

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Maladie à virus Ebola Actualités 2018

Docteur Bernard-Alex Gaüzère, Professeur Pierre Aubry Mise à jour le 13/01/2019
www.medecinetropicale.com

1-Généralités

La Maladie à virus Ebola (MVE) est, avec la Fièvre Hémorragique de Marburg, une fièvre hémorragique due à un *filovirus*. Ce sont des maladies nosocomiales par contact interhumain, notamment lors de transmission inter familiale et inter hospitalière. La FH de Marburg et la Maladie à virus Ebola sont des armes biologiques potentielles de catégorie A.

C'est la FH de Marburg qui a été la première rapportée en 1967 dans des laboratoires d'Europe (Allemagne à Marburg et Yougoslavie à Belgrade) chez des travailleurs en contact avec des singes verts importés d'Ouganda. Par la suite, la maladie a été rapportée en Afrique, entre 1980 et 2012, au Kenya, en République Démocratique du Congo [RDC, ex Zaïre] (première épidémie documentée), en Angola, en Ouganda.

La MVE a été révélée en 1976 par des épidémies en RDC et au Soudan. La maladie a sévi en Afrique équatoriale, les épidémies se succédant de 1976 à 2014 dans cinq pays : la RDC, le Soudan, le Gabon, l'Ouganda et le Congo. Plus de 2 000 cas ont été rapportés avec plus de 1 500 décès. La MVE était donc relativement limitée au point de vue géographique jusqu'à l'épidémie apparue en Afrique de l'Ouest fin 2013. Le Ministère de la Santé de la Guinée a notifié à l'OMS le 22 mars 2014 des cas de MVE. En fait, l'épidémie avait débuté fin décembre 2013. Par la suite, l'épidémie a gagné deux pays limitrophes de la Guinée, le Liberia et la Sierra Leone. C'est la première fois que la MVE a été dépistée en Afrique de l'Ouest.

Plusieurs flambées épidémiques ont été rapportées depuis en RDC. Au cours des deux dernières années : l'une en mai 2017 au nord du pays, les deux autres en 2018 : la première en mai dans la région de Bikoro au nord-ouest près du fleuve Congo, la deuxième en août au Nord-Kivu au nord-est en zone de conflits armés. La flambée actuelle serait la dixième.

2- La Maladie à Virus Ebola en Afrique de 1976 à 2016

2.1- Le tableau I rapporte la chronologie des flambées de MVE en Afrique équatoriale depuis 1976 à 2016 et le nombre des cas et des décès.

Tableau I. Epidémies de FHVE en Afrique équatoriale de 1976 à 2016.

1976	RDC (Yambuku) : 318 cas, 280 décès (88 %*). Soudan (Nzara / Maridi) : 284 cas, 151 décès (53 %)
1977	RDC : 1 cas, 1 décès (100 %)
1979	Soudan (Nzara) : 34 cas, 22 décès (65 %)
1994	Gabon : 52 cas, 31 décès (60 %) Côte d'Ivoire : 1 cas, 0 décès
1995	RDC (Kikwit) : 315 cas, 254 décès (81 %)
1996	Gabon : 31 cas, 21 décès (68 %) Gabon : 60 cas, 45 décès (75 %) Afrique du Sud : 1 cas, 1 décès (100 %)
2000	Ouganda : 425 cas, 224 décès (53 %)

2001-2002	Gabon : 65 cas, 53 décès (82 %) Congo : 59 cas, 44 décès (75 %)
2003	Congo : 143 cas, 128 décès (90 %) Congo : 35 cas, 29 décès (83 %)
2004	Soudan : 17 cas, 7 décès (41 %)
2005	Congo : 12 cas, 10 décès (83 %)
2007	RDC : 264 cas, 187 décès (71 %) Ouganda : 149 cas, 37 décès (25 %)
2008	RDC : 32 cas, 14 décès (44 %)
2011	Ouganda : 1 cas, 1 décès (100 %)
2012	Ouganda : 24 cas, 17 décès (71 %) Ouganda : 7 cas, 4 décès (57 %) RDC : 57 cas, 29 décès (51 %)
2014	RDC (juillet novembre 2014) : 66 cas, 49 (74 %)

*mortalité

2.1.1. Le nombre de cas au cours des épidémies en Afrique équatoriale a été relativement limité, l'épidémie la plus importante ayant concerné l'Ouganda en 2000 (425 cas). Au cours de la première épidémie de Yambuku en 1976, il y a eu 318 cas, alors, qu'au début de l'épidémie, le virus n'était pas connu, l'isolement non réalisé, le matériel d'injection non stérile, le diagnostic biologique impossible. La mise en place rapide de mesures de quarantaine avec l'isolement complet de la province, la fermeture de l'hôpital après que 13 membres du personnel sur 17 aient été contaminés (ce qui a fait évoquer d'emblée une transmission nosocomiale), des opérations de communication auprès des populations expliquent, en partie, cette limitation des cas d'une épidémie restée rurale.

2.1.2. Le cas de Côte d'Ivoire de 1994 a concerné une ethnologue évacuée sur la Suisse, son pays d'origine, où le diagnostic de MVE a été porté. Cette scientifique avait été contaminée lors de l'autopsie d'un cadavre de chimpanzé trouvé en forêt de Taï révélant alors l'existence d'une épizootie très meurtrière chez ces primates. Aucun autre cas humain n'a été rapporté en Côte d'Ivoire. Ceci montre cependant que le virus circulait déjà en Afrique de l'ouest.

2.1.3. Le cas d'Afrique du sud de 1996 a concerné une infirmière sud-africaine ayant traité un malade transféré du Gabon en Afrique du sud, d'où, à la suite de cette contamination, la confirmation de la transmission nosocomiale et l'« interdiction » d'évacuer un malade suspect de FHV.

