



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIONS VIRALES

Maladie à virus Ebola : actualités thérapeutiques



Ebola disease: Therapeutic news

M. Lachâtre ^{a,*}, Y. Yazdanpanah ^{a,b,c}

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat–Claude-Bernard, AP–HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^b Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75205 Paris cedex 13, France

^c Inserm, IAME, UMR 1137, 75018 Paris, France

MOTS CLÉS

Maladie à virus Ebola ;
Virus Ebola ;
Traitements ;
Vaccins ;
Essais cliniques

Résumé L'épidémie récente de maladie à virus Ebola (MVE) qui s'est déclarée en mars 2014 en Guinée pour s'éteindre en janvier 2016 au Libéria est la plus vaste et la plus meurtrière épidémie de virus Ebola décrite à ce jour. En l'absence de traitements ou de vaccins recommandés contre le virus Ebola, de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives ont été envisagées. Fin 2014, l'Organisation mondiale de la santé répertoriait l'ensemble des traitements/vaccins-candidats ayant démontré leur efficacité in vitro ou sur des modèles animaux. La priorité pour la recherche clinique était donnée : (i) pour les traitements-candidats : aux agents antiviraux (favipiravir et BCX4430), aux agents issus de l'immunothérapie tels que les anticorps monoclonaux (ZMapp et MIL-77) et l'interféron de type I, aux agents issus de la thérapie antisens tels que les acides ribonucléiques (ARN) interférents (TKM-Ebola et AVI-7537) et aux agents anti-coagulants (rNAPc2) ; (ii) pour les vaccins-candidats : aux deux vaccins recombinants le rVSV-ZEBOV et le ChAd3-ZEBOV. Le favipiravir et le ZMapp, en inhibant respectivement la réplication virale et la fusion du virus avec la cellule hôte, sont à ce jour les traitements les plus prometteurs dans la lutte contre le virus Ebola. Le GS-5734, un analogue nucléotidique à une phase précoce de développement, est aussi une molécule prometteuse. Seul le vaccin rVSV-ZEBOV a obtenu des premiers résultats encourageants en termes d'innocuité et d'efficacité chez l'Homme. Les différents essais cliniques mis en place et réalisés dans ce contexte d'urgence sanitaire devraient permettre de mieux appréhender des études à venir.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Ebola virus disease;

Summary The recent outbreak of Ebola virus disease (EVD), that started in March 2014 in Guinea and ended in January 2016 in Liberia, is the largest and deadliest Ebola outbreak ever reported. In the absence of approved treatments and vaccines against Ebola, new therapeutic and preventive strategies have been evaluated during this epidemic. Late 2014, the World Health

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marie.lachatre@aphp.fr (M. Lachâtre).

Ebola virus;
Drugs;
Vaccines;
Clinical trial

Organization listed all drug/vaccine candidates that had proven efficacy in vitro or in animal models. The priority for clinical research was given: (i) to drug candidates such as antiviral agents (favipiravir and BCX4430), agents from immunotherapy such as monoclonal antibodies (ZMapp and MIL-77) and type I interferons, agents from antisense therapy such as RNA interference-based drugs (TKM-Ebola and AVI-7537) and anticoagulant drugs (rNAPc2); (ii) to vaccine candidates such as the recombinant vaccines rVSV-ZEBOV and ChAd3-ZEBOV. Favipiravir and ZMapp inhibit respectively viral replication and virus fusion with the host cell and are to-date the most promising drugs in the fight against Ebola. GS-5734 a nucleoside analog at early stages of development is also considered as a potential therapeutic candidate. Only rVSV-ZEBOV vaccine has achieved encouraging results in terms of safety and efficacy in humans. Clinical trials developed and conducted in the health emergency context should help to design future studies. © 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'épidémie récente de maladie à virus Ebola ou maladie à virus Ebola (MVE) s'est déclarée le 19 mars 2014 au Sud-Est de la Guinée pour s'éteindre le 14 janvier 2016 au Liberia [1]. Apparue pour la première fois en 1976, la MVE tient son nom de la rivière Ebola située tout près de la ville de Yambuku (République démocratique du Congo), d'où s'était déclarée la première épidémie [2]. La famille des virus Filoviridae compte trois genres : *Cuevavirus*, *Marburgvirus* et *Ebolavirus*. Cinq espèces au sein du genre *Ebolavirus* ont été identifiées : *Zaire*, *Bundibugyo*, *Soudan*, *Reston* et *Forêt de Tai*. Le virus à l'origine de la récente épidémie en Afrique de l'Ouest appartient à l'espèce *Zaire* [3]. Il s'agit d'un virus à ARN enveloppé constitué de sept protéines.

