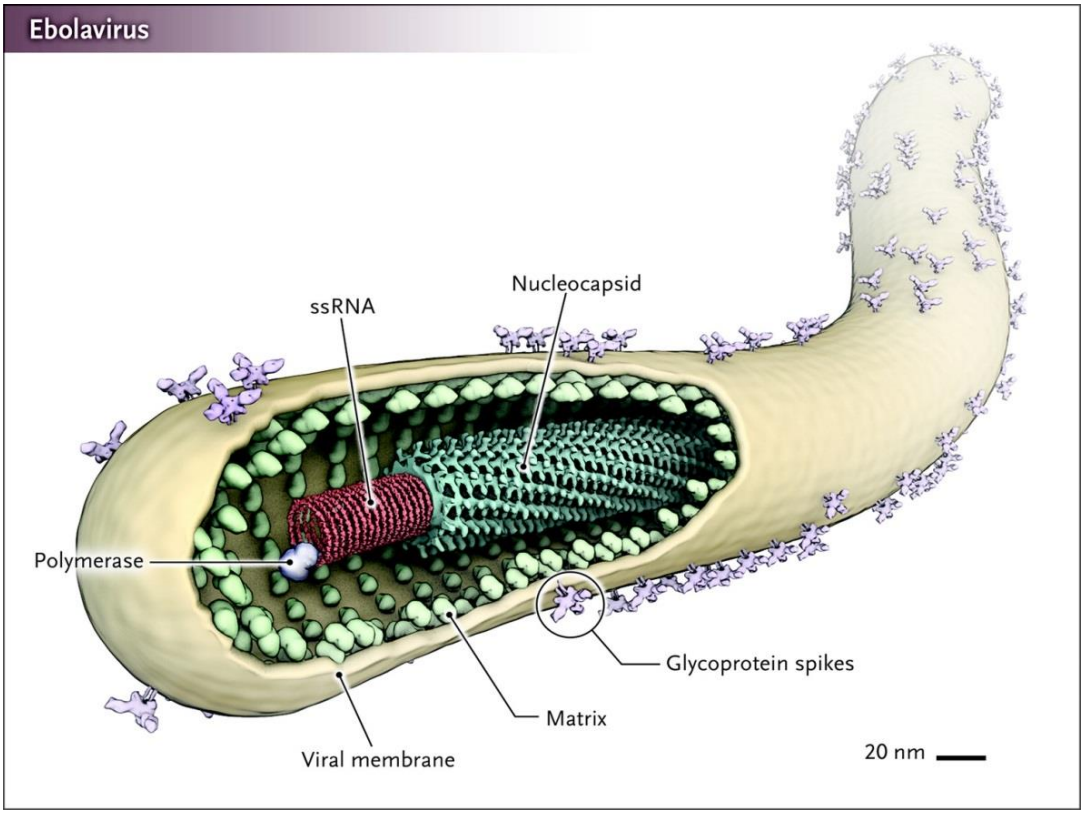


Figure 5 : Structure du virus Ebola (16)

4.2. Le génome

Le génome du virus Ebola se compose d'un simple brin d'ARN linéaire de polarité négative.
La famille des *Filoviridae*, dont fait partie le virus Ebola, se distingue des autres familles de virus par la séquence qui constitue son génome.
La longueur des génomes de cette famille est d'environ 19 kb.
Tous les *Filoviridae* possèdent une séquence de gènes qui codent 7 protéines avec des fonctions similaires : la nucléoprotéine (NP), la protéine VP35, la protéine VP40, la glycoprotéine (GP), la protéine VP30, la protéine VP24 et la polymérase (L).
Lorsqu'on analyse les séquences nucléotidiques, on obtient l'ordre suivant (figure 6) :
3'OH-NP-VP35-VP40-GP-VP30-V24-L-5'

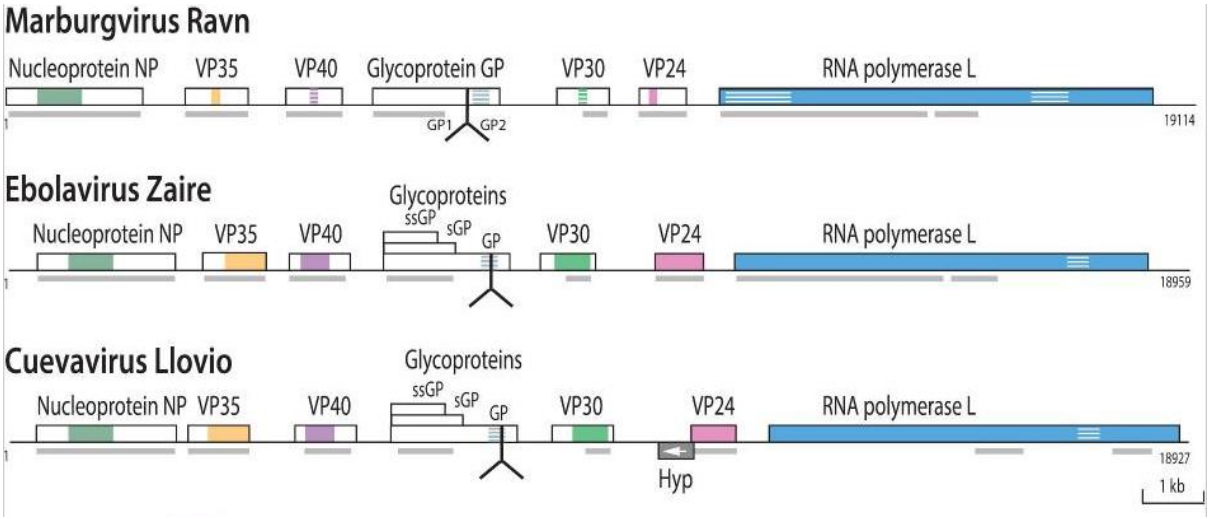


Figure 6 : Organisation du génome des virus des genres Marburgvirus, Ebolavirus et Cuevavirus (famille des *Filoviridae*) (17)

Les régions conservées sont en couleur (faiblement conservées en rayé), le symbole en Y inversé indique le site de clivage de la glycoprotéine (GP), les lignes grises du dessous indiquent la position des domaines fonctionnels conservés.

Les similitudes observées au sein des génomes des 3 genres de la famille des *Filoviridae* suggèrent une origine commune : un ancêtre qui aurait existé il y a 32 à 53 millions d'années. Cependant, il existe des divergences caractérisant chaque genre (Ebolavirus, Cuevavirus et Marburgvirus) (17) (18).
Tous les génomes des virus du genre Ebolavirus ont une structure similaire. Les variations les plus souvent observées se situent dans les régions inter-géniques et au sein des gènes qui codent GP, NP et L.
Le génome du virus Ebola comporte 3 régions inter-géniques qui alternent avec 3 chevauchements de gènes (figure 7).

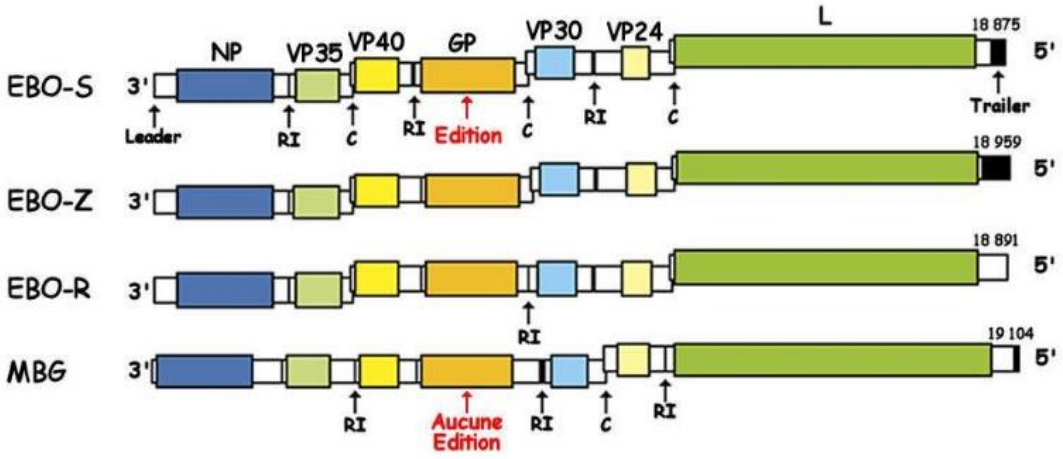


Figure 7 : Organisation génomique de Marburgvirus et de 3 espèces d'Ebolavirus (18)

Ebo-S = Ebolavirus Soudan
Ebo-Z = Ebolavirus Zaïre
Ebo-R = Ebolavirus Reston
MBG = Marburgvirus
RI = Région Inter-génique
C = Chevauchement

Parmi les différences caractérisant les séquences des Ebolavirus et des Marburgvirus, on peut noter l'absence d'édition lors de la transcription de GP chez les Marburgvirus.
Les 3 séquences inter-géniques sont retrouvées entre les gènes qui codent NP et VP35 (3'-GAU), VP40 et GP (3'-AGC) et les gènes qui codent VP30 et VP24 (une séquence de 142 bases).
Les chevauchements se situent entre les régions codant les protéines VP35 et VP40, les régions codant la glycoprotéine et VP30 et les régions codant la VP24 et la protéine L. Ils correspondent à un motif de 5 nucléotides : 3'-UAAUU-5'. Ce motif est conservé et présent dans tous les signaux de transcription START et STOP (qui permettent d'initier et de stopper la transcription) (17) (18).

Chacun des gènes code une protéine unique, sauf pour la séquence permettant la production de GP. Le gène code 3 protéines de tailles différentes :

- GP qui va produire GP1 et GP2
- Pré-sGP qui va devenir sGP (propriétés immunogènes)
- ssGP dont les propriétés sont inconnues.

Le gène qui code GP présente 2 cadres ouverts de lecture qui se chevauchent sur un nucléotide. Sept bases uridines constituent la jonction entre les cadres de lecture. Il s'agit d'un site d'édition. En effet, au cours de la transcription, une base adénosine est ajoutée par édition pour 20 % des ARNm. Les 80 % restants gardent une succession de 7 adénosines.
La traduction des ARNm à 7 adénosines entraîne la production de sGP, protéine structurale tronquée soluble dans le milieu extracellulaire ou dans le sang des patients infectés.
La traduction des ARNm à 8 adénosines entraîne la formation de la GP transmembranaire, retrouvée à la surface des virions.
Il existe des variants du virus possédant un ARN génomique avec 8 bases uridines. La transcription entraîne la production de 80 % d'ARNm avec 8 adénosines mais aussi d'ARNm édités avec 6 ou 9 adénosines après délétion ou insertion d'une base adénosine.
La traduction des ARNm possédant 9 résidus adénosines entraîne la formation d'une petite GP soluble : la ssGP (17) (18).

Le génome du virus Ebola varie d'une espèce à l'autre et au sein d'une même espèce au cours du temps. Des mutations interviennent. Il existe donc des variants au sein d'une même espèce. L'étude du génome permet ainsi de retracer les étapes de la transmission du virus au cours d'une épidémie.
Le séquençage des génomes du virus Ebola a pu être réalisé pour chaque épidémie, permettant de définir les espèces et différents variants du virus. Notamment, le variant de l'espèce Zaïre identifié au cours de l'épidémie de 2014 a été nommée Ebolavirus Makona (de la rivière Makona, en Guinée).
On peut cependant noter que la séquence du virus identifié à Yambuku en 1976 et celle du virus responsable de l'épidémie de 2014 en Afrique de l'Ouest (Ebolavirus Makona) sont identiques à 97% (17) (18).

4.3. Les protéines

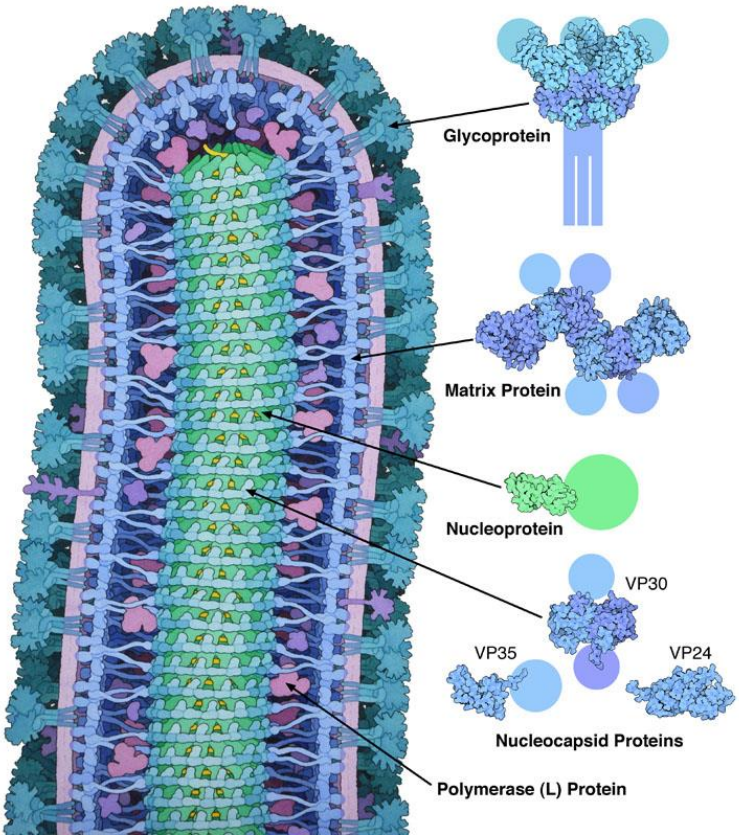


Figure 8 : Représentation de la structure du virus (19)

Les protéines sont représentées en bleu, vert et magenta. L'ARN est représenté en jaune. La membrane apparaît en violet.

La structure virale est décrite de la façon suivante (19) (figure 8) :

- à la surface, une membrane entourée de glycoprotéines (représentées en bleu)
- au niveau de la face interne de la membrane, une couche de protéines de matrice dont majoritairement la protéine VP40 (représentées eu bleu)
- au centre, une nucléocapside cylindrique (en vert) renfermant l'ARN (représenté en jaune).

4.3.1. A la surface du virus

La glycoprotéine (GP)

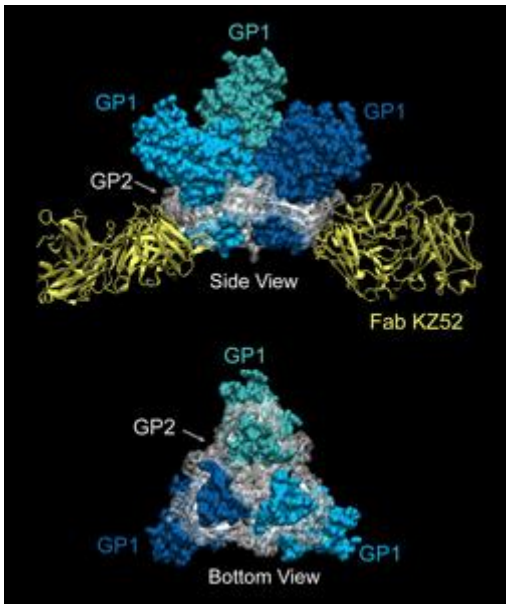


Figure 9 : Structure tridimensionnelle de la glycoprotéine (20) (21)

Cette représentation a été obtenue par le *Scripps Research Institute* en 2008.

L'utilisation de l'anticorps neutralisant KZ52 qui se lie à GP, découvert chez un survivant de l'épidémie de 1995 à Kikwit, a permis au *Scripps Research Institute* d'étudier sa structure.
GP est une protéine oligomérique contenant des chaînes carbohydrates reliées par des liaisons covalentes à des chaînes polypeptides latérales. Les chaînes carbohydrates recouvrent la surface du virus, permettant de le dissimuler vis-à-vis du système immunitaire.
GP est constituée de 2 fragments reliés par un pont disulfure :

- GP1 extracellulaire
- GP2 ancré dans la membrane.

Elle adopte une structure trilobée (figure 9) qui se compose de :

- 3 sous-unités GP1
- 3 sous-unités GP2 (20) (21) (15).

La maturation de GP passe par la formation d'un précurseur pré-GP.
GP1 a un poids moléculaire de 140 kDa et correspond à la partie N-terminale de pré-GP. GP2 a un poids moléculaire de 26 kDa et correspond à la partie C-terminale (18).

GP exerce le rôle de médiateur de la reconnaissance de la cellule hôte. Elle permet la fusion entre le virus et la membrane cytoplasmique de la cellule hôte.
GP1 exerce la fonction de ligand. Le site de liaison de GP est inaccessible dans un premier temps. C'est le clivage de GP qui permet d'accéder à ce site et qui entraîne l'interaction de celui-ci avec le récepteur de la cellule hôte.

GP1 serait également responsable de la cytotoxicité observée pour les vaisseaux sanguins et elle aurait une action immunosuppressive.
GP2 est le médiateur de la fusion du virus avec la cellule hôte. Le déclenchement d'un mécanisme à l'entrée de la cellule permet à GP2 de prendre sa forme la plus stable : un faisceau de 6 hélices favorisant la fusion du virus avec la membrane de la cellule hôte.
Des portions de GP2 s'enroulent autour de GP1 et des résidus hydrophobes de GP1 entourent GP2, augmentant ainsi sa stabilité (19) (20) (21) (15).

4.3.2. Au niveau de la face interne de la membrane : les protéines de matrice

La protéine VP40

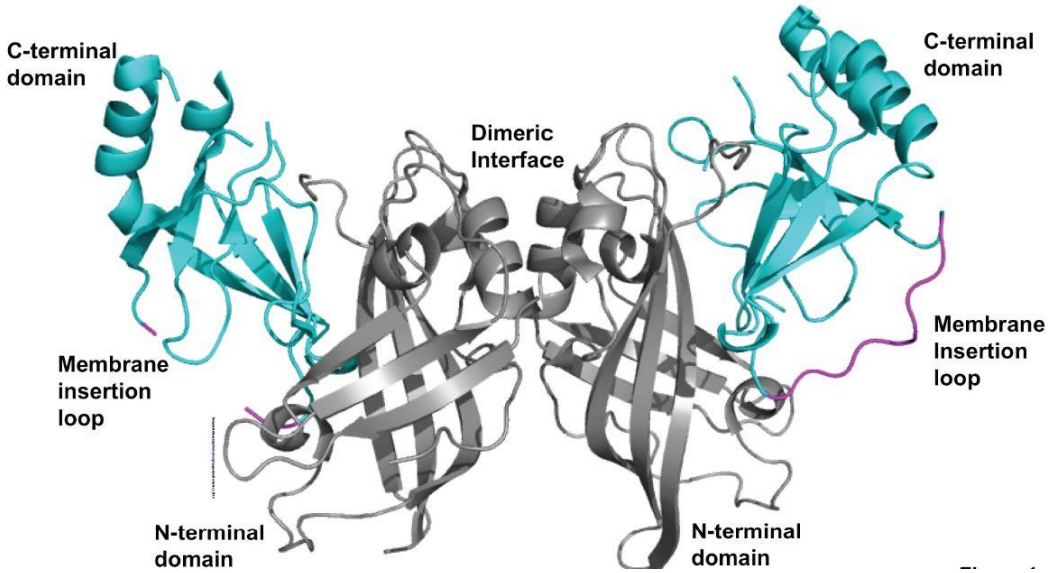


Figure 10 : Structure de VP40, *The Journal of biological chemistry* (octobre 2014) (22)

VP40 est la protéine la plus abondante dans le virion. Elle se situe sur la face interne de l'enveloppe virale.
Elle est composée de 326 acides aminés et a un poids moléculaire de 40 kDa.
Cette protéine adopte différentes structures correspondant chacune à une fonction différente :

- un hexamère qui est un élément constitutif de la structure virale, permettant l'assemblage de la matrice
- un octamère qui permet de réguler la transcription de l'ARN viral
- un dimère qui intervient dans le transport de la protéine VP40.

VP40 se compose d'un domaine N-terminal qui permet la dimérisation et d'un domaine C-terminal qui permet la liaison à la membrane et l'oligomérisation (figure 10).
Elle possède une région N-terminale inconnue (23) (19) (18).

VP40 intervient dans la production des particules virales. En effet, *in vitro* elle permet de produire des particules similaires à des particules virales à partir de la cellule. La façon dont

cette protéine interagit avec la membrane plasmique pour former ces particules est en grande partie inconnue.
Il a été démontré que la seule présence de VP40 dans le feuillet interne de la membrane plasmique (sans les autres protéines constituant le virus Ebola) permettrait de créer ces particules.
La nucléocapside est indispensable à la transcription et à la réplication. Cependant, en l'absence de la protéine VP40, les particules virales ne seront pas formées (24) (25).
De plus, une étude publiée en octobre 2014 explique que l'action de VP40 se fait sélectivement sur les membranes enrichies en phosphatidylsérines.
En effet, la protéine VP40 induit la vésiculation des membranes contenant des phosphatidylsérines à des concentrations correspondant à celles de la membrane plasmique (22).

VP40 intervient dans le transport de la nucléocapside vers la surface de la cellule. L'interaction de VP40 avec la nucléoprotéine permet l'incorporation de la nucléocapside dans les virions (18).

VP40 est indispensable à l'exocytose du virus.
Un court fragment de 4 acides aminés serait essentiel à la propagation du virus. Cette séquence PPxY est composée de deux prolines (P) et une tyrosine (Y) séparées par un acide aminé (x). Elle interagirait physiquement et fonctionnellement avec une ubiquitine ligase. Il a été démontré qu'une mutation sur ce motif altérerait la protéine VP40 et empêcherait le processus d'exocytose (26).

Une région *loop* présente dans le domaine N-terminale de la protéine est indispensable à l'assemblage et à l'exocytose des particules virales.
Les mutations provoquées dans cette région entraînent une diminution de la libération de particules similaires aux particules virales. En outre, elle intervient dans l'oligomérisation de VP40 et dans sa localisation cellulaire (27).

4.3.3. La nucléocapside

La nucléocapside, située au centre du virus, protège le génome (19).
Elle est constituée de nucléoprotéines, des protéines VP24, VP30, VP35 et de la protéine L.
Elle est indispensable à la transcription et à la réplication (28).

La nucléoprotéine (NP)

NP se compose de 739 acides aminés et a un poids moléculaire de 104 kDa.
C'est une phosphoprotéine. La forme phosphorylée est la seule qui est incorporée dans le virion.
La région N-terminale est hydrophobe alors que la région C-terminale est hydrophile et très acide (18).
NP participe à la formation de la nucléocapside (28).
Elle entoure l'ARN en créant un complexe hélicoïdal et intervient dans la réplication virale (29) (19).
NP est en capacité de former une structure tubulaire hexagonale, similaire à la nucléocapside en l'absence des autres protéines virales. Les acides aminés 1 à 450 de la région N-terminale ont un rôle dans la formation de cette structure. Les 150 acides aminés qui suivent ont un rôle dans la formation de la nucléocapside par interaction avec VP30 et VP35.
Les extrémités C-terminale et N-terminale sont indispensables à l'interaction avec VP40, cette interaction permettant le transport de la nucléocapside vers la membrane.
La partie C-terminale a un rôle majeur dans l'encapsidation des virions (18).

La protéine VP24

VP24 se compose de 251 acides aminés et a un poids moléculaire de 24 kDa.
Elle ressemblerait à une pyramide de base triangulaire de dimensions 73 Å×30 Å×30 Å (figure 11) (9).

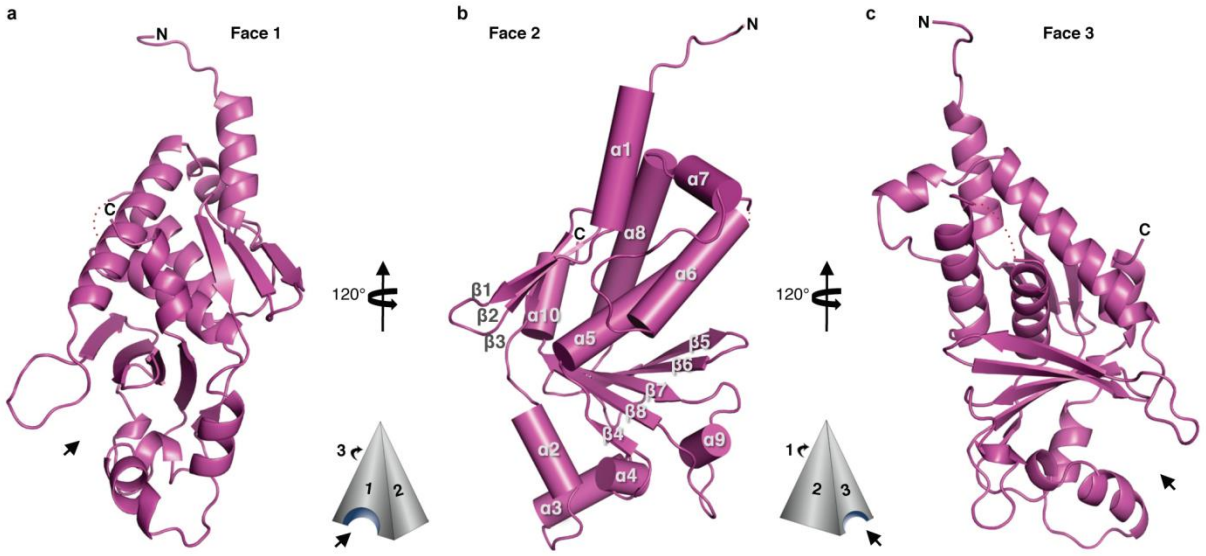


Figure 11 : Représentation de la structure secondaire de VP24 (9)

Les 3 faces de la pyramide sont numérotées : face 1 (figure 11a), face 2 (figure 11b) et face 3 (figure 11c).
Au sommet, se situe le domaine N-terminal. On observe des hélices *alpha* (α1 et α5-10) et des feuillets *beta* (β1-3) antiparallèles.
Dans la région C-terminale, on retrouve des hélices *alpha* (α 5-8).

VP24 se situe dans la région périnucléaire ou au niveau de la membrane plasmique (18). C'est un élément nécessaire au correct assemblage de la nucléocapside (30).

Cette protéine est indispensable au processus d'échappement à l'effet antiviral des interférons. En effet, la réponse antivirale nécessite l'intervention du facteur de transcription STAT1 (*Signal transducer and activator of transcription*) dans le noyau.
Ce facteur de transcription est transporté vers le noyau sous forme d'hétérodimères STAT1 : STAT2 et d'homodimères STAT1 : STAT1 ou sous forme de complexes avec ISGF3 (*IFN α/β-stimulated gene factor 3)*. Les dimères peuvent être formés, après phosphorylation de STAT1, grâce à la liaison des interférons à leur récepteur.
VP24 agit par liaison avec la karyophérine α1, qui est le transporteur de ces dimères vers le noyau (figure 12). Cette liaison a donc pour effet de bloquer l'accumulation de STAT1 dans le noyau et par conséquent la réponse antivirale (31).
Une étude a révélé que VP24 pouvait également se lier directement à STAT1 (9).

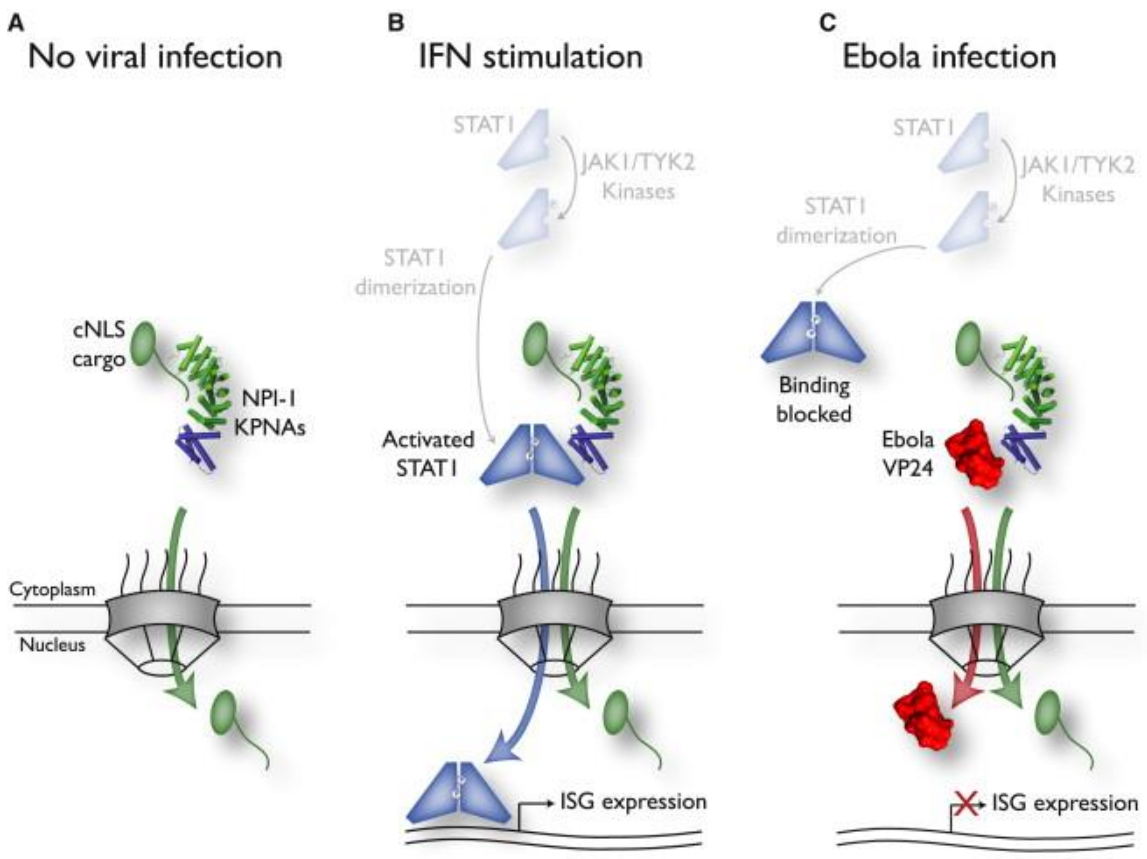


Figure 12 : Mécanisme d'échappement à l'effet antiviral des interférons (32)

La figure 12 présente le mécanisme de blocage du transport de STAT1 vers le noyau, qui entraîne un échappement à l'effet antiviral des interférons.
KPNA = karyophérine α NPI-1 = sous-type de karyophérine α
cNLS = *classical nuclear localization signal*. Il s'agit d'un signal permettant le transport vers le noyau.
JAK1 = *Janus kinase 1* TYK2 = *Tyrosine kinase 2*

Ces kinases sont responsables de la phosphorylation de STAT1.
ISGs = *interferon-stimulated genes*. Ce sont des gènes exprimés suite à l'intervention du facteur de transcription STAT1. Ils vont permettre la réponse antivirale.
La figure 12A : présente le cas de l'absence d'infection virale. Il n'y a pas de transport de STAT1 car pas de réponse antivirale nécessaire.
La figure 12B : présente le mécanisme de transport de STAT1 vers le noyau, provoqué lors d'une infection virale quelconque. STAT1 est phosphorylé, ce qui permet sa dimérisation. Il est ensuite lié à la karyophérine et transporté vers le noyau. Les ISGs pourront s'exprimer, ce qui entraînera une réponse antivirale.
La figure 12C : présente le cas de l'infection par le virus Ebola. L'intervention de la protéine VP24 empêche la liaison de STAT1 à la karyophérine et donc le transport de STAT1 vers le noyau. Les ISGs ne pourront pas s'exprimer et la réponse antivirale ne pourra donc pas se mettre en place.

La protéine VP30

VP30 se compose de 260 acides aminés et a un poids moléculaire de 30 kDa.
Elle possède une partie C-terminale hydrophobe, une partie centrale neutre et une partie N-terminale hydrophile et très basique (18).
C'est un activateur indispensable de la transcription du virus (29).
Ce facteur de transcription ne pourra être efficace qu'après oligomérisation, conditionnée par la présence d'un motif tétraleucine.
L'état de phosphorylation de VP30 régule l'activation de la transcription. En effet, les protéines non ou peu phosphorylées vont activer la transcription, contrairement aux protéines fortement phosphorylées (33).

La protéine VP35

VP35 se compose de 340 à 351 acides aminés et a un poids moléculaire de 35 kDa.
On la retrouve sous forme phosphorylée et non phosphorylée (18).
VP35 intervient dans la réplication virale et dans l'inhibition du système immunitaire.
Elle permet de bloquer à la fois la détection du virus par l'organisme et le déclenchement de la réponse immunitaire.

VP35 bloque la phosphorylation et l'activation d'IRF-3 (*Interferon Regulatory Factor 3*), qui est un facteur de transcription intervenant dans l'induction des interférons *alpha* et *beta* (34).

L'action de blocage de la réponse immunitaire par VP35 s'effectue notamment par le biais d'une interaction avec une protéine de l'hôte : la protéine PACT (*Protein kinase R activating protein*).
PACT participe au processus d'activation de la réponse immunitaire, par l'activation d'une kinase régulant l'action antivirale des interférons.
Des chercheurs de la *Mount Sinai School of Medicine* à New York ont publié dans la revue *Cell Host and Microbe* les résultats d'une étude sur VP35. Ils ont fabriqué des souches mutantes du

virus comportant des protéines VP35 mutées de façon à supprimer l'interaction avec PACT (35).
Après avoir provoqué l'infection de cellules épithéliales humaines par le virus Ebola, les scientifiques ont constaté que PACT entraînait une réponse antivirale uniquement lorsque ces cellules étaient infectées par les virus mutants.
Ils ont mis en évidence une inhibition de l'action de PACT par VP35.
Les chercheurs ont alors augmenté la quantité de PACT dans les cellules avant de provoquer une infection. Ils ont observé une induction de la réponse immunitaire par les protéines PACT non liées aux protéines VP35. L'augmentation de la production de PACT a permis une diminution du nombre de particules virales.
Ils ont aussi constaté que VP35 ne pouvait plus provoquer la réplication du matériel génétique viral quand elle était liée à PACT.
Le blocage de la réponse immunitaire induit par l'interaction de VP35 avec PACT a pour conséquence de limiter la réplication virale (en limitant la quantité de VP35 non liée). L'interaction PACT-VP35, qui permet le processus d'échappement au système immunitaire, présente donc néanmoins un avantage dans la lutte contre le virus : elle limite sa réplication (35).

La protéine L

La protéine L est une ARN polymérase ARN-dépendante : elle intervient dans la réplication virale en permettant la création des nouvelles copies de l'ARN (figure 13) (29) (19).
Elle se compose de 2212 acides aminés et a un poids moléculaire de 252 kDa (18).

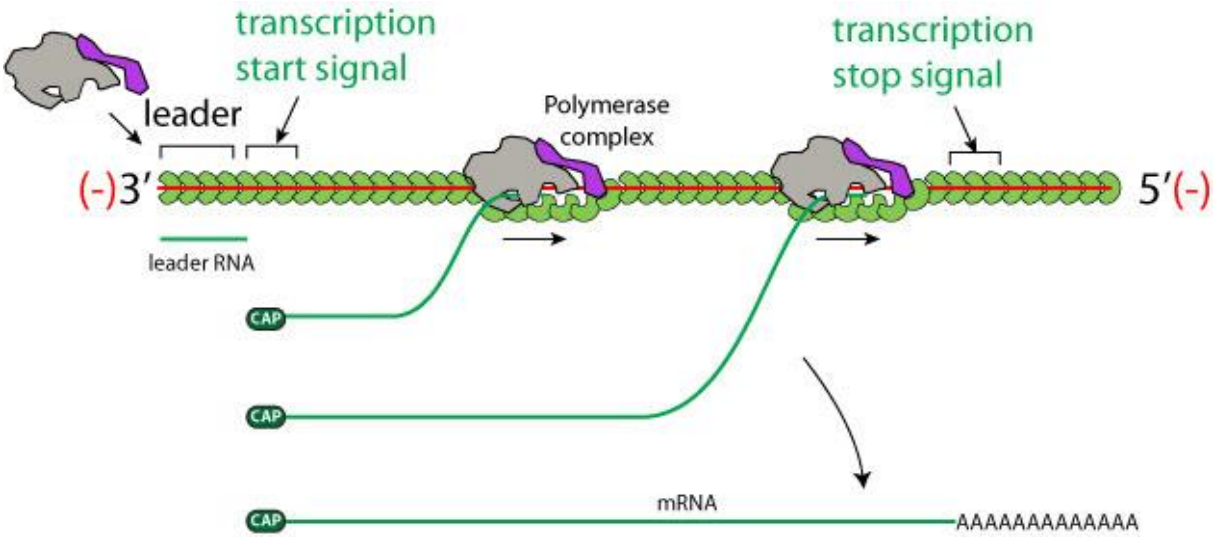


Figure 13 : La transcription de l'ARN à polarité négative par la protéine L (36)

La protéine L est représentée en gris-violet.

La protéine L effectue la transcription du brin d'ARN à polarité négative en un brin d'ARNm à polarité positive (figure 13).

Elle initie la transcription en se liant à la séquence *leader* en 3' du brin d'ARN. Un ARN *leader* est transcrit.
Puis, la transcription redémarre au niveau du signal de transcription START et s'arrête au niveau du signal STOP.
Une coiffe est ajoutée en 5' de la séquence d'ARNm transcrit et une queue poly(A) est ajoutée à l'extrémité 3'.

Tableau II : Récapitulatif de la localisation et des rôles des protéines constituant le virus Ebola

Protéine	**Localisation dans le virion**	**Rôles**
GP	A la surface du virion	- Médiateur de la reconnaissance de la cellule hôte (20) (21) - Cytotoxicité (15) - Immunosuppression (15)
VP40	Face interne de l'enveloppe virale	- Régulation de la transcription (23) - Production des particules virales (22) (24) (25) - Transport de la nucléocapside vers la surface de la cellule et incorporation dans le virion (18) - Exocytose des particules virales (26)
NP	Au centre du virion dans la nucléocapside	- Réplication virale (19) (29) - Formation de la nucléocapside (28) - Transport de la nucléocapside vers la surface de la cellule (18) - Encapsidation du virion (18)
VP24	Au centre du virion dans la nucléocapside et Au niveau de la membrane plasmique	- Assemblage de la nucléocapside (30) - Echappement à l'effet antiviral des interférons (9) (31)
VP30	Au centre du virion dans la nucléocapside	- Facteur de transcription (29) (33)
VP35	Au centre du virion dans la nucléocapside	- Réplication virale (28) - Inhibition du système immunitaire (34) (35)
L	Au centre du virion dans la nucléocapside	- Transcription (19) (29)

5. Voie de transmission

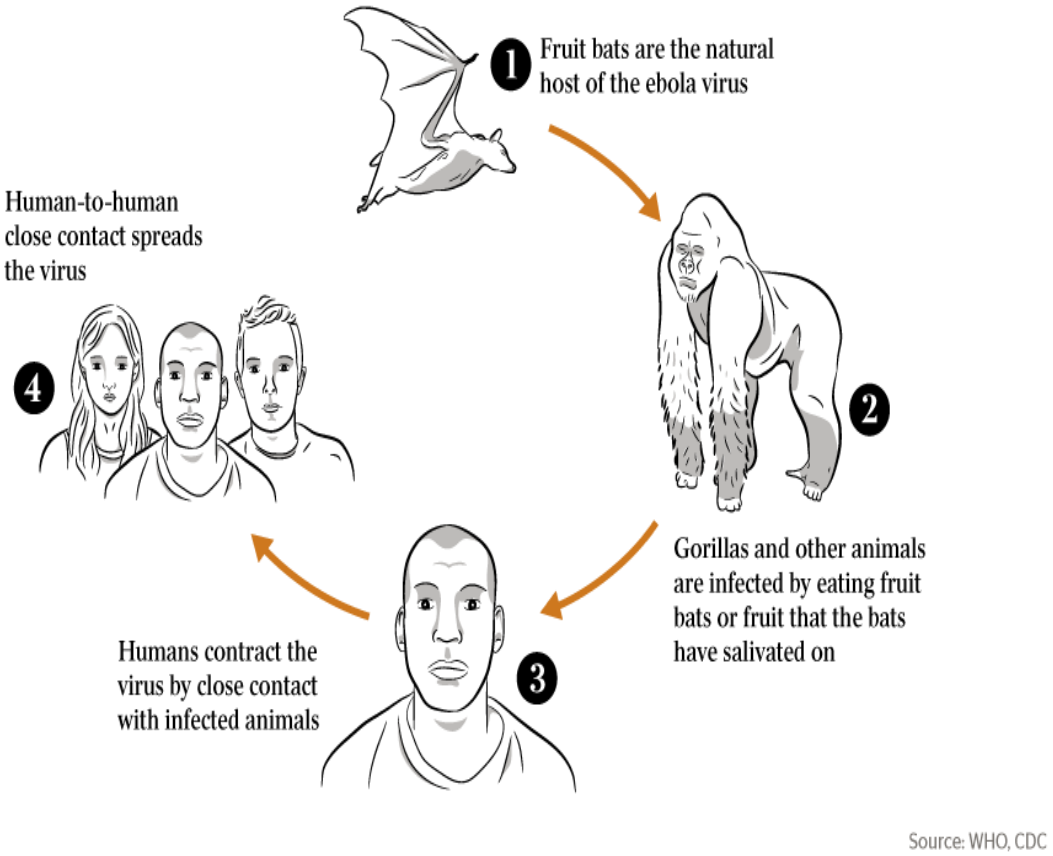


Figure 14 : La transmission du virus Ebola (37)

Les hôtes naturels du virus Ebola sont les chauves-souris frugivores de la famille des *Pteropidae* (figure 14). Celles-ci ne présentent pas de symptômes ; le virus devient pathogène lorsqu'il infecte d'autres animaux sauvages, notamment des primates non humains.
La transmission s'effectue à partir d'animaux sauvages infectés, par contact étroit avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques.
Les primates sont considérés comme étant à l'origine de l'infection chez l'Homme. Néanmoins, ils seraient des hôtes accidentels. Ils contracteraient la maladie notamment par la consommation de fruits contaminés par les chauves-souris.

