

VIRUS SANS FRONTIÈRES, QUE FAIRE ?

Depuis 2008, plus d'1 homme sur 2 vit en ville alors qu'en 1900, il n'y en avait qu'1 sur 10 et en 1950, 3 sur 10. La vitesse et l'ampleur de cette expansion des zones urbaines n'ont rien à voir avec l'urbanisation occidentale post-révolution industrielle. Certaines villes sont des "méga-bidonvilles" : 80 % de la population du Nigeria, par exemple, vit dans des bidonvilles. Cette urbanisation galopante conjuguée aux changements climatiques en cours, au développement des échanges et aux effets de la pollution et de la déforestation, modifient la dynamique homme-maladie, ainsi que le montre l'émergence du virus Ebola, jusqu'alors confiné à quelques zones, et sa propagation meurtrière.

Les virus ne connaissent pas de frontières. Et, les virus Marburg, Machupo, Lassa, Crimée Congo... pourraient bien provoquer demain d'autres épidémies. Sans imaginer les pires scénarii, la Dengue pourrait s'étendre au Sud des Etats-Unis, à l'ensemble du Brésil et gagner le Sud de la France.

Contre ces virus, leur capacité à s'adapter et à franchir les frontières, que faire ?

Quatre experts apportent leur éclairage :

- **Viktor Volchkov, directeur de l'Unité Inserm "bases moléculaires des virus émergents"**. Il fera un état des lieux des virus existants et émergents et des travaux en cours pour contrer ces virus. Il expliquera aussi le pourquoi de leur virulence : pourquoi Ebola a-t-il été si meurtrier ? Comment cette virulence constitue un axe de recherche pour son unité en lien avec le laboratoire de haute sécurité P4.
- **Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS et de l'ITMO "Maladies infectieuses", coordinateur national de la « Task force Ebola »** fera le bilan de la coordination réalisée à l'échelle française et européenne pour contenir le virus, prendre en charge les malades et aider les pays touchés à faire face à l'urgence.

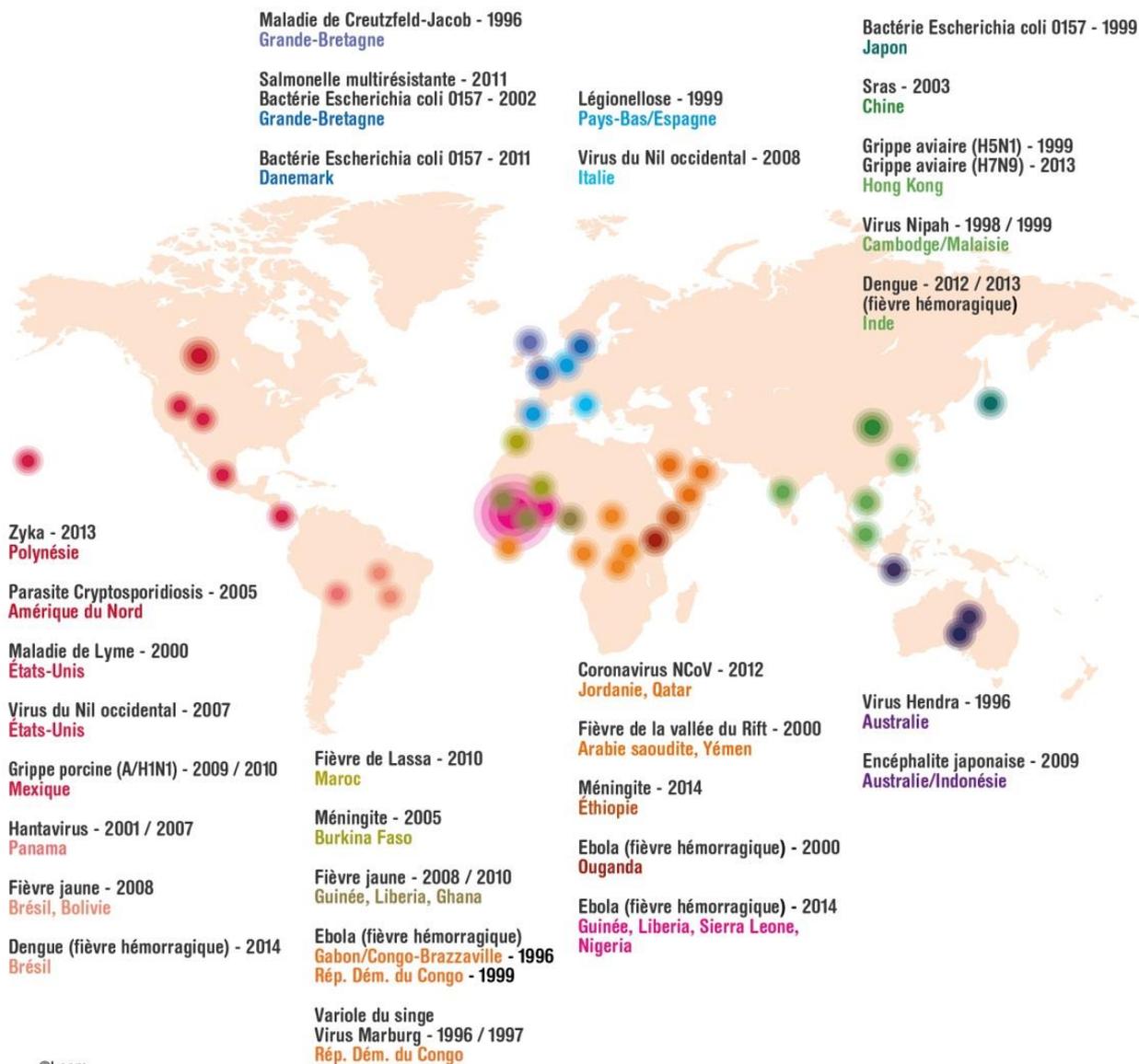
- **Gary Nabel, CSO Sanofi, en charge de la coordination de la lutte contre Ebola**, viendra donner le point de vue des industriels : Quelle part ont-ils pris dans la lutte contre Ebola ? Qu'ont-ils appris de l'épidémie Ebola ? Comment anticiper les prochaines épidémies ?
- **Magda Chlebus, directrice scientifique de l'EFPIA**, parlera de la réponse européenne à l'épidémie Ebola et aux appels à projets sur la recherche amont non-concurrentielle entre industriels soutenue par l'Initiative Médicaments Innovants (IMI).

