

Aperçu des vaccins Ebola en phase clinique et préclinique de développement

Overview of the Ebola vaccines in pre-clinical and clinical development

P. Buchy

Reçu le 22 avril 2016 ; accepté le 26 août 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

Résumé L'épidémie d'Ebola qui a sévit en Afrique de l'Ouest entre 2013 et 2016 a considérablement accéléré la recherche et le développement de vaccins Ebola. Plusieurs dizaines d'essais cliniques ont été conduits récemment et ont permis d'évaluer un certain nombre de nouveaux candidats vaccins. D'autres vaccins ne sont encore qu'à des phases précoces de développement (tableau 1). Cet article propose de donner un aperçu des avancées dans ce domaine.

Mots clés Ebola · Vaccins · Vaccins viraux non réplicatifs · vaccins viraux réplicatifs · Revue

Abstract The Ebola epidemic that occurred in West Africa between 2013-2016 significantly accelerated the research and development of Ebola vaccines. Few dozens of clinical trials have been recently conducted leading to opportunities to test several new vaccine candidates. Other vaccines are still in early development phases (table 1). This paper provides an overview of the new developments in that area.

Keywords Ebola · Vaccine · Non-replicative viral vaccines · Replicative viral vaccines · Review

Introduction

La maladie à virus Ebola appartient au groupe des fièvres hémorragiques. Il existe 5 espèces dans le genre *Ebolavirus* (famille des *Filoviridae*) : virus Zaïre (EBOV), Bundibugyo (BDBV), Soudan (SUDV), Reston (RESTV) et Forêt de Taï (TAFV). L'épidémie qui a débuté en Afrique de l'Ouest au mois de décembre 2013, mais dont les premiers cas n'ont été officiellement déclarés qu'en mars 2014, est attribuée au

virus Zaïre. Le virus Zaïre a été pour la première fois décrit en 1976 lors d'épidémies au Soudan ainsi qu'en République démocratique du Congo alors appelée Zaïre [22]. En date du 13 avril 2016, l'épidémie africaine de 2013-2016 totalisait 28 816 cas suspects, 15 227 cas confirmés par le laboratoire, et 11 310 décès. Les foyers épidémiques étaient centrés essentiellement en Guinée, en Sierra Leone et au Liberia avec quelques cas importés au Nigéria, au Sénégal, aux États-Unis et dans plusieurs pays d'Europe [5]. Le taux moyen de létalité, variant entre 25 % et 90 % lors de flambées antérieures [22], était proche de 50 % au cours de cette épidémie. La létalité dépend principalement de l'espèce de virus Ebola impliquée et de la qualité des soins dispensés dans le pays au moment de l'épidémie [2]. Face à la menace que représentait l'épidémie africaine, la directrice générale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait le 8 août 2014 une situation d'urgence de santé publique de portée internationale [10].

Des chiroptères, et en particulier certaines chauves-souris frugivores de la famille des *Pteropodidae*, ainsi que peut-être certains primates, semblent constituer le réservoir naturel du virus. La contamination de l'animal à l'homme survient lors des activités de chasse, lors de la préparation ou de la consommation de viande de ces espèces-réservoirs ou de nourriture souillée par les déjections de chauve-souris infectées. La contamination interhumaine fait suite à des contacts physiques rapprochés ou à des contacts avec des fluides biologiques contaminés (sueur, sang, fèces, vomis, salive, urine, lait maternel, sécrétion génitales). La transmission aérienne est possible chez les primates, mais n'a pas été démontrée chez l'homme [16]. Après une incubation d'environ 5 à 9 jours, mais pouvant varier entre 1 et 21 jours, la maladie débute par des symptômes non spécifiques associant fièvre, céphalées, et myalgies, suivis de troubles digestifs. Durant la seconde semaine, la maladie peut soit régresser spontanément, soit évoluer vers une troisième phase durant laquelle l'état du patient se détériore considérablement alors que surviennent des troubles neurologiques et des hémorragies [2].