2.1.4. Alors que l'épidémie d'Afrique de l'ouest se propageait, une épidémie s'est déclarée au mois de juillet 2014 dans une région rurale et isolée de RDC (épidémie de Boende/Djerra). Cette nouvelle épidémie a été de même type que celles qui ont frappé l'Afrique équatoriale depuis 1976, c'est-à-dire pouvant être contrôlée en quelques mois.

2.2. Le tableau II rapporte le nombre de cas et de décès de MVE en Afrique de l'Ouest de 2014 au 27/03/2016.

Au 27/03/2016, deux jours avant que l'urgence de santé publique de portée internationale liée à la MVE en Afrique de l'Ouest ait été déclarée terminée (29 mars 2016), 28 610 cas confirmés, probables et suspects de MVE avaient été notifiés en Guinée, au Liberia et en Sierra Leone, dont 11 308 décès. Tableau II - Cas de Maladie à virus Ebola en Guinée, au Liberia, en Sierra Leone au 27/03/2016.

Pays	Cas cumulés*	Décès cumulés
Guinée	3 811	2 543
Liberia	10 675	4 809
Sierra Leone	14 124	3 956
Total	28 610	11 308

* Cas cumulatifs : cas, confirmés, cas probables, cas soupçonnés.

2.2.1. C'est durant l'été 2014 que la MVE a « explosé » en Afrique de l'Ouest dans 3 pays : la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone. Cette explosion a entraîné une dispersion géographique de la maladie en Afrique : Mali (8 cas, 6 décès), Sénégal (1 cas), Nigeria (20 cas, 8 décès), ou hors d'Afrique : Etats-Unis d'Amérique (4 cas, 1 décès), Royaume-Uni (1 cas), Espagne (1 cas), Italie (1 cas).

L'épidémie de MVE d'Afrique de l'Ouest est une épidémie « hors du commun » si on la compare aux épidémies d'Afrique équatoriale. Celles-ci sont des épidémies rurales, permettant une intervention de riposte ciblée sur quelques villages, alors que l'épidémie d'Afrique de l'Ouest est une épidémie urbaine avec une grande mobilité de la population expliquant l'expansion rapide de la MVE.

2.2.2. Le nombre très élevé de cas de MVE au cours de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest « interpelle ». Ceci est dû d'une part à un retard dans la notification des cas qui n'a été faite à l'OMS par le Ministère de la Santé de Guinée que le 22 mars 2014, d'autre part à des erreurs d'appréciation de l'OMS qui a observé une attitude très optimiste jusqu'en juin 2014, refusant de considérer cette épidémie comme « sans précédent », affirmant que toutes les mesures étaient prises pour aller au bout de l'épidémie, alors que Médecins Sans Frontières, la principale ONG présente sur place, évoquait une épidémie déjà totalement « hors de contrôle ».

2.2.3. L'environnement dans lequel les épidémies se développent peut expliquer les différences entre les épidémies d'Afrique équatoriale et d'Afrique de l'Ouest : les zones où le virus Ebola sévit en Afrique équatoriale sont des zones forestières isolées, tandis que le virus Ebola a frappé en Afrique de l'Ouest des villes et de gros villages (Guékédou, épice de l'épidémie, est la 3^{ème} ville la plus peuplée de Guinée avec 340 000 habitants), avec un réseau routier dense et un important trafic transfrontalier avec la Sierra Leone et le Liberia.

2.2.4. La transmission interhumaine a été déclarée terminée au Libéria le 14 janvier 2016. Mais en date du 31 mars 2016, le ministère de la santé du Liberia a confirmé le décès d'une patiente âgée d'une trentaine d'années. La Sierra Leone, où la transmission interhumaine avait été déclarée terminée le 7 novembre 2015, a notifié un nouveau cas le 14 janvier 2016. Le 16 mars 2016, la Guinée a signalé 3 décès inexpliqués dans un village rural et la maladie à virus Ebola a été confirmée chez deux parents des défunts. Cependant, l'OMS a levé le 29/03/2016 l'état d'urgence de santé publique de portée mondiale concernant l'épidémie à virus Ebola, ce qui n'a pas annoncé la fin de l'épidémie, certains foyers étant encore actifs, comme le foyer de Guinée à la mi-mars 2016, évoquant une transmission secondaire par un survivant dont le sperme contenait encore du virus, 531 jours après la guérison clinique.

2.2.5. La majorité des cas et des décès ont été notifiés entre août et décembre 2014. L'incidence des cas a ensuite commencé à diminuer grâce à l'intensification rapide des capacités de traitement, d'isolement et d'inhumation sûre dans les 3 pays. Ceci a correspondu à la phase 1 de la riposte. La phase 2 a été une période d'amélioration continue de la surveillance, de la recherche des contacts et des interventions de la participation communautaire et a permis de réduire l'incidence des cas à 5 maximum par semaine à partir de la fin juillet 2015. La phase 3, en cours, s'appuie sur les phases 1 et 2 pour incorporer de nouveaux éléments de la lutte contre la MVE allant des vaccins et des équipes d'intervention rapide, aux services de conseil et de bien-être pour les survivants, dont le nombre est estimé à plus de 10 000. Une étude menée en Sierra Leone fait état d'une faible probabilité de décès dû à une rechute tardive (0,7 %).

2.3 - Le tableau III rapporte le nombre de cas et de décès parmi les **agents de santé** en Afrique de l'Ouest en 2014-2015.

