

## COMMUNICATION

# Évaluation des antiviraux dans la maladie à virus Ébola, Guinée, 2014-2015 : Enjeux et perspectives

MOTS-CLÉS : FIÈVRE HÉMORRAGIQUE À VIRUS ÉBOLA

## *Antiviral drug evaluation in Ebola Virus disease, Guinea, 2014-2015: Challenges and perspectives*

KEY-WORDS : HEMORRHAGIC FEVER, EBOLA

Denis MALVY \* et le Groupe d'étude JIKI†‡<sup>1</sup>

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*La recherche clinique en situation épidémique causée par un agent infectieux hautement pathogène est un enjeu complexe en contexte de ressources limitées. Elle est soumise à la capacité des équipes d'investigateurs à intégrer et adapter leur activité dans le soin à travers une interaction avec les équipes cliniques engagées sur le terrain. L'acception de la dimension culturelle de cette activité est un prérequis à la mise en place d'un programme. L'essai JIKI a été conduit en Guinée en 2014-2015, dans le but d'évaluer la place d'un antiviral, le favipiravir, chez le patient atteint de maladie à virus Ébola. Les résultats de cet essai pionnier indiquent la faisabilité de conduire un essai thérapeutique au cours d'une épidémie non contrôlée et en contexte hostile. Ils ont permis d'identifier les critères adaptés à l'évaluation des signaux d'activité d'un antiviral au cours d'une infection émergente, létale et à propension épidémique, comme les fièvres hémorragiques virales.*

## SUMMARY

*Accomplishment of therapeutic clinical trials in the midst of an uncontrolled and devastating epidemic in resource-poor communities is complex and challenging. Key issues rely to*

\* Secteur de médecine tropicale et santé internationale clinique, Service des maladies infectieuses et tropicales ; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et INSERM U 897/1219 Centre René-Labusquière Université de Bordeaux, Bordeaux, France ; e-mail : Denis.malvy@chu-bordeaux.fr

*Tirés à part* : Professeur Denis MALVY, CHU Pellegrin, Place-Amélie-Raba-Léon, 33075 Bordeaux  
*Article reçu le 12 février 2016.*

<sup>1</sup> ‡ Espoir en langue Malinké

*close collaboration between research and clinical teams involved in care in the field. Indeed, it is of prime importance to consider cultural dimensions when aiming to build trust within communities and flexibility to adapt trial procedures to field constraints. The JIKI trial, a sequential single-arm proof-of-concept trial, has been implemented in Guinea in 2014-2015 with the aim to evaluate the efficacy of the antiviral favipiravir in decreasing mortality and tolerance in patients with acute Ebola virus disease. Research was integrated into care to inform clinical management of patients. This pioneer trial illustrates challenging inputs for producing scientific and ethical gains for the benefit of vulnerable populations in the context of an international emerging or re-emerging infectious disease event.*

## **INTRODUCTION**

L'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ébola qui a sévi en Afrique de l'ouest en 2014 et 2015 a été d'une ampleur sans précédent. Elle a objectivé l'émergence du virus Ébola Zaïre à distance de son espace historique et sa circulation dans l'ensemble de la ceinture tropicale de l'Afrique [1]. La dimension de l'épidémie, qui a principalement concerné la Guinée, la Sierra Leone et le Libéria a largement dépassé l'expression de l'ensemble des épidémies précédentes, tant par sa durée que par le nombre de sujets infectés. Au moment de son contrôle, en janvier 2016, plus de 28 500 cas de maladie à virus Ébola (MVE) avaient été rapportés, avec une mortalité globale estimée aux alentours de 40 %. Son tableau clinique désastreux et le taux élevé de létalité en rapport confirment le caractère hautement pathogène de l'agent infectieux [2]. Cette épidémie a constitué un défi pour les pays concernés et pour la communauté internationale, en vue de son contrôle, mais aussi en vue de combler un recours limité à des stratégies vaccinales et thérapeutiques spécifiques.

