

# Ebola, comment les essais se poursuivent sans patient

**Science** Malgré la fin de l'épidémie, les recherches continuent afin de mettre au point des traitements efficaces.



Partie en décembre 2013 de la Guinée forestière, l'épidémie d'Ebola est la plus grave depuis la première identification du virus en 1976, avec 11300 victimes.

Image: Reuters

Un résultat prometteur mais qui arrive bien tard. Alors que l'épidémie d'Ebola, qui a sévi pendant deux ans en Afrique de l'Ouest, est officiellement achevée depuis juin 2016, un traitement expérimental semble présenter un effet bénéfique. Selon une étude, publiée le 12 octobre dans le *New England Journal of Medicine*, le ZMapp diminue de 40% le risque de mortalité des patients infectés. «Il s'agit d'un pas très important, déterminant même, dans la lutte contre Ebola», se félicite Denis Malvy, chercheur à l'Inserm et coinvestigateur de cet essai pour la Guinée.

Mais il y a un «mais». Initié en mars 2015, l'essai clinique sur le ZMapp a été arrêté précocement en janvier 2016, faute de malades. Alors que les scientifiques avaient prévu d'en recruter 200, ils n'en ont trouvé que 71. Résultat: l'efficacité de ce candidat médicament n'est toujours pas statistiquement prouvée. «Lorsque nous avons lancé l'étude, l'épidémie fléchissait déjà. Nous nous doutions que nous ne parviendrions pas à obtenir une puissance statistique suffisante, reconnaît Denis Malvy. Or pour prouver formellement l'efficacité d'une molécule, nous avons besoin de malades...»

## Des modèles animaux

Le cas du ZMapp n'est pas une exception. De nombreux candidats médicaments ou vaccins contre Ebola n'ont pas pu achever leurs essais cliniques, faute de patients. Par exemple, entre février et avril 2015, le vaccin cAd3-EBOZ, testé notamment au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), a été inoculé à plus de 1000 personnes lors d'une vaste étude clinique. Puis la fièvre hémorragique a commencé à reculer et les travaux de recherche ont été interrompus. «Nous avons eu le temps de prouver l'innocuité du vaccin, mais pas son efficacité», raconte Blaise Genton, médecin-chef des maladies tropicales au CHUV.

La fin d'une épidémie mettrait-elle fin à la quête d'un traitement? «Absolument pas», répondent en chœur les chercheurs. «Nos travaux se poursuivent parce que ce n'est qu'une question de temps avant que le virus ne resurgisse», prévient la professeure Claire-Anne Siegrist, cheffe du Centre de vaccinologie des Hôpitaux universitaires de

Par Bertrand Beauté 24.10.2016

## La fièvre est retombée

Partie en décembre 2013 de la Guinée forestière, l'épidémie d'Ebola est la plus grave depuis la première identification du virus en 1976. Les chiffres font froid dans le dos: 11300 victimes recensées, principalement en Guinée, Sierra Leone et au Liberia, pour 28000 cas, soit un taux de mortalité de 40%. «Ebola a été un orage terrible qui s'est abattu sur des villages entiers, raconte Denis Malvy, qui a participé à deux essais cliniques sur le terrain. La situation sanitaire était extrême.» Face à cette crise, la réponse tardive de la communauté internationale a été pointée du doigt – Médecins sans frontières (MSF) dénonçant notamment «la coalition mondiale de l'inaction».

Du côté des chercheurs, le regard se veut plus mesuré: «Sans doute aurions-nous pu faire mieux, reconnaît Denis Malvy. Mais nous avons fait beaucoup. Il faut se souvenir que nous sommes partis de rien. Il n'existait à l'époque que quelques candidats médicaments, qui n'avaient jamais été testés sur l'homme et jamais sur Ebola. Il a fallu se débrouiller dans des conditions éprouvantes, mettre en place des essais cliniques très rapidement dans des régions gangrenées par la peur. Des équipes de chercheurs de différents pays ont appris à travailler ensemble et avec les ONG, ce qui n'allait pas de soi au départ. Cette collaboration a permis de mener à bien les recherches.»

Néanmoins, pour Blaise Genton médecin-chef des maladies tropicales au CHUV, le principal enseignement se trouve ailleurs: «Cette épidémie nous a montré qu'une faiblesse de la surveillance épidémiologique associée à des systèmes de soins déficients ne permettait pas de maîtriser la crise. La

Genève (HUG). Mais comment faire en l'absence de malades? «Il existe plusieurs stratégies, répond Claire-Anne Siegrist. On peut utiliser des modèles animaux, tout en gardant à l'esprit qu'ils ne reflètent pas toujours la situation humaine. Par ailleurs, il faut étudier en détail les réponses immunitaires induites chez les personnes vaccinées, pour tenter de mettre en évidence les mécanismes protecteurs.»

