

Épidémies Ebola : quels enseignements ?

Dossier coordonné par **Bruno Grandbastien** et **Christian Chidiac**

En mars 2014, l'OMS constatait une épidémie de maladie à virus Ebola, caractérisée par un taux de mortalité élevé (40 %). En Afrique de l'ouest elle est à l'origine de 28 616 cas confirmés, probables et suspectés, dont 11 310 décédés. En réponse à la menace, la France mettait en place plusieurs mesures : l'alerte nationale pour freiner l'introduction du virus, préparer la prise en charge des patients et informer les professionnels et le public, avec renforcement de l'organisation du maillage territorial, la mise en place de Task force interministérielle, pour organiser la riposte aux situations d'urgence sanitaire de portée internationale. Quelles leçons tirer de cette épidémie ? De sa prise en charge par les États touchés et par les instances internationales ?

Merci à Annette Colonnier et Ann Pariente-Khayat, SG HCSP, pour leur relecture. Le sommaire se trouve en 4^e de couverture



Le bilan épidémiologique

L'épidémie de maladie à virus Ebola qui a sévi en 2014 et 2015 dans six pays d'Afrique de l'Ouest (Sierra Leone, Libéria, Guinée, Mali, Nigéria et Sénégal) a touché près de 30 000 personnes, dont 11 310 sont décédées.

L'épidémie en Guinée, Sierra Leone et Libéria, 2014-2015

Pierre-Yves Boëlle

PU-PH, Institut
Pierre Louis
d'épidémiologie et
de santé publique,
AP-HP, hôpital
Saint-Antoine,
faculté de médecine,
Inserm U1136

Le 9 juin 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait la fin de l'épidémie d'Ebola, qui sévissait depuis dix-huit mois en Guinée, en Sierra Leone et au Libéria. Cette épidémie a eu un impact effroyable, avec près de 30 000 cas et 11 310 décès dans trois pays [17]. La réponse au niveau mondial a été coordonnée par l'OMS, qui a notamment mis en place un groupe pluridisciplinaire pour permettre l'analyse des données épidémiques. En France, l'Institut Pasteur (au sein de l'IBEID, Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases) et l'Inserm (au sein de REACTing) ont contribué à l'analyse épidémiologique de cette épidémie. Dans cet article, après avoir rappelé ce que l'on savait d'Ebola avant 2014, on montrera quelques exemples d'analyse des données épidémiques qui ont contribué à comprendre la dynamique de l'épidémie sur le terrain, à réfléchir au risque de dissémination plus globale puis aux perspectives de traitement.

Ebola avant 2014

L'infection à virus Ebola est de découverte relativement récente. Le virus a été identifié en 1976 au Zaïre (maintenant République démocratique du Congo) et au Soudan [28], lors d'épidémies impliquant respectivement 318 et 284 cas. L'investigation de ces épidémies pointait la

considérable létalité de l'infection, de 50 % à 90 %. Dans ces deux cas, la transmission iatrogène et nosocomiale avait été importante, par la réutilisation de seringues dans un cas et par la transmission intrahospitalière dans l'autre. À l'issue de cette première investigation, le rapport de la Commission internationale de l'OMS mentionnait que « *le port de tenues protectrices incluant des respirateurs, l'isolement strict des patients et l'élimination des déchets potentiellement contaminés devraient permettre d'éviter des épidémies massives dans le futur* » [28].

Depuis 1976, vingt et une épidémies d'Ebola ont été rapportées en Afrique centrale, toutes de portée assez limitée [14] : de quelques cas à quelques centaines de cas, le maximum étant observé en Ouganda, en 2000, avec 425 cas. Les rares épisodes observés hors d'Afrique impliquaient une contamination accidentelle et pas de transmission. Toutes les épidémies africaines confirmaient le rôle important de la transmission intrahospitalière ainsi que de la transmission *post mortem* lors des cérémonies funéraires. Ainsi, dans une analyse quantitative de l'épidémie de la République démocratique du Congo en 1995 (315 cas), par un modèle de transmission, le *ratio* de reproduction de base était estimé à $R_0 = 2,7$ (le nombre de cas secondaires causés par une personne infectée au début de l'épidémie), avec 65 %

Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 52.

des contaminations lors des cérémonies funéraires, 20 % en intrahospitalier et le reste en transmission « communautaire » [47].

En résumé, les épidémies historiques d'Ebola correspondaient à un scénario « autolimitatif » de la transmission, soulignant la nécessité d'organiser rapidement la prise en charge des malades et d'éviter la transmission nosocomiale, comme la transmission *post mortem*.

L'épidémie de 2014

Le 21 mars 2014, le virus Ebola a été identifié comme cause d'une épidémie jusqu'alors considérée comme « maladie non identifiée » en Guinée [62]. En effet, depuis le début de l'année 2014, des cas groupés de malades, avec une mortalité élevée, avaient été signalés dans la région forestière de Guéckédou, au centre du pays. Les manifestations cliniques étant plutôt à dominante gastro-intestinales, ces épisodes avaient été attribués au choléra. C'est la première fois que le virus était retrouvé en Afrique de l'Ouest. L'investigation rétrospective de ces épisodes a finalement suggéré que le premier cas était un enfant de 18 mois décédé le 28 décembre 2013. La contamination initiale est attribuée à un contact avec des animaux sauvages, le réservoir possible étant la chauve-souris, même si le passage de l'Afrique centrale à l'Afrique de l'Ouest demeure mystérieux [38]. Dès l'alerte confirmée auprès de l'OMS, une réponse sanitaire a été mise en place par les autorités locales et d'autres acteurs. Le 22 mars, par exemple, des équipes de Médecins sans frontières (MSF) étaient déployées sur le terrain¹, et contribuaient à l'organisation de centres de soins autonomes pour prendre en charge des malades, éviter la transmission nosocomiale ainsi que les contacts *post mortem*.

Dès la publication des premières courbes épidémiques, des estimations du *ratio* de reproduction (nombre de cas secondaires par cas initial, qui mesure l'amplification de l'épidémie) ont montré qu'un cas infecté pouvait être responsable de 1,5 à 2 cas secondaires, en accord avec les épidémies historiques [18]. Le problème épidémiologique d'intérêt est alors de comprendre où cette transmission a lieu, afin de juger de l'efficacité des interventions mises en place : il faut pour cela des données plus détaillées et un modèle d'analyse de la transmission épidémique en temps réel [16].

Les chaînes de transmission à Conakry

Sous l'égide de l'OMS, un recueil de données a été mis en place dès mars 2014 pour documenter les caractéristiques des cas, mais également les contacts qu'ils pouvaient avoir eu avec le reste de la population. Grâce à ces investigations, il était notamment possible de savoir dans quels lieux et à quelles dates des personnes avaient été en contact. Un modèle d'analyse statistique a alors permis de reconstruire des chaînes

de transmission observées dans la région de Conakry, en Guinée. L'analyse de ces chaînes montrait que dès avril 2014 les situations de transmission « classiques » étaient bien maîtrisées dans cette partie de la Guinée : peu de transmissions à l'hôpital ou *post mortem* [35]. L'essentiel de la transmission avait lieu en communauté, mais à des niveaux faibles, en dessous de la limite qui permet à une épidémie de se développer. Une autre information majeure de ces analyses initiales était de pointer l'importance des réintroductions de cas pour expliquer la dynamique observée : à peine une bouffée d'une dizaine de cas contrôlée, une autre survenait à la suite d'une réintroduction d'un malade à partir d'une autre localité de la région. Après avoir réussi à maîtriser la dissémination de la maladie dans l'ouest de la Guinée pendant plus de six mois, l'équation s'est alors renversée : alors même que les recommandations pour la limitation de la transmission intrahospitalière et *post mortem* semblaient bien appliquées et efficaces, la maladie n'était plus contenue. Ainsi, neuf mois après le début de l'épidémie, en octobre 2014, les analyses globales faites par le groupe OMS, portant sur 4500 cas, montraient une transmission communautaire avérée et une dissémination épidémique : « [...] le nombre de cas et de décès dus à Ebola va encore augmenter par milliers dans les mois à venir si rien n'est fait » [94]. Prédiction malheureusement vérifiée lors de l'analyse ultérieure, les nombres étant toutefois revus à la baisse et reflétant l'intensification des moyens de lutte sur le terrain [93].

Le risque de dissémination globale

Un facteur mis en avant pour expliquer la dissémination exceptionnelle de l'épidémie de 2014 est que Guéckédou est géographiquement proche des zones les plus densément peuplées et connectées d'Afrique, contrairement aux zones d'Afrique centrale où le virus avait précédemment sévi [99]. Le nombre de personnes susceptibles d'être exposées à la maladie, qui constitue le véritable moteur d'une épidémie, était donc sans commune mesure avec ce qui avait été historiquement considéré et a pu contribuer à ce changement d'échelle.

Cette très grande connectivité de la région avec le reste du monde demandait aussi que l'on s'intéresse au risque d'exportation de la maladie. Dans d'autres contextes, par exemple la grippe H1N1 de 2009 ou le MERS-CoV du Moyen-Orient, on a montré la pertinence des transports aériens pour ce type de quantification. Le principe du calcul est simple : le nombre de cas exportés est proportionnel à l'intensité du trafic aérien, à la prévalence de la maladie et à la durée de la phase présymptomatique. Ces calculs, réalisés dès l'été 2014, ont montré que le risque restait faible dans les pays occidentaux : pour la France, il y avait une probabilité inférieure à 20 % d'importer un cas au cours de l'épidémie. La réduction du trafic aérien ne changeait que marginalement ce risque [68]. Ces calculs ont notamment pu être adaptés, à la demande du HCSP, lorsqu'en octobre 2014 un premier cas a été

1. Voir l'article du 22 mars 2014 sur le site de MSF : « Épidémie d'Ebola en Guinée : MSF envoie en urgence des spécialistes et du matériel ».



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

importé au Mali, un pays plus fortement connecté à la France. Les résultats, bien qu'augmentant légèrement le risque, ne changeaient pas qualitativement la situation.

Évaluer l'efficacité des traitements

Dans le cas d'une épidémie comme Ebola, la nécessité de trouver des traitements, et de les évaluer correctement, se confronte à une situation d'urgence. Les discussions ont été vives pour savoir s'il fallait privilégier des essais randomisés [20] ou si l'on pouvait avoir recours à d'autres designs [101]. Un essai mené pour étudier l'effet du Favipiravir², par exemple, a été comparé à un groupe historique pour la réduction de la mortalité [81]. L'interprétation des résultats est dans ce cas compliquée par la variabilité « naturelle » liée à l'infection. Ainsi, au cours de l'épidémie en Guinée, par exemple, la mortalité brute a fluctué d'environ 25 % dans le premier semestre 2014 à plus de 50 % au premier trimestre 2015 [34]. Mais, dans le même temps, les cas observés avaient une virémie faible, ce qui est un facteur protecteur, passait de 75 % à 50 %. Mieux prendre en compte ces écarts permet de renforcer le niveau de preuve lors d'une comparaison historique. Finalement, des essais vaccinaux ont également pu être menés, avec la difficulté supplémentaire qu'ils se déroulaient dans la phase de décroissance de l'épidémie. Une innovation a été d'utiliser un design dit stepped wedge, où l'intervention (ici la vaccination)

2. Favipiravir : antiviral japonais utilisé dans le traitement de la grippe.

est introduite à des dates différentes dans les régions participantes. Outre la simplification opérationnelle, cela permet d'avoir des périodes contrôles, d'utiliser chaque région comme son propre témoin, et de faire bénéficier tous les participants de l'intervention [41]. L'essai vaccinal a montré une efficacité supérieure à 75 % contre l'infection.

Conclusion

Ebola, maladie certes initialement perçue comme grave, mais dont le potentiel épidémique ne semblait pas majeur lorsque les mesures de réduction de transmission étaient appliquées, a montré en 2014 un visage très différent. Les raisons sont bien sûr multiples, depuis la biologie du virus, les changements démographiques, jusqu'aux aspects sociaux dans la perception de la maladie. Pour la partie plus purement épidémiologique et de santé publique que nous avons discutée ici, on ne peut que rappeler d'abord que les grandes difficultés des systèmes de soins dans les pays affectés, parfois au sortir d'années de conflits, font que toute menace de santé publique peut rapidement prendre de l'ampleur [11]. Ensuite, les pays touchés n'avaient pas d'expérience préalable de la maladie et donc pas de préparation spécifique pour gérer une telle crise. Ces analyses pointent donc sur l'utilité de la préparation pour répondre aux phénomènes épidémiques, et sur l'utilité d'initiatives de l'Inserm comme REACTing pour fédérer un déploiement effectif des compétences des chercheurs et pour intervenir efficacement. 🦋

Les aspects cliniques de la maladie

Pr Christian Chidiac

Président de la commission spécialisée maladies transmissibles (CSMT), HCSP, service des maladies infectieuses et tropicales, Hospices civils de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1

Pr Christophe Rapp

CSMT, HCSP, Centre médical des entreprises travaillant à l'extérieur (CMETE), Hôpital d'instruction des armées Bégin

La connaissance que nous avons de la maladie à virus Ebola (MVE) provient d'études anciennes et de données collectées plus récemment lors de l'épidémie de 2014-2015 en Afrique de l'Ouest. Cette courte revue est consacrée aux manifestations cliniques, les aspects relatifs aux problèmes liés à la persistance virale, aux résurgences et aux séquelles de la MVE étant abordés dans un autre chapitre de ce numéro.

Les descriptions initiales

Les aspects cliniques de la maladie à virus Ebola ont été bien décrits dans l'avis du HCSP relatif à la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie Ebola du 10 avril 2014¹. Cette description se fonde sur trois publications décrivant trois importantes épidémies (plus de 100 patients) de fièvres hémorragiques virales Ebola, dues au virus des sous-types Soudan (284 patients à Maridi, 1976) et Zaïre (318 patients à Yambuku, 1976 ; 315 patients à Kikwit, 1995) [95, 96, 97].

1. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=414>

La durée d'incubation est en moyenne de huit jours (3 à 21 jours). Les signes cliniques sont peu spécifiques avant la phase hémorragique inconstante (40 % des cas dans l'épidémie de Kikwit, Zaïre, 1995).

Le tableau 1 résume les caractéristiques cliniques de patients, provenant de trois publications « anciennes », deux concernant la République démocratique du Congo en 1995 [13, 61] et une l'Ouganda en 2007 [50]. Ces publications confirment la fréquence de la fièvre, de l'asthénie, des algies de localisations multiples dans les formes typiques de MVE. Des formes frustes et des infections inapparentes ont été rapportées.

La létalité de la maladie à virus Ebola est supérieure à 50 % et a atteint 88 % à Yambuku, au Zaïre, en 1976. Dans les formes hémorragiques, le décès survient dans 80 % des cas en moyenne huit jours après l'apparition de la fièvre. Sinon, la guérison est marquée par une convalescence longue qui comprend une asthénie prolongée et des arthralgies fluctuantes et migratrices. Des séquelles otologiques, oculaires et cognitives ont été rapportées.

tableau 1

Maladie à virus Ebola : signes cliniques selon trois études anciennes

Références	Bwaka M.A. [13]	Ndambi R. [61]	MacNeil A. [50]
Pays	République démocratique du Congo	République démocratique du Congo	Ouganda
Année de l'épidémie	1995	1995	2007
N	103	23	56
Âge moyen (années)	38	36	37,4 (11-70)
Sexe masculin	48 (46 %)	15 (65 %)	30 (54 %)
Signes cliniques			
Fièvre	188	23 (100 %)	55/55 (100 %)
Asthénie	178	23 (100 %)	49/50 (98 %)
Dysphagie	114	11 (48 %)	27/51 (53 %)
Hoquet	22	6 (26 %)	16/51 (31 %)
Douleurs			
<i>Douleurs générales</i>			
Céphalées	126	17 (74 %)	48/53 (91 %)
Douleurs abdominales	130	22 (96 %)	48/54 (89 %)
Myalgies/arthralgies	129		44/50 (88 %)
<i>Myalgies</i>			
Arthralgies		5 (22 %)	
Dorsalgies/lombalgies	38		
Douleurs thoraciques	15		
Signes digestifs			
Anorexie/amaigrissement	90	22 (96 %)	43/51 (84 %)
Nausées/vomissements	141	17 (74 %)/19 (83 %)	47/53 (89 %)
Diarrhée	170	22 (96 %)	47/54 (87 %)
Rash		1 (4 %)	25/54 (46 %)
Conjonctivite	89	18 (78 %)	
Signes respiratoires/Dyspnée	31		23/50 (46 %)
<i>Toux</i>			
Difficultés respiratoires		9 (39 %)	
Hémorragies	79	(43 % melaena)	30/56 (54 %)
Confusion			

Les données provenant de l'épidémie de 2014-2015**Signes et symptômes**

Le tableau 2 résume les caractéristiques cliniques provenant de huit publications concernant l'épidémie de 2014-2015 [3, 4, 5, 9, 21, 39, 78, 100].

Dans la forme habituelle, la maladie débute brutalement par un syndrome pseudogrippal (fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées) et une profonde asthénie psychomotrice. En trois ou quatre jours apparaissent d'autres signes cliniques cutanéomuqueux (conjonctivite, exanthème maculeux ou maculo-papuleux, dysphagie) et digestifs (diarrhée, vomissements).

L'évolution initiale peut être continue avec une altération progressive de l'état général (asthénie croissante, fièvre persistante, perte de poids) ou biphasique avec

un intervalle libre de quelques jours au cours duquel l'état général s'améliore et la fièvre disparaît.

Dans les formes létales, la seconde phase de la maladie à virus Ebola est marquée par l'apparition de manifestations hémorragiques (principalement saignements aux points de ponction, gingivorragies, hématomèse, mélaena, selles sanglantes; plus rarement épistaxis, hémoptysie, hémorragie génitale ou hématome) associées à des signes de défaillance multiviscérale. Les signes respiratoires sont fréquents, favorisés par un remplissage inadéquat et/ou des troubles de la perméabilité capillaire. La phase terminale comporte des signes neurologiques d'encéphalite (de l'obnubilation au coma, agitation, convulsions). La présence d'un hoquet d'origine neurologique est un signe péjoratif.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.



tableau 2

Maladie à virus Ebola : signes cliniques selon les études récentes

Références	Bah E.I. [4]	Barry M. [9]	Arranz J. [3]
Pays	Guinée Conakry	Guinée	Sierra Leone
Année de l'épidémie	2014	2014	2014-2015
N	37	90	31
Âge moyen (années)	38 (28-46)	34 ± 14	30 (17-40)
Sexe masculin	24 (65 %)	57 (63 %)	14 (45,1 %)
Signes cliniques			
Fièvre	31/37 (84 %)	65 (72 %)	19 (61,3 %)
Asthénie	24/37 (65 %)	72 (80 %)	30 (96,7 %)
Dysphagie			
Hoquet		6 (7 %)	2 (6,4 %)
Douleurs			
<i>Douleurs générales</i>			
Céphalées	12/21 (57 %)	47 (52 %)	17 (54,8 %)
Douleurs abdominales		24 (27 %)	14 (45 %)
<i>Myalgies/arthralgies</i>			
Myalgies		21 (13 %)	19 (61,3 %)
Arthralgies		12 (6 %)	16 (51,6 %)
Dorsalgies/lombalgies			2 (6,4 %)
<i>Douleurs thoraciques</i>			
Signes digestifs			
Anorexie/amaigrissement	16/37 (43 %)		
Nausées/vomissements	21/37 (57 %)	54 (60 %)	18 (58 %)
Diarrhée	23/37 (62 %)	31 (34 %)	21 (67,7 %)
Rash			1 (3,2 %)
Conjonctivite			12 (38,7 %)
Signes respiratoires/Dyspnée		13 (14 %)	0
<i>Toux</i>			
			0
<i>Difficultés respiratoires</i>			
			0
Hémorragies		23 (26 %)	11 (35,5 %)
Confusion			1 (32 %)

* Données provenant des patients MVE inclus dans une étude Favipiravir, Sierra Leone-China Friendship hospital, OMS.

Signes biologiques

Les aspects biologiques décrits lors des épidémies antérieures ont été précisés en 2014-2015. La lymphopénie initiale (trois à cinq premiers jours) s'associe à une thrombopénie, elle est suivie d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. L'anémie est inconstante, retrouvée dans les formes hémorragiques. Les troubles de l'hémostase, d'intensité très variable, comprennent une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans les formes sévères. L'atteinte hépatique est habituelle (augmentation des transaminases de type

ALAT, cholestase) de même que l'hypoalbuminémie. La rhabdomyolyse (augmentation des transaminases de type ASAT, augmentation des créatines phosphokinases CPK et de la bilirubine) est fréquente et parfois sévère, favorisant une insuffisance rénale d'origine mixte (hypovolémique et organique).

Les troubles hydroélectrolytiques à type d'hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, et hypocalcémie sont fréquents. Une acidose métabolique est présente dans les formes graves. Des tableaux de pancréatite biologique ont été rapportés.

Bai C.Q.* [5]	Dallatomasina S. [21]	Haaskjold Y.L. [39]	Schieffelin J.S. [78]	Xu Z. [100]
Sierra Leone	Sierra Leone	Sierra Leone	Sierra Leone	Sierra Leone
2014	2014	2014	2014	2014-2015
124	245	31	106	139
(27-30)	28	30 (3 mois-85 ans)	29,5 (14,6)	29 (0,5-75)
54	(51 %)	14 (45 %)	(40 %)	62 (44,6 %)
	(87 %)	19 (61 %)	(89 %)	77 (55,4 %)
	(77 %)	30 (97 %)	(66 %)	114 (82,0 %)
58	(26 %)	8 (26 %)	(34 %)	31 (22,3 %)
45	(15 %)	2 (6 %)		33 (23,7 %)
		29 (94 %)		
	(73 %)	17 (55 %)	(80 %)	50 (36,0 %)
88	(51 %)	14 (45 %)	(40 %)	
		19 (61 %)		
90	(56 %)	17 (55 %)		
		7 (23 %)		
79	(44 %)			
		19 (61 %)		98 (70,5 %)
109	(72 %)	18 (58 %) / 8 (26 %)	(34 %)	
	(46 %)	21 (68 %)	(51 %)	81 (58,3 %)
	(48 %)		(2 %)	
	(3 %)			
45	(2 %)	13 (42 %)	(32 %)	
143				
72	(40 %)		(35 %)	
71	(20 %)			
	(5 %)	Admission : 11 (35 %) Hospitalisation : 17 (55 %)	(1 %)	15 (10,8 %)
70	(9 %)			

Facteurs pronostiques, facteurs de risque de décès

Plusieurs auteurs ont tenté de déterminer les facteurs de risque de décès au cours de la maladie à virus Ebola.

Dans une étude réalisée en Guinée, le risque relatif de décès était lié à l'âge > 40 ans ; le risque relatif (RR) évalué à 3,49 (95 % CI, 1,42 à 8,59 ; P = 0,007) chez les patients âgés de 40 ans ou plus versus moins de 40 ans [4]. Parmi les manifestations cliniques, le hoquet (P = 0,04), la détresse respiratoire (P = 0,04) et les signes hémorragiques (P = 0,01) étaient plus fréquemment associés à une issue défavorable [9].