## **LA MALADIE À VIRUS ÉBOLA**

La maladie s'exprime au terme d'une durée d'incubation pouvant s'étendre de 3 à 21 jours, généralement de 10 à 14 jours. Son expression, hyper-aiguë, d'une durée de 5 à 15 jours est structurée de manière didactique par la succession : i) d'une phase dite sèche rendant compte d'un syndrome fébrile algique sévère, volontiers éruptif et assorti d'une asthénie empêchante, et ii) d'une phase dite humide, corolaire d'une production des excréta, hautement infectieux, constitués de vomissements et diarrhée profuses [3, 4]. Une fois les symptômes apparus, la forme péjorative de la maladie évolue rapidement et à travers une réponse immunitaire inadaptée et inaboutie vers une défaillance d'organes réfractaire, parfois complétée par un syndrome hémorragique diffus. Le décès survient dans un tableau de choc septique, de collapsus cardio-circulatoire, de défaillance splanchnique et d'hyperpathie [5, 6]. Le patient survivant ou convalescent est à risque de manifestations à distance de nature réactionnelle à type d'atteinte oculaire ou articulaire. Dans une proportion moindre quoique non encore établie, des rechutes ont été documentées, causées par des virus exprimés à partir de réservoirs immunologiquement sanctuarisés,

tels le globe oculaire ou l'encéphale. La permanence de sites privilégiés chez le convalescent renvoie au portage de l'infectieux d'une durée prolongée dans le sperme ou dans le lait maternel. Ce fait est à considérer dans l'évaluation du risque de constitution de chaînes de transmission ancillaires à celle déterminées par la transmission habituelle par contact de personne infectée et excrétrice ou de corps de défunt.

## **LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ÉBOLA AU COURS DE L'ÉPIDÉMIE D'AFRIQUE DE L'OUEST**

En l'absence de traitement spécifique identifié, la stratégie thérapeutique de la maladie aiguë comporte en premier lieu, la prise en charge précoce et au mieux anticipée des complications. Elle est réalisée dans des Centres de prise en charge et Traitement des patients atteints de MVE (CTE) déployés sur le terrain épidémique. Les CTE sont en règle gérés par des organisations non gouvernementales (ONGs) dont la place est centrale dans la réponse à l'urgence et dans lesquels les patients sont référés le plus précocement possible, diagnostiqués et reçoivent une norme de soins de support (Figure 1). Le traitement standard (TS) optimal de support est le seul traitement recommandé. Il est inauguré dès le diagnostic. Il a comme pivot l'administration de sels de réhydratation par voie orale, puis une réhydratation hydro-électrolytique parentérale intensive (parfois qualifiée d'agressive). Il est complété par une antibioprofylaxie en vue de la prévention des comorbidités bactériennes secondaires par pathogènes entéro-invasifs, le traitement présomptif du paludisme, une nutrition de support par compléments adaptés à un apport calorique et protidique élevé (entre autre à base de pâte d'arachide), le traitement symptomatique antipyrétique et antiémétique et la prise en charge de la douleur et de la dépression de patient en grand détresse.

## **CONTEXTE ET FARDEAU DE L'ÉPIDÉMIE ÉBOLA D'AFRIQUE DE L'OUEST**

L'afflux des patients a été considérable, souvent marqué par des groupes de patients mobilisés ou référés à distance, avec retard et dans un stade avancé et donc précarisé de la maladie. Le taux de létalité a pu atteindre 70 % dans certains centres et les membres du personnel soignant ont payé un lourd tribut à leur engagement et ont contracté la maladie. Le contexte de l'épidémie dans sa phase active et expansive n'offrait pas a priori les critères compatibles avec la mise en place d'une activité de recherche clinique et de mise en place d'une évaluation de stratégies thérapeutiques.

Ainsi, en septembre 2014, les capacités des CTE étaient souvent dépassées, avec des équipes de soins épuisées et entièrement dévolues à la gestion palliative des soins de base. Le nombre des CTE fonctionnels était insuffisant et peu disposaient



FIG. 1. — Illustration de la prise des constantes vitales d'un patient atteint de maladie à virus Ébola dans le cadre du traitement standardisé, Centre de traitement Ébola, Nzérékoré, Guinée, 2015 (Photo Sylvain Cherkaoui/Cosmos pour ALIMA, avec accord du patient)

de la capacité d'accueillir une activité d'évaluation du soin. Du point de vue fonctionnel, la prise en charge de base ne disposait pas de la proximité des outils biologiques tels l'ionogramme sanguin ou la mesure de la fonction rénale dans l'évaluation par exemple de l'administration des solutés de réhydratation. Il n'existait pas de protocole d'étude ou d'essai anticipé pour un déploiement sur le terrain épidémique à la fois en raison du facteur limitant lié à la mobilisation de ressources humaines à partir d'équipes expérimentées, de l'absence de visibilité vis-à-vis d'options thérapeutiques crédibles en vue de leur évaluation et de fonds mobilisables. Par ailleurs, les systèmes de santé des pays affectés ne pouvaient guère compter sur une culture établie dans le domaine de la recherche. Enfin, la peur et le désespoir des populations affectées dans un contexte d'incurie trouvaient l'écho de rumeurs, réticences, résistances, voire d'une hostilité parfois violente à l'image et aux activités des CTE et des ONGs. Dans ce cadre, le terme de « recherche » se trouvait assimilable au rang de suspicion d'expérimentation illicite.