Un individu infecté n'est pas contagieux pendant la période d'incubation ; il le deviendra à l'apparition des premiers symptômes.
La propagation s'effectue par transmission interhumaine suite à :

- un contact direct avec du sang, des organes, des liquides biologiques ou des sécrétions
- un contact indirect du fait d'un environnement contaminé par l'un de ces liquides.

La transmission n'est pas possible par voie aérienne ou par l'intermédiaire de vecteurs tels que les insectes.

Un sujet atteint est contagieux aussi longtemps que le virus est présent dans son sang ou ses sécrétions. Ainsi, les rites funéraires pratiqués par les proches des défunts, entrant en contact avec la dépouille, ont participé à la transmission du virus.
Un patient qui a contracté le virus et qui a été guéri est alors immunisé contre l'espèce concernée. On ne sait, cependant, pas encore s'il pourra être infecté par une espèce différente du virus et si l'immunisation est permanente (1) (38) (39) (40).

Le virus a été détecté dans le sperme des patients guéris d'Ebola, ce qui pourrait exposer à une transmission sexuelle. En octobre 2015, une étude publiée dans la revue américaine *New England Journal of Medicine* évoquait la persistance du virus dans le sperme de certains survivants durant 9 mois. Il s'agit d'une étude réalisée en Sierra Leone sur 93 hommes volontaires de plus de 18 ans. Elle a été menée par le Ministère de la Santé de Sierra Leone, l'OMS et les CDC.
La transmission par l'intermédiaire des sécrétions vaginales n'est pas écartée. En effet, l'ARN du virus a été détecté, dans des secrétions vaginales, 33 jours après le début des symptômes.
Les recommandations actuelles de l'OMS évoquent l'importance des conseils aux survivants permettant de limiter les risques d'une éventuelle transmission par voie sexuelle. Les pratiques sexuelles à risque sont déconseillées. L'organisation prévoit notamment de fournir des préservatifs aux survivants.
L'OMS préconise de suivre ces recommandations jusqu'à l'obtention de 2 tests négatifs sur le sperme, espacés d'une semaine (41).
De plus, l'ARN viral a été détecté dans les urines jusqu'au 30ème jour et dans la sueur jusqu'au 45ème jour suivant le début des signes cliniques (42).

6. Sensibilité aux agents désinfectants

Le virus Ebola est sensible à l'acide acétique à 3 %, au glutaraldéhyde à 1%, aux produits à base d'alcool, à des dilutions d'eau de Javel à 5,25 % et à l'hypochlorite de calcium (poudre de blanchiment).
L'eau de Javel à 5.25 % doit être utilisée diluée à 1/10 sur les surfaces contaminées (ou 1/100 s'il y a risque de corrosion ou de décoloration) et appliquée pendant au moins 10 minutes.
Afin de réduire le risque de transmission après contact avec une personne ou un environnement infecté, l'utilisation de solutions hydro-alcooliques est préconisée pour le lavage de la peau (12).

7. Cycle de multiplication virale

La pénétration des virions dans la cellule hôte s'effectue par endocytose. Ils se répliquent ensuite dans le cytoplasme (figure 15).

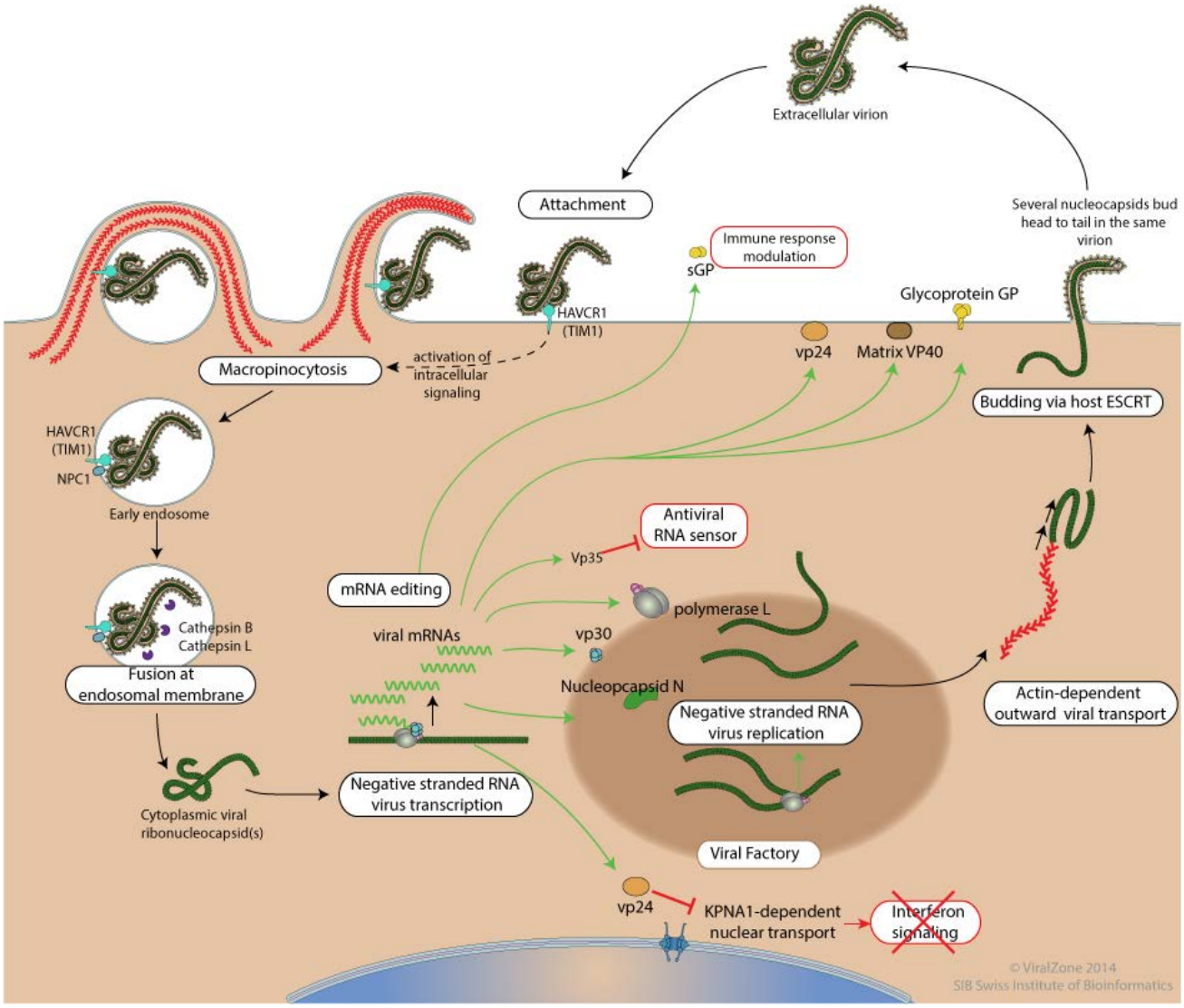


Figure 15 : La réplication du virus Ebola (36)

Le cycle du virus Ebola dans la cellule hôte peut être décrit par les étapes suivantes (36) :

- <u>Adhésion à la cellule hôte</u>

L'adhésion de GP présente à la surface du virion s'effectue grâce à DC-SIGN (*Dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin*), une lectine de type C.

- <u>Transmission d'un signal permettant la macropinocytose</u>

Des récepteurs cellulaires tels que HAVCR1 (*Hepatitis A virus cellular receptor 1*) aussi nommé TIM1 (*T-cell immunoglobulin and mucin domain 1*) se lient à GP.
L'activation de la signalisation intracellulaire entraîne la macropinocytose du virion.

- <u>Entrée du virus dans la cellule hôte</u>

Le virion intègre la cellule par macropinocytose.

Chez certains Ebolavirus, les cathepsines B et L vont cliver GP en GP1. Le rôle des cathepsines dans le processus d'entrée du virus a été démontré chez l'espèce Zaïre. Un effet limité des cathepsines sur l'entrée du virus a également été observé chez l'espèce Bundibugyo. Cependant, ces cathepsines ne sont pas indispensables à la réplication virale.
Chez les autres espèces d'Ebolavirus (Forêt de Taï, Reston et Soudan), les cathepsines n'interviennent pas dans le processus d'entrée du virus dans la cellule.
D'autres protéases interviendraient donc dans ce processus (43).

- Fusion des membranes

GP1 interagit avec NPC1 (Niemann-Pick type C1), ce qui entraîne la fusion de la membrane virale avec la membrane vésiculaire. La ribonucléocapside est alors libérée dans le cytoplasme.

- Transcription

L'ARN est transcrit en ARNm (polarité positive). Une coiffe est ajoutée à ces ARNm et une polyadénylation est réalisée.

- Réplication

Lorsque la quantité de nucléoprotéines est suffisante pour l'encapsidation du génome synthétisé, la réplication commence.

- Libération du virion

La ribonucléocapside interagit avec les protéines de matrice et bourgeonne via le complexe ESCRT (*Endosomal sorting complex required for transport*) présent sur la membrane plasmique, libérant le virion synthétisé.

8. Physiopathologie

Sur le plan hématologique, le virus provoque une élévation du nombre de leucocytes suivie d'une diminution brusque de ce nombre, des désordres de la coagulation, une neutrophilie sévère, une lymphopénie et une perte de fonction des plaquettes précédant une thrombocytopénie.
On observe la survenue d'une CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) correspondant à une diminution du taux des facteurs de coagulation suite à l'augmentation de leur consommation et à une synthèse défectueuse dans le foie (18).

Les cibles primaires du virus Ebola sont les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques (figure 16).

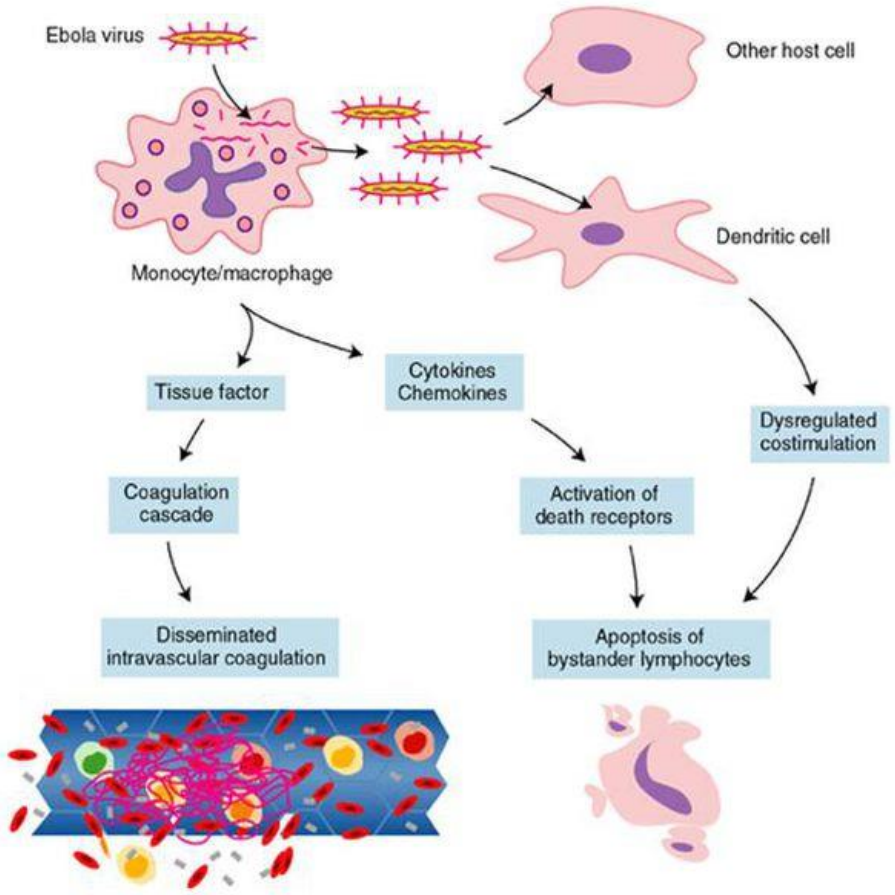


Figure 16 : Physiopathologie de l'infection à virus Ebola (44)

L'infection des macrophages va entraîner une hypersécrétion de médiateurs tels que des cytokines pro-inflammatoires et des chémokines et une activation du facteur tissulaire.
Les médiateurs vont activer des récepteurs responsables de l'apoptose des lymphocytes.
L'activation du facteur tissulaire va provoquer des troubles de la coagulation. C'est une des causes de la CIVD.
L'infection des cellules dendritiques entraîne une inhibition de leur maturation, conduisant à une immunodépression.

Les monocytes infectés pénètrent dans la circulation et le virus Ebola se dissémine dans l'organisme. Il est retrouvé dans le foie, la moelle osseuse, les poumons, les reins et les glandes surrénales.

Dans le foie, le virus infecte les hépatocytes provoquant leur nécrose. Il entraîne une insuffisance hépatocellulaire et des troubles de la synthèse des facteurs de coagulation.
Les troubles de la coagulation ont pour conséquence la formation de caillots sanguins qui vont bloquer le flux sanguin vers les organes vitaux, conduisant à une nécrose et à des hémorragies.

Dans les glandes surrénales, le virus provoque l'infection et la nécrose des cellules de la corticosurrénale et des troubles de la synthèse des hormones surrénaliennes.

L’altération de la fonction des glandes surrénales est impliquée dans l’apparition de désordres hydro-électrolytiques et d’un état de choc chez certains patients.

L’infection à virus Ebola est également à l’origine d’une insuffisance rénale.

La létalité du virus est liée au phénomène d’échappement au système immunitaire qui est observé lors des infections à virus Ebola.
En effet, le virus provoque l’inhibition de la production et de l’effet antiviral de l’IFN de type 1 (par les protéines VP24 et VP35) et l’inhibition des réponses immunitaires innées (macrophages, cellules dendritiques,…) et acquises (lymphocytes T) (42) (45) (18).

9. Clinique

La durée d'incubation varie de 2 à 21 jours.
L'évolution de la maladie comporte 2 phases (figure 17).

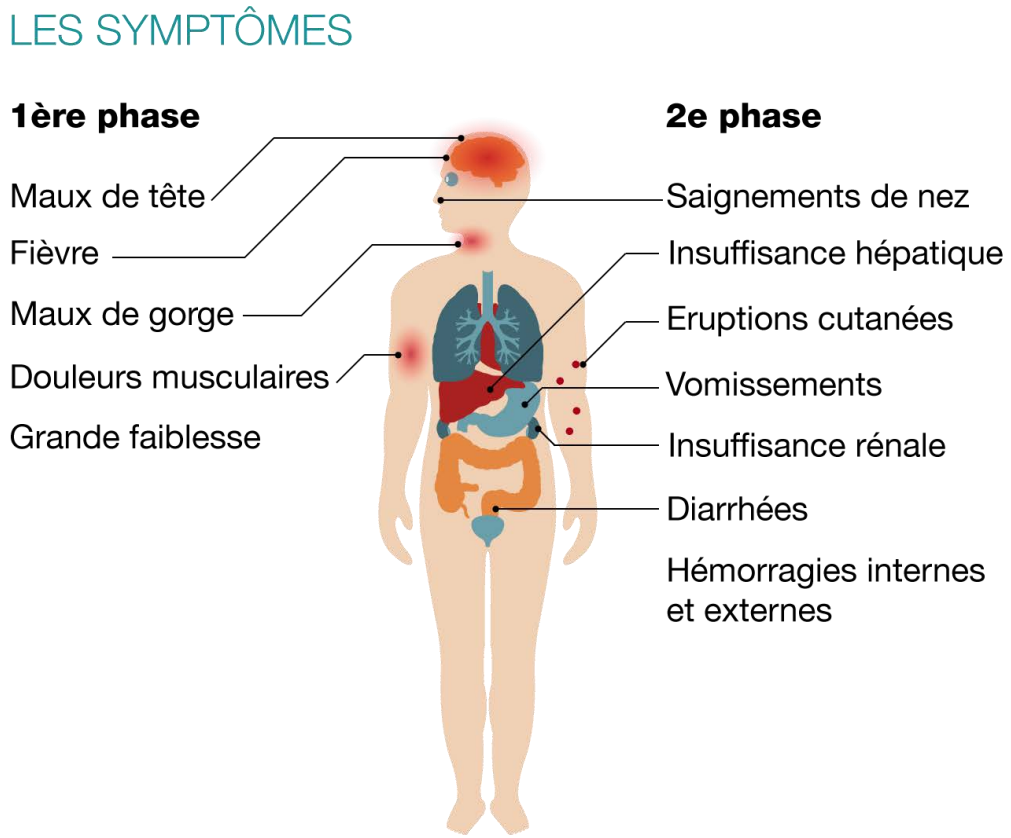


Figure 17 : Les symptômes de la maladie à virus Ebola (46)

La première phase, au cours de laquelle le risque de transmission est faible, correspond à un syndrome pseudo-grippal. Elle est caractérisée par :

- une fièvre supérieure à 38°C d'apparition brutale
- une asthénie
- des myalgies
- des céphalées
- une irritation de la gorge.

La seconde phase apparaît en 2 à 3 jours et se définit par :

- des signes cutanéo-muqueux (conjonctivite, exanthème maculeux ou maculo-pustuleux, dysphagie)
- des signes digestifs (diarrhées, vomissements)
- une insuffisance rénale et hépatique
- des hémorragies internes et externes (1) (47).

Des complications telles que des infections secondaires, une méningo-encéphalite ou des troubles neurocognitifs peuvent être observées (48).

10. Diagnostic

La démarche diagnostique consiste d'abord à exclure le paludisme, la fièvre typhoïde, la shigellose, le choléra, la leptospirose, la peste, la rickettsiose, la fièvre récurrente (borréliose), la méningite, l'hépatite et d'autres fièvres hémorragiques virales (1).
Le diagnostic de paludisme doit être évoqué surtout si le patient n'a pas bénéficié de la chimioprophylaxie adaptée.
Pour permettre le diagnostic différentiel, il faut réaliser les examens biologiques suivants : NFS/plaquettes, frottis/goutte épaisse ou test de diagnostic rapide du paludisme, CRP, transaminases, hémocultures, bandelette urinaire et si possible un bilan de coagulation.
Il existe différents types de tests permettant de poser un diagnostic définitif de maladie à virus Ebola :

- titrage immunoenzymatique (ELISA)
- détection de l'antigène
- test de séroneutralisation
- amplification génique précédée d'une transcription inverse (RT-PCR)
- microscopie électronique
- isolement du virus sur culture cellulaire.

Dans un délai de 3 jours après l'apparition des premiers symptômes (hyperthermie notamment), le virus Ebola est détectable dans le sang d'un patient infecté.
Il sera détectable pendant 10 à 17 jours.
La technique de RT-PCR, permettant de détecter le virus dans le sang, peut donc être utilisée pour le diagnostic de maladie à virus Ebola dès le début de la prise en charge du patient. L'isolement sur culture cellulaire est également possible.
Les techniques de sérologie ne peuvent pas être utilisées d'emblée, puisque les anticorps n'apparaissent pas avec les premiers symptômes (49) (50).
Les anticorps peuvent être détectés, par ELISA, à partir de 8 à 10 jours après l'apparition des premiers signes cliniques (42).

Les prélèvements sanguins, permettant la réalisation des tests, doivent présenter un volume minimal de 4 mL de sang total. Ils sont conservés dans des tubes EDTA de préférence.
Il est également possible d'utiliser des tubes avec du polyanéthol sulfonate de sodium, du citrate ou un activateur de coagulation. En revanche, les tubes héparinés sont à proscrire.
Ils sont conservés dans un triple emballage de sécurité, qui se compose :

- d'un récipient principal hermétique emballé dans un matériau absorbant
- d'un second récipient imperméable à l'eau et étanche
- d'un emballage d'expédition extérieur (figure 18).

Ils doivent être expédiés à une température comprise entre 2 et 8°C ou congelés dans des blocs réfrigérants (1) (50).

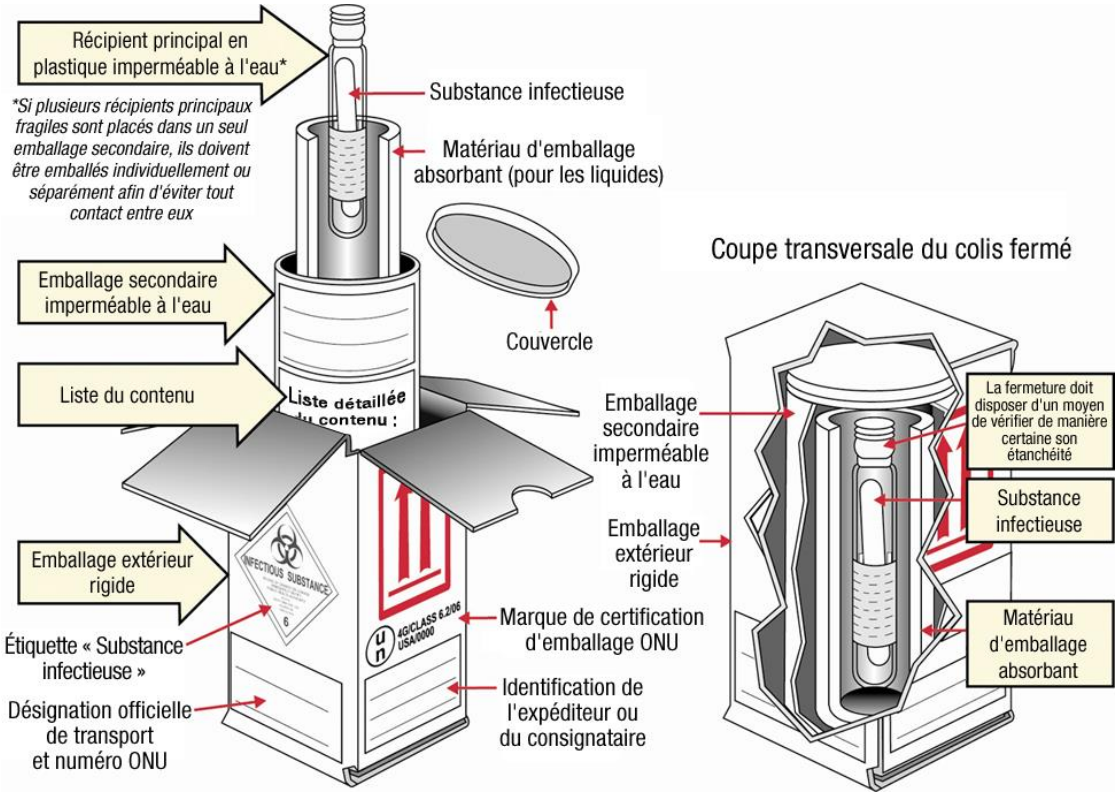


Figure 18 : Système de triple emballage de sécurité (50)

L'InVS (Institut de Veille Sanitaire) publie régulièrement une définition de cas à virus Ebola. En octobre 2014, l'InVS définissait un cas possible comme « toute personne présentant, dans un délai de 21 jours après son retour de la zone à risque, une fièvre supérieure ou égale à 38°C et pour laquelle une exposition à risque a pu être établie dans un délai de 21 jours avant le début des symptômes, ou pour laquelle il est impossible d'évaluer l'existence d'exposition à risque ». La confirmation du cas sera réalisée par la réalisation d'une RT-PCR sur un prélèvement sanguin (39).

Un laboratoire mobile P3[1] a été mis en place en Guinée, au début de l'épidémie, afin de réaliser le diagnostic de maladie à virus Ebola.
L'Institut Pasteur de Dakar a été sollicité en mars 2014 par l'OMS et le gouvernement guinéen dans le cadre de l'enquête sur l'épidémie. L'Institut a alors installé un laboratoire à Conakry, en Guinée. Des techniciens guinéens ont été formés au prélèvement et au diagnostic par l'Institut Pasteur.
En 2014, l'institut Pasteur a également coordonné l'installation d'un laboratoire de diagnostic, à Macenta en Guinée. Des volontaires formés à Paris par la CIBU (cellule biologique d'intervention d'urgence) assuraient le dépistage (figure 19).

[1] Un laboratoire P3 (pour « pathogène de classe 3 ») est un laboratoire de confinement qui maintient une dépression par rapport à l'extérieur. Il permet la manipulation des pathogènes de classe 3.
Un laboratoire P4 (pour « pathogène de classe 4 ») permet la manipulation des pathogènes de classe 4. Il est hermétique et possède plusieurs sas de décontamination.

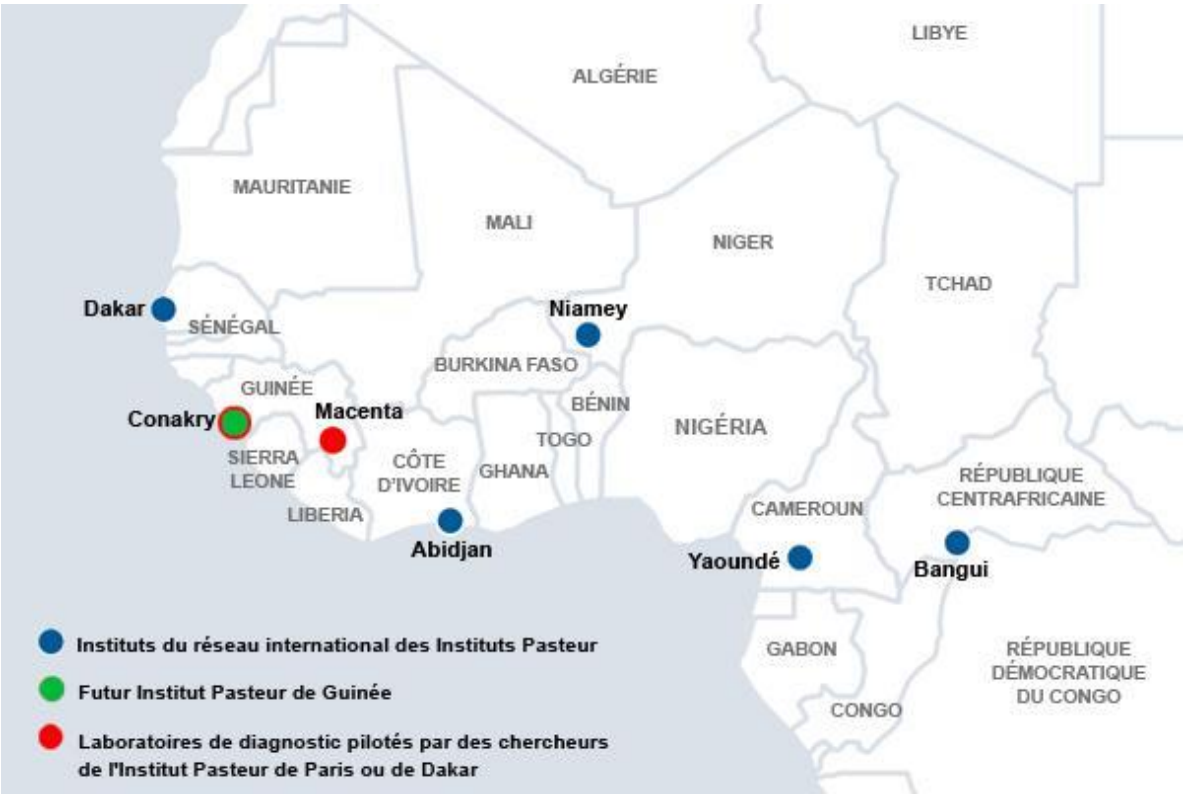


Figure 19 : Instituts du réseau international des Instituts Pasteur en Afrique de l'Ouest, en 2014 (51)

Par la suite, d'autres laboratoires ont été déployés.
La CIBU localisée à l'Institut Pasteur de Paris, a participé, avec l'équipe du CNR (centre national de référence) de Lyon, au diagnostic des échantillons prélevés en Guinée.
En France, le laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm de Lyon, qui abrite le Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques virales, a été mobilisé. Les équipes présentes dans ce laboratoire ont analysé les premiers échantillons guinéens et ont établi le diagnostic (51).

En outre, un test de diagnostic rapide a été conçu par le CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) avec l'appui du laboratoire de haute sécurité biologique P4 Inserm Jean Mérieux et a été évalué en Guinée pendant plusieurs mois (jusqu'en août 2015). Il s'agit du test eZYSCREEN®.
Le marquage CE[2] a été apposé sur le test, qui a donc pu être utilisé comme outil de diagnostic. Il permet d'effectuer le diagnostic en 15 minutes à partir de quelques gouttes de sang, de plasma ou d'urine.
Il utilise le principe de l'immuno-chromatographie : des anticorps monoclonaux vont permettre la détection du virus dans le liquide déposé.

[2] Le marquage CE est un marquage réglementaire qui signifie « conforme aux exigences » et qui atteste que le produit répond à certaines normes techniques et acquiert le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne.

En effet, un premier anticorps fixé sur une bandelette cartonnée va réagir avec le virus, qui sera alors immobilisé sur le support. Un deuxième anticorps marqué à l'or colloïdal (rouge) se fixe à son tour.
La présence sur le test d'une bande rouge, détectable à l'œil nu, révèle ainsi la présence du virus dans l'échantillon (figure 20).
Le but de la mise en place de ce test était de favoriser la détection de cas sporadiques résiduels et l'identification post-mortem pour éviter l'apparition de nouvelles flambées de grande ampleur (52).

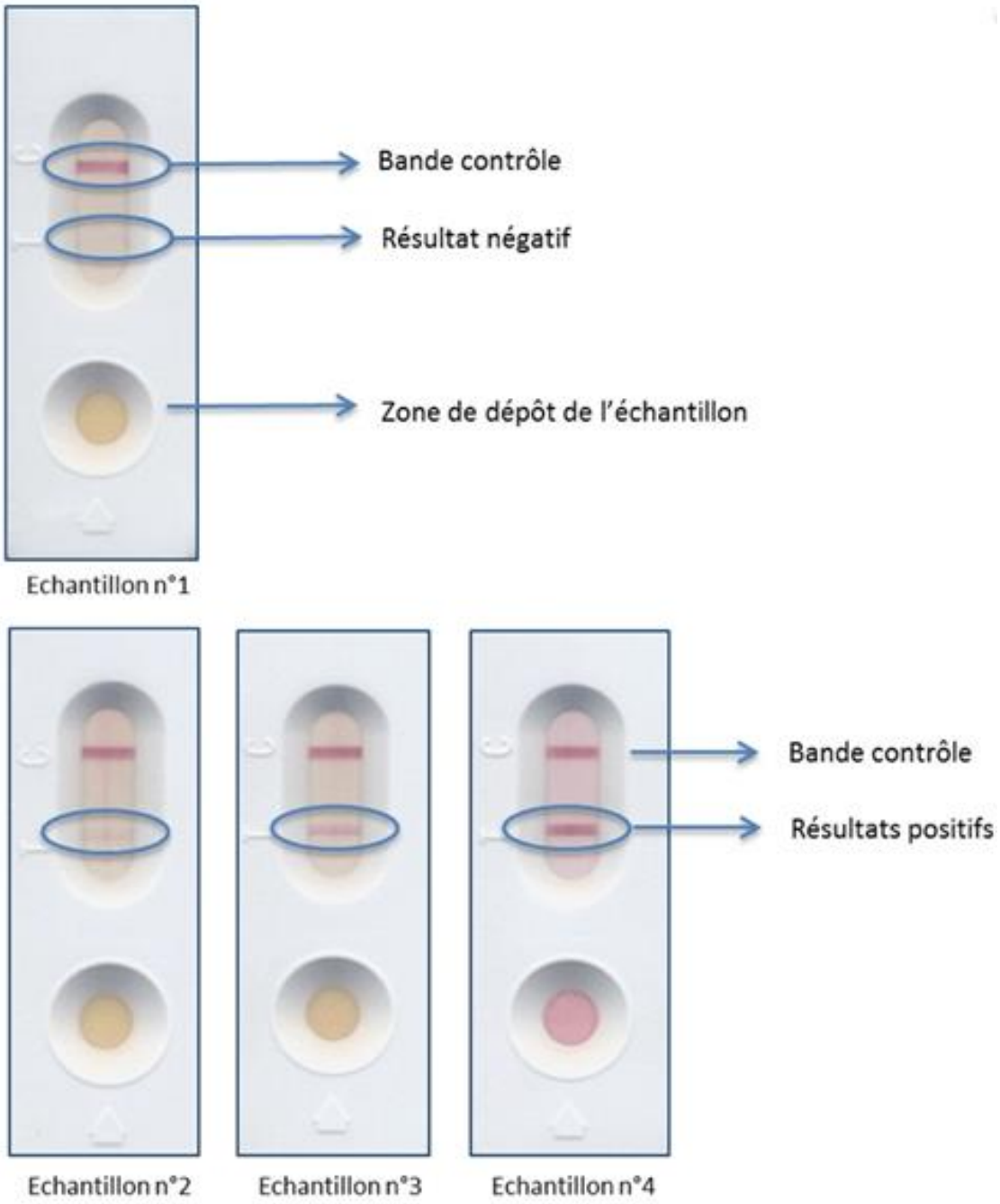


Figure 20 : Résultats du test de diagnostic rapide eZYSCREEN® (53)

Les clichés présentés sur la figure 20 ont été réalisés par le CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives).
La bande de contrôle atteste du bon fonctionnement du test.
Un résultat positif est confirmé par l'apparition d'une deuxième bande, correspondant à la fixation de l'anticorps marqué à l'or colloïdal sur le virus immobilisé.
L'échantillon 1 présente donc un résultat négatif au virus Ebola.
Les échantillons 2, 3 et 4 attestent d'un résultat positif.

Partie II

L'épidémie de 2014-2016 : chronologie et mesures de prévention

II. L'épidémie de 2014-2016 : chronologie et mesures de prévention

Après l'annonce, en mars 2014, d'une épidémie de fièvre hémorragique en Guinée, le virus Ebola a été fortement médiatisé. Les pays européens ont suivi au travers des médias la dissémination rapide du virus dans les pays de l'ouest de l'Afrique.
Différents facteurs ont favorisé la diffusion de l'épidémie :

- la méconnaissance des populations d'Afrique de l'Ouest concernant le virus Ebola et son mode de transmission, qui a entraîné un retard dans l'application des mesures de prévention de la transmission
- la pratique des rites funéraires
- la proximité des patients avec leurs proches
- la mobilité des populations
- la densité de population plus importante dans les zones urbaines d'Afrique de l'Ouest que dans les zones centrales isolées
- le manque de confiance vis-à-vis des soignants
- l'absence de traitements / vaccins testés et approuvés.

Les 3 pays les plus touchés par cette épidémie ont été, par ordre chronologique : la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone.
Auparavant, la dissémination du virus se limitait à l'Afrique Centrale, qui a connu des épisodes récurrents de maladie à virus Ebola de 1976 à 2012.
Les derniers épisodes connus de maladie à virus Ebola dataient de l'année 2012 en Ouganda (espèce Soudan) et en République Démocratique du Congo (espèce Bundibugyo).
Les pays de l'Afrique de l'Ouest connaissaient des flux importants de voyageurs vers et en provenance de l'Europe et l'Amérique, ce qui a entraîné une inquiétude mondiale des populations face à ce virus décrit comme particulièrement virulent.

Nous allons dans un premier temps retracé la chronologie de cette épidémie, qui a atteint très rapidement un nombre de cas et de décès supérieur à celui relevé pour l'ensemble des épisodes précédents.
Nous allons ensuite décrire les moyens de prévention qui ont été mis en place et qui ont finalement permis de stopper l'épidémie.

1. Chronologie d'une épidémie sans précédent (41) (54) (55)

En 2014 : une augmentation rapide du nombre de cas et du nombre de décès

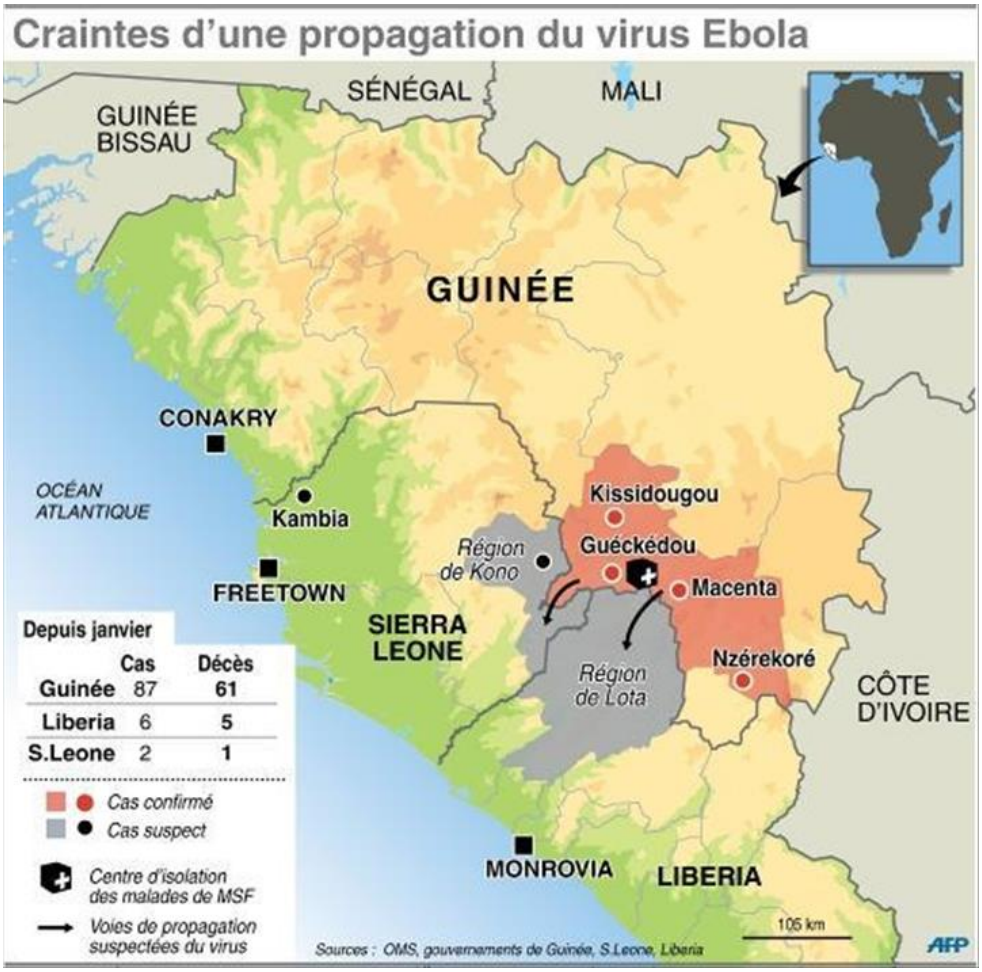


Figure 21 : L'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, le 24 mars 2014 (56)

<u>FEVRIER</u>

L'épidémie de fièvre hémorragique est déclarée en **Guinée**.