P. Buchy (✉)
GSK Vaccines R&D, 150 Beach Road, unit 22-00,
189720 Singapore, Singapore
e-mail : philippe.x.buchy@gsk.com ;
buchyphilippe@hotmail.com

Tableau 1 Principaux vaccins Ebola en phase de développement clinique ou préclinique / <i>Main Ebola vaccines under clinical development phase.</i>			
Nom du vaccin	Composition	Stade de développement	Références bibliographiques
<i>Vaccins recombinants à vecteurs viraux répliatifs</i>			
rVSV-ZEBOV	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : VSV	Phase III	10, 12, 16
Vesiculovax	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : VSV	Phase I	16, 19
HPIV3-EBOVZ GP	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : HPIV-3	Phase I	4, 16, 17
RABV	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : RABV	Préclinique	3
CMV	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : CMV	Préclinique	29
<i>Vaccins recombinants à vecteurs viraux non répliatifs</i>			
ChAd3-EBOZ (amorçage) + MVA-EbolaZ (rappel)	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : ChAd3	Phase III	7, 16, 25, 28
Ad26.ZEBOV (amorçage) + MVA-BN-Filo (rappel)	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : Ad26	Phase III	16, 18
Ad5-EBOV	Antigène : gp _{1,2} EBOV + SUDV + MARV & nucléoprotéine TAFV ; vecteur : MVA	Phase II	13, 32
VEEV	Antigène : gp _{1,2} et/ou NP EBOV ; vecteur : VEEV	Préclinique	8, 11
KUNV	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; vecteur : KUNV	Préclinique	9
<i>Vaccins divers</i>			
Vaccins à ADN INO-4201, INO-4202, INO-4212	Antigène : gp _{1,2} EBOV	Phase I	1, 16
Vaccin sous-unitaire adjuvanté	Antigène : gp _{1,2} EBOV ; adjuvant : Matrix-M	Phase I	16
Gp _{1,2} : glycoprotéine ; NP : nucléoprotéine ; EBOV : virus Ebola ; VSV : virus de la stomatite vésiculaire ; HPIV-3 : virus parainfluenza humain de type 3 ; RABV : virus de la rage ; CMV : cytomégalovirus ; ChAd3 : adénovirus de chimpanzé de type 3 ; MVA : virus modifié de la vaccine Ankara ; Ad26 : adénovirus humain de type 26 ; SUDV : virus Soudan ; MARV : virus Marburg ; TAFV : virus de la forêt de Taï ; Ad5 : adénovirus humain de type 5 ; VEEV : virus de l'encéphalite équine vénézuélienne ; KUNV : virus Kunjin.			

Les soins reposent actuellement essentiellement sur la réhydratation et sur l'administration d'un traitement symptomatique. De nouvelles voies thérapeutiques ont été testées chez l'animal et chez l'homme. Parmi celles-ci, citons le plasma de patients convalescents, les cocktails d'anticorps monoclonaux (ZMapp), les antiviraux (favipiravir, BCX4430, etc.), les immuno-modulateurs (interférons de type I), les ARN interférents (TKM-Ebola) et les oligonucléotides (AVI-7537). Néanmoins, à ce jour, aucun de ces traitements n'a encore été approuvé par les agences de régulation pour une utilisation en médecine humaine dans le cadre d'infections par le virus Ebola [15].

Les mesures de contrôle épidémique comprennent la pratique de règles d'hygiène individuelle scrupuleuses (lavage des mains, port de gants et d'équipements de protection individuelle lors des soins apportés aux malades), l'évitement des contacts avec les fluides biologiques et avec tout objet ayant pu être souillé par des patients suspects ou confirmés, le bannissement des rites funéraires requérant un contact avec le cadavre d'un patient décédé de maladie à virus Ebola, l'abs-

tention de tout type de rapports sexuels ou l'utilisation de préservatifs avec les sujets ayant survécu à l'infection jusqu'à ce que leur sperme ait été testé négatif par PCR à deux reprises après un délai de 3 mois, l'interdiction de la chasse et de la consommation de viande de singes et de chauve-souris, l'isolement des hôpitaux dans lesquels sont traités des cas d'Ebola, et la surveillance des voyageurs (selon la législation en vigueur dans le pays), y compris des professionnels de santé, de retour des zones d'épidémie [2,22].