## LE MÉDICAMENT À L'ÉPREUVE DE L'ÉPIDÉMIE À VIRUS ÉBOLA

C'est dans ce contexte que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a convoqué une consultation d'experts en vue de l'identification de médicaments susceptibles

d'être candidats à l'évaluation de leur activité, efficacité et tolérance chez le patient atteint de MVE [7]. Elle répondait au besoin urgent d'identification de médicaments capables de contribuer à diminuer la mortalité au cours de la MVE, sachant qu'aucun des produits candidats n'avaient suivi le programme de développement qui précède habituellement les essais d'efficacité. Dans ce cadre, plusieurs candidats avaient été identifiés, dont : i) le ZMapp, une association de trois anticorps monoclonaux humanisés ciblés contre la glycoprotéine du virus Ébola, susceptibles entre autre d'inhiber la fusion des particules virales avec le récepteur spécifique des cellules cible et qui avait été administré à titre compassionnel chez des patients atteints de MVE ; ii) le TKM-Ébola, une association de deux ARN interférents de petite taille dont les séquences sont complémentaires de celles de la polymérase du virus Ébola Zaïre et du complexe génique VP35 du virus Ébola Zaïre ; et iii) des inhibiteurs nucléosidiques dont le favipiravir et le brincidofovir [8]. Trois critères étaient établis pour un médicament afin d'être candidat pour un essai clinique : la disponibilité de données de sécurité chez l'humain, l'objectivation d'une efficacité contre le virus Ébola *in vitro* à partir d'études pré-cliniques, et la disponibilité d'un stock suffisant du produit [7]. Le favipiravir, un analogue nucléosidique dont le métabolite actif inhibe la réplication virale probablement par inhibition de l'ARN polymérase ARN-dépendante était le seul antiviral remplissant les trois critères [9]. Le produit, initialement développé et approuvé au Japon pour le traitement des infections sévères à virus influenza disposait d'une activité documentée contre le virus Ébola chez la souris [10-12]. Sa bonne sécurité d'utilisation avait été attestée chez plus de 2 000 sujets sains participant à des essais de phase I ou chez des patients inclus dans des essais de phase II ou III concernant le traitement de la grippe par le favipiravir [13]. Le produit était disponible et avait été administré à titre compassionnel chez plusieurs professionnels de santé atteint de MVE évacués d'Afrique de l'ouest vers l'Europe.

## ENJEUX ÉTHIQUES

À la fin 2014, les conditions pour inaugurer des essais Ébola avec un essai randomisé n'étaient pas remplies et cela pour au moins deux raisons. Compte tenu du nombre élevé de patients se présentant simultanément dans les CTE et du taux très élevé de létalité, il apparaissait éthiquement inacceptable de tirer au sort des patients d'une même famille ou du même village en vue de recevoir ou non un médicament expérimental, en ayant recours à un mode de randomisation impossible à comprendre par des patients de présentation très sévère [14]. Par ailleurs, dans le contexte de rumeurs d'expérimentation illicite et de perception péjorative de l'image des CTE liées aux procédures d'isolement strict, le choix inaugural d'un design de randomisation aurait été responsable d'un retard voire d'un refus encore plus élevé du recours au soin de la part de patients [15, 16].

## **L'ESSAI JIKI**

### **Les objectifs**

Dans des conditions très inhabituelles, notre groupe a donc décidé de mettre en place un essai pilote évaluant le favipiravir chez les patients atteints de MVE en Guinée. Il s'agissait d'un essai de phase II, multicentrique et non-randomisé dans lequel les patients recevraient le favipiravir en même temps que le traitement standard de support [17].

