

La lettre d'information du diplôme et de la capacité de médecine tropicale des pays de l'océan indien.

N° 39 – Avril 2015

La lettre d'information n°39 du 30 mars 2015 est consacrée à la Maladie à virus Ebola, un an après l'annonce par les autorités sanitaires guinéennes de l'identification de cas de fièvre Ebola en Afrique de l'Ouest.

La lettre d'information n°36 du 30 juin 2014 était consacrée à la Maladie à virus Ebola (MVE) à la suite de l'épidémie qui a atteint l'Afrique de l'Ouest début 2014. Cette lettre était un résumé de nos connaissances à l'époque sur la MVE. Un an après le début de l'épidémie, un bilan d'une année de cette épidémie « hors du commun » et des avancées qu'elle a permis s'impose.

1- Le bilan d'une année d'épidémie.

Le 23 mars 2014, la Guinée rapportait des cas confirmés de MVE, y compris dans la capitale Conakry. Le 30 mars 2014, le Libéria, puis la Sierra Leone le 26 mai déclaraient leurs premiers cas confirmés. Les analyses rétrospectives feront remonter les premiers cas dans la Guinée forestière à Gueckedou, à la limite du Libéria et de la Sierra Leone, au 26 décembre 2013.

Un an après le début de l'épidémie, ces trois pays rapportent environ 24 000 cas et plus de 10 000 morts. En comparaison, le nombre de cas et de décès dans les 24 épidémies qui ont touché l'Afrique centrale de 1976 à 2014 est de 2 387 cas et de 1 590 décès.

Le 23 mars 2015, Médecin sans frontières (MSF), qui a été en première ligne dès le début de l'épidémie, rappelle dans un rapport sur le bilan d'une année « d'action et de chaos » qu'elle a insisté dès le 30 mars 2014 sur le fait qu'il s'agissait d'une épidémie « sans précédent », mais qu'il a fallu attendre le mois de juin pour que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaisse le caractère exceptionnel de l'épidémie. Quand l'OMS a décrété en août que l'épidémie était « une urgence de santé publique mondiale », plusieurs mois avaient été perdus dans la lutte contre la maladie et plus d'un millier de personnes étaient déjà mortes. L'explosion du nombre de cas à l'été 2014 a entraîné une dispersion géographique de la maladie.

Cette épidémie est, en effet, la première à avoir connu plusieurs cas exportés dans d'autres pays par voie routière (Mali, Sénégal) ou aérienne (Nigeria, Etats-Unis, Royaume-Uni).

Elle s'est caractérisée par un nombre important de personnels soignants infectés par le virus Ebola. On dénombre plus de 800 soignants ayant contracté la maladie et plus de 500 décès. Dix-sept membres du personnel médical international ont été atteints et ont été évacués dans différents pays d'Europe et aux Etats-Unis. Un cas de transmission nosocomiale a suivi l'évacuation d'un malade en Espagne.

L'épidémie de MVE d'Afrique de l'Ouest est bien une épidémie « hors du commun » si on la compare aux épidémies d'Afrique centrale. 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 de gros villages, de villes, voire de capitales, comme Conakry, avec des foyers épidémiques dispersés dans les pays atteints. Ainsi, les 15 comtés du Libéria, les 14 districts de la Sierra Leone ont tous rapporté des cas de MVE au cours de l'année 2014. La grande mobilité de la population explique l'expansion rapide de la MVE.

Les trois pays atteints sont des pays dont les structures de santé publique sont particulièrement faibles. Au début de l'épidémie, les centres de santé manquaient de moyens pour mettre en œuvre les mesures de base pour permettre la prévention des infections, les ressources humaines du système de santé étaient particulièrement limitées (on comptait un médecin pour 100 000 habitants). Ceci explique d'une part l'effet amplificateur des centres de santé dans la transmission de la maladie, mais aussi la décroissance rapide des capacités de riposte et de soins au fur et à mesure que les professionnels de santé étaient décimés.