La vaccination contre l'infection Ebola fait bien entendu partie intégrante des mesures de contrôle et de prévention de l'infection. Cet article se propose de fournir une revue de la bibliographie sur l'état actuel du développement des vaccins Ebola.

Résultats et discussion

Avant 2014, seules 4 études cliniques évaluant des vaccins Ebola avaient été conduites. Depuis, au moins 40 études

cliniques portant sur 8 candidats vaccins ont été initiées, tandis que plusieurs autres candidats n'en sont encore qu'à des phases très précoces de développement [17]. En effet, compte-tenu de la menace que représentait cette épidémie pour la santé publique mondiale et sous la pression des médias, la recherche fondamentale et clinique s'est considérablement mobilisée sur la question du virus Ebola. Elle est rapidement passée d'une recherche académique relativement confidentielle, comme sur la plupart des maladies dites « rares », à une recherche extrêmement active coordonnée en partie par l'OMS [11] et impliquant de grands instituts de recherche, des industries du vaccin, des autorités de régulation, des comités d'éthique, des organisations nationales et internationales de santé publique, des organisations non gouvernementales, des partenaires financiers, etc. [10,11].

Tous les vaccins en développement utilisent la glycoprotéine du virus Ebola, et certains la nucléoprotéine, mais selon des modalités différentes.

Les vaccins basés sur des vecteurs viraux répliatifs

Les vaccins viraux répliatifs utilisent des virus vivants dont la pathogénicité est atténuée, mais qui conservent leur aptitude à se répliquer afin de véhiculer les gènes exprimant les antigènes de micro-organismes contre lesquels on souhaite immuniser des individus.

Le vaccin recombinant rVSV-ZEBOV utilise comme vecteur le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) qui est un virus à ARN négatif d'origine animale appartenant à la famille des *Rhabdoviridae*. Ce vaccin a été développé par l'agence de santé publique du Canada. La glycoprotéine (gp_{1,2}) du virus Ebola remplace celle du virus VSV, ce qui a également pour effet de réduire la pathogénicité du virus VSV. Ce vaccin a été testé dans une dizaine d'études cliniques au Kenya, au Liberia et en Sierra Leone. L'étude PRE-VAIL (Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia) évalue au Liberia essentiellement la sécurité et ultérieurement pourrait estimer l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV ainsi que celle du vaccin chAd3-EBOZ (voir ci-après). L'étude STRIVE [*Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola*] s'adresse aux professionnels de santé directement exposés.

Une stratégie de « vaccination en anneau » consistant à vacciner tous les sujets ayant été en contact avec un cas confirmé d'infection par le virus Ebola, ainsi que tous les contacts des contacts, a été mise en place en Guinée (*Guinea Ring Trial*). Ces individus ont reçu une dose de vaccin soit immédiatement, soit 21 jours plus tard. Aucune des personnes ayant reçu le vaccin immédiatement n'a développé la maladie alors que 16 cas sont survenus parmi les individus ayant été vaccinés après un délai de 3 semaines [17]. Les résultats de cet essai suggèrent que le vaccin est efficace lorsqu'il est administré précocement. Par contre, la sécurité

de ce vaccin est mise en question en raison de la survenue de plusieurs dizaines de cas d'effets indésirables sévères [10]. Des essais cliniques en Europe ont montré que l'administration de doses plus faibles de vaccin améliorerait sa tolérance, mais diminuait également les taux d'anticorps générés sans pour autant diminuer le nombre de cas d'arthrites, de dermatites et de vascularites liées à la vaccination [13].

VesiculoVax est un vaccin recombinant VSV exprimant à la fois la glycoprotéine du VSV et celle du EBOV, avec néanmoins une plus forte expression de la protéine de surface de ce dernier. Ce candidat vaccin s'est montré efficace pour prévenir le développement de la maladie chez des macaques infectés expérimentalement avec la souche Makona-C07 du virus Ebola isolée au décours l'épidémie de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest [20]. VesiculoVax est récemment entré en phase d'étude clinique et pourrait s'avérer plus sûr que les autres vaccins utilisant le vecteur VSV. Par ailleurs, il pourrait offrir une protection croisée contre d'autres variants du EBOV [17].