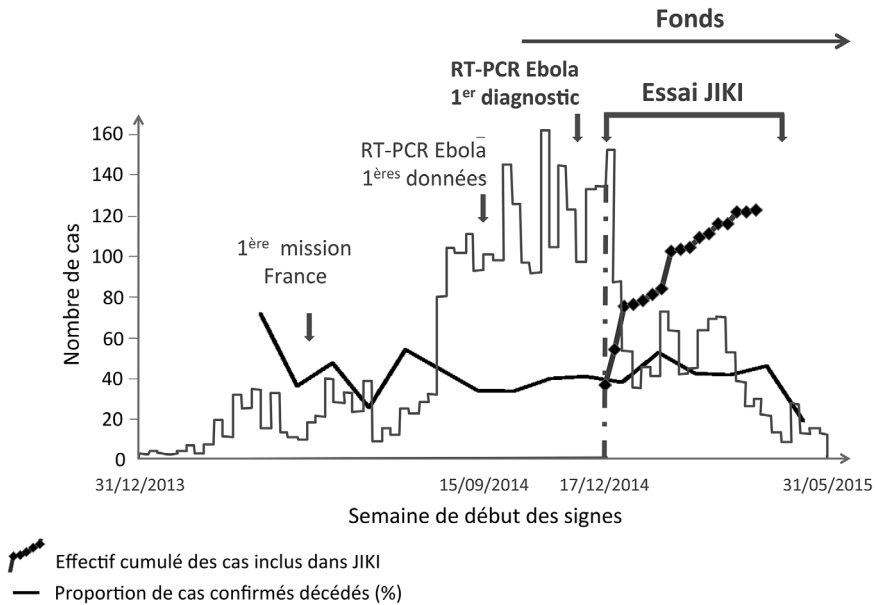
Les objectifs de cet essai étaient d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'un essai conduit en situation d'urgence dans le contexte d'une épidémie d'Ébola de grande ampleur et de produire des données concernant la tolérance et l'efficacité du favipiravir administré à hautes doses en vue de la diminution de la mortalité et de la virémie chez le patient atteint de MVE.

Cet essai appelé JIKI (« espoir » en langue Malinké) a été enregistré sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02329054) et a été approuvé par trois comités d'éthique, le Comité institutionnel de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM, France), le comité d'éthique international de Médecins Sans Frontières (MSF) et le Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé de Guinée.

### **La mise en place**

JIKI a été conduit dans quatre CTE en Guinée, trois localisés en Guinée forestière (Guéckédou, Nzérékoré, Macenta, respectivement dirigés par MSF, l'Alliance for International Medical Action — ALIMA — et la Croix Rouge Française) et le Centre localisé à Conackry-Gbessia dévolu à la prise en charge des soignants géré par le Service de Santé des Armées.

La décision de mettre en place l'essai a été prise le 7 septembre 2014. Il aura fallu seulement treize semaines pour ouvrir le premier site d'investigation et de commencer le recrutement. Cette période a été consacrée à la constitution du consortium transdisciplinaire de l'essai, la rédaction du protocole, la recherche des fonds, la négociation avec le laboratoire dépositaire du favipiravir, l'identification des sites de l'essai, les démarches auprès des trois comités d'éthique, l'organisation de l'acheminement du produit et la préparation de l'essai sur le terrain [17]. Elle a fait intervenir plusieurs acteurs en sciences humaines et sociales. La première action était une phase intensive de communication avec la communauté, à la fois en dehors (chefs communautaires) et à l'intérieur des CTE. À l'extérieur, un comité de suivi communautaire de l'essai, incluant les représentants politiques et communautaires locaux a été établi. À l'intérieur des centres, plus de 320 membres des équipes médicales, para-médicales et non-médicales et ont participé à un total de dix-neuf réunions de préparation. Le recrutement a commencé le 17 décembre 2014, à un moment où l'épidémie commençait à décroître dans le foyer initial de Guinée forestière (Figure 2).



Source: Ebola en Guinée, Sitrep (5 mai 2015). Ministère de la Santé Guinéen et OMS

FIG. 2. — Distribution des cas notifiés par semaine, et rythme des inclusions dans l'essai JIKI — épidémie d'Ébola, Guinée, 2014-2015