Dans une étude prospective réalisée en Sierra Leone du 25 mai au 18 juin 2014, 106 cas de maladie à virus Ebola ont été inclus. La létalité était de 74 %. Les facteurs cliniques et biologiques inauguraux associés à la létalité étaient : la fièvre, l'asthénie, la diarrhée, une élévation des paramètres suivants (urée, ASAT, créatininémie). La létalité était plus faible chez les sujets de moins de 21 ans par comparaison à ceux de plus de 45 ans (75 % vs 94 %, p = 0,03). Les patients qui avaient une virémie EBOV inférieure à 100 000 copies/ml avaient un taux de létalité plus faible que ceux qui avaient une



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

virémie EBOV supérieure à 10 millions de copies/ml (33 % vs 94 %, $p = 0,003$) [39].

L'étude rétrospective réalisée de mi-décembre 2014 à mars 2015 dans le district de Moyamba (Sierra Leone) a analysé les facteurs de risque de décès chez les patients admis en centre de traitement. La diarrhée à l'admission était le signe le plus fréquemment associé au décès (83 % vs 46 %, $p = 0,036$). La PCR réalisée à l'admission montrait une virémie significativement supérieure chez les patients décédés (médiane Ct 20,5) en comparaison aux survivants (médiane Ct 26,5) ($p < 0,001$) [78].

L'étude de cohorte observationnelle rétrospective, réalisée de novembre 2014 à janvier 2015 au centre de traitement JUI (Sierra Leone), rapporte une charge virale significativement inférieure chez les survivants vs les patients décédés de MVE ($1,1 \times 10^7$ vs $9,8 \times 10^7$ copies/ml ; $P = 0,022$). Le taux de mortalité était de 8,6 % en cas de charge virale $< 10^5$ copies/ml, de 61,5 % en cas de charge virale comprise entre 10^5 et 10^7 copies, et de 78,8 % en cas de charge virale $\geq 10^7$. Il existait une différence statistiquement significative entre les patients avec charge virale $< 10^5$ copies/ml vs charge virale comprise entre 10^5 et 10^7 copies/ml d'une part ($P < 0,001$), ainsi qu'entre les patients avec charge virale $< 10^5$ copies/ml et ceux avec charge virale $> 10^7$ copies/ml ($P < 0,001$) d'autre part. Dans cette étude, l'analyse multivariée des signes et symptômes observés indique que l'âge, la fièvre, le hoquet sont des facteurs indépendants prédictifs de mortalité ($P < 0,05$) [100].

L'étude observationnelle réalisée chez 285 patients avec MVE confirme le caractère péjoratif d'une charge virale élevée. Une valeur $\geq 10^6$ copies/ml était prédictive d'une évolution fatale, la probabilité de survie étant inférieure à 15 % en cas de charge virale supérieure à 10^6 copies/ml. Dans cette étude, les facteurs indépendants d'évolution fatale en analyse multivariée étaient : la charge virale ($P = 0,005$), la confusion ($P = 0,010$), les douleurs abdominales ($P = 0,003$), la conjonctivite ($P = 0,035$), les vomissements ($P = 0,004$) [45].

L'étude prospective observationnelle réalisée dans le centre de traitement de Donka sur un collectif de 89 patients a identifié, comme facteurs de risque indépendants de mortalité, les myalgies (OR ajusté, 4,04 ; $P = 0,02$), les hémorragies (OR ajusté², 3,5 ; $P = 0,02$), et les difficultés respiratoires (OR ajusté, 5,75 ; $P = 0,01$) [8].

L'étude rétrospective réalisée chez les 27 patients pris en charge dans des centres spécialisés en Europe et aux États-Unis confirme la fréquence des signes respiratoires et de l'hypoxie, retrouvée chez la moitié des patients. En l'absence de validation du bénéfice des différentes thérapeutiques expérimentales étudiées (plasma de convalescent ; anticorps monoclonaux, antiviraux), la létalité plus basse (20 % vs 40 % en Afrique) observée dans les pays du Nord s'explique par la précocité et

l'intensité des traitements symptomatiques mis en œuvre [48, 88].

À la lumière de ces études, le pronostic de la maladie à virus Ebola peut désormais être évalué précocement après l'admission du cas confirmé de MVE en tenant compte de l'âge, de la présence de signes cliniques péjoratifs (hémorragies, signes de défaillance viscérale, hoquet), du degré d'insuffisance rénale, de l'importance de la rhabdomyolyse (ASAT, CPK) et de la virémie plasmatique.

L'étude de la réponse immunitaire des cas de maladie à virus Ebola est un facteur pronostique majeur mais son résultat est déterminé par des techniques sérologiques rétrospectives et non disponibles sur le terrain. On distingue un profil de convalescent (réponse immune précoce) et un profil d'évolution fatale (réponse nulle ou tardive) [6].

Données pédiatriques

Il existe peu de données disponibles chez l'enfant. Une étude rétrospective a été réalisée dans les centres de traitement au Libéria et en Sierra Leone chez 122 enfants avec MVE confirmée. L'âge médian était de 7 ans, un tiers de l'effectif était âgé de moins de 5 ans. Le sexe ratio était de 1,3. Les signes les plus fréquents à l'admission et en hospitalisation étaient la fièvre (cependant 21 % des enfants étaient initialement non fébriles, et 6 ne sont restés), l'asthénie, l'anorexie et la diarrhée. Les saignements étaient rares à l'admission (5 %) mais sont survenus dans moins de 50 % des cas au total. Le taux de mortalité était de 57 %. L'âge médian des enfants décédés était significativement inférieur en comparaison aux survivants (4 vs 11 ans ; $P < 0,001$). En stratifiant sur l'âge, la mortalité était de (89 %) chez les enfants < 5 ans versus les autres groupes d'âge (5-9 ans, 43 % ; 10-14 ans, 41 % ; 15-17 ans, 25 % ; $P < 0,001$). Les autres facteurs prédictifs de mortalité incluaient les saignements quel que soit le moment de leur survenue pendant l'hospitalisation (58 % des décédés vs 27 % des survivants ; $P = 0,003$) et la valeur médiane de la PCR CT (19,2 chez les décédés vs 25,0 chez les survivants ; $P < 0,001$) [82].

Conclusion

La maladie à virus Ebola est caractérisée par son polymorphisme clinique et par l'absence de spécificité des signes inauguraux. Les manifestations les plus fréquentes sont la fièvre, l'asthénie, les algies, les vomissements et la diarrhée. Les signes hémorragiques sont inconstants, mais ils signent la gravité de la maladie. Le pronostic est influencé par les facteurs suivants : l'âge (moins de 5 ans, plus de 40 ans), la présence d'une insuffisance rénale, l'intensité de la rhabdomyolyse, une virémie EBOV élevée, la présence d'hémorragies et/ou de signes de défaillance multiviscérale (hypovolémie, sepsis sévère, détresse respiratoire ou neurologique). En l'absence de traitement étiologique validé, la précocité de la prise en charge et la qualité du traitement symptomatique (*supportive care*) améliorent le pronostic. 🏠

2. Odds ratio, ajusté sur des facteurs pour limiter les biais.

Quelles prises en charge dans les pays du Sud ?

L'épidémie à virus Ebola a créé une crise sanitaire doublée d'une crise économique. Une réponse sanitaire et humanitaire s'est organisée au niveau international pour aider les pays touchés à faire face et éviter la propagation du virus.

La Task Force interministérielle Ebola : la vision internationale (2014-2015)

Dans un monde globalisé, l'urbanisation anarchique et insalubre, les perturbations d'écosystèmes (déforestation, création de barrage...), les modifications des conditions de cultures et d'élevage, l'essor du transport aérien, le déplacement des populations, les changements climatiques constituent autant de facteurs favorables à l'émergence et à la propagation de pathogènes nouveaux (MERS-CoV, SARS, Chikungunya, Zika, Ebola, H1N1, H5N1...). Ces germes peuvent être à l'origine d'épidémies provoquant des crises nationales ou internationales. Les États, les organisations régionales et internationales, les agences de santé, les organisations non gouvernementales et l'industrie pharmaceutique sont aujourd'hui interpellés par la répétition de ces crises et par leurs conséquences sur les équilibres sanitaires, sociaux, économiques et parfois politiques. Nous sommes manifestement entrés dans un nouveau régime de l'émergence et de la réémergence infectieuses. Ce nouveau régime appelle de nouvelles réponses, à hauteur des défis à relever dans l'urgence des crises épidémiques [76]. L'épidémie Ebola en Afrique de l'Ouest en est un exemple.

L'émergence du virus Ebola, à partir de début 2014, a rapidement dépassé les systèmes de santé des pays affectés – d'abord la Guinée, puis le Libéria et la

Sierra Leone. Les premiers cas de l'épidémie se sont déclarés en Guinée forestière en décembre 2013. Le virus Ebola Zaïre (ZEBOV) est isolé par l'équipe de S. Baize au niveau du P4 Inserm-Mérieux de Lyon [7]. En avril 2014, plusieurs patients étaient déclarés positifs dans les pays voisins du Libéria et de la Sierra Leone.

En 2014, le virus n'était pas inconnu. La première manifestation remonte à 1976, en République démocratique du Congo. Le virus porte le nom d'une rivière près du lieu où les cas avaient été découverts. Depuis cette date, Ebola avait causé quelques vingt épidémies dans plusieurs pays, toutes endiguées et contrôlées.

Dans le cas de l'Afrique de l'Ouest, il est rapidement apparu que l'évolution de la maladie rendrait les tentatives de contrôle de la propagation du virus beaucoup plus difficiles que dans les épisodes précédents. En juillet 2014, les données montraient que l'épidémie touchait les trois pays. Des cas importés sont apparus au Nigéria. À la fin du mois d'août plus de 3000 cas avaient été déclarés. Une crise sanitaire majeure, doublée d'une catastrophe humanitaire et d'une crise économique et politique brutale se développait.

Dans ce contexte, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré, le 8 août 2014, que cette épidémie constituait une « crise sanitaire de portée mondiale ». Un

Christine Fages

Ambassadrice, ancienne coordinatrice de la Task Force interministérielle Ebola

Yves Lévy

Président-directeur général de l'Inserm

Jean-François Delfraissy

Professeur émérite Paris XI, ancien coordinateur de la Task Force interministérielle Ebola

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.



figure 1

Laboratoire P4 Lyon



coordinateur des Nations unies, le Dr David Nabarro, a été désigné et une feuille de route adoptée pour un montant de 490 millions de dollars. Le 18 septembre 2014, la première mission des Nations unies dans le domaine de la santé, UNMEER, a été créée en réponse aux résolutions 61/1 de l'Assemblée générale et 2177 du Conseil de sécurité. À partir de ce moment, une réponse sanitaire et humanitaire sans précédent s'est organisée pour aider les pays touchés à faire face et éviter la propagation du virus tout en luttant contre l'isolement économique de ces États. L'organisation et la coordination de cette réponse était indubitablement le défi le plus important de cette crise. De plus, à l'automne 2014, quelques cas de personnels soignants rapatriés dans les pays du Nord ont créé pendant quelques semaines un climat de grande angoisse relayée par les médias. C'est dans ce contexte que la Task Force interministérielle Ebola est créée, le 20 octobre 2014.

Au niveau international les principales mesures de la Task Force ont été :

- d'organiser avec les autorités guinéennes, les ONG, la société civile, les formations militaires de la sécurité civile et le Service de santé des armées, une réponse sanitaire coordonnée en Guinée avec l'implantation de plusieurs centres de traitement Ebola ;
- d'être en lien permanent avec les différentes grandes organisations internationales, OMS et ONU, et les autres

pays impliqués, en particulier avec les États-Unis et le Royaume-Uni, tant au plan diplomatique que sanitaire ;

- de trouver des financements adaptés au niveau français et international avec l'aide soutenue de la présidence de la République ;
- de mobiliser et de coordonner les différents acteurs : diplomates, médecins, chercheurs, ONG, sécurité civile, organismes de recherche... ;
- d'organiser une recherche opérationnelle en situation d'urgence alors que la mortalité initiale était de 70 % avec des conditions extrêmement difficiles.

Aujourd'hui, l'épidémie est terminée. Elle a causé 11 316 décès sur 28 638 cas déclarés. Elle a entraîné une catastrophe sanitaire. Les systèmes de santé nationaux se sont effondrés et les soins portés aux autres patients non atteints par Ebola ont été particulièrement impactés. Par exemple, les tests HIV ont diminué de 40 %. L'épidémie a également entraîné une crise humanitaire avec 2 millions de personnes en situation nutritionnelle fragile. Les conséquences économiques ont été très lourdes. Les plans de reconstruction des pays touchés, présentés à la Banque mondiale en juillet 2015, se montaient à 1,3 milliards de dollars sur trois ans pour la Guinée, 360 millions de dollars pour la Sierra Leone et 547 million dollars pour le Libéria sur deux ans. Les coûts humains, budgétaires et économiques de cette crise, ses effets déstabilisateurs, sont énormes.

L'ensemble des acteurs qui ont participé à cette crise sans précédent ont tous considéré qu'il était important de tirer les leçons de cette tragédie, qui par certains aspects a été inédite.

Les enseignements de cette crise

Pour la France et ses partenaires des ONG, mais également internationaux et multilatéraux, plusieurs aspects se dégagent, qui ont été discutés lors de la conférence « Retour d'expérience » organisé par la Task Force Ebola en octobre 2015.

- La sécurité sanitaire est un élément essentiel de la sécurité globale. Les maladies infectieuses émergentes sont une menace grave et génèrent des crises globales : sanitaires, économiques et politiques. La crise Ebola a montré que les États, comme les organisations internationales, n'étaient pas prêts à faire face [76].

- La planification est un élément crucial ; la réponse à une crise sanitaire, comme à toute autre crise, se prépare bien en amont pour à la fois réduire la durée de l'intervention sur le terrain et la rendre plus efficace. Ce travail de planification de gestion de crise implique au niveau national l'ensemble de l'administration et les partenaires humanitaires. Nous devons avoir des procédures claires et connues de tous afin de réagir dans les plus brefs délais. Au niveau international, nous devons également travailler avec l'OMS, l'ONU et l'Union européenne pour proposer un système de gestion de crise applicable aux crises sanitaires, en mettant l'accent sur la rapidité du déploiement. Dans ce contexte, l'importance d'un mécanisme activable rapidement dans chaque pays, le caractère crucial des quatre-vingt-dix premiers jours, la nécessité d'un réservoir d'expertise pluridisciplinaire et d'un fonds d'urgence aisément mobilisable sont à relever.

- La santé doit conserver sa place dans les politiques de développement – contrairement à la France, l'Union européenne, comme la Banque mondiale, ne considérerait plus la santé comme un secteur d'intervention prioritaire. De plus, l'action des fonds verticaux, particulièrement utile et pertinente dans leurs champs de compétence, ne permet pas une approche globale, pourtant nécessaire, des systèmes de santé. Sur le terrain, l'accès aux soins de santé primaire et les mécanismes de surveillance et d'alerte épidémiologique doivent redevenir des priorités portées par nos partenaires africains.

- Dans cette anticipation, une importance particulière doit être donnée à la recherche, élément essentiel de la lutte avant, pendant et après la crise. Le temps de la recherche a une autre cinétique que la crise sanitaire et politique. La nécessité de financer et de coordonner la recherche opérationnelle s'impose notamment au niveau européen : le virus Ebola est connu depuis 1976 mais c'est seulement après le déclenchement de cette épidémie que les organismes de recherche, notamment français, ont obtenu, dans un contexte de forte coopération internationale, les fonds nécessaires pour progresser vers les traitements et les vaccins.

La recherche sur les maladies infectieuses émergentes en situation d'urgence : l'exemple de REACTing et Ebola

En juin 2013, sous l'égide de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), l'Institut de microbiologie et des maladies infectieuses (Immi), au sein de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), a lancé un consortium appelé REACTing [60] : Research and Action Targeting Emerging Infectious Diseases. Ce consortium, coordonné par l'Inserm, en collaboration avec ses partenaires de

Remerciements

La Task Force interministérielle Ebola comprenait le Pr Jean-François Delfraissy, Christine Fages, Anne-Claire Amprou, le Pr Thierry Debord, Pierre Lieutaud, le Pr Yves Lévy.

Elle remercie l'ensemble des équipes et des autorités guinéennes, françaises et internationales qui ont collaboré sans compter leur temps et leurs efforts durant cette crise « historique ».

Chiffres clefs de la Task Force Ebola

- 200 millions d'euros mobilisés par la France en réponse à la crise Ebola
- 110 millions d'euros mobilisés par la France pour l'action en Afrique de l'Ouest
- 72 millions d'euros mobilisés pour la recherche médicale. 42,5 millions d'euros en réponse aux appels d'offres de l'Union européenne
- 13 millions d'euros mobilisés pour la préparation du système de santé français et traitement des cas suspects et diagnostiqués
- 4 Centres de traitement Ebola dans le domaine forestier de la Guinée, avec une capacité totale de 150 lits
- 1 centre de traitement des soins de santé à Conakry
- 4 laboratoires déployés en Guinée
- 600 travailleurs de la santé mobilisés pour la réponse Ebola
- 230 mobilisés en Afrique de l'Ouest, 370 mobilisés sur le territoire français
- Plus de 17 000 employés des services d'urgence formés à la gestion des cas suspects
- Près de 5 000 personnes des services mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) formées à la gestion des cas suspects ou possibles
- 12 certificats de santé de référence approuvés (ESRH)
- Plus de 20 projets de recherche en cours ou lancés
- 6 organisations humanitaires majeures impliquées dans les programmes français (Médecins sans frontières, Croix-Rouge française, Médecins du Monde, Waha, Alima, Bioforce)



figure 2

Centre de traitement Ebola



l'Aviesan, est une démarche multidisciplinaire rassemblant des équipes et laboratoires d'excellence, afin de préparer et coordonner la recherche pour faire face à une menace qui n'est pas encore arrivée et qui est donc, par nature, imprévisible. L'approche est transversale et multidisciplinaire, les crises sanitaires étant toujours des phénomènes complexes dans leurs causes comme dans leurs effets [23].

REACTing a été mobilisé dès l'été 2014 dans la coordination de la lutte contre Ebola en Afrique de l'Ouest, et présent au niveau de la Task Force interministérielle créée par le Premier ministre. C'est dans ce cadre qu'a pu se mettre en place en urgence en Guinée une étude sur un traitement antiviral, le Favipiravir [81]. Cet essai clinique (essai JIKI) avait pour objectif de tester la capacité du Favipiravir à réduire la mortalité chez les personnes infectées par le virus Ebola et a donné un premier signal positif. Pendant et après l'épidémie ont également été mis en place : une cohorte de patients guéris de la maladie à virus Ebola (cohorte Post-Ebogui) [32]; plusieurs essais de phase 1 et 2 de vaccination en Europe et en Afrique; le prochain essai de phase 2b dans les trois pays de l'Afrique de l'Ouest (Guinée, Libéria et Sierra Leone); un partenariat académique

entre l'Inserm, le National Institute of Health (NIH) et la London School of Hygiene and Tropical Medicine, et industriel avec les laboratoires pharmaceutiques Johnson & Johnson et Merck.

Les aspects éthiques de cette recherche menée en situation de crise ont également fait l'objet de réflexions au niveau international avec l'OMS [1]. En parallèle des essais chez l'homme, des médicaments expérimentaux sont étudiés chez l'animal, en particulier le primate, au sein du laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm de Lyon. Il est à noter également le rôle d'équipes de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et de l'Inserm dans les études nourries par les sciences sociales, la cohorte de patients guéris, les analyses en cours sur le réservoir du virus Ebola et sa relation avec la faune sauvage, le rôle de l'Institut Pasteur dans l'organisation des laboratoires de diagnostic et de recherche plus fondamentale, et celui de l'Établissement français du sang (EFS) dans l'essai thérapeutique à base des plasmas de convalescent [90]. Toutes les actions ont été, ou sont, largement menées en collaboration avec les organisations non gouvernementales (notamment Médecins sans frontières, Alima [Alliance for International Medical Action], La Croix-Rouge...) qui ont

joué un rôle majeur dans l'organisation de la réponse à l'épidémie et pour les projets de recherche. Leur financement a été assuré par le gouvernement français avec un effet levier majeur des financements de la Commission européenne, qui a été très réactive dans la réponse à Ebola.

Suite à l'émergence du virus Zika en octobre 2015, comme pour les virus Chikungunya et Ebola, REACTing s'est rapidement mobilisé, avant les premiers cas aux Antilles françaises, pour déterminer quelles pourraient être les pistes de recherche autour de ce virus, de la maladie et de son vecteur, et quelles actions pourraient être entreprises par les équipes françaises. Plus de vingt-cinq projets de recherche sont actuellement menés dans le cadre de REACTing, dont certains vont modifier profondément notre vision des interactions entre hôte-

virus et environnement dans le cadre d'une vision *one health*. Les notions de « réservoirs » sexuels du virus ou de « super contamineurs » sont en particulier issues de cette épidémie.

Au-delà de ces mobilisations en situation d'urgence sanitaire, la préparation à de futures émergences infectieuses continue et doit se renforcer pour le consortium REACTing.

Conclusion

La prochaine crise arrivera plus tôt que nous le pensons – utilisons la tragédie d'Ebola pour faire en sorte d'être mieux préparés à y faire face. Il est impossible de prévoir l'avenir mais il est plus facile de s'y préparer. La notion de crise sanitaire doit être intégrée dans la réflexion des politiques dans l'échelle des crises en général. 📌

Le diagnostic de l'infection dans le cadre de la surveillance des cas d'importation en France

Diaagnostiquer une infection par le virus Ebola (EBOV), ou par un autre virus du groupe à risque (GR) 4, n'est pas une activité de routine. En effet, le nombre limité de prélèvements, leur dangerosité et leur classement sur la liste des micro-organismes et toxines hautement pathogènes, le faible nombre de tests validés et commercialisés, et l'impérieuse nécessité de rendre un résultat absolument fiable sont autant de difficultés à prendre en compte pour cette activité. C'est la raison pour laquelle ce type de diagnostic reste l'apanage du Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales (CNR FHV) en dehors d'un contexte épidémique. En revanche, lorsqu'une épidémie de grande ampleur survient, le plus souvent dans un des pays endémiques pour ces virus, et que le risque d'importation de personnes infectées sur le territoire français est important et nécessite de réaliser un grand nombre de tests, une délocalisation spécifique et temporaire du diagnostic vers les établissements de soins de référence (ESR) devient justifiée et nécessaire. Cela a été justement le cas lors de l'épidémie de maladie à virus Ebola d'Afrique de l'Ouest (2014-2015) [94].

