

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

N° 43 – Mars 2015

La lettre d'information n° 43 du 31 mars 2016 est consacrée à deux maladies virales émergentes : Maladie à virus Ebola et Maladie à virus Zika.

La Maladie à virus Ebola et la Maladie à virus Zika ne sont pas les seules maladies virales émergentes. La grippe A(H7N9) en Chine, le Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en Arabie saoudite, l'infection à virus Chikungunya dans les Amériques et en Océanie sont aussi des maladies virales qui ont émergé dans le monde ces dernières années. Mais, ce sont la Maladie à virus Ebola et la Maladie à virus Zika qui ont été les « vedettes » des maladies virales émergentes depuis 2014.

Des textes sur ces deux maladies ont été mis sur le site www.medecinetropicale.com mais ils ont été très vite dépassés. Cette lettre d'information permet leur mise au point.

Au 14 février 2016, la **Maladie à virus Ebola (MVE)** était responsable de 28 639 cas et de 11 316 décès dans le monde, dont 28 603 cas et 11 301 décès en Afrique de l'Ouest, en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone. La transmission interhumaine a été déclarée terminée au Libéria le 14 janvier 2016. La Sierra Leone a notifié un nouveau cas le 14 janvier 2016, et si aucun nouveau cas n'est détecté, la transmission doit être déclarée terminée le 17 mars 2016. La Guinée a été déclarée exempte de transmission le 29 décembre 2015. Mais le 16 mars 2016, la Guinée a signalé trois décès inexplicables dans un village rural, la maladie à virus Ebola a été confirmée chez deux parents des défunts. Ce n'est pas la première fois que la maladie réapparaît après qu'elle ait été proclamée sa fin. Le risque de résurgences localisées est désormais connu et il faut redéfinir les critères de fin d'épidémie dont l'annonce est proclamée actuellement 42 jours (soit deux fois la période maximale d'incubation) après deux tests négatifs pour le dernier malade.

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.

Qu'avons-nous appris sur la MVE depuis son émergence en Afrique de l'Ouest ?

- L'OMS a confirmé depuis octobre 2015 que le virus peut persister pendant de nombreux mois à différents niveaux de l'organisme, en particulier dans l'œil et le 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, détectée 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 2 semaines. Il n'y a pas de risque avec les autres fluides : salive, sueur, matières fécales, urines, lait maternel, sécrétions vaginales.

- La prise en charge de malades atteints de la MVE en Occident a montré l'efficacité des traitements non étiologiques que l'on peut opposer à la MVE dans des services de réanimation : réhydratation massive sous surveillance étroite des troubles électrolytiques ; épuration extra-rénale ; ventilation non invasive ou invasive. Le pronostic de la MVE est nettement meilleur lorsqu'un traitement symptomatique optimal peut être prodigué.

- Des traitements expérimentaux, dont le favipiravir serait le plus efficace, ont été utilisés. Mais, ce sont les vaccins candidats qui ont fait l'objet d'un développement accéléré. Les résultats d'un essai de phase 3 confirment l'innocuité et l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV sur le virus Ebola-Zaïre. Les vaccins sont 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.

- Les sujets survivants sont confrontés à de graves problèmes de santé au cours des mois suivant 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.

Bien que récent (18/02/2016) le texte sur **la Maladie à virus Zika** a été lui aussi rapidement dépassé. La transmission autochtone du virus Zika a été signalée dans plusieurs îles du Pacifique en 2014 et s'est propagée en 2015 vers les pays d'Amérique centrale et du Sud. Il a été détecté en octobre 2015 en Afrique aux îles du Cap Vert. Il a « débarqué » fin 2015 dans les départements français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe) avec, à partir de ceux-ci, le risque d'entrée du virus en métropole.

Le virus Zika est transmis par le moustique de genre *Aedes*, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Le virus Zika infecte très facilement les deux espèces. Mais ces dernières ne semblent pas performantes pour contaminer l'homme. La transmission n'est possible que 14 jours après un repas sanguin contenant la virus Zika. Une fois infecté, le moustique le reste toute sa vie, soit environ un mois. Les moustiques *Aedes* seraient donc des mauvais vecteurs du virus Zika. Mais, cette compétence médiocre est contrebalancée dans les Amériques par la présence d'une importante population humaine naïve sur le plan immunitaire vivant à proximité d'une forte densité de moustiques vecteurs. Cette période de 14 jours pourrait profiter à la lutte anti-vectorielle, seule méthode efficace actuellement pour circonscrire l'épidémie de Zika.

Une augmentation importante du nombre de **syndrome de Guillain-Barré** a été observée pendant l'épidémie en Polynésie française en 2014 et au Brésil en 2015. Une augmentation inhabituelle du nombre d'enfants atteints de microcéphalies congénitales a été rapportée au Brésil en 2015, les nouveaux-nés naissant de mères infectées pendant la grossesse naissant avec une boîte crânienne inférieure à la normale. Le lien entre infection par le virus Zika et syndrome de Guillain-Barré (SGB) se confirme. La Colombie a fait état début février 2016 d'une progression de 66% des cas de SGB et signalé plusieurs décès en lien avec ce syndrome. En Polynésie française également, une augmentation des SGB avait été observée : 180 000 personnes sur 270 000 ont été touchées, soit 2/3 de la population. Quarante deux SGB ont été recensés (incidence x 17). L'augmentation statistique des cas pendant l'épidémie de Zika, les signes d'infection avant l'apparition des complications neurologiques et l'apparition récente d'anticorps chez 93% des malades constituent un faisceau d'arguments en faveur d'un lien solide entre Zika et SGB. Le risque reste cependant faible (2,4 cas/10 000). De plus, les formes cliniques du SGB sont inhabituelles dans la maladie à virus Zika et évoluent très rapidement. Sur les 42 cas de SGB, 16 ont été admis en soins intensifs et 12 ont eu besoin d'une assistance respiratoire. La récupération des malades a été très rapide, trois mois après la phase critique, près de 60% des malades étaient capables de marcher sans assistance.