L'épidémie Ebola, l'épidémie la plus meurtrière de ces 20 dernières années

L'épidémie Ebola s'est propagée en Afrique de l'Ouest (Sierra-Leone, Guinée et Liberia) de Janvier 2014 jusqu'à aujourd'hui. La maladie a fait 9 177 morts et touché 22 894 personnes (chiffres OMS). Tous les décès sauf 15, sont intervenus dans ces trois pays. L'épidémie a fortement ralenti mais le virus n'est pas totalement éradiqué : on constate une hausse des cas en Guinée depuis deux semaines.

D'autres épidémies virales sévissent : grippe en France en février 2015, dengue (500 000 personnes contaminées par une dengue sévère chaque année), fièvre de Lassa (une autre fièvre hémorragique qui sévit au Bénin actuellement), virus de Marburg (cas signalés en Ouganda) et un nouveau virus aux portes de l'Europe en raison du changement climatique. Cet agent infectieux appartiendrait à la famille des thogotovirus, liés à des tiques ou des moustiques dans certaines parties d'Europe, d'Asie ou d'Afrique... un cas mortel aux Etats-Unis.

ÉMERGENCE DES PRINCIPALES MALADIES INFECTIEUSES DEPUIS 1996



Le virus Ebola

Le virus **Ebola** appartient à la famille des filovirus, qui regroupe des virus à l'apparence filamenteuse caractéristique. Ce virus contre lequel il n'existe pas de traitement homologué a provoqué le décès de 40,5 % des personnes infectées en Afrique (9 604 morts sur 23 729 cas recensés au 22 février 2015).

Cinq sous-espèces de virus Ebola ont été identifiées : Zaïre, Bundibugyo, Soudan, Reston et Forêt de Taï. Les trois premières ont été associées à d'importantes flambées Afrique. Le virus à l'origine de la flambée 2014 en Afrique de l'Ouest appartient à l'espèce Zaïre.

La transmission entre humains se fait principalement par contact direct avec des fluides corporels. Particulièrement dangereux, ce virus ne doit être manipulé qu'au sein de laboratoires P4.

La **classification P4** d'un laboratoire signifie pathogène de classe 4 et le rend susceptible d'abriter des micro-organismes très pathogènes. Ces agents de classe 4 sont caractérisés par leur haute dangerosité (taux de mortalité très élevé en cas d'infection), l'absence de vaccin protecteur, l'absence de traitement médical efficace, et la transmission possible par aérosols. La protection maximale exigée pour manipuler ces germes est désignée par le sigle NSB4 (niveau de sécurité biologique 4). Il en existe un en France, à Lyon. Un autre est en construction dans la région parisienne avec la participation du Ministère de la Défense.