Un vaccin recombinant le virus parainfluenza humain de type 3 (HPIV-3) qui exprime la gp_{1,2} de EBOV (HPIV3-EBOVZ GP) semble induire une bonne réponse immunitaire chez les macaques, y compris chez les animaux ayant une immunité préexistante contre le HPIV-3 [4]. L'administration du vaccin par voie respiratoire, intranasale ou trachéale, permet également d'obtenir une bonne réponse immunitaire chez les macaques [17]. Le NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) conduit actuellement une étude clinique de phase 1 portant sur l'administration intranasale de ce vaccin HPIV3-EBOVZ GP [17].

Un vaccin recombinant employant comme vecteur le virus de la rage (RABV), autre *Rhabdoviridae*, est en phase précoce de développement. Après 2 injections, ce vaccin protège les singes d'une dose mortelle de virus Ebola [3]. Un variant de ce vaccin utilisant un virus de la rage non répliatif a également été produit mais le NIAID, en collaboration avec l'université Thomas Jefferson, ne poursuit pour l'instant que le développement du vaccin avec vecteur répliatif qui pourrait en outre protéger contre la rage les sujets vaccinés, la rage étant une zoonose endémique mortelle toujours prévalente en Afrique [21]. Le cytomégalovirus (CMV) est un *Herpesviridae* qui a l'avantage de continuer à se répliquer même après la phase aiguë de l'infection. Ce type de vecteur semble par conséquent parfaitement indiqué pour le contrôle d'infections émergentes et ré-émergentes en établissant une infection persistante qui ne semble pas affectée par la présence d'une immunité préexistante. Un vaccin CMV codant la nucléoprotéine du virus Ebola semble protecteur chez la souris [29].

Les vaccins utilisant des vecteurs viraux non répliatifs

Pour véhiculer les gènes codants pour les antigènes d'intérêt, les vaccins viraux non répliatifs utilisent des virus rendus

défectifs par la délétion d'un ou de plusieurs gènes associés à leur répllication.

Les adénovirus sont des vecteurs viraux déjà utilisés dans plusieurs candidats vaccins délivrant divers antigènes. Le principal problème de ce type d'approche est l'effet délétère sur l'efficacité du vaccin que peut produire une immunité préexistante dirigée contre l'adénovirus. Afin de contourner ce problème on peut soit sélectionner un adénovirus humain contre lequel il n'existe que rarement des anticorps dans la population humaine, soit employer un adénovirus de chimpanzé (ChAd). Une autre possibilité consiste à contourner cette immunité préexistante en administrant le vaccin par voie orale [6,23]. Les vecteurs adénovirus sont rendus non répllicatifs par délétion des régions E1 de leur génome [24,26]. Ces vecteurs expriment la gp_{1,2} du EBOV une fois dans la cellule alors que les vecteurs VSV expriment cette gp sur leur surface [18]. Un premier vaccin adénovirus, initialement développé par le NIAID, utilise comme vecteur un adénovirus de chimpanzé de type 3 (ChAd3). Par la suite, d'autres candidats vaccins basés sur la technologie adénovirus sont rapidement apparus. Ils emploient soit l'adénovirus 26 (Ad26.ZEBOV), soit l'adénovirus 5.

Le vaccin recombinant ChAd3-EBOZ exprime la gp_{1,2} du EBOV. Les premiers essais chez le macaque avaient montré une rapide diminution des taux d'anticorps après une injection unique du vaccin ce qui avait conduit le NIAID à tenter une approche « *prime-boost* » (amorce-rappel). Cette approche consiste à ajouter une injection de rappel avec un vaccin Ebola (MVA-EbolaZ) utilisant comme vecteur le virus modifié de la vaccine Ankara (MVA) qui exprime la gp_{1,2} de la souche Yambuku-Mayinga du EBOV [7]. En effet, à la suite d'une primo-vaccination avec le vecteur ChAd3, l'organisme développe une immunité contre l'adénovirus qui va interférer avec l'injection de rappel si le même vecteur est à nouveau utilisé. Les études cliniques en cours évaluent les effets sur la protection de divers protocoles d'administration et, en particulier, l'impact de l'intervalle de temps entre la dose de ChAd3-EBOZ et la dose de MVA-EbolaZ. Utilisé seul, le vaccin ChAd3-EBOZ pourrait être bien adapté à une vaccination en anneau, alors que l'utilisation d'une dose de rappel avec le MVA-EbolaZ s'avère nécessaire quand l'obtention d'une immunité durable est souhaitable [28]. Le vaccin est actuellement testé dans plusieurs études cliniques en Afrique et est utilisé dans l'un des bras de l'étude PREVAIL en parallèle au vaccin rVSV-ZEBOV. Le vaccin ChAd3-EBOZ administré en dose unique est moins immunogène que le vaccin rVSV-ZEBOV, mais il induit moins d'effets secondaires. L'efficacité du vaccin devient par contre très satisfaisante lorsqu'un rappel est administré [25]. Néanmoins, un tel schéma de vaccination serait difficile à appliquer en situations d'urgence épidémique au cours desquelles l'administration d'un vaccin pleinement efficace en dose unique peut s'avérer préférable [17].