Un diagnostic complexe et primordial

Le diagnostic de l'infection par EBOV repose principalement sur la mise en évidence du matériel viral, génétique ou protéique. Les IgM et IgG spécifiques du virus n'apparaissent que plusieurs jours après l'apparition des symptômes et pas chez tous les patients,

notamment chez ceux qui décèdent ; leur détection est surtout utile pour le diagnostic tardif ou rétrospectif et en complément de la mise en évidence du matériel viral. Ce dernier est quant à lui présent dès l'apparition des symptômes et permet donc un diagnostic relativement précoce. Jusqu'à la fin des années 1990, le gold standard pour la détection du matériel viral était la capture d'antigènes par ELISA sandwich, méthode très spécifique et sensible. Cette technique a été remplacée par la détection de l'ARN viral par RT-PCR, qui présente une robustesse équivalente en termes de délai de positivité et de sensibilité/spécificité [49]. Aujourd'hui, la RT-PCR en temps réel a supplanté toutes les autres techniques et constitue donc la méthode de référence pour le diagnostic de la maladie à virus Ebola. Réalisée à partir d'un échantillon sanguin obtenu entre 48 h et dix jours après l'apparition des symptômes, cette technique permet seule d'exclure ou de confirmer une infection par EBOV, à condition bien sûr que la souche incriminée soit amplifiée par les amorces utilisées. Si le prélèvement est réalisé plus précocement et qu'un résultat négatif est obtenu, il faudra réitérer le diagnostic sur un échantillon prélevé au moins 48 h après l'apparition des symptômes pour exclure l'infection. Les sérologies IgM et IgG sont également utilisées, et associées à la RT-PCR sur urine, permettent de diagnostiquer l'infection plus de dix jours après l'apparition des symptômes. Nous disposons au CNR FHV de différentes RT-PCR permettant de détecter ces virus. Ainsi, une RT-PCR

Sylvain Baize
Delphine Pannetier
Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales (CNR FHV), Institut Pasteur, Inserm Lyon

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

consensus, capable de détecter l'ensemble des filovirus (Ebola et Marburg), est utilisée systématiquement lorsqu'un échantillon est à tester en dehors d'une épidémie [66]. Ensuite, en cas de positivité ou lorsque l'on connaît l'espèce de filovirus incriminée, des RT-PCR spécifiques de chacune des espèces (Ebola Zaïre, Ebola Soudan, Ebola Taï Forest, Ebola Bundibugyo ou Marburg) sont mises en œuvre. C'est ainsi que le CNR FHV a pu diagnostiquer l'épidémie de maladie à virus Ebola d'Afrique de l'Ouest en mars 2014 : d'abord grâce à la RT-PCR consensus, confirmée ensuite par une RT-PCR spécifique d'EBOV [7].

Lorsque l'épidémie s'est disséminée dans toute la sous-région d'Afrique de l'Ouest, le risque d'importation de cas de maladie à virus Ebola en France est devenu prégnant, et des patients fébriles de retour des pays touchés étaient régulièrement classés comme cas possibles de maladie à virus Ebola, nécessitant une prise en charge dans un établissement de soins de référence incluant un isolement en chambre à dépression et pour lesquels l'offre de soin était très limitée dans l'attente de l'exclusion de l'infection par EBOV. Afin d'éviter un débordement des capacités du CNR FHV si l'épidémie progressait davantage et dans le but de réduire le délai entre le classement d'un cas et le résultat du laboratoire (particulièrement vrai pour les établissements de soins de référence des DOM), il a été décidé de délocaliser au sein des ESR une technique de diagnostic par RT-PCR de la souche d'EBOV incriminée. Le CNR FHV a supervisé cette délocalisation et a établi un cahier des charges pour les laboratoires appelés à mettre en œuvre le diagnostic. Ainsi, avoir à disposition un laboratoire P3 équipé d'un poste de sécurité microbiologique de classe III et faire valider par le CNR les procédures mises en œuvre étaient un prérequis. La validation des procédures, et notamment des étapes d'inactivation de l'échantillon, était importante pour assurer une biosécurité optimale. Afin de transférer un test diagnostic facile à mettre en œuvre et validé, il a été décidé d'utiliser exclusivement le kit Altona RealStar Filovirus Screen® RT-PCR V1.0 (Altona Diagnostics, Hambourg, Allemagne), qui présentait l'avantage d'avoir été validé avec la souche d'Afrique de l'Ouest (label CE) et permettait une détection de tous les filovirus [70]. Ce dernier point était très important, car on ne connaissait pas à ce moment le potentiel d'évolution du virus au sein de la population humaine, étant donné qu'une transmission interhumaine aussi massive et durable d'EBOV n'avait jamais été observée auparavant. Disposer d'un test à large spectre de détection était donc impératif.

Le CNR FHV restait présent aux niveaux pré et postanalytiques pour : 1) déterminer au vu des éléments cliniques et épidémiologiques si la RT-PCR EBOV était suffisante ou si des sérologies IgM et IgG EBOV étaient également nécessaires, voire un diagnostic d'autres virus de FHV comme les virus Lassa ou de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, la délocalisation du diagnostic étant impossible dans les deux cas ; 2) confirmer la validation et l'interprétation du résultat obtenu au sein de l'ESR, et notamment la possibilité d'exclure définitivement le cas. En effet, contrairement à d'autres pathologies, la maladie à virus Ebola ne peut souffrir d'aucune erreur de diagnostic, un résultat faussement négatif aurait évidemment des conséquences dramatiques en termes de transmission secondaire.

Une délocalisation du diagnostic vers les établissements de soins de référence réussie

Cette délocalisation du diagnostic de la maladie à virus Ebola a globalement donné des résultats satisfaisants, même si elle n'a pas toujours permis de gagner du temps. En effet, les établissements de soins de référence n'étaient souvent pas en mesure, pour des questions organisationnelles, de réaliser un diagnostic en dehors des heures ouvrées, ce qui nécessitait de transférer l'échantillon en dehors de l'établissement. De même, réaliser un diagnostic très rapidement n'a pas toujours permis d'exclure l'infection immédiatement, la détection très sensible et précoce des cas suspects ayant eu souvent pour conséquence d'obtenir des échantillons dans un délai trop rapide après l'apparition des symptômes.

Il est important de garder à l'esprit que ce type de délocalisation n'est raisonnable que dans un contexte épidémique particulier, où la souche virale est bien connue. En effet, en dehors d'un tel contexte, la diversité des virus du groupe à risque 4 responsables de ces syndromes et leur dangerosité, la multiplicité et le côté artisanal des techniques nécessaires pour leur détection, leur mise en œuvre peu fréquente, et l'expertise virologique et épidémiologique nécessaire rendraient une délocalisation pour le moins hasardeuse, voire dangereuse. Enfin, le déploiement de la RT-PCR EBOV au sein des laboratoires des établissements de soins de référence a permis de montrer qu'une réponse coordonnée et équilibrée était possible dans le cadre d'une surveillance due à un événement tout à fait exceptionnel. L'expérience tirée de cet exercice constitue un apport de valeur pour l'avenir et pourra être mise à profit lors d'autres épidémies. 🦋

L'engagement d'Eprus dans la lutte contre la maladie Ebola

L'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus) a été fortement engagé dans la lutte contre la maladie à virus Ebola sur plusieurs fronts, en Afrique de l'Ouest et en France, en déployant des renforts en hommes, en équipements et en produits de santé, et en assurant des formations.

En Afrique, la réserve sanitaire de l'Eprus est intervenue dans de nombreuses situations : en Guinée dans plusieurs centres locaux de traitement Ebola et auprès des autorités guinéennes et consulaires françaises. Elle a également apporté une aide technique à plusieurs institutions dont les personnels étaient amenés à se déplacer en Guinée (Établissement français du sang, Institut Pasteur, Inserm).

Au Mali, la réserve sanitaire a été chargée d'une mission d'expertise et de soutien auprès des autorités sanitaires. Elle a aussi assuré, tant au Mali qu'en Guinée, la supervision des contrôles sanitaires dans les aéroports (Bamako et Conakry). Ces contrôles sanitaires ont également été mis en place pendant quelques mois au débarquement à Roissy Charles-de-Gaulle, des réservistes sanitaires y ayant apporté un renfort ponctuel. En Guinée équatoriale, à l'occasion de la Coupe d'Afrique des Nations, la réserve sanitaire a assuré une mission d'expertise puis de contrôle sanitaires autour des stades.

Dans le cadre de l'épidémie en Afrique, l'Eprus a également aidé le réseau de l'OMS à recruter des professionnels de santé francophones, en diffusant les besoins au réseau des réservistes sanitaires et en assurant les relations avec certains employeurs. Au cours de l'hiver 2014, la réserve sanitaire de l'Eprus a été amenée à prêter main forte à l'InVS pour assurer la continuité 24h/24 de l'expertise des signalements des Samu pour suspicion de cas d'Ebola

À la demande du ministère des Affaires étrangères, l'Eprus a aussi exporté à plusieurs reprises des matériels et équipements en Afrique. Il s'agissait de tenues de protection, de thermomètres et de solution hydro-alcoolique.

Mise à disposition de personnels et d'équipements

Concernant les équipements et produits de santé nécessaires à la lutte contre l'épidémie Ebola, l'Eprus a acquis et déployé des médicaments expérimentaux, des équipements de protection individuelle, des housses de transport. À la demande du ministère de la Santé, l'Eprus a ainsi constitué un stock d'antiviraux dès septembre 2014. Une partie de ce stock a été utilisée aussi bien en France qu'à l'étranger.

Par ailleurs, en lien avec les sociétés savantes, l'Eprus a identifié, acquis puis livré, les équipements permettant d'assurer une protection optimale des professionnels de santé d'une contamination par le virus. Malgré la tension internationale sur ces produits, l'Eprus a lancé l'acquisition et le déploiement dans les établissements de santé de plusieurs milliers de tenues d'intervention complètes, d'équipements de protection individuelle et de tenues destinées à l'entraînement des professionnels.

Par ailleurs, afin d'offrir une formation de qualité aux personnels amenés à travailler dans des centres de traitement Ebola, l'Eprus a participé à l'ouverture et au fonctionnement du centre de formation Ebola, mis en œuvre à la demande du président de la République par la Direction de la sécurité civile et de la gestion des crises, à Nogent-le-Rotrou. Ce centre de formation exceptionnel a permis de former des travailleurs des organisations internationales et organisations non gouvernementales. Pour assurer ces formations spécialisées,

l'Eprus a mobilisé pendant plusieurs semaines ses réservistes formateurs, aux côtés de ceux du Service de santé des armées et de l'association Médecins sans frontières.

À la demande du ministère de la Santé, l'Eprus a également acquis deux caissons de transport à pression négative, l'un dédié aux vols long-courriers et l'autre dédié au transport terrestre et par voie hélicoptérée. Ces modules permettent le transport en sécurité de patient à haut risque de contamination biologique, sans risque pour le personnel accompagnant.

En vue des besoins de renforts dans les établissements de santé français, l'Eprus a été chargé de former et d'entraîner une équipe de réservistes sanitaires dédiée au renfort, en métropole comme en outre-mer, de structures hospitalières et de soins susceptibles de transporter et de prendre en charge un ou plusieurs patients suspects ou avérés de maladie à virus Ebola. L'Eprus a ainsi formé et régulièrement entraîné une centaine de professionnels de santé aux techniques d'habillage, de protection et de prise en charge de tels patients infectés, à forte contagiosité.

En complément des stages de formation, l'Eprus a conçu et réalisé des vidéos pédagogiques, librement accessibles sur Internet, illustrant :

- l'habillage et le déshabillage en équipements de protection individuelle en milieu hospitalier ;
- l'utilisation des housses de transport.

Désormais l'Eprus est partie intégrante de Santé publique France, la nouvelle agence nationale de la santé publique. Santé publique France veille à maintenir les formations : des recyclages sont organisés plusieurs fois par an pour les réservistes concernés, afin d'entretenir et de capitaliser ces compétences essentielles. 🦋

Clara De Bort
Cheffe du pôle réserve sanitaire, Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus)



Les prises en charge dans les pays du Nord

En France, dès le 25 mars 2014, une alerte nationale a été lancée. Il était nécessaire de freiner l'introduction du virus, de préparer la prise en charge des patients et d'informer les professionnels et le public.

Ebola : le rôle de la Task Force interministérielle en France

Pr Thierry Debord
Coordonnateur
délégué, Task Force
interministérielle
Ebola, composante
Santé

Il y a un peu plus de trois ans, le 6 décembre 2013, un enfant de 2 ans mourrait à Méliandou, village de la préfecture de Guéckédou, en Guinée forestière. Dans ce même village, 11 décès allaient être enregistrés entre décembre 2013 et la fin mars 2014. Pendant cette période, l'épidémie s'étendait à d'autres villages de la préfecture, puis à d'autres préfectures de Guinée forestière : Macenta, Kissidougou et N'Zérékoré. L'origine de l'épidémie allait être rapportée au virus Ebola, identifié à la fin mars 2014 par Sylvain Baize, de l'Institut Pasteur de Paris, sur une analyse d'échantillons adressés au laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm de Lyon.

La suite est connue, l'épidémie va s'étendre au Libéria fin mars 2014, à la Sierra Leone fin mai. Le 30 juillet 2014, Médecins sans frontières déclare que l'épidémie est sans précédent et hors de contrôle. Le 8 août l'OMS décrète l'urgence de santé publique de portée internationale et demande une action internationale coordonnée. L'ampleur de cette épidémie va très largement dépasser en nombre de cas et de victimes l'ensemble des épidémies liées à ce virus depuis son identification en 1976 au Zaïre.

Après plusieurs déclarations d'arrêt de transmission interhumaine dans les trois pays d'Afrique et quelques

foyers de résurgences, la fin de l'épidémie est déclarée le 15 juin 2016 en Sierra Leone, le 29 août en Guinée et le 7 septembre au Libéria.

Le bilan global est très lourd :

- 28 616 cas confirmés, probables ou suspects ;
- 11 310 décès, soit un taux global de mortalité de 40 % ;
- 10 000 patients guéris survivants ;
- 21 853 orphelins ;
- 881 professionnels de santé infectés dont 513 décédés.

En mars 2014, les établissements de santé de référence des zones de défense et de sécurité étaient peu préparés à une prise en charge de type Ebola. Sur le virus Ebola et la maladie, il y avait beaucoup d'incertitudes et les connaissances sur les risques infectieux liés à ce virus étaient très incomplètes.

Dès le 25 mars 2014, une alerte nationale a été lancée par la Direction générale de la santé avec activation du dispositif Orsan Bio (organisation de la réponse du système de santé en situations sanitaires exceptionnelles avec prise en charge d'un risque biologique connu ou émergent), et le Centre opérationnel de réception et de régulation des urgences sanitaires et sociales (Corruss) de la DGS a été mis en niveau d'alerte renforcée.

Organisation de la réponse opérationnelle en France

La réponse opérationnelle en France s'est organisée autour de trois ensembles de mesures visant à :

- freiner l'introduction du virus sur le territoire national,
- assurer la préparation du système de santé à la prise en charge des patients,
- assurer la communication vers les professionnels de santé, les services de l'État et le grand public.

Pour coordonner les différentes actions menées en France et à l'international, une Task Force interministérielle a été mise en place sous l'autorité du Premier ministre le 20 octobre 2014. La Task Force comprenait un coordonnateur national, le Pr Jean-François Delfraissy, et quatre coordonnateurs délégués. Mme Christine Fages, ambassadrice, avait pour mission d'assurer la coordination de l'ensemble des initiatives sur le plan européen et international ; M. Pierre Lieutaud, préfet, d'assurer la coordination du dispositif de réponse nationale, la préparation et la mobilisation de l'ensemble des acteurs sur le territoire ; le Pr Thierry Debord d'assurer la coordination des aspects sanitaires de la gestion de la crise avec notamment la veille sanitaire, le suivi épidémiologique, l'évaluation et la gestion des alertes sanitaires, la préparation du système de santé ; et enfin, le Pr Yves Lévy d'assurer la coordination de la recherche.

Le dimensionnement de la réponse nécessitait d'évaluer les risques d'importation de la maladie sur le territoire. Les voies d'introduction sur le territoire étaient théoriquement multiples mais en fait essentiellement aériennes, compte tenu de la densité du trafic aérien entre les pays touchés et la France. Les experts du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) avaient estimé ce risque à un cas tous les vingt mois. Les voies maritimes, routières ou ferroviaires constituaient un mode beaucoup moins probable. Il fallait également envisager le risque lié aux migrations clandestines avec l'éventualité d'une chaîne de transmission à bord d'un bateau de clandestins ou dans un centre de rétention, un foyer de migrants. Sans négliger le risque d'importation à partir d'un échantillon biologique adressé sans précaution à un laboratoire.

Le scénario envisagé pour la France n'a donc jamais été celui d'une situation épidémique à gérer sur le territoire, mais la prise en charge de quelques cas sporadiques importés, avec une possibilité de quelques cas secondaires, surtout parmi les contacts proches ou en milieu de soins. Etant donnée la procédure de suivi des contacts mise en place, le risque d'une chaîne de transmission soutenue était très faible.

Freiner l'introduction du virus sur le territoire national

L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) est intervenu dans le cadre d'un dispositif d'information et de communication mis en place en lien avec le Service d'information du gouvernement et la DGS, s'adressant à différentes cibles :

- information des voyageurs avec affiches aux

principaux points d'entrée et distribution de dépliants d'information ;

- information des migrants diffusée sur les radios spécialisées ;
- information du grand public avec création d'infographies et leur déclinaison pour Twitter et Internet, production de chroniques vidéo, d'interviews d'experts ;
- information des professionnels de santé avec une fiche d'information spécifique.

Pour éviter l'introduction du virus sur le territoire national, un dispositif de contrôle sanitaire à l'arrivée des vols directs en provenance des territoires infectés et au niveau des ports a été mis en place.

De Roissy à l'arrivée des vols directs en provenance de Conakry le 18 octobre 2014, le dispositif a été étendu aux vols directs provenant de Bamako, arrivant à Roissy et à Orly du 15 novembre 2014 au 9 janvier 2015.

Au 12 mai 2015, le bilan s'établissait ainsi :

- 33 698 passagers contrôlés dont 9 655 en provenance de Bamako ;
- 10 cas suspects : 9 en provenance de Conakry, 1 de Bamako ;
- 3 cas possibles en provenance de Conakry hospitalisés à Bichat ;
- aucun cas confirmé.

Les dix cas suspects ont été détectés entre le 18 octobre 2014 et le 2 janvier 2015. Le dispositif a été arrêté le 30 septembre 2015.

Assurer la préparation du système de santé à la prise en charge des patients

Une doctrine de prise en charge des cas sur le territoire national a été mise en place et acceptée par tous les acteurs : en présence d'un cas suspect, le patient est isolé chez lui, au cabinet médical ou dans le service d'urgences avec appel au Centre 15, qui régule. Après évaluation entre le médecin en charge du cas, l'infectiologue référent, l'InVS et l'agence régionale de santé, si le cas est considéré comme possible, il est transféré vers un établissement de santé de référence habilité (ESRH), où sont pratiqués les prélèvements sanguins, adressés au Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales (CNR FHV) pour le diagnostic virologique. Cette capacité de diagnostic virologique a été secondairement délocalisée vers les laboratoires de virologie des ESRH.

L'ensemble des procédures opérationnelles pour les prises en charge a été élaboré à partir des avis d'un groupe pérenne multidisciplinaire d'experts Ebola mis en place par le HCSP sur saisine de la DGS. Au total, seize saisines ont été adressées au HCSP entre les mois de mars 2014 et février 2015.

Un maillage territorial de quinze établissements de santé de référence habilités (ESRH) a été identifié, onze en métropole dont l'HIA Bégin (Hôpital d'instruction des armées) et quatre en outre-mer. Le suivi de la préparation du système de santé s'est fait de façon rapprochée avec chaque établissement, avec une étroite relation entre



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

la Direction générale de l'offre de soins, la Direction générale de la santé et les agences régionales de santé.

La préparation des ESRH a nécessité la mise à niveau des infrastructures et des équipements (notamment pour le diagnostic virologique), l'approvisionnement en équipements de protection individuelle par l'Eprus (Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires), la formation des équipes, la réalisation d'exercices, l'information des différentes structures et instances des établissements.

Les établissements de santé non habilités ont également été mobilisés : établissements sièges de Samu, Smur (services mobiles d'urgence et de réanimation), services d'urgences.

À la fin 2014, tous les établissements de santé de référence habilités avaient réalisé au moins un exercice, plus de 17 000 personnels des services d'accueil d'urgence (SAU) avaient été formés à la prise en charge d'un cas suspect, près de 4 500 personnels des Smur avaient été formés à la prise en charge d'un cas suspect ou possible. Les instances de 428 établissements de santé avaient fait l'objet d'une information spécifique Ebola.

Des arrêtés ministériels ont été pris le 18 septembre et le 31 octobre 2014, sur la base juridique de l'article L. 3131-1 du Code de la santé publique permettant l'utilisation en France de traitements expérimentaux chez les patients confirmés. Le 4 décembre 2014, sur la même base, un arrêté a été pris pour utiliser à titre dérogatoire le Favipiravir en France pour des professionnels de santé exposés au virus Ebola.

Une procédure opérationnelle de suivi des personnes en contact et des personnes de retour de la zone à risque ayant pu avoir une exposition au virus a été établie.

Des documents de conduite à tenir ont été transmis sur le nettoyage et la désinfection des surfaces potentiellement contaminées, sur la gestion des déchets, excréta et autres fluides biologiques, et lors du décès de malades en établissement de santé.

Assurer la communication vers les professionnels de santé, les services de l'État et le grand public

L'information du grand public et des professionnels de santé a été réalisée, des instructions, consignes et conduites à tenir ont été diffusées à l'ensemble des ministères et des services de l'État, aux collectivités territoriales et aux différents acteurs concernés, notamment les entreprises de transport (Air France, SNCF, RATP...).

Participation des agences sanitaires

La participation des agences sanitaires a été fondamentale dans la réponse opérationnelle à la crise.

L'Institut national de veille sanitaire

L'InVS a assuré la veille épidémiologique internationale avec actualisation régulière de la définition des cas et a eu une intense activité dans le classement des cas. Au 15 novembre 2015, 1 064 suspicions d'Ebola ont été signalées à l'InVS, 1 028 ont été exclues d'emblée,

34 ont été classées en cas possibles, hospitalisées et exclues secondairement par un test biologique. Deux cas confirmés, rapatriés sanitaires de Guinée et de Sierra Leone, ont été pris en charge en France, le 19 septembre et le 1^{er} novembre 2014 à l'Hôpital d'instruction des armées Bégin et guéris.

L'InVS a participé au circuit de suivi des contacts, il a déployé des épidémiologistes sur le terrain, en Afrique, en soutien de la surveillance épidémiologique et du contrôle de l'épidémie (14 personnels). Il a contribué à la première phase du projet PREPARE en Guinée pour la formation d'équipes régionales d'alerte et de riposte aux épidémies (ERARE). Et il participe au projet RIPOST : réseau des instituts nationaux de santé publique en Afrique de l'Ouest ayant pour objectif de renforcer les compétences nationales en veille et alerte sanitaires, en collaboration avec plusieurs acteurs bilatéraux.