Les laboratoires P4

La naissance des laboratoires P4 est malheureusement due à un incident de laboratoire en 1967 en Allemagne à Marburg. Des chercheurs, qui travaillaient sur des singes verts africains, ont été contaminés par un virus qui a provoqué une fièvre hémorragique, faisant 7 morts sur une trentaine de contaminés.

Ces laboratoires de sécurité maximale sont totalement hermétiques et constitués de plusieurs parties qui fonctionnent comme des sas avec une dépression progressive à mesure que l'on avance vers la zone P4 proprement dite; les portes sont étanches; les déchets sont incinérés sur place à 128°. Les effluents liquides sont décontaminés chimiquement et stérilisés, les chercheurs travaillant dans leurs enceintes sont revêtus d'un scaphandre sous pression positive relié à l'une des prises fournissant de l'air dont le renouvellement est totalement indépendant du laboratoire et quand ils sortent du laboratoire, ils prennent une douche au phénol revêtus de leurs scaphandres; des caméras surveillent continuellement l'activité du laboratoire.

Les P4 du Canada, de la Suède, et du Royaume Uni ont été ouverts en 1968, ainsi qu'aux États-Unis. Bien que la plupart des agents pathogènes de niveau 4 proviennent des forêts tropicales de l'hémisphère Sud, la majorité des laboratoires P4 sont situés dans l'hémisphère Nord. Dans l'hémisphère Sud, un laboratoire de ce type a été construit en Australie et un au Gabon.

En cas d'épidémie, cependant, la capacité offerte par les structures existantes ne permet pas de répondre efficacement aux besoins en diagnostic et en recherche.

D'où la naissance en 2005 du projet **EHSL4** (European High Security Laboratories level-4) visant à améliorer et maintenir la coopération, la communication et l'échange d'informations entre les pays européens possédant les laboratoires de bio-sécurité de niveau 4 (BL4). Le but est de permettre une réponse rapide, efficace et coordonnée aux menaces pour la santé de la population européenne résultant d'une infection naturelle par un agent de classe 4 ou d'une dissémination volontaire.

EHSL4 est développé pour faire face à l'émergence d'agents infectieux hautement pathogènes afin de :

- favoriser et coordonner les activités de recherche fondamentale et appliquée
- développer les capacités de diagnostic,
- de mettre en place des centres de ressources biologiques, en lien avec le réseau BBMRI (Biobanking and Biomolecular Ressources infrastructures).

Le projet EHSL4 assure aussi la formation des chercheurs dans les domaines de la sécurité et de la sûreté biologiques, ainsi que la mise en place d'un organe de coordination.

La coordination de ce projet a été confiée au laboratoire P4 Inserm-Jean Mérieux de Lyon, dont les performances et les méthodes d'organisation ont été reconnues par les autorités européennes.

Liste des laboratoires p4 dans le monde

Afrique du Sud

- Johannesburg – National Institute for Communicable Diseases

Allemagne

- Berlin – Institut Robert Koch
- Hambourg – Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine
- Île Riems -Institut Friedrich Loeffler
- Marburg -Hesse Université de Marbourg, Institut de Virologie

Australie

- Geelong -Victoria Australian Animal Health Laboratory
- Brisbane - Queensland Queensland Health Forensic and Scientific Services
- Melbourne -Victoria Victoria Infectious Diseases Reference Laboratory (VIDRL)
- Sydney - New South Wales Centre for Infectious Diseases and Microbiology Laboratory Service (CIDMLS) et The Institute for Clinical Pathology and Medical Research (ICPMR)

Canada

- Winnipeg -Manitoba Laboratory Centre for Disease Control, National Microbiology Laboratory

États-Unis

- Atlanta - Georgia Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC)
- Atlanta - Georgia Center for Biotechnology and Drug Design, Georgia State University
- Fort Detrick -Maryland U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID)
- Galveston -Texas Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch
- Hamilton - Montana NIAID Rocky Mountain Laboratories
- San Antonio - Texas Southwest Foundation for Biomedical Research

France

- Gerland - Lyon P4 Jean Mérieux, INSERM

Gabon

- Franceville - Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF)

Italie

- Rome - Lazzaro Spallanzani Hospital, National Institute of Infectious Diseases

Royaume-Uni

- Londres - Angleterre Centre for Infections, Health Protection Agency
- Salisbury – Angleterre Centre for Emergency Preparedness and Response, Health Protection Agency

Russie

- Koltsovo – Novosibirsk Centre de recherches d'état de virologie et de biotechnologie
- Kirov – Kirov Institute of Microbiology, Russian Ministry of Defense
- Sergiyev Posad – Moscou Virological Center of the Institute of Microbiology, Russian Ministry of Defense

Suède

- Solna – Stockholm Swedish Institute for Communicable Disease Control

Suisse

- Genève – Hôpitaux Universitaires de Genève
- Spiez – Office fédéral de la protection de la population.