Pour les mêmes raisons que le vaccin ChAd3-EBOZ, le vaccin Ad26.ZEBOV nécessite une dose de rappel avec un vaccin hétérologue. Dans ce cas précis, un vaccin MVA-filovirus (MVA-BN-Filo) a été testé. Le MVA-BN-Filo code les protéines de 4 virus : les glycoprotéines du EBOV, du SUDV, du virus Marburg (MARV) et la nucléoprotéine du TAFV. L'université d'Oxford a initié une étude pour comparer les vaccins ChAd3-EBOZ et Ad26.ZEBOV avec une dose de rappel à 28 ou 56 jours. Un essai vient de montrer qu'il était préférable d'employer le Ad26.ZEBOV pour la primo-vaccination, puis le MVA-BN-Filo pour le rappel, plutôt que l'inverse. Par ailleurs, aucun effet secondaire sévère n'a été observé après l'administration de ce vaccin [19]. En plus des études cliniques en Europe et en Afrique, le vaccin est également testé chez les enfants, les personnes âgées et chez les sujets immunodéprimés. L'efficacité du vaccin pourrait être affectée par une immunité préexistante, potentiellement fréquente dans la population humaine du fait qu'il ne s'agit plus ici d'un vecteur adénovirus de chimpanzé mais d'un virus humain. L'analyse des données actuellement générées devrait apporter sous peu une réponse à cette question [17].

Un candidat-vaccin Ad5-EBOV est en cours d'étude en Chine et en Sierra Leone. Le vaccin délivre la gp_{1,2} de la souche EBOV Makona-C15 isolée durant l'épidémie de 2013-2016 dans le but d'augmenter théoriquement l'efficacité du vaccin en comparaison avec les vaccins qui utilisent l'isolat EBOV Yambuku-Mayinga, virus génétiquement plus éloigné des souches circulant ces dernières années [14]. Les études préliminaires ont montré que 75 % à 85 % des participants avaient des anticorps neutralisants préexistants dirigés contre l'adénovirus 5 [32]. L'impact négatif de ces anticorps sur le développement d'une immunité solide contre le virus Ebola pourrait être, au moins partiellement, compensé par l'administration d'une dose plus élevée de vaccin [32].

Le virus de l'Encéphalite équine vénézuélienne (VEEV) a été utilisé pour exprimer la glycoprotéine et/ou la nucléoprotéine du EBOV. Après des résultats contrastés chez la souris et le cobaye, le passage sur modèle singe s'est révélé décevant aux doses habituelles de 10⁷ particules infectieuses [8]. Ce n'est qu'après avoir multiplié cette dose par 1 000 qu'une protection des singes a pu être observée [12].

Le virus Kunjin (KUNV) rendu non répllicatif par une délétion dans le gène codant la protéine VP30 a également été testé comme vecteur du virus Ebola. Ce candidat vaccin protège efficacement les souris et les cobayes d'une injection létale de EBOV [9].

Autres candidats vaccins

D'autres types d'approches vaccinales ont été tentés, mais beaucoup se sont arrêtés en phase 1, les autres étant encore à des stades très précoces de développement [17]. Les

vaccins à ADN INO-4201, INO-4202, et INO-4212 expriment les gp_{1,2} de diverses souches de virus Ebola. La valeur ajoutée de l'interleukine 12 est également évaluée pour ces candidats vaccins qui sont injectés par voie intramusculaire avant une étape d'électroporation [1].