## De nouveaux essais cliniques

Même écho chez Denis Malvy: «Durant cette phase interépidémique, nous ne sommes absolument pas au chômage technique. De nombreuses données secondaires, notamment des variables biologiques, restent à analyser afin de mieux comprendre le fonctionnement du ZMapp.» Les chercheurs se focalisent également sur la poursuite des tests d'innocuité des candidats médicaments et vaccins. Ainsi, le gouvernement canadien a annoncé le 18 octobre le lancement d'une nouvelle phase d'essais cliniques pour le vaccin VSV-EBOV, qui fut notamment testé aux HUG en 2015. Ces nouveaux travaux porteront spécifiquement sur des personnes séropositives. Un enjeu crucial: «Il est particulièrement important d'étudier l'efficacité du vaccin contre le virus Ebola chez les populations vulnérables, notamment chez les personnes vivant avec le VIH», a expliqué le docteur Cécile Tremblay, qui a dirigé l'élaboration du protocole pour cette étude.

Testé en phase III en Guinée sur plus de 4000 personnes, VSV-EBOV s'est déjà révélé efficace à 100%, selon une étude préliminaire publiée en juillet 2015 dans la revue médicale britannique *The Lancet*. Un résultat qui a fait dire à l'OMS que le premier vaccin efficace est désormais «à portée de main».

«Plus généralement, l'ensemble du secteur de la santé publique doit se pencher sur l'élaboration d'outils qui permettent d'anticiper la prochaine crise épidémique, poursuit Denis Malvy. L'émergence d'Ebola nous a pris au dépourvu. Il faut que nous soyons mieux préparés la prochaine fois» (*lire ci-contre*).

Pour cela, des stocks de vaccins (VSV-EBOV) et de médicaments (ZMapp) ont été constitués et sont prêts à être utilisés si de nouveaux cas se déclarent. Dans cette optique, la Food and Drug Administration (FDA) a délivré au ZMapp un protocole d'accès étendu (EAP, expanded access protocol). Cette qualification permet d'administrer la molécule, même si elle n'est pas encore validée par tous les essais cliniques habituellement nécessaires. Le vaccin VSV-EBOV pourrait, lui aussi, être utilisé en cas de nouvelles crises.

Reste à savoir si ces molécules se révéleront efficaces. «La dernière épidémie d'Ebola a été engendrée par la souche Zaïre du virus, explique Claire-Anne Siegrist. Est-ce que les vaccins protégeront les gens si la prochaine crise épidémique est provoquée par une autre souche? Cette question reste ouverte. La réponse dépend en partie des mécanismes de protection et de la différence entre les diverses souches.»

## Des financements à trouver

Afin d'éviter les mauvaises surprises, «les chercheurs développent actuellement des vaccins bivalents, c'est-à-dire dirigés contre plusieurs souches, poursuit Blaise Genton. Mais à chaque fois que l'on ajoute une souche, cela coûte plus cher. Il faudra donc faire des choix.» Et trouver de l'argent. «Les financements, l'intérêt des médias et même l'intérêt des journaux scientifiques dans lesquels les études doivent être publiées sont extrêmement soumis à l'actualité du moment, note Claire-Anne Siegrist. C'est le mode de fonctionnement de notre société, qui zappe d'un sujet à l'autre!»

«Jusqu'ici, il y a encore assez d'argent pour mener des recherches», poursuit Blaise Genton. Mais au rayon de la préoccupation internationale, le virus Zika a déjà remplacé Ebola. «Les financements arrivent en fonction d'effets de mode, regrette Frédéric Simard, entomologiste à l'Institut de recherche pour le développement (IRD), qui travaille sur Zika. Hier, c'était Ebola. Aujourd'hui, c'est Zika. Et demain? Ce sera une autre pathologie, alors que la science a besoin de continuité.»

mise au point de vaccins est la cerise sur le gâteau. Mais le plus important est de mettre de l'argent dans les systèmes de soins.» **BE.B.**

## Articles en relation

### Nouvelle phase d'essais cliniques pour un vaccin

**Ebola** Ce vaccin mis au point par des Canadiens est considéré comme le premier traitement efficace contre le virus. [Plus...](#)

19.10.2016

### La résurgence d'Ebola est terminée

**Liberia** L'épidémie du virus, qui a touché dix pays et fait plus de 11'300 morts, est considérée comme terminée. [Plus...](#)

09.06.2016

(TDG)

(Créé: 24.10.2016, 10h38)