En date du 2 mars 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) rapportait un total de 28 639 cas (suspects/possibles/confirmés) et de 11 316 décès [4]. La létalité était estimée à 70 % dans les trois pays les plus touchés par l'épidémie (Guinée, Liberia, Sierra Leone) [5]. Avec plus de 881 cas (suspects/possibles/confirmés) et 513 décès, les personnels soignants ont payé un lourd tribut à l'infection par le virus Ebola [6]. Trois soignants ont été contaminés en dehors du continent africain, un en Espagne [7] et deux aux États-Unis [8]. Aucun de ces soignants n'est décédé.

Le virus Ebola est transmis par contact direct avec le sang, les tissus ou les liquides biologiques de personnes/animaux infectés, vivants ou décédés. Un patient infecté peut transmettre le virus dès lors qu'il est symptomatique (dès l'apparition de la fièvre). Il est d'autant plus contagieux qu'il est « sécrétant » (émission de vomissures ou selles diarrhéiques) [9].

Plusieurs études rapportent la persistance du virus Ebola après la guérison dans des réservoirs tels que le sperme et l'œil [10–12]. La possibilité d'une transmission à partir de patients convalescents, notamment par voie sexuelle, existe et a été notamment à l'origine de l'émergence des micro-épidémies en Guinée et au Liberia [13].

L'essentiel du traitement des patients infectés a consisté en l'administration de traitements de support (solutés de réhydratation intraveineux ou oraux, solutions électrolytiques) permettant le maintien d'un volume intravasculaire satisfaisant [14,15]. La place des transfusions de plasma de convalescents dans l'arsenal thérapeutique pour lutter contre la MVE reste incertaine [7,16]. En l'absence de traitements ou de vaccins approuvés contre le virus Ebola, de

nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives ont été envisagées [17,18]. Si aucun traitement ni vaccin n'est à l'heure actuelle recommandé, plusieurs sont néanmoins en cours d'évaluation. Nous évoquerons dans un premier temps les différents traitements à l'étude pour la prise en charge des patients infectés par le virus Ebola. Nous aborderons dans un second temps les vaccins en cours d'évaluation.

Traitements contre le virus Ebola : actualités thérapeutiques

En septembre 2014, l'OMS répertoriait l'ensemble des traitements disponibles, non homologués mais ayant démontré leur efficacité in vitro ou sur des modèles animaux, dans un document intitulé *Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola*. Les traitements étaient classés en sous-groupes :

- selon leur disponibilité ;
- selon qu'ils disposent ou non de données sur leur sécurité d'emploi ;
- sur leur efficacité in vivo contre le virus Ebola.

Des mises à jour régulières de ce document ont été éditées. La dernière est en date du mois de juillet 2015 [19].

Seuls les traitements évalués au cours d'essai clinique ou en passe de l'être (classés A ou B) feront l'objet de cet exposé : les agents antiviraux (favipiravir et BCX4430), les agents issus de l'immunothérapie tels que les anticorps monoclonaux (ZMapp et MIL-77) et l'interféron de type I, les agents issus de la thérapie antisens tels que les acides ribonucléiques (ARN) interférents (TKM-Ebola et AVI-7537) et les agents anticoagulants (rNAPc2). Nous évoquerons également brièvement le GS-5734, actuellement en phase précoce de développement. Les traitements-candidats sont présentés dans le [Tableau 1](#). La [Fig. 1](#) indique les différentes cibles des traitements-candidats contre la maladie à virus Ebola.

À propos du favipiravir (Avigan®) ou T705

Le favipiravir (Avigan®) ou T705 (Toyama Chemical/Fujifilm, Japon) est un analogue nucléotidique capable d'inhiber l'ARN polymérase [20]. Il est validé au Japon pour la prise en charge chez l'Homme de la grippe [21] et en cours de validation dans plusieurs pays (essai de phase III) dans la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3405323>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3405323>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)