Le point de départ de cette épidémie serait la contamination, en décembre 2013, d'un enfant de 2 ans par contact avec une chauve-souris infectée, en Guinée dans un village proche des frontières du Libéria et de la Sierra Leone (figure 21). L'enfant puis plusieurs membres de sa famille sont décédés.

<u>MARS</u>

Le virus se répand d'abord au **Libéria**.

La Sierra Leone notifie 2 premiers cas suspects. Les 2 patients décèdent. Les cas contacts ne développent pas de symptômes.

Les premiers cas suspects observés dans ces 2 pays ont une notion de séjour en Guinée avant l'apparition de la maladie.

Le 23 mars, l'OMS déclare la flambée de maladie à virus Ebola et démarre ses actions de coordination pour mettre fin à la transmission.
Le 24 mars, l'OMS annonce (figure 21) :

- 61 décès en Guinée pour 87 cas
- 5 décès au Libéria pour 6 cas
- 1 décès en Sierra Leone pour 2 cas.

Le 31 mars 2014, l'association MSF (Médecins Sans Frontières) évoque une propagation « sans précédent ».

AVRIL

Le virus Ebola Zaïre est identifié, dans le laboratoire de haute sécurité P4 de Lyon, par le Centre national de référence des fièvres hémorragiques.

MAI

L'épidémie débute en **Sierra Leone** suite à l'enterrement à Sokoma (village proche de la Guinée) d'une guérisseuse qui avait soigné des personnes ayant contracté le virus en Guinée. En effet, 12 des premiers patients infectés en Sierra Leone avaient assisté à ses funérailles.
Des chercheurs américains réalisent le séquençage d'échantillons de patients atteints de fièvre hémorragique dans un hôpital de Sierra Leone. Ils déterminent 99 séquences génomiques du virus Ebola.
Ils comparent les données génétiques du virus actuel à 20 génomes de souches virales des flambées précédentes. Ils en concluent que l'ancêtre de la souche virale responsable de l'épidémie actuelle aurait émergé en 2004 et qu'il serait commun aux 3 dernières épidémies.
L'étude suggère une transmission unique du réservoir naturel vers l'Homme qui aurait entraîné des transmissions successives d'Homme à Homme (57).

JUIN

Le 23 juin 2014, MSF décrit une épidémie « hors de contrôle ».

JUILLET

Le virus est introduit au **Nigéria** (à Lagos) par un passager venu du Liberia. Un des cas contacts de ce passager se déplace à Port Harcout, où il entraîne une transmission locale.

AOUT

Le 3 août 2014, 2 missionnaires américains contaminés au Libéria sont rapatriés aux Etats-Unis puis soignés et guéris grâce au traitement expérimental Zmapp.
Le 6 août, l'Espagne fait rapatrier un missionnaire de 75 ans qui a contracté le virus au Libéria. Il s'agit du premier rapatriement en Europe d'un patient touché par Ebola.
Le 7 août, le Libéria décrète l'état d'urgence pour 90 jours.
Le 8 août, l'OMS qualifie l'épidémie d' « urgence de santé publique de portée mondiale ». Elle recommande des mesures d'exception dans les pays touchés et redoute que le nombre de cas grimpe jusqu'à 20 000 avant de décliner.

L'OMS demande des mesures de contrôle aux points de sortie des pays affectés et des précautions particulières aux compagnies aériennes. Il est aussi demandé à ces pays de « décréter un état d'urgence » et d'informer les populations.
Le 12 août, l'emploi de traitements expérimentaux est approuvé par un comité d'experts de l'OMS.

Le 21 août, les frontières entre le Sénégal et la Guinée sont fermées. Néanmoins, un premier cas est annoncé au **Sénégal** le 29 août 2014. Il s'agit d'un étudiant guinéen entré sur le territoire sénégalais en échappant à la surveillance sanitaire.
Il n'y aura pas de décès ni de signalement d'autres cas au Sénégal.

Le 29 août, l'OMS publie son premier rapport de situation sur l'épidémie décrivant la situation au 25 août 2014.
Une succession de rapports seront alors publiés pour évaluer l'évolution de la transmission du virus et les actions mises en place.
L'OMS classe les pays en 3 catégories :

- les pays avec une transmission étendue et intense (la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone)
- les pays présentant un ou des cas initiaux ou une transmission localisée (le Nigéria)
- les pays possédant des frontières terrestres avec des zones de transmission active (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Guinée-Bissau, Mali, Sénégal).

Le 25 août 2014, l'OMS estime le taux de létalité moyen de l'épidémie à 51 %. L'organisation notifie l'ensemble des cas (suspects, probables et confirmés) ainsi que le nombre de décès. Les chiffres sont transmis par les Ministères de la Santé des pays concernés.
L'OMS annonce (figure 22) :

- 694 décès pour 1378 cas au Libéria
- 422 décès pour 1026 cas en Sierra Leone
- 430 décès pour 648 cas en Guinée
- 7 décès au Nigéria pour 19 cas
- 1 cas au Sénégal.

Le taux de létalité est alors plus faible en Sierra Leone (44 %) et plus élevé en Guinée (66%).

<u>Définition de cas selon les critères de l'OMS</u> :
Un cas suspect est défini comme « toute personne, vivante ou décédée, présentant ou ayant présenté une fièvre élevée à début brutal et ayant été en contact avec un cas suspect, probable ou confirmé d'Ebola, ou un animal mort ou malade OU toute personne présentant une fièvre élevée à début brutal et au moins 3 des symptômes suivants : maux de tête, vomissements, anorexie / perte de l'appétit, diarrhée, léthargie, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou articulaires, difficultés à déglutir, difficultés à respirer ou hoquet ; ou toute personne présentant des saignements inexpliqués OU toute personne morte subitement et dont le décès est inexpliqué ».
Un cas probable correspond à « tout cas évalué par un clinicien OU toute personne décédée d'une maladie à virus Ebola suspectée et qui a eu un lien épidémiologique avec un cas confirmé, mais qui n'a pas été dépistée et dont la maladie n'a pas été confirmée au laboratoire ».

Un cas est confirmé lorsqu'un échantillon du cas suspect ou probable donne au laboratoire un résultat positif pour le virus Ebola.

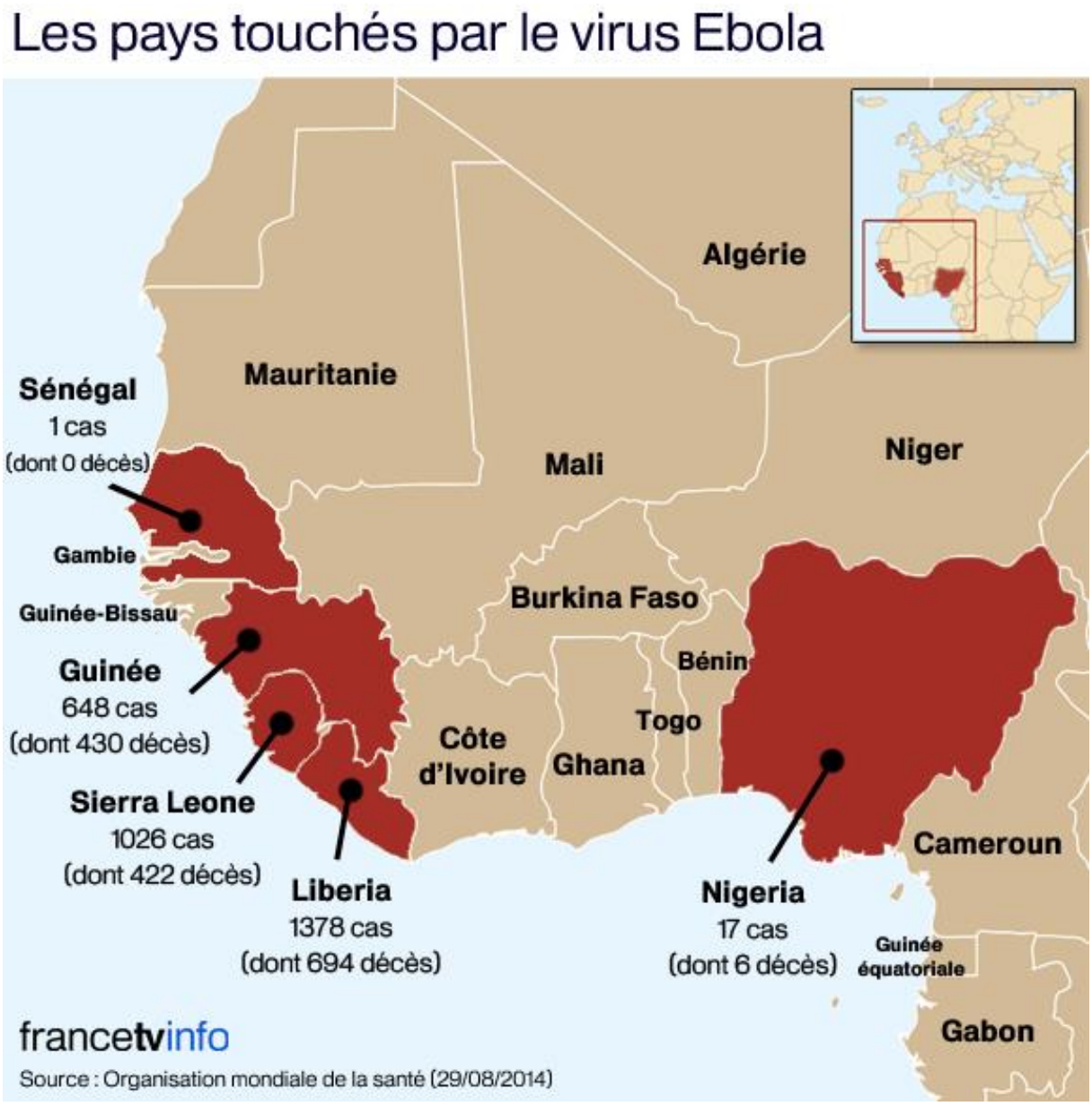


Figure 22 : L'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, selon le rapport publié le 29 août 2014 par l'OMS (58)

Au cours de l'été 2014, une épidémie d'importance moindre est déclarée en République Démocratique du Congo. On compte 46 décès sur 69 malades entre fin juillet et le 7 octobre 2014. Le génome du virus responsable est identique à 99.2 % à celui du virus apparu en 1995 à Kikwit.

Il s'agit d'une souche différente de la souche « Ebola Zaïre » présente en Afrique de l'Ouest, les 2 souches étant néanmoins communes à 96.8 %.

En effet, l'origine de cette épidémie est différente de celle identifiée en Afrique de l'Ouest, selon l'OMS. Une femme enceinte, dans un village nommé Ikanamongo, aurait cuisiné un animal mort puis serait décédée d'une fièvre non identifiée le 11 août 2014. La pratique des coutumes liées aux enterrements aurait entraîné une épidémie.
Il n'y aurait donc pas de lien entre les deux épidémies (59).

SEPTEMBRE
Le 7 septembre 2014, on compte 8 décès pour 21 cas au Nigéria.
La contamination des agents de santé est importante. Le 22 septembre, l'OMS évoque 348 cas chez ces agents et 186 décès.
Un premier cas est diagnostiqué en dehors de l'Afrique. Il s'agit d'un homme de retour au Texas (**Etats-Unis**), le 20 septembre, après un voyage au Libéria.

L'augmentation du nombre de cas et de décès est particulièrement marquée au Libéria.
Le 7 septembre, au Libéria, ont été notifiés 1137 décès pour 2081 cas.
En 2 semaines, le nombre de cas notifiés a presque doublé tandis que le nombre de décès a presque triplé. Cette augmentation est principalement due à une forte poussée des cas dans la capitale Monrovia.

OCTOBRE
Le premier cas d'Ebola en Europe est déclaré. Une aide soignante est infectée dans un hôpital de Madrid (**Espagne**), après avoir participé aux soins de 2 missionnaires rapatriés d'Afrique. Elle est guérie grâce à l'utilisation du Zmapp.
Le 23 octobre, le premier cas est déclaré au **Mali**. Il s'agit d'une enfant arrivant de Guinée.
La fin de la transmission est annoncée au Sénégal et au Nigéria.

DECEMBRE
Le 29 décembre, un cas est confirmé en Ecosse, à Glasgow (**Royaume-Uni**). Il s'agit d'un agent de santé de retour de Sierra Leone. Le patient est soigné et guéri à Londres et aucun des cas contacts ne développe de symptômes à l'issue des 21 jours de suivi (correspondant à la durée maximale d'incubation du virus).

Entre le 23 mars et le 8 décembre 2014, on compte 655 signalements traités en France.
Parmi ces signalements, 632 cas sont exclus d'emblée et 21 cas sont classés comme possibles. Tous les cas sont exclus suite aux résultats des prélèvements biologiques. Deux cas diagnostiqués au Libéria et en Sierra Leone sont transférés et guéris en France (en septembre et en novembre 2014).
L'inquiétude mondiale et notamment française s'explique par l'augmentation rapide du nombre de morts et l'importante médiatisation de celle-ci.
Ainsi, le 13 août 2014, le journal télévisé annonce 1000 morts. Le 30 août 2014, le Républicain Lorrain annonce 1500 morts puis 2097 morts le 6 septembre 2014.
A la fin de l'année 2014, on compte 7905 décès attribués au virus Ebola pour 20206 cas (figures 23 et 24). Les centres de traitement sont rapidement saturés, favorisant encore la transmission.

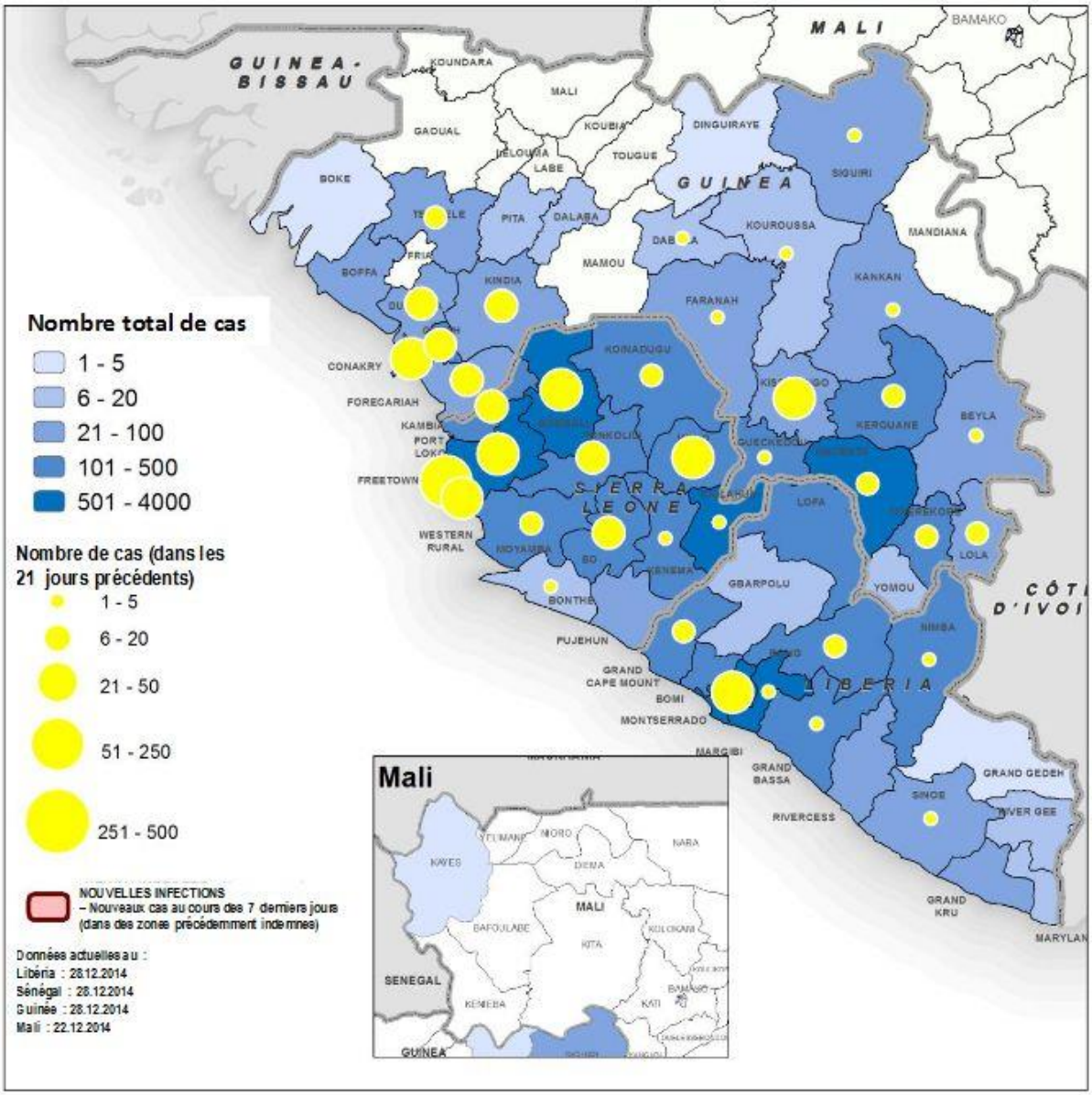


Figure 23 : Répartition géographique des nouveaux cas notifiés (dans les 21 jours) et du nombre total de cas en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone, le 28 décembre 2014 selon les rapports de l'OMS (41)

A la fin de l'année 2014, le virus Ebola s'est répandu sur la presque totalité des territoires la Sierra Leone, du Libéria et de la Guinée.

Certaines régions au nord ouest de la Guinée sont épargnées par l'épidémie.

Le nombre de nouveaux cas (en jaune) notifiés au cours des 21 jours précédant le rapport est élevé.

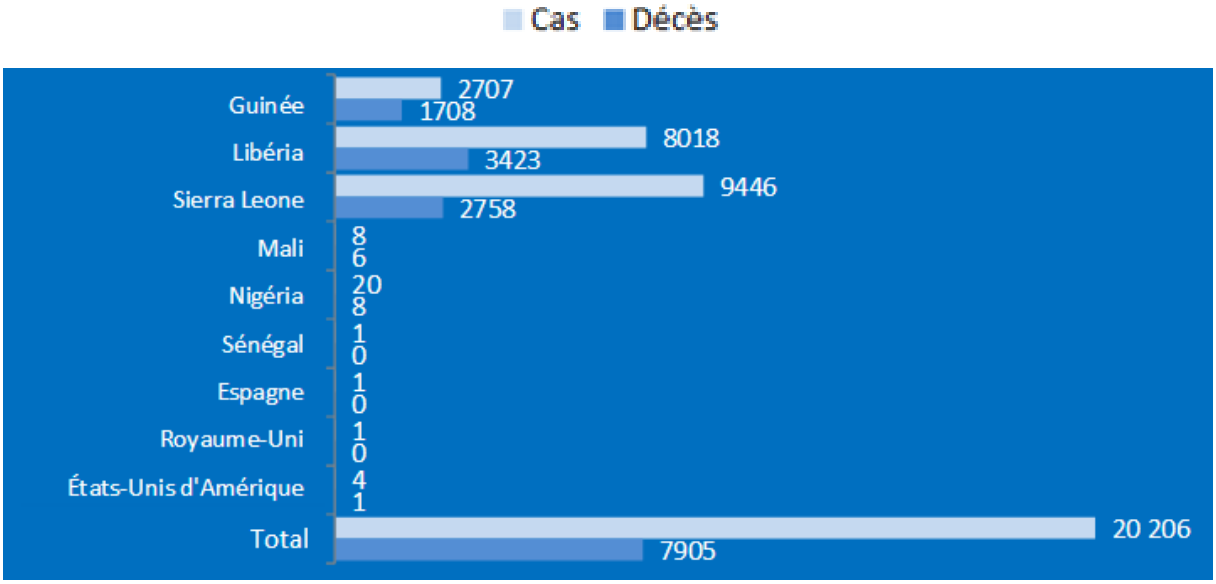


Figure 24 : Nombre de décès et de cas cumulés recensés dans chaque pays touchés par le virus Ebola et nombre total de cas et de décès, le 28 décembre 2014 selon les rapports de l'OMS (41)

En 2015 : la fin de la transmission annoncée dans les pays les plus touchés

En mai 2015, l'épidémie repart à la hausse en Guinée et en Sierra Leone avec, selon l'OMS, le nombre de cas hebdomadaire le plus élevé sur une période d'un mois. La progression observée en Sierra Leone fait suite à 3 semaines de baisse de nouveaux cas.
En août 2015, le nombre de cas baisse. Deux nouveaux cas en une semaine sont déclarés en Guinée et en Sierra Leone. Le nombre de nouveaux cas atteint alors son taux le plus bas depuis un an.

Selon l'OMS, un pays est déclaré exempt du virus 42 jours – soit 2 fois la durée maximale d'incubation - après la guérison du dernier cas connu. Un patient est déclaré guéri après l'obtention de 2 tests de dépistage négatifs. Une période de surveillance de 90 jours est ensuite mise en place dans le pays afin de détecter un éventuel nouveau cas rapidement.

<u>Au Libéria</u>
Le 9 mai, l'OMS déclare la fin de l'épidémie.
En juin, un nouveau cas est enregistré à l'est de Monrovia. Le malade décède et les règles de sécurité sont respectées pendant l'enterrement afin d'éviter une nouvelle contamination.
Le 23 juillet, les 2 derniers patients infectés sont déclarés guéris.
Le 3 septembre, la transmission au Libéria est à nouveau déclarée terminée.
En novembre, 3 cas confirmés sont observés. Ce nouveau foyer serait la conséquence d'une réémergence du virus chez une personne précédemment infectée.

En Sierra Leone

Le 24 août 2015, la guérison du dernier patient connu est annoncée par les autorités de Sierra Leone. Cependant, le 28 août 2015, un test réalisé sur le corps d'une femme décédée se révèle positif au virus Ebola. Une cinquantaine de personnes sont alors placées en quarantaine.

L'OMS et les autorités sanitaires du pays prennent la décision d'avoir recours au vaccin expérimental VSV-ZEBOV.

Le 7 novembre 2015, la transmission interhumaine liée à l'épidémie de 2014 est déclarée terminée en Sierra Leone. S'en suit une période de surveillance de 90 jours.

En Guinée

Le 29 décembre 2015, la transmission directement liée à la flambée initiale du virus Ebola en Guinée est déclarée terminée et une période de surveillance de 90 jours est alors débutée.

Au Mali

La fin de l'épidémie au Mali est annoncée le 18 janvier 2015. 8 cas dont 6 décès sont notifiés dans le pays.

En Italie

Le 12 mai 2015, un cas confirmé en laboratoire en **Italie** est notifié à l'OMS. Il s'agit d'un agent de santé de retour d'un centre de traitement en Sierra Leone. Il présente des symptômes de la maladie 72 heures après son retour.

En 2015, l'épidémie est toujours considérée comme une « urgence de santé publique de portée internationale ». Malgré l'annonce de la fin de la transmission, un nouveau foyer est identifié au Libéria.

En Sierra Leone et en Guinée, l'épidémie est considérée terminée à la fin de l'année.

Le 29 décembre 2015, on a recensé 11315 décès pour 28637 cas depuis le début de l'épidémie (figures 25 et 26).

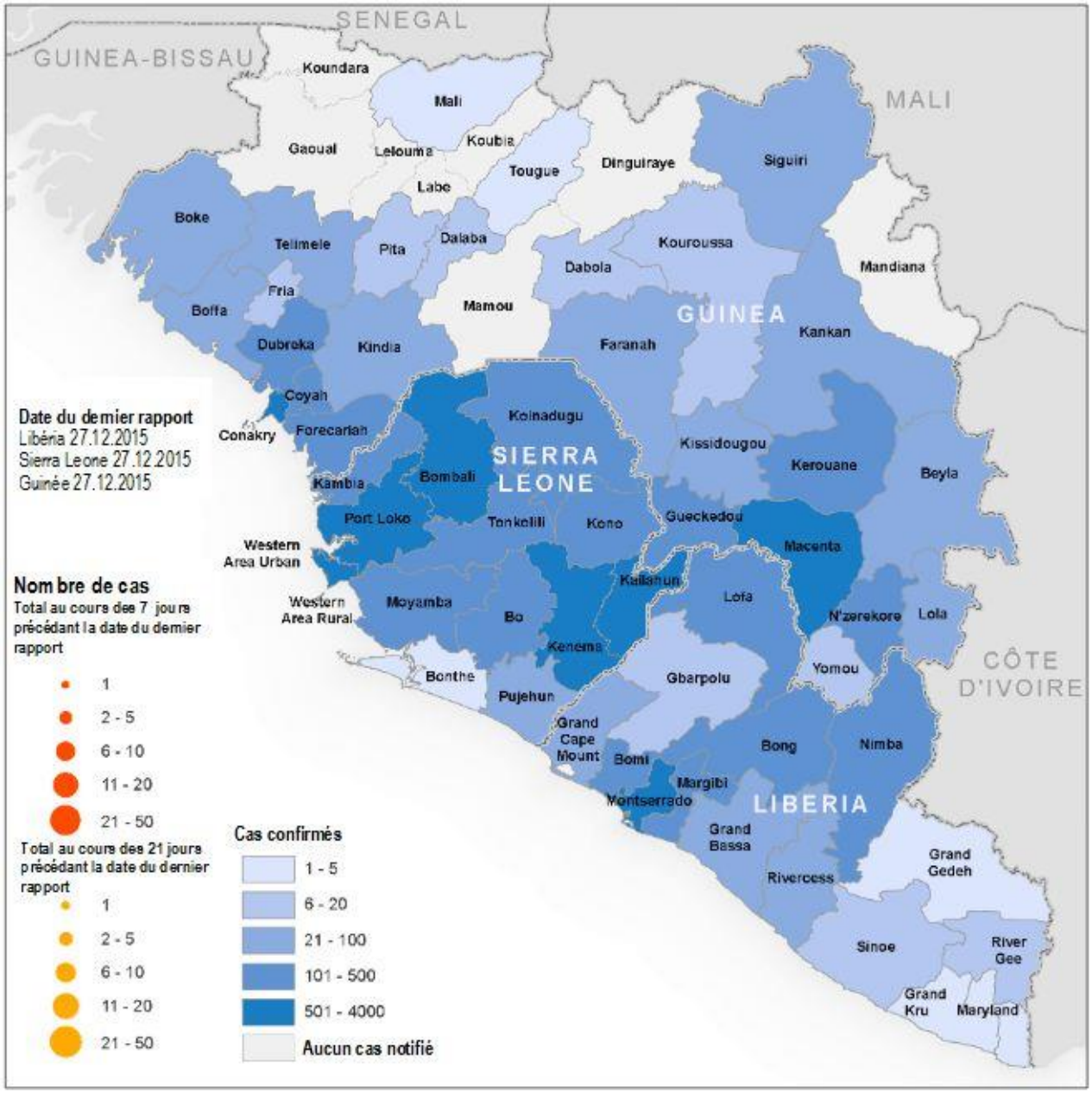


Figure 25 : Répartition géographique des nouveaux cas notifiés et du nombre total de cas en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone, le 27 décembre 2015 selon les rapports de l'OMS (41)

Aucun nouveau cas n'est notifié dans les 21 jours précédant l'établissement du rapport. Plusieurs régions qui étaient épargnées à la fin de l'année 2014, en Guinée sont désormais touchées par l'épidémie (Mali, Tougue).

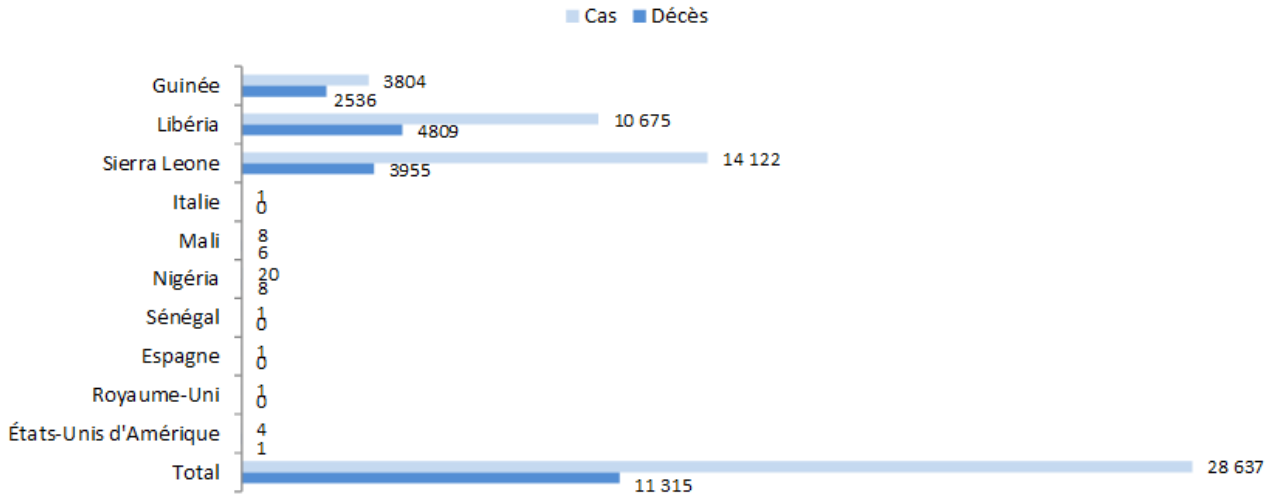


Figure 26 : Nombre de décès et de cas cumulés recensés dans chaque pays touchés par le virus Ebola et nombre total de cas et de décès, le 27 décembre 2015 selon les rapports de l'OMS (41)

En 2016 : une surveillance accrue pour limiter la transmission liée à l'apparition de nouveaux foyers

<u>En Sierra Leone</u>
Le 14 janvier, après 68 jours de surveillance en Sierra Leone, un nouveau cas est notifié suite à une analyse *post mortem*.
Le 20 janvier, un deuxième cas (la tante de la patiente décédée) est signalé puis soigné et guéri en février. Aucun nouveau cas ne sera détecté par la suite.
La transmission est déclarée terminée en Sierra Leone le 17 mars 2016.

<u>En Guinée</u>
Un nouveau foyer est identifié en mars 2016 dans le sud-est de la Guinée. Le premier cas probable présente ses premiers symptômes en février 2016 et décède sans confirmation du diagnostic. Il s'agit d'une femme qui aurait été exposée à des liquides biologiques infectés d'un survivant.
Sept cas confirmés et 3 probables sont notifiés entre le 17 mars et le 6 avril.
Le 22 mars, la vaccination des cas contacts débute.
En Guinée, le dernier patient est déclaré guéri le 19 avril. La fin de l'épidémie est déclarée le 1er juin.

<u>Au Libéria</u>
Le 14 janvier, la transmission liée au dernier foyer au Libéria est déclarée terminée.
Entre le 1er et le 5 avril, 3 cas confirmés sont notifiés à Monrovia. Il s'agit de cas contacts d'un cas identifié en Guinée.
Le dernier patient est déclaré guéri le 28 avril. La fin de l'épidémie est déclarée par l'OMS le 9 juin.

Le 27 mars, 11323 décès pour 28646 cas ont été notifiés depuis le début de l'épidémie (figures 27 et 28).
Le 29 mars 2016, « l'urgence de santé publique de portée internationale » est déclarée terminée.

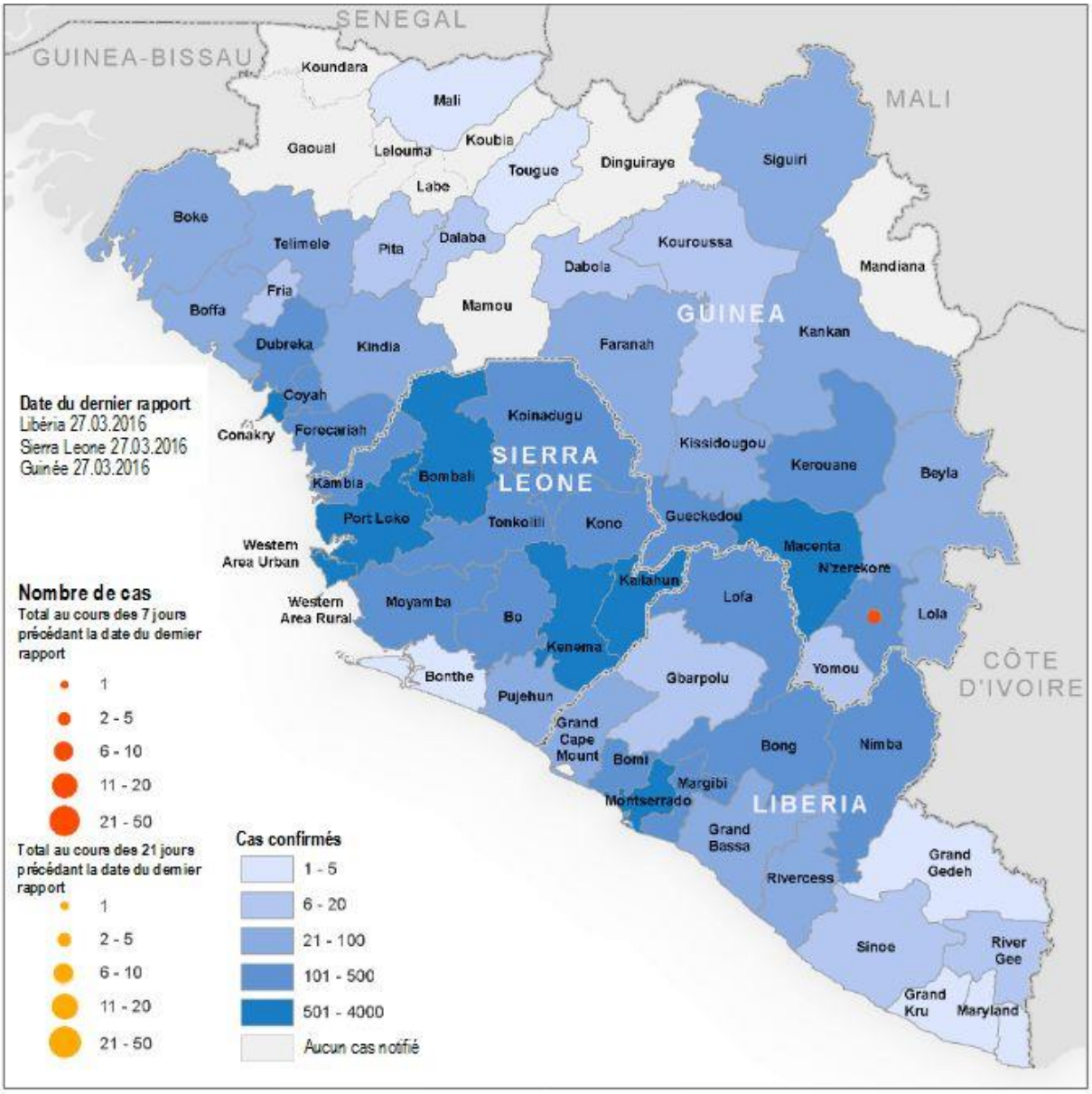


Figure 27 : Répartition géographique des nouveaux cas notifiés et du nombre total de cas en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone, le 27 mars 2016 selon les rapports de l'OMS (41)

A la date de publication du dernier rapport, il n'y a aucun nouveau cas notifié, dans les 21 jours précédents, au Libéria et en Sierra Leone.
Des nouveaux cas ont été notifiés en Guinée, dans les 7 jours précédant la publication du rapport.
La répartition géographique du nombre total de cas est la même que celle observée à la fin de l'année 2015.

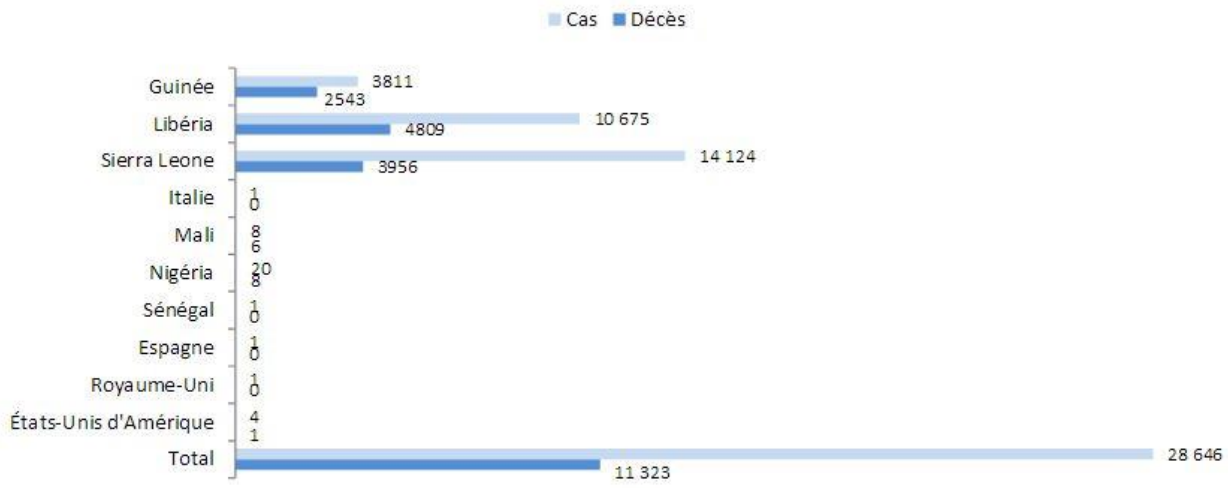


Figure 28 : Nombre de décès et de cas cumulés recensés dans chaque pays touchés par le virus Ebola et nombre total de cas et de décès, le 27 mars 2016 selon les rapports de l'OMS (41)

Le dernier rapport de situation de l'OMS est publié le 26 mai 2016. Les derniers chiffres officiels des nombres totaux de cas et de décès publiés par l'OMS datent du 27 mars 2016, dernier rapport publié avant la déclaration de la fin de « l'urgence de santé publique de portée internationale ».