Tableau III- Infections à virus Ebola parmi les agents de santé en Guinée, au Liberia, en Sierra Leone

Pays	Cas	Décès
Guinée	196	100
Libéria	378	192
Sierra Leone	307	221
Total	881	513

Le nombre très élevé de cas et de décès parmi les agents de santé pose problème, la létalité étant de 58,2 %, très supérieure à celle des malades de la population générale. Hors, la transmission nosocomiale ayant été évoquée dès la première épidémie en 1976 (RDC) et confirmée par la suite en 1996 (Afrique du Sud).

2.4. La Maladie à Virus Ebola en Afrique équatoriale en 2017 et 2018.

Trois récentes flambées épidémiques ont été rapportées en République démocratique du Congo, une en 2017, deux en 2018.

Le 13 mai 2017, l'OMS a été informée de cas de MVE, sous-type Zaïre, dans la zone de Likati au nord de la RDC, à la frontière avec la RCA. 9 cas ont été rapportés avec 3 décès.

Le 8 mai 2018, la RDC a notifié à l'OMS des cas confirmés de MVE dans la zone de santé de Bikoro dans la province de l'Equateur, au Nord-Ouest, près du fleuve Congo. Des cas ont été ensuite rapportés à Iboko et à Wangata, près de la ville de Mbandaka. C'est la première épidémie survenant dans la province de l'Equateur. Au 15 juin, il y avait 64 cas dont 38 cas confirmés, 14 probables et 12 suspects, avec 28 décès. Le risque a été considéré comme élevé, Wangata étant un faubourg de la capitale régionale, Mbandaka, peuplée de 1,2 million d'habitant, et située sur l'axe du fleuve Congo, avec une frontière avec le Congo-Brazzaville, la RCA, l'Angola... La réponse à l'épidémie a été rapide. L'innovation majeure a été l'utilisation du vaccin rVSV-ZEBOV : 3 017 personnes ont été vaccinées à partir du 21 mai. Les leçons apprises de l'épidémie de MVE en Afrique de l'Ouest ont été déterminantes dans cette réponse, la souche identifiée étant Ebola Zaïre. La fin de l'épidémie, la neuvième en RDC, a été annoncée par le ministère de la santé le 14 juillet. Il y a eu au total 33 décès

Quelques jours plus tard, le 1^{er} août, des cas de MVE se sont déclarés à l'est de la RDC, au Nord-Kivu, dans une zone frontière avec l'Ouganda. Cette région est en proie à des conflits armés. A la mi-janvier 2019, plus de 600 cas confirmés et plus de 300 décès ont été notifiés. L'OMS et l'ONU éprouvent des difficultés majeures pour poursuivre leur action : refus des familles d'un suivi actif et de traitement dans les unités de traitement, volontaires de la Croix-Rouge agressés, avec comme conséquence la propagation du virus dans des zones inaccessibles ou occupées par des groupes armés ou dans les zones limitrophes de l'Ouganda. Pour l'OMS, l'épidémie a atteint un point critique.

3- Epidémiologie

3.1- La MVE est due à un filovirus, comme la Fièvre Hémorragique de Marburg. La famille des *Filoviridae* comprend trois genres : *Cuevavirus*, *Marburgvirus*, *Ebolavirus*. Il existe cinq souches distinctes du virus Ebola : Zaïre (EBOV), Soudan (SUDV), Bundibugyo (BDBV), Forêt de Taï (*Tai Forest TAFV*) et Reston (RESTV).

La souche Forêt de Taï était autrefois appelée Ebola-Côte d'Ivoire. La souche Reston a été reconnue en 1989 chez des primates non humains en provenance des Philippines, mais elle n'est pas pathogène pour l'homme. Le virus à l'origine de l'épidémie 2014 en Afrique de l'ouest appartient à la souche Zaïre, considérée comme la plus meurtrière.

3.2- Le virus Ebola atteint les humains après un contact étroit avec le sang, les sécrétions, les organes ou les liquides biologiques d'animaux infectés comme les singes (chimpanzés, gorilles), les antilopes des bois ou des porcs-épics malades ou morts dans les forêts tropicales. Les contaminations humaines primaires sont dues le plus souvent au contact direct avec des singes (en préparant ou en consommant de la viande de singes). Ces animaux présentent une létalité très importante : ils ne sont donc pas le réservoir de virus naturel de la maladie. Ce sont les chauves-souris frugivores de la famille des *Pteropodidae* qui sont les hôtes naturels du virus Ebola : il n'y a pas de signe évolutif de la maladie chez les chauves-souris qui peuvent donc jouer un rôle dans la persistance du virus dans l'environnement. Le contact avec les chauves-souris est donc un autre mode de contamination.

Le virus Ebola se propage ensuite par transmission interhumaine à la suite de contacts directs sur la peau lésée ou sur les muqueuses avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques de personnes infectées, ou avec des surfaces ou des matériaux (par exemple linge de lit, vêtements) qui ont été contaminés par ces liquides. La MVE est transmise par contacts étroits inter-familiaux et inter-hospitaliers : elle est une maladie nosocomiale.

La transmission au cours des rites funéraires joue un rôle important en Afrique : le contact avec les cadavres expose à un très haut risque de contamination, il est habituel que les corps demeurent pendant plusieurs jours exposés, recevant la visite et « subissant » les embrassades de tous les proches du défunt.

Les sujets contacts peuvent aussi être infectés après contact avec la sueur d'un malade en phase terminale en cas de lésion cutanée et surtout par contamination muqueuse indirecte (contact avec la muqueuse nasale ou oculaire avec les mains). La transmission par voie respiratoire et/ou aéroportée est quasiment exclue.

3.3- Les sujets atteints restent contagieux tant que le virus est présent dans leur sang et leurs liquides biologiques, y compris le sperme. Le sperme peut continuer à transmettre le virus pendant

plus d'un an après la guérison clinique (531 jours) et a causé en mars 2016 un nouveau foyer épidémique en Guinée et au Libéria.

