

Ebola: la saga du « Mab 114 », traitement « made in Congo »

Entre l'Afrique et les Etats-Unis, la mise au point de cette molécule a pris plus de vingt ans. Depuis le mois d'août, elle a été administrée à 42 patients dans le Nord-Kivu

C'est l'histoire d'un médicament « made in Congo » qui pourrait être le premier traitement contre la maladie d'Ebola. Depuis le mois d'août, le Mab 114 a déjà été administré à 42 patients dans le Nord-Kivu, en République démocratique du Congo (RDC). Il fait partie de la poignée de molécules expérimentales utilisées pour tenter d'enrayer l'épidémie qui a déjà fait 186 morts (pour 298 cas) dans cette région dévastée par les conflits.

L'histoire du Mab 114 a débuté en 1995, à Kikwit, à 500 kilomètres à l'est de la capitale, Kinshasa. Pour la première fois depuis l'apparition d'Ebola dans le pays, en 1976, le virus se propage dans une ville. La mortalité est élevée, près de 80 %, et les équipes médicales démunies pour soigner les quelque 300 patients infectés. A cette époque, Ebola suscite peu d'intérêt parmi les chercheurs : les épidémies sont rares et cantonnées à des régions très reculées. Les médecins tentent alors une expérience de la dernière chance : transfuser les malades avec le sang des survivants. « Sur les huit personnes ainsi traitées, sept ont survécu », témoigne le professeur Jean-Jacques Muyembe, directeur de l'Institut national de recherche biomédicale (INRB).

SCEPTICISME

Une fois l'épidémie terminée, intrigué par ce résultat inespéré, il propose à un survivant de 28 ans, Cyprien (dont le nom de famille n'a pas été révélé), de l'accompagner à Kinshasa. Seul rescapé avec sa sœur d'une famille de quinze, le jeune homme avait passé après sa guérison plusieurs mois au chevet d'autres patients et avait donné son sang dans le cadre des transfusions expérimentales. « Notre idée était de renouveler l'expérience. Mais nous n'avons finalement pas pu le faire lors des épidémies suivantes », dit le professeur Muyembe. « A chaque fois, les équipes médicales internationales présentes pour nous aider à lutter contre la maladie nous disaient "si vous faites cela, on part" », souligne le scientifique.

Leur scepticisme n'a rien d'étonnant : l'essai empirique conduit à Kikwit n'a rien démontré, et les recherches conduites sur le sujet par le NIH, l'agence qui chapeaute toute la recherche biomédicale américaine, n'ont pas permis

d'éclaircir les mécanismes immunitaires en jeu. « Nous supposons que les anticorps présents dans le plasma avaient protégé les malades », explique le professeur Muyembe. Mais cela était difficile à prouver.

En 2006, près de dix ans après l'épidémie de Kikwit, il parvient à attirer l'attention d'un chercheur américain de passage à Kinshasa pour une conférence. « Je lui ai raconté toute l'histoire, il était très enthousiaste », se souvient-il. Le scientifique en question, Barney Graham, travaille pour le NIH. Proche collaborateur du docteur Nancy Sullivan, l'une des toutes premières scientifiques à avoir fait des recherches sur les vaccins contre Ebola, il la convainc d'explorer la piste ouverte par M. Muyembe. Cyprien accepte de s'envoler aux Etats-Unis avec sa sœur afin d'y subir des tests plus approfondis. Et après des mois de négociations pour obtenir les visas adéquats, voilà les deux Congolais dans l'avion, direction Bethesda, dans le Maryland, où se trouve le gigantesque complexe scientifique du NIH.

Là leurs anticorps sont étudiés grâce à une toute nouvelle technologie mise au point par des suisses. Seuls ceux de Cyprien s'avèrent positifs pour le virus Ebola. « Nous avons identifié entre trente et cinquante candidats, qu'il a fallu ensuite évaluer », explique Nancy Sullivan. Cette tâche est notamment confiée à un scientifique congolais de l'INRB, Sabue Mulangu, invité à travailler au NIH. In fine deux anticorps prometteurs sont isolés et clonés : le Mab 100 et le Mab 114. L'aventure s'arrête là pour Cyprien et sa sœur. « Ils ont pris le large et vivent désormais au Canada. (...) Cyprien avait planifié son départ avec le seul membre de sa famille qui lui restait encore », sourit M. Muyembe.

Plusieurs années s'écoulaient encore avant le lancement de tests chez l'animal. « La priorité a longtemps été le développement d'un vaccin

contre Ebola. (...) Pendant l'épidémie de 2014, les recherches sur le Mab 114 ont donc été mises entre parenthèses et tous nos efforts ont été dirigés vers cet objectif », explique M^{me} Sullivan.