Tableau III : Evolution du nombre de cas et du nombre de décès au cours de l'épidémie de fièvre hémorragique dans les 3 principaux pays touchés (Guinée, Libéria, Sierra Leone) et dans le Monde selon l'OMS (41) (54)

Date	Nombre de décès				Nombre de cas (confirmés, probables, suspects)			
	Guinée	Libéria	Sierra Leone	**Total**	Guinée	Libéria	Sierra Leone	**Total**
28/03/2014	70	4	2	**76**	112	6	2	**120**
26/04/2014	143	11	2	**154**	224	13	3	**237**
29/05/2014	193	12	6	**211**	291	14	50	**355**
30/06/2014	303	65	99	**467**	413	107	239	**759**
27/07/2014	339	156	233	**729**	460	329	553	**1323**
29/08/2014	430	694	422	**1553**	648	1378	1026	**3071**
28/09/2014	710	1998	622	**3338**	1157	3696	2304	**7178**
30/11/2014	1327	3145	1583	**6070**	2164	7635	7312	**17145**
28/12/2014	1708	3423	2758	**7905**	2707	8018	9446	**20206**
25/01/2015	1910	3686	3199	**8810**	2917	8622	10518	**22092**
22/02/2015	2091	4037	3461	**9604**	3155	9238	11301	**23729**
29/03/2015	2314	4332	3799	**10460**	3492	9712	11974	**25213**
26/04/2015	2377	4608	3899	**10899**	3584	10322	12371	**26312**
31/05/2015	2429	4806	3912	**11162**	3652	10666	12827	**27181**
28/06/2015	2482	4806	3932	**11235**	3729	10666	13119	**27550**
26/07/2015	2520	4808	3951	**11294**	3786	10672	13290	**27784**
30/08/2015	2529	4808	3953	**11305**	3792	10672	13609	**28109**
27/09/2015	2533	4808	3955	**11311**	3805	10672	13911	**28424**
25/10/2015	2535	4808	3955	**11313**	3806	10672	14061	**28575**
29/11/2015	2536	4809	3955	**11315**	3804	10675	14122	**28637**
29/12/2015	2536	4809	3955	**11315**	3804	10675	14122	**28637**
31/01/2016	2536	4809	3956	**11316**	3804	10675	14124	**28639**
28/02/2016	2536	4809	3956	**11316**	3804	10675	14124	**28639**
27/03/2016	2543	4809	3956	**11323**	3811	10675	14124	**28646**

Le tableau ci-dessus répertorie les décès cumulés ainsi que le nombre de cas suspects, probables et confirmés cumulés notifiés à l'OMS au cours de l'épidémie.

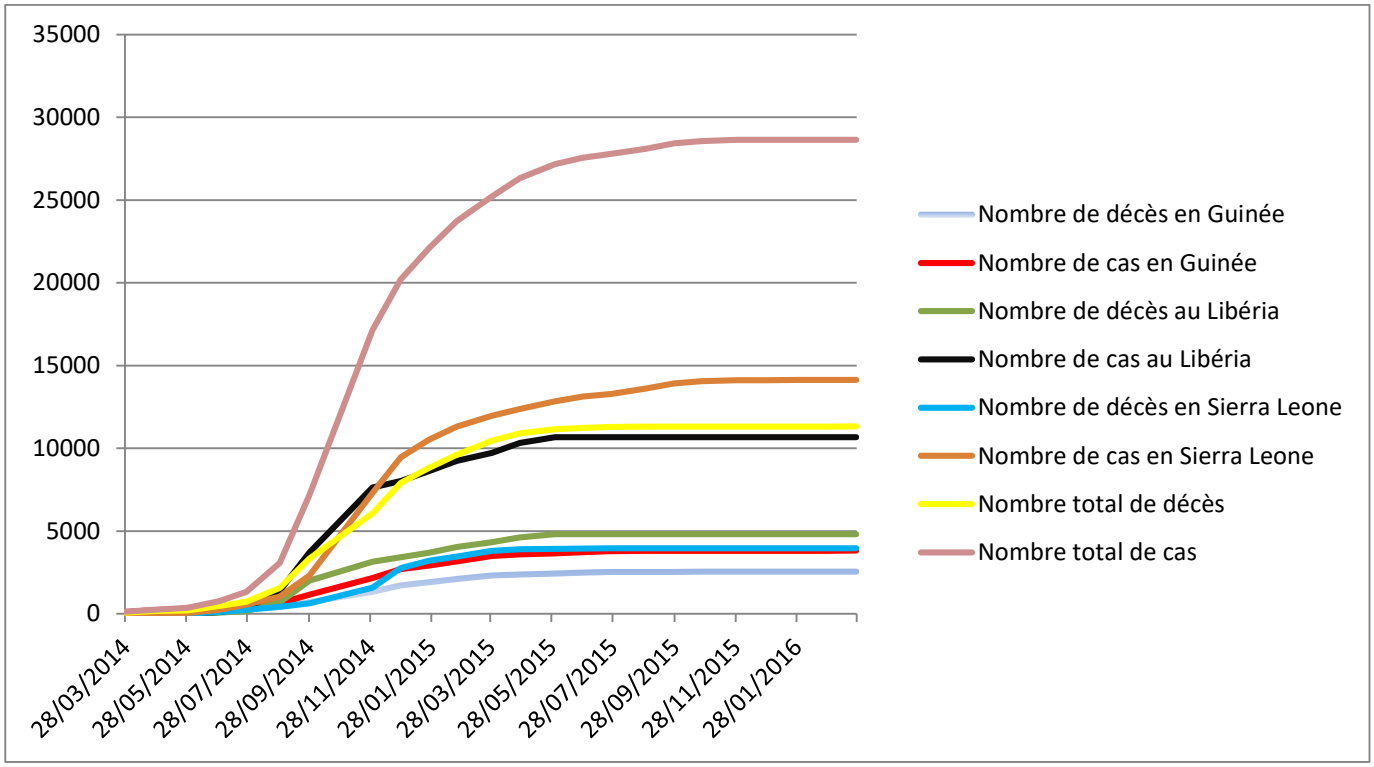


Figure 29 : Représentation graphique de l'évolution du nombre de décès et du nombre de cas dans les 3 pays les plus touchés (Guinée, Libéria, Sierra Leone) par le virus et dans le Monde selon les rapports de l'OMS (41) (54)

2. Mesures de prévention mises en place

2.1. Dans les pays d'Afrique

2.1.2. Implication des autorités locales et des communautés

Les gouvernements des pays d'Afrique touchés par le virus Ebola ont tenté de freiner sa propagation. Ils étaient confrontés à celui-ci pour la première fois et leur situation économique ne permettait pas la mobilisation des moyens nécessaires à une riposte rapide face à une propagation sans précédent. La Guinée, le Libéria et la Sierra Leone font, en effet, partie des 14 nations les plus pauvres de la planète.
On comptait 1 médecin pour 10 000 habitants en Guinée, 1,4 médecins pour 10 000 habitants au Libéria et 2 médecins pour 10 000 habitants en Sierre Leone (60).
L'information des populations et l'implication des communautés ont été des points clefs dans la lutte contre Ebola. La méfiance des populations et leur incrédulité face à l'épidémie ont, dans un premier temps, ralenti les actions de riposte. La première étape de la prise en charge des cas a été l'information des populations. Des actions locales avec l'engagement des communautés ont ensuite pu être réalisées, permettant une gestion efficace de l'épidémie.

<u>En Guinée</u>
Le Ministère de la Santé a mis en place une permanence téléphonique après l'annonce de la flambée le 21 mars 2014. L'objectif était de répondre aux questions de la population et d'orienter les cas suspects vers l'hôpital pour réaliser les examens nécessaires. De fausses rumeurs se sont rapidement propagées et la permanence téléphonique a permis de rassurer la population. Le personnel médical présent sur place était accusé d'avoir importé le virus.
Les autorités sanitaires locales ont identifié des guinéens chargés de transmettre des messages aux populations avant l'intervention des équipes chargées du transport des malades, de la désinfection des maisons et du suivi des cas contacts. La population était parfois violente à l'égard des équipes et l'intervention d'une personne de confiance a facilité le travail de celles-ci.
Plusieurs transporteurs ont suspendu leurs vols vers les pays touchés. Cependant, l'OMS demandait aux gouvernements de ne pas imposer de restrictions de voyages aux pays concernés mais d'instaurer un dépistage à la sortie des aéroports.
Le 8 septembre, l'Union Africaine a tenu une réunion consacrée au virus Ebola. Elle a lancé un appel à lever les restrictions de voyage mises en place, considérant que celles-ci empêchaient la croissance des pays.
Des mesures de surveillance ont alors été mises en place à l'aéroport international de Conakry. En octobre 2014, les voyageurs devaient remplir un questionnaire sur les symptômes de la maladie à virus Ebola et sur leurs contacts avec des personnes infectées avant leur départ. Un contrôle de la température des passagers a aussi été instauré. Pour être autorisé à voyager, une température inférieure à 38°C était nécessaire (41) (55).

Au Libéria

A la fin du mois d'août 2014, un couvre-feu a été mis en place par la présidente pour limiter la propagation du virus. Les sorties ont été interdites de 21 heures à 6 heures.

La présidente a également ordonné la fermeture des centres de loisirs et vidéoclubs à partir de 18 heures. Elle évoquait le déni des populations face à la propagation du virus et le non respect des recommandations qui l'avaient conduite à prendre ces mesures radicales.

En septembre 2014, l'interdiction de sortie débutait à 23 heures. Le couvre-feu a été maintenu jusqu'en février 2015.

Parmi les personnes qui ont sensibilisé les populations sur la transmission du virus, on peut citer Charles Yegba, un artiste au Libéria. Ce dernier a écrit une chanson appelée « l'Ebola Rap ». Le chanteur lui-même ne croyait pas en l'existence du virus jusqu'à ce qu'il côtoie des malades. Dans sa chanson, il rassurait la population et expliquait la conduite à tenir en cas de symptômes (61).

La ville de Dolo Town et le quartier de West Point à Monrovia ont été placés en quarantaine par le gouvernement d'août à septembre 2014. Un centre d'isolement avait été attaqué dans la nuit du 16 au 17 août à West Point. Des malades s'étaient enfuis du centre et des objets souillés par des fluides corporels avaient été volés.

Le Libéria a mis en place, en novembre 2014, une riposte locale sectorisée. Le nombre de cas a fortement diminué lorsque des équipes locales ont été déployées. Cette décentralisation s'est effectuée à Montserrado, le plus grand comté du pays. Le comté a été divisé en 4 secteurs. Les interventions localisées étaient sous la responsabilité de la population du Libéria, ce qui a permis une approche plus ciblée et plus adaptée aux communautés.

Pour mettre fin à des rumeurs sur ce qui se passait dans les centres de traitement, les murs opaques ont été remplacés par des murs transparents.

En outre, la création d'un Comité consultatif présidentiel sur Ebola et d'un système de gestion des incidents ont permis d'ajuster les ressources et les capacités en fonction des besoins.

En 2015, à Monrovia, un dispensaire pour les survivants d'Ebola a été ouvert. Les survivants ont pu bénéficier de soins et de conseils. En effet, après leur guérison, certains survivants ont décrit des symptômes comme des douleurs articulaires, des vertiges ou une vision trouble. Un dépistage gratuit du virus dans le sperme était également proposé et des préservatifs ont été distribués (61) (55).

En Sierra Leone

Du 19 au 21 septembre 2014, une opération de confinement général de 3 jours a été ordonnée pour lutter contre l'épidémie en Sierra Leone.

Durant ces 3 jours, 30 000 soignants, volontaires et enseignants se sont rendus aux domiciles des habitants afin de les informer sur le virus et les moyens de prévenir sa propagation. L'objectif principal était de détecter les cas probables.

En octobre 2014, la Sierra Leone a mis en place des tentes pour éviter la propagation du virus. La peur de la mise en quarantaine empêchait de nombreuses personnes de signaler leurs symptômes. La mise en quarantaine a été mieux accueillie par les populations grâce à la mise à disposition de la « tente Kenema » qui leur permettait de bénéficier de plus d'espace.

En effet, les familles vivaient souvent dans un espace réduit, facilitant la transmission du virus au sein du foyer. La tente a permis aux membres de la famille d'installer une distance entre eux

pendant la quarantaine. Un membre de la famille infecté pouvait être isolé dans une pièce si des symptômes apparaissaient.
En 2015, les radios locales ont été utilisées pour la transmission des informations en matière de prévention. Notamment, la suspension des pratiques culturelles et traditionnelles était évoquée. Une nouvelle opération de confinement de 3 jours a été réalisée en mars 2015. Près de 26 000 volontaires se sont déplacés aux domiciles des habitants dans le but de maîtriser une recrudescence de cas (61) (55).

Au Sénégal

Après l'apparition du premier et unique cas au Sénégal en août 2014, le gouvernement a mis en place une campagne de sensibilisation au virus par SMS. La plateforme utilisée avait été conçue pour des patients diabétiques. Quatre millions de SMS ont ainsi été envoyés aux habitants de Dakar et de Saint-Louis. Des annonces radio, des prospectus et des messages sur un site hébergé par le gouvernement ont également participé à la sensibilisation (61).

La République Démocratique du Congo

D'août 2014 à novembre 2014, la flambée parallèle et sans lien avec la précédente en République Démocratique du Congo a pu être maîtrisée rapidement. Le pays connaissait alors sa septième flambée au virus Ebola. De par son expérience et avec l'aide de l'OMS, l'épidémie a pu être stoppée. Le ministre de la santé a sensibilisé le personnel soignant ainsi que les populations. La lutte contre le virus s'est organisée de manière structurée : sensibilisation des populations, application des règles de triage, isolement des cas suspects, recherche immédiate des cas contacts (61).

Protection des soignants déployés dans les pays touchés

La protection des professionnels de santé a été nécessaire à la prévention de la transmission.
Un soignant en contact avec le virus Ebola devait porter un équipement de protection individuelle, répondant à plusieurs critères (figure 30) :

- couvrir entièrement les muqueuses des yeux, de la bouche et du nez
- comporter un écran facial ou des lunettes de protection, un masque chirurgical, un appareil de protection respiratoire pendant les procédures pouvant générer des aérosols
- comporter des doubles gants, de préférence en nitrile
- comporter une tenue de protection portée sur la tenue ordinaire de service du soignant, correspondant soit à une blouse et un tablier jetables soit à une combinaison et un tablier jetables
- comporter des bottes imperméables en latex ou en caoutchouc
- la protection de la tête devait être séparable de la blouse ou de la combinaison.

Selon les recommandations de l'OMS, un observateur formé devait superviser l'enfilage et le retrait de la tenue. Des procédures d'enfilage et de retrait ont été mises en place.
Le déshabillage était une étape critique après la prise en charge d'un patient. Une attention particulière devait être portée lors du retrait de l'équipement pour éviter le contact d'une partie extérieure de celui-ci avec la peau et les muqueuses du soignant.
Les équipements étaient ensuite incinérés.
L'étape de désinfection des mains était également capitale (62).

En raison des fortes chaleurs, de l'ordre de 40°C, le personnel effectuait des roulements toutes les heures ou heures et demie.
En outre, les volontaires devaient être en bonne santé et ne pas être fatigués pour pouvoir être confrontés à des conditions extrêmes.
Les missions de ces volontaires étaient moins longues que sur d'autres urgences : 4 semaines au lieu de 3 mois en situation de crise humanitaire (55).

Figure 30 : Tenues de protection portées par les soignants (63)

2.1.2. Implication de l'OMS

La maîtrise de la transmission a nécessité l'intervention d'organisations internationales, telles que l'OMS, qui ont permis de mobiliser les moyens matériels et humains nécessaires à la gestion des cas. Il a fallu former les populations et mettre en place un système de prise en charge rapide des malades.
La prise en charge des patients et la surveillance de l'évolution de l'état des cas contacts a limité la propagation du virus.
La première mission de santé publique des Nations Unies a été mise en place le 19 septembre 2014 : la MINUAUCE (la MIssion des Nations Unies pour l'Action d'Urgence Contre l'Ebola). Elle a été élaborée par le Secrétaire général de l'ONU (Organisation des Nations Unies) et a favorisé l'implication de l'ensemble des organisations des Nations Unies dans le contrôle de l'épidémie. Son objectif était d'intensifier la riposte contre le virus sur le terrain.
Dans le cadre de la MINUAUCE, l'OMS a été désignée comme responsable de la stratégie sanitaire globale et des conseils.
La MINUAUCE s'est terminée le 31 juillet 2015.

A l'issue de la MINUAUCE, l'organisation a été responsable de l'ensemble de l'action d'urgence contre le virus (64).
Des donations en provenance de nombreux pays ont permis à l'OMS de s'impliquer dans la gestion de l'épidémie par l'élaboration de procédures et conseils et la mise en place de nombreuses actions dans les pays d'Afrique. De mars 2014 au 31 décembre 2015, l'organisation a reçu plus de 450 millions de dollars en contributions directes ou en nature, en provenance de plus de 60 donateurs.
Parmi les donateurs, on peut citer :

- le Fonds central d'intervention d'urgence des Nations Unies (CERF)
- le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD)
- le groupe de la banque africaine de développement
- l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires
- les ministères des affaires étrangères, de la santé ou autres administrations gouvernementales de nombreux pays (Australie, Brésil, Canada, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Italie, Inde, Japon, Pologne, Russie, Portugal, les Etats-Unis, l'Afrique du Sud, la Corée du Sud…)
- l'Agence allemande de coopération internationale (GIZ)
- l'Agence norvégienne pour le développement international (NORAD)
- l'Agence des Etats-Unis pour le développement international (USAID)
- des fondations, notamment la fondation Bill-et-Melinda-Gates ou la fondation *Wellcome Trust* (41).

L'OMS a publié sur son site un certain nombre de recommandations accessibles à la population (41).
Il s'agissait dans un premier temps d'expliquer à la population comment la maladie se transmettait.
En septembre 2014, date à laquelle le virus se propageait rapidement, l'OMS conseillait de :

- s'informer sur la transmission du virus (en consultant une rubrique présente sur son site)
- suivre les directives publiées par le ministère de la santé du pays concerné
- encourager toute personne de son entourage susceptible d'avoir contracté la maladie à consulter un médecin
- déclarer l'intention de s'occuper d'un malade aux responsables locaux de la santé publique. Ces responsables assuraient une formation et fournissaient le matériel nécessaire au traitement (gants et équipement de protection individuelle).
  L'OMS soulignait néanmoins qu'il était déconseillé de soigner des malades à leur domicile et recommandait de conduire les malades dans un hôpital ou dans un centre de traitement.
- se laver les mains à l'eau et au savon après contact avec le patient (contact direct ou indirect avec les liquides biologiques ou objets) lors d'une visite à l'hôpital ou du soin du malade à domicile
- ne manipuler les corps des malades décédés qu'avec un équipement de protection et de procéder à un enterrement immédiat
- éviter tout contact avec un animal susceptible d'être infecté (notamment les chauves-souris et les singes)

- bien cuire les produits d'origine animale avant consommation.

L'organisation a également publié des recommandations adressées aux professionnels de santé et établissements de soins :

- placer les malades dans une chambre d'isolement.
  Dans le cas où l'isolement dans une chambre n'aurait pas été possible, il était conseillé de réserver des zones désignées à l'écart des autres malades.
- la séparation des cas suspectés et confirmés et l'assignation d'un personnel exclusivement à ces salles ou zones désignées
- interdire les visites aux patients infectés ou les limiter aux personnes dont la présence était indispensable au bien être du malade
- la sécurité des injections et ponctions veineuses, en particulier la gestion des objets piquants/tranchants
- le nettoyage régulier et de manière rigoureuse de l'environnement, des surfaces et matériels décontaminés, la gestion des déchets et des linges souillés
- le traitement rigoureux des échantillons biologiques
- la manipulation des dépouilles avec attention
- l'importance de l'hygiène des mains
- l'importance du port des équipements de protection individuelle
- le port d'une protection de visage (écran facial ou masque chirurgical et lunettes de protection), d'une blouse propre à manches longues et de gants lorsque le soignant se trouvait à moins d'un mètre d'un patient infecté par le virus
- un suivi pendant 21 jours de l'état des personnes ayant été en contact avec un malade.

Dans les pays touchés, l'OMS a déployé des experts pour lutter contre la propagation du virus, notamment des épidémiologistes, des coordonateurs des activités sur le terrain, des gestionnaires de données et des techniciens de laboratoires.
Ces experts ont participé à l'analyse des échantillons pour le dépistage du virus dans les laboratoires mobiles. Les logisticiens de l'OMS ont organisé des formations aux protocoles à suivre pour des inhumations sécurisées. Ils ont également assuré la gestion de véhicules impliqués dans la surveillance, la recherche des cas contacts, l'intervention et l'inhumation.
L'organisation a également participé à la construction de 70 centres de traitement et de plus de 800 autres centres de soins.
L'OMS a également élaboré des documents techniques et des directives. Notamment, elle a publié un document de référence pour aider les pays à se préparer à une éventuelle épidémie.
Elle a formé des membres du personnel, consultants, cliniciens et autres experts avant leur intervention dans les zones infectées.
Des équipements de protection individuelle ont été fournis et distribués.
L'organisation a favorisé la recherche par la mise en place d'une procédure de développement accélérée des vaccins et traitements (41).
En juillet 2014, l'organisation a activé un Centre sous-régional de coordination de la riposte à la flambée, à Conakry en Guinée. Le centre a permis la mobilisation coordonnée des ressources nécessaires à la riposte grâce à une collaboration de l'OMS et de ses partenaires présents (MSF, la Croix-Rouge, les CDC…).

En avril 2016, l'OMS a coordonné la vaccination (avec le vaccin VSV-EBOV) de centaines de personnes ayant été en contact avec des patients infectés par le virus Ebola en Guinée (61).

En janvier 2016, lorsque l'OMS a fait le bilan de ses actions pour riposter contre la propagation du virus, elle a évoqué 3 phases.
La première phase, qu'elle qualifiait de « montée en puissance rapide de la riposte », s'est déroulée d'août 2014 à décembre 2014.
Au cours de cette phase, l'organisation s'est concentrée sur la création de nouveaux centres de traitement, le recrutement et la formation des équipes responsables de la réduction du risque des inhumations, le renforcement des capacités de mobilisation sociale.
C'est pendant cette phase qu'a démarré la MINUAUCE.
La deuxième phase consistait en un renforcement des capacités existantes. Elle s'est déroulée de janvier 2015 à juillet 2015. L'OMS évoquait une augmentation des capacités de recherche des cas suspects et des capacités de recherche des cas contacts. L'engagement des communautés a également été privilégié.
Au cours de cette phase, le nombre de nouveaux cas a considérablement diminué.
La troisième phase est celle de l'interruption de la transmission du virus. Celle-ci a démarré en août 2015 pour s'étendre jusqu'au milieu de l'année 2016. L'apparition de nouvelles chaînes de transmission nécessitait une action rapide pour éviter une nouvelle propagation massive du virus.
L'organisation et ses partenaires ont défini des objectifs :

- le renforcement de l'identification rapide des cas, des décès et des cas contacts
- l'établissement et le maintien des procédures qui permettent de trier les patients et la sécurité dans les établissements de santé
- la création d'équipes d'intervention rapide dans chacun des pays touchés
- l'incitation des populations à se conformer aux mesures de santé publique
- l'engagement d'actions locales sous la responsabilité des communautés
- l'amélioration de l'engagement et du soutien des survivants
- la fin de la transmission du virus (41).

L'OMS s'est investie dans le soutien et la prise en charge des survivants.
En mars 2016, elle annonçait plus de 10 000 survivants à la maladie à virus Ebola.
Certains de ces survivants ont présenté des problèmes médicaux, notamment des problèmes relatifs à la santé mentale.
Etant donné que le virus Ebola persiste dans les liquides biologiques tels que le sperme après la guérison, la prévention de la transmission passe par une information et une prise en charge adéquates des survivants. Dans cette optique, l'OMS a déterminé les besoins de ces derniers afin de permettre aux pays affectés de mettre en place les soins nécessaires. Elle a donc élaboré un guide concernant la dispensation des soins aux survivants.
Pour permettre l'activité de prise en charge des survivants, 20 dispensaires, 4 établissements de recours et 6 laboratoires d'analyse du sperme ont été créés (41).

2.2. En dehors de l'Afrique

En août 2014, une infographie conçue par l'OMS décrivait la conduite à tenir en cas de voyage dans les pays à risque de transmission du virus (41).

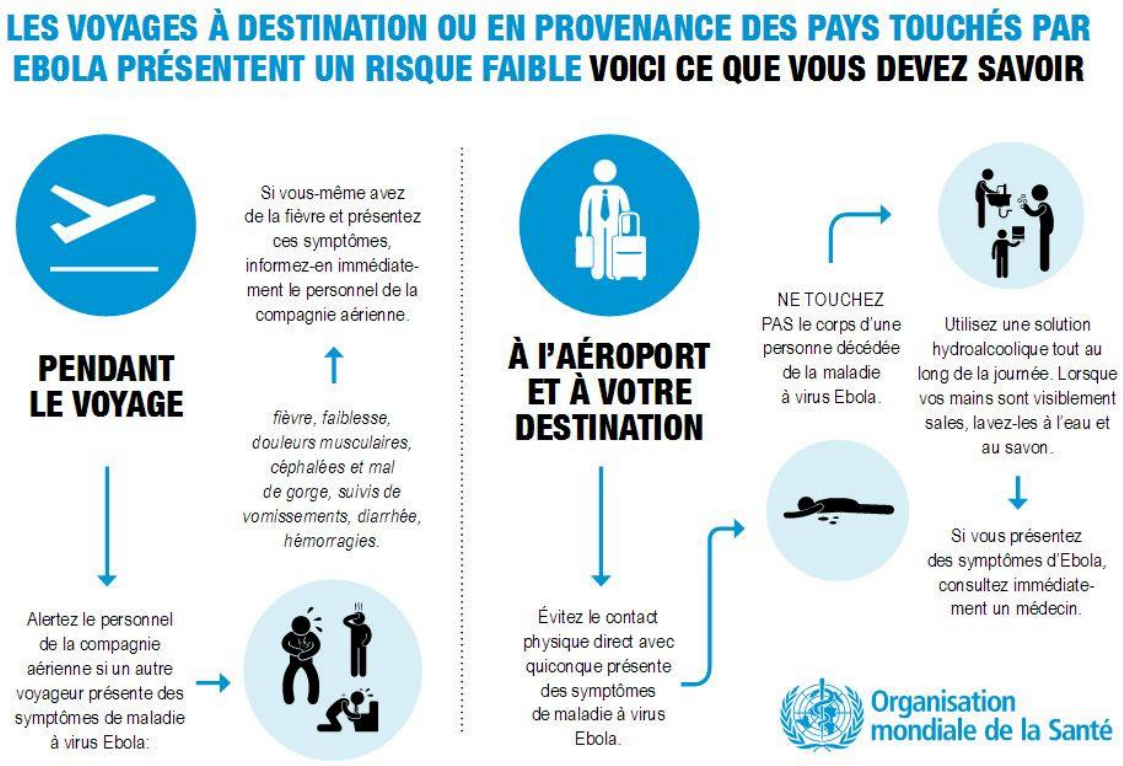


Figure 31 : Conseils aux voyageurs, OMS (41)

<u>En France</u>

Face à l'ampleur de l'épidémie fortement médiatisée, la France s'est préparée à l'éventualité de l'apparition de cas sur le territoire. Dès le début de l'épidémie en Guinée, une alerte nationale a été lancée. Le CORRUS (Centre Opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales) et l'InVS ont alors été placés en niveau d'alerte renforcé.
Un numéro vert a été mis en place le 11 octobre 2014 : 0 800 13 00 00.
Un plan national de prévention et de lutte « Maladie à virus Ebola » a été publié le 24 novembre 2014 (65).
Douze hôpitaux de référence ont été déterminés dont notamment le CHU de Nancy.
Dans ces douze hôpitaux, 23 lits étaient disponibles. Treize lits en réanimation étaient également prévus.
La prise en charge des malades rapatriés d'Afrique a été confiée à l'Hôpital d'instruction des armées Bégin.
Le transport d'un malade devait être effectué par le Samu, équipé de tenues de protection.
Pour exemple, le CHU de Nancy s'est préparé à une éventuelle prise en charge de cas de maladie à virus Ebola par :

- la mise en place d'une unité d'hospitalisation entière dédiée à la prise en charge des éventuels malades

- la protection des professionnels par des masques FFP2[3], des lunettes de sécurité, une double paire de gants en nitrile à manchettes, une casaque longue imperméable à manches longues, une charlotte ou cagoule, des sur-bottes imperméables
- la mise à disposition d'un passe-plat (pour faire entrer le matériel et les repas) et un autoclave (pour faire sortir les déchets) transmuraux
- des procédures mises à jour régulièrement et une information des professionnels concernés
- des exercices de simulation et de formation régulièrement organisés.

En octobre 2014, des contrôles des passagers d'Air France en provenance de Conakry, en Guinée ont été instaurés. Les vols à destination ou en provenance du Libéria et de Sierra Leone avaient été supprimés.
Les contrôles consistaient en une mesure de la température à l'aide d'un dispositif infrarouge sans contact et au remplissage d'un questionnaire de traçabilité (55).

Les sites de référence français ont publié des conseils à l'attention des voyageurs à destination des pays affectés par le virus.
Sur le site du ministère des affaires étrangères et du développement international, on pouvait lire, en mars 2015, qu'il était déconseillé aux Français de voyager dans un des pays touchés (Guinée, Sierra Leone, Libéria). Des conseils étaient néanmoins donnés en cas de nécessité de voyager dans l'une de ces zones.
Sur le site du Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, ont été publiées des fiches de conseils pour les voyageurs à destination d'un pays touché par le virus.
Il était conseillé aux Français de :

- suivre l'évolution de l'épidémie en se référant au site du ministère des affaires étrangères et du développement international et à celui de l'OMS
- s'inscrire sur le portail Ariane du ministère des affaires étrangères et du développement international
- ne pas se déplacer dans des zones de transmission active
- éviter les contacts avec des animaux sauvages vivants ou morts
- éviter la consommation et la manipulation de viande de brousse
- respecter les règles d'hygiène avec notamment le lavage fréquent des mains
- éviter les contacts avec des sécrétions de malades présentant des symptômes, notamment de la fièvre (66) (65) (64)
- contacter les services de l'Ambassade sur place et un médecin en cas de fièvre supérieure ou égale à 38°C (62) (63).

Aussi, au retour en France, il était conseillé de surveiller sa température tous les jours pendant 21 jours (soit la période d'incubation du virus) et de contacter le Samu en cas de fièvre supérieure ou égale à 38°C. Il était aussi rappelé de ne pas se rendre aux urgences ou chez le médecin mais de rester chez soi et d'attendre le Samu (63) (64) (65) (66).

[3] FFP2 correspond à un pourcentage de filtration d'aérosols de 94 % au minimum et à un pourcentage de fuite vers l'extérieur de 8 % au maximum.
FFP3 correspond à un pourcentage de filtration d'aérosols de 99 % au minimum et à un pourcentage de fuite vers l'extérieur de 2 % au maximum.

Des dispositifs de surveillance ont été mis en place afin de limiter la transmission du virus si un cas était confirmé.
En effet, les fièvres hémorragiques africaines sont des maladies à déclaration obligatoire. Tout cas suspect doit être notifié par téléphone à l'ARS (Agence Régionale de Santé). L'InVS doit effectuer le classement des cas en fonction des expositions à risque.
Les cas sont classés soit en cas exclu si l'on ne retrouve pas d'exposition à risque soit en cas possible si l'on retrouve au moins une exposition à risque ou si on identifie une forme clinique grave sans possibilité d'évaluer l'exposition.
Si un cas est classé possible, des prélèvements sanguins sont transmis au CNR. Le patient est alors transféré vers un établissement en mesure de lui apporter des soins spécifiques réalisés par une équipe médicale spécialisée.
Après confirmation du diagnostic par le CNR, le cas est alors classé en cas confirmé. Toutes les personnes ayant été en contact avec ce dernier depuis l'apparition de ses symptômes devront faire l'objet d'une surveillance de 21 jours suivant le dernier contact (39).

Des mesures d'hygiène sont à respecter lors de la prise en charge d'un cas suspect. Celles-ci on été décrites par le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique) en avril 2014.
En cabinet médical, le patient doit porter un masque chirurgical. Pour le praticien, les recommandations sont les suivantes :

- l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique après un lavage des mains si on observe des souillures ou de la poudre de gants sur les mains
- le port de gants, de préférence en nitrile, d'une sur-blouse à usage unique, d'un appareil de protection respiratoire de type FFP2 ou à défaut d'un masque chirurgical porté 4 heures maximum, de lunettes en cas de risque de projection de liquides biologiques
- le nettoyage du matériel à l'aide d'un détergent désinfectant, le rinçage puis l'application d'eau de javel à 0,5%.

Dans les établissements de soins, le patient doit porter un pyjama à usage unique ainsi qu'un masque chirurgical. Pour le personnel médical, les recommandations sont les suivantes :

- utilisation d'un appareil de protection respiratoire de type FFP2, de lunettes, de gants en nitrile, d'une sur-blouse imperméable à manches longues, d'une charlotte et de sur-chaussures ou d'une combinaison intégrale. Ces derniers doivent tous être à usage unique.
- une attention particulière doit être portée au risque d'accident d'exposition au sang
- le respect des règles de protection doit être supervisé ou faire l'objet d'une vérification croisée avant l'entrée d'un soignant dans une chambre
- privilégier le matériel à usage unique ou pratiquer un nettoyage avec le détergent désinfectant habituel puis rincer et désinfecter avec de l'eau de javel à 0.5%
- utilisation de matériel à usage unique éliminé dans la filière des DASRI pour la gestion des fluides et des excrétas (49).

Pour prendre en charge un cas possible ou un cas confirmé, les précautions sont renforcées. Elles doivent être mise en œuvre dans des chambres individuelles avec un sas à pression négative si possible et dans un des établissements de référence.
Pour les soignants, les précautions précitées sont renforcées :

- port d'une double paire de gants en nitrile avec un changement de la paire supérieure après chaque soin
- utilisation d'un appareil de protection de type FFP3 pendant les soins présentant un risque élevé d'aérolisation
- l'appareil de protection respiratoire FFP2 (ou FFP3) doit être porté avant d'entrer dans une chambre et ne doit être retiré qu'après le sortie de la chambre (39).

Partie III

Prise en charge thérapeutique des patients et résultats de la recherche

III. Prise en charge thérapeutique des patients et résultats de la recherche

1. Les Centres de Traitement d'Ebola

Les patients présentant les symptômes d'une infection au virus Ebola étaient traités dans des structures appelées des Centres de Traitement d'Ebola (CTE) (figure 32). Ils étaient transportés dans ces CTE en ambulance ou s'y rendaient par leurs propres moyens.
Ces centres permettaient d'isoler les malades afin d'éviter la propagation du virus Ebola à leur entourage, pendant la prise en charge thérapeutique.

Figure 32 : Un CTE à Monrovia (Libéria), en 2014 (67)

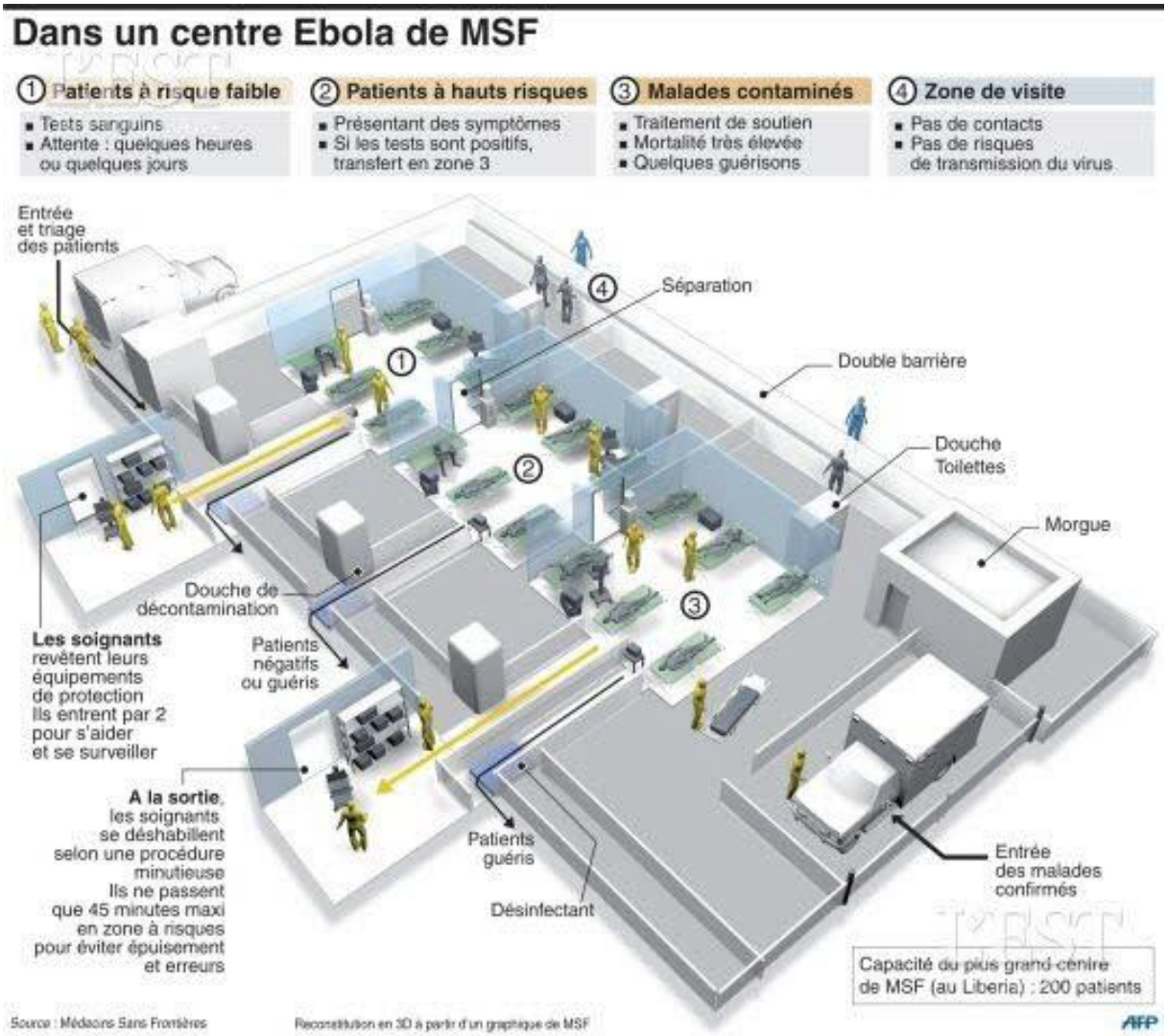


Figure 33 : Constitution d'un CTE de MSF au Libéria (68)

Les différentes zones sont représentées par des numéros :
1 = zone des patients à risque faible
2 = zone des patients à haut risque (avec des symptômes)
3 = zone des malades contaminés, dans laquelle ils étaient traités
4 = zone des visites
Les patients dont on n'avait pas confirmé le diagnostic entraient par la zone 1. Les patients dont la maladie à virus Ebola était confirmée entraient directement dans la zone 3.

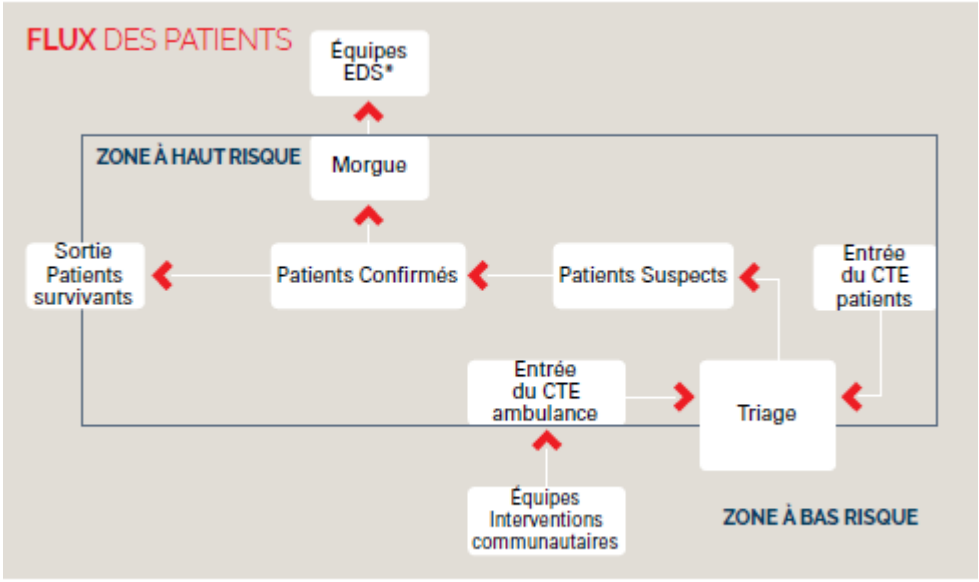
Un CTE se divisait en 2 parties (figure 34) :

- une zone à bas risque dans laquelle le personnel soignant s'équipait
- une zone à haut risque dans laquelle étaient admis les malades (zones 2 et 3).