3.4- A l'opposé, tant que les sujets infectés ne présentent pas de symptômes, ils ne sont pas contagieux.

3.5- Il y a des risques de transmission à distance de la zone épidémique par le trafic routier, maritime ou aérien. La fermeture des aéroports ne peut être effective, vu la nécessité de l'apport de personnel humanitaire, de médicaments et de matériels pendant l'épidémie. Pour éviter la transmission par le trafic aérien, il faut effectuer un contrôle au départ, mesure la plus pertinente évitant le voyage des sujets malades et résolvant la question des vols avec escale, et un second contrôle à l'arrivée amenant peu de sécurité supplémentaire compte tenu de la courte durée du vol par rapport à la période d'incubation, sauf si le contrôle au départ n'est pas assuré de façon fiable.

4- Physiopathologie

4.1- Le virus Ebola à un large tropisme capable d'infecter au laboratoire de nombreux types cellulaires : cellules épithéliales, endothéliales, monocytaires, hépatocytaires et de nombreux hôtes : homme, primates non humains, rongeurs.

In vivo, le virus *Ebola* infecte de nombreux organes ou tissus, en particulier :

- le tissu lymphoïde : infection des macrophages et des cellules dendritiques avec hypersécrétion de cytokines ; déplétion lymphocytaire par apoptose, inhibition de la réponse immunitaire.
- le foie : infection et nécrose des hépatocytes, insuffisance hépatocellulaire, troubles de synthèse des facteurs de coagulation.
- les glandes surrénales : infection et nécrose des cellules de la corticosurrénale, troubles de la synthèse des hormones surrénaliennes.

4.2. De manière rétrospective, **la qualité de la réponse immunitaire humorale et l'importance de la réaction inflammatoire cytokinique** permettent de distinguer deux profils de patients : les « survivants » qui présentent des titres d'anticorps IgM et IgG précoces et élevés et les « décédés » qui n'ont pas ou peu de réponse immunitaire et secrètent une forte quantité de cytokines (interleukines, interférons).

5. Clinique

La clinique qui est décrite est celle observée au cours de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest de 2015-2016.

5.1- La durée d'incubation moyenne est de 8 à 10 jours (extrêmes 2 à 21 jours). Les signes inauguraux sont le plus souvent une fièvre aiguë associée à des symptômes d'allure grippaux (céphalées, asthénie, anorexie, myalgies), signes non spécifiques. Les signes digestifs apparaissent 3 à 5 jours plus tard : vomissements et diarrhée qui peuvent être responsables d'une déshydratation et de troubles électrolytiques sévères. La présence de signes cutanés et muqueux à type de d'odynophagie, de conjonctivite ou d'exanthème est évocatrice. Dans les formes sévères, lors de la deuxième semaine d'évolution, les manifestations hémorragiques inconstantes (15 à 20 % des cas), le choc hypovolémique et/ou septique entraînent une défaillance multi-viscérale avec hypotension, troubles de la coagulation, insuffisance rénale, détresse respiratoire et encéphalopathie à l'origine de nombreux décès. Le suivi médical a montré la fréquence des atteintes oculaires : uvéites avec risque de cécité.

5.2- Des critères de gravité ont été mis en évidence : l'âge (enfants de moins de 5 ans, adultes âgés de plus de 40 ans), l'importance de la charge virale plasmatique, l'élévation de la créatinine plasmatique, une hypertransaminasémie avec une ratio ASAT > ALAT, la présence de manifestations hémorragiques et de troubles respiratoires, tous éléments péjoratifs.

5.3- Des infections asymptomatiques ont été rapportées en Afrique centrale chez des sujets ayant été infectés mais restant indemnes de tout symptôme. Il semble que d'une part ces formes asymptomatiques ne soient pas contagieuses et que d'autre part elles entraînent une immunité. La connaissance de ces formes asymptomatiques a un double intérêt : il faut en tenir compte d'une part lors d'essais vaccinaux pour évaluer l'efficacité sérologique d'un vaccin testé sur une large population

à risque afin de ne pas confondre séroconversion induite par le vaccin et séroconversion spontanée, et d'autre part pour étudier chez les malades les effets de transfusions provenant de sujets séropositifs indemnes d'infection clinique, ce qui serait plus simple à mettre en œuvre que des transfusions de convalescents.

5.4- Des complications et des modes de transmission jusqu'ici mal connues ont été confirmées chez les malades survivants.

Les sujets survivants sont confrontés à de graves problèmes de santé des mois après leur guérison. Près de la moitié d'entre eux souffrent de douleurs articulaires, plus d'un tiers de maux de tête, de fatigue, de fièvre et d'anorexie. On note aussi des troubles ophtalmologiques comme des conjonctivites, des inflammations de l'iris ou une perte de vision, ainsi que des infections virales et des anémies. Des troubles psychologiques et psychiatriques se manifestent également.

L'OMS a confirmé depuis octobre 2015 que le virus peut persister pendant de nombreux mois à différents niveaux de l'organisme, en particulier œil et système nerveux central. Ainsi, le virus s'est-il réactivé dans le cerveau d'une infirmière britannique huit mois après sa guérison, provoquant une méningite. Un médecin américain a vu son œil changer de couleur en raison de la persistance du virus dans son œil, virus détecté plusieurs semaines après sa sortie de l'hôpital.

Une étude menée chez des hommes survivants de la MVE a démontré que le virus pouvait persister dans le sperme pendant un an, voire plus. L'OMS a recommandé aux survivants d'utiliser des préservatifs au-delà des trois mois initialement conseillés. Le virus Ebola est éliminé du sang en deux semaines. Il n'y a pas de risque avec les autres fluides : salive, sueur, matières fécales, urines, lait maternel, sécrétions vaginales.