Un vaccin sous-unitaire basé sur la gp_{1,2} de la souche Makona du EBOV auquel un adjuvant (Matrix-M) a été rajouté est entré en phase 1 [17].

Les vaccins inactivés au formol, aux rayons gamma ou par la chaleur ne se sont pas montrés efficaces chez le singe malgré des résultats préliminaires encourageants chez la souris [8]. Par ailleurs, en raison du caractère extrêmement virulent du EBOV, il ne semble pas raisonnable de prendre le risque d'une inactivation incomplète dans l'approche vaccinale.

Les pseudo-particules (ou *virus-like particles*, VLP) peuvent être administrées à plusieurs reprises. Leur conformation mimant les virus infectieux, elles induisent des taux d'anticorps neutralisants plus élevés que les antigènes solubles. Une formule adjuvannée d'un vaccin à pseudo-particules a montré des résultats prometteurs chez la souris et le cobaye [27,30,31].

Conclusion

Stimulée par l'importance des risques sanitaires encourus à l'échelle mondiale, une exceptionnelle mobilisation s'est faite autour du développement des nouveaux candidats vaccins contre le virus Ebola, dans laquelle l'OMS a joué un rôle essentiel de coordination. Des procédures habituellement longues ont été écourtées au maximum afin de répondre au plus vite à la menace [11]. Chacun des nouveaux candidats vaccins présente des avantages et des inconvénients, mais il faut garder en perspective les réalités du terrain et les qualités demandées à un vaccin en fonction de la population ciblée. Au cours d'une flambée épidémique, on préférera sans doute un vaccin qui apporte une protection rapide après une seule injection. En revanche, pour immuniser des professionnels de santé régulièrement exposés ou bien la population générale d'un pays à risque, un vaccin offrant d'excellentes garanties de sécurité aura sa place même s'il nécessite une dose de rappel. Dans le contexte africain, l'une des principales difficultés logistiques lors de l'introduction d'un vaccin est le maintien de la chaîne du froid. Les vaccins lyophilisés et ceux qui conservent leur stabilité à température ambiante disposeraient, par conséquent, d'un avantage certain.

Beaucoup de candidats vaccins reposant sur une technologie souvent très novatrice ne sont encore qu'à des phases précliniques de développement tandis que d'autres ont déjà pu être évalués lors d'essais de phase 2 et 3. Parmi ces derniers, certains pourraient, une fois l'ensemble des études cli-

niques complétées et toutes les garanties de sécurité et d'efficacité fournies, être approuvés par les autorités de régulation pour être utilisés lors d'une prochaine épidémie.

Liens d'intérêts : P. Buchy est employé par le département des vaccins de la société GlaxoSmithKline (GSK). Les opinions et les commentaires présentés dans cet article n'engagent que leur auteur et ne sont pas un reflet de la position officielle de la compagnie GSK.