L'Agence nationale de sécurité du médicament

L'ANSM a mis en place une coordination Ebola pilotée par sa direction générale. Elle a mené des actions dans le domaine des tests de diagnostic virologique et a assuré le suivi du marquage CE du kit Altona. Elle a accompagné le projet du CEA pour le test diagnostique rapide.

Au niveau des traitements, elle a entrepris les actions suivantes :

- recherche et mise à disposition de traitements expérimentaux (TE) : contact avec les industriels, l'Agence de santé publique du Canada ;
- participation à la rédaction des arrêtés L. 31-31 pour l'utilisation des traitements expérimentaux en thérapeutique et en prophylaxie ;
- mise en place d'un groupe d'experts pour les modalités d'administration et l'évaluation des traitements expérimentaux ;
- évaluation des traitements expérimentaux, production de documents (protocoles d'utilisation) et appui aux autres institutions (réponse aux saisines de la DGS, participation au groupe d'experts Ebola du HCSP) ;
- évaluation des traitements expérimentaux au niveau européen, appui technique et scientifique aux équipes européennes prenant en charge les patients infectés ;
- participation aux réunions internationales.

L'ANSM a réalisé le suivi de l'évaluation des immuns sérums, du développement des vaccins, de l'évaluation de l'utilisation de plasma de convalescents. Dans le cadre de l'application opérationnelle de la sécurité et de la sûreté biologique Ebola sur le territoire, elle a assuré le suivi des prélèvements, des transferts, des autorisations et des habilitations.

L'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires

Sur le territoire national, les interventions de l'Eprus ont été nombreuses.

1. Acquisitions de matériel.

- Achat et projection d'équipements de protection

individuelle (EPI) avec le déploiement de plus de 5600 dotations d'EPI à partir du 15 octobre 2014 :

- ◆ dotation de 10 tenues complètes EPI dans les établissements sièges de Samu (102 établissements de santé) plus une dotation complémentaire pour redistribution vers les Smur;
- ◆ dotation de 150 tenues complètes EPI dans les 11 ESRH;
- ◆ dotation de 150 tenues complètes EPI dans les départements ultra-marins;
- ◆ livraison de 6 700 tenues de formation;
- ◆ achat de 22 610 tenues Tychem SL (US).
- Achat et projection d'équipements de transport :
 - ◆ 35 housses de transport à pression négative acquises par l'Eprus et distribuées au sein des ESRH et des Smur des ESRH;
 - ◆ 2 caissons spécifiques de transport en milieu protégé (CTMP).

2. Acquisition, stockage de quatre médicaments expérimentaux (Favipiravir, TKM, ZMapp, ZMab), transport rapide du Favipiravir auprès des établissements de santé.

Exportation à la demande du ministère des Affaires étrangères de dix traitements dans différents pays européens.

3. Élaboration de procédures et outils pédagogiques pour l'habillage et le déshabillage.

4. Formation de professionnels de santé à Nogent-le-Rotrou avec la Direction générale de la sécurité civile, en partenariat avec MSF.

5. Appui aux contrôles sanitaires aux frontières à l'aéroport Roissy Charles-de-Gaulle : une équipe de deux réservistes par jour de mi-janvier à mai 2015.

6. Constitution et formation d'équipes de renfort hospitalier urgent en métropole et outre-mer pour assurer les évacuations sanitaires (Evasan) spécifiques :

- 25 professionnels de santé formés pour Evasan;
- 80 professionnels de santé formés pour le renfort potentiel.

Au total, tout cela n'a été possible que grâce au professionnalisme, à la mobilisation, à l'implication de tous les acteurs.

Tirer les leçons de l'expérience Ebola

En conclusion, ces différentes actions appellent quelques commentaires et réflexions. Il faut capitaliser l'expérience Ebola pour évoluer vers une doctrine générale de réponse aux risques infectieux émergents.

1. Il est nécessaire d'établir un dispositif générique d'évaluation des cas précisant les responsabilités de chaque partie prenante (ARS, Agence nationale de santé publique [ANSP], clinicien correspondant, DGS), dispositif décliné ensuite en fonction de la situation émergente et de son évolution.

2. Le groupe d'experts multidisciplinaires mis en place au HCSP doit évoluer vers un groupe d'experts pour la réponse aux agents infectieux émergents hautement contagieux.

3. Un plan de réponse global sur les risques infectieux émergents doit être élaboré, dans lequel serait traité le contrôle sanitaire aux frontières (dispositif pérenne, modalités, pertinence de certaines procédures comme le contrôle thermique à l'arrivée).

4. Il faut réfléchir sur les modalités de prise en charge des cas possibles ou confirmés d'infections hautement contagieuses. La doctrine actuelle de prise en charge des cas avec transfert vers des établissements de santé habilités ou identifiés est-elle adaptée à l'ensemble des risques infectieux émergents ? Dans ce contexte, il faut établir un cahier des charges précis (installations, équipements, personnels, formations) des établissements habilités à prendre en charge les différentes situations.

5. Il faut envisager la question de la délocalisation rapide des capacités de diagnostic et du transfert de compétence du Centre national de référence concerné vers les établissements de santé de référence.

6. Les rôles et implications des établissements de santé de proximité doivent être clairement définis.

7. Il faut identifier des leviers permettant de sécuriser les approvisionnements en produits de santé ou en équipements de protection individuelle rares en s'intégrant dans la mesure du possible dans une logique européenne, tant en matière de production que d'achat, de stockage et de distribution.

8. Une réflexion doit être menée sur une évolutivité des procédures de protection en fonction de l'évolution des connaissances : ainsi pour Ebola par exemple, adapter les prises en charge selon l'état clinique, excréteur ou non.

9. Il faut identifier des solutions permettant d'organiser à tout moment les évacuations sanitaires, en analysant notamment les conditions de recours aux opérateurs privés ou à des solutions européennes ou à la mise en place d'une solution nationale publique.

10. Il faut réfléchir à une stratégie de communication partagée basée sur des faits et en privilégiant une approche proactive plutôt que réactive. 🦋



Préparation et riposte aux situations d'urgence sanitaire de portée internationale : un besoin de réformes en profondeur

Patrick Zylberman
Professeur émérite
d'histoire de la santé,
École des hautes
études en santé
publique (Sorbonne
Paris Cité), membre
du HCSP

De puis Ebola – et même depuis la campagne de vaccination contre la grippe pandémique en 2009 – la mise en accusation de l'OMS est devenue une espèce de *cottage industry*. Chacun y va de son mot ; c'est comme un jeu de société. Les réseaux sociaux s'en mêlent également, et c'est beaucoup moins drôle. Il est temps de passer à une analyse un peu plus constructive.

Semblable analyse ne saurait toutefois faire l'économie du diagnostic. Surveillance insuffisante, alertes trop tardives, systèmes de soins balayés par une morbidité et une mortalité effrayantes, perte de confiance des populations dans les autorités, absence de plans de riposte, institutions internationales trop lentes, trop bureaucratiques et trop incoordonnées : Ebola 2013-2015 a mis au jour de graves faiblesses à tous les niveaux de la santé publique nationale et internationale. On nous pardonnera donc de revenir un instant sur les critiques émises par le Groupe d'experts intérimaire (2015)¹, dans un rapport au ton iconoclaste, hélas fort peu connu en France², ainsi que sur celles de l'Académie de médecine des États-Unis (2016)³, les unes et les autres jetant les bases d'une réforme en profondeur de la gouvernance internationale des crises sanitaires en analysant de plus près les ratés de la riposte à la crise.

1. « Rapport du groupe d'experts chargé de l'évaluation intérimaire de la riposte à Ebola », remis à Margaret Chan, directrice générale de l'OMS, le 7 juillet 2015 (ci-après : Rapport intérimaire). Créé par le Conseil exécutif extraordinaire de janvier 2015, le Groupe d'experts intérimaire était présidé par Barbara Stocking, ancienne directrice générale d'Oxfam Grande-Bretagne.

2. Voir toutefois : « Un rapport accable l'OMS pour sa gestion d'Ebola », Le Monde, 7 juillet 2015.

3. GHRF Commission (Commission on a Global Health Risk Framework for the Future). Neglected Dimensions of Global Security. A Framework to Counter Infectious Disease Crises. The National Academy of Medicine, 2016 (ci-après : GHRF Commission).

Sur le plan technique, les mesures à prendre et à appliquer sont connues (*voir l'encadré ci-dessous*). Au préalable, il incombe aux États concernés de reconstruire leurs systèmes de santé avec l'aide des institutions financières internationales (Banque mondiale) et l'assistance technique de l'OMS et, ce faisant, de restaurer la confiance de leurs populations.

Pour les mesures politiques, sur lesquelles insiste le Rapport intérimaire, elles relèvent de deux grands chapitres : la mise en œuvre d'un authentique *leadership* de l'OMS, et c'est l'affaire de la direction générale ; l'application intégrale du Règlement sanitaire international (RSI), un traité ayant force contraignante adopté en 2005, et c'est l'affaire des États membres de l'OMS. Ces questions sont à la base d'une meilleure organisation de la riposte.

Le Rapport intérimaire va bien au-delà de ce que Margaret Chan proposait devant la 68^e Assemblée mondiale en mai 2015⁴. D'abord, il ne craint pas d'égratigner les États membres. Il faut dire qu'à la date du 1^{er} novembre 2014, 67 % d'entre eux ne satisfaisaient pas aux normes établies par le RSI ; 81 sur 193 avaient demandé un délai afin de se mettre en conformité ; 48 n'avaient pas même répondu à l'injonction du traité⁵. Tout logiquement, le Rapport intérimaire veut que Genève dispose d'un réel pouvoir de contrainte.

Mais l'OMS elle-même n'est pas épargnée. « L'OMS ne possède à ce jour ni les capacités ni la culture organisationnelle » qui lui permettraient de « rétablir sa prééminence ». Cramponnée à une approche réactive, Genève est incapable d'une décision rapide. Elle est en outre fermée à tout dialogue critique entre ses personnels

4. P. Benkimoun, « Une réforme de l'OMS pour tirer les leçons d'Ebola », Le Monde, 20 mai 2015.

5. Rapport intérimaire (2015), p. 11.

Mesures à prendre en cas de nouvelle épidémie Ebola

1. Isoler les patients dans des centres de prise en charge, avec soins de soutien et soutien psychosocial.
2. Promouvoir des inhumations sécurisées.
3. Sensibiliser les populations à la nature de la maladie, aux mesures de protection et à la lutte contre la transmission.
4. Promouvoir une surveillance active de l'incidence.
5. Organiser le traçage des contacts.
6. Garantir l'accessibilité des soins aux malades non liés à Ebola.

Source : Médecins sans frontières. *Poussés au-delà de nos limites*, rapport de mars 2015 disponible sur le site de MSF.

et sa direction générale, barrant ainsi la route à la prise de risque dans les décisions. Du reste, plutôt qu'à l'urgence, elle préfère le train-train diplomatique⁶. Surtout ne pas fâcher les gouvernements de la région qui, fin juin 2014 encore, minimisaient l'ampleur de l'épidémie⁷. Les gouvernements locaux, tous coupables ? Soulignons tout de même (ce que l'on manque presque toujours de faire) que l'urgence mondiale a été déclarée le 8 août, soit deux jours après le cri d'alarme lancé par Ellen Johnson Sirleaf. Sa police et son armée touchées par le virus, son système de santé en ruine, la présidente du Libéria voyait l'État lui-même menacé dans son existence⁸. L'avertissement lancé par Al Gore lors d'une réunion du Conseil de sécurité en janvier 2000 (« Le VIH/sida, menace contre la sécurité globale et la viabilité des États africains »⁹) était sur le point de se concrétiser. Venant s'ajouter à la menace planant sur la sécurité internationale apparue fin juillet avec la traversée du virus de l'autre côté de l'océan vers l'Amérique (l'humanitaire de Samaritan's Purse et l'homme infecté à Dallas en provenance de Monrovia) puis vers l'Europe (en Espagne), une menace contre la sécurité nationale (du Libéria) est ainsi partiellement à l'origine de la décision de l'OMS de déclarer l'urgence mondiale. Comme le notera Médecins sans frontières, dans le courant du mois d'août « l'agitation sociale et la peur que ces États (ne) s'effondrent se faisaient de plus en plus sentir¹⁰ ». Quoi d'étonnant si le Rapport intérimaire demande qu'une plus grande attention soit accordée au secteur de la sécurité nationale et internationale¹¹ ?

Afin de pallier ces faiblesses, le Rapport intérimaire, que l'Académie de médecine des États-Unis s'attache à suivre pas à pas, propose la création d'un « Centre OMS pour la préparation et la riposte aux situations d'urgence », centre piloté par un comité indépendant rapportant au Conseil exécutif, à l'Assemblée mondiale de la santé ainsi qu'au Comité permanent inter-organisations des Nations unies. Son président-directeur général devra être « un dirigeant solide et un penseur stratégique¹² », à même de favoriser entre autres la mobilisation des populations (quartiers, villages), « fonction-clé de la gestion des urgences sanitaires¹³ ». Car l'échec de l'OMS dans la gestion d'Ebola tient aussi à l'absence de toute « analyse sociale et politique », en sus des évaluations épidémiologiques, absence qui explique les maladroites et les difficultés de l'Organisation dans

ses rapports avec les populations et les médias. Or ne faut-il pas, si l'on veut restaurer la confiance des populations, « avoir en tête la coexistence (dans ces populations) de modèles explicatifs contradictoires de la diffusion de la maladie, et adapter ses comportements en fonction des spécificités locales, en privilégiant les approches compréhensives et participatives¹⁴ » ? L'OMS s'attachera donc anthropologues et autres spécialistes en sciences sociales, indispensables collaborateurs, y compris pour les travailleurs sur le terrain¹⁵. Voilà qui va tout de même demander un gros effort quand on sait que les économistes représentent 0,1 %, les juristes 1,4 % et les spécialistes de sciences sociales dans leur ensemble 1,6 % des personnels de l'OMS¹⁶.

Autre point de contention entre Genève et les États membres : la gestion des alertes. Tant le Rapport intermédiaire que la Commission de l'Académie de médecine des États-Unis proposent d'en normaliser les procédures. Il importe d'abord que l'OMS soit en mesure d'identifier des risques et de déclarer des alertes de manière indépendante. Une gouvernance efficace est à ce prix. L'alerte du 11 juin 2009 avait fait l'objet de pressions et de tractations étrangères à la santé publique¹⁷. Pour amortir d'éventuels conflits, il serait peut-être expédient de créer des alertes de niveau intermédiaire, le Comité d'urgence étant convoqué plus tôt en cas de crise¹⁸. Le Centre OMS pour la préparation et la riposte aux situations d'urgence pourrait créer une liste d'événements épidémiques de basse intensité, ne constituant pas une alerte mondiale en eux-mêmes mais pouvant y conduire, ce qui permettrait de normaliser la déclaration des alertes sanitaires mondiales¹⁹.

Nombreux sont les auteurs demandant que le Centre OMS pour la préparation et la riposte aux situations d'urgence ait aussi pour tâche de coordonner la recherche-développement, une autre des missions cardinales de Genève, pendant la crise et entre les crises. Dans le droit fil de ce qui vient d'être dit, des voix s'élèvent pour que les programmes de recherche soient rédigés de manière plus intégrative, tenant compte notamment des sciences de l'ingénieur et des sciences sociales, sans oublier l'éthique²⁰. La recherche-développement est peut-être le secteur où l'OMS a le moins fait. En août-septembre 2014, avec la déclaration de l'urgence mondiale, puis celle du Conseil de sécurité déclarant Ebola menace contre la paix et la sécurité internationale

6. Rapport intérimaire (2015), p. 6 et 13.

7. *Poussés au-delà de nos limites, rapport de mars 2015*, MSF, p. 11 et 13.

8. Le 9 septembre, le ministre de la Défense libérien réitère ce cri d'alarme (AFP, Ebola) : « L'existence du Libéria est gravement menacée », Libération, 9 septembre 2014.

9. Références in P. Zylberman. *Tempêtes microbiennes. Essai sur la politique de sécurité sanitaire dans le monde transatlantique*. Paris : Gallimard, 2013 : p. 72.

10. MSF (2015), p. 23.

11. Rapport intérimaire (2015), p. 20.

12. Rapport intérimaire (2015), p. 16. GHRF Commission (2016), p. 5.

13. Rapport intérimaire (2015), p. 7.

14. A. Epelboin, « Le regard de l'anthropologue sur l'épidémie d'Ebola. Adapter les protocoles aux réalités locales », propos recueillis par C. Garré, *Le Quotidien du médecin*, n° 9358, 20 octobre 2014.

15. Rapport intérimaire (2015), p. 21.

16. « Too big to ail », *The Economist*, 13 décembre 2014.

17. P. Zylberman, « Les 90 premiers jours d'une pandémie », *Pour la science*, n° 383 (septembre 2009) : p. 84-87.

18. Rapport intérimaire (2015), p. 14.

19. GHRF Commission (2016), p. 6.

20. J. Currie, B. Grenfell, J. Farrar, « Beyond Ebola. The Ebola epidemic provides lessons for how to respond to futur epidemics », *Science* n° 351 (2016) : p. 815-816. Rapport intérimaire (2015), p. 23. GHRF Commission (2016), p. 7.



(18 septembre), la mobilisation des chercheurs s'est accélérée; l'OMS donne alors son accord pour l'utilisation de produits contre Ebola non encore essayés sur l'homme²¹. Une réforme de l'OMS sur ce point suppose néanmoins un effort financier portant sur tous les secteurs de la nouvelle stratégie, effort estimé par l'Académie de médecine des États-Unis à 4,5 milliards de dollars. Quand on sait que les contributions statutaires des États n'ont pas bougé depuis 1990; que le budget 2014-2015 de l'OMS était inférieur à celui de l'année précédente (4 milliards de dollars contre 5); que celui des CDC (l'agence fédérale étasunienne de santé publique) se hausse, lui, à 7 milliards de dollars par an... on a le droit d'être perplexe²².

Resteraient à considérer les retouches à apporter à la réponse clinique et logistique, ainsi qu'à la communication publique. La place nous manque pour ce

21. MSF (2015), p. 28.

22. « Too big to ail », The Economist, 13 décembre 2014.

faire. Tout le monde souhaite ardemment que l'OMS recouvre sa prééminence, qu'elle redevienne le leader de la santé mondiale qu'elle n'aurait jamais dû cesser d'être. En matière de recherche et développement, elle doit jouer « un rôle fédérateur²³ ». Comme le dira le directeur général de MSF, « il incombe à l'OMS, non à MSF, de combattre Ebola²⁴ ». Et si d'aventure l'OMS n'était pas à la hauteur de la tâche, alors que l'on crée une structure technique en urgence, « débarrassée des contraintes et des considérations politiques²⁵ », comme, vingt ans plus tôt, l'ONU avait créé UNUSida pour pallier les carences idéologiques de Genève²⁶. ♣

23. Rapport intérimaire (2015), p. 5, 7. GHRF Commission (2016), p. 4.

24. Christopher Stokes, MSF (2015), p. 13.

25. F. F. Mbow, O. G. Yabi, « Face à Ebola, l'impératif de la cohérence et de la justesse technique de la réponse sur le terrain » FBlog, 22 octobre 2014.

26. Apparemment, la Mission des Nations unies pour l'action d'urgence contre Ebola (MINUAUCE), créée le 19 septembre 2014 mais dont la mise en place a demandé deux mois au plus fort de l'épidémie, ne répond nullement à cette suggestion : Rapport intérimaire (2015), p. 25.

Évaluation de l'état de préparation des établissements de santé de référence habilités

Au cours de l'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui a frappé l'Afrique de l'Ouest en 2014 et 2015, la France a été amenée à prendre en charge sur le territoire deux cas confirmés de MVE¹. Ces malades ont été diagnostiqués respectivement en Guinée et en Sierra Leone et rapatriés en toute connaissance de cause à l'Hôpital d'instruction des armées (HIA) Bégin (Saint-Mandé, Val-de-Marne). Ils en sont tous deux sortis guéris, sans avoir généré de cas secondaires. Par ailleurs, trente-trois cas possibles² ont été pris en charge dans les établissements de santé de référence habilités (ESRH) du territoire métropolitain et de l'île de La Réunion. Ces prises en charge devaient être réalisées dans des structures

spécifiques, auxquelles l'accès se faisait par des circuits spécifiques, et en mobilisant des personnels équipés et formés à l'usage de mesure de protection « d'un nouveau genre », tant pour le transport, la prise en charge clinique (équipements de protection individuelles), que pour la réalisation d'analyses biologiques variées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (LSB3) avec équipements de protection individuelle et recours aux postes de sécurité microbiologique de type III (PSMIII).

Dans les faits, les mesures déployées pour assurer la protection des personnels ont été développées, puis ajustées, en même temps que l'épidémie progressait. Initialement, aucun établissement n'était totalement prêt à une telle prise en charge. Il a alors été décidé de s'appuyer sur les établissements de santé de référence (ESR) qui avaient été désignés en 2005 pour la préparation à la prise en charge de victimes d'actes de bioterrorisme, après avoir vérifié en lien avec l'agence régionale de santé (ARS) qu'ils disposaient de moyens et d'un niveau de préparation suffisant – permettant alors de les qualifier d'établissements de santé de référence habilités (ESRH) dont l'habilitation était donnée par le ministère de la Santé pour prendre en charge des « cas possibles » ou « confirmés » de maladie à virus Ebola.

1. Selon la définition de l'InVs en date du 20 octobre 2014, un patient confirmé est défini comme toute personne pour laquelle on dispose d'une confirmation biologique d'infection par le virus Ebola réalisée par le Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales (CNR FHV).

2. Un patient possible est défini comme toute personne présentant, dans un délai de 21 jours après son retour de la zone à risque, une fièvre supérieure ou égale à 38 °C et 1) pour laquelle une exposition à risque a pu être établie dans un délai de 21 jours avant le début des symptômes ou 2) pour laquelle il est impossible d'évaluer l'existence d'expositions à risque (patient non interrogeable quelle qu'en soit la raison, ou opposant aux questions par exemple).

Christian Rabaud
Infectiologue, service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nancy, membre du HCSP

Audrey Merens
Microbiologiste, chef du service de biologie médicale de l'Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé

Hervé Blanchard
Médecin hygiéniste, directeur adjoint du Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'inter-région Nord

Anne-Claire Amprou
Inspectrice des affaires sociales, membre de la Task Force interministérielle Ebola 2014-2015, directrice générale adjointe de la santé depuis le 1^{er} janvier 2016

La Task Force interministérielle³, mise en place le 20 octobre 2014 par le Premier ministre et placée sous son autorité pour assurer le pilotage et le suivi de la crise internationale et de l'engagement de la France, a ensuite souhaité qu'une évaluation de l'état de préparation de ces ESRH soit réalisée. Pour mener cette évaluation, la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) ont désigné une équipe de trois experts (biologiste, hygiéniste et infectiologue) sous la coordination d'une inspectrice des affaires sociales, membre de la Task Force interministérielle Ebola.