6- Diagnostic

Au début, un malade atteint d'une Fièvre Hémorragique Virale ne présente pas de signe spécifique. Le diagnostic clinique se pose avec de nombreuses maladies présentes en Afrique : le paludisme, les shigelloses, la fièvre typhoïde, la leptospirose, les rickettsioses, les fièvres récurrentes, les hépatites virales...

L'apparition des hémorragies internes et externes permet d'évoquer une fièvre hémorragique virale, dont les étiologies sont en Afrique la Fièvre jaune, la Fièvre de la Vallée du Rift (FVR), la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (FHCC), la Fièvre de Lassa, la Fièvre hémorragique à virus Marburg, la Maladie à virus Ebola.

Une vaccination contre la Fièvre jaune permet d'éliminer cette hypothèse. La géographie était un critère diagnostique entre la Fièvre de Lassa qui sévit en Afrique de l'ouest et la Maladie à virus Ebola en Afrique centrale, mais ce critère ne peut plus être retenu en 2019.

En pratique, le diagnostic est apporté par la biologie :

- diagnostic direct : présence de tout ou partie du virus dans l'échantillon prélevé (sang, sérum, autres liquides, ...) par RT-PCR dont les résultats sont connus le jour même ou le lendemain, la négativité d'une première RT-PCR ne doit pas éliminer le diagnostic, mais faire répéter cet examen. L'isolement du virus sur culture cellulaire nécessite un laboratoire de virologie spécialisé.
- diagnostic indirect par titrage immunologique des IgM et des IgG spécifiques par test ELISA.

Des tests de diagnostic rapide basés sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques de la souche Zaïre qui sévit actuellement, ont été mis au point pour un diagnostic rapide en 15 minutes dans le sang et le plasma. L'OMS a approuvé un premier test rapide en février 2015 (*ReEBoV Antigen Rapid*).

7- Traitement et prévention de la MVE

Si l'épidémie actuelle a considérablement accéléré les travaux en cours concernant les traitements et les vaccins de la MVE, pour laquelle il n'existait jusqu'ici aucun traitement spécifique, les traitements symptomatiques sont essentiels.

7.1- Les traitements symptomatiques sont dominés par la réhydratation intensive, guidée par les paramètres biologiques. Sont associés à la demande : anti-émétiques, anti-diarrhéiques, prise en charge des co-infections (antipaludiques, antiparasitaires, antibiothérapie probabiliste à large spectre), support nutritionnel. Sont contre-indiqués : AINS, acide acétylsalicylique, anticoagulants oraux, héparine, corticoïdes, injections par voie intra-musculaire.

En Occident, la prise en charge de malades atteints de la MVE a montré l'efficacité des traitements symptomatiques que l'on peut opposer à la MVE dans des services de réanimation : réhydratation massive, épuration extra-rénale, ventilation non invasive ou invasive. Le pronostic de la MVE est nettement meilleur lorsqu'un traitement symptomatique optimal peut être prodigué, notamment dans des structures de soins de type occidental.

7.2- Sept traitements spécifiques ont été sélectionnés par l'OMS en 2015-2016

- Le **sérum de convalescents** obtenu par purification du plasma de patients guéris, technique d'immunothérapie déjà utilisée en 1995 en RDC (épidémie de Kikwit). Il n'a occasionné aucun effet secondaire grave mais ses résultats sont globalement décevants (en l'absence de randomisation non envisageable dans le contexte médical et culturel). Toutefois, certaines données portant sur un tout petit nombre de cas, plaident pour une possible efficacité chez les enfants (4 survivants sur 5 patients) et les femmes enceintes (6 survivantes sur 8 patientes).

- les **ARNi thérapeutiques** pour limiter l'expression de l'ARN polymérase, ARN-dépendant du virus Ebola (TKM-Ebola et AVI 7537),

- le **ZMapp**, sérum expérimental, mélange de trois anticorps monoclonaux obtenus par génie génétique dans des cellules de plants de tabac et dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe du virus Ebola, dont le protocole de traitement chez des primates infectés par le virus Ebola a entraîné une guérison dans 100 % des cas, lors de son instauration précoce.

- les **antiviraux** : les essais (non randomisés) du favipiravir (antiviral inhibiteur de l'ARN-polymérase ARN-dépendante, commercialisé au Japon, administré par voie orale), conduits en Guinée forestière (Gueckedou, Macenta, Forecariah) ont conclu à son inefficacité lorsque la charge virale est élevée.

- les **anticorps polyclonaux hautement purifiés** (fragment Fab) issus de sérum animal.

Des modifications du génome de la souche présente en Afrique de l'ouest pourraient affecter les thérapies géniques.

L'efficacité de la teicoplanine (Targocid®), antibiotique glycopeptidique, sur le virus Ebola a été étudiée.

Cinq **traitements expérimentaux** : deux antiviraux (Remdesivir et Favipavir), le ZMapp, un anticorps monoclonal : le Regn 3450-3471-3479, tous, à l'exception du Regn 3450, ayant été testés en 2014 en Afrique de l'Ouest, ont été prescrits en RDC au cours de l'épidémie du Nord-Kivu d'août 2018.

7.3- Vaccins à l'essai

Les vaccins candidats ont fait l'objet en Afrique de l'Ouest d'un développement accéléré. Deux vaccins sont en phase 3 d'essais cliniques : le ChAd3-EBO-Z et le rVSV-ZEBOV.

Le vaccin ChAd3-EBO-Z est dérivé d'un adénovirus du chimpanzé codant la glycoprotéine du virus Ebola Zaïre. Les données pré-cliniques ont révélé une immunité aiguë après une seule dose et une immunité durable.