Les premières expériences chez le singe ont finalement lieu dans le laboratoire ultrasécurisé de l'armée américaine, situé à Fort Detrick, à moins d'une heure de route de Bethesda. Dans ce laboratoire P4 (abritant des agents pathogènes de classe 4, très dange-

reux), quatre macaques sont infectés avec la souche d'Ebola isolée pendant l'épidémie de 1995 à Kikwit. Vingt-quatre heures plus tard, le cocktail d'anticorps est administré à trois d'entre eux, le quatrième singe faisant office de « contrôle ». Au bout de quelques jours, ce dernier succombe à la maladie, tandis que les animaux immunisés ne développent aucun symptôme. Encouragés par ce succès, les chercheurs reproduisent l'expérience avec le seul Mab 114, qu'ils pensent être le plus puissant des deux. Là encore, seul le singe « contrôle » tombe malade et meurt. « Nous étions optimistes, mais ces résultats nous ont surpris », reconnaît M^{me} Sullivan.

L'étude est publiée dans la prestigieuse revue *Science* en février 2016 et un brevet est déposé le 29 mai 2016. A ce moment-là, l'épidémie d'Ebola qui a fait 11300 morts en Afrique de l'Ouest depuis 2013 s'achève, et il est trop tard pour démarrer des tests sur le terrain. L'histoire du Mab 114 continue donc de s'écrire aux Etats-Unis. Au printemps 2018, la première étude clinique chez l'homme est lancée avec l'objectif de valider l'innocuité du Mab 114 à différentes doses chez des personnes en bonne santé (un essai de phase I dans le jargon). Dix-huit participants sont enrôlés par le centre d'essai du NIH, au moment même où deux nouvelles épidémies se déclarent en RDC : la première en mai à Bikoro, dans la province de l'Equateur, la seconde à Beni, dans le Nord-Kivu.

Les autorités congolaises sont dans les starting-blocks : dès le 26 mai, trente-cinq doses de Mab 114 sont envoyées en RDC à la demande du ministre de la santé. Mais, sur le terrain, les médecins refusent d'employer la molécule tant que son innocuité n'a pas été démontrée. C'est finalement une équipe de l'INRB qui administrera les premières doses en août, sur la base des premiers résultats de l'essai clinique transmis en temps réel par le NIH (les données ont finalement été publiées le 10 octobre). « Quand nous sommes arrivés à l'hôpital de

Beni, une quinzaine de malades étaient là, et nous avons d'abord décidé d'en traiter deux », dit le professeur Muyembe. « Deux jours plus tard, nous avons constaté qu'ils avaient bien supporté le Mab 114 et nous avons commencé à l'administrer à d'autres patients », ajoute le scientifique sans préciser selon quels critères les malades ont été sélectionnés.

Depuis, d'autres molécules expérimentales, – dont le ZMapp (MappBio), le Remdesivir (Gilead) et le REGN3470-3471-3479 (Regeneron) – ont aussi été déployées. Contrairement à ces médicaments, « le Mab 114 s'administre en une seule fois, en trente à soixante minutes, et reste stable à température ambiante. Ce sont des données importantes pour les médecins dans les centres de traitements », souligne M^{me} Sullivan. Les informations recueillies au fil de l'eau par les médecins ne permettent cependant pas de tirer de conclusions. « Elles peuvent fournir des données potentiellement rassurantes mais (...) ne permettent pas d'évaluer correctement l'efficacité d'un médicament expérimental comme le Mab 114 », indique le docteur Julie Ledgerwood, qui supervise les essais cliniques pour le Mab 114 au NIH.

CELLULES DE HAMSTER

La prochaine étape aura pour objectif de comparer les différentes molécules expérimentales entre elles, dans le cadre d'un essai dit « randomisé » qui devrait démarrer en janvier 2019. « Ce sera compliqué, car le nombre de patients ne sera pas forcément suffisant et ils sont répartis dans plusieurs centres de traite-

ment. Le type de prise en charge n'étant pas le même partout, cela rend difficile les comparaisons », souligne Axelle Ronsse, coordinatrice d'urgence à Médecins sans frontières. « L'état de santé initial des malades joue : certains arrivent à l'hôpital avec une charge virale très élevée et vont mourir quel que soit le traitement, d'autres ont une charge virale faible et ont d'emblée bien plus de chances de survivre », ajoute la médecin, en mission en RDC.

Les anticorps sont fabriqués par des cellules de hamster génétiquement modifiées et cultivées pendant des semaines dans de grandes cuves. Environ 200 traitements ont déjà été produits, 400 autres sont en cours de fabrication, et 600 autres sont programmés. La production des premières doses de Mab 114 a été confiée à MedImmune, une filiale du laboratoire pharmaceutique britannique AstraZeneca spécialisée dans les biotechnologies. D'autres lots sortiront d'une usine du département de la défense située en Floride. « Dans le pire des scénarios, si les stocks s'épuisent, cette redondance entre plusieurs sites de fabrication permettra au gouvernement américain d'intervenir plus rapidement en cas d'urgence de santé publique », explique M^{me} Sullivan. De-

puis l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, l'armée américaine a ainsi investi 170 millions de dollars (149 millions d'euros) dans l'achat de plusieurs médicaments expérimentaux. ■

CHLOÉ HECKETSWEILER

**LA PROCHAINE ÉTAPE
AURA POUR OBJECTIF
DE COMPARER
LES DIFFÉRENTES
MOLÉCULES
EXPÉRIMENTALES
ENTRE ELLES, DANS
LE CADRE D'UN ESSAI
DIT « RANDOMISÉ »
QUI DEVRAIT
DÉMARRER EN
JANVIER 2019**