### Principes initiaux

À la mi-décembre 2014, avant l'inclusion du premier patient, nous avons partagé la base de données concernant les patients pris en charge dans les CTE dirigés par MSF en Guinée forestière depuis le début de l'épidémie, dans laquelle figuraient plusieurs variables d'importance : âge, sexe, date de début des signes et symptômes, issue clinique. Cette période comprenait pour 540 patients la disponibilité à compter du 15 septembre 2014 d'information sur la charge virale du virus Ébola exprimée en termes de Cycle threshold ( $C_t$ ) de test RT-PCR pour le virus Ébola (RealStar® Filovirus Screen RT-PCR kit 1.0, Altona Diagnostics). Le  $C_t$  est la valeur de cycle correspondant au signal détecté et est donc inversement proportionnel à la charge virale. Ce test a été réalisé sur le terrain dans les laboratoires adjacents aux CTE (Figure 2). L'analyse des données de mortalité conduite en janvier 2015 a établi une association indépendante et robuste de la mortalité avec la charge virale pour le seuil discriminant à la valeur de  $C_t = 20$ , ainsi qu'avec l'âge (avec les seuils de 6 et 30 ans). Cette population des patients hospitalisés dans les mêmes sites et au cours des trois mois précédant l'essai, et bénéficiant des procédures de soin identiques a constitué le groupe comparateur dit historique. Enfin, l'inauguration de l'essai a été accompagnée de la disponibilité sur le terrain de tests biochimiques de base, avec des paramètres comptant l'ionogramme et la fonction rénale.

## Méthode et intervention

Les critères d'inclusion étaient l'âge supérieur ou égal à un an, un poids corporel supérieur à 10 kg, le test RT-PCR pour le virus Ébola positif, et l'obtention d'un consentement éclairé. Les critères d'exclusion étaient la grossesse et la perte de la voie orale.

Les participants commençaient le traitement dès l'obtention du consentement éclairé (Jour-0), dans une émulation entre soignants, biologistes et investigateurs privilégiant la précocité de l'orientation clinique et la rapidité du diagnostic. Le favipiravir (Toyama-Chemical, comprimé à 200 mg qui peut être écrasé ou mélangé à un liquide) était administré pendant dix jours (Figure 3). Dans la mesure où des concentrations de favipiravir plus élevées étaient nécessaires pour inhiber la réplication du virus Ébola que pour H1N1, la dose pour Ébola devait être plus élevée que celle utilisée pour les infections à virus influenza. Nous avons utilisé des données *in vivo* et *in vitro* sur le favipiravir afin d'identifier la concentration plasmatique cible. Une modélisation a été appliquée dans le but de déterminer la posologie attendue pour atteindre cette cible [18]. La dose adulte était de 6 000 mg à Jour-0 (H0 : 2 400 mg ; H8 : 2 400 mg ; H16 : 1 200 mg) et 2 400mg (1 200 mg deux fois par jour) de Jour-1 à Jour-9. Pour les enfants, la dose était adaptée en fonction du poids corporel [19]. Le critère de jugement principal était la mortalité à Jour-14. La mortalité était comparée aux taux observés au cours des trois mois précédent l'essai, en général, et en fonction de l'âge et de la charge virale de base, déterminée par la valeur de *Ct*. Des échantillons de plasma congelés étaient acheminés vers un laboratoire de référence BSL4 pour la mesure de la charge virale ARN à partir d'une technique de référence quantitative (exprimée en copies de génome/mL).

## Données principales

L'ensemble des résultats de l'essai JIKI ont été détaillés par Sissoko et *coll.* [17]. Entre le 17 décembre 2014 et le 8 Avril 2015, 126 patients ont été inclus et 111 analysés (99 adultes et adolescents âgés de plus de treize ans ; 12 jeunes enfants de moins de 6 ans (Figure 2). Les valeurs de *Ct* de base étaient fortement corrélées à celles de la charge virale ARN (*Ct* = 20 correspondait à 7,7 log<sub>10</sub> copies de génome/mL) [17]. Brièvement et s'agissant du synopsis des principaux résultats, chez les patients avec un *Ct* de base < 20, 44 % présentaient une créatininémie ≥ 300 μmol/L, 67 % une valeur sérique d'ASAT ≥ 1 000 IU/l et 30 % une valeur de CPK ≥ 4 000 UI/l. Chez les patients avec un *Ct* ≥ 20, les valeurs respectives étaient de 14 %, 26 % et 12 %. La mortalité était plus basse que les taux immédiatement antérieurs à l'essai chez les adultes et les enfants de plus de treize ans avec un *Ct* ≥ 20 (20 % vs. 30 %) et quelque peu plus élevée chez ceux ayant un *Ct* < 20 (91 % vs. 85 %) et chez les enfants de moins de 6 ans (75 % vs. 70 %). Ces différences n'atteignaient pas le niveau de significativité statistique. Chez les patients qui ont survécu, la charge virale ARN diminuait rapidement (Figure 4). Le favipiravir était bien toléré.