La zone à haut risque était elle-même divisée en 2 zones :

- celle des cas suspects, c'est-à-dire présentant des symptômes (zone 2)
- celle des cas confirmés, c'est-à-dire testés positifs (zone 3).

Les visites des proches étaient autorisées mais aucun contact n'était permis. L'entourage communiquait avec le patient par-dessus une clôture dans une zone dédiée aux visites (zone 4).



*EDS : Enterrement digne et sécurisé

Figure 34 : Les flux de patients dans un CTE (48)

Les patients étaient d'abord accueillis dans une tente de triage, dans laquelle un médecin pratiquait un diagnostic différentiel (figure 34).
Si les signes cliniques correspondaient à une contamination par Ebola, le patient était classé en « cas suspect » et placé dans une zone protégée afin de bénéficier d'un diagnostic définitif par des tests de confirmation.
Si les tests étaient positifs, le patient était conduit dans la zone réservée aux cas confirmés afin de bénéficier des soins adaptés. Les soignants ont tenté d'aménager cette zone pour faciliter l'isolement des patients : télévisions, radios, chaises en plastique ont été installées.

Le personnel soignant travaillant dans ce CTE devait respecter des règles strictes pour éviter toute contamination. Les combinaisons devaient être portées dès l'entrée dans une zone à haut risque.
Des vestiaires permettaient aux soignants d'enfiler les combinaisons de protection. L'entrée du personnel dans la zone à haut risque était précédée par 30 min de briefing sur tout ce qui allait être fait dans la zone.
Une zone de sortie du personnel de la zone à haut risque permettait le retrait des combinaisons et la désinfection.

La désinfection du matériel réutilisable était réalisée selon 2 procédures :

- utilisation d'eau chlorée dosée à 0,5 % pour le nettoyage des fluides corporels, des excréments, vomissures, pour la désinfection des gants, des sols, des lits et des matelas, des bottes en caoutchouc, des assiettes, tasses et ustensiles de cuisine
- utilisation d'eau chlorée dosée à 0,05 % pour la désinfection des thermomètres et pour la blanchisserie.

Pour le lavage des mains, le chlore pouvant provoquer des micros lésions de la peau à long terme, les solutions hydro-alcooliques et le savon étaient privilégiés (69).

Le CTE comprenait également une zone de nettoyage et de séchage des combinaisons, une pharmacie, un laboratoire, un centre de gestion des déchets et une morgue.
Un incinérateur permettait de détruire les éléments utilisés dans la zone à haut risque qui ne pouvaient pas être désinfectés.

Lorsqu'un patient était déclaré guéri, il se lavait avec de l'eau chlorée, recevait des vêtements propres et un kit contenant de la nourriture thérapeutique[4] ainsi que des vitamines. Il pouvait ensuite rentrer chez lui.
Par la suite, les survivants bénéficiaient d'un support psychologique et des agents de santé des CTE informaient la communauté du patient sur la maladie à virus Ebola (70) (71) (72) (73).

2. Traitement symptomatique

L'un des facteurs qui ont permis la propagation rapide du virus Ebola a été l'absence de traitements et de vaccins reconnus.
Les patients pris en charge bénéficiaient, en début d'épidémie, d'un traitement symptomatique uniquement.
La prise en charge consistait alors en :

- une réhydratation par voie orale ou IV pour compenser les pertes hydriques engendrées par la diarrhée et restaurer la kaliémie, la magnésémie et la calcémie
- une gestion de la douleur avec du paracétamol ou un opioïde
- le traitement de la diarrhée par un anti-diarrhéique (lopéramide)
- le traitement des nausées par un antiémétique (métoclopramide, ondansétron)
- si besoin un soutien psycho-social (70) (1) (74).

Les AINS, l'acide acétylsalicylique, les anticoagulants oraux, l'héparine et les corticoïdes étaient contre-indiqués, à cause du risque hémorragique (45).
Un traitement antipaludéen était systématiquement administré aux patients admis dans les CTE (75).

[4] Les survivants bénéficiaient d'aliments thérapeutiques prêts à l'emploi, conçus pour la réhabilitation nutritionnelle après une malnutrition aiguë sévère. Il leur était notamment distribué du Plumpy'Nut®, une pâte énergétique à base d'arachide.

3. Traitements expérimentaux

La rapidité de la propagation et la virulence du virus ont rendu nécessaires les travaux de recherche pour l'élaboration de traitements.
Le 11 août 2014, l'OMS a réuni un groupe consultatif pour examiner et évaluer les implications éthiques découlant de l'utilisation de vaccins et traitements non homologués. Le groupe a pris la décision suivante : « dans les circonstances particulières de cette flambée et dans la mesure où certaines conditions sont réunies, il est conforme à l'éthique de proposer comme traitement ou prophylaxie potentielle des interventions qui n'ont pas encore fait leurs preuves et dont l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été encore mises en évidence chez l'Homme ». Il évoquait néanmoins la nécessité de bases scientifiques solides en faveur de l'efficacité et de l'innocuité chez des modèles animaux pertinents et plus particulièrement chez des primates.
De plus, un consentement éclairé était requis avant leur utilisation (76).

Les 4 et 5 septembre 2014, l'OMS a organisé une Consultation sur les traitements et les vaccins potentiels contre le virus Ebola. Une accélération des essais cliniques a été décidée.
Un document de référence a été publié afin d'aider les Etats dans l'identification des meilleures approches pour l'évaluation et l'utilisation accélérée de traitements et vaccins dans la lutte contre Ebola.
L'OMS soulignait que les décisions concernant les produits soumis à un développement accéléré devaient impliquer chacune des parties prenantes, y compris les pays touchés.
Des comités d'éthique étaient responsables, dans les pays, de l'évaluation du rapport bénéfice/risque avant la réalisation d'un essai sur un traitement et ils étaient chargés de vérifier que la population avait participé convenablement aux discussions précédant l'essai et qu'elle était informée de cette évaluation dans des termes compréhensibles.
Les comités nationaux d'éthiques étaient constitués d'experts en matière d'éthique et de recherche médicale. Afin d'optimiser l'évaluation du rapport bénéfice/risque des essais, l'OMS a décidé de favoriser des mécanismes de jumelage des comités entre les pays africains.
L'organisation s'est engagée à apporter son appui au développement des capacités sur le plan éthique de chaque pays.
Un groupe consultatif d'éthique international de l'OMS pouvait également fournir sur demande des conseils en matière d'éthique (77).

En France, en septembre 2014, un arrêté publié par le ministère de la santé a autorisé l'importation et l'utilisation de 3 traitements expérimentaux : le favipiravir (Japon), le ZMapp (Etats-Unis) et le TKM-100-802 (Canada). Le texte précisait que les traitements devaient être utilisés « lors d'une évacuation sanitaire de ressortissants dont l'Etat français avait la charge » et « dans les établissements de santé de référence et dans les hôpitaux d'instruction des armées » (78).

Plusieurs traitements ont fait l'objet de recherches sur des souches du virus ayant sévi lors d'épidémies précédentes. Cependant, le virus a subi des mutations au cours des différentes flambées. De nombreux traitements élaborés par les équipes ciblent une partie de la séquence génétique du virus ou une protéine dérivée de cette séquence.

Par conséquent, une modification de la séquence pourrait rendre ces traitements inefficaces.
C'est ce qu'ont évoqué les chercheurs américains du centre de science génomique à l'Institut de recherche médicale sur les maladies infectieuses de l'armée américaine, en janvier 2015. Les traitements concernés par ce phénomène seraient les thérapies immunitaires et géniques : les petits ARN interférents (siRNA), les PMOs (*Phosphorodiamidate morpholino oligomers*), les anticorps...
Les siRNA et PMOs étudiés l'avaient été par l'utilisation des séquences dérivés du variant qui avait causé l'épidémie de 1976, à Yambuku (République Démocratique du Congo).
Les anticorps monoclonaux (MB-003, ZMab) avaient été conçus pour cibler la glycoprotéine du variant responsable de l'épidémie de 1995, à Kikwit.
L'équipe de recherche a donc comparé les séquences du variant Makona (responsable de l'épidémie de 2014) à celles des variants de Yambuku et Kikwit afin de déterminer les différences pouvant affecter les traitements précités.
Le variant Makona présente un total de 640 (soit 3,38% du génome) polymorphismes à nucléotides simples, comparé au variant responsable de l'épidémie de Kikwit. En comparant Makona au variant responsable de l'épidémie de Yambuku, l'équipe a relevé 603 polymorphismes à nucléotides simples (soit 3,18% du génome).
En analysant les résultats obtenus, les chercheurs ont identifié 10 mutations qui entraîneraient une modification de la séquence correspondant aux sites de liaison des anticorps monoclonaux ou correspondant aux cibles des siRNA et des PMOs.
La recherche des mutations, l'étude de la structure actuelle du virus et l'élaboration de nouvelles pistes thérapeutiques ont donc été nécessaires (79).
De plus, en 2016, une coalition internationale de chercheurs comprenant notamment l'Institut Pasteur, a évoqué une adaptation du virus au cours de l'épidémie de 2014. Certains variants du virus seraient devenus plus aptes à infecter l'Homme et moins aptes à infecter la chauve-souris. Les différences observées seraient liées à des mutations du gène codant pour la glycoprotéine (protéine d'enveloppe du virus). Notamment, la mutation A82V, se traduisant par le changement d'un acide aminé dans la région d'interaction avec le récepteur du virus, rendrait le virus plus apte à infecter les primates.
Ceci, en plus du manque d'information et de l'absence de traitements homologués, est un facteur qui a participé à la prise d'ampleur de l'épidémie (80).
En effet, le manque d'information des malades a retardé leur prise en charge ainsi que l'adoption de mesures de prévention qui auraient pu stopper la propagation. L'existence de variants plus aptes à infecter l'Homme a encore augmenté la dissémination du virus.
En outre, l'absence de traitement homologué ne permettait qu'une prise en charge des symptômes, réduisant les chances de survie des malades infectés dont le nombre augmentait.

Ainsi, différents types de traitement s'appuyant sur les recherches ont été proposés et/ou élaborés. Certains de ces traitements avaient déjà été développés avant l'épidémie de 2014 ; d'autres l'ont été pour faire face à l'épidémie. Nous allons décrire les différents types de traitements envisagés et les résultats obtenus par les équipes de recherche.

3.1. Les thérapies immunitaires

3.1.1. Plasma de patients convalescents

Description

Le plasma des patients convalescents contient les IgG (Immunoglobulines G) développés au cours de la réaction immunitaire face au virus Ebola. Son utilisation sur les patients permettrait d'accélérer et de renforcer la réponse immunitaire spécifique.
La transfusion sanguine est une pratique culturellement acceptable dans les pays d'Afrique de l'Ouest. Cependant, un problème de logistique de la collecte de sang se pose.
L'utilisation de plasma de patients convalescents expose aux mêmes risques de transmission d'agents pathogènes que tout autre produit sanguin (77) (81).

Etudes

Peu de données étaient disponibles sur l'utilisation de plasma de patients convalescents pour le traitement de patients infectés par Ebola. En 1995, durant l'épidémie à Kikwit, 8 patients ont été traités avec du sang de patients convalescents. Sept de ces patients ont survécu. Cependant, il n'a pas été possible de déterminer si la survie de ces patients était réellement liée à l'utilisation du sang ou à d'autres facteurs. La prise en charge symptomatique pourrait être à l'origine de la guérison. L'administration du plasma à ces patients a été réalisée en fin d'épidémie. La prise en charge symptomatique était améliorée en fin d'épidémie par rapport à celle mise en place en début d'épidémie, ce qui a eu une incidence sur le taux de mortalité. De plus, la faible taille de l'échantillon ne permet pas de conclure sur le taux de mortalité.

Du 17 février 2015 au 3 août 2015, une étude comparative non randomisée a été conduite à Conakry, en Guinée. Après confirmation du diagnostic de maladie à virus Ebola par des tests de RT-PCR, 84 patients ont été inclus dans le groupe des patients traités par plasma.
L'administration de plasma pouvait débuter le 2ème jour suivant la confirmation des tests par PCR. L'étude consistait à déterminer la mortalité dans les 14 jours après l'administration du plasma, soit 16 jours après la confirmation par PCR (figure 35) (81).

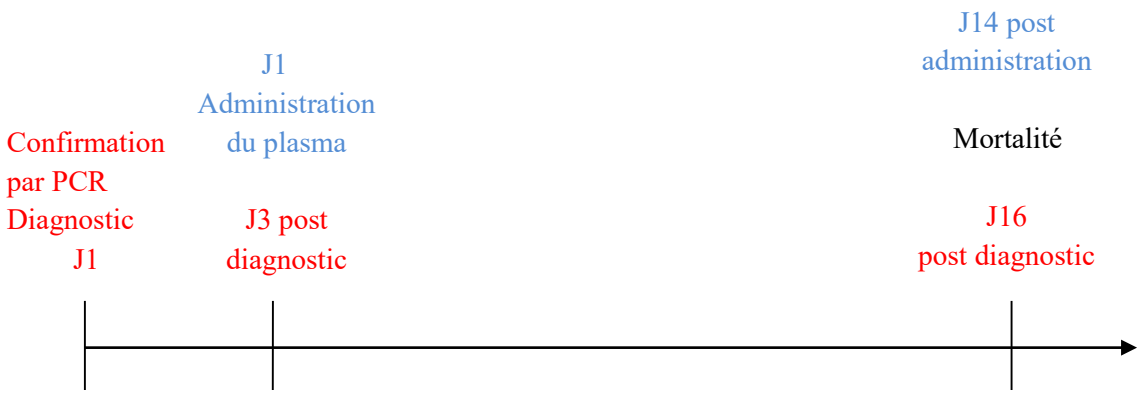


Figure 35 : Chronologie de l'étude réalisée sur le plasma de patients convalescents en 2015 (77)

Les patients admis ont reçu une transfusion de plasma de patients convalescents dès lors que du plasma ABO-compatible a été disponible dans le centre de traitement. Le groupe contrôle était le groupe admis dans le centre avant que le plasma ne soit disponible.
Les patients de plus de 45 kg ont bénéficié de 2 transfusions de 200 à 250 mL de plasma. Les enfants ou adultes de moins de 45 kg ont reçu 2 transfusions de 10 mL par kg de poids corporel. Chaque transfusion a été administrée sur une période de 20 minutes et un intervalle de 15 minutes séparait chacune d'elles.
Du jour 3 au jour 16 après le diagnostic :

- dans le groupe traité par le plasma, 26 patients sur les 84 du groupe sont morts soit 31% des patients
- dans le groupe contrôle, 158 sur les 418 patients du groupe sont morts soit 38% des patients.

Après ajustement des résultats par l'équipe chargée de l'essai, la mortalité est restée inférieure dans le groupe traité par le plasma. Cependant, la différence n'était pas significative.
Aucun effet indésirable grave lié à la transfusion du plasma n'a été observé. Le risque de transmission d'agents pathogènes ne serait néanmoins pas négligeable.
L'équipe a évoqué l'importance du niveau d'anticorps dans le plasma du donneur, qui n'a pas pu être déterminé avant la transfusion. En effet, ce taux est souvent bas en début de convalescence. Un taux trop faible d'anticorps pourrait expliquer les résultats peu concluants de l'étude.
L'importance de la fréquence d'administration du plasma a aussi été évoquée. La fréquence d'administration qui serait la plus efficace n'est pas connue.
L'équipe a suggéré la nécessité d'une administration répétée avec des volumes plus élevés que ceux utilisés dans l'étude (81).

Il n'est donc actuellement pas possible d'affirmer l'efficacité du plasma de patients convalescents dans le traitement de la maladie à virus Ebola. Le principal inconvénient de cette thérapie est le risque de contamination par des agents à transmission hématogène.

3.1.2. Sérum hyperimmun

Description

Le sérum hyperimmun anti-Ebola est un sérum contenant un titre élevé d'anticorps (IgG) anti-Ebola. Il est produit par la réalisation d'immunisations multiples d'un animal (chevaux, chèvres, moutons…).
Lors de la réalisation des préparations à usage humain, des procédures de purification permettent d'éliminer les éventuels agents pathogènes à transmission hématogène, limitant ainsi les risques de contamination.
Cependant, il existe un problème de disponibilité du produit au cours d'une épidémie telle que celle observée en 2014. En effet, plusieurs mois sont nécessaires à l'immunisation des animaux suivie du recueil du plasma et de la préparation du produit purifié.

Etudes

A la fin des années 80, les sources de plasma humain de patients convalescents étaient rares et les chercheurs ont alors décidé d'utiliser les animaux comme source de plasma.
Une équipe de chercheurs russes a développé un sérum hyperimmun issu de moutons et de chèvres, animaux insensibles au virus Ebola.
Après l'obtention du sérum, les chercheurs ont réalisé des tests sur des porcs de Guinée, en leur inoculant un virus Ebola pathogène pour ces derniers.
Ils ont comparé l'apparition de réactions anaphylactiques suite à l'utilisation des sérums de chèvres et de moutons et suite à l'utilisation de sérums équins. Les préparations à base d'immunoglobuline équine ont été décrites comme les plus anaphylactogènes et les préparations à base de sérum de chèvre comme les moins anaphylactogènes.
Afin de tester l'index prophylactique des sérums de chèvres, ils ont été injectés 24, 48 ou 72 heures avant l'inoculation du virus aux porcs. L'index prophylactique était maximal lorsque l'intervalle entre l'injection et l'inoculation était de 24 heures.
La prophylaxie conférée par les sérums hyperimmuns de chèvres a également été efficace lorsque le sérum avait été administré dans les 48 heures après l'inoculation de l'infection.
En outre, les chercheurs ont déterminé que les préparations à base d'immunoglobulines de chèvres pouvaient être conservées pendant plus de 5 ans à 4°C, sans diminution de l'activité.

Des essais cliniques ont ensuite été réalisés sur 7 volontaires sains selon le schéma d'administration suivant :

- une première inoculation : 0,1 mL de préparation dissoute au 1/100 dans du NaCl 0,9%, en intra-cutané dans l'épaule
- une deuxième inoculation : 0,1 mL de préparation non diluée en sous-cutanée dans l'épaule 20 minutes plus tard si absence de réaction locale ou générale après la première inoculation
- une troisième inoculation : 3 mL de préparation en intramusculaire dans la moitié supérieure du fessier, une heure après la 2ème inoculation si absence de réaction locale ou générale.

Le groupe contrôle composé de 3 volontaires s'est vu administré un placebo (NaCl à 0,9 %).
Les chercheurs n'ont relevé aucune réaction locale ni réaction générale pendant l'injection ou plus tard.
Une augmentation du nombre de monocytes et des éosinophiles a été observée, probablement due à la sensibilisation en réponse à l'administration d'une protéine étrangère.

Sur la base des résultats obtenus par l'équipe, le gouvernement russe a permis l'utilisation de cette immunoglobuline dans la prophylaxie des infections à virus Ebola chez l'Homme.
La préparation a alors été utilisée chez 4 employés de laboratoire susceptibles d'avoir contracté l'infection au cours de leurs travaux.
Dans 3 cas, l'administration de l'immunoglobuline a été combinée avec l'injection de l'interféron α-2 recombinant (2 fois par jour pendant 14 jours). Le seul symptôme relevé a été une augmentation de la température corporelle à 37,3-37,5°C, certainement due à l'injection d'interféron.
Le 4ème employé a présenté plusieurs symptômes d'infection et a reçu une injection d'immunoglobuline de chèvre en intramusculaire combinée à l'administration de l'interféron α-2 recombinant 2 fois par jour pendant 12 jours.
Il a développé des symptômes les jours suivants (myalgies, céphalées, arthralgie et malaise). Il a également présenté un érythème au niveau du site d'injection de l'immunoglobuline. Entre le J8 et le J10, une procédure d'épuration du sang a été réalisée. Tous les paramètres se sont normalisés à J12 après la blessure et les symptômes ont disparu. Il a été ensuite déterminé qu'un processus de cytolyse d'étiologie inconnue se développait chez ce patient, expliquant certains symptômes.
L'immunoglobuline a été associée à l'interféron dans le traitement de ces 4 employés. Leur guérison ne peut donc pas être attribuée à l'utilisation de l'immunoglobuline. On ne sait pas si l'immunoglobuline a contribué à leur guérison ni dans quelle mesure elle y a contribué (82).

Des technologies similaires à base d'immunoglobuline ont été développées et des études d'efficacité ont été réalisées au centre de virologie de l'Institut de microbiologie du ministère russe de la défense.
Une préparation à base d'immunoglobuline équine a été développée dans ce centre.
Elle a été testée, en 1995, sur des babouins, exposés à une faible quantité de virus Ebola (inoculation par voie intramusculaire).
Une injection d'immunoglobuline durant la première heure après l'infection a permis d'immuniser les babouins.
Une autre étude réalisée sur des macaques de Buffon a testé l'efficacité d'une IgG équine, après inoculation du variant du virus Ebola responsable de l'épidémie de 1995.
Six primates ont été traités immédiatement après l'infection, avec une injection intramusculaire de 0,6 mL d'IgG. Le traitement (administré à J1 et J2 post infection par Ebola) a retardé l'augmentation de la virémie et l'apparition des signes cliniques comparativement au groupe contrôle mais n'a pas eu d'incidence sur la mortalité.
Deux des primates du groupe contrôle sont morts à J6 et le troisième à J7. Deux des primates traités sont morts à J7 et les 4 autres à J8 (83).

La différence d'efficacité observée entre ces 2 études pourrait être liée à l'utilisation de faibles quantités de virus dans la première étude et à l'utilisation de 2 espèces différentes de primates.

En 2016, une nouvelle étude a été publiée (84).
Il s'agissait d'évaluer et de comparer l'efficacité du sérum hyperimmun équin anti-Ebola et des fragments F(ab')2 d'immunoglobuline.
Le sérum anti-Ebola purifié a été obtenu par immunisation de chevaux, en utilisant des particules de l'enveloppe du virus Ebola (VP40 et GP).
Les fragments F(ab')2 (*Fragment antigen-binding*) sont les fragments d'une IgG qui vont se lier à un anticorps. Ils sont obtenus après digestion par une pepsine (figure 36).

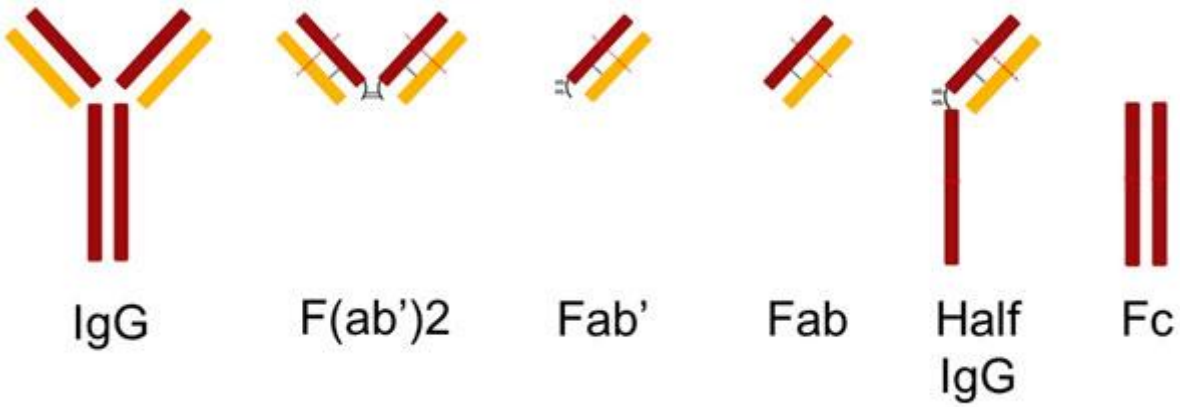


Figure 36 : Les fragments d'une IgG (85)

Les chercheurs ont ensuite testé le sérum et les fragments obtenus sur des souris à 30 min, J1 et J2 post infection par le virus Ebola puis ils ont confirmé leurs résultats en utilisant des porcs de Guinée, dont le modèle d'expression de la maladie à virus Ebola est plus proche de celui des humains.
Une première expérience a été réalisée pour comparer l'efficacité du sérum et celle des fragments, administrés par voie intra-péritonéale, avec la même posologie : 200 µg par dose, 2 fois par jour pendant 3 jours.
Les administrations de chacun des produits ont été débutées à J1 ou J2 post infection par le virus. Les souris ont été réparties dans 5 groupes de 8, en fonction des différents critères d'administration évoqués.
Un groupe contrôle s'est vu administré du PBS (*Phosphate buffered saline*) à J1.
Les résultats ont été les suivants :

- aucune des souris du groupe contrôle n'a survécu
- 5 sur les 8 souris traitées avec les fragments à J1 ont survécu
- aucune des souris traitées avec les fragments à J2 n'a survécu
- 5 sur les 8 souris traitées avec le sérum à J1 ont survécu
- 3 souris sur les 8 traitées avec le sérum à J2 ont survécu.

Ces résultats évoquent une efficacité supérieure du sérum. Les chercheurs ont expliqué ce résultat par le fait que le sérum aurait une demi-vie supérieure à celle des fragments.

Une 2ème expérience a été réalisée sur des groupes de 9 à 10 souris pour évaluer l'efficacité des fragments avec des doses supérieures à celles utilisées dans la première expérience. Les injections intra-péritonéales ont été réalisées à des doses de 1 ou 2 mg 2 fois par jour pendant 3 jours. Les administrations ont été débutées à 30 min ou J1 post infection par le virus Ebola. Un groupe contrôle s'est vu administré du PBS à J1.
Les résultats ont été les suivants :

- aucune des souris du groupe contrôle n'a survécu
- 4 souris sur les 9 traitées avec 1 mg de fragments administré 30 min post infection ont survécu
- 4 souris sur les 10 traitées avec 2 mg de fragments administrés 30 min post infection ont survécu
- toutes les souris traitées à J1 ont survécu.

La protection était donc complète à J1. Les fragments n'assuraient une protection complète qu'après un délai d'une journée suivant l'inoculation du virus.
Une 3ème expérience a été réalisée pour déterminer l'efficacité du sérum à des doses plus élevées. Des groupes de 10 souris ont bénéficié d'injections intra-péritonéales de sérum à 2 mg par dose, 30 min post infection ou à J1 ou J2 post infection par le virus Ebola. Un groupe contrôle s'est vu administré du PBS à J1.
Les résultats ont été les suivants :

- aucune des souris du groupe contrôle n'a survécu
- toutes les souris traitées à 30 min post infection ont survécu
- toutes les souris traitées à J1 post infection ont survécu
- 9 souris sur les 10 traitées à J2 ont survécu.

L'ensemble de ces résultats évoque que pour une même efficacité, moins d'administrations sont nécessaires pour le sérum que pour les fragments.
Des porcs de Guinée répartis dans des groupes de 6 ont ensuite été utilisés pour la confirmation des résultats. Des doses de 20 mg de sérum ou de fragments ont été administrées en intra-péritonéale. Les administrations ont été débutées à J1 ou J2 et la posologie correspondait à une dose unique ou à une dose 2 fois par jour pendant 3 jours. Le groupe contrôle a été traité avec du PBS à J1.
Les résultats ont été les suivants :

- aucun des porcs du groupe contrôle n'a survécu
- tous les porcs traités avec du sérum à J1 ou J2 ont survécu, sans signe clinique de maladie
- tous les porcs traités avec des fragments à J1 ou J2 ont survécu, sans signe clinique de maladie.

La différence d'efficacité observée avec l'utilisation des fragments chez les souris et les porcs a été attribuée, par les chercheurs, à des doses par kg de poids corporel plus importantes chez les porcs. En effet, des doses 100 fois supérieures ont été utilisées alors que le poids des porcs était de 10 à 20 fois supérieur à celui des souris.

On peut déduire des différentes études réalisées sur les sérums hyperimmuns et les IgG qu'il existe une efficacité de cette thérapie immunitaire passive chez l'animal, limitée à des administrations rapprochées de l'exposition au virus.

Ceci explique qu'ils aient été utilisés sur des employés de laboratoires après leur contamination. Néanmoins, l'efficacité du traitement n'a pas encore été prouvée chez l'Homme. Il serait donc préférable d'y adjoindre un autre traitement afin d'augmenter les chances de guérison.

3.1.3. ZMapp

Description

Il s'agit d'un cocktail de 3 anticorps monoclonaux chimériques (c13C6, c2G4, c4G7) dirigé contre le variant Ebola Zaïre, identifié au cours de l'épidémie de 2014.
Chacun des anticorps est dirigé contre un épitope de GP, protéine de surface du virus qui permet la reconnaissance et la liaison à la cellule hôte. Les anticorps vont neutraliser Ebola via la liaison à l'enveloppe virale, qui entraîne un recouvrement du virus.
ZMapp a été développé par Mapp Bio et sa filiale LeadBio avec la collaboration d'un laboratoire canadien et le soutien des gouvernements américain et canadien.
C'est une combinaison de 2 traitements existants : le ZMab développé par Defyrus Inc. et le MB-003 développé par Mapp Biopharmaceutical.
Deux des anticorps utilisés entraient dans la composition du ZMab (c2G4 et c4G7) et le 3ème (c13C6) entrait dans la composition du MB-003 (86) (87).

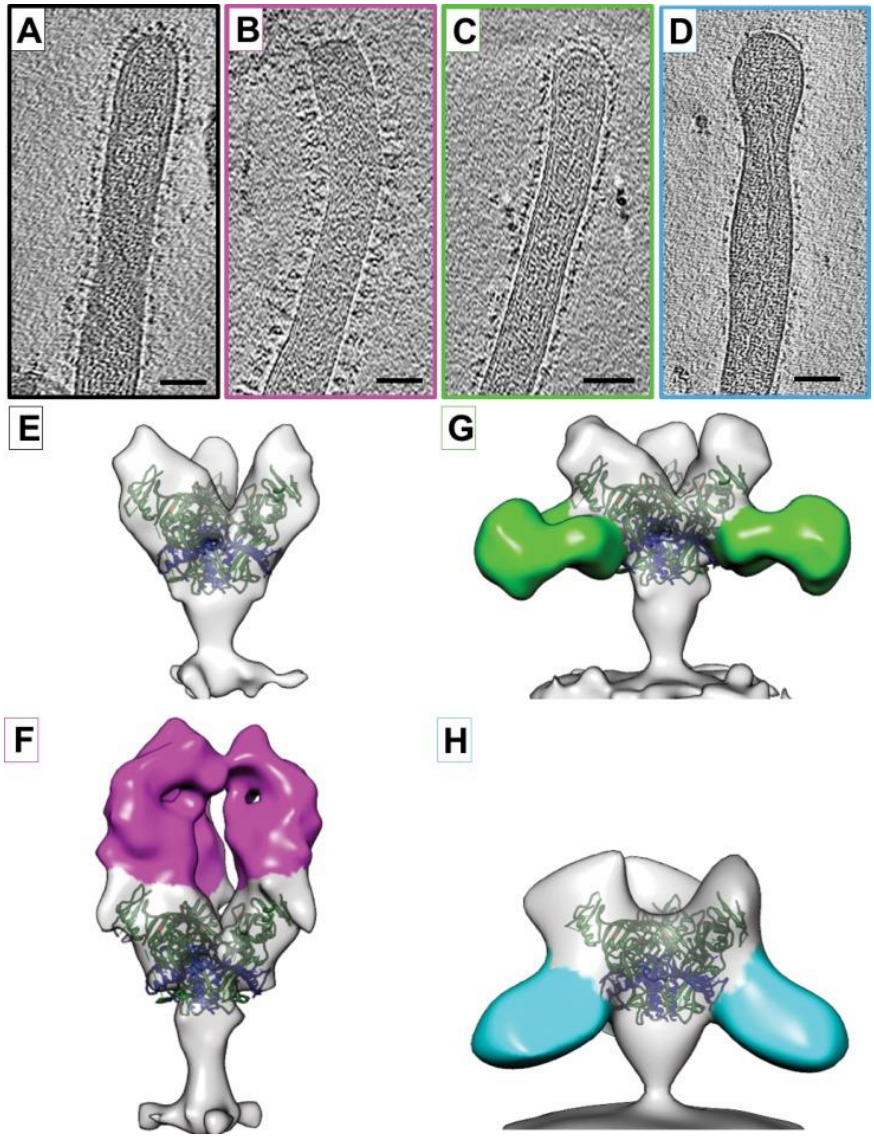


Figure 37 : Liaison des 3 anticorps constituant le ZMapp (c13C6, c4G7 et c2G4) à la protéine de surface GP du virus Ebola (88)

La figure ci-dessus montre la structure de GP du virus Ebola Makona non liée et liée aux anticorps présents dans le ZMapp.

A à D : coupes tomographiques

- A : Particules du virus non liées aux anticorps
- B : particules liées à c13C6
- C : particules liées à c4G7
- D : particules liées à c2G4

E à H : représentation de GP

- E : GP non liée
- F : GP liée à c13C6
- G : GP liée à c4G7
- H : GP liée à c2G4

ZMapp est extrait de tabac génétiquement modifié.

La première étape de sa production consiste en la vaccination de souris par injection de protéines virales d'Ebola. Les anticorps monoclonaux murins capables de neutraliser le virus sont ensuite identifiés et les gènes codant ceux-ci sont isolés. On procède ensuite au remplacement d'une région de ces anticorps par une région homologue provenant d'anticorps humains pour limiter les rejets par les patients. On obtient des anticorps chimériques dirigés

contre Ebola. Un transfert des gènes codant ces anticorps est ensuite réalisé dans des feuilles de tabac en utilisant un vecteur viral inoffensif. Les anticorps sont extraits et purifiés à partir de ce tabac (89).

L'EMA (Agence européenne du médicament) lui a accordé le statut de médicament orphelin en octobre 2015. La FDA lui avait déjà accordé ce statut en août 2014.
Les stocks étaient épuisés à la fin de l'année 2014 mais le traitement a été décrit comme l'un des plus prometteurs pour combattre l'épidémie.

Etudes

Les études réalisées chez le primate non humain décrivent un taux de survie important jusqu'à 5 jours après l'infection alors que le virus et/ou la fièvre étaient encore présents (90).

Un essai clinique randomisé de phase 2 a été réalisé en 2015 au Libéria, en Sierra Leone, en Guinée et aux Etats-Unis afin d'évaluer l'efficacité du traitement. Il a été nommé PREVAIL II (*Partnership for Research on Ebola Virus in Liberia II*) et concernait des patients de tout âge, dès lors que le diagnostic de maladie à virus Ebola avait été confirmé par RT-PCR.
Il s'est achevé le 29 janvier 2016, suite à l'annonce du déclin de l'épidémie en Guinée, en Sierra Leone et au Libéria.
L'étude réalisée a comparé l'utilisation d'un traitement symptomatique à l'utilisation d'un traitement symptomatique associé au ZMapp.
Le ZMapp était administré en 3 injections intraveineuses à la posologie de 50 mg par kg de poids corporel, tous les 3 jours.
La mortalité des patients traités par ZMapp s'est révélée 40 % inférieure à la mortalité des patients qui n'ont bénéficié que du traitement symptomatique.
Etant donné la faible taille de l'échantillon (72 patients), les chercheurs ont estimé que l'étude ne pouvait pas fournir de résultats définitifs. Le déclin de l'épidémie a rendu impossible la poursuite de l'étude. Néanmoins, une bonne tolérance du traitement a été mise en évidence.
Cette étude a également révélé une élimination du virus dans le sang et une résolution des symptômes plus rapides lors de l'utilisation du ZMapp.
Les 2 principaux effets indésirables de l'injection du ZMapp relevés ont été de la fièvre et une hypotension.
La fréquence des effets indésirables graves était similaire dans les 2 groupes. Seul un effet indésirable grave a été attribué au ZMapp : l'hypertension (86) (91).

Le ZMapp a été utilisé notamment chez l'aide soignante espagnole et chez 2 soignants américains, déclarés guéris par la suite. En revanche, il a également été administré à un prêtre espagnol et un médecin libérien, décédés malgré le traitement.

3.1.4. MIL-77

Il s'agit d'un cocktail de 3 anticorps monoclonaux de même séquence que le ZMapp conçu dans des cellules CHO (lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine). Il a été développé par MabWorks, en Chine.
L'efficacité chez les singes serait comparable au ZMapp (92).
Peu d'informations sont disponibles concernant ce traitement et les études réalisées.
En mars 2015, une infirmière britannique infectée par le virus a été traitée par MIL-77. Elle a été déclarée guérie.
Cependant, il n'existe pas de preuve de l'efficacité du traitement chez l'Homme.

3.1.5. PGN401 ou bavituximab

<u>Description</u>

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique développé par Peregrine Pharmaceuticals et utilisé en oncologie, qui cible les phosphadidylsérines (PS). Il agit par la formation d'une liaison indirecte (via des complexes PS- β2-glycoprotéine 1) aux PS.
Les PS sont principalement situées dans la face interne de la membrane plasmique. Cependant, elles sont exposées dans la couche externe de la membrane des cellules tumorales, après une blessure de la cellule ou au cours d'une infection virale.
Les signaux transmis par les PS inhibent la capacité des cellules immunitaires à reconnaître et combattre une tumeur.
Le bavituximab bloque la liaison des PS à leurs récepteurs et donc la transmission du signal immunosuppresseur. Il va également transmettre un signal d'activation immunitaire (figure 38).
Ce traitement a été approuvé par la FDA dans le traitement de seconde intention des cancers du poumon non à petites cellules (93).

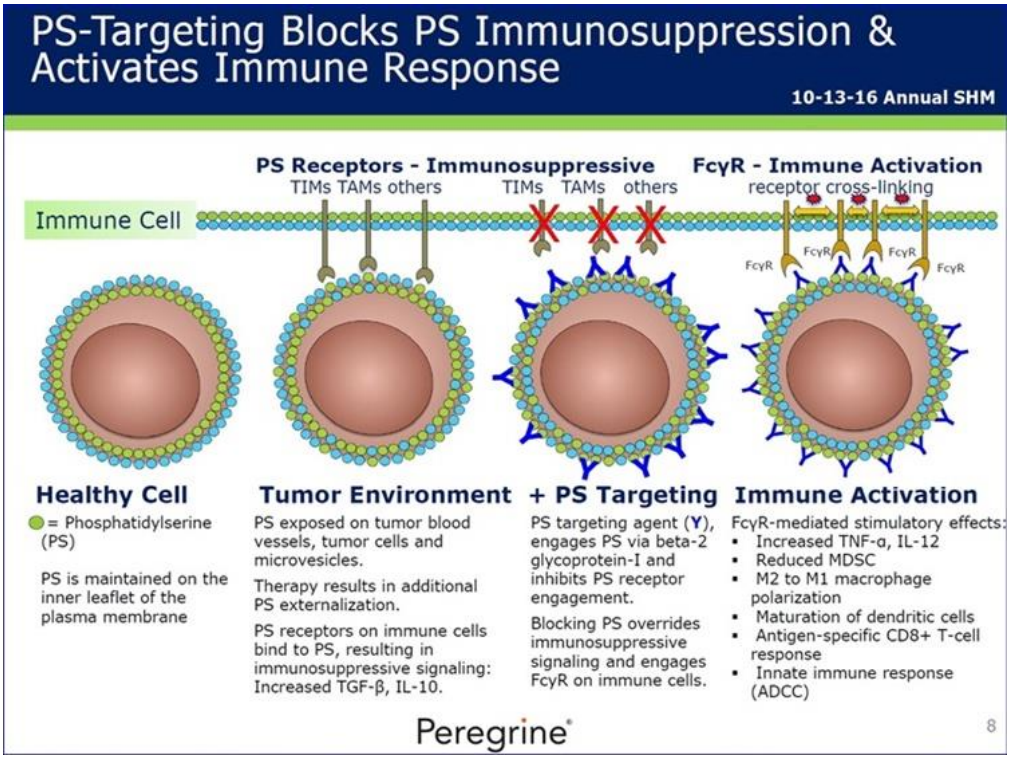


Figure 38 : Mécanisme d'action du bavituximab (94)

<u>Etudes</u>

Son activité sur le virus Ebola a été démontrée *in vitro* mais aucun essai clinique sur l'Homme n'a encore été réalisé pour cette indication.
Les avantages de PGN401 sont une spécificité pour les cellules infectées et une indépendance vis-à-vis des potentielles mutations virales (95).