Le vaccin rVSV-ZEBOV est un virus recombinant de la stomatite vésiculaire dans laquelle la protéine G de l'enveloppe du VSV est supprimée et remplacée par la protéine du virus EBOV-Z. Les résultats

d'un essai de phase 3 confirment l'innocuité et l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV sur le virus Ebola-Zaïre. Les premiers résultats d'efficacité ont été publiés: d'avril à juillet 2015, 7 651 personnes adultes suspectes d'être infectées ont été vaccinées, soit immédiatement, soit de façon retardée. L'efficacité de la vaccination immédiate a été de 100 % alors 16 cas de MVE sont apparus dans le groupe de vaccination retardée.

Les vaccins ont été utilisés dans le cadre d'essais cliniques ou dans des circonstances exceptionnelles dans les pays où aucun essai n'est en cours, afin de réagir à un nouveau cas confirmé de la MVE. Ainsi, la vaccination des contacts et de leurs propres contacts a été mise en œuvre en Sierra Leone en janvier 2016.

La vaccination contre la MVE a été lancée le 21 mai 2018, treize jours après la déclaration de l'épidémie dans le Nord-Ouest de la RDC. Le vaccin n'a pas encore reçu l'AMM, mais son efficacité a été démontrée en Guinée et en Sierra Leone en 2015. Le vaccin dont le nom de code est V920, est fabriqué par Merck et géré par GAVI. Le vaccin a été déployé dans le cadre d'un protocole défini par les autorités de la RDC, l'OMS et MSF.

La vaccination fait aussi partie intégrante de la riposte dans l'épidémie du Nord-Kivu d'août 2018, mais cette région est sur la menace d'une multitude de groupes armés, et la vaccination en anneau, le schéma du vaccin V920, est très complexe à appliquer.

8. La vie après Ebola : le syndrome post-Ebola

Un an après que l'urgence de santé publique de portée internationale liée à la MVE en Afrique de l'Ouest a été déclarée terminée, on appréhende mieux « la vie après Ebola ». Les sujets survivants sont confrontés à de graves problèmes de santé des mois après leur guérison. Près de la moitié d'entre eux souffrent de douleurs articulaires, plus d'un tiers de maux de tête, de fatigue, de fièvre et d'anorexie. On note aussi des troubles ophtalmologiques comme des conjonctivites, des inflammations de l'iris ou une perte de vision, ainsi que des infections virales et des anémies. Des troubles psychologiques et psychiatriques se manifestent également. Les chercheurs français et guinéens ont observé ces séquelles chez 375 survivants pris en charge au centre de traitement d'Ebola de Conakry et de Macenta ; 20 % d'entre eux sont des enfants.

Il a été décrit « le syndrome post-Ebola » qui est caractérisé par la persistance de signes cliniques après la phase aiguë, les conséquences psychologiques et la persistance du virus chez les survivants ayant développé la forme résolutive de la MVE aiguë. Ont été constatées toutes sortes de manifestations du mal-être : insomnie, troubles de l'alimentation, isolement, stigmatisation, rejet, rupture des liens sociaux. Il est donc important de poursuivre la prise en charge après la phase aiguë de l'infection et de maintenir la surveillance. Des équipes de soutien psycho-social, comme celle de la Croix-Rouge française, ont mis en place dans les villages particulièrement affectés par l'épidémie des activités visant à favoriser la parole, à extérioriser les traumatismes vécus, à restaurer une solidarité communautaire et familiale.

Au cours de la période inter-épidémique actuelle, le renforcement des systèmes de santé locaux est indispensable à la fois en cas de survenue ou de résurgence de phénomènes épidémiques et pour la prise en charge des survivants, d'autant qu les structures de santé étaient particulièrement faibles avant de l'épidémie (1 médecin pour 100 000 habitants).

9. Conduite à tenir devant une épidémie de Maladie à virus Ebola.

Chez un patient suspect de FHV, il importe d'observer d'emblée des règles strictes pour éviter la transmission nosocomiale :

- isoler le patient,
- protéger le personnel soignant : équipement de protection individuelle (EPI),
- éviter la dissémination des produits biologiques,
- mettre en place un traitement symptomatique et, si possible, spécifique.

Le diagnostic de MVE suspecté, il faut prendre toutes les précautions pour éviter les contaminations interhumaines par les liquides biologiques.

9.1. Prise en charge des cas. Il y a trois types de cas :

- **cas alerte** : personne ayant présenté une fièvre élevée à début brutal ou morte soudainement ou ayant présenté une hémorragie ou une diarrhée sanglante (dite diarrhée rouge) ou une hématurie,
- **cas suspect** : personne décédée ou vivante ayant été en contact avec un cas probable ou confirmé de MEV ou avec un animal mort ou malade, et/ou fébrile ET présentant au moins trois des symptômes suivants : céphalées, fatigue, myalgies ou arthralgies, dyspnée, vomissements ou nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, hoquet, ou des saignements inexplicables,
- **cas probable** : personne présentant des symptômes compatibles avec une MVE, évalués par un médecin, ou une personne décédée présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé.

Après les résultats de laboratoire, les cas précédents sont reclassés en «cas confirmés au laboratoire» ou « non-cas» suivant les résultats positifs ou négatifs.

Les cas suspects ou probables sont admis dans la zone d'isolement du Centre de Traitement Ebola (CTE) qui comprend une zone d'isolement à haut risque, subdivisée en plusieurs tentes, pour les cas suspects, les cas probables et les cas confirmés. Tout doit être mis en œuvre pour éviter les contacts entre les malades des différentes tentes. Une dernière tente accueille les malades décédés. Une zone à faible risque regroupe à distance la pharmacie, les vestiaires, le laboratoire et les tentes destinées aux réunions.