L'évaluation a porté sur tous les aspects de la prise en charge. Un exercice de simulation de la prise en charge d'un cas permettait de visualiser les circuits, la maîtrise de l'habillage et du déshabillage, la prise en charge clinique et biologique (gestion des prélèvements : réalisation, conditionnement, acheminement au LSB3 et envoi au Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales [CNR FHV]), les filières d'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés (Dasria). L'évaluation de l'organisation plus générale de l'établissement pour faire face à ce nouveau besoin (information, formation...) et l'évaluation financière des efforts qu'ils ont eu ou auraient eu à consentir ont aussi été réalisées. Cet article rapporte les principales conclusions de cette mission.

Points forts observés

Les établissements de santé se sont fortement mobilisés en termes de gouvernance, de formation et d'en-

3. Le Pr Jean-François Delfraissy a été nommé coordonnateur des opérations nationales et internationales de réponse à Ebola. Il est secondé par quatre coordonnateurs délégués : Christine Fages, ambassadrice en charge de la coordination de l'ensemble des initiatives sur le plan international et européen ; le préfet Pierre Lieutaud, coordonnateur délégué pour le dispositif de réponse nationale ; le Pr Thierry Debord, responsable du pôle santé ; le Pr Yves Lévy, en charge du pôle recherche sous l'égide de l'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé).

traînement. Dès l'été 2014, presque tous les établissements avaient mis en place un comité Ebola pour coordonner leur préparation. Les efforts de formation des professionnels ont été très importants. L'essentiel des formations a porté sur les mesures de sécurité, notamment l'habillage et le déshabillage, le bionettoyage et la gestion des déchets. Les établissements ont, de manière générale, valorisé ces formations au titre de la formation continue. L'entretien des connaissances et l'actualisation des formations constitueront un enjeu fort pour le maintien des vigilances.

Si les établissements ont pu s'appuyer sur la culture et les procédures mises en place pour la gestion des risques nucléaire, radiologique, biologique ou chimique, la prise en compte du risque inhérent à la prise en charge de patients « cas possibles » ou « cas confirmés » de maladie à virus Ebola a permis de réelles avancées dans la gestion des agents émergents hautement contagieux (cf. encadré). La biologie, en particulier, a bénéficié d'un renforcement des mesures de sécurité et d'investissement en équipement. Du fait de la crise Ebola et grâce au plan d'équipement national, la majorité des établissements de santé de référence habilités se sont équipés en postes de sécurité microbiologique de type III, enceintes auparavant absentes des laboratoires hospitaliers de diagnostic de sécurité biologique de niveau 3, y compris ceux intégrés dans le réseau des laboratoires Biotox-Piratox. Cette stratégie a contribué à limiter les appréhensions des personnels moins acculturés au travail en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 sur des agents de groupe 3 ou 4. Au-delà du PSM III, le plan d'équipement a permis de créer, dans la majorité des établissements de santé de référence habilités, des LSB3 permettant la réalisation d'analyses de biologie médicale polyvalente (hématologie, biochimie), ce qui n'existait auparavant que dans trois établissements de santé de référence habilités (avec des automates anciens). La culture en biosécurité et en sûreté biologique a ainsi pu être

Classement des agents biologiques

L'évaluation des risques infectieux, prescrite par le décret n° 94-352 du 4 mai 1994, est effectuée sur la base d'un classement des agents biologiques en quatre groupes, en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils représentent :

- le groupe 1 comprend les agents biologiques non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme ;
- le groupe 2 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs ; leur propagation dans la collectivité est peu probable ; il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces ;
- le groupe 3 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs ; leur propagation dans la collectivité est possible mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces ;
- le groupe 4 comprend les agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs ; le risque de propagation dans la collectivité est élevé ; il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficaces.



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

renforcée pour les personnels travaillant déjà en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 et a permis, dans certains établissements, d'élargir le nombre de personnels formés.

Ces différents points devraient contribuer dans l'avenir à faciliter les aspects de prise en charge biologique en cas d'apparition et/ou diffusion d'agents émergents de groupe 4. Les prises en charge thérapeutiques spécifiques pour Ebola et les maladies émergentes hautement contagieuses ont amené les établissements à revoir leurs organisations : des coopérations se sont développées entre les équipes de maladies infectieuses et de réanimation ; l'organisation des ressources humaines médicales et paramédicales a été adaptée au risque Ebola, via notamment la mise en place d'astreintes médicales d'infectiologie spécifiques là où elles n'existaient pas déjà.

Points d'amélioration potentiels

Les établissements de santé de référence habilités ont dû imaginer des organisations de prise en charge dans des locaux préexistants et pas toujours adaptés aux maladies émergentes. Mis à part le CHU de Nancy, qui dispose d'une structure autonome se rapprochant d'un « P3 clinique », ou l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille, qui peut en cas d'activation s'en rapprocher, les autres établissements de santé de référence habilités ont choisi d'accueillir le patient soit dans le service de maladies infectieuses, soit dans le service de réanimation. La plupart du temps, l'installation d'un patient « cas possible » ou « cas confirmé » de maladie à virus Ebola dans des services habituellement occupés par des patients atteints de pathologies infectieuses plus communes, les oblige à fermer une partie, voire la totalité du service, ce qui provoque de fortes perturbations dans le fonctionnement de l'hôpital. De plus, les circuits et les transferts internes à l'établissement peuvent faire courir des risques de contamination de l'environnement et/ou de transmission croisée.

Au-delà de la prise en charge de cas de maladie à virus Ebola, virus pour lequel il n'y a pas à ce jour de transmission aérienne démontrée, les conditions techniques spécifiques à la prise en charge de maladies émergentes transmissibles par voie aérienne sont rarement optimales. Ces conditions techniques concernent en particulier le traitement de l'air. Peu d'établissements sont aujourd'hui en mesure de proposer les cascades de dépression d'air souhaitées entre les circulations, les sas et les chambres d'isolement. Sur ces questions techniques, qui sont déterminantes pour la prise en charge des maladies émergentes à transmission aérienne, la mission a recommandé de préciser les cahiers des charges techniques pour les établissements de santé de référence qui doivent, de leur côté, clarifier et renforcer leurs exigences dans les relations avec les concepteurs, les responsables de l'exploitation et les sociétés prestataires chargées de la maintenance de ces installations.

L'élimination des déchets générés par la prise en charge de patients infectés avec un agent de groupe 4 restait encore problématique dans certains établissements. Le groupe de travail de la DGS, incluant l'expérience de l'HIA Bégin et des représentants des sociétés impliquées dans le transport et l'élimination des déchets, a permis de proposer un mode opératoire consensuel pour assurer la sécurité de l'environnement et des usagers. Cependant, certains points restent problématiques pour quelques établissements de santé de référence habilités, que ce soit pour la sécurisation du stockage des Dasria ou pour l'accès à l'incinération. En effet, certains de ces établissements ne disposent pas à proximité d'un incinérateur autorisé pour l'élimination de ces déchets.

À la date de passage de la mission, l'ensemble des scénarii de prise en charge n'avait pas été envisagé par les établissements de santé de référence habilités. Ainsi, si le cas d'une femme enceinte devant accoucher immédiatement avait été envisagé de manière théorique par certains, peu d'établissements avaient testé la procédure de prise en charge. De même, ils n'avaient pas eu à prendre en charge de « cas possible » nécessitant des soins de réanimation et/ou d'examen d'imagerie. La mission a donc recommandé aux établissements de santé de référence habilités d'approfondir ces scénarii de prise en charge.

Au-delà de ces observations de terrain, la mission a aussi été amenée à formuler des interrogations plus larges

Le maillage territorial des établissements de santé de référence habilités méritera d'être rediscuté. Le nombre d'établissements habilités (douze au 25 septembre 2014 et quatorze au 10 septembre 2015) peut paraître excessif au regard notamment des choix de nos voisins européens et du coût financier induit par la préparation de ces établissements.

Pour mémoire, les évaluations financières réalisées par la mission pour une prise en charge d'un « cas possible » ou d'un « cas confirmé » ont montré un coût très élevé, autour de 12 000 €/jour, auxquels il faut ajouter les pertes de recettes T2A dues à la fermeture de lits, rendue nécessaire en raison de la configuration des locaux et/ou afin d'assurer un effectif suffisant pour la prise en charge du patient.

Pour autant, ce choix de disposer d'un nombre important d'établissements de santé de référence permettant un maillage du territoire est apparu parfaitement compréhensible au vu de l'absence de validation du transport hélicoptère en France et des difficultés du transport préhospitalier nécessitant le port d'équipements de protection individuelle sur de longues distances. La question de l'acheminement des patients vers les ESRH par hélicoptère n'a pu trouver de réponse pendant la crise Ebola. Or, au regard de l'étendue géographique des zones de défense et de sécurité et des objectifs de coopération transfrontalière, l'absence de transport

hélicoptère pose problème pour les patients et les professionnels. Mais selon la Direction générale de la sécurité civile et de la gestion des crises du ministère de l'Intérieur, les conditions de sécurité des appareils et des pilotes ne seraient pas remplies.

La mission a constaté que l'exclusivité initiale du diagnostic biologique par le Centre national de référence (CNR) a pu poser des difficultés pour certains établissements de santé de référence habilités. Dans le cas de la crise Ebola, au vu du faible risque d'importation sur le territoire, la question de saturation du CNR n'a jamais été d'actualité. Pour des crises futures, en fonction des pays touchés par l'épidémie, de l'agent pathogène émergent et de ses modes de transmission, les risques de saturation des CNR sont possibles. Par ailleurs, pour les établissements de santé de référence habilités les plus éloignés, les délais de transport des échantillons vers le CNR ralentissent le rendu des résultats. Cela prolonge d'autant le maintien du dispositif Ebola dans l'établissement : c'est coûteux en ressources humaines, en équipements de protection, et c'est anxiogène pour le patient, son entourage et le personnel. De plus la situation est parfois difficile à gérer dans le contexte de forte pression médiatique. Aussi, au-delà du cadre spécifique d'Ebola, pour lequel le déploiement des techniques de diagnostic moléculaire ne pouvait évidemment se faire qu'en parallèle de la mise en conformité des conditions de biosécurité renforcée en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3, la mission encourage pour l'avenir une anticipation plus précoce de la délocalisation des capacités de diagnostic spécifique dans les établissements de santé de référence habilités, y compris pour de futurs agents pathogènes pour lesquels il n'existerait pas de kit diagnostique commercialisé. Concernant les procédés de désinfection des surfaces (choix des désinfectants, temps de contact), les modalités d'inactivation des échantillons biologiques susceptibles de contenir des agents pathogènes de groupe 3 ou 4, la vérification des performances des kits de diagnostic commercialisés, et ce, sur divers automates, les protocoles de validation ne peuvent être effectués que dans les CNR ou au sein de rares équipes spécialisées habilitées à travailler sur ces agents. Or ces données sont

primordiales pour la rédaction de recommandations au profit des services de soins, des équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière et des laboratoires. La mission a donc recommandé de préciser dans le futur cahier des charges des CNR l'importance de la recherche appliquée sur ces aspects pratiques, au profit de l'ensemble des établissements de santé. Ces recherches pourraient être menées soit au niveau national soit dans le cadre de coopérations internationales.

Quels que soient les établissements de santé de référence habilités visités, les acteurs de terrain ont indiqué aux membres de la mission que le foisonnement de recommandations provenant de différents acteurs, les directions d'administration centrale – DGS, DGOS, *via* les messages d'alerte rapide sanitaire – et des instances scientifiques – Groupe Ebola du Haut Conseil de la santé publique, Coordination opérationnelle du risque épidémique et biologique (Coreb) – a parfois été jugé non opérationnel, voire contradictoire. Une clarification des rôles de chacun et des circuits de validation et de diffusion de l'information est absolument nécessaire.

Enfin, la dernière observation formulée par la mission est que la dimension du patient a été quelque peu oubliée dans cette mécanique de gestion de crise. À l'heure de la démocratie sanitaire et du Programme national de sécurité des patients, la mission a été amenée à inviter à reconsidérer la place et les droits du patient.

Au final, le principal constat qui ressort de cette évaluation est celui d'une implication forte des établissements de santé et de leurs personnels. La mission d'évaluation elle-même a permis de maintenir la vigilance des établissements tout en leur apportant un appui technique. Ces efforts conjoints doivent absolument être poursuivis en période « intercrise » pour ne pas se laisser surprendre par la prochaine émergence. Cela sous-entend de disposer de systèmes de formation pérennes, du matériel nécessaire à la réalisation de ces entraînements (dont les réactifs de laboratoire), de listes de praticiens (infectiologues, réanimateurs, biologistes...) et de personnels paramédicaux mobilisables (système d'astreintes reconnues et rémunérées)... Dans ce domaine, il nous faut passer d'une posture réactive à une posture proactive. 📌



La recherche

Le virus Ebola est connu depuis 1976 mais c'est seulement après le déclenchement de l'épidémie de 2014 que les organismes de recherche ont pu progresser vers les traitements et les vaccins. Cela notamment grâce à des essais cliniques et à des suivis de cohortes.

Ebola : les progrès de la recherche clinique pendant l'épidémie

Eric D'Ortenzio
Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), UMR 1137 IAME (infection, antimicrobiens, modélisation, évolution), Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Bichat-Claude Bernard, service de maladies infectieuses et tropicales

Yazdan Yazdanpanah
Inserm, UMR 1137 IAME, AP-HP, hôpital Bichat-Claude Bernard, service de maladies infectieuses et tropicales, université Paris-Diderot

L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest a été la plus dévastatrice et la plus meurtrière depuis la découverte du virus Ebola en République démocratique du Congo en 1976. Environ 11 000 morts sur 30 000 cas sont survenus en Guinée, Sierra Leone et Libéria depuis la déclaration de l'épidémie en mars 2014. L'absence de thérapeutique préventive ou curative, associée à une morbi-mortalité considérable ont conduit la communauté scientifique internationale à se mobiliser autour de la question des traitements et des vaccins. Avant cette épidémie, seuls quelques patients avaient reçu du sang total de convalescents à titre expérimental en 1995, mais sans efficacité démontrée. En septembre 2014, l'OMS répertoriait l'ensemble des traitements non homologués, disponibles, mais ayant démontré leur efficacité *in vitro* ou sur des modèles animaux. Ainsi, pour la première fois, et quarante ans après la découverte du virus, des thérapies expérimentales ont été administrées chez des patients infectés par le virus Ebola, soit à titre compassionnel soit dans le cadre d'essais cliniques. L'urgence et l'explosion de l'épidémie ont ainsi pro-

voqué un impératif éthique et une opportunité pour évaluer des thérapies expérimentales.

Les traitements curatifs

En France, le consortium REACTing (Research and Action Targeting Emerging Infectious Diseases), coordonné par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), a ainsi rapidement mobilisé des équipes de scientifiques pour le développement et la mise en œuvre de projets de recherche sur Ebola, notamment en Guinée. C'est dans ce cadre par exemple que le Favipiravir a pu être évalué en Guinée. Cet analogue nucléotidique est validé au Japon pour la prise en charge de la grippe et est en cours de validation dans plusieurs pays dans la même indication. Son efficacité contre le virus Ebola n'est à l'heure actuelle établie qu'à partir de modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Ainsi, en décembre 2014, l'étude JIKI, mise en place en Guinée sous l'égide de l'Inserm, avait pour objectif de tester la faisabilité et l'acceptabilité d'un essai réalisé en urgence dans ce contexte épidémique. Il devait également évaluer l'innocuité du Favipiravir et son efficacité sur la baisse de la mortalité et de la charge

virale chez des patients infectés par le virus Ebola. Cet essai pilote de preuve de concept, multicentrique, non randomisé, avec un groupe de comparaison historique s'est déroulé de décembre 2014 à avril 2015 avec un effectif final de 126 patients. Tous les patients inclus ont reçu une dose orale de Favipiravir à la posologie de 6 000 mg à j 0 puis de 2 400 mg/j pour une durée totale de dix jours. Les résultats indiquent que l'efficacité du Favipiravir chez les patients présentant une virémie élevée est peu probable ; qu'elle mérite en revanche d'être évaluée chez les patients avec une virémie plus faible ; et enfin que la tolérance du Favipiravir semble satisfaisante sous réserve d'un essai non randomisé [81]. Si cet essai ne permet pas de conclure quant à l'efficacité du Favipiravir sur la baisse de la mortalité au cours de la maladie à virus Ebola, il a permis de tester la mise en place et la réalisation d'un essai dans un contexte d'urgence sanitaire. À l'avenir, l'utilisation de posologies plus élevées de Favipiravir reste l'une des voies de recherche thérapeutique possibles pour la prise en charge de la maladie.

Un autre traitement expérimental prometteur, le ZMapp, composé de trois anticorps monoclonaux humanisés et produit à partir de protéines de plants de tabac transgéniques, a été évalué. Son efficacité contre le virus Ebola avait été démontrée à partir de modèles *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal. Ce médicament a d'abord été administré à titre compassionnel comme thérapie de sauvetage chez neuf patients (États-Unis, Europe, Afrique). En mars 2015, l'essai PREVAIL II, mis en place aux États-Unis, en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone sous l'égide du National Institute of Health (NIH) aux États-Unis, avec la participation de l'Inserm, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité du ZMapp. Cet essai multicentrique, contrôlé, était randomisé en deux groupes : un groupe dans lequel les patients recevaient un traitement de support standard seul ; un groupe dans lequel les patients recevaient un traitement de support standard en association avec une administration intraveineuse de ZMapp pendant trois jours. L'effectif final était de 72 patients. Les résultats indiquaient une bonne tolérance du ZMapp et une mortalité plus faible dans le groupe ZMapp en comparaison avec le groupe support, mais la différence n'était pas significative en raison du faible effectif. Les auteurs signalent toutefois qu'il y avait 90 % de chance que l'efficacité du ZMapp soit plus élevée que celle du traitement support [84].

Par ailleurs, la prise en charge individuelle des troubles électrolytiques et volumiques a également été jugée essentielle pour la survie des patients. Une étude a montré que les anomalies biologiques étaient fréquentes, en particulier l'hypokaliémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie, la créatinine augmentée, l'écart anionique élevé et l'anémie. Il a été montré qu'en plus de l'âge et de la charge virale élevée, la dysfonction rénale, l'hypocalcémie et le faible taux d'hémoglobine étaient indépendamment associés à un risque accru de décès [89].

L'amélioration des soins chez les jeunes enfants atteints de la maladie à virus Ebola grâce à des analyses biologiques individuelles pour cibler le remplacement des électrolytes et pour le remplissage vasculaire a également été rapportée [65].

Une observation empirique d'une baisse du taux de mortalité a également été rapportée avec l'utilisation systématique d'une association d'antipaludiques (artesunate-amodiaquine) [37], mais un essai clinique est nécessaire pour confirmer ce résultat.

Une autre molécule, le GS-5734, qui a montré une efficacité en contrôlant la réplication virale chez des primates non humains, n'était pas disponible au moment de l'épidémie. Cette molécule a tout de même été administrée à un nouveau-né infecté en périnatal (associé au ZMapp et à une perfusion de *buffy-coat*), en Guinée [27], et à une infirmière, en Écosse, qui avait une résurgence de la maladie sous forme d'une méningo-encéphalite [43], tous deux ayant survécu.

En ce qui concerne le plasma de convalescent, une étude menée en Guinée avec la participation de l'Inserm et l'Établissement de transfusion sanguine n'a pas permis de démontrer une efficacité clinique en termes de réduction de la mortalité [90], mais il semblerait que les donneurs choisis n'avaient pas des taux d'anticorps neutralisants assez élevés et une nouvelle étude semble nécessaire en modifiant les critères d'inclusion des donneurs.

Deux autres traitements, le TKM 130803 [26] et le Brincidofovir [25], ont fait l'objet d'étude pendant l'épidémie dans le cadre d'essais cliniques, mais il n'a pas été démontré d'efficacité sur la réduction de la mortalité faute de puissance statistique avec un très faible nombre de patients inclus.

Les candidats-vaccins

Devant l'ampleur de l'épidémie à maladie à virus Ebola et dans l'urgence de définir une nouvelle stratégie de recherche clinique sur les vaccins, l'OMS avait donné la priorité à la poursuite de la recherche clinique sur deux principaux candidats-vaccins dirigés contre le virus Ebola : rVSV-ZEBOV et ChAd3-ZEBOV.

Le vaccin rVSV-ZEBOV, ou recombinant vesicular stomatitis virus-Zaire ebolavirus, développé par l'Agence de santé publique du Canada (The Canadian National Microbiology Laboratory) et produit par le laboratoire pharmaceutique Merck (États-Unis), est un vaccin recombinant issu du virus de la stomatite vésiculaire (VSV). L'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV contre le virus Ebola avait été démontrée *in vivo* chez l'animal avec un intérêt comme traitement de postexposition au virus Ebola. En 2015, un essai de phase III randomisé, à double insu, contre placebo, évaluant l'efficacité clinique du vaccin rVSV-ZEBOV a été conduit en Guinée. Parmi les 5 837 sujets ayant reçu le vaccin, l'efficacité clinique a été calculée à 100 % (95 % CI 68.9 – 100.0, $p = 0.0045$) [40]. La tolérance de ce vaccin n'est pas encore complètement déterminée chez l'adulte, notamment sur la

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

survenue d'arthrite réactionnelle, et n'est pas connue chez l'enfant. Il reste également à déterminer la durée de la réponse immunitaire ainsi que l'efficacité chez les enfants, chez les femmes enceintes et dans certains groupes de population comme les immunodéprimés (VIH...).

Un autre vaccin, le ChAd3-ZEBOV, ou chimpanzee adenovirus type 3-Zaire ebolavirus, développé par le laboratoire pharmaceutique GSK (Royaume-Uni) en collaboration avec le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), est un vaccin recombinant issu d'un adénovirus de chimpanzé (ChAd3) et est en cours d'évaluation. En janvier 2015, l'essai PREVAIL au Libéria, essai de phase II, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité des deux vaccins précédemment cités, le rVSV-ZEBOV et le ChAd3-ZEBOV. Il s'agit d'un essai à double insu contre placebo à trois groupes : un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de ChAd3-ZEBOV ; un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de rVSV-ZEBOV ; un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de placebo. Les résultats de cet essai sont en cours de publication, mais les premiers résultats montrent une bonne tolérance et une bonne réponse immunitaire des deux vaccins [12].

Une autre stratégie de vaccination, proposée par le laboratoire pharmaceutique Janssen (États-Unis), filiale de l'entreprise pharmaceutique Johnson & Johnson (États-Unis), associe un premier vaccin monovalent Ad26-ZEBOV, suivi d'un deuxième vaccin multivalent MVA-BN-Filo1 (Bavarian Nordic, Danemark). Ce schéma est actuellement à l'étude dans une dizaine d'essais de phase I/II chez des sujets volontaires sains aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France et en Afrique. Les résultats d'un essai de phase I réalisé au Royaume-Uni ont montré que 100 % des volontaires sains vaccinés selon ce schéma thérapeutique ont développé des anticorps spécifiques de l'antigène EBOV [56].