Les traitements

Pour l'instant, il n'y a pas de vaccin homologué chez l'homme pour se protéger de la maladie à virus Ebola. Il y a des traitements expérimentaux, comme le cAd3-ZEBOV et le VSV-ZEBOV.

Antiviraux et vaccins en essais cliniques contre Ebola et d'autres maladies infectieuses

(Tableau mis à jour le 4 mars 2015)

PRODUIT	TYPE	SOCIETE	PARTENAIRE	PHASE
ZMapp	Médicament	LeafBio , Mapp Biopharmaceutical	Defyrus, USAMRIID, NIAID, PHAC	Phase I (février 2015)
TKM- Ebola	Médicament	Tekmira Pharmaceuticals	MCS-BDTX, JPM-MCS	Phase I
Brincidofovir	Médicament	Chimerix	CDC, NIH	Phase II Stoppée
cAd3-ZEBOV	Vaccin	GlaxoSmithKline	NIAID	Phase III Phase II en parallèle
BCX4430	Médicament	BioCryst Pharmaceuticals	NIAID, USAMRIID	Phase I
Favipiravir	Médicament	Toyama Chemical Co. Ltd.	MediVector, USAMRIID	Phase I
AVI-7537	Médicament	Sarepta Therapeutics	MCS-BDTX, JPM-MCS	Phase I
rVSV-ZEBOV	Vaccin	NewLink Genetics /Merck	PHAC, DTRA, WRAIR	Phase III Phase II en parallèle
Alferon et Ampligen	Médicament	Hemispherx Biopharma	USAMRIID	Préclinique
TBD	Médicament	NanoViricides	N/A	Préclinique
Hyperimmune horse serum	Médicament	Fab'entech	Bpifrance	Preuve de concept
SynCon	Vaccin	Inovio Pharmaceuticals	GeneOne Life Science	Phase I
VesiculoVax	Vaccin	Profectus Biosciences	BARDA, HHS, DoD, NIAID	Préclinique
Ebola Vaccine	Vaccin	Crucell (filiale J&J)	NIAID	Phase I
+ MVA-BN Filo = Ebovac	Vaccin Vaccin	Bavarian Nordic Johnson & Johnson	NIAID NIAID	Phase I Phase I
JK- 05	Médicament	Sihuan Pharmaceutical	AMMS	
DPX-Ebola	Vaccin	Immunovaccine Inc.	NIH/NIAID	Préclinique
TBD	Vaccin	Protein Sciences Corporation	NIH	Préclinique

1. **LeafBio** est une compagnie californienne, basée à San Diego, fondée en 2003 pour développer des molécules pour prévenir et lutter contre les maladies infectieuses. Le ZMapp, est une combinaison d'anticorps identifiée en Janvier 2014 qui s'est révélée efficace sur un modèle animal (singe) dans un essai conduit par l'agence de santé publique du Canada.
2. **Tekmira Pharmaceuticals Corporation** est basée à Burnaby, en Colombie britannique et travaille à empêcher la réplication du virus Ebola (souche Zaïre) en utilisant les propriétés de l'ARN interférent. Le produit a bénéficié d'un fast-track en mars 2014 et a été autorisé en tant que médicament expérimental le 22 septembre par la FDA. Les essais bénéficient d'une aide du Ministère de la défense américain.
3. **Chimerix**, une société basée à Durham en Caroline du Nord, développe des antiviraux. Le Brincidofovir a montré des preuves de son efficacité in vitro sur un large spectre de virus incluant les cytomégalovirus (CMV), les adénovirus (AdV), les BK virus et les virus de l'herpès simplex. La phase II de l'essai a dû être stoppée en raison de la décline de l'épidémie.
4. Le 28 août 2014, **GlaxoSmithKline** a annoncé que la compagnie débutait un essai clinique de phase I, VRC 207, conduit sur 20 volontaires sains âgés de 18 à 50 ans. Le vaccin est co-développé avec le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases). Le candidat vaccin a été mis au point par Nancy Sullivan, chef de la section de recherche sur la bio défense au NIAID et par Okairos, une biotech achetée par GSK en 2013.
5. **BioCryst Pharmaceuticals** est basée dans le Research Triangle Park en Caroline du Nord. Le 18 septembre 2014, elle a annoncé que le NIAID accroissait son financement de \$2 M pour accélérer le développement de la molécule BCX4430. Ce médicament est en cours de développement contre les virus Ebola et Marburg, notamment.
6. **Toyama Chemical Co Ltd** est une unité de Fujifilm Holdings Corp. Son médicament, le favipiravir, a été développé au départ pour lutter contre la grippe aviaire.
7. **Sarepta Therapeutics Inc**, basée à Cambridge, Massachusetts, développe l'AVI-7537, une molécule qui cible l'un des virus Ebola, la souche Zaïre, qui est aussi ciblée par Tekmira. Le médicament utilise d'autres voies pour bloquer la réplication du virus.
8. **NewLink Genetics** basée à Ames dans l'Iowa, développe des vaccins et des médicaments qui stimulent le système immunitaire. La société a été autorisée le 4 septembre 2014 à débiter une phase I puis une phase III en parallèle avec la phase II.
9. **Hemispherx Biopharma, Inc.** basée à Philadelphie développe des médicaments qui visent à prévenir et à traiter les maladies infectieuses et les maladies auto-immunes.