Le personnel de la zone d'isolement est muni d'un équipement de protection individuelle (EPI) comprenant plusieurs blouses, des lunettes, deux masques et deux paires de gants jetables superposés, des bottes, un tablier. L'EPI est enfilée dans une salle d'habillage sous la supervision d'un membre de l'équipe qui doit vérifier méticuleusement que pas un millimètre de peau ne puisse être exposé à un contact avec des fluides corporels de malades. Compte des conditions climatiques équatoriales, il est recommandé de ne pas dépasser 40 minutes avec cet EPI. De fait, il n'est pas rare pour les personnels d'y passer plus d'une heure.

Ainsi, pour éviter toute transmission nosocomiale, l'hospitalisation dans un CTE :

- l'isolement des malades (suspects, probables, confirmés), où l'accès aux malades est limité au personnel et aux membres de la famille autorisés,
- l'observation des précautions « standard » avec tous les malades : éviter tout contact avec le sang et tous les fluides corporels, la peau et les muqueuses par l'EPI. De plus, se laver les mains après tout acte (eau, savon), manipuler aiguilles et tout instrument pointu avec attention et limiter les actes invasifs.

En cas de refus d'hospitalisation, une hospitalisation à domicile peut être programmée, sous réserve pour réduire les risques de transmission, de la présence en permanence d'un garde-malade formé aux techniques de base de désinfection et disposant d'une trousse de protection et de désinfection : bassin, gants, blouses, pulvérisateur et eau chlorée.

9.2. Prise en charge des contacts

Un contact est une personne n'ayant pas de symptômes, mais ayant été en contact physique avec un cas (ou une personne décédée) ou avec des liquides physiologiques d'un cas (ou d'un décédé) au cours des 3 semaines précédentes. Tout contact est suivi à domicile, surveillé pendant 21 jours après l'exposition à un cas primaire. Un contact devient un cas probable si la température est $> 38,5$ °C (prise de température, 2 fois par jour).

9.3. Prise en charge des déchets

Tous les déchets sont considérés comme des déchets bio-médicaux. Il s'agit :

- des déchets d'activité de soins (aiguilles et autres objets pointus, seringues, tubulures, objets en papier, pansements) : désinfectés à l'eau de Javel à 1/100 pendant 30 mn, séchés, puis brûlés,
- des déchets humains (urines, selles, vomissements, ...) désinfectés à l'eau de Javel à 1/10, puis jetés dans les latrines,
- tous les déchets sont transportés à l'extérieur et mis dans un incinérateur ou une fosse spécialement aménagée et brûlés à l'essence dans la fosse.

9.4. Prise en charge des cadavres

Les familles ne peuvent pas procéder aux rites mortuaires : ce sont des équipes spéciales qui sont chargées des inhumations : désinfection du corps à l'eau de Javel à 1/10^{ème} et mise dans un sac mortuaire, saupoudré d'hypochlorite de calcium.

9.5- Prise en charge des convalescents

Le virus peut persister dans le sperme des hommes survivants pendant un an, voire plus, d'où la recommandation de l'OMS aux survivants d'utiliser des préservatifs au-delà des trois mois initialement conseillés.

9.6- Prise en charge en cas d'exposition accidentelle

Tout sujet exposé accidentellement (piqûre ou contact avec des produits corporels infectieux) est un sujet contact. Il est mis sous surveillance et traité par une désinfection à l'alcool si piqûre, à l'eau, au savon et à l'eau de Javel diluée si produits corporels.

Le Haut conseil français de la santé publique a publié des recommandations en cas d'accident d'exposition au sang ou au virus pour le personnel de santé lors de la prise en charge d'un patient confirmé de maladie à virus Ebola.

<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=467>

9.7. Prise en charge des personnels humanitaires à leur retour

Certains états des Etats-Unis d'Amérique (New-Jersey) et certains pays appliquent ou souhaitent appliquer une mise en quarantaine de 21 jours pour toutes les personnes de retour de la zone d'endémie. Cette mesure qui, dans le passé, n'a pas toujours fait preuve d'efficacité sur d'autres maladies contagieuses, risque d'être un obstacle au recrutement de personnels soignants expatriés.

Le protocole des CDC américains (27/10/2014) est plus mesuré qui demande aux soignants de retour des trois pays africains foyers d'épidémie de rester chez eux pendant 21 jours en limitant les contacts avec les autres.

9.8. En résumé, la prévention en zone épidémique doit, pour éviter toute transmission du virus Ebola sur place, mettre en œuvre impérativement :

- une hygiène rigoureuse dans les Centres de Traitement,
- une information et une aide aux populations pour se défaire des procédures funéraires traditionnelles afin d'éviter les contacts avec les fluides corporels des patients décédés,
- un arrêt de la consommation de viandes provenant de la chasse dans les forêts et plus spécifiquement avec les chauves-souris, réservoir primaire du virus Ebola.

Références

- Georges-Courbot N.C., Leroy E., Zeller H. Ebola : un virus endémique en Afrique centrale. *Med Trop.*, 2002, 62, 295-300.
- Thill M., Tolou H. Fièvre hémorragique à virus Ebola. *Nouvel opus meurtrier. Med. Trop.*, 2004, 64, 331-333.
- Ensemble d'auteurs. Atelier sur les fièvres hémorragiques virales (7-8 septembre 2004 - Institut Pasteur de Paris). *Bull. Soc. Path. Exot*, 2005, 98, 205-254.
- Georges A.J., Georges-Courbot M.C. Fièvres hémorragiques virales. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier SAS, Paris)*, 8-063-A-10, 2005.
- Sanchez A, Geisbert TW, Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5 th ED. Vol.1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. pp. 1409–1448.
- OMS. Découverte du virus Ebola Reston chez le porc et chez l'homme, Philippines. *REH*, 2009, 84, 49-50.
- Leroy E., Baize S., Gonzalez J.P. Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg : l'actualité des filovirus. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 111-121.
- OMS. Maladie à virus Ebola, Afrique de l'Ouest. *REH*, 2014, 89, 205-206.
- Baize S., Pannetier D., Oestereich L. et coll. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *Preliminary Report. NEJM.*, 2014, April 16, DOI 10-1056/ NETLMoa1404505.
- Maganga G., Kapetski J. Berthet N. et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N. Engl. J. Med*, 2014, Doi;10.1056/NEJMoa 1411099.