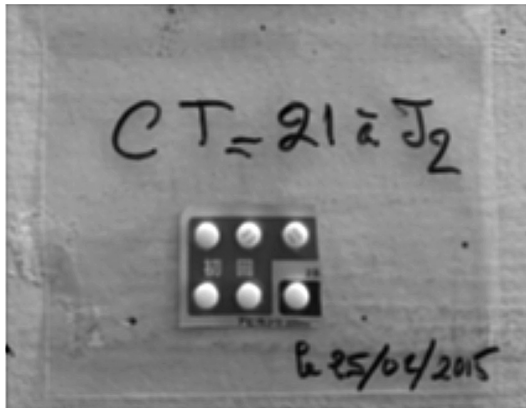


FIG. 3. — Blister anonymisé de prise de Favipiravir (information supplémentaire sur la valeur de  $C_t$  du patient pris en charge à la date indiquée), essai JIKI, épidémie d'Ébola, Guinée, 2014-2015 (Photo Jean-Michel Dindart)

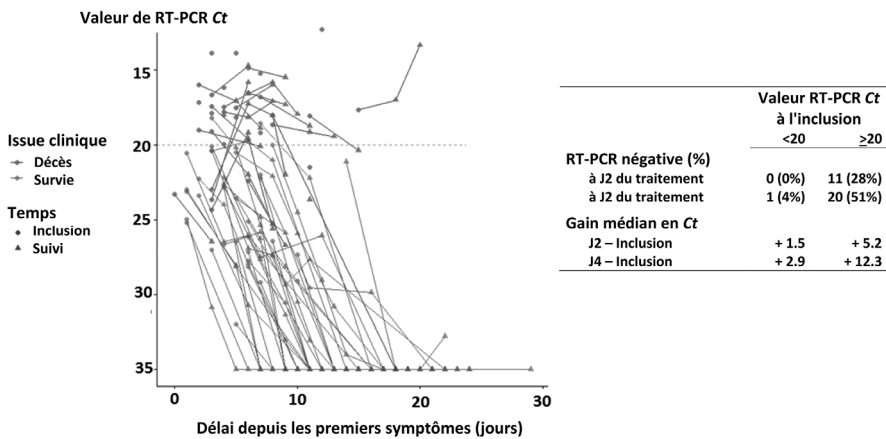


FIG. 4. — Cinétique de charge virale exprimé en valeur de  $C_t$  (valeur seuil de positivité par RT-PCR) pour le virus Ébola, essai JIKI, Résultats intermédiaires (69 premiers patients adultes — 17/12/2014-20/01/2015), adapté d'après [20].

### Les leçons clé

L'essai pionnier JIKI a été mis en place en trois mois dans des sites de traitement éloignés et dans un environnement de tensions communautaires. Le premier fait issu de cette expérience est que les essais cliniques en rapport avec une urgence sanitaire sont concevables et réalisables dans le contexte d'une épidémie extensive causée par un agent hautement pathogène. Cette réussite est en large partie le résultat d'une collaboration entre investigateurs, autorités de santé, ONGs,

dirigeants communautaires et patients. JIKI est le premier essai à avoir évalué un traitement spécifique dans la MVE et est l'essai de la plus grande taille réalisé dans le domaine. Malgré le remarquable délai raccourci dévolu à sa mise en place, JIKI a été inauguré au début de déclin de l'épidémie en Guinée forestière (Figure 2). Cette réactivité pourtant partiellement efficace souligne la nécessité d'anticipation concertée en amont des épidémies de maladies émergentes dans la conception de protocoles de recherche clinique, d'un partenariat Nord-Sud renforcé et de mises à disposition de ressources financières et humaines [20]. Indépendamment du facteur limitant lié au recrutement des cas, il en va de la contribution attendue de la recherche clinique aux mesures de contrôle de l'épidémie en coordination avec les autres interventions. Les données de l'essai autorisent des conclusions nuancées [17].

Nous ne pouvons pas conclure sur l'efficacité de la monothérapie par l'antiviral, et nos données sur la tolérance, même si elles ne sont pas aussi solides que si nous avions eu recours à la randomisation, encouragent l'évaluation de doses plus élevées.