10. **NanoViricides Inc.** située à West Haven, Connecticut, développe des médicaments antiviraux utilisant des nanotechnologies (des nanoviricides). Les produits de son pipe-line se répartissent entre la grippe (FluCide), les maladies des yeux virales (EKC-Cide-I), le Sida (HivCide-I) et la rage (RabiCide-I). Le 1^{er} octobre 2014, la société a annoncé qu'elle débutait la synthèse de candidats médicament de deuxième génération contre Ebola.
11. **Fab'entech**, fondée à Lyon en 2009, développe des molécules d'immunothérapie passive à partir d'immunoglobulines polyclonales spécifiques de maladies infectieuses émergentes. La société travaille sur Ebola, SARS, Lassa, Machupo, Junin et sur le West Nile Virus avec un projet nommé EMER-IT.
12. **Inovio Pharmaceuticals**, basée en Pennsylvanie, a annoncé en septembre 2014 que son vaccin produit en partenariat avec GeneOne life Science Inc passait en phase I.
13. **Profectus Biosciences** développe des vaccins contre les virus Ebola et Marburg. De nombreuses études sont menées par une équipe mixte issue du NIAID, CDC, de la FDA, et du Ministère de la défense. Le 22 octobre, Profectus a reçu un contrat du Ministère de la Santé américain de \$8.6 M pour accélérer les études cliniques chez l'homme. La compagnie a aussi reçu une subvention de \$8.5M sur trois ans de l'Armée pour accélérer le développement d'un vaccin contre Marburg et Ebola.
14. **Crucell**, une filiale de **Johnson & Johnson's Janssen Pharmaceuticals unit**, développe actuellement un vaccin contre les virus Ebola et Marburg en partenariat avec le NIAID. Le vaccin Ebola de Crucell est entré en phase I d'essais cliniques en 2006 sur deux groupes de 16 volontaires. En octobre 2008, Crucell a reçu une récompense des NIH/NIAID pour avancer le développement des vaccins Ebola et Marburg. avec en but final de développer un vaccin unique multivalent contre les Filovirus. Jusqu'à présent, le vaccin a protégé complètement les singes sur lesquels le vaccin a été expérimenté. En Septembre 2014, Johnson & Johnson a annoncé qu'il travaillerait avec le NIH pour faire passer en fast-track une nouvelle combinaison de vaccins, basée sur la technologie de **Bavarian Nordic** et l'AdVac technologie de **Crucell**. Un essai clinique est en cours depuis début 2015.
15. **Bavarian Nordic** est en phase d'essai préclinique sur un vaccin multivalent contre les souches Ebola Zaïre et Ebola Soudan.
16. **Sihuan Pharmaceutical**, fondée par l'Armée chinoise, est partenaire de l'Académie de recherche des sciences médicales militaires pour faire avancer le développement d'un antiviral le **JK-05**.
17. **Immunovaccine Inc.** développe un vaccin, le **DPX-Ebola** en partenariat avec le NIH/NIAID. Le NIH/NIAID donne l'antigène et Immunovaccine le développe dans sa technologie. DepoVax, le vaccin s'est avéré efficace chez les singes cynomolgus sur lesquels il a été expérimenté pendant l'été 2014.
18. **Protein Sciences Corporation**, basée à Meriden, Conn., développe un vaccin anti Ebola, avec la technologie recombinante utilisée pour produire le vaccin contre la grippe Flublok.