- Bellan S, Pulliam J., Dushoff J., Meyers L. Ebola control: effect of asymptomatic infection and acquired immunity. *Lancet* 2014, 384, 1499-1500 (doi :10.1016/S0140-6736(14)61839-0).
- Breman J., Johnson K. Ebola then now. *N. Engl. J. Med.*, 2014, (DOI;10.1056/NEJMp1410540)
- OMS. Fièvre hémorragique à virus Ebola. Aide-mémoire n°103. Janvier 2016 Septembre 2014.
- Wolz A. Face to face with Ebola. An emergency care center in Sierra Leone. *N. Engl. J. Med.*, 2014, DOI:10.1056/NEJMp1410178.
- Feldmann H. Ebola-A growing threat. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371, 1375-1378. DOI.10.1056/NEJMp1405314.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Outbreak of Ebola virus disease in West Africa. Éclosion de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest. Fourth update, 3 September 2014. Stockholm: ECDC, 2014. Quatrième jour, le 3 Septembre 2014. Stockholm: ECDC, 2014.
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Ebola-virus-disease-west-africa-risk-assessment-27-08-2014.pdf>
- Rapp C. Epidémie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest : réalités et perspectives. *Med Santé Trop* 2014, 24, 229-231.
- Kieny M.P., Evans D.B., Schmetts G., Kadandale S. Résilience des systèmes de santé : réflexions sur la crise Ebola en Afrique de l'Ouest. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2014, 93 :850. doi :<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.149278>
- Milleliri J-M. Ebola : une opportunité pour les systèmes de santé. *Méd. Santé Trop.*, 2014, 24, 341-342.
- Ebola, Point d'ancrage. Communications à la SFMC et à la SFMA. Ecole du Val de Grâce, 23 janvier 2015.
- OMS. Maladie à virus Ebola (MVE) en Afrique de l'Ouest : une épidémie hors du commun. *REH*, 2015, 90, 95-96.
- OMS. Rapport de situation sur la flambée de maladie à virus Ebola, 30 septembre 2015.
- Deen GF, Knust B, Broutet N, et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors- preliminary report. *NEJM*, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1511410
- Broadhurst MJ, Kelly JD, Miller A, et al. ReEBVO antigen rapid test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study.*Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):867-74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61042-X. Epub 2015 Jun 25.
- Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015 ; 386:857-866.
- Tapia MD, Sow SO, Lyke KE, et al. 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*. 2015. pii: S1473-3099(15)00362-X. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00362-X.
- OMS. Rapport de situation sur la flambée de maladie à virus Ebola, 2 mars 2016.
- OMS. Maladie à virus Ebola (MVE) en Afrique de l'Ouest : une épidémie hors du commun. *REH* 2015 ; 90 : 95-96.
- Gaüzère B-A, Ouelet I, Nottebrock D et coll. Bilan d'activité du Centre de traitement Ebola de Forécariah (Guinée) du 23 avril au 5 juin 2015 : analyse et réflexions. *Bull Soc Pathol Exot* 2016 ; 109 : 63-64.
- Wang Y, Cui R, Li G, Gao Q, Yuan S, Altmeyer R, Zou G. Teicoplanin inhibits Ebola pseudovirus infection in cell culture.*Antiviral Res*. 2016 Jan;125:1-7. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.11.003. Epub 2015 Nov 14.
- Van Griensven J et coll.: Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med.*, 2016; 374: 33-42.
- Diallo B, Sissoko D, Loman NJ et al. Resurgence of Ebola Virus Disease in Guinea Linked to a Survivor With Virus Persistence in Seminal Fluid for More Than 500 Days. *Clin Infect Dis*. 2016 Nov 15;63(10):1353-1356.
- Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E et JIKI Study Group. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016 Mar 1;13(3):e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967.
- Gaüzère BA, Ouellet I, Nottebrock D et al. Input of a laboratory in the management of patients with Ebola virus disease and in the training of health personnel: experience of the Forécariah Ebola treatment centre (Guinea) in 2015. *Bull Soc Pathol Exot*. 2016 Oct;109(4):248-255.

- Aletti M, Savini H, Ficko C et al. Ebola virus disease: Clinical presentation, prognosis and treatment]. Rev Med Interne. 2016 Oct 4. pii: S0248-8663(16)30471-4. doi: 10.1016/j.revmed.2016.07.006.
- Deaths, late deaths, and role of infecting dose in Ebola virus disease in Sierra Leone: retrospective cohort study Hilary Bower. BMJ 2016; 353: i2403.
- OMS. Rapport de situation. Maladie à virus Ebola; 2 juin 2016.
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM et coll. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease expressing Ebola virus surface glycoprotein ; final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2016; 386 : 857-866.
- OMS. Fièvre hémorragique à virus Ebola. Aide-mémoire n°103. Janvier 2016
- OMS. Ebola virus disease-Democratic Republic of the Congo. Disease outbreak news. 13 may 2017
- OMS. Ebola virus disease-Democratic Republic of the Congo. Disease outbreak news. 20 june 2018
- OMS. Ebola virus disease-Democratic Republic of the Congo. Disease outbreak news. 20 september 2018.