3.2. Les antiviraux

3.2.1. BCX4430 ou galidésivir

Description

Il s'agit d'un analogue nucléosidique de l'adénosine inhibant l'ARN polymérase, indispensable à la réplication virale. Il a été développé en 2013 par BioCryst Pharmaceuticals, en collaboration avec le NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), pour le traitement de la maladie à virus Marburg et potentiellement pour le traitement des maladies à d'autres Filovirus. Il agit en s'incorporant dans le brin d'ARN en formation, stoppant ainsi sa synthèse.
Plus précisément, des kinases vont phosphoryler le BCX4430 en un triphosphate (figure 39) qui imite l'ATP et les ARN polymérases virales vont incorporer le nucléotide monophosphate dans la chaîne d'ARN en formation, stoppant prématurément la synthèse.
Le traitement peut s'administrer par voies intramusculaire, intra-péritonéale et orale (96).

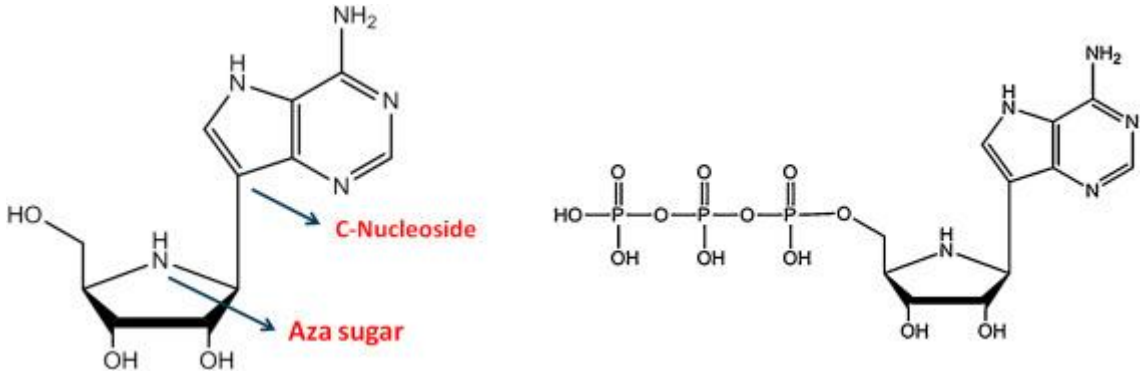


Figure 39 : Structure du BCX4430 et de son métabolite actif (97)

La structure du BCX440 est représentée à gauche et sa forme active (BCX4430-triphosphate aussi appelée BCX6870) est représentée à droite de la figure.

Etudes

In vitro, il est actif contre 20 virus à ARN dans 9 familles différentes : Filovirus, Togavirus, Bunyavirus, Arenavirus, Paramyxovirus, Coronavirus, Flavivirus (98).
Dans les études réalisées sur les animaux il est actif contre de nombreux virus : Ebola, Marburg, la fièvre jaune, Zika…
Le traitement s'est avéré efficace chez l'animal 48 heures après l'infection par le virus de Marburg (97).
Les études chez les rongeurs infectés par Ebola ont révélé un taux de survie de 83 à 100 % (77).
En septembre 2016, Biocryst Pharmaceuticals a annoncé des résultats positifs concernant l'utilisation du traitement chez des primates non humains (macaques rhésus).
Différentes posologies ont été utilisées pour une administration par voie intramusculaire chez ces animaux. Quatre groupes de 6 on été constitués : 3 groupes traités avec 3 posologies différentes et 1 groupe contrôle.

- Dans le premier groupe, 6 animaux sur 6 ont survécu après une dose de 100 mg/kg 2 fois par jour à J2 après l'inoculation, suivie d'une dose de 25 mg/kg 2 fois par jour pendant 9 jours.
- Dans le deuxième groupe, l'administration a débuté à J3 avec un schéma similaire au premier groupe et 4 animaux sur 6 ont survécu.
- Dans le troisième groupe, l'administration a débuté à J2 avec 25 mg/kg 2 fois par jour pendant 14 jours et 4 animaux et sur 6 ont survécu.
- Dans le groupe contrôle, 1 animal sur 6 a survécu (98).

Le traitement se révèle donc efficace chez l'animal lorsqu'il est administré dans les 48 heures après l'inoculation, en utilisant le schéma d'administration du premier groupe.
L'absence de la dose d'attaque (100 mg/kg 2 fois par jour) utilisée dans le premier groupe entraîne une diminution du taux de survie des animaux. Une administration débutée à J3 entraîne également une diminution du taux de survie.

En décembre 2014, un essai randomisé de phase 1 réalisé sur des volontaires sains a permis d'en tester la sécurité et de déterminer la pharmacocinétique. Le traitement a été administré par voie intramusculaire à des doses uniques de 0,3 à 10 mg/kg de poids corporel puis à des doses multiples pendant 7 ou 14 jours. Les résultats ne sont pas disponibles (99).

L'efficacité reste à être démontrée chez l'Homme par des essais sur des sujets malades mais d'après les données issues des études chez l'animal, il devrait surtout être envisagé dans les 48 premières heures après l'infection.

3.2.2. T-705 ou favipiravir ou Avigan®

<u>Description</u>

Il s'agit d'un antiviral de Toyoma Chemical (filiale du groupe Fujifilm). Il a été approuvé au Japon pour le traitement de la grippe dans des circonstances particulières (cas pour lesquels l'administration des autres traitements antigrippaux a été inefficace ou insuffisamment efficace, lorsque le gouvernement décide de son utilisation pour empêcher la propagation de la grippe).
La posologie dans le traitement de la grippe correspond à :
- 1600 mg 2 fois par jour à J1
- 600 mg 2 fois par jour de J2 à J5.

Les avantages de ce traitement sont que l'approvisionnement n'est pas limité (puisqu'il est déjà commercialisé) et qu'il est facile d'utilisation car sous forme de comprimés.
C'est un analogue nucléosidique inhibant l'ARN polymérase (figure 40), administré par voie orale. Le mécanisme d'action est similaire à celui du galidésivir.
Dans la cellule, les enzymes vont convertir le T-705 en sa forme active : T-705RTP (*ribofuranosyl triphosphate*). C'est cette forme active qui va inhiber sélectivement et directement la réplication virale (100) (101).

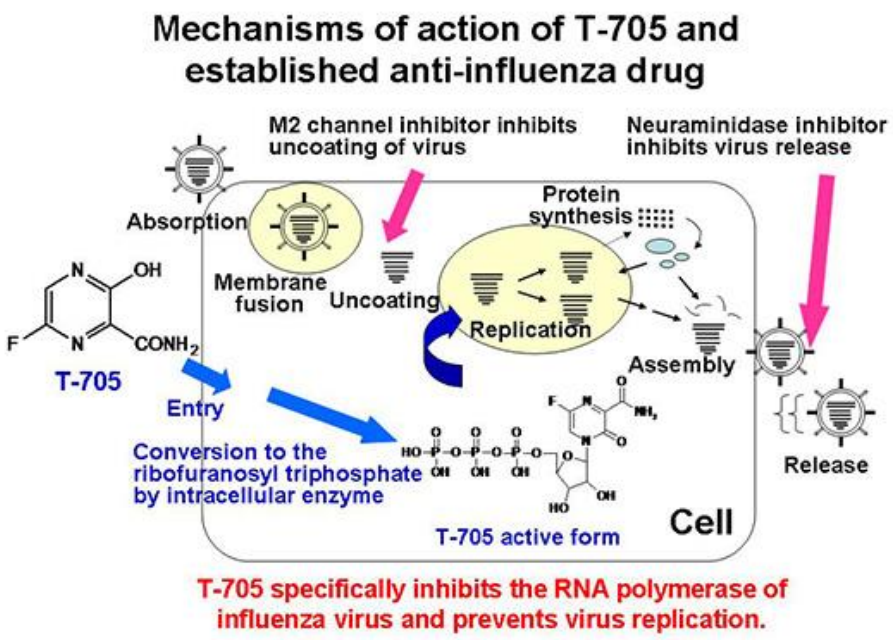


Figure 40 : Mécanisme d'action du T-705 et des autres traitements antigrippaux (100)

Dans le traitement de la grippe, le favipiravir agit à un niveau différent des autres traitements existants : les inhibiteurs M2 (amantadine et rimantadine) inhibent la décapsidation virale et les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) inhibent la libération des particules virales formées.

Etudes

L'observation d'une activité sur divers virus à ARN (Arenavirus, Bunyavirus, Flavivirus) a conduit les chercheurs à considérer le favipiravir comme un traitement potentiel de la maladie à virus Ebola.
Une suppression de la réplication virale du virus Ebola a été observée *in vitro* (102).
Une étude réalisée sur 3 groupes de souris a révélé que le traitement devait être administré rapidement après l'inoculation pour être efficace :

- dans le premier groupe de 5 souris traitées à J6 après l'inoculation, les 5 souris ont survécu
- dans le deuxième groupe de 5 souris traitées à J8, toutes sont mortes dans les 10 jours suivant l'infection
- dans le troisième groupe comprenant 10 souris non traitées, toutes sont également mortes dans les 10 jours suivant l'infection (102).

Le favipiravir a été testé chez plus de 1000 personnes sans effet indésirable majeur, avec la dose correspondant au traitement antigrippal. Les principaux effets indésirables observés ont été des diarrhées, une augmentation asymptomatique de l'acide urique et des transaminases et une diminution des neutrophiles. Cependant, la dose dans le traitement contre Ebola serait de 2 à 5 fois supérieure et la durée serait plus longue.

Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à cause du risque tératogène (77).

En automne 2014, le traitement a été utilisé sur l'infirmière de MSF rapatriée en France et guérie d'Ebola.
Un essai de phase 2, supervisé par l'Inserm et cofinancé par la Commission Européenne, a débuté en décembre 2014, en Guinée. Les chercheurs ont décidé d'effectuer un essai non randomisé pour permettre au maximum de malades de bénéficier d'un traitement. Un total de 126 patients a été inclus (103).
Le traitement a été administré par voie orale pendant 10 jours. Il se présentait sous la forme de comprimés de 200 mg administrés selon la posologie suivante chez l'adulte :

- 2400 mg à H0
- 2400 mg à H8
- 1200 mg à H16
- puis 1200 mg 2 fois par jour pendant 9 jours.

Chez l'enfant, la posologie a été adaptée en fonction du poids.
En février 2015, l'Inserm évoquait des résultats préliminaires obtenus pour 80 participants à l'essai. Il décrivait une absence d'efficacité chez les patients présentant un niveau très élevé de réplication virale et des atteintes viscérales graves. Le niveau de réplication virale est mesuré par la valeur du Ct (*cycle treshold)*[5]. Une charge virale très élevée correspond à un Ct < 20.
Cependant, les résultats étaient « encourageants » chez les patients avec un niveau élevé ou moyen de réplication virale (Ct > 20) et qui ne présentaient pas de lésions viscérales sévères. En effet, parmi ces patients, 42% ont souffert d'insuffisance rénale et 15% sont décédés. La mortalité relevée chez ce même type de patients, dans les 3 mois précédant le début de l'essai, était de 30%.
L'essai a été poursuivi jusqu'au 8 avril 2015 (104).
Les résultats définitifs de l'étude ont été publiés en mars 2016 :

- Chez les patients présentant une virémie très élevée, la mortalité était 7 % supérieure à la valeur d'avant l'essai et les charges virales n'ont pas diminué.
- En revanche, chez les patients présentant une virémie moins élevée, la mortalité était 33 % inférieure à la valeur d'avant l'essai et la virémie a diminué rapidement sous traitement.

Les équipes ont conclu que le favipiravir en monothérapie devait être plus étudié dans le traitement des patients présentant une moyenne ou haute virémie (Ct > 20) mais qu'il ne devait pas être envisagé pour les patients présentant une très haute virémie (Ct < 200) et des atteintes viscérales graves (105).

3.2.3. CMX001 ou brincidofovir

[5]Après chaque cycle de PCR, les données de fluorescence sont récoltées. Elles représentent la quantité de produits amplifiés. Plus l'échantillon sera concentré en molécule cible et moins il faudra de cycles pour atteindre un niveau de fluorescence significativement supérieur au bruit de fond. Ce point correspond à la valeur du Ct.

Description

Il s'agit d'un analogue nucléosidique de la cytidine inhibant l'ARN polymérase.
Il a été développé pour le traitement d'autres virus (Adénovirus et Cytomégalovirus) par Chimerix, une firme américaine.
C'est une version modifiée d'un antiviral appelé le cidofovir (figure 41).

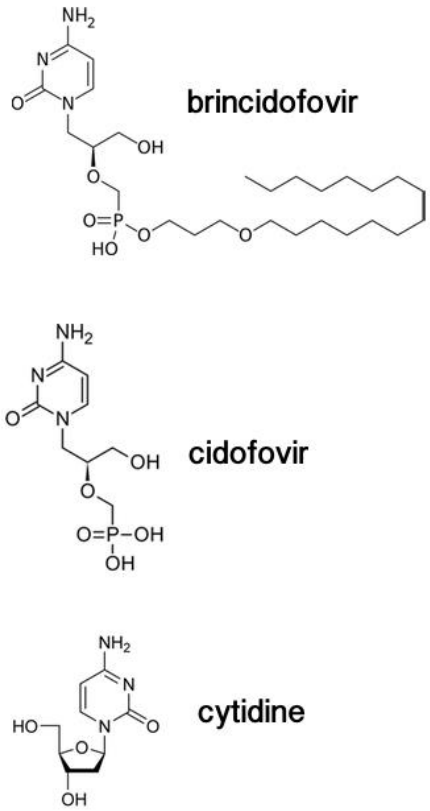


Figure 41 : Structure du brincidofovir (106)

Lors de l'entrée du cidofovir dans une cellule, 2 phosphates sont ajoutés par action enzymatique ; produisant un cidofovir diphosphate. Le cidofovir est utilisé par les ADN polymérases virales à cause de sa structure similaire à celle d'une cytidine. L'incorporation du cidofovir phosphorylé va altérer la synthèse de l'ADN viral, inhibant donc la réplication du virus.
Le brincidofovir est une prodrogue du cidofovir.
Il est composé de cidofovir auquel on a ajouté une chaîne lipidique. Cette modification a permis l'administration par voie orale et la suppression de la toxicité rénale du cidofovir.
Lorsque le brincidofovir entre dans une cellule, il est transformé en cidofovir (106).

Etudes

La pharmacocinétique est différente chez l'Homme et les animaux, ce qui rend la réalisation d'études plus compliquée. L'utilisation de modèles plus complexes est requise.
Le traitement a montré son efficacité *in vitro* contre 5 familles de virus à ADN dont les HSV (*Herpes simplex virus*) et les Adénovirus. Les études réalisées n'ont pas montré de toxicité rénale ou pour la moelle osseuse, qui sont des effets indésirables courants pour les antiviraux.
Son activité inhibitrice de réplication virale du virus Ebola a été observée sur des cultures cellulaires.

Le libérien, chez qui une maladie à virus Ebola a été diagnostiquée après un voyage au Texas, a été traité avec le brincidofovir et il est par la suite décédé.
En octobre 2014, la FDA a autorisé un essai clinique de phase 2. Un essai a été débuté au Libéria mais il a pris fin en février 2015 après l'annonce du déclin de la maladie. Il était financé par *Wellcome Trust*, une fondation médicale britannique.
Le composant n'a donc pas démontré son efficacité dans le traitement de la maladie à virus Ebola chez l'Homme (107).

3.2.4. Les interférons

Description

Les interférons induisent un état antiviral dans les cellules exposées et une régulation du système immunitaire. Ces cytokines sont les effecteurs majeurs de la réponse immunitaire innée lors d'une infection virale. Le virus Ebola se caractérise par une capacité d'échappement aux effets antiviraux des interférons (attribuée à la protéine VP24).
Les infections à virus Ebola sont associées à une faible production d'interférons *beta* et *gamma*.
L'utilisation d'interférons a été approuvée dans le traitement des hépatites chroniques et de la sclérose en plaques. Des doses plus élevées entraînent une amplification des effets indésirables sans pour autant augmenter l'efficacité.
Ils sont disponibles à l'officine.
L'OMS recommande un examen approfondi permettant la décision du type d'interféron et du schéma posologique (77) (92).

Etudes

D'après les études réalisées, le traitement par interféron *beta* retarderait le décès chez les primates non humains (macaques rhésus) mais n'aurait pas d'incidence sur la survie. Une administration précoce chez l'animal pourrait améliorer l'efficacité et augmenterait le temps de survie (108).

Une étude, dont les résultats ont été publiés en novembre 2015, a montré que l'interféron *gamma* pourrait être utilisé en traitement prophylactique ou curatif du virus Ebola. Cet interféron a été approuvé par la FDA pour le traitement de la granulomatose chronique, le traitement de l'ostéoporose sévère, le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

L'interféron *gamma* a une action antivirale par la présentation des antigènes et la stimulation de la réponse immunitaire. Il inhibe l'infection des macrophages par le virus Ebola, qui sont les premières cibles du virus.
Les équipes ont montré que l'interféron *gamma* administré 24 heures avant ou après l'infection chez des souris entraînait une protection, ce qui implique qu'il pourrait être utilisé aussi bien en prophylaxie qu'en curatif. Un blocage de la réplication virale a été observé (109).

Les autorités guinéennes, en collaboration avec des équipes scientifiques canadiennes ont lancé un essai clinique de phase 2 devant se dérouler de mars 2015 à décembre 2016. Il consistait en l'injection sous-cutanée d'interférons *beta* chaque jour pendant 10 jours en plus du traitement symptomatique. Le choix des équipes de recherche s'est porté sur l'interféron *beta*, suite à l'observation d'une efficacité contre la réplication du virus Ebola *in vitro*.
A cause du risque d'exacerbation des symptômes, l'inclusion dans l'étude s'est limitée aux patients avec une apparition récente de symptômes.
Suite au déclin de l'épidémie, l'essai a été stoppé après l'inclusion de 9 patients (110).

Il n'y a donc pas de conclusion disponible concernant l'efficacité des interférons chez l'Homme dans le traitement de la maladie à virus Ebola.

3.3. Les thérapies géniques

3.3.1. TKM-Ebola (ou TKM 100-802)

Description

Il s'agit d'une combinaison de 2 ARN interférents[6] qui ciblent les gènes codant la protéine VP35 et la polymérase. Il permet ainsi une réduction de la réplication virale.
Des nanoparticules lipidiques sont utilisées comme vecteur.
Ce traitement a été développé par la société canadienne Tekmira, spécialisée dans la production d'ARN interférents contre diverses maladies (111) (112) (113).

Une version avait été conçue pour cibler le variant responsable de l'épidémie survenue à Kikwit. Il s'agit du TKM-Ebola (ou TKM 100-802 siEbola-2).
Une version ciblant le variant Makona a ensuite été développée pour faire face à l'épidémie de 2014. Il s'agit du TKM-Ebola-Guinea (ou TKM 100-802 siEbola-3) (111) (112) (113).

[6] Un ARN interférent est un ARN qui va se lier à une séquence d'ARN messager, provoquant un clivage de cette séquence et empêchant ainsi la production des protéines correspondantes.

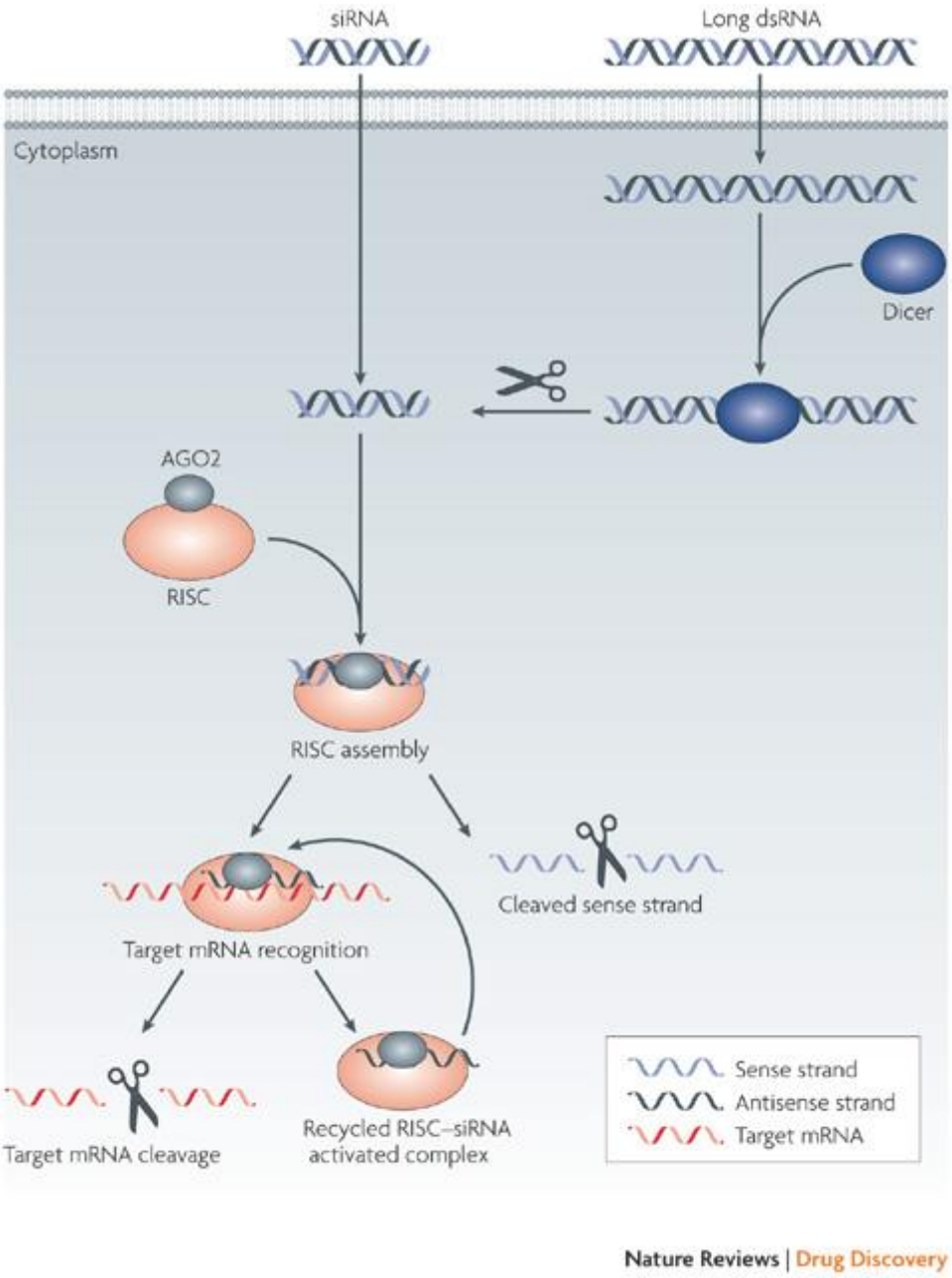


Figure 42 : Mécanisme d'action des ARN interférents (114)

La figure ci-dessus représente le mécanisme d'action des ARN interférents (siRNA).
Ils peuvent être introduits :

- directement sous forme de siRNA (comme c'est le cas dans le TKM-Ebola)
- ou sous la forme d'ARN double brin qui sera clivé en siRNA par l'enzyme Dicer.

Le siRNA est incorporé dans le RISC (*RNA-induced silencing complex*).
Le complexe activé RISC-siRNA se lie à l'ARNm, entraînant sa dégradation et donc empêchant la synthèse de la protéine correspondante.

Etudes

TKM-Ebola

En 2010, TKM-Ebola a été testé sur des primates non humains (macaques rhésus) infectés par Ebola.

- Un premier groupe de 3 primates a reçu le TKM-Ebola à la dose de 2mg/kg en intraveineux, 30 min après l'inoculation, à J1, J2, J3 et J5 après l'inoculation. Deux primates sur 3 ont survécu.
- Un deuxième groupe de 4 primates a bénéficié d'administrations intraveineuses après 30 min, à J1, J2, J3, J4, J5 et J6. Tous les primates ont survécu (115).

Le traitement a également été testé chez des volontaires sains. Au cours de ces essais de phase 1, certains patients avaient développé des symptômes pseudo-grippaux.

La FDA avait suspendu les essais sur le traitement afin d'en étudier la sécurité (116) (117).

TKM-Ebola-Guinea

TKM-Ebola-Guinea a été testé sur des primates non humains (macaques rhésus). Une équipe a réalisé l'inoculation de 6 primates avec le variant Makona du virus.

- Le traitement a été administré à 3 primates. Il a été débuté 3 jours après l'infection, avec une dose de 0,5 mg/kg/j pendant 7 jours. Les 3 primates ont survécu.
- Aucun des primates du groupe contrôle n'a survécu (118) (119).

En 2014, TKM-Ebola-Guinea a pu être utilisé sur les patients infectés par Ebola, au cours d'un essai clinique de phase 2 en Sierra Leone.

Après confirmation du diagnostic par RT-PCR, des adultes infectés par le virus Ebola ont reçu 0,3 mg/kg/j de traitement par voie intraveineuse, pendant 7 jours.

Les chercheurs ont considéré que la pharmacocinétique du traitement était similaire chez les primates et chez l'Homme. La dose de 0,3 mg/kg/j a été choisie après l'observation de la tolérabilité du traitement chez des volontaires sains.

Les chercheurs ont évalué la survie à J14 après l'admission des malades. Après l'inclusion de 14 patients dans l'étude, la probabilité de survie était inférieure à 0,55 (critère déterminant l'arrêt de l'étude).

Deux des personnes traitées sont décédés moins de 48 heures après leur admission et ont été exclues des analyses statistiques. Sur les 12 restantes, 9 sont décédées.

Les chercheurs en ont donc conclu que l'administration du TKM-Ebola-Guinea à la dose de 0,3 mg/kg/j n'améliorait pas la survie des malades.

Tekmira a annoncé, en juillet 2015, la suspension de son développement à cause des résultats démontrant une absence de bénéfice chez l'Homme.

L'efficacité observée chez les primates non humains peut être liée au fait que le traitement leur a été administré 3 jours après l'inoculation du virus. Dans cet essai sur l'Homme, le traitement a été administré à un stade plus avancé de la maladie. Les patients présentaient une charge virale élevée et des atteintes organiques avaient été observées.

L'utilisation d'une dose de 0,3 mg/kg/j chez l'Homme, alors que la dose présentant une efficacité optimale chez le primate était de 0,5 mg/kg/j, peut aussi expliquer ces résultats.

Les chercheurs ont également évoqué une différence dans la formulation des produits utilisés. Les excipients lipidiques utilisés chez les primates n'avaient pas fait la preuve de leur sécurité pour l'usage humain et n'ont donc pas pu être utilisés dans cette étude.
Les chercheurs n'ont pas réalisé d'études plus approfondies permettant de définir des critères d'exclusion tels qu'une charge virale élevée ou d'évaluer si une dose supérieure aurait permis d'améliorer la survie (120).

3.3.2. AVI-7537

Description

Il s'agit d'un phosphorodiamidate oligonucléotidique développé par Sarepta Therapeutics par contrat avec le Pentagone en 2010.
C'est un oligonucléotide anti-sens qui inhibe l'expression du gène codant la protéine VP24, en empêchant la liaison à l'ARNm et sa traduction.
La structure virale est alors altérée, ce qui va stopper la progression de la maladie (VP24 étant indispensable pour permettre au virus d'échapper aux effets antiviraux des interférons) (121).

Etudes

La découverte de ce traitement est passée par l'identification des sites de liaison optimaux des PMOs (*Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers*) en ciblant des gènes viraux dans des modèles *in vivo* (souris et porcs).
Les chercheurs ont commencé par créer des PMOs, puis des PPMOs (*peptide conjugated PMOs*) pour favoriser la pénétration cellulaire et enfin des PMOplus, contenant des liaisons chargées positivement en nombre limité (entre 2 et 5). Les prototypes des 3 types de structures étudiées sont représentés sur la figure 41.
Le composé initial étudié, nommé AVI-6002, était une combinaison de 2 agents (AVI-7537 et AVI-7539) ciblant 2 gènes. AVI-7537 cible le gène codant VP24 et AVI-7539 cible le gène codant VP35.
Au final, l'efficacité a été attribuée à l'AVI-7537, qui a donc été utilisé seul dans les formulations (122).

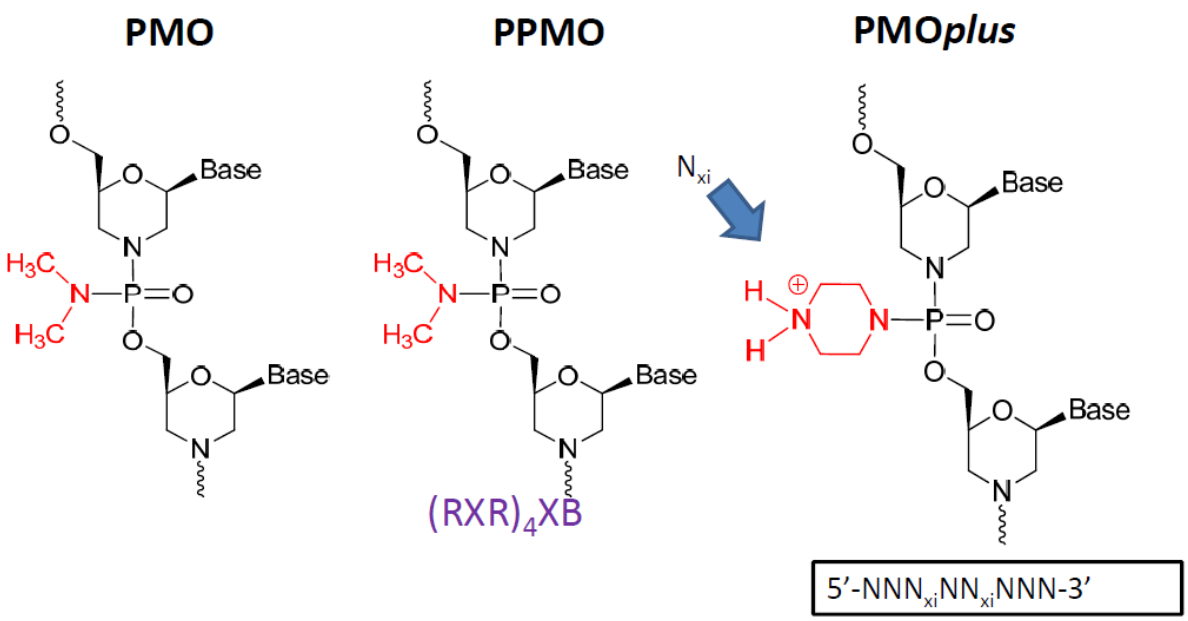


Figure 43 : Structure des PMOs étudiés (122)

Sur la figure ci-dessus, de gauche à droite sont présentées les structures étudiées lors de la découverte d'AVI-7537 : des PMOs, des PPMOs et des PMOplus.
AVI-7537 est un PMOplus.
$(RXR)_4XB$ = *membrane-penetrating peptide*
X = *6-aminohexanoic acid*
B = *beta-alanine*

Des études ont été réalisées sur l'administration à des primates non humains (macaques rhésus) à des doses de 14 à 40 mg/kg de poids corporel pendant 14 jours. Un taux de survie entre 60 et 80 % a été observé lorsque le traitement était administré au moment de l'infection (123).
Il a été déterminé que la survie était dépendante de la dose ; le taux de survie optimal a été obtenu avec des doses de 28 à 30 mg/kg.

La dose efficace contre Ebola chez l'Homme a été estimée grâce aux études sur les primates non humains. Le calcul a consisté à définir la dose efficace en utilisant le rapport des surfaces corporelles du macaque et de l'Homme. Cette dose était de 9 mg/kg pour AVI-6002 et 4,5 mg/kg pour AVI-7537.
En 2014, une étude a été réalisée sur 30 volontaires sains de 18 à 50 ans. Elle consistait en l'utilisation de doses uniques d'AVI-6002 dans le but d'évaluer la sécurité et la pharmacocinétique du traitement. L'administration a été réalisée par voie intraveineuse (pendant 30 min) et le composant a été dilué dans 150 mL de solution saline.
Six groupes de 5 sujets ont été créés :

- dans le groupe 1, 4 sujets ont bénéficié d'une dose unique de 0,01 mg/kg d'AVI-6002 et 1 sujet d'un placebo
- dans le groupe 2, 4 sujets ont bénéficié d'une dose unique de 0,1 mg/kg d'AVI-6002 et 1 sujet d'un placebo

- dans le groupe 3, 4 sujets ont bénéficié d'une dose unique de 1 mg/kg d'AVI-6002 et 1 sujet d'un placebo
- dans le groupe 4, 4 sujets ont bénéficié d'une dose unique de 3 mg/kg d'AVI-6002 et 1 sujet d'un placebo
- dans le groupe 5, 4 sujets ont bénéficié d'une dose unique de 6 mg/kg d'AVI-6002 et 1 sujet d'un placebo
- dans le groupe 6, 4 sujets ont bénéficié d'une dose unique de 9 mg/kg d'AVI-6002 et 1 sujet d'un placebo

Une bonne tolérance a été observée pour chacune de ces doses.
Les principaux effets indésirables observés ont été : des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système nerveux, des céphalées, des nausées et une congestion sinusale (124).

3.4. Autres pistes

3.4.1. rNAPc2

Description

Le rNAPc2 *(Recombinant Nematode Anticoagulant Protein c2)* est un anticoagulant de longue durée d'action, développé par ARCA Pharma. Il est issu d'un nématode (*Ancylostoma caninum*) et a été conçu pour le traitement de pathologies cardiovasculaires.
Il agit par liaison au facteur X, entraînant l'inhibition du complexe facteur VIIa / facteur tissulaire.
Le complexe facteur VIIa / facteur tissulaire initie la voie extrinsèque de la coagulation et est impliqué dans le processus conduisant aux symptômes hémorragiques présentés par les patients infectés par Ebola. Ces patients présenteraient une surexpression du facteur tissulaire.
Le traitement a aussi montré des propriétés anti-inflammatoires et antivirales.
En décembre 2014, l'anticoagulant a obtenu le statut de médicament orphelin dans le traitement de la maladie à virus Ebola, par la FDA (125) (126).

Etudes

En 2003, l'efficacité chez des primates non humains (macaques rhésus) a été évaluée avec une dose de 30 µg/kg de poids corporel par jour. L'administration sous-cutanée du traitement a été réalisée 10 min après l'infection par Ebola pour 6 animaux et 24 heures après l'infection pour 3 animaux. Un groupe contrôle de 3 primates a été utilisé.
Trois primates sur les 9 traités (2 sur les 6 traités après 10 min et 1 sur les 3 traités après 24 heures) ont survécu tandis que l'ensemble des primates du groupe contrôle est décédé.
On observe une augmentation du taux de survie avec l'utilisation du traitement sur les primates non humains sans différence observée entre une administration réalisée 10 min après ou 24 heures après l'infection (126).

Le traitement a été testé chez l'Homme par voie sous-cutanée et intraveineuse dans un essai de phase 1. L'utilisation de doses variant de 0,3 µg/kg à 7,5 µg/kg a démontré une pharmacocinétique linéaire.
Plusieurs essais de phases 1 et 2 ont montré une bonne tolérance du traitement avec des doses de 10 µg/kg en sous-cutané et 7,5 µg/kg par voie intraveineuse chez des volontaires sains.
Le principal effet indésirable observé correspond à des saignements, pouvant être traités par l'administration de facteur VIIa (113).
L'amélioration du taux de survie de patients infectés par le virus Ebola n'a pas été démontrée chez l'Homme.

3.4.2. Intérêt des antipaludéens

Une étude réalisée en 2014 dans un centre de traitement de MSF, au Libéria, a montré une réduction du risque de décès de 31% chez les patients traités par l'association artésunate-amiodaquine par rapport à ceux traités par l'association artéméther-luméfantrine.
En effet, les patients atteints de maladie à virus Ebola pris en charge par MSF bénéficiaient systématiquement d'un traitement antipaludéen. Le traitement antipaludéen administré au Libéria correspondait habituellement à l'association d'artéméther et de luméfantrine mais il a dû être modifié suite à une rupture de stock en août 2014.
Les propriétés antivirales de l'amiodaquine ont été décrites au cours de tests en laboratoire mais l'efficacité contre Ebola n'a pas été prouvée (75).
Le recours à l'association artésunate-amiodaquine en traitement antipaludéen systématique, dans les zones touchées par une épidémie de virus Ebola, pourrait alors être envisagé.

3.4.3. Effets de l'amiodarone

Ce traitement antiarythmique a été utilisé chez environ 80 patients en Sierra Leone et aurait réduit la mortalité après l'infection par Ebola.
Il interfèrerait avec le processus de fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale.
Son métabolite principal (le MDEA) contribuerait à l'activité antivirale.
L'activité antivirale observée serait corrélée avec la capacité des médicaments à s'accumuler dans les endosomes et à interférer avec l'endocytose du virus (92) (127).

3.4.4. Divers

- Le FX06 est un peptide utilisé pour le traitement des hémorragies. Il a été utilisé chez deux patients et il n'y a donc pas de conclusion disponible (92).
- L'atorvastatine, l'irbésartan et le clomiphène pourraient avoir des effets sur le virus Ebola. Ces traitements utilisés respectivement contre l'hypercholestérolémie, l'hypertension et l'infertilité ont été employés pour le traitement de certains patients en Sierra Leone. Cependant, aucun résultat n'est disponible (92).
- Une étude a été réalisée sur les analogues nucléosodiques connus et leur action sur la réplication virale. Un analogue de la cytidine, le D-N4-hydroxycytidine (NHC), a montré une activité *in vitro* contre la réplication virale d'Ebola à des concentrations non cytotoxiques. Il s'agit donc d'un candidat au développement de traitements contre Ebola. Ce composé serait également actif contre le virus Marburg.
  Cependant, le mécanisme d'action responsable de ses propriétés antivirales n'a pas été élucidé (128).