L'Inserm, le NIH et la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) vont également lancer en 2017 un nouvel essai clinique vaccinal contre Ebola,

sous l'égide du consortium international PREVAC (Partnership for Research on Ebola Vaccination) en collaboration avec l'ONG Alima, les ministères de la santé de la Guinée, du Libéria et de la Sierra Leone, et les sociétés pharmaceutiques Merck, Johnson & Johnson et Bavarian Nordic. L'étude PREVAC est un essai clinique de phase 2 randomisée qui comparera trois stratégies expérimentales de vaccination à la prise d'un placebo pour déterminer si ces stratégies sont sûres et capables de déclencher une réaction immunitaire pouvant protéger les adultes et les enfants contre la maladie à virus Ebola.

Conclusion

La récente épidémie de maladie à virus Ebola a considérablement accéléré la recherche biomédicale. Il a été possible de mettre en œuvre des essais cliniques d'envergure en situation d'urgence grâce à une collaboration entre les ministères de la santé des pays concernés, des instituts de recherche internationaux, des laboratoires pharmaceutiques et des organisations non gouvernementales. Les comités d'éthique des pays touchés par Ebola ont également fait preuve d'une adaptation remarquable face à l'urgence de la situation pour rendre des avis dans des délais largement raccourcis. Ainsi, de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives ont pu être testées et utilisées pour lutter contre l'épidémie. Il semblerait que le Favipiravir et le ZMapp soient à ce jour des traitements curatifs prometteurs sous réserve d'études complémentaires, mais d'autres molécules comme le GS-5734 méritent aussi d'être évaluées. En ce qui concerne les vaccins, seul le rVSV-ZEBOV a pu être évalué en période épidémique et les résultats en termes d'efficacité clinique en postexposition chez l'adulte sont prometteurs. Son efficacité dans certaines populations (enfants, femmes enceintes, immunodéprimés...) et la durée de la réponse immunitaire ne sont pas encore connues, et sa tolérance pas complètement décryptée. La recherche doit se poursuivre pendant cette période interépidémique pour anticiper au mieux une nouvelle épidémie. 📌

Leçons des suivis de cohortes, résurgences virales

L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui a sévi dans six pays d'Afrique de l'Ouest (Sierra Leone, Libéria, Guinée, Mali, Nigéria et Sénégal) a touché, selon l'OMS, 28 616 individus dont 11 310 sont décédés. Le nombre important de survivants, évalué à plus de 17 000, pose de nouvelles questions, entre autres sur les complications à long terme, leur prise en charge et leurs conséquences psychosociales, sur les risques liés à la persistance du virus, à sa transmission sexuelle, de sa réintroduction dans la communauté et finalement de la résurgence de la maladie [32].

Persistance virale

Plusieurs publications témoignent de la persistance virale après guérison clinique et de la persistance du virus au niveau sanguin. Déjà lors de l'épidémie de Kikwit (République démocratique du Congo) en 1995, 29 survivants et 152 contacts domestiques avaient été suivis vingt et un mois. La présence d'EBOV par RT-PCR¹ avait été démontrée jusqu'au 91^e jour après le début de la maladie. Il n'y avait pas eu de séroconversion chez les 81 contacts initialement négatifs [74]. La persistance d'EBOV (isolement et RT-PCR) jusqu'à 101 jours dans le liquide séminal des quatre cinquièmes des survivants a été décrite [72].

Lors de la plus récente épidémie, ces faits ont été confortés par plusieurs travaux. La persistance d'EBOV a été décrite dans le sperme d'un survivant 531 jours après sa sortie du centre de traitement, ce cas ayant été à l'origine d'une transmission sexuelle 470 jours après sa sortie, et d'un cluster² de maladie à virus Ebola en Guinée et au Libéria [24]. Une transmission sexuelle d'EBOV d'un homme survivant à sa partenaire féminine a été démontrée par analyse génomique des souches isolées, avec persistance du virus dans le sperme 179 jours après le début de la maladie [51]. Le suivi prospectif d'une cohorte de 100 survivants de la maladie à virus Ebola en Sierra Leone a révélé une positivité de la RT-PCR dans le sperme chez les 9 survivants prélevés deux à trois mois après le début de la maladie, 26/40 (65 %) des survivants prélevés à quatre à six mois et 11/43 (26 %) prélevés sept à neuf mois après le début de la maladie [22].

L'isolement d'EBOV viable au niveau de l'humeur aqueuse a été rapportée chez un survivant souffrant d'une uvéite quatorze semaines après le début de la

maladie à virus Ebola et neuf semaines après la disparition du virus [91]. Une infection persistante à type de manifestations articulaires et d'encéphalite, avec persistance d'EBOV et isolement au niveau de la sueur axillaire à J 40, urinaire à J 50 et J 64, et du liquide cérebro-spinal à J 64, pose le problème de la persistance du virus dans le sanctuaire neurologique, bien au-delà de la disparition du virus dans le sang [42]. Enfin, une rechute tardive chez une infirmière écossaise de 39 ans ayant été traitée pour une maladie à virus Ebola sévère, contractée lors d'une mission humanitaire en Sierra Leone (traitement intensif, plasma de convalescent et antiviraux), est survenue neuf mois après, nécessitant une hospitalisation pour méningite aiguë, avec mise en évidence d'EBOV dans le liquide cérebro-spinal [43].

Au total, plusieurs études ont confirmé la persistance dans le sperme d'EBOV après guérison, jusqu'à 565 jours après la sortie des centres de soins, exposant au risque de transmission sexuelle [22, 29, 51, 75, 83, 85, 92]. La persistance dans d'autres réservoirs (urines, salive, lait maternel) a été moins bien documentée dans la littérature [92].

Ainsi, le risque de résurgence d'EBOV a pu être associé à la persistance virale dans le sperme, le lait maternel, les fluides intraoculaires, et les tissus immunologiquement protégés pendant la convalescence, avec documentation d'une transmission sexuelle à partir des survivants [22, 51, 87, 91].

Le suivi jusqu'à disparition du virus du sperme est donc nécessaire pour réduire le risque de transmission sexuelle, impliquée dans les cas postépidémiques en Guinée et au Libéria en 2016 [24], la prévention reposant sur l'utilisation des préservatifs. L'effet du Favipiravir sur les réservoirs de virus³, comme l'effet de la vaccination des contacts des survivants sur la dissémination virale restent à préciser [41].

Leçons des cohortes : le syndrome post-Ebola

Anciennes études

Les études de cohorte réalisées lors des épidémies de Kikwit de 1995 en République démocratique du Congo avaient conclu à la fréquence de séquelles telles que les arthralgies, myalgies, douleurs abdominales, l'asthénie ainsi que des complications oculaires tardives, et à la persistance du virus dans le sperme chez deux survi-

Pr Christian Chidiac

Président de la commission spécialisée maladies transmissibles (CSMT), HCSP, service des maladies infectieuses et tropicales, Hospices civils de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1

Pr Christophe Rapp

CSMT, HCSP, Centre médical des entreprises travaillant à l'extérieur (CMETE), Hôpital d'instruction des armées Bégín

1. RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) est un examen qui permet de connaître la charge virale des virus.

2. Un cluster est un agrégat inhabituel d'événements sanitaires, que ce soit dans le temps ou dans l'espace.

3. Réservoir de germes : lieu dans lequel les micro-organismes pathogènes survivent ou se multiplient entre les infections et à partir duquel s'effectue la dispersion et la contamination.



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

vants 82 et 91 jours après le début de la maladie [13, 46, 72, 74].

En Ouganda, des douleurs abdominales, troubles de la vision et de l'audition, saignements, problèmes psychologiques et asthénie ont été rapportés chez près de 25 % des survivants en 2000 [98], tandis qu'en 2007, une étude de cas témoins décrivait davantage des complications oculaires, pertes d'audition, troubles du sommeil, pertes de mémoire, confusions [52].

Études récentes

Les séquelles de la maladie à virus Ebola

L'étude PREVAIL III réalisée au Libéria décrit un risque majoré de complications oculaires, troubles musculo-squelettiques et neurologiques chez les survivants [33].

Les caractéristiques et les séquelles de la maladie à virus Ebola observées chez les survivants provenant de sept études récentes figurent dans le tableau 1.

L'étude rétrospective de cohorte réalisée en Ouganda

tableau 1

Séquelles post-maladie à virus Ebola selon sept études récentes

	Clark D.V. 2015 [32]	Qureshi A.I. 2015 [52]	Mattia J.G. 2016 [19]
Pays	Ouganda	Guinée	Sierra Leone
Survivants, n	49	105	277
Hommes	26 (53 %)	71 (67 %)	114 (41 %)
Femmes		34 (32 %)	163 (59 %)
Âge médian	37,9 (28–46)	38,9 ± 11,9	29 (IQR 20–36)
Période d'étude	Rétrospectif épidémie 2007	15/03/2014- 31/01/2015	07/03/2015- 24/04/2015
Délai médian recours/ sortie en j		103,5 ± 47,9	121 (82-151)
Symptômes généraux			
Fièvre			255 (92 %)
Asthénie			
Anorexie		103	
Douleurs			
Céphalées			
Arthralgies			210 (76 %)
Thoraciques		31 (30,7 %)	
Articulations		91 (86,7 %)	
Musculaires		28 (26,7 %)	
Dorsalgies		48 (45,7 %)	
Abdominales		33 (31,7 %)	
Manifestations			
Oculaires			167 (60 %)
Uvéites			50 (18 %)
Conjonctivites			207 (75 %)
Auditives			67 (24 %)
Digestives		17 (32,3 %)	
Urologiques/IST			
Sexuelles		45 (43,1 %)	
Respiratoires			
Cardiaques			
Cutanées			
Neurosensorielles			
Insomnie			

chez 70 survivants de l'épidémie de 2007 de Bundibugyo et 223 contacts a montré un risque majoré de troubles oculaires à type de douleurs rétro-orbitaires (RR 4,3, 95 % IC 1,9 – 9,6; $p < 0,0001$), vision trouble (1,9, 1,1 – 3,2; $p = 0,018$), perte d'audition (2,3, 1,2 – 4,5; $p = 0,010$), troubles de déglutition (2,1, 1,1 – 3,9; $p = 0,017$), troubles du sommeil (1,9, 1,3 – 2,8; $p = 0,001$), arthralgies (2,0, 1,1 – 3,6; $p = 0,020$). Les auteurs rapportent également des problèmes chroniques

de santé ([PR] 2,1, 95 % IC 1,2 – 3,6; $p = 0,008$) et des troubles de mémoire ou confusion (PR 5,8, 1,5 – 22,4; $p = 0,010$) [19].

En Guinée, la surveillance prospective de 105 survivants après leur sortie du centre de traitement a été réalisée, par questionnaire, dans un délai médian de 103 jours. L'anorexie a été rapportée par 103 survivants, à différents niveaux de gravité (légère [$n = 33$], modérée [$n = 65$], sévère [$n = 5$]). Les douleurs étaient

Tiffany A. 2016 [69]	Scott J.T. 2016 [79]	Mohammed H. 2017 [86]	Etard J.F. 2017 [57]
Sierra Leone	Sierra Leone	Sierra Leone	Guinée
166	44	115	802
92 (55 %)	11		360 (45 %)
74 (44 %)	23	70 (60 %)	442 (55 %)
24,7 ± 12,7	35 (8–70)	28 (0,25–70)	28,4 (1,0–79,9)
03/02/2015- 21/06/2015	01/12/2014- 31/03/2015	Oct. 2014-nov. 2015	23/03/2015- 11/07/2016
51,1 ± 41,2	21	261	350
			324 (40%)
	3 (6,8 %)		209 (26 %)
116 (69,8 %)			190 (24 %)
43 (25,9 %)	3 (7 %)		89 (11 %)
87 (52,4 %)	21 (47,7 %)	50,4 %	278 (37 %)
129 (77 %)		14,3 %	
	4 (9 %)	7,6 %	
	14 (31 %)	31,1 %	254 (38 %)
	31 (70 %)	43,7 %	303 (38 %)
54 (32,5 %)	4 (9 %)		56 (7 %)
90 (54,2 %)	4 (9 %)		198 (25 %)
94 (56,6 %)	6 (13 %)	9,2 %	124 (18 %)
58 (34,9 %)			
5 (0,3 %)		0,8 %	19 (2 %)
9 (5,4 %)		5,1 %	
38 (22,8 %)		7,8 %	
45 (27,1 %)	5 (11 %)	12,6 %	
19 (11,4 %)			
81 (48,8 %)	6 (13,5 %)	10,5 %	
			298 (37 %)
30 (18 %)	3 (7 %)	16,4 %	



Épidémies Ebola : quels enseignements ?

de localisation thoracique (30,7 %), articulaire (86,7 %), musculaire (26,7 %), dorsale (45,7 %). La récupération fonctionnelle a été jugée faible (10 % à 30 %) ($n = 2$ [1,9 %]), modérée (40 % à 70 %) ($n = 52$ [50,0 %]), excellente (80 % à 100 %) ($n = 50$ [48,1 %]). La gravité des arthralgies ($R2 = 0,09$; $P = 0,008$) était associée à un niveau de récupération fonctionnel faible dans les analyses multivariées [69].

En Sierra Leone, une surveillance prospective a été réalisée trois semaines après négativation de la RT-PCR chez 44 survivants de décembre 2014 à mars 2015. Chaque survivant avait été revu deux fois. Tous avaient une plainte au minimum (médiane : 2, maximum : 5). Un total de 117 plaintes a été analysé et concernait 31 patients (70 % [95 % IC 55 % – 83 %]) pour des troubles musculo-squelettiques, 21 patients (48 % [95 % IC 32 % – 63 %]) pour des céphalées et 6 patients (14 % [95 % IC 5 % – 27 %]) pour des troubles oculaires [79].

En Sierra Leone, l'étude rétrospective des 277 survivants ayant eu une maladie à virus Ebola a été réalisée du 7 mars au 24 avril 2015, avec un délai médian pour la première visite de suivi de 121 jours. Elle a révélé des séquelles fréquentes, de type arthralgies ($n = 210$, 76 %), signes oculaires ($n = 167$, 60 %), uvéites ($n = 50$, 18 %), symptômes auditifs ($n = 67$, 24 %). Une charge virale élevée lors de la présentation initiale de la maladie à virus Ebola était un facteur indépendant associé à la survenue d'uvéites (OR ajusté 3,33, 95 % IC 1,87 – 5,91) et de nouveaux symptômes oculaires (OR ajusté 3,04, 95 % IC 1,87 – 4,94) [52].

En Sierra Leone, 1 001 consultations chez 166 survivants de maladie à virus Ebola ont été réalisées de février à juin 2015. Les plaintes et diagnostics les plus fréquents étaient : arthralgies ($n = 129$ [77,7 %]), asthénie ($n = 116$ [69,8 %]), douleurs abdominales ($n = 90$ [54,2 %]), céphalées ($n = 87$ [52,4 %]), anémie ($n = 83$ [50 %]), problèmes dermatologiques ($n = 81$ [48,8 %]), dorsalgies ($n = 54$ [32,5 %]), alopecie ($n = 53$ [31,9 %]). Des complications oculaires sont survenues chez 94 survivants (56,7 %), dont les uvéites ($n = 57$ [34 %]). Le risque de survenue d'uvéite chez les survivants était dix fois supérieur en cas d'œil rouge à la phase aiguë de la maladie [86].

En Sierra Leone, l'analyse de 621 consultations, réalisées d'octobre 2014 à novembre 2015 chez 115 survivants, montre les complications les plus fréquentes suivantes : céphalées (63,1 %), fièvre (61,7 %) et myalgies (43,3 %). Le délai médian de consultation après la sortie était de 261 jours, et le nombre médian de recours était de 5 (extrêmes : 1-21) [57].

L'étude de cohorte la plus importante est celle réalisée en Guinée du 23 mars 2015 au 11 juillet 2016 (cohorte Postebogui) [32]. 802 survivants, d'âge médian de 28,4 ans, ont été suivis. Le délai médian de consultation était de 350 jours. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient généraux (324 [40 %] patients), des douleurs musculo-sque-

lettiques (303 [38 %]), des céphalées (278 [35 %]), syndromes dépressifs (124 [17 %] sur 713 réponses), douleurs abdominales (178 [22 %]), troubles oculaires (142 [18 %]). Les adultes, plus que les enfants, présentaient un symptôme clinique au moins (505 [78 %] vs 101 [64 %], $p < 0,0003$), à type de complications oculaires (124 [19 %] vs 18 [11 %], $p = 0,0200$), de signes musculo-squelettiques (274 [43 %] vs 29 [18 %], $p < 0,0001$). Les signes oculaires étaient plus fréquents à l'inclusion dans la cohorte que lors de la sortie du centre de soins. La RT-PCR était positive dans le sperme chez 10/188 (5 %) survivants, avec un délai maximum de 548 jours après début de la maladie. 204/793 (26 %) des survivants se plaignaient d'une stigmatisation [32].

Chez les huit patients survivants sur dix traités aux États-Unis, la fréquence de séquelles à type d'arthralgies, de perte d'audition, de pathologies oculaires et de fatigue extrême a été évaluée par autoquestionnaire à cinq mois [22, 24, 51, 91]. Le symptôme le plus fréquemment signalé était l'asthénie, 5/8 (63 %) et des symptômes oculaires (douleur, inconfort, vision floue) ayant nécessité un examen ophtalmologique pour quatre d'entre eux, et deux patients ont présenté une uvéite unilatérale dans un délai de deux à huit semaines après la sortie de l'hôpital ; six patients (75 %) rapportent des troubles psychologiques ou cognitifs (perte de mémoire, insomnie, dépression, anxiété) ; trois patients (38 %) rapportent des paresthésies ou des dysesthésies et un patient a été traité pour neuropathie périphérique ; deux ont brièvement été hospitalisés pour un épisode fébrile non relié à la maladie à virus Ebola. Un seul survivant a présenté une résolution complète de tous les symptômes [31].

Les symptômes post-maladie à virus Ebola peuvent persister longtemps après la guérison, et la persistance prolongée dans le sperme est confirmée, l'ensemble justifiant un suivi régulier d'au moins dix-huit mois après guérison selon les auteurs. Cette cohorte confirme la persistance et la récurrence des symptômes, les survivants ayant tel ou tel signe lors de la phase aiguë de la maladie étant à risque supérieur de présenter le même symptôme à l'inclusion dans la cohorte. Les auteurs décrivent également une forte association entre signes neurologiques et symptômes oculaires d'une part, et signes musculo-squelettiques d'autre part [32].

Enfin, si anorexie, douleurs chroniques en particulier articulaires et musculaires sont fréquemment rapportées par les survivants, d'autres symptômes comme des troubles de la mémoire, céphalées, troubles du sommeil, insomnies, vertiges, douleurs abdominales, réduction de la tolérance à l'exercice, réduction de la libido et dysfonctions sexuelles sont également rapportés. Des manifestations psychologiques, incluant perte de confiance en soi, sensation de rejet social, ont été rapportées. Près de 50 % des survivants signalent une récupération égale ou inférieure à 70 % de leur état pré-maladie à virus Ebola [69].

Physiopathologie des séquelles de la maladie à virus Ebola

Seules des hypothèses peuvent être avancées : les séquelles pourraient être dues à des dysfonctions résiduelles liées à l'effet direct du virus, comme le suggère l'association myalgies à la phase aiguë et myalgies en post-maladie à virus Ebola. La forte association entre signes ophtalmologiques (en particulier uvéites) et charge virale élevée à la phase aiguë suggère une corrélation entre sévérité de la maladie à virus Ebola et séquelles [52]. Une activation immune persistante pourrait également contribuer aux complications post-maladie, impliquant les lymphocytes T CD4 et CD8 et les cytokines pro-inflammatoires⁴ comme pour d'autres syndromes postinfectieux [67].

Le virus Ebola (EBOV) est rapidement éliminé de la majorité des fluides biologiques après résolution de la phase aiguë [10, 36, 72], mais pourrait persister dans les sanctuaires immunologiques comme l'humeur aqueuse⁵ [10, 46].

La charge virale à la phase aiguë de la maladie à virus

Ebola paraît être un facteur indépendant de survenue des symptômes oculaires, en particulier d'uvéites [52].

Coagulation intravasculaire aiguë disséminée et élévation des dimères ont été rapportées au cours de la phase aiguë de la maladie à virus Ebola [54, 63, 69, 73, 79] et pourraient jouer un rôle dans la pathogénie des arthralgies, des lésions ostéo-articulaires tardives ayant été décrites après coagulation intravasculaire disséminée associées à d'autres infections [77].

Conclusions

Les cas rapportés, les études de cohortes ont bien montré que le lourd tribut payé à la maladie à virus Ebola ne se limitait pas à la phase aiguë de la maladie. La réalité du syndrome post-Ebola associant des séquelles, non seulement physiques (douleurs, asthénie, troubles oculaires...) mais également psychiques, est désormais avérée. La mise en évidence de sanctuaires immunologiquement protégés tels que l'humeur aqueuse et surtout le sperme expose au risque de transmission sexuelle et au risque exceptionnel de résurgence de la maladie. La mise en place d'un suivi clinique, biologique et psychologique prolongé chez les survivants fait désormais partie de la stratégie de prise en charge et de surveillance de la maladie. 🦋

4. Cellules et médiateurs intervenant dans les réponses immunitaires.

5. Liquide transparent contenu dans l'œil.



tribunes

Intervention du service de santé des armées dans la gestion de l'épidémie

Lors de l'épidémie à virus Ebola, le service de santé des armées s'est mobilisé afin d'offrir expertise, formations, recherche et offre de soins.

En 2014, la maladie à virus Ebola (MVE) est passée en quelques mois du statut de maladie tropicale négligée à celui « d'urgence sanitaire de portée mondiale ». L'ampleur de cette épidémie à virus Ebola survenue en Afrique de l'Ouest, sa diffusion ainsi que le nombre important de décès sont sans précédent. La France s'est engagée dans cette crise sanitaire internationale selon deux axes principaux :

- l'élaboration d'un plan de réponse national visant à éviter la diffusion de la maladie sur le territoire;
 - la mise en place d'une aide financière et logistique à la Guinée, pilotée par une *Task Force* interministérielle Ebola (TFIE), sous l'autorité du Premier ministre.
- Dès les premières heures de la riposte, toutes les composantes du service de santé des armées (SSA) ont été mobilisées et ont travaillé en

figure 1

Accueil d'un cas confirmé de MVE (HIA Bégin)



Photo : HIA Bégin

Pr Christophe Rapp
Centre médical des entreprises travaillant à l'extérieur (CMETE),
Hôpital d'instruction des armées Bégin
Pr Audrey Merens
Service de biologie médicale, Hôpital d'instruction des armées Bégin

synergie sur cette mission hors du commun. Cet article a pour objectif de retracer les principales actions menées par le service de santé des armées dans des domaines complémentaires : l'expertise, l'offre de soins, la formation, la recherche et la surveillance épidémiologique.