Des cas de **microcéphalies** ont été confirmés au Brésil où 745 nourrissons ont été atteints de manière certifiée d'une microcéphalie et 157 sont décédés depuis le mois d'octobre 2015. Des arguments forts en faveur d'un lien de causalité entre l'épidémie de Zika et une flambée des cas de microcéphalie sont la mise en évidence du virus dans le cerveau d'un fœtus atteint et dans le liquide amniotique de femmes porteuses d'un enfant microcéphale, la démonstration du pouvoir pathogène

du virus sur les cellules neuronales progénitrices. Dans une étude prospective au Brésil, 29% d'anomalies fœtales ont été mises en évidence : microcéphalies, retard de croissance intra-utérin avec ou sans microcéphalie, calcifications cérébrales, malformations des plexus choroïdiens, des citernes ou du cervelet, des flux sanguins anormaux dans l'artère cérébrale moyenne ou l'artère ombilicale, oligo-hydramnios ou anhydramnios, malformations extra-neurologiques associées. Si le danger se situe à tous les stades de la grossesse, le risque de microcéphalie serait multiplié par 50 au cours du premier trimestre de la grossesse, d'après les données de l'épidémie polynésienne. Cette étude laisse inaugurer d'une véritable catastrophe sanitaire.

Un premier cas de **méningo-encéphalite** associé à Zika a été rapporté en France chez un voyageur au retour de Nouvelle-Calédonie, île touchée par l'épidémie de Zika en 2014. Il faut donc penser au Zika en cas de méningo-encéphalite chez les patients qui se sont rendus dans des régions infestées par ce virus.

Début février 2016, les Centres de contrôle des maladies américains (CDC) ont rapporté un cas relativement bien documenté de transmission probable du virus Zika par voie sexuelle. Le Haut conseil français de la Santé publique préconise la protection des rapports sexuels pour toutes les femmes enceintes vivant dans les zones infectées, une contraception pour celles ayant un projet de grossesse pendant le temps de l'épidémie et la protection des rapports sexuels pour les femmes enceintes dans les zones non infestées lorsque le partenaire est susceptible d'avoir été contaminé par le virus Zika. Le premier cas français de transmission par voie sexuelle, concernant une femme dont l'époux rentrait d'un voyage au Brésil, renforce ses mesures de protection.

L'OMS a lancé mi-février son Cadre stratégique de riposte pour lutter contre la propagation de l'infection à virus Zika, ainsi que les affections néonatales et neurologiques associées. La stratégie adoptée vise la mobilisation et la coordination des partenaires, des experts et des ressources pour aider les pays à renforcer la surveillance du virus Zika et des troubles qui y sont liés. Elle cible aussi la lutte anti-vectorielle, les mesures de protection, les soins médicaux ainsi que la recherche-développement en matière de vaccins et de diagnostic.

Références récentes sur la Maladie à virus Ebola

- 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.
- 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, 17 février 2016.
- 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.

Références récentes sur la Maladie à virus Zika

- Nhan T-X, Cao-Lormeau V-M, Musso D. Les infections à virus Zika. Revue Francophone des Laboratoires 2014 ; 467 : 45-52 .
- Fauci A S, Morrens DM. Zika virus in the Americas. Yet another arbovirus threat. N Engl J Med, 2016, DOI :10.1056/NEJMp1600297.

- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M: Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med 2016; DOI 10.1056/NEJMoa1600651.
- Rubin E, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. N Engl J Med 2016; DOI 10.1056/NEJMe1601862.
 - OMS. Maladie à virus Zika. Aide-mémoire, février 2016.
 - Garcia E, Yactayo S, Nishino K, Millot V, Perea W, Briand S. Epidémiologie et manifestations cliniques potentiellement associées à l'infection à virus Zika : mise à jour mondiale. REH/OMS 2016 ; 91 : 73-81. - Calvet G, Agular RS, Melo ASO et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil : a case study. The Lancet Infectious Diseases, Published online February 17, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5)
 - Cao-Lormeau VM et coll. Guillain Barré Syndrome outbreak caused by Zika virus infection in French Polynesia. The Lancet, publication en ligne le 19 février 2016.
 - Brasil P, Pereira J P, Gabagha C R et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. Preliminary Report. N Engl J Med, 2016 4 mars 2016.
 - Carteaux G et coll Zika virus associated with meningoencephalitis. N Engl J Med 2016 DOI: 10.1056/NEJMc1602964)
 - Cauchemez S et coll.: Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. Lancet ; publication avancée en ligne le 15 mars 2016 ([doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00651-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00651-6))

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzèze. Texte écrit le 29 mars 2016.
E-mail : aubry.pierre@wanadoo.f