3.5. Bilan : le développement des traitements expérimentaux dans la lutte contre la maladie à virus Ebola

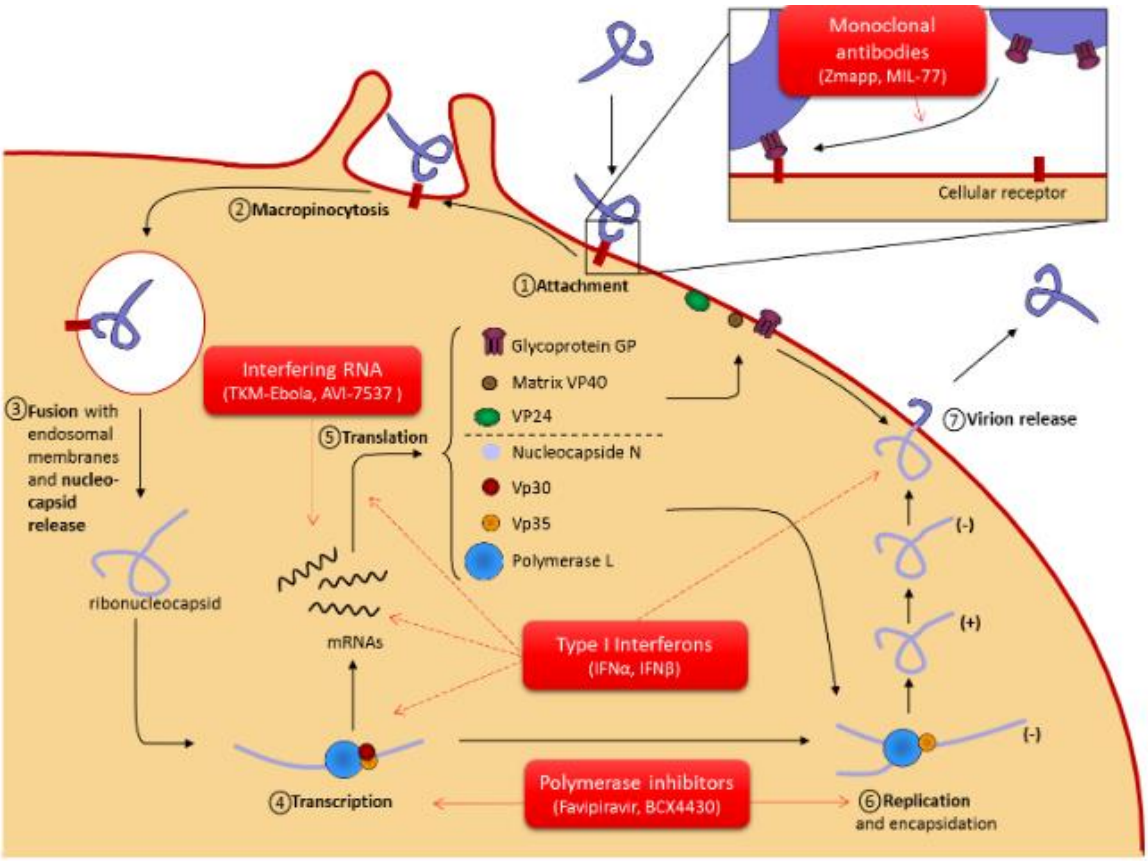


Figure 44 : Mécanismes d'action des principales molécules étudiées pour le traitement de la maladie à virus Ebola (113)

La figure ci-dessus présente l'action des principaux traitements envisagés dans la maladie à virus Ebola.

- L'action des anticorps monoclonaux (ZMapp, MIL-77) s'effectue au début du processus de multiplication viral [1]. La fixation à GP empêche l'adhésion à la cellule hôte.
- Les inhibiteurs de polymérase (favipiravir, BCX4430) vont intervenir au niveau de l'ARN polymérase, empêchant ainsi la transcription de l'ARN viral [4] et la réplication [6].
- Les ARN interférents (TKM-Ebola, AVI-7537) empêchent la traduction de l'ARNm en protéines [5].
- Les interférons participent à la réponse immunitaire innée et induisent l'expression de différents gènes. L'action des interférons s'exprime à différents niveaux du cycle de multiplication virale (transcription [4], traduction [5], libération du virion [7]…).

Tableau IV : Les principaux traitements envisagés dans la lutte contre la maladie à virus Ebola et l'évolution de la recherche depuis l'épidémie de 2014

Traitement	Mécanisme d'action	Avancées de la recherche	
		Avant 2014	Depuis 2014
Plasma de patients convalescents	Immunisation passive (IgG)	Peu de données	Essai de phase 2 non randomisé : pas de preuve d'efficacité (81)
Sérum hyperimmun	Immunisation passive (IgG)	Etudes sur les porcs et les PNH : efficacité chez les porcs dans un délai de 48h après l'inoculation (82), efficacité discutable chez les PNH (83) Essais de phase 1 sur des volontaires sains : bonne tolérance (82)	Comparaison de l'efficacité du sérum et des F(ab')2 chez la souris et le porc : doses supérieures de F(ab')2 nécessaires pour obtenir la même efficacité que le sérum (84)
ZMapp	Immunisation passive Association de 3 anticorps monoclonaux dirigés contre GP	Conception du ZMab et du MB-003	Développé spécifiquement pour cibler le variant Makona Statut de médicament orphelin Etudes chez les PNH : efficacité jusqu'à J5 après inoculation (90) Essai clinique randomisé de phase 2 : pas de résultat définitif sur l'efficacité à cause du déclin de l'épidémie mais bonne tolérance (91)
MIL-77	Immunisation passive Anticorps monoclonaux (même séquence que ZMapp) Conçu dans des cellules CHO		Développé spécifiquement pour cibler le variant Makona

			Efficacité comparable au ZMapp chez les PNH (92)
Traitement	**Mécanisme d'action**	**Avancées de la recherche**	
		Avant 2014	**Depuis 2014**
Bavituximab	Cible les PS Blocage de la transmission du signal immunosuppresseur + transmission d'un signal d'activation de l'immunité	Approuvé par la FDA dans le traitement de seconde intention des cancers du poumon non à petites cellules	Activité sur le virus Ebola démontrée *in vitro* (95)
Galidésivir	Antiviral Analogue de l'adénosine inhibant l'ARN polymérase	Développé en 2013 pour le traitement de la maladie à virus Marburg et autres Filovirus	Etudes *in vitro* et chez l'animal : taux de survie amélioré chez les rongeurs et chez les PNH si administré dans les 48h après inoculation (77) (97) (98) Essai randomisé de phase 1 : résultats non disponibles (99)
Favipiravir	Antiviral Analogue nucléosidique inhibant l'ARN polymérase	Approuvé au Japon pour le traitement de la grippe	Actif *in vitro* sur le virus Ebola (102) Etudes chez la souris : administration efficace si effectuée rapidement après l'inoculation (J6) (102) Essai de phase 2 : - absence d'efficacité chez les patients présentant une virémie très élevée ou des atteintes viscérales sévères - efficacité qui nécessite d'être plus étudiée chez les patients avec une virémie moyenne ou élevée, sans atteinte

			viscérale sévère (103) (105)
Traitement	**Mécanisme d'action**	**Avancées de la recherche**	
		Avant 2014	**Depuis 2014**
Brincidofovir	Antiviral Analogue de la cytidine, inhibant l'ADN polymérase	Utilisation sur les virus à ADN	Essai clinique de phase 2 stoppé à cause du déclin de l'épidémie : pas de résultat (107)
Les interférons	Facteurs de l'immunité innée	Traitement des hépatites chroniques et de la sclérose en plaques Etudes sur le traitement des Filovirus chez les PNH : allongement de la durée de survie par l'interferon *beta* (108)	Etude chez la souris : effet curatif et prophylactique de l'interféron *gamma* (109) Essai clinique de phase 2 sur l'interféron *beta* stoppé à cause du déclin de l'épidémie : pas de résultat (110)
TKM-Ebola	ARN interférents	Développement d'une version dirigée contre le variant découvert à Kikwit Efficacité chez les PNH (115) Essai de phase 1 : suspension des essais après l'apparition de symptômes pseudo-grippaux (117)	Développement du TKM-Ebola-Guinea dirigé contre le variant Makona Efficacité chez les PNH (118) Essai clinique de phase 2 : pas d'efficacité observée Développement suspendu (120)
AVI-7537	Oligonucléotide anti-sens qui inhibe la traduction de l'ARNm	Développement du traitement Etudes *in vitro* et chez l'animal (porcs, souris) : efficacité observée (122)	Etudes chez les PNH : efficacité (123) Détermination de la dose correspondant au taux de survie optimal chez les PNH et calcul de

			l'équivalence chez l'Homme Essai de phase 1 : bonne tolérance (124)
Traitement	**Mécanisme d'action**	**Avancées de la recherche**	
		Avant 2014	**Depuis 2014**
rNAPc2	Anticoagulant Liaison au facteur X	Efficacité chez les PNH dans les 24h après l'inoculation (126) Bonne tolérance observée chez l'Homme (113)	Statut de médicament orphelin dans le traitement de la maladie à virus Ebola
Amiodaquine	Propriétés antivirales	Traitement contre le Paludisme	Réduction du risque de décès chez les patients traités par l'association artésunate-amiodaquine par rapport à ceux traités par l'association artéméther-luméfantrine (75)
Amiodarone	Interfèrence au niveau du processus de fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomale	Traitement utilisé pour l'arythmie	Aurait réduit la mortalité après l'utilisation chez 80 patients en Sierra Leone (92) (127)

L'épidémie de 2014 a contribué à la recherche de molécules existantes ou de nouvelles molécules pour traiter la maladie à virus Ebola. Les principales molécules étudiées sont présentées dans le tableau ci-dessus.
Des essais cliniques de phase 1 et 2 ont été mis en place au cours de l'épidémie.
Cependant, les résultats exploitables concernent principalement les études chez les souris, porcs ou primates non humains qui ont servi de modèles, avant l'utilisation chez l'Homme.
Malgré l'accélération des procédures autorisée par l'OMS, peu de résultats sont disponibles chez l'Homme.
Certains résultats d'études n'ont pas pu être trouvés.

Un certain nombre de molécules candidates au traitement des infections à virus Ebola a fait l'objet de publications mais il n'est pas possible de conclure sur une efficacité certaine chez l'Homme.
En effet, les essais cliniques de phase 2 ont démarré à la fin de l'année 2014 ou en 2015 tandis que l'épidémie a été progressivement contrôlée en 2015 par la prévention de la transmission du virus.
En outre, de nombreuses équipes de recherche ont réalisé des essais non randomisés pour permettre au maximum de patients de bénéficier des traitements. La comparaison à un groupe contrôle correspondant à un taux de mortalité mesuré antérieurement à l'utilisation du traitement ne permet pas de conclure de manière certaine sur une diminution du taux de mortalité.
Certaines molécules ont néanmoins pu être écartées de la stratégie thérapeutique suite à des essais de phase 1 indiquant une mauvaise tolérance ou à des essais de phase 2 suggérant une absence d'efficacité.
Le TKM-Ebola, dont la première version avait pour effet indésirable l'apparition de symptômes pseudo-grippaux, n'a pas révélé de preuve d'efficacité significative et son développement a été stoppé.
Le plasma de patients convalescents, qui présente un risque de contamination par la transmission d'agents hématogènes, ne semble pas présenter une efficacité remarquable. Les équipes de recherche privilégient plutôt l'utilisation de sérum hyperimmun, qui devra faire la preuve de son efficacité chez l'Homme mais qui limiterait le risque de transmission d'agents hématogènes.
Après la fin de l'épidémie, la recherche sur la structure et le mécanisme de l'infection par le virus Ebola se poursuit et de nouvelles publications sont régulièrement disponibles, permettant d'envisager l'utilisation de nouvelles molécules ou précisant encore le mécanisme *in vitro* ou la pharmacocinétique chez l'animal des molécules précitées.

4. Vaccins

En août 2014, l'OMS appelait à la production de vaccins.
Avant de pouvoir être utilisés chez l'Homme, les vaccins devaient avoir montré une capacité à protéger face à une inoculation d'épreuve mortelle par Ebola chez les primates non humains et être produits dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (129).
Plusieurs vaccins ont été testés chez l'animal. Dans les formulations applicables à l'usage humain, se pose un problème de disponibilité. En effet, la conception est longue et complexe.
Les vaccins utilisés sont des vaccins recombinants, c'est-à-dire qu'un virus différent et sans risque chez l'Homme va provoquer l'expression d'un composant du virus Ebola chez la personne vaccinée dans le but de stimuler son immunité à l'égard d'Ebola sans risquer de déclencher la maladie (77).

En octobre 2014, a eu lieu une Réunion de haut niveau de l'OMS concernant l'accès aux vaccins contre Ebola et leur financement. Cette réunion a été convoquée d'urgence par l'OMS suite à la demande de plusieurs gouvernements et représentants de l'industrie pharmaceutique. Elle avait pour but l'examen des questions de politique générale sur l'accès aux vaccins expérimentaux.
Les principales conclusions qui ont découlé de cette réunion ont été que :

- les vaccins auraient une influence importante sur l'évolution de l'épidémie
- les questions de financement ne devaient pas être un obstacle à la mise en place de la vaccination
- les pays touchés et l'industrie ne devaient pas être les seuls responsables de conséquences de procès qui découleraient d'effets indésirables du vaccin administré. La création d'un « club » de donateurs, en collaboration avec la Banque mondiale a été proposée.
- la conception des essais cliniques ne devait pas être conditionnée par le calendrier d'approvisionnement ou la quantité de vaccin disponible
- les essais cliniques contrôlés randomisés constituaient la meilleure option pour l'obtention de données scientifique fiables
- le personnel de santé, de nettoyage, le personnel en charge des inhumations devaient bénéficier en priorité de la vaccination
- les procédures réglementaires permettant la mise en place des essais devaient être rationnalisées et harmonisées afin de pouvoir utiliser rapidement les vaccins
- la participation des communautés permettant l'acceptation des essais cliniques par la population et la construction d'infrastructures de santé publique étaient des priorités
- l'encadrement des procédures était impératif
- les mesures mises en place pour l'approbation de vaccins contre Ebola devaient être menées à leur terme même si la situation épidémique était modifiée (130).

4.1. ChAd3-ZEBOV

Description

Il s'agit d'un vaccin utilisant comme vecteur viral un Adénovirus de chimpanzé de sérotype 3 à réplication défectueuse et qui contient le gène codant la protéine de surface (GP) du virus Ebola. Les gènes E1 et E4 (indispensables à la réplication virale) ont été supprimés et une cassette du gène codant GP du virus Ebola Zaïre a été insérée à la place du gène E1.
Il a été mis au point par le NIAID et GlaxoSmithKline (131).

Etudes

Le développement clinique du vaccin a débuté en 2011 (77).
L'administration d'une dose unique de 10^{11} particules virales a protégé 4 macaques sur 4 contre une inoculation du virus Ebola, réalisée 5 semaines après la vaccination.
La protection a diminué de 50% lorsque l'inoculation a été réalisée 10 mois après la vaccination.
Une dose unique de 10^{10} particules virales n'a conféré aucune protection 10 mois après la vaccination des macaques.
Pour obtenir une protection durable, le vaccin a été boosté avec un vaccin utilisant pour vecteur le virus de la vaccine Ankara modifié (MVA). Le vaccin MVA a été administré 8 semaines après la dose de ChAd3-EBOV. Le virus Ebola a été inoculé aux macaques 10 mois après la dernière dose de vaccin. Ils ont tous survécu (132).

Les essais de phase 1 étaient prévus pour l'année 2015 mais leur initiation a été avancée à cause de l'épidémie de 2014.
Ils ont débuté en septembre 2014. La vaccination a été réalisée chez 271 adultes en bonne santé aux Etats-Unis, au Mali, au Royaume-Uni et en Suisse.
Des doses de 10^{10} à 10^{11} particules virales ont été utilisées par voie intramusculaire.
En Ouganda, une étude de phase 1 supplémentaire a été réalisée sur 2 groupes d'essai.
Les études de phases 1 ont permis d'observer une réactogénicité liée à la dose ainsi que des effets indésirables tels qu'une douleur au point d'injection et une fièvre survenant principalement dans les 24 heures après l'administration et disparaissant dans un délai de 24 heures. Une diminution transitoire de la numération des lymphocytes et des plaquettes a été observée mais celle-ci n'a pas eu d'incidence sur le plan clinique.
La dose de 10^{11} particules virales a été choisie pour la réalisation d'essais ultérieurs (133) (134).

Une étude de phases 2 a débuté en février 2015 à Monrovia, au Libéria. Il s'agissait d'un essai réalisé dans le cadre du partenariat PREVAIL (*Partnership for Research on Ebola Vaccine in Liberia*).
Cet essai comprenait 3 groupes :

- l'un recevant une injection de ChAd3-ZEBOV
- le 2ème recevant une injection de VSV-EBOV (décrit ci-après)
- le 3ème recevant un placebo.

Un total de 1500 personnes a participé à l'essai. Initialement, 27000 participants étaient prévus mais l'essai a dû être stoppé face au déclin de l'épidémie. Il n'y a donc pas de conclusion définitive sur l'efficacité du vaccin. Les données récoltées évoquent néanmoins une bonne tolérance et l'induction d'une réponse immunitaire (production d'anticorps anti-GP) (131) (135) (110).

4.2.VSV-ZEBOV

Description

C'est un vaccin utilisant le virus de la stomatite vésiculaire recombinant (rVSV). Il induit une réponse immunitaire spécifique de la maladie à virus Ebola.
Il utilise comme vecteur un virus atténué de la stomatite vésiculaire dans lequel le gène G a été supprimé et remplacé par une cassette exprimant GP du virus Ebola Zaïre (figure 45).
Le virus atténué est néanmoins apte à se répliquer.
Il a été mis au point par l'Agence de la Santé Publique du Canada. Merck & Co. et NewLink Genetics Corp ont conclu un accord le 24 novembre 2014 : la responsabilité de la recherche, de la mise au point et de la fabrication était assumée par Merck. Le financement a été apporté par les gouvernements du Canada et des Etats-Unis principalement (131).

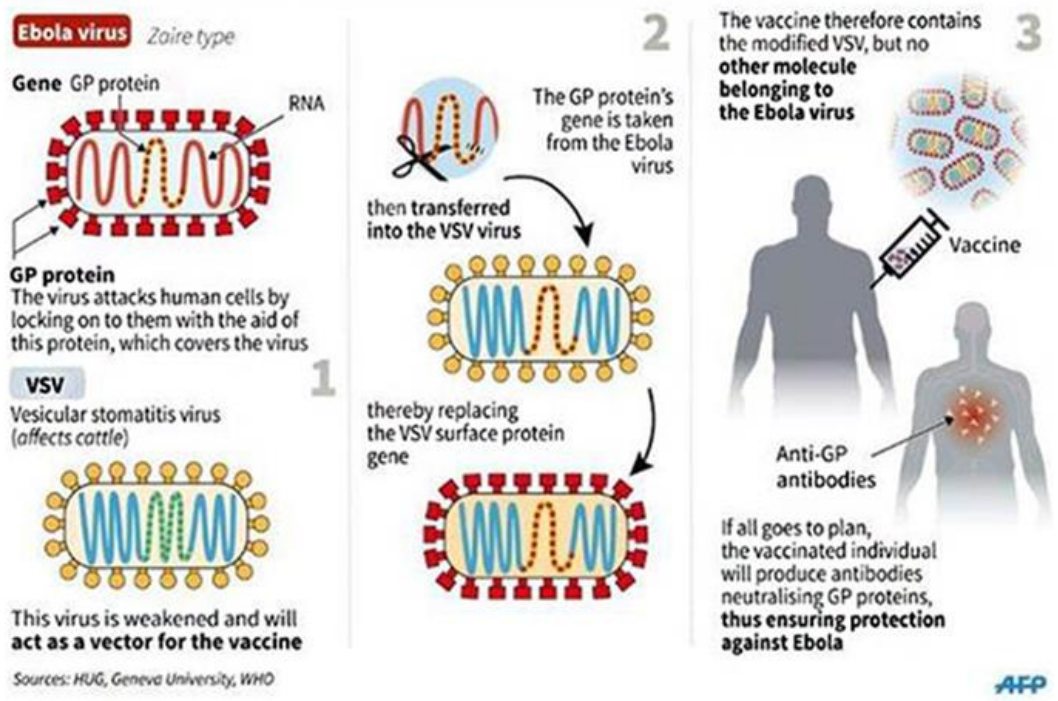


Figure 45 : Structure du vaccin VSV-ZEBOV (136)

La séquence d'ARN codant GP (représentée en rouge) est isolée dans le virus Ebola et rétrotranscrite en ADN.
Le gène correspondant à GP est alors inséré dans la séquence d'ADN (représentée en bleu) du vecteur. Le vecteur correspond au virus de la stomatite vésiculaire, dans lequel on a supprimé le gène G (représenté en vert) pour le remplacer par le gène codant GP.

Cela permettra ainsi la synthèse de GP dans l'organisme et donc la production d'anticorps anti-GP, assurant la protection face à l'infection au virus Ebola.

Etudes

En 2005, une dose unique du vaccin avait démontré son efficacité sur des primates non humains (macaques cynomolgus). Le vaccin avait protégé 6 animaux sur les 6 à qui avait ensuite été inoculé le virus Ebola (137) (138).
En 2015, des administrations 7 jours avant une inoculation du virus Ebola Makona ont conféré à des primates non humains (macaques) une protection complète, révélant une rapidité d'immunisation (139).
En 2016, une étude a analysé son efficacité sur 15 primates non humains (macaques rhésus) en tant que traitement post-exposition.
Cinq groupes de 3 primates ont été constitués. Chacun des primates s'est vu inoculé le virus Ebola Makona.
Des injections intramusculaires du vaccin ont été réalisées :

- 1 heure après l'inoculation avec une dose de 2×10^7 PFUs (*Plaque-forming units*)
- 24 heures après l'inoculation avec une dose de 2×10^7 PFUs
- 1 heure et 24 heures après l'inoculation avec 2 demi-doses de 1×10^7 PFU.

Un groupe contrôle a reçu une dose de vaccin contre le virus Marburg.
Un autre groupe n'a pas été traité. Tous les primates non traités sont morts.
L'efficacité en traitement post-exposition s'est révélée limitée : 33 à 67 % des primates appartenant à chacun des groupes traités ont survécu, incluant le groupe traité par le vaccin contre le virus Marburg.
Les auteurs en ont conclu que la protection serait non spécifique des antigènes présents dans le vaccin mais en relation avec une activation précoce du système immunitaire inné (140).

Le vaccin a été administré chez un laborantin à la suite d'une piqûre d'aiguille et ce dernier n'a pas développé de symptômes.
Des études de phase 1 ont débuté en octobre 2014. La vaccination a été réalisée chez 248 volontaires dans le cadre de 7 études qui se sont déroulées en Allemagne, au Canada, aux Etats-Unis, au Gabon, au Kenya et en Suisse.
Une étude de phase 1b a été débutée en décembre 2014 aux Etats-Unis afin d'évaluer le dosage.
Pendant les études de phase 1, les effets indésirables observés ont été : une douleur au point d'injection, de la fièvre, des malaises, des symptômes grippaux (frissons, myalgies, céphalées, fatigue). Ces effets duraient entre 1 et 3 jours.
Au cours de la deuxième semaine post-vaccinale, ont été observées une arthralgie, une arthrite, une dermatite, une éruption cutanée et une vascularite cutanée. Ces manifestations étaient dues à la réplication du virus vaccinal au niveau local. La douleur liée à l'arthrite était présente généralement entre 2 à 3 semaines mais pouvait persister plus de 3 mois. Aussi, la fréquence des réactions articulaires n'était pas augmentée avec la dose de vaccin mais celles-ci étaient plus fréquentes chez les personnes plus âgées.
Chez certains sujets, ont été notifiées des vésicules cutanées et des ulcérations buccales.

Dans les premiers jours suivant la vaccination, on a constaté une réduction transitoire de la numération des lymphocytes et des neutrophiles sans incidence sur le plan clinique (141).

L'essai de phase 2 correspond à celui réalisé dans le cadre du partenariat PREVAIL, cité précédemment (131) (135) (110).

En 2015, un essai clinique de phase 3 nommé « Ebola ça suffit ! » a été mis en place en Guinée par un groupe d'experts du Canada, des Etats-Unis, de la France, de la Guinée, de la Norvège, du Royaume-Uni, de la Suisse et de l'OMS.
Il a été réalisé selon un protocole de vaccination en ceinture, c'est-à-dire que l'ensemble des contacts d'un cas identifié a été vacciné pour éviter la transmission.
Il a été mis en œuvre par le ministère guinéen de la santé, l'OMS, MSF, Epicentre, et l'Institut norvégien de santé publique. Les aspects réglementaires étaient sous la responsabilité de l'OMS. De même, le financement de l'essai a été apporté en partie par l'OMS.
La moitié des cas contacts a été vaccinée rapidement après l'identification du cas, l'autre moitié a été vaccinée 21 jours après l'identification du cas. Les chercheurs ont alors comparé l'incidence de la maladie à virus Ebola.
Cette méthode a permis d'étudier un groupe témoin, tout en permettant néanmoins que l'ensemble des contacts soit vacciné.
L'essai a débuté le 23 mars 2015 et consistait en l'administration intramusculaire d'une dose unique du vaccin (2×10^7 PFUs). La randomisation a été stoppée le 26 juillet 2015 pour permettre à toutes les personnes à risque d'être vaccinées sans attente.
Entre le 1er avril 2015 et le 20 juillet 2015, 7651 personnes ont été incluses dans l'essai : 4123 personnes dans le groupe vacciné immédiatement et 3528 personnes dans le groupe vacciné plus tardivement.
Les équipes de recherche ont notifié les cas de maladie à virus Ebola survenus 10 jours ou plus après la randomisation.
Selon ces équipes, le vaccin a démontré son efficacité :

- dans le groupe des personnes vaccinées immédiatement, aucun cas de maladie à virus Ebola n'a été observé
- dans le groupe des personnes vaccinées plus tardivement, 16 cas de maladie à virus Ebola ont été observés (142).

Un autre essai de phase 2 et 3 a été réalisé en parallèle sur les intervenants en première ligne, en Sierra Leone. Il a démarré en avril 2015. Au total, 8650 intervenants ont été inclus. Deux groupes ont été constitués :

- un groupe d'intervenants vacciné immédiatement
- un 2ème groupe vacciné 6 mois plus tard.

Suite au déclin de l'épidémie, il n'a pas été possible de fournir des conclusions définitives sur l'efficacité du vaccin (143).

Au cours de ces essais de phase 2 et 3, les effets indésirables observés ont été : de la fièvre, des réactions locales au site d'injection, des céphalées. Un effet indésirable grave a été attribué à la vaccination. Il s'agissait d'un épisode fébrile, qui n'a pas entraîné de séquelles (142) (143).

4.3.VSV-Profectus

Description

C'est un vaccin développé par Profectus Biosciences. Comme le vaccin présenté précédemment, son vecteur est le virus de la stomatite vésiculaire et il exprime la glycoprotéine du virus Ebola.
Le vecteur est apte à la réplication virale (144).

Etudes

Des études ont montré qu'une dose unique du vaccin apportait une protection chez des primates non humains infectés par les virus Ebola et Marburg.
Un vaccin trivalent efficace contre tous les Filovirus a été développé (144).

En janvier 2016, le lancement d'un essai clinique de phase 1 a été annoncé.
Il s'agissait d'un essai comportant 3 groupes de patients recevant des doses différentes du vaccin (une dose considérée comme faible, une dose moyenne et une forte dose) par injection intramusculaire et un groupe contrôle recevant un placebo (145).

4.4.Association Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo

Description

Il s'agit d'une association hétérologue de 2 vecteurs recombinants à réplication défectueuse : l'Adénovirus humain 26 (vaccin Ad26.ZEBOV) et le virus de la vaccine Ankara modifié (vaccin MVA-BN-Filo). Chacun de ces vecteurs exprime la glycoprotéine du virus Ebola Zaïre.
Le vaccin Ad26.ZEBOV a été conçu par le laboratoire Janssen, qui est une filiale de Johnson & Johnson.
Le vaccin MVA-BN-Filo a été conçu par Bavarian Nordic. Il est dirigé contre les souches Ebola Zaïre, Soudan et le virus de Marburg (131).

Etudes

Des études de phase 1 ont été réalisées au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et en Afrique en 2015.
Une réponse immunitaire caractérisée par la production d'IgG a été observée chez les personnes vaccinées avec Ad26.ZEBOV. Lorsque MVA-BN-Filo a été utilisé 28 jours ou 56 jours après la dose d'Ad26.ZEBOV, une élévation de la réponse immunitaire spécifique a été observée (lymphocytes T).
Aucun effet indésirable grave n'a été relevé (146).

Des études de phase 2 ont été réalisées au Royaume-Uni et en France en juillet 2015.

Un projet EBOVAC2 a été mis en place pour conduire les essais de phase 2. Il a été coordonné par l'Inserm en France et par l'université d'Oxford au Royaume-Uni.
Les tests ont été réalisés selon un régime de vaccination dit « prime-boost » ou « primo-immunisation/rappel » : les sujets ont d'abord reçu une dose de primo-immunisation avec le vaccin utilisant comme vecteur l'adénovirus puis au bout de 28, 56 ou 84 jours, une dose de rappel avec le vaccin utilisant comme vecteur le virus de la vaccine Ankara. Il s'agissait d'un essai randomisé comportant un groupe placebo.
L'essai avait pour but de vérifier la tolérabilité et l'immunogénicité et de déterminer le délai entre les 2 injections de vaccins permettant d'obtenir la meilleure réponse immunitaire (147) (148).
Il a dû être interrompu en avril 2016 suite à l'apparition d'un syndrome de Miller-Fischer (une maladie neurologique caractérisée par une paralysie des muscles de l'œil, une disparition des réflexes et des troubles de la marche) chez l'un des volontaires.
En mai 2016, l'ANSM a accepté une demande de modification substantielle de l'essai que le laboratoire lui a présentée. Le formulaire de consentement a dû être modifié.
L'essai a repris par la suite et est actuellement en cours de réalisation (149) (150).
En octobre 2015, un essai de phase 2 a débuté en Sierra Leone pour tester la sécurité et l'immunogénicité des vaccins (131).

Une étude de phase 3 a également débuté, en septembre 2015, aux Etats-Unis pour évaluer différentes doses des vaccins, Ad26.ZEBOV étant administré à J1 et MVA-BN-Filo à J57 (151).

4.5. INO-4212 ou vaccin à ADN Inovio

Description

INO-4212 se compose de 2 plasmides codant la glycoprotéine des souches d'Ebola.
Il combine INO-4201 qui contient la séquence d'ADN correspondant à des souches d'Ebola Zaïre ayant sévi par le passé et INO-4202 qui contient la séquence d'ADN correspondant à la souche Makona (152).

Etudes

Des études réalisées sur des souris et des primates non humains ont montré une protection à 100% après l'exposition au virus Ebola (153).

Un essai clinique de phase 1 a été réalisé chez 75 sujets sains. Inovio annonçait, en mars 2016, la tolérabilité et l'immunogénicité de son vaccin. Les 2 plasmides ont été testés séparément et en association.
L'essai comportait 5 groupes de sujets, chez qui le produit a été administré par voie intramusculaire ou intradermique en 2 ou 3 doses. Un des groupes comportait la séquence d'ADN codant pour l'IL-12 (activateur de l'immunité utilisé comme adjuvant).

Sur les 69 sujets évalués dans l'ensemble des groupes, 64 ont montré une sécrétion importante d'anticorps anti-GP après les 3 doses de produit. 48 sujets ont sécrété les anticorps après 2 doses.
Dans le groupe bénéficiant d'une administration intradermique, 100 % des sujets ont produit des anticorps spécifiques après 2 doses.
Dans le groupe bénéficiant d'une administration intramusculaire du vaccin combiné au plasmide codant pour l'IL-12, 12 sujets sur 13 (soit 92%) ont sécrété des anticorps après 2 doses et 100 % des sujets après 3 doses (153) (154).
Le détail des résultats n'a pas pu être trouvé.

Le lancement d'une seconde étape de l'étude de phase 1 a été annoncé en 2016. La fin de cette étude est prévue en juillet 2018 (155).

4.6. Vaccin basé sur la technologie du vaccin contre la rougeole

Il s'agit d'un vaccin recombinant contre la rougeole, dans lequel sont introduits des antigènes spécifiques d'Ebola, conçus par l'Institut Pasteur.
Il a l'avantage de bénéficier d'une production à grande échelle, rapide et avec un coût raisonnable.
Trois combinaisons ont été testées par les chercheurs, contenant les protéines d'enveloppe et de matrice du virus. Les informations sur la composition des combinaisons testées ne sont pas disponibles.
Ce vaccin confèrerait une protection contre Ebola et contre la rougeole et il pourrait être administré aux adultes et aux enfants (51).

4.7. Vaccin thérapeutique anti-Ebola

Ce vaccin pourrait être utilisé en prévention de la maladie et en tant que traitement post-exposition.
L'équipe de recherche de l'Institut Pasteur a utilisé des vecteurs lentiviraux[7] non-intégratifs[8].
Ces vecteurs viraux de transfert de gènes permettent d'introduire l'ADN antigénique dans les cellules dendritiques initiant la réponse immunitaire. En effet, les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T.
Les vecteurs lentiviraux ont la capacité de transduire des cellules qui ne se divisent pas.
Un antigène a été conçu à partir de plusieurs segments du génome du virus Ebola dans le but d'obtenir une réponse immunitaire efficace contre toutes les souches du virus après une injection unique (51).

[7] Lentivirus est un genre de la famille des Rétrovirus qui présente une longue période d'incubation et qui est cytopathogène.

[8] Le matériel génétique du virus ne s'intègre pas à la cellule.

La perspective d'une efficacité sur toutes les souches du virus ainsi que son utilisation en préventif et en curatif font de ce vaccin une découverte majeure dans la recherche concernant la maladie à virus Ebola.
Néanmoins, l'efficacité doit être démontrée.

4.8. Bilan : le développement de vaccins anti-Ebola

Tableau V : Les principaux vaccins envisagés dans la lutte contre la maladie à virus Ebola et l'évolution de la recherche depuis l'épidémie de 2014

Vaccin	Composition	Avancées de la recherche	
		Avant 2014	**Après 2014**
ChAd3-ZEBOV	Vecteur : Adénovirus de chimpanzé de sérotype 3 Gène exprimé : gène codant GP	Développement du vaccin dès 2011 Etudes chez l'animal : efficacité observée (77)	Essais de phase 1 : réactogénicité liée à la dose, observation d'EI non graves (133) (134) Essai de phase 2 : bonne tolérance et production d'anticorps anti-GP, pas de conclusions définitives (110) (131) (135)
VSV-ZEBOV	Vecteur : virus de la stomatite vésiculaire Gène exprimé : gène codant GP	Etudes chez les PNH : efficacité (137) (138)	Etudes chez les PNH : - immunisation rapide (7 jours) (139) - efficacité limitée en tant que traitement post-exposition (140) Essais de phase 1 : EI non graves Essai de phase 2 : pas de conclusions définitives (110) (131) (135) Essai de phase 3 : observation d'1 EI grave sans séquelles, efficacité (142) Essai de phase 2 et 3 sur les intervenants de 1ère ligne : pas de conclusions définitives (143)

Vaccin	Composition	Avancées de la recherche	
		Avant 2014	Après 2014
VSV-Profectus	Même composition que le VSV-ZEBOV		Etudes chez les PNH : efficacité (144) Développement d'un vaccin trivalent efficace contre tous les Filovirus Essai clinique de phase 1 : pas de résultats disponibles (145)
Association Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo	Association de 2 vecteurs recombinants : l'Adénovirus humain 26 et virus de la vaccine Ankara Gène exprimé : gène codant GP		Essais de phase 1 : bonne tolérance, réponse immunitaire observée (146) Essais de phase 2 : interruption suite à l'apparition d'un syndrome de Miller-Fischer chez 1 volontaire Modification de l'essai et reprise : en cours de réalisation, pas de résultats disponibles (131)(130)(129)(128)(149)(150) Essai de phase 3 : résultats non disponibles (151)
INO-4212	2 plasmides qui codent GP		Etudes chez la souris et les PNH : efficacité (153) Essai de phase 1 : bonne tolérance, production d'anticorps anti-GP (153)(154) Seconde phase en cours de réalisation (155)

Vaccin	Composition	Avancées de la recherche	
		Avant 2014	Après 2014
Vaccin basé sur la technologie du vaccin contre la rougeole	Vaccin contre la rougeole contenant des antigènes spécifiques d'Ebola		Etudes de 3 combinaisons d'antigènes (51) Peu de données disponibles
Vaccin thérapeutique anti-Ebola	Vecteurs lentiviraux non-intégratifs Antigène conçu à partir de segments du génome d'Ebola		Peu de données disponibles

Deux vaccins ont été particulièrement évoqués au cours de l'épidémie qui a débuté en 2014 : le vaccin ChAd3-ZEBOV et le vaccin VSV-ZEBOV. Ils reposent sur l'insertion d'un gène de la glycoprotéine d'Ebola dans un vecteur viral. L'immunisation provoquée par ces vaccins implique donc la formation d'anticorps anti-GP.
Ils ont été développés avant l'épidémie mais les essais cliniques chez l'Homme ont démarré en 2014, dans le cadre de l'accélération des procédures annoncée par l'OMS.
Les essais de phase 1 ont démarré en septembre/octobre 2014 et les essais de phase 2 et 3 ont débuté en 2015.
Tout comme pour les traitements développés, le déclin de l'épidémie a conduit à l'absence de conclusions définitives sur l'efficacité des vaccins. Cependant, l'immunogénicité a pu être déterminée par la mesure du taux d'anticorps anti-GP ainsi que par l'induction de la production de lymphocytes T.
ChAd3-ZEBOV et VSV-ZEBOV ont montré une immunogénicité. En outre, les essais ont révélé une bonne tolérance.
L'immunogénicité de l'association Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo ainsi que d'INO-4212 a aussi été démontrée au cours d'études.
Le développement des vaccins anti-Ebola pourrait permettre d'éviter la propagation à des cas contacts au cours d'une éventuelle épidémie à venir.
Des études sont en cours actuellement sur ces vaccins afin d'étudier l'immunogénicité, la tolérance et les doses optimales permettant d'obtenir la meilleure immunogénicité tout en conservant une bonne tolérance.

Conclusion

L'épidémie de maladie à virus Ebola qui a sévi de 2014 à 2016 a principalement touché 3 pays : la Guinée, la Sierra Leone et le Libéria situés en Afrique de l'Ouest. Quelques cas ont été notifiés en Europe et aux Etats-Unis mais la mise en place des mesures de prévention, notamment par la protection des soignants, a limité la propagation dans ces pays possédant plus de moyens.
La rapidité d'évolution du nombre de cas et les difficultés des pays concernés à y faire face ont entraîné une forte médiatisation de l'épidémie, conduisant à une inquiétude mondiale.
Les régions touchées étaient, pour la première fois, des régions urbanisées à forte densité de population et sujettes à de nombreux flux de voyageurs vers les autres régions du Monde.
Chaque jour, les journaux télévisés annonçaient le nombre de victimes grandissant que faisait la maladie à virus Ebola.
Le 29 août 2014, on comptait 1553 décès pour 3071 cas suspects, probables et confirmés (tableau III).

La communauté internationale, avec l'intervention d'organisations non gouvernementales telles que MSF ou la Croix-Rouge, s'est mobilisée pour encadrer et renforcer la prise en charge des patients.
Cependant, l'intervention des soignants étrangers dans les pays d'Afrique a provoqué la méfiance des populations, soupçonnant ces derniers d'être responsables de l'épidémie.
Par conséquent, l'information des populations par des personnalités locales considérées comme des personnes de confiance (soignants, religieux, artistes,…) a été cruciale pour mettre en œuvre les moyens de prévention et inciter les malades à se rendre dans les centres de soins conçus pour les soigner.
En 2014, l'augmentation du nombre de cas et de décès peut être attribuée à l'absence de prise en compte des mesures de prévention et au refus des malades de se rendre dans les centres de traitement.