Le partage d'expertise

Pour le pilotage de cette crise sanitaire, outre la mise en place d'une cellule de crise propre au ministère de la Défense, des experts du service de santé des armées ont été détachés au sein de la *Task Force* interministérielle Ebola, notamment comme responsable du pôle santé, ou comme conseiller au sein de la coordination nationale en République de Guinée. Parallèlement, fort de son savoir-faire dans le domaine du risque infectieux, le service de santé des armées a contribué à de nombreuses actions en métropole et sur le théâtre de l'épidémie en Guinée, et dans la sous-région :

- mission d'évaluation d'un virologue de l'Institut de recherche biomédicale des armées (Irba) en Guinée en août 2014 dans le cadre du programme d'aide à l'Afrique de l'Ouest Resaolab de la fondation Mérieux;
- mission d'évaluation d'un infectiologue de l'Hôpital d'instruction des armées Bégin au sein du ministère des Affaires étrangères en septembre 2014 afin d'évaluer les capacités de

prise en charge et d'évacuation de ressortissants français suspects de maladie à virus Ebola;

- participation active d'experts de l'Institut de recherche biomédicale des armées (spécialistes de biosécurité) et de l'Hôpital d'instruction des armées Bégin (biologistes, infectiologues) au groupe de travail du Haut Conseil de la santé publique qui a répondu aux nombreuses saisines émanant des tutelles et de la Direction générale de la santé (DGS) durant l'épidémie;

- participation des cliniciens de l'Hôpital d'instruction des armées Bégin aux réunions de l'OMS et au réseau international du Control Diseases Center (CDC) d'Atlanta.

L'offre de soins

En métropole

En métropole, l'Hôpital d'instruction des armées Bégin disposait depuis de longues années d'une culture des risques infectieux émergents. Dès le printemps 2014, la menace Ebola a été anticipée par les actions suivantes :

- mise en place de la cellule de crise de l'établissement et d'une équipe Ebola regroupant les soignants des services de maladies infectieuses, de réanimation, de biologie et d'hygiène hospitalière;
- mise aux normes du laboratoire de biologie P3;

- actualisation des protocoles de prise en charge et rédaction de plus de vingt-cinq procédures d'hygiène et de soins;

- choix des équipements de protection individuelle (EPI);

- optimisation du circuit d'accueil et de l'équipement des services de réanimation et de maladies infectieuses et tropicales;

- mise en place de formations aux techniques d'habillage et de déshabillage, puis habilitation de plus de soixante soignants par l'équipe d'hygiène hospitalière;

- réalisation d'exercices de simulation d'accueil de cas suspects avec la brigade des sapeurs-pompiers de Paris (BSPP) et le Samu (transport, mise en condition dans le secteur d'isolement).

Dans ce contexte, en août 2014, l'Hôpital d'instruction des armées Bégin a été habilité par le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes comme établissement de santé de référence pour prendre en charge des cas possibles ou confirmés de maladie à virus Ebola. Le 18 septembre 2014, l'hôpital Bégin accueillait le premier patient infecté par le virus Ebola rapatrié en France. Avec l'admission d'un deuxième patient rapatrié en novembre 2014, l'hôpital Bégin reste encore à ce jour le seul établissement français à avoir pris en charge des cas avérés de MVE qui ont été guéris. Le retour d'expérience de l'hôpital Bégin a été partagé avec de nombreux acteurs (Direction générale de la santé [DGS], agence régionale de santé [ARS], Direction générale de l'offre de soins [DGOS], Assistance publique des Hôpitaux de Paris, Samu). Les points clés du succès méritent d'être rappelés :

- coordination exemplaire entre la direction de l'établissement et l'infectiologue référent du risque épidémique et biologique, pilote opérationnel;

- collaboration multidisciplinaire entre les infectiologues, l'hygiène hospitalière, le service de biologie médicale, la réanimation, la pharmacie et les services logistiques de l'établissement;

- qualité de la formation et importance des exercices de simulation réalisés en amont;
- disponibilité et adhésion des personnels soignants impliqués, qui ont bénéficié d'un suivi médical spécifique en concertation avec l'agence régionale de santé;

- collaboration efficace avec les tutelles et agences de l'État (ARS, Institut de veille sanitaire, DGS, DGOS, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

figure 2

Accueil d'un cas suspect de MVE au centre de traitement des soignants de Conakry



Photo : HIA Bégin



En Guinée

L'expérience capitalisée par l'Hôpital d'instruction des armées Bégin a été mise à profit immédiatement pour relever le défi annoncé le 17 septembre 2014 par le président de la République : « *L'installation d'un hôpital militaire français à Conakry au profit des soignants guinéens sous l'autorité de la TFIE* ».

Inspiré des techniques de prise en charge mises en place à l'hôpital Bégin, ce centre de traitement des soignants avait comme principaux objectifs : le respect des principes de biosécurité, la mise à disposition d'un laboratoire projetable de niveau de sécurité biologique de type P3, une prise en charge globale de qualité et le respect des aspects psychologiques et transculturels. Après une phase de conception impliquant de nombreux acteurs du service de santé des armées et une construction dans des délais très brefs, le centre de traitement des soignants a été inauguré en janvier 2015. Il a pris en charge 61 patients dont 26 cas confirmés de maladie à virus Ebola. Son personnel était composé de militaires d'active et de réserve du service de santé des armées, renforcé par des personnels de l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus). Ce concept innovant de centre de traitement des soignants créé par le service de santé des armées a fait l'unanimité localement et au niveau international.

Formation opérationnelle et recherche Métropole

En métropole, sous l'égide de l'École du Val-de-Grâce, de nombreuses formations ont été organisées par les praticiens du service de

santé des armées en collaboration avec les collègues de la sécurité civile, du Samu, des organisations non gouvernementales (Croix-Rouge française, Médecins sans frontières). Les domaines de la biosécurité, la prise en charge des patients, la gestion du laboratoire et les aspects logistiques ont été abordés. Parmi les réalisations exemplaires, il faut citer :

- la participation active du service de santé des armées dans les programmes pédagogiques et l'enseignement du centre de formation des soignants de la sécurité civile de Nogent-Le-Rotrou;
- la formation de plus de 300 personnels du service de santé des armées et de l'Eprus devant servir au centre de traitement des soignants de Conakry, sous forme d'enseignements à distance, de formations présentielles à l'École du Val-de-Grâce et/ou à l'hôpital Bégin (laboratoire). La simulation a été au cœur de la réflexion pédagogique. Tous les personnels ont effectué un stage de cinq jours dans un centre du service de santé des armées (La Valbonne), au sein d'une structure reproduisant le centre de traitement des soignants déployé en Guinée. Ce stage de cohésion a facilité l'appropriation des aspects techniques de la prise en charge de cas de maladie à virus Ebola et mis en avant les aspects psychologiques et anthropologiques propres au contexte de la Guinée.

Guinée

Le service de santé des armées a participé à la création et au fonctionnement du centre de formation des soignants Ebola à Manéah, financé par la France. Ce centre de formation, en tout point comparable à un véritable centre

de traitement Ebola, a dispensé des formations théoriques et pratiques dans un environnement de qualité et sécurisé à 270 personnels déployés secondairement dans les centres de traitement Ebola du pays.

Plusieurs projets de recherche impliquant des acteurs du service de santé des armées (hôpital Bégin, centre de traitement des soignants de Conakry) ont été développés durant l'épidémie. Le plus démonstratif est l'essai thérapeutique de phase 2 non comparatif (JIKI Trial) évaluant l'intérêt d'un antiviral oral (Favipiravir) mené en Guinée par l'Inserm.

Surveillance épidémiologique et suivi des personnels

Le Centre épidémiologique et de santé publique des armées (Cespa) s'est impliqué dans les activités de veille et l'élaboration de scénarii d'évolution possibles. Il s'est illustré par l'organisation du suivi des personnels du service de santé des armées durant les missions et au retour des zones à risque, en coordination avec les agences régionales de santé et l'Institut de veille sanitaire.

Conclusion

Dans le cadre de la riposte contre la maladie à virus Ebola, les savoir-faire du service de santé des armées dans le domaine de la maîtrise du risque infectieux ont été reconnus au niveau national et international. L'enjeu est donc maintenant le maintien des compétences et de l'expertise des personnels du service de santé des armées. Pour relever le défi des prochaines crises sanitaires, la relation de proximité et les synergies avec les agences sanitaires de l'État doivent être renforcées et formalisées. ♡

Ebola : le rôle crucial des ONG médicales internationales

Focus sur le rôle d'une organisation non gouvernementale, Alima, dans la mise en œuvre de la lutte contre l'épidémie Ebola.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

Augustin Augier
Secrétaire général d'Alima
(The Alliance for International
Medical Action)

Un retour rapide sur l'histoire de l'épidémie d'Ebola ayant frappé l'Afrique de l'Ouest, en 2014 et 2015, permet de mettre en lumière le rôle crucial joué par les organisations non gouvernementales (ONG), et ce dans toutes les dimensions de la réponse mise en œuvre. En effet, c'est une ONG internationale, Médecins sans frontières (MSF), qui a identifié le début de l'épidémie, mis en place les premiers éléments de réponse (centre de traitement Ebola à Guéckédou, dès mars 2014, et déploiement d'équipes en zones rurales pour contrôler la transmission de l'épidémie), puis alerté, dès le mois d'avril 2014 et avec la plus grande vigueur en juin 2014, sur l'ampleur de l'épidémie et le fait que celle-ci n'était plus sous contrôle.

Le 8 août 2014, soit cinq mois après le début officiel de l'épidémie, l'OMS décrétait l'état d'urgence de santé publique.

On s'est alors rendu compte que seules les ONG parvenaient à mobiliser rapidement les ressources financières, humaines et logistiques nécessaires à la mise en place des centres d'isolement et de traitement, et qu'elles seules pouvaient avoir accès aux communautés les plus touchées par l'épidémie. Ce dernier aspect ne sera pas abordé en détail ici car il a fait l'objet d'une étude approfondie qui nous semble exhaustive [15].

Certes, des opérateurs publics ont participé à la réponse. Le rôle des sociétés nationales de la Croix-Rouge a été déterminant. Par ailleurs, l'OMS et le CDC d'Atlanta (Center for Disease Control and Prevention) ont tenté, avec plus ou moins de succès, de structurer la surveillance épidémiologique. Presque tous les laboratoires déployés étaient des struc-

tures quasi gouvernementales et des équipes paraétatiques, dont l'Eprus (Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires), qui ont joué les forces d'appoint. Enfin, au Libéria, l'armée américaine a servi de maître d'œuvre à la construction de la majorité des centres de traitement Ebola (CTE). Cependant, à notre grande surprise (à la vue notamment de la puissance du déploiement de l'armée américaine), tous ces acteurs ont reconnu le rôle unique joué par les ONG internationales dans la réponse à l'épidémie, et notamment celui de MSF, qui, rappelons-le, a hospitalisé plus des deux-tiers des cas recensés d'Ebola.

Le fait que la gestion d'une urgence de santé publique ait été ainsi déléguée, dans sa plus grande partie, à des acteurs privés, doit nous interroger. Les ONG doivent penser leur rôle d'acteur de santé publique mais ne peuvent le faire seules. Les processus de décision à l'œuvre dans des situations sanitaires aussi extrêmes doivent être beaucoup plus transparents, inclure des mécanismes de contrôle démocratiques et permettre une répartition claire des responsabilités ; autant d'éléments qui ont cruellement manqué lors de cette épidémie. La réforme proposée par l'OMS ne prend pas en compte la dimension nécessaire de ce débat.

Possibilité et utilité de soigner les personnes atteintes de maladie à virus Ebola

L'ampleur de l'épidémie a contribué de façon unique au développement d'une meilleure connaissance et d'une meilleure compréhension de la maladie à virus Ebola, ainsi qu'à



la possibilité d'une prise en charge partielle de celle-ci. Dans la plupart des précédentes épidémies d'Ebola ou de Marburg, le standard des soins était assez limité, et le rôle des ONG internationales se résumait souvent à celui d'auxiliaires de l'État, participant essentiellement à l'isolement des patients mais ne prodiguant pas ou peu de soins. Ce dernier fait s'explique par trois raisons principales : l'agencement même des centres de traitement Ebola ; la peur de la contamination ; le manque de connaissances quant aux mécanismes de la maladie et aux solutions thérapeutiques. L'épisode épidémique de 2014-2015 nous a permis, comme nous allons le détailler ci-dessous, de mettre à l'épreuve des solutions permettant de dépasser ces trois obstacles.

Le fonctionnement classique d'un centre de traitement Ebola ne réunit pas les conditions minimales pour que médecins et personnels infirmiers puissent effectuer la surveillance médicale requise par l'état de la grande majorité des patients. Les conditions de travail avec les équipements de protection individuelle ne permettent que trois ou quatre entrées par jour des équipes de soignants dans les unités de prise en charge, chacune d'une durée maximale d'environ une heure. Pendant cette heure d'activité, les personnels soignants ont une visibilité réduite (buée sur le masque), font face à une chaleur étouffante (35 à 40 °C sous la combinaison) conduisant à une déshydratation réelle (non corrigible car on ne boit pas en équipement de protection individuelle). Cet inconfort général semble incompatible avec la mise en œuvre de soins médicaux à la hauteur des symptômes. Il existe pourtant des solutions.

Tout d'abord, il s'agit de renverser le paradigme en n'isolant plus le personnel soignant mais le patient infecté. Des unités individuelles d'isolement ont ainsi été développées, permettant au personnel soignant de surveiller le patient, contrôler ses constantes, administrer des solutés et adapter le traitement depuis l'extérieur sans avoir à porter un équipement de protection individuelle. Cela ne supprime pas l'usage très contraignant des équipements de protection individuelle mais le limite à l'admission du patient, aux opérations de décontamination et à d'éventuels actes invasifs de réanimation. Ce type d'unités individuelles d'isolement continue d'être étudié et développé, notamment par Alima, et représente une perspective et un espoir réels pour le personnel médical, qui peut ainsi se réapproprier le soin. Pouvoir dire

Présentation d'Alima

Alima est une jeune organisation humanitaire médicale créée en 2009 et qui intervient dans neuf pays d'Afrique subsaharienne pour réduire la mortalité dans les crises : conflits, épidémie d'Ebola, de choléra, rougeole, mortalité infantile, malnutrition aiguë... En 2015, Alima a soigné 650 000 patients et réalisé 45 000 hospitalisations d'urgence.

L'intervention d'Alima contre la maladie à virus Ebola a débuté en septembre 2014 et comprenait trois volets à l'échelle de l'Afrique de l'Ouest : soigner les patients infectés grâce à la mise en place et au fonctionnement d'un centre de traitement de 40 lits à Nzérékoré, en Guinée forestière ;

mettre en œuvre dans les communautés touchées, et de façon préventive au Sénégal, au Mali et au Burkina Faso, la surveillance épidémiologique et les mesures de contrôle de l'infection ; contribuer à l'essai thérapeutique Inserm JIKI d'évaluation de l'efficacité de l'antiviral Favipiravir. En 2016, Alima a rouvert son centre de traitement Ebola de Nzérékoré pendant 42 jours afin de prendre en charge les nouveaux patients confirmés Ebola. Par ailleurs, Alima est partenaire de l'Inserm et du NIH en Guinée pour l'essai vaccinal Ebola PREVAC. Alima a reçu le premier prix de l'Union européenne 2015 pour son rôle dans la lutte contre Ebola. ♡

aux médecins et infirmiers qu'ils vont pouvoir pratiquer des soins dans le contexte d'une épidémie Ebola n'est pas une petite victoire.

Cette épidémie a démontré que l'on pouvait élargir, de façon systématique, l'offre de soins directe aux patients. Au-delà du traitement systématique du paludisme, indispensable dans ces zones d'intervention, la mise en place d'une voie intraveineuse, de façon là aussi systématique, a été réalisée dans un certain nombre de centres de traitement Ebola, notamment celui d'Alima, sans entraîner de risques majeurs d'exposition pour le personnel soignant. Par ailleurs, l'introduction d'outils diagnostiques simples permettant d'avoir accès à des indicateurs biologiques, en particulier le diagnostic de confirmation sur le terrain et en temps réel de l'infection, ainsi que les examens biochimiques (grâce au déploiement d'appareils du type le Piccolo Express) ont permis aux équipes médicales de repérer les défaillances d'organes (fonctions rénale et hépatique, marqueurs pronostiques de cytolysse et myosite aiguë et sévère, et de déséquilibre acido-basique). Surtout, la mesure des électrolytes sanguins a permis de gérer la suppléance intensive hydroélectrolytique, et de penser, à travers la construction du projet de soins, des stratégies thérapeutiques adaptées [64]. Indépendamment du projet de soin et du bénéfice individuel pour le patient, le développement du dossier patient et sa densification par la collecte systématique de données individuelles, centralisée dans

le cas d'Alima dans une base de données longitudinale mise en place et mise à jour en temps réel et sur le terrain, grâce à une collaboration avec Epicentre (association créée par MSF pour la recherche et la formation), a permis d'améliorer significativement notre connaissance de la maladie.

Le partenariat entre des ONG et des équipes de recherche : un vaste champ trop peu exploré

Une dernière étape cruciale pour replacer les médecins dans leur rôle de soignants a consisté à développer une vision prospective quant aux traitements mis en œuvre. Médecins, soignants et patients se voyaient ainsi offrir le recours à des moyens thérapeutiques, et l'image de l'offre de soins prodiguée dans les centres de traitement Ebola devenait attractive. Dès l'été 2014, du personnel international contaminé était rapatrié en Europe et aux États-Unis pour y être pris en charge. Les acteurs impliqués dans la lutte contre Ebola se sont alors rendu compte qu'il existait des molécules prometteuses dans le traitement de la maladie.

À l'automne 2014, plusieurs institutions ont tenté de développer des essais cliniques et se sont heurtées à de nombreux obstacles : absence de capacité de laboratoire pour surveiller la sécurité thérapeutique, manque de personnel formé aux essais cliniques disponibles sur le terrain, lenteur du développement des protocoles et de l'accès aux financements

nécessaires. Malgré la réelle volonté politique des autorités de régulation des pays concernés et les moyens financiers des plus grands organismes de recherche internationaux, très peu d'essais cliniques ont été lancés et encore moins ont été menés à leur fin.

Alima, pour sa part, a eu la chance de rencontrer les équipes Inserm du Pr Denis Malvy et du Dr Xavier Anglaret, qui ont mis en place l'évaluation de l'antiviral Favipiravir, dans le cadre de l'essai JIKI en Guinée [81]. Grâce à l'extraordinaire flexibilité de cette équipe Inserm, à sa connaissance du terrain et à sa rigueur scientifique, nécessaire à la bonne conduite d'un essai thérapeutique, Alima est devenue l'un des centres d'investigation de cet essai en moins de six semaines. La mise en œuvre d'un tel essai thérapeutique dans un centre de traitement Ebola de Guinée forestière a apporté un réel espoir aux patients et permis de bouleverser l'identité du centre auprès de la communauté : il ne s'agissait plus d'un centre d'isolement où l'on allait pour mourir mais d'un centre de prise en charge et de traitement. Cet essai clinique, comme c'est souvent le cas, a eu aussi un effet bénéfique indirect pour les patients, en forçant tous les

acteurs du projet de prise en charge à élever encore le niveau de l'offre des soins prodigués, pour atteindre les prérequis de robustesse et de capacité de surveillance nécessaires à la conduite d'un essai thérapeutique.

Conclusion : le partenariat entre unités de recherche et ONG doit être développé

Au-delà des questions posées par la délégation assumée et non anticipée de problématiques de santé publique de premier ordre aux acteurs privés que sont les ONG, la principale leçon de la situation sanitaire extrême représentée par l'épidémie Ebola d'Afrique de l'Ouest repose, selon nous, dans le fait que cette épidémie a souligné l'impérieuse nécessité de se donner les moyens de mener des recherches médicales dans les pays les plus pauvres, mais aussi la faisabilité de telles entreprises. Le fait d'avoir réussi à monter un essai thérapeutique en si peu de temps ne doit pas faire oublier la faillite structurelle de la recherche médicale dans les crises sanitaires des pays les plus pauvres. Ebola doit agir comme un révélateur de la nécessité d'investir massivement dans le développement de ce champ, seul à même de réduire la mortalité chronique et

aiguë entraînée par d'autres crises sanitaires plus létales encore qu'Ebola, et malheureusement beaucoup plus silencieuses : pathologies oubliées ou négligées telles que, parmi tant d'autres, la malnutrition infantile, les maladies diarrhéiques ou la rougeole.

Alima, dont le modèle est basé sur une alliance entre experts humanitaires internationaux, ONG nationales et instituts de recherche, a d'ailleurs développé, depuis l'épidémie Ebola 2014-2015 et en partenariat avec les mêmes équipes Inserm, un projet conjoint ayant pour objectif le développement des outils et ressources nécessaires au déploiement de la recherche clinique dans le contexte d'urgences sanitaires humanitaires. Ce programme, dont les équipes principales sont basées à Abidjan, permet déjà de développer des projets de recherche sur la malnutrition et les maladies infectieuses. De telles initiatives, prometteuses à tous points de vue, ont besoin d'un soutien institutionnel et de l'accompagnement de professionnels de la santé publique et de la recherche clinique. Puisse le drame de l'épidémie Ebola affermir cette conscience et cette exigence, et permettre un tel soutien. ♡



**Regard rétrospectif
sur la prise en charge
de l'épidémie Ebola
et notamment sur
l'intervention des sciences
sociales, qui a permis
une meilleure tolérance
des dispositifs préconisés
par les experts.**

Anne-Marie Moulin

Directeur de recherche émérite, UMR
SPHERE 7219 (Science, philosophie,
histoire), CNRS-université de Paris 7,
membre du HCSP

Sur la trace des épidémies d'Ebola pour éviter leur retour

Le délai entre les premiers cas d'Ebola, rapportés *a posteriori* aux derniers jours de 2013, l'émergence de l'épidémie et le diagnostic viral en mars 2014, et la déclaration de mobilisation de l'OMS en août 2014 résument le défi à relever aujourd'hui : en finir avec le retard de la riposte et surtout l'impréparation scientifique, l'absence de traitements et de vaccins adéquats. La fin officielle de l'épidémie, annoncée en décembre 2015, se prolonge donc en examen de conscience : comment a-t-on pu à ce point manquer au devoir d'anticipation ? La *preparedness* est le maître mot de la modernité, aux antipodes de stratégies conçues après coup. Le retour en arrière pour assurer l'avenir sonne donc l'heure des bonnes résolutions : intervenir sur les points de faiblesse, capitaliser les acquis.

Les anthropologues : des facilitateurs d'intervention

Le premier acquis a été l'intervention des anthropologues. À défaut de vaccins et de médicaments miracles, au moins ne pas empirer la situation. On redécouvre au passage qu'une épidémie microbienne est aussi une épidémie de la peur et par voie de conséquence une épidémie de rumeurs, et que celles-ci tuent. Les violences exercées sur les équipes d'intervention rappellent d'innombrables épisodes du passé. Par exemple, pendant les épidémies de choléra du XIX^e siècle, les médecins ont été fréquemment assaillis comme autant de semeurs de « peste » au sens large, accusés d'empoisonner les puits. L'idée que la « chlorinisation », les aspersion d'eau javellisée, est une « cholérisation » a circulé au Mozambique pendant la dernière épidémie de

choléra en 2015-2016, soit l'exact pendant de ce qui s'est passé pour Ebola, où les équipes ont été accusées de répandre le virus avec le désinfectant. À qui profite le malheur, se demandent les populations.