Dans ces trois pays, près de la moitié de la population vit sous le seuil de pauvreté. Le Libéria et la Sierra Leone ont connu plus de 10 ans de guerre civile qui s'est achevée au milieu des années 2000. De nombreux réfugiés de ces deux pays ont été accueillis par la Guinée. Ainsi, ces trois pays ne

disposaient que de peu de capacités pour mettre en place rapidement et efficacement des mesures pouvant limiter l'expansion de la maladie.

Tout ceci a conduit à une « catastrophe de santé publique ».

2- Les progrès dans nos connaissances de la MVE.

Des progrès ont été faits depuis un an en ce qui concerne nos connaissances sur la physiopathologie, la clinique, le diagnostic, le traitement et la prévention de la MVE.

2.1- 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)

2.2- Les signes inauguraux de la MVE n'ont rien de spécifique et plusieurs maladies épidémiques ont été suspectées au début de l'épidémie (paludisme, fièvre typhoïde, choléra, fièvre de Lassa). Les signes de début sont une fièvre aigue associée à des symptômes d'allure grippaux. Les signes digestifs apparaissent 3 à 5 jours plus tard : vomissements et diarrhée qui peuvent être responsables d'une déshydratation et de troubles électrolytiques. 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. 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.

2.3- 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 mn dans le sang, le plasma et les urines permettant un traitement précoce.

2.4- Six traitements spécifiques ont été sélectionnés par l'OMS, en plus du sérum de convalescents obtenu par purification du plasma de patients guéris, technique d'immunothérapie déjà utilisée en 1995 en République démocratique du Congo (épidémie de Kikwit) :

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

- le ZMapp, cocktail de trois anticorps monoclonaux obtenus par génie génétique, 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 si le traitement est fait très précocement. Le premier essai clinique est attendu au Liberia,

- les antiviraux : le favipiravir, antiviral inhibiteur de l'ARN-polymérase ARN-dépendante, commercialisé au Japon, d'innocuité confirmée, administré par voie orale, en essai dans trois centres de traitement en Guinée forestière (Gueckedou, Macenta, Nzérékoré). Les résultats sont encourageants, le risque de mortalité passerait de 30 à 15% chez les patients ayant une charge virale basse ou modérée.

- l'immunothérapie passive basée sur les immunoglobulines polyclonales produites chez le cheval.

2.5- Deux vaccins sont en phase II/III des essais cliniques (essai randomisé PREVAIL) :

- le vaccin ChAd3-EBOV dérivé d'un adénovirus du chimpanzé codant la glycoprotéine du virus Ebola Zaïre. L'essai utilise une seule injection d'une seule dose de vaccin monovalent d'innocuité satisfaisante et de bonne immunogénicité.

- le vaccin VSV-EBOV, 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. Une vaccination « en ceinture », qui consiste à identifier les patients récemment infectés et à vacciner leurs proches pour créer une « ceinture d'immunité » autour d'eux et ainsi stopper la propagation du virus est en cours en Guinée.

Au 30 mars 2015, l'épidémie est loin d'être sous contrôle et ce dans les trois pays. Elle a de graves conséquences pour les systèmes sanitaires. Il faut reprendre les campagnes de vaccinations pour éviter des maladies épidémiques comme la rougeole. Des programmes de prise en charge contre l'infection à VIH/Sida, la tuberculose et l'accompagnement des femmes enceintes doivent être rapidement réengagés. Leur efficacité dépendra de la confiance des populations envers les systèmes de santé.

Références

- Rampling T. et coll. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine. Preliminary Report. N

Engl J Med 2015, doi :10.1056/NEJMoa1411627.

- Sissoko D., Folkesson E, Abdoul M et coll. Favipiravir in Patients with Ebola Virus Disease: Early Results of the JIKI trial in Guinea. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 25 février 2015.

- Ebola, Point d'ancrage. Communications à la Société française de médecine de catastrophes et à la Société française de médecine des Armées. 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. Un premier vaccin contre la maladie à virus Ebola est testé dans des villages affectés,, un an après le début de l'épidémie. Communiqué de presse, 25 mars 2015.

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte écrit le 30 mars 2015.