Références

- Amante DH, Smith TR, Mendoza JM, et al (2015) Skin Transfection Patterns and Expression Kinetics of Electroporation-Enhanced Plasmid Delivery Using the CELLECTRA-3P, a Portable Next-Generation Dermal Electroporation Device. *Hum Gene Ther Methods* 26(4):134–46
- Beeching NJ, Fenech M, Houlihan CF (2014) Ebola virus disease. *BMJ* 349:g7348
- Blaney JE, Marzi A, Willet M, et al (2013) Antibody quality and protection from lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates immunized with rabies virus based bivalent vaccine. *PLoS Pathog* 9(5):e1003389
- Bukreyev AA, Dinapoli JM, Yang L, et al (2010) Mucosal parainfluenza virus-vectored vaccine against Ebola virus replicates respiratory tract of vector-immune monkeys and is immunogenic. *Virology* 399(2):290–8
- Centers for Diseases Control and Prevention (2016) 2014 Ebola Outbreak in West Africa - Case Counts. [En ligne] [accédé le 11 juin 2016]
- Deal C, Pekosz A, Ketner G (2013) Prospects for oral replicating adenovirus-vectored vaccines. *Vaccine* 31(32):3236–43
- Ewer KI, Rampling TI, Venkatraman N, et al (2016) A Monovalent Chimpanzee Adenovirus Ebola Vaccine Boosted with MVA. *N Engl J Med* 374(17):1635–46
- Geisbert TW, Pushko P, Anderson K, et al (2002) Evaluation in nonhuman primates of vaccines against Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 8(5):503–7
- Halfmann P, Ebihara H, Marzi A, et al (2009) Replication-deficient Ebolavirus as a vaccine candidate. *J Virol* 83(8):3810–5
- Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al (2015) Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomized trial. *Lancet* 386(9996):857–66
- Henao-Restrepo AM, Preziosi M-P, Wood D, et al (2016) On a path to accelerate access to Ebola vaccines: The WHO's research and development efforts during the 2014-2016 Ebola epidemic in West Africa. *Curr Opin Virol* 17:138–44
- Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, et al (2013) Venezuelan equine encephalitis virus replicon particle vaccine protects nonhuman primates from intramuscular and aerosol challenge with ebolavirus. *J Virol* 87(9):4952–64
- Huttner A, Dayer J-A, Yerly S, et al (2015) The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 15(10):1156–66
- Kugelman JR, Sanchez-Lockhart M, Andersen KG, et al (2015) Evaluation of the potential impact of Ebola virus genomic drift on the efficacy of sequence-based candidate therapeutics. *MBio* 6(1):pii:e02227

15. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al (2016) Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet*. 55(8):907–23.
16. Mahanty S, Bray M (2004) Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 4(8):487–98
17. Martins KA, Jahrling PB, Bavari S, Kuhn JH (2016) Ebola virus disease candidate vaccines under evaluation in clinical trials. *Expert Rev Vaccines* 15(9):1101–12
18. Meyer M, Garron T, Lubaki NM, et al (2015) Aerosolized Ebola vaccine protects primates and elicits lung-resident T cell responses. *J Clin Invest* 125(8):3241–55
19. Milligan ID, Gibani MM, Sewell R, et al (2016) Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA* 315(15):1610–23
20. Mire CE, Matassov D, Geisbert JB, et al (2015) Single-dose attenuated Vesiculovax vaccines protect primates against Ebola Makona virus. *Nature* 520(7549):688–91
21. Ohimain EI (2016) Recent advances in the development of vaccines for Ebola virus disease. *Virus Res* 211:174–85
22. OMS (2016) Maladie à virus Ebola. Aide mémoire N°103. (En ligne] (accédé le 11 juin 2016)
23. Richardson JS1, Pillet S, Bello AJ, Kobinger GP (2013) Airway delivery of an adenovirus-based Ebola virus vaccine bypasses existing immunity to homologous adenovirus in nonhuman primates. *J Virol* 87(7):3668–77
24. Sridhar S (2015) Clinical development of Ebola vaccines. *Ther Adv Vaccines* 3(5-6):125–38
25. Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, et al (2014) Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med* 20(10):1126–9
26. Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, et al (2000) Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. *Nature* 408(6812):605–9
27. Swenson DL, Warfield KL, Negley DL, et al (2005) Virus-like particles exhibit potential as a pan-filovirus vaccine for both Ebola and Marburg viral infections. *Vaccine* 23(23):3033–42
28. Tapia MD, Sow SO, Lyke KE, et al (2016) Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 16(1):31–42
29. Tsuda Y, Caposio P, Parkins CJ, et al (2011) A replicating cytomegalovirus-based vaccine encoding a single Ebola virus nucleoprotein CTL epitope confers protection against Ebola virus. *PLoS Negl Trop Dis* 5(8):e1275
30. Warfield KL, Swenson DL, Demmin G, Bavari S (2005) Filovirus-like particles as vaccines and discovery tools. *Expert Rev Vaccines* 4(3):429–40
31. Warfield JL, Swenson DL, Olinger GG, et al (2007) Ebola virus-like particle-based vaccine protects nonhuman primates against lethal Ebola virus challenge. *J Infect Dis* 196(S2):S430–7
32. Zhu FC, Hou LH, Li JX, et al (2015) Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 385 (9984):2272–9