L'essai JIKI a généré des données sur la MVE qui permettent d'orienter le design des futures études en vue de réponses définitives et de recommandations. Nos données ont attesté la fréquence des anomalies aiguës de la fonction rénale, leur association avec une charge virale très élevée et une lyse tissulaire diffuse déclinant le choc septique viral, et leur relation avec l'installation des défaillances multi-viscérales. Elles ont attesté la valeur pronostique robuste des valeurs basses de *Ct*. Ces informations étaient déjà clairement établies au terme de l'inclusion des 60 premiers patients et ont motivé la présentation devant la communauté scientifique et les autorités sanitaires nationales des résultats intermédiaires de l'essai [20]. Les résultats de JIKI suggèrent que les essais cliniques dans la MVE doivent systématiquement stratifier les analyses en fonction de la valeur de base du *Ct*, en tant que marqueur de substitution de la charge virale. Ils suggèrent que le favipiravir du moins dans le cadre d'une monothérapie conserve une niche d'investigation dans la maladie aiguë chez les sujets ayant une virémie de niveau modérément élevé à élevé et avant l'installation de défaillance viscérale [17].

## **PERSPECTIVES**

L'essai JIKI a intégré la recherche clinique au sein de la démarche de soin sur le terrain épidémique. Cette exigence doit guider le développement d'approches méthodologiques innovantes, dotées de flexibilité et d'adaptation en fonction de nombreux critères contextuels. Ces approches devront assumer la nécessité du recrutement d'effectifs de taille considérable, y compris dans les designs avec randomisation, dans la recherche du meilleur niveau de preuve de l'efficacité de stratégies spécifiques évaluables dans la MVE.

Enfin, l'intégration de la recherche dans la démarche de soin, l'expérience de la conduite d'un premier essai et la capacité de flexibilité ont encouragé notre équipe à

évoluer vers une activité de recherche clinique ambulatoire. Ainsi en avril 2015, l'équipe de l'essai JIKI s'est déplacée des sites de Guinée forestière où l'épidémie était contrôlée vers la Guinée côtière où l'épidémie avait émergé. Une seconde phase du programme d'évaluation thérapeutique a consisté à être opérateur sur mandat des autorités nationales du continuum de l'évaluation du favipiravir. Cette dispensation a été réalisée dans le cadre d'une prescription encadrée et d'un registre d'approbation accélérée et temporaire d'utilisation, propice à une image attractive des CTE dispensateurs. Elle a permis de structurer deux CTE en vue des pré-requis leur permettant de devenir site investigateur, et d'y implanter en juin 2015 l'essai JIKI-Mapp. Ce deuxième essai a été développé en Guinée côtière en partenariat entre l'INSERM et le National Institute of Health (NIH) américain et était constitutif de l'essai multi-pays intitulé Medical Counter Measures (MCM) essai Ebola. Il a visé l'évaluation de l'activité du ZMapp par un essai comparatif randomisé [7].

## CONCLUSION

Au terme de deux ans d'épidémie de MVE en Afrique de l'ouest, aucun traitement n'a pu établir la preuve univoque de son efficacité. Le développement a été interrompu ou suspendu pour plusieurs des produits initialement listés par les autorités internationales et des incertitudes demeurent sur les possibilités de mise à disposition pour d'autres. L'expérience de la recherche clinique en situation épidémique a néanmoins généré un nouveau paradigme à porter aux mesures d'anticipation et de prise en charge des populations exposées au risque d'épidémie par agents hautement pathogènes émergents ou ré-rémergents comme le virus Ébola : l'anticipation dans la production de procédures résilientes de recherche, leur mise à disposition diligente, leur adaptation aux contextes locaux et leur intégration précoce à une démarche de soins optimisés, en vue d'une contribution intégrée à la réponse coordonnées à l'épidémie.

## RÉFÉRENCES

- [1] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, *et al.* Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea-preliminary report. *N Engl J Med.* 2014;371:1418-25.
- [2] World Health Organization. Ebola virus disease (EVD) in West Africa: an extraordinary epidemic. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:89-96.
- [3] Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet.* 2011;377:849-62.
- [4] Palich R, Gala JL, Petitjean F, Sheferd S, Peyrouset, Abdoul B, *et al.* A — year old child with severe Ebola virus disease: laboratory-guided clinical care in an Ebola treatment center in Guinea. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 [sous presse].
- [5] West TE, von Saint André-von Arnim A. Clinical presentation and management of severe Ebola virus disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1341-50.
- [6] Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, Gbokie M, Gire SK, Colubri A, *et al.* Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med.* 2014;371:2092-100.