L'OMS a joué un rôle clef dans la coordination de la prise en charge des patients et la mobilisation des moyens nécessaires.
Néanmoins, on relève des dysfonctionnements dans les actions menées par l'organisation.
Il y a d'abord eu un retard dans le lancement des actions. Son intervention a notamment été jugée trop tardive par les soignants présents sur place (156) et par un groupe d'experts indépendants (157).
En juin 2014, MSF évoquait déjà une épidémie « hors de contrôle ». Mais ce n'est que le 8 août 2014 (après que les premiers soignants ont été rapatriés aux Etats-Unis et en Europe) que l'organisation définissait l'épidémie comme une « urgence de santé publique de portée mondiale ».
Une mission de santé publique inédite a alors été mise en place un mois plus tard : la MINUAUCE, première mission de santé publique des Nations Unies.
L' « urgence de santé publique de portée mondiale » a été déclarée terminée le 29 mars 2016, les cas se limitant alors à quelques foyers jugés maîtrisables.

Le 27 mars 2016, date du dernier rapport de l'OMS publié avant la fin de « l'urgence de santé publique de portée internationale », on comptait 11323 décès pour 28646 cas suspects, probables et confirmés (tableau III).

Le groupe d'experts a également décrit d'autres lacunes.
En effet, un Règlement sanitaire international (158) a été établi en 2005 face au développement des voyages, du commerce international et à l'émergence de maladies. Sa mise en œuvre a été acceptée par 196 pays.
Il a été mis en place dans le but de prévenir la propagation internationale des maladies sans perturber le trafic et le commerce internationaux.
Une négligence a été relevée par les experts au niveau de la surveillance et de la collecte des données.
Ils ont aussi évoqué l'application de mesures non préconisées par l'OMS telles que des interdictions de voyage.
Ils décrivent un manque de capacités de l'OMS et en particulier l'absence d'un fonds de base pour les actions d'urgence. En outre, l'OMS ne posséderait pas la « culture organisationnelle nécessaire pour engager une action d'urgence complète » (157).

Le virus Ebola avait provoqué des épidémies en Afrique Centrale d'ampleur moindre mais aucun traitement ni vaccin n'avait été homologué bien que des recherches aient été menées.
La maladie à virus Ebola était auparavant considérée comme une maladie orpheline, limitée à quelques foyers qu'on pouvait contrôler et l'investissement de ressources dans la recherche était alors limité.
En septembre 2014, l'OMS a décidé l'accélération des essais sur les traitements et vaccins en cours de recherche et a incité les chercheurs à poursuivre de nouvelles pistes pour stopper l'épidémie le plus rapidement possible.
Les traitements et vaccins dont les études sur l'animal étaient le plus avancées, ont alors pu débuter les essais cliniques. Ils ont pu être testés sur la population, après une information précise et un consentement éclairé.
Cependant, l'épidémie commençait déjà à être maîtrisée.
Ce ne sont pas les traitements expérimentaux qui sont à l'origine de la fin de l'épidémie. L'amélioration de la prévention des contaminations ainsi qu'une prise en charge des patients isolés pendant leur traitement et la surveillance des cas contacts ont finalement permis de stopper petit à petit l'épidémie.
Lorsque l'épidémie a décliné, des essais cliniques réalisés sur les malades ont dû prendre fin, limitant les conclusions disponibles sur leur efficacité.

Les communautés africaines, en particulier celles vivant à proximité des forêts tropicales, zones de circulation permanentes du virus, présentent un risque de propagation importante.
La mise à disposition de traitements et de vaccins contre le virus Ebola est donc une nécessité pour ces populations.
L'épidémie de 2014 a relancé la recherche de traitements et vaccins contre la maladie à virus Ebola grâce à :

- une très forte médiatisation du virus

- l'inquiétude d'une épidémie mondiale qu'elle a entraînée
- l'incitation de l'OMS à développer des traitements et l'accélération des procédures décidée
- les financements accordés suite à l'intérêt porté au virus.

Cela a permis de multiplier les publications disponibles, d'évoquer de nouvelles pistes thérapeutiques testées sur l'animal et de tester sur l'Homme des traitements envisagés avant l'épidémie.

Cette thèse décrit l'avancée de la recherche de traitements et vaccins contre la maladie à virus Ebola en 2017.
On ne sait pas si les traitements développés seront efficaces au cours des épidémies à venir. De nombreuses pistes thérapeutiques ont néanmoins été explorées, laissant espérer à une prise en charge plus efficace et plus rapide d'éventuels patients.
Un retard considérable dans la mise en place des essais, qui ont débuté lorsque le nombre de cas commençait à diminuer, explique néanmoins qu'à l'heure actuelle, on ne puisse pas affirmer quels sont les traitements réellement efficaces contre le virus Ebola.
Si une nouvelle épidémie venait à être déclarée, on peut néanmoins supposer que les mesures mises en place permettront de stopper l'épidémie plus rapidement. On disposera de plusieurs traitements développés et testés chez l'animal pour lancer des essais rapidement et augmenter les chances de survie des malades dès les premiers cas.
La mise en place de la vaccination devrait, elle aussi, protéger les populations en contact avec le virus. L'efficacité des vaccins est étudiée par la mesure du taux d'IgG, ce qui a permis de continuer les études sur l'Homme après le déclin de l'épidémie.
Des études sont encore en cours sur la tolérance et l'efficacité des vaccins développés.
Les résultats de certaines études n'ont pas pu être trouvés au cours de la rédaction de cette thèse, les publications n'étant peut-être pas encore disponibles.
De nombreuses données seront publiées dans les années à venir : des études sont en cours, la physiopathologie du virus est encore étudiée, de nouveaux traitements prenant en compte les nouvelles données sur le mécanisme d'infection du virus sont encore recherchés, des conclusions seront publiées sur les dernières études réalisées.

Bibliographie

1. OMS | Maladie à virus Ebola [Internet]. WHO. [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/fr/

2. Cartes localisation des pays [Internet]. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://countriesoftheworld.e-monsite.com/pages/afrique-1/cartes-localisation-des-pays.html

3. Ebola : retour aux origines du virus - Sciencesetavenir.fr [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/ebola-retour-aux-origines-du-virus_12441

4. Maladie à virus Ebola - Ebola - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 29 sept 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/ebola/article/maladie-a-virus-ebola

5. LeMonde.fr. 1976, à la découverte du virus Ebola [Internet]. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/planete/article/2014/08/10/1976-a-la-decouverte-du-virus-ebola_4469215_3244.html

6. Ebola Virus Disease Distribution Map | Ebola Hemorrhagic Fever | CDC [Internet]. [cité 1 oct 2016]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/distribution-map.html

7. Ebola-Gefahr in Südafrika? - Kapstadt entdecken! [Internet]. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://www.kapstadt-entdecken.de/ebola-gefahr-suedafrika/20985/

8. Filoviridae - Figures - Negative Sense RNA Viruses - Negative Sense RNA Viruses (2011) - International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/198/filoviridae-figures

9. Zhang APP, Bornholdt ZA, Liu T, Abelson DM, Lee DE, Li S, et al. The Ebola Virus Interferon Antagonist VP24 Directly Binds STAT1 and Has a Novel, Pyramidal Fold. Rey FA, éditeur. PLoS Pathog. 23 févr 2012;8(2):e1002550.

10. Feldmann H, Klenk H-D. Filoviruses. In: Baron S, éditeur. Medical Microbiology [Internet]. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8129/

11. Communication Resources | Ebola Hemorrhagic Fever | CDC [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/vhf/ebola/resources/

12. Gouvernement du Canada Agence de la santé publique du Canada. Virus Ebola - Fiches techniques santé-sécurité: agents pathogènes [Internet]. 2001 [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/ebola-fra.php

13. Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, Albariño CG, Conlan S, Reeder SA, et al. Newly Discovered Ebola Virus Associated with Hemorrhagic Fever Outbreak in Uganda. Basler CF, éditeur. PLoS Pathog. 21 nov 2008;4(11):e1000212.

14. Virology Images and Resources | IHII | UTMB [Internet]. [cité 11 févr 2017]. Disponible sur: https://www.utmb.edu/virusimages/

15. Leroy E, Baize S, Gonzalez JP. Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg: l'actualité des filovirus. Médecine Trop. 2011;71(2):111-21.

16. Bwanika DJM. The 2014 'Great' Ebola Outbreak: A Pictorial. [Internet]. DrJohnMarkSays. 2014 [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: https://drjohnmarksays.wordpress.com/2014/10/02/the-2014-great-ebola-outbreak-a-pictorial/

17. Jun S-R, Leuze MR, Nookaew I, Uberbacher EC, Land M, Zhang Q, et al. *Ebolavirus* comparative genomics. Greber U, éditeur. FEMS Microbiol Rev. sept 2015;39(5):764-78.

18. Tatiana WITTMANN. Analyse phylogénétique des souches du virus de la fièvre hémorragique Ebola et mise en évidence de souches atypiques [Biologie moléculaire]. [U.F.R. Sciences & Techniques Biologiques]: Université de Lorraine; 2007,273 p.

19. Goodsell DS. Ebola Virus Proteins. RCSB Protein Data Bank [Internet]. 1 oct 2014 [cité 28 sept 2016]; Disponible sur: http://pdb101.rcsb.org/motm/178

20. Lee JE, Fusco ML, Hessell AJ, Oswald WB, Burton DR, Saphire EO. Structure of the Ebola virus glycoprotein bound to an antibody from a human survivor. Nature. juillet 2008;454(7201):177-82.

21. Structure of the Ebola Virus Glycoprotein Bound to an Antibody from a Human Survivor [Internet]. [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: http://www-als.lbl.gov/index.php/contact/163-structure-of-the-ebola-virus-glycoprotein-bound-to-an-antibody-from-a-human-survivor.html

22. Soni SP, Stahelin RV. The Ebola Virus Matrix Protein VP40 Selectively Induces Vesiculation from Phosphatidylserine-enriched Membranes. J Biol Chem. 28 nov 2014;289(48):33590-7.

23. Bornholdt ZA, Noda T, Abelson DM, Halfmann P, Wood MR, Kawaoka Y, et al. Structural Rearrangement of Ebola Virus VP40 Begets Multiple Functions in the Virus Life Cycle. Cell. août 2013;154(4):763-74.

24. Noda T, Sagara H, Suzuki E, Takada A, Kida H, Kawaoka Y. Ebola Virus VP40 Drives the Formation of Virus-Like Filamentous Particles Along with GP. J Virol. 15 mai 2002;76(10):4855-65.

25. Jasenosky LD, Neumann G, Lukashevich I, Kawaoka Y. Ebola Virus VP40-Induced Particle Formation and Association with the Lipid Bilayer. J Virol. 1 juin 2001;75(11):5205-14.

26. Harty RN, Brown ME, Wang G, Huibregtse J, Hayes FP. A PPxY motif within the VP40 protein of Ebola virus interacts physically and functionally with a ubiquitin ligase: Implications for filovirus budding. Proc Natl Acad Sci. 5 déc 2000;97(25):13871‑6.

27. Adu-Gyamfi E, Soni S, Jee C, Digman M, Gratton E, Stahelin R. A Loop Region in the N-Terminal Domain of Ebola Virus VP40 Is Important in Viral Assembly, Budding, and Egress. Viruses. 17 oct 2014;6(10):3837‑54.

28. Huang Y, Xu L, Sun Y, Nabel GJ. The Assembly of Ebola Virus Nucleocapsid Requires Virion-Associated Proteins 35 and 24 and Posttranslational Modification of Nucleoprotein. Mol Cell. août 2002;10(2):307‑16.

29. Mühlberger E, Weik M, Volchkov VE, Klenk H-D, Becker S. Comparison of the Transcription and Replication Strategies of Marburg Virus and Ebola Virus by Using Artificial Replication Systems. J Virol. mars 1999;73(3):2333‑42.

30. Hoenen T, Groseth A, Kolesnikova L, Theriault S, Ebihara H, Hartlieb B, et al. Infection of Naïve Target Cells with Virus-Like Particles: Implications for the Function of Ebola Virus VP24. J Virol. juill 2006;80(14):7260‑4.

31. Reid SP, Leung LW, Hartman AL, Martinez O, Shaw ML, Carbonnelle C, et al. Ebola Virus VP24 Binds Karyopherin α1 and Blocks STAT1 Nuclear Accumulation. J Virol. juin 2006;80(11):5156‑67.

32. Daugherty MD, Malik HS. How a Virus Blocks a Cellular Emergency Access Lane to the Nucleus, STAT! Cell Host Microbe. 13 août 2014;16(2):150‑2.

33. Hartlieb B, Modrof J, Muhlberger E, Klenk H-D, Becker S. Oligomerization of Ebola Virus VP30 Is Essential for Viral Transcription and Can Be Inhibited by a Synthetic Peptide. J Biol Chem. 24 oct 2003;278(43):41830‑6.

34. Cardenas WB, Loo Y-M, Gale M, Hartman AL, Kimberlin CR, Martinez-Sobrido L, et al. Ebola Virus VP35 Protein Binds Double-Stranded RNA and Inhibits Alpha/Beta Interferon Production Induced by RIG-I Signaling. J Virol. 1 juin 2006;80(11):5168‑78.

35. Futura. La stratégie à double tranchant du virus Ébola [Internet]. Futura. [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: http://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-strategie-double-tranchant-virus-ebola-47990/

36. ViralZone: Ebolavirus cycle [Internet]. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/5016.html

37. Ebola explained [Internet]. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: http://nuk-tnl-editorial-prod-staticassets.s3.amazonaws.com/2014/bespoke/1027-EbolaExplained/index.html

38. Ebola [Internet]. Institut Pasteur. [cité 29 sept 2016]. Disponible sur: http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/ebola

39. Fièvre hémorragique virale (FHV) à virus Ebola / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 sept 2016]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola

40. Survivants d'Ebola : questions-réponses | Fièvre hémorragique à virus Ebola | CDC [Internet]. [cité 18 févr 2017]. Disponible sur: https://francais.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/survivors.html

41. OMS | Organisation mondiale de la Santé [Internet]. WHO. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/disease/ebola/fr/

42. CHRU de Lille Pôle de biologie pathologie génétique. Flash Info [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: http://biologiepathologie.chru-lille.fr/Flash_infos/index.html

43. Marzi A, Reinheckel T, Feldmann H. Cathepsin B & L Are Not Required for Ebola Virus Replication. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. déc 2012 [cité 15 mai 2017];6(12). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516577/

44. 8201 Le Virus Ebola, et l'épidémie 2014 [Internet]. Les-Crises.fr. 2015 [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: http://www.les-crises.fr/virus-ebola/

45. Dr. Gaüzière, Pr. Aubry. Maladie à virus Ebola - Cours de médecine tropicale [Internet]. 2016 [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: http://medecinetropicale.free.fr/cours/ebola.pdf

46. RFI. Ebola en 7 questions [Internet]. RFI. [cité 17 févr 2017]. Disponible sur: http://graphics.rfi.fr/virus-ebola-epidemie-infographie/

47. Ebola [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/ebola

48. Guide opérationnel sur la lutte contre Ebola [Internet]. Croix-Rouge française. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: http://www.croix-rouge.fr/Actualite/Guide-operationnel-sur-la-lutte-contre-Ebola-2051

49. HCSP. Conduite à tenir autour des cas suspects de fièvre hémorragique à virus Ebola [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 avr [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=414

50. Lignes directrices pour la collecte, le transport et la soumission d'échantillons destinés au test du virus Ebola | Fièvre hémorragique à virus Ebola | CDC [Internet]. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: https://francais.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/laboratories/specimens.html

51. Ebola - Symptômes, traitement et recherche paludisme [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/ebola

52. Diagnostic rapide d'Ebola : le test eZYSCREEN® fait ses preuves sur le terrain. [Internet]. [cité 29 sept 2016]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/espace-journalistes/diagnostic-rapide-d-ebola-le-test-ezyscreen-r-fait-ses-preuves-sur-le-terrain

53. Carraro da S. eZyscreen test a strisce per diagnosticare ebola in 15 minuti [Internet]. Scienzamente. 2014 [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: http://www.scienzamente.com/salute/ezyscreen-test-strisce-ebola-15-minuti/4158/

54. OMS | Maladie à virus Ebola [Internet]. WHO. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/ebola/fr/

55. A la Une du Républicain Lorrain : toute l'actualité de la Moselle. [Internet]. [cité 15 oct 2016]. Disponible sur: http://www.republicain-lorrain.fr/

56. L'épidémie d'Ébola progresse en Afrique de l'Ouest [Internet]. Abidjan.net. [cité 16 févr 2017]. Disponible sur: http://news.abidjan.net/h/493733.html

57. Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RSG, Park DJ, Kanneh L, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. Science. 12 sept 2014;345(6202):1369‑72.

58. INFOGRAPHIE. Ebola : quels sont les pays concernés par l'épidémie ? [Internet]. Franceinfo. 2014 [cité 16 févr 2017]. Disponible sur: http://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/ebola/infographie-ebola-la-carte-de-l-epidemie_668161.html

59. Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Kebela Ilunga B, Kabange F, Mbala Kingebeni P, et al. Ebola Virus Disease in the Democratic Republic of Congo. N Engl J Med. 27 nov 2014;371(22):2083‑91.

60. Ebola et autres fièvres hémorragiques - Activités | Médecins Sans Frontières [Internet]. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: http://www.msf.fr/activites/fievres-hemorragiques

61. OMS | Reportages: maladie à virus Ebola [Internet]. WHO. [cité 9 oct 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/features/ebola/fr/

62. OMS | L'équipement de protection individuelle dans le cadre de la riposte à la flambée d'infections à filovirus [Internet]. WHO. [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ppe-guideline/fr/

63. C F E | Caisse des Français de l'Etranger [Internet]. [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: https://www.cfe.fr/pages/votre-sante/guidespatho.php?id=115

64. Mission des Nations Unies pour l'action d'urgence contre l'Ebola (MINUAUCE) [Internet]. Action mondiale de lutte contre l'Ebola. 2015 [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: https://ebolaresponse.un.org/fr/mission-des-nations-unies-pour-action-urgente-contre-ebola

65. Ebola - Maladies infectieuses - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 9 oct 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/ebola/

66. Conseils aux Voyageurs [Internet]. France Diplomatie : Ministère des Affaires étrangères et du Développement international. [cité 6 oct 2016]. Disponible sur: http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/

67. Ebola : le nouveau centre de traitement MSF au Liberia déjà débordé par le nombre de patients - Articles | Médecins Sans Frontières [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.msf.fr/actualite/articles/ebola-nouveau-centre-traitement-msf-au-liberia-deja-deborde-nombre-patients

68. France - Monde | Ebola : les soignants en première ligne [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.estrepublicain.fr/actualite/2014/09/19/ebola-les-soignants-en-premiere-ligne

69. Ebola : « Le chlore est notre meilleur allié » [Internet]. Solidarités International. [cité 18 févr 2017]. Disponible sur: http://www.solidarites.org/fr/nos-missions/ebola-sierra-leone/temoignages-sierra-leone/1013-ebola-le-chlore-est-notre-meilleur-allie

70. Le centre de traitement Ebola de Macenta accueille ses premiers patients [Internet]. Croix-Rouge française. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.croix-rouge.fr/Actualite/Lutte-contre-Ebola/Le-centre-de-traitement-Ebola-de-Macenta-accueille-ses-premiers-patients-1819

71. Urgence Ebola - Dossiers | Médecins Sans Frontières [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.msf.fr/actualite/dossiers/urgence-ebola

72. INFOGRAPHIE. Visite d'un centre de traitement d'Ebola - Sciencesetavenir.fr [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.sciencesetavenir.fr/sante/infographie-visite-d-un-centre-de-traitement-d-ebola_12388

73. Témoignage d'un patient guéri d'Ebola : « Ebola, ce n'est pas forcément la mort » – Mosaiqueguinee.com [Internet]. [cité 18 févr 2017]. Disponible sur: https://mosaiqueguinee.com/2014/04/10/temoignage-d-un-patient-gueri-d-ebola-ebola-ce-n-est-pas-forcement-la-mort/

74. Dyary Hiewa Othman, Rahman HS, Othman HH, Abdullah R, Chartrand MS. Advancements in the Therapy of Ebola Virus Disease. Pediatr Infect Dis Open Access [Internet]. 2016 [cité 20 févr 2017]; Disponible sur: http://pediatric-infectious-disease.imedpub.com/abstract/advancements-in-the-therapy-of-ebola-virus-disease-11299.html

75. Gignoux E, Azman AS, de Smet M, Azuma P, Massaquoi M, Job D, et al. Effect of Artesunate–Amodiaquine on Mortality Related to Ebola Virus Disease. N Engl J Med. 7 janv 2016;374(1):23‑32.

76. OMS | Traitements et interventions contre le virus Ebola [Internet]. WHO. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/emp_ebola_q_as/fr/

77. OMS | Traitements et vaccins potentiels contre le virus Ebola [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/potential-therapies-vaccines/fr/

78. Eeckhout LV. Trois traitements expérimentaux contre Ebola autorisés en France. Le Monde.fr [Internet]. 19 sept 2014 [cité 7 nov 2016]; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/planete/article/2014/09/19/trois-traitements-experimentaux-contre-ebola-autorises-en-france_4491055_3244.html

79. Kugelman JR, Sanchez-Lockhart M, Andersen KG, Gire S, Park DJ, Sealfon R, et al. Evaluation of the Potential Impact of Ebola Virus Genomic Drift on the Efficacy of Sequence-Based Candidate Therapeutics. mBio. 27 févr 2015;6(1):e02227-14.

80. Le virus Ebola s'est adapté à mieux infecter l'homme lors de l'épidémie de 2013-2016 [Internet]. Institut Pasteur. [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/actualites-l-institut-pasteur/le-virus-ebola-s-est-adapte-mieux-infecter-l-homme-lors-l-epidemie-2013-2016

81. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. N Engl J Med. 7 janv 2016;374(1):33‑42.

82. Kudoyarova-Zubavichene NM, Sergeyev NN, Chepurnov AA, Netesov SV. Preparation and Use of Hyperimmune Serum for Prophylaxis and Therapy of Ebola Virus Infections. J Infect Dis. févr 1999;179(s1):S218‑23.

83. Memoire Online - Utilisation des produits biologiques d'origine équine en thérapeutique humaine - Geraud Chancelin HELLOW TEJIOZEM [Internet]. Memoire Online. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: http://www.memoireonline.com/01/08/863/m_utilisation-produits-biologiques-origine-equine-therapeutique-humaine27.html

84. Zheng X, Wong G, Zhao Y, Wang H, He S, Bi Y, et al. Treatment with hyperimmune equine immunoglobulin or immunoglobulin fragments completely protects rodents from Ebola virus infection. Sci Rep. 12 avr 2016;6:24179.

85. Antibody Fragmentation | Innova Biosciences [Internet]. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: https://www.innovabiosciences.com/innova/antibody-fragmentation.html?utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=Bing+PPC+USA+Antibody+Fragments

86. ZMapp™ [Internet]. Mapp Biopharmaceutical, Inc. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://mappbio.com/z-mapp/

87. Avis HCSP [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.sgdsn.gouv.fr/IMG/pdf/H6%20accident%20d'expohcspa20141204_Ebolarecoaccidexpsangvirus.pdf

88. Tran EEH, Nelson EA, Bonagiri P, Simmons JA, Shoemaker CJ, Schmaljohn CS, et al. Mapping of Ebolavirus Neutralization by Monoclonal Antibodies in the ZMapp Cocktail Using Cryo-Electron Tomography and Studies of Cellular Entry. Sundquist WI, éditeur. J Virol. 1 sept 2016;90(17):7618‑27.

89. OGM contre Ebola - Afis - Association française pour l'information scientifique [Internet]. [cité 9 nov 2016]. Disponible sur: http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article2464

90. Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. Nature [Internet]. 29 août 2014 [cité 22 févr 2017]; Disponible sur: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature13777

91. The PREVAIL II Writing Group. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. N Engl J Med. 13 oct 2016;375(15):1448-56.

92. WHO | Table of drug clinical trials [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/ebola_drug_clinicaltrials/en/

93. Bavituximab Oncology [Internet]. [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: http://www.peregrineinc.com/pipeline/bavituximab-oncology.html

94. Peregrine Pharmaceuticals PPHM Board [Internet]. Investors Hub. [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: http://investorshub.advfn.com~/Peregrine-Pharmaceuticals-PPHM-2076/

95. Dowall SD, Graham VA, Corbin-Lickfett K, Empig C, Schlunegger K, Bruce CB, et al. Effective Binding of a Phosphatidylserine-Targeting Antibody to Ebola Virus Infected Cells and Purified Virions. J Immunol Res. 2015;2015:1-9.

96. BioCryst Pharmaceuticals Inc. :: BCX4430 [Internet]. [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: http://www.biocryst.com/pipeline-product/bcx4430

97. Taylor R, Kotian P, Warren T, Panchal R, Bavari S, Julander J, et al. BCX4430 – A broad-spectrum antiviral adenosine nucleoside analog under development for the treatment of Ebola virus disease. J Infect Public Health. mai 2016;9(3):220-6.

98. Pharmaceuticals B. BioCryst Announces Positive Study Results for BCX4430 Delayed Treatment of Ebola Virus Infection in a Non-Human Primate Model [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2016 [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://globenewswire.com/news-release/2016/09/07/870036/0/en/BioCryst-Announces-Positive-Study-Results-for-BCX4430-Delayed-Treatment-of-Ebola-Virus-Infection-in-a-Non-Human-Primate-Model.html

99. A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BCX4430 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 févr 2017]. Disponible sur: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02319772?term=BCX4430&cond=Ebola&rank=1#contacts

100. Infectious Field | TOYAMA CHEMICAL [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: https://www.toyama-chemical.co.jp/en/rd/area/infection.html

101. The New Drug Application Approval of "AVIGAN® Tablet 200mg" in Japan for the anti-influenza virus drug [Internet]. [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: http://www.toyama-chemical.co.jp/eng/news/news140324e.html

102. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Res. mai 2014;105:17-21.

103. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing A-B, Beavogui A-H, Baize S, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A

Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. Lipsitch M, éditeur. PLOS Med. 1 mars 2016;13(3):e1001967.

104. Résultats préliminaires de l'essai clinique JIKI visant à tester l'efficacité du favipiravir pour réduire la mortalité chez les personnes infectées par le virus Ebola en Guinée [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/espace-journalistes/ebola-resultats-preliminaires-de-l-essai-jiki-pour-tester-l-efficacite-du-favipiravir

105. Résultats définitifs de l'essai JIKI [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2016 [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: http://presse.inserm.fr/resultats-definitif-de-lessai-jiki/22789/

106. Treatment of Ebola virus infection with brincidofovir [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.virology.ws/2014/10/09/treatment-of-ebola-virus-infection-with-brincidofovir/

107. Chimerix's Brincidofovir Selected for Use in Ebola Clinical Trial in West Africa by International Consortium (NASDAQ:CMRX) [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://ir.chimerix.com/releasedetail.cfm?releaseid=882888

108. Smith LM, Hensley LE, Geisbert TW, Johnson J, Stossel A, Honko A, et al. Interferon-Therapy Prolongs Survival in Rhesus Macaque Models of Ebola and Marburg Hemorrhagic Fever. J Infect Dis. 15 juill 2013;208(2):310‑8.

109. Rhein BA, Powers LS, Rogers K, Anantpadma M, Singh BK, Sakurai Y, et al. Interferon-γ Inhibits Ebola Virus Infection. Schnell MJ, éditeur. PLOS Pathog. 12 nov 2015;11(11):e1005263.

110. Cohen J. Special report: Ebola's thin harvest. Science [Internet]. 31 déc 2015 [cité 8 nov 2016]; Disponible sur: http://news.sciencemag.org/health/2015/12/special-report-ebolas-thin-harvest

111. TDR | New trial of TKM-Ebola treatment to start in Sierra Leone [Internet]. WHO. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/tdr/news/2015/trial-TKM-ebola-trmnt/en/

112. Tekmira Provides Update on TKM-Ebola-Guinea [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1447028/000117184315003522/newsrelease.htm

113. Ebola Virus Infection: a review on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials - document [Internet]. [cité 25 févr 2017]. Disponible sur: https://hal-univ-paris13.archives-ouvertes.fr/inserm-01344917/document

114. Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. Nat Rev Drug Discov. févr 2009;8(2):129‑38.

115. Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V, et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. The Lancet. mai 2010;375(9729):1896‑905.

116. Experimental Ebola drug shelved; study explores virus clearance [Internet]. CIDRAP. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2015/07/experimental-ebola-drug-shelved-study-explores-virus-clearance

117. Koons C, Chen C, Langreth R. Ebola Drug by Tekmira May Be Used on Infected Patients. Bloomberg.com [Internet]. 8 août 2014 [cité 7 nov 2016]; Disponible sur: http://www.bloomberg.com/news/articles/2014-08-07/ebola-drug-by-tekmira-may-be-used-on-infected-patients-fda-says

118. Thi EP, Mire CE, Lee ACH, Geisbert JB, Zhou JZ, Agans KN, et al. Lipid nanoparticle siRNA treatment of Ebola-virus-Makona-infected nonhuman primates. Nature. 22 avr 2015;521(7552):362‑5.

119. Mendoza EJ, Qiu X, Kobinger GP. Progression of Ebola Therapeutics During the 2014–2015 Outbreak. Trends Mol Med. 1 févr 2016;22(2):164‑73.

120. Dunning J, Sahr F, Rojek A, Gannon F, Carson G, Idriss B, et al. Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with TKM-130803: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial. von Seidlein L, éditeur. PLOS Med. 19 avr 2016;13(4):e1001997.

121. AVI 6002 (AVI-7537) Drug Therapy (Sarepta Therapeutics) for Treating Ebola Virus Disease [Internet]. ECRI Institute. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: https://www.ecri.org/components/ProductBriefs/Pages/14371.aspx

122. Iversen P, Warren T, Wells J, Garza N, Mourich D, Welch L, et al. Discovery and Early Development of AVI-7537 and AVI-7288 for the Treatment of Ebola Virus and Marburg Virus Infections. Viruses. 6 nov 2012;4(12):2806‑30.

123. Warren TK, Whitehouse CA, Wells J, Welch L, Heald AE, Charleston JS, et al. A Single Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer Targeting VP24 Protects Rhesus Monkeys against Lethal Ebola Virus Infection. mBio. 27 févr 2015;6(1):e02344-14.

124. Heald AE, Iversen PL, Saoud JB, Sazani P, Charleston JS, Axtelle T, et al. Safety and Pharmacokinetic Profiles of Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers with Activity against Ebola Virus and Marburg Virus: Results of Two Single-Ascending-Dose Studies. Antimicrob Agents Chemother. 1 nov 2014;58(11):6639‑47.

125. ARCA biopharma Receives FDA Orphan Drug Designation for rNAPc2 as a Potential Treatment for Ebola | Business Wire [Internet]. 2014 [cité 15 nov 2016]. Disponible sur: http://www.businesswire.com/news/home/20141210005243/en/ARCA-biopharma-Receives-FDA-Orphan-Drug-Designation

126. Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. The Lancet. déc 2003;362(9400):1953‑8.

127. Ebola news n°10, mars 2016 | Société Française de Médecine de Catastrophe [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://sfmc.eu/ebola-news-n10-mars-2016/

128. Reynard O, Nguyen X-N, Alazard-Dany N, Barateau V, Cimarelli A, Volchkov V. Identification of a New Ribonucleoside Inhibitor of Ebola Virus Replication. Viruses. 1 déc 2015;7(12):6233‑40.

129. OMS | Innocuité de 2 vaccins candidats contre le virus Ebola [Internet]. WHO. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/ebola/Jun_2015/fr/

130. OMS | Réunion de haut niveau de l'OMS sur l'accès aux vaccins contre la maladie à virus Ebola et le financement de ces vaccins [Internet]. WHO. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/23-october-2014/fr/

131. Ebola & Marburg | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/ebola-marburg

132. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines. Ther Adv Vaccines. sept 2015;3(5‑6):125.

133. Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, Novik L, Enama ME, Berkowitz NM, et al. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine — Preliminary Report. N Engl J Med. 26 nov 2014;150126054808000.

134. OMS | Innocuité de 2 vaccins candidats contre le virus Ebola [Internet]. WHO. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/ebola/Jun_2015/fr/

135. Deux vaccins contre Ebola passent en phase 3 [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cité 9 nov 2016]. Disponible sur: http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/03/27/deux-vaccins-contre-ebola-passent-en-phase-3_748091

136. Initial results of Ebola vaccine trials in Kenya show it is safe - News [Internet]. [cité 30 mai 2017]. Disponible sur: http://www.theeastafrican.co.ke/news/Initial-results-of-Ebola-vaccine-trials-in-Kenya-show-it-is-safe/2558-2690326-item-1-g1t7twz/index.html

137. Jones SM, Feldmann H, Ströher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, et al. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. Nat Med. juill 2005;11(7):786‑90.

138. Pallier C. Un vaccin contre les virus Ebola et Marburg : des résultats prometteurs. Virologie. 30 sept 2005;9(5):413‑4.

139. Marzi A, Robertson SJ, Haddock E, Feldmann F, Hanley PW, Scott DP, et al. VSV-EBOV rapidly protects macaques against infection with the 2014/15 Ebola virus outbreak strain. Science. 14 août 2015;349(6249):739‑42.

140. Marzi A, Hanley PW, Haddock E, Martellaro C, Kobinger G, Feldmann H. Efficacy of Vesicular Stomatitis Virus–Ebola Virus Postexposure Treatment in Rhesus Macaques Infected With Ebola Virus Makona. J Infect Dis. 15 oct 2016;214(suppl 3):S360‑6.

141. OMS | Innocuité de 2 vaccins candidats contre le virus Ebola [Internet]. WHO. [cité 3 mars 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/ebola/Jun_2015/fr/

142. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. The Lancet. août 2015;386(9996):857‑66.

143. Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola (STRIVE) Q&A | Ebola Hemorrhagic Fever | CDC [Internet]. [cité 3 mars 2017]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/vhf/ebola/strive/qa.html

144. VesiculoVax™ Prophylactic Vaccines [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.profectusbiosciences.com/pipeline/vesiculovax.html

145. Profectus Ebola Vaccine Ph1 Initiation.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.profectusbiosciences.com/pdfs/releases/2016%200119%20Profectus%20Ebola%20Vaccine%20Ph1%20Initiation.pdf

146. Milligan ID, Gibani MM, Sewell R, Clutterbuck EA, Campbell D, Plested E, et al. Safety and Immunogenicity of Novel Adenovirus Type 26– and Modified Vaccinia Ankara–Vectored Ebola Vaccines: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 19 avr 2016;315(15):1610.

147. Johnson & Johnson: Lancement d'une étude sur le virus Ebola [Internet]. [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: http://www.jnj.ch/fr/nos-valeurs/stories/lancement-dune-etude-sur-le-virus-ebola.html

148. L'Inserm recrute environ 300 volontaires pour un essai vaccinal contre le virus Ebola [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2015 [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: http://presse.inserm.fr/linserm-recrute-environ-300-volontaires-pour-un-essai-vaccinal-contre-le-virus-ebola/21714/

149. Interruption d'un essai clinique pour un vaccin contre Ebola [Internet]. [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: http://www.sciencesetavenir.fr/sante/interruption-d-un-essai-clinique-pour-un-vaccin-contre-ebola_30456

150. A Study to Assess Safety Tolerability and Immunogenicity of Three Prime-boost Regimens of the Candidate Prophylactic Vaccines for Ebola in Healthy Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02416453

151. A Study to Evaluate A Range of Dose Levels of Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo in Healthy Adult Participants - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02543567

152. INO-4212 - Product Profile - BioCentury [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://www.biocentury.com/products/ino-4212

153. Inovio Ebola Vaccine Generates Robust Immune Responses in Humans [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://ir.inovio.com/news/news-releases/news-releases-details/2016/Inovio-Ebola-Vaccine-Generates-Robust-Immune-Responses-in-Humans/default.aspx

154. Inovio Pharmaceuticals Expands Positive Phase I Ebola Vaccine Trial to Identify Most Optimal Immunization Regimen [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://ir.inovio.com/news/news-releases/news-releases-details/2016/Inovio-Pharmaceuticals-Expands-Positive-Phase-I-Ebola-Vaccine-Trial-to-Identify-Most-Optimal-Immunization-Regimen/default.aspx

155. Open-Label Study of INO-4212 With or Without INO-9012, Administered IM or ID Followed by Electroporation in Healthy Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 juin 2017]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02464670?term=INO-4212&rank=1

156. Déclaration sur l'épidémie d'Ebola du Dr Joanne Liu, Présidente internationale de MSF, devant les Nations Unies - Publications | Médecins Sans Frontières [Internet]. [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: http://www.msf.fr/actualite/publications/declaration-sur-epidemie-ebola-dr-joanne-liu-presidente-internationale-msf-de

157. OMS | Rapport du Groupe d'experts chargé de l'évaluation intérimaire de la riposte à Ebola [Internet]. WHO. [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-panel-report/fr/

158. OMS | Règlement sanitaire international (2005) [Internet]. WHO. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/ihr/publications/9789241596664/fr/

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14/09/2017

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Maud ROBINSON

Sujet : Le virus Ebola : impact de l'épidémie de 2014-2016 sur la recherche

Jury :

Président et Directeur : M. Raphaël DUVAL, Professeur
Juges : Mme Chantal FINANCE, Professeur et Pharmacien
Mme Emmanuelle BOSCHETTI, Pharmacien
M. Alain LE FAOU, Professeur émérite

Vu,

Nancy, le

11/07/2017

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

M. Dr. R. DUVAL — M. Dr. R. DUVAL

Vu et approuvé,

Nancy, le 11.07.2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 20 JUIL. 2017

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9930.

N° d'identification :

TITRE

Le virus Ebola : impact de l'épidémie de 2014-2016 sur la recherche

Thèse soutenue le 14 septembre 2017

Par Maud ROBINSON

RESUME :

Le virus Ebola est un virus de la famille des Filovirus découvert en 1976 en Afrique Centrale. Il a provoqué des épisodes récurrents de fièvre hémorragique localisés dans le centre du pays de 1976 à 2012.
En 2014, ce virus peu connu et pour lequel il n'existait aucun traitement homologué, s'est propagé en Afrique de l'Ouest. L'épidémie a alors ravagé la Guinée, la Sierra Leone et le Libéria. Le nombre de cas et de décès a rapidement augmenté et les autorités locales ne parvenaient pas à stopper la transmission interhumaine.
Le virus Ebola a été particulièrement médiatisé en 2014, ce qui a entraîné une inquiétude mondiale.
Au cours de l'année 2015, l'épidémie a pu être maîtrisée grâce à l'intervention d'organisations et associations humanitaires. De nombreux moyens de prévention ont été déployés dans les pays touchés.
L'OMS a permis une accélération des procédures permettant les essais cliniques des traitements et vaccins potentiels contre le virus Ebola. De nombreuses publications ont été réalisées et des essais cliniques ont débuté dès la fin de l'année 2014. La recherche concernant le virus a été relancée massivement au cours de l'épidémie. Cependant, malgré le travail des équipes de recherche, le déclin de l'épidémie attribué à l'application des mesures de prévention, a eu pour conséquence l'arrêt de nombreux essais. Malgré le développement de traitements et la réalisation d'études sur l'animal, on ne dispose aujourd'hui que de peu de conclusions sur leur efficacité chez l'Homme. Cette thèse présente les principaux résultats obtenus par les chercheurs.

MOTS CLEFS : EBOLA, VIRUS, EPIDEMIE, AFRIQUE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. Duval Raphaël	Laboratoire de Microbiologie Faculté de pharmacie de Nancy	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 2&3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales; 2 – Hygiène/Environnement; 3 – Médicament; 4 – Alimentation – Nutrition; 5 - Biologie; 6 – Pratique professionnelle