- [7] World Health Organization. Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola ; [consulté le 15 septembre 2015]. Disponible sur : [http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/cat\\_prioritization\\_drugs\\_testing/en/](http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/cat_prioritization_drugs_testing/en/)
- [8] Yazdanpanah Y, Arribas JR, Malvy D. Treatment of Ebola virus disease. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):115-7.
- [9] Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smeed DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100:446-54.
- [10] Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.* 2014;104:153-5.
- [11] 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.* 2014;105:17-21.
- [12] Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen T, de Lamballerie X, Mentré F, *et al.* Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral Res.* 2015;123:70-77.
- [13] MDVI. Phase 3 efficacy and safety study of favipiravir for treatment of uncomplicated influenza in Adults. *ClinicalTrials.gov.* 2013 Dec 8 [consulté le 15 septembre 2015]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008344>.
- [14] Yazdanpanah Y, Horby P, van Griensven J, Mentre F, Nguyen VK, Malvy JM, Dunning J, Sissoko D, Delfraissy JF, Levy Y. Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in west Africa. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1258.
- [15] London AJ. Research in a Public Health Crisis: The Integrative approach to managing the moral tensions. In: B. Jennings, *et al.* (Eds.). *Emergency Ethics: Public health preparedness and response.* New York, NY: Oxford University Press ; 2015.
- [16] Adebamowo C, Bah-Sow O, Binka F, Bruzzone R, Caplan A, Delfraissy J-F, *et al.* Randomised controlled trials for Ebola: practical and ethical issues. *Lancet.* 2014;384:1423-4.
- [17] Sissoko D, Laouénan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, *et al.* Experimental treatment of favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically-controlled, single arm proof-of concept trail in Guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967.
- [18] Mentre F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keita S, de Lamballerie X, *et al.* Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis.* 2014;15:150-1.
- [19] Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, *et al.* Favipiravir for children with Ebola. *Lancet.* 2015;385:603-4.
- [20] Horby PW, Endzt H, Muyembe-Tamfum JJ, van Griensven J, Gevoos S, Goossens H, *et al.* Ebola: Europe-Africa research collaborations. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1258-9.
- [21] Sissoko S, Folkesson E, Abdoul M, Beavogui A, Gunther S, Shepherd S, *et al.* Favipiravir in patients with Ebola virus disease: early results of the JIKI trial in Guinea. Abstract 103-ALB. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; 23-26 Feb 2015;Seattle, Washington, US. Disponible sur : <http://www.croiconference.org/sessions/favipiravir-patients-ebola-virus-disease-early-results-jiki-trial-guinea>.

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été conduit sous les auspices de l'Unité Recherche de l'Ebola Task Force interministérielle Française, de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) et du CHU de Bordeaux. Il a été financé par des fonds de l'Agence Nationale Française

de Recherche contre le Sida et des hépatites virales (ANRS, Paris, France), de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM, Paris, France) et de la Commission Européenne (EU Horizon 2020 programme, project REACTION, grant N° 666092).

Ce travail a été conduit par l'équipe JIKI qui est l'expression d'un consortium inter-institutionnel et d'un partenariat entre équipes Européennes, Africaines et Guinéennes : Cellule de coordination Ebola, Conakry, Guinée ; INSERM UMR 897/1219, Université de Bordeaux, France ; INSERM IAME, UMR 1137, Université Paris VII, France ; CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ; Programme PACCI, Abidjan, Côte d'Ivoire ; Centre de recherche en santé rurale, Maferyniah, Guinée ; Université Aix Marseille, IRD, Marseille, France ; Ecole Normale Supérieure, Lyon, France ; Université de Montréal, Montréal, Canada ; Médecins-Sans-Frontières Belgique, Bruxelles, Belgique ; ALIMA, Dakar, Sénégal, Croix Rouge Française, Paris, France ; Service de santé des armées, Paris, France ; Institut Pasteur, CIRI, Lyon, France ; Laboratoire P4 Inserm Jean-Mérieux, Lyon, France, EMLab, Hambourg, Allemagne ; B-LIFE/B-FAST, Bruxelles, Belgique ; Solthis, Paris, France ; de l'ensemble des personnels des Centres de traitement Ebola de Guéckédou, Nzérékoré, Macenta, Conakry-Gbessia, Coyah et Forécariah, Guinée ; et des patients ayant participé à l'essai JIKI, à la cohorte thérapeutique post-JIKI et à l'essai JIKI-Mapp, de leurs familles et leur entourage.

L'auteur remercie le Laboratoire Toyama, pour l'approvisionnement en favipiravir.