Les anthropologues se sont employés à assurer une meilleure tolérance des dispositifs préconisés par les experts pour interrompre la transmission. S'entendre avec des représentants de la population avant toute intervention, définir des enterrements acceptables (avec visage découvert) pour permettre « l'ancestralisation » ou l'accès des défunts à l'au-delà, pour qu'ils ne reviennent pas tourmenter les vivants. Au besoin, inventer des rituels comme pour cette femme enceinte morte d'Ebola dont, selon la tradition, il fallait à tout prix extraire le fœtus (une manœuvre à haut risque d'infection), pour lui offrir un destin *post mortem* apaisé. Si les anthropologues ont élaboré dans ses grandes lignes la conduite à tenir, les termes du compromis entre science et tradition peuvent varier d'un village à l'autre. Sans parler des trente-deux langues en Guinée nécessaires à la traduction, il n'est pas toujours facile, avec l'anthropologie dite rapide (un peu une contradiction dans les termes), d'être à la hauteur à la fois des exigences de la discipline et de l'urgence sur le terrain.

La fin de l'épidémie ne signifie pas pour autant la fin des problèmes. La malnutrition a augmenté, les vaccinations ont marqué le pas dans des pays désorganisés par la disparition de leur personnel de santé (les soignants avaient dix fois plus de chances d'être infectés que les autres). En Guinée, le paludisme a tué plus qu'Ebola pendant la seule année

2015, sans parler des malades qui, une fois écarté le diagnostic d’Ebola, n’ont pas été pris correctement en charge pour leur pathologie propre à la sortie du centre.

L’épidémie tue aussi après l’épidémie par la stigmatisation qu’elle entraîne. Les survivants ont perdu parents, voisins, travail et peinent à reprendre leur place dans la famille et la communauté, tant la vie économique et sociale a été bouleversée. L’intégration dans les équipes médicales des survivants, témoins vivants de l’efficacité des interventions, n’est souvent pour eux qu’un secours provisoire, dépendant du maintien de l’activité des ONG. En outre, leur statut de porteurs du virus les expose à un soupçon tenace, d’autant que les consignes de prudence dans les rapports sexuels (trois mois de préservatifs leur sont remis à la sortie des centres de traitement Ebola) sont brouillées par les incertitudes sur le délai exact de contagiosité des sécrétions génitales : selon certains, il pourrait dépasser neuf mois!

La communication : outil indispensable et à améliorer

Si tous s’accordent sur l’apport de l’anthropologie, tous soulignent aussi le caractère crucial de la communication. Mais le déploiement de celle-ci s’est avéré à double tranchant. Certes les messages diffusent et portent grâce aux chaînes de télévision, radios, portables, posters, mais les messages ne sont pas toujours les bons. En décrivant en termes vagues les premiers signes de l’infection, en insistant sur la contagiosité du virus sans indiquer précisément les moyens d’éviter la transmission, ils ont pu accroître la panique et favoriser la fuite et l’abandon des malades. Certains messages ont été franchement erronés, en particulier l’interdit jeté sur la viande de brousse, sans préciser que le danger provenait avant tout des charognes. Beaucoup ont été hors sujet, comme les recommandations d’hygiène générale : balayage, gestion des ordures. Bref, un art encore à améliorer, d’autant plus difficile qu’il intervient sur un terrain éminemment politique et sous contrôle. Les pouvoirs publics entendent avant tout désarmer les ennemis de l’intérieur et tirer bénéfice des événements sur la scène internationale. Quant aux scientifiques, il leur manque toujours des éléments du puzzle pour parfaire une communication.

La communication a soigné le lancement des essais du vaccin rVSV-ZEBOV-GP¹ en

mars 2015 en Guinée. Il avait été décidé de ne pas opérer en population générale. Le Dr Sakoba Keita, coordinateur guinéen de la riposte à Ebola, a été le premier vacciné devant la télévision, et les dix premiers des 10 000 vaccinés ont posé pour la postérité. Mais on sait qu’il sera difficile de conclure sur l’efficacité du vaccin avant l’épidémie suivante...

De bonnes résolutions ont donc été prises : réorganiser et approvisionner les structures de santé afin de rétablir la confiance des populations. La surveillance sanitaire a été posée comme un des objectifs prioritaires de la santé dite globalisée. Un atout pourrait être une plateforme qui permette d’adapter rapidement un prototype vaccinal commun en lui adjoignant un motif moléculaire spécifique de chaque pathogène émergent de la famille à laquelle appartient le dernier variant d’Ebola, voire d’autres familles.

La *preparedness* est donc en route : une communication impeccable, claire et précise, un partage de responsabilités à tous les niveaux des sociétés, un système de santé restauré, une collaboration internationale vigilante et soutenue. Et une levée des incertitudes subsistant sur l’allumage des épidémies et les critères de contagiosité.

Il est néanmoins difficile de tirer toutes les leçons d’une comparaison intrarégionale. L’aide internationale s’est organisée dans chaque pays en fonction des liens historiques : avec les États-Unis au Libéria, le Royaume-Uni en Sierra Leone, et la France en Guinée. La différence importante entre le nombre de cas, plus élevé au Libéria et en Sierra Leone qu’en Guinée, reflète peut-être des différences dans les critères diagnostiques retenus (cliniques *ou* virologiques). La gestion de l’épidémie a aussi été différente : au Libéria, la pratique de l’incinération obligatoire a suscité une vague d’enterrements clandestins. De façon plus générale, dans le passé, le manque d’échanges et de collaboration entre l’Afrique de l’Ouest francophone et l’Afrique de l’Est anglophone a pu retarder la détection précoce des épidémies émergentes.

Remarquons au passage l’embargo sur l’Histoire : on a révisé le vocabulaire. Les autorités ne voulaient pas entendre parler de quarantaine, de funeste mémoire, évoquant la détention dans des lazarets et des déserts hostiles. On a donc pratiqué le « diagnostic » comme « l’isolement » « communautaires », ce dernier revenant à maintenir les contacts suspects au domicile, sous le regard de la collectivité, avec l’aide de l’équipe de soins, qui

passait quotidiennement avec le thermomètre. Rompant avec les campagnes de masse, la vaccination s’est limitée aux sujets-contacts, avec « microcerclages » dans les villages, selon la méthode dite « en anneau » (*ring*) ou encore « en ceinture ».

Bonnes résolutions. Les centres de traitement, mis en œuvre en Guinée dès octobre 2014, avec un taux de mortalité inférieur à 40 %, ont fait la preuve que, hors traitement spécifique, la prise en charge symptomatique améliorerait l’évolution. La Russie a annoncé la mise au point de vaccins et promis de restructurer l’ancien institut Pasteur de Kindia. Le réseau des instituts Pasteur a signé à Conakry le projet d’un institut spécialisé dans la surveillance des maladies émergentes et pris soin au passage de débaptiser l’institut de Kindia, fondé en 1922. Mais qu’advient-il des structures improvisées qui se sont révélées très performantes, comme les laboratoires mobiles? Les financements promis commencent à traîner en longueur. Passe pour l’oubli de l’Histoire, mais pas pour celui des promesses! ♣

1. Stomatite vésiculeuse, Merck-Sharp et Dohme.



Bibliographie générale

1. Adebamowo C., Bah-Sow O., Binka F. et al. Randomised controlled trials for Ebola : practical and ethical issues. *The Lancet*, 2014, Oct 13, Vol. 384, No. 9952 : 1423-1424.
2. Anoko J. La réparation de la malédiction générale suite à l'enterrement d'une femme enceinte avec le bébé dans le ventre. Une approche anthropologique pendant l'épidémie de la maladie à virus Ebola en Guinée. Disponible sur <https://f.hypotheses.org/wp-content/blogs.dir/2225/files/2015/01/La-r%C3%A9paration-de-la-mal%C3%A9diction-g%C3%A9n%C3%A9rale-Julienne-Anoko-2014-12-22.pdf>
3. Arranz J., Lundeby K.M., Hassan S. et al. Clinical features of suspected Ebola cases referred to the Moyamba ETC, Sierra Leone : challenges in the later stages of the 2014 outbreak. *BMC Infect Dis*, 2016 Jun 22, 16 : 308. doi : 10.1186/s12879-016-1609-9.
4. Bah E.I., Lamah M.C., Fletcher T. et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med*, 2015 Jan 1, 372 (1) : 40-7. doi : 10.1056/NEJMoa1411249.
5. Bai C.Q., Mu J.S., Kargbo D. et al. Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with Favipiravir (T-705). Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis*, 2016 Nov 15, 63 (10) : 1288-1294.
6. Baize S. Réponse immune précoce et contrôle de l'infection par le virus Ebola. *Med Sc*, 1999, 10 : 1168-71.
7. Baize S., Pannetier D., Oestereich L. et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*, 2014, 371 : 1418-1425 October 9, 2014 DOI : 10.1056/NEJMoa1404505.
8. Barry M., Touré A., Traoré FA. et al. Clinical predictors of mortality in patients with Ebola virus disease. *Clin Infect Dis*, 2015 Jun 15, 60 (12) : 1821-4. doi : 10.1093/cid/civ202.
9. Barry M., Traoré FA., Sako FB. et al. Ebola outbreak in Conakry, Guinea : epidemiological, clinical, and outcome features. *Med Mal Infect*, 2014 Dec, 44 (11-12) : 491-4. doi : 10.1016/j.medmal.2014.09.009.
10. Bausch D.G. Sequelae after Ebola virus disease : even when it's over it's not over. *Lancet Infect Dis*, 2015, Aug, 15 (8) : 865-6. doi : 10.1016/S1473-3099 (15) 70165-9.
11. Bausch D.G., Schwarz L. Outbreak of Ebola virus disease in Guinea : where ecology meets economy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2014, 8 : e3056.
12. Bolay F. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Two Ebola Vaccines. Conférence CROI, Boston, février 2016.
13. Bwaka M.A., Bonnet M.-J., Calain P. et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo : clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis*, 1999 fév., 179 Suppl 1 : S1-7.
14. CDC. *Outbreaks Chronology : Ebola Virus Disease*. 2017. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>
15. Calain P., Poncin M. Reaching out to Ebola victims : Coercion, persuasion or an appeal for self-sacrifice? *Soc Sci Med*, 2015, Dec, 147 : 126-33. doi : 10.1016/j.socscimed.2015.10.063.
16. Cauchemez S., Boëlle P.-Y., Thomas G., Valleron A.-J. Estimating in real time the efficacy of measures to control emerging communicable diseases. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 164 : 591-7.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Flambée d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014. Décompte des cas*. CDC, 2016.
18. Chowell G., Nishiura H. Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD) : a review. *BMC medicine*, 2014, 12 : 196.
19. Clark D.V., Kibuuka H., Millard M. et al. Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda : a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2015, Aug, 15 (8) : 905-12. doi : 10.1016/S1473-3099 (15) 70152-0. PubMed PMID : 25910637.
20. Cox E., Borio L., Temple R. Evaluating Ebola therapies : the case for RCTs. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 371 : 2350-1.
21. Dallatomasina S., Crestani R., Sylvester Squire J. et al. Ebola outbreak in rural West Africa : epidemiology, clinical features and outcomes. *Trop Med Int Health*, 2015 Apr, 20 (4) : 448-54. doi : 10.1111/tmi.12454. PubMed PMID : 25565430
22. Deen G.F., Knust B., Broutet N. et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors : Preliminary report. *N Engl J Med*, 2015 : doi : 10.1056/NEJMoa1511410.
23. Delfraissy J.-F., Yazdanpanah Y., Levy Y. REACTing : the French response to infectious disease crises. *The Lancet*, 2016, May 1, Vol. 387, No. 10034 : 2183-2185.
24. Diallo B., Sissoko D., Loman N.J. 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.
25. Dunning J., Kennedy S.B., Antierens A. et al. Experimental treatment of Ebola virus disease with Brincidofovir. *PLoS One*, 2016, 11 (9) : 1-10.
26. Dunning J., Sahr F., Rojek A. et al. Experimental treatment of Ebola virus disease with TKM-130803 : A single-arm phase 2 clinical trial. *PLoS Med*, 2016, 13 (4) : 1-19.
27. Dörnemann J., Burzio C., Ronsse A. et al. First newborn baby to receive experimental therapies survives Ebola virus disease. *J Infect Dis*, 2017, 215 : jiw493.
28. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bulletin of the World Health Organization*, 1978, 56 : 271-93.
29. Eggo R.M., Watson C.H., Camacho A. et al. Duration of Ebola virus RNA persistence in semen of survivors : population-level estimates and projections. *Euro Surveill*, 2015, 20 : 30083.
30. Epelboin A. *Approche anthropologique de l'épidémie de FHV Ebola 2014 en Guinée Conakry*. Rapport de mission OMS mars-avril 2014 : 34 p. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01090291>.
31. Epstein L., Wong K.K., Kallen A.J., Uyeki T.M. Post-Ebola signs and symptoms in U.S. survivors. *NEJM*, 2015, 373 (25) : 2484-2486. DOI : 10.1056/NEJMc1506576.
32. Etard J.F., Sow M.S., Leroy S. et al. Postebogui Study Group. Multidisciplinary assessment of post-Ebola sequelae in Guinea (Postebogui) : An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2017, Jan 13. pii : S1473-3099 (16) 30516-3. doi : 10.1016/S1473-3099 (16) 30516-3.
33. Fallah M.P., Prevail III Research Team. A cohort study of survivors of Ebola virus infection in Liberia (PREVAIL III). Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, Feb 22-25, 2016. 74LB.

34. Faye O., Andronico A., Faye O. *et al.* Use of viremia to evaluate the baseline case fatality ratio of Ebola virus disease and inform treatment studies : a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*, 2015, 12 : e1001908.
35. Faye O., Boëlle P.-Y., Heleze E. *et al.* Chains of transmission and control of Ebola virus disease in Conakry, Guinea. In 2014: An observational study. *The Lancet Infectious diseases*, 2015, 15 : 320-6.
36. Formenty P., Leroy E.M., Epelboin A. *et al.* Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 1521-26.
37. Gignoux E., Azman A.S., de Smet M. *et al.* Effect of artesunate-amodiaquine on mortality related to Ebola virus disease. *N Engl J Med*, 2016, 374 (1) : 23-32.
38. Gire S.K., Goba A., Andersen K.G. *et al.* Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*, 2014, 345 : 1369-72.
39. Haaskjold Y.L., Bolkan H.A., Krogh K.Ø. *et al.* Clinical features of and risk factors for fatal Ebola virus disease, Moyamba District, Sierra Leone, December 2014-February 2015. *Emerg Infect Dis*, 2016 Sept, 22 (9) : 1537-44. doi : 10.3201/eid2209.151621.
40. Henao-Restrepo A.M., Camacho A., Longini I.M. *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease : Final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*, 2016 : 1-14.
41. Henao-Restrepo A.M., Longini I.M., 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 : 857-66.
42. Howlett P., Brown C., Helderman T. *et al.* Ebola virus disease complicated by late-onset encephalitis and polyarthritis, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22 (1) : 150-152.
43. Jacobs M., Rodger A., Bell D.J. *et al.* Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: A case report. *Lancet*, 2016, Jul 30, 388 (10043) : 498-503. doi : 10.1016/S0140-6736 (16) 30386-5.
44. Janvier F., Foissaud V., Delaune D. *et al.* Deployment of the french military field laboratory dedicated to Ebola virus infected patients in Guinea, January-July 2015. *J Infect Dis*, 2016, 213 : 1208-9.
45. Ji Y.J., Duan X.Z., Gao X.D. *et al.* Clinical presentations and outcomes of patients with Ebola virus disease in Freetown, Sierra Leone. *Infect Dis Poverty*, 2016 Nov 3, 5 (1) : 101.
46. Kibadi K., Mupapa K., Kuvula K. *et al.* Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis*, 1999, 179 (suppl 1) : S13-14.
47. Legrand J., Grais R.-F., Boëlle P.-Y., Valleron A.-J., Flahault A. Understanding the dynamics of Ebola epidemics. *Epidemiology and Infection*, 2007, 135 : 610-21.
48. Leligidowicz A., Fischer W.A. 2nd, Uyeki T.M. *et al.* Ebola virus disease and critical illness. *Crit Care*, 2016 Jul 29, 20 (1) : 217.
49. Leroy E.M., Baize S., Lu C.Y. *et al.* Diagnosis of Ebola haemorrhagic fever by RT-PCR in an epidemic setting. *J Med Virol*, 2000, 60 (4) : 463-7.
50. MacNeil A., Farnon E.C., Wamala J. *et al.* Proportion of deaths and clinical features in Bundibugyo Ebola virus infection, Uganda. *Emerg Infect Dis*, 2010 Dec, 16 (12) : 1969-72. doi : 10.3201/eid1612.100627.
51. Mate S.E., Kugelman J.R., Nyenswah T.G. *et al.* Molecular evidence of sexual transmission of Ebola virus. *N Engl J Med*, 2015, 373 : 2448-54.
52. Mattia J.G., Vandy M.J., Chang J.C. *et al.* Early clinical sequelae of Ebola virus disease in Sierra Leone : a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2016, Mar, 16 (3) : 331-8. doi : 10.1016/S1473-3099 (15) 00489-2.
53. Maugey N., Merens A., Quentin B. *et al.* Conception, déploiement, architecture et fonctionnement du centre de traitement des soignants. *Médecine et armées*, 2016, 44 : 161-68.
54. McElroy A.K., Erickson B.R., Flietstra T.D. *et al.* Ebola hemorrhagic fever : novel biomarker correlates of clinical outcome. *J Infect Dis*, 2014, 210 : 558-66.
55. Migliani R. Bilan de l'épidémie de maladie à virus Ebola en Guinée. Manifestation «Tropiques en marche». Aubusson, 8 mai 2016. Disponible sur <http://www.espace-jamot.fr>.
56. Milligan I.D., Gibani M.M., Sewell R. *et al.* Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26 and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines : A randomized clinical trial. *Jama*, 2016, 315 (15) : 1610-23.
57. Mohammed H., Vandy A.O., Stretch R. *et al.* Sequelae and other conditions in Ebola virus disease survivors, Sierra Leone, 2015. *Emerg Infect Dis*, 2017, Jan, 23 (1) : 66-73. doi : 10.3201/eid2301.160631.
58. Moulin A.-M. dir. Back to the future. Les essais vaccinaux contre Ebola, au regard de l'histoire des résistances à l'immunisation. *Bull Soc Pathol Exot*, 2016. DOI 10.1007/s13149-016-0520-3.
59. Moulin A.-M. dir. L'anthropologie au défi de l'Ebola. *Anthropologie & Santé*, nov. 2015. Disponible sur <http://anthropologiesante.revues.org>
60. Murgue B., Delfraissy J.-F. Recherches en situation d'émergence infectieuse : la réponse à la crise se prépare dans l'intercriste. *Virologie*, 2012, 16 : 3-5.
61. Ndambi R., Akamituna P., Bonnet M.-J. *et al.* Epidemiologic and clinical aspects of the Ebola virus epidemic in Mosango, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis*, 1999 Feb, 179 Suppl 1 : S8-10.
62. OMS. Les Origines de l'épidémie d'Ebola 2014. OMS, 2015. Disponible sur <http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/virus-origin/fr/>.
63. Paessler S., Walker D.H. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8 : 411-40.
64. Palich R., Gala J.-L., Petitjean F., Augier A. *et al.* A 6-year-old child with severe Ebola virus disease : Laboratory-guided clinical care in an Ebola treatment center in Guinea. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, Mar 24, 10 (3) : e0004393. doi : 10.1371.
65. Palich R., Gala J.L., Petitjean F. *et al.* A 6-year-old child with severe Ebola virus disease : Laboratory-guided clinical care in an Ebola treatment center in Guinea. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10 (3) : 10-14.
66. Panning M., Laue T., Ölschlager S. *et al.* Diagnostic reverse-transcription polymerase chain reaction kit for filoviruses based on the strain collections of all European biosafety level 4 laboratories. *The Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 (suppl_2) : S199-S204.
67. Penttilä I.A., Harris R.J., Storm P. *et al.* Cytokine dysregulation in the post-Q-fever fatigue syndrome. *QJM*, 1998, 91 : 549-60.



Bibliographie générale (suite)

68. Poletto C., Gomes M.F., Pastore y Piontti A. *et al.* Assessing the impact of travel restrictions on international spread of the 2014 West African Ebola epidemic. *Euro surveillance : Bulletin européen sur les maladies transmissibles*, 2014, 19.
69. Qureshi A.I., Chughtai M., Loua T.O. *et al.* Ebola virus disease survivors study in Guinea. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 : 1035-42.
70. Rieger T., Kerber R., El Halas H. *et al.* Evaluation of RealStar reverse transcription : polymerase chain reaction kits for filovirus detection in the laboratory and field. *The Journal of Infectious Diseases*, 2016, 214 (suppl_3) : S243-S9.
71. Rivière A.-M., Feuillet C., Moreau N., Damène F., Rapp C. Maladie à virus Ebola et établissement de santé référent habilité. *Rev Infirm*, 2015, 212 : 17-9.
72. Rodriguez L.L., De Roo A., Guimard Y. *et al.* Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis*, 1999, 179 (suppl) : S170-76.
73. Rollin P.E., Bausch D.G., Sanchez A. Blood chemistry measurements and D-dimer levels associated with fatal and nonfatal outcomes in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis*, 2007, 196 (suppl 2) : S364-71.
74. Rowe A.K., Bertolli J., Khan A.S. *et al.* Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *Commission de Lutte contre les Epidémies. Kikwit. J Infect Dis*, 1999, 179 (suppl 3) : S28-35.
75. Saliou S.M., Etard J.F., Baize S. *et al.* New evidence of long-lasting persistence of Ebola virus genetic material in semen of survivors. *Clin Infect Dis*, 2016, 214 : 1475-76.
76. Sands P. *et al.* The neglected dimension of global security. A Framework for countering infectious-disease crises. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 374 : 1281-7.
77. Santos E., Boavida J.E., Barroso A. *et al.* Late osteoarticular lesions following meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Radiol*, 1989, 19 : 199-202.
78. Schieffelin J.S., Shaffer J.G., Goba A. *et al.* KGH Lassa Fever Program. ; Viral Hemorrhagic Fever Consortium. ; WHO Clinical Response Team. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*, 2014, 371 : 2092-100.
79. Scott J.T., Semple M.G. Ebola virus disease sequelae : a challenge that is not going away. *Lancet Infect Dis*, 2017, Jan 13. pii : S1473-3099 (17) 30027-0. doi : 10.1016/S1473-3099 (17) 30027-0.
80. Seytre B. Time to change Ebola communication. *Letter to African Affairs*, 2015, Nov 19. Disponible sur <http://afraf.oxfordjournals.org/letters/114/454/136#123>
81. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E. *et al.* Experimental treatment with Favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial) : A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Medicine*, 2016, 13 : e1001967.
82. Smit M.A., Michelow I.C., Glavis-Bloom J. *et al.* Characteristics and outcomes of pediatric patients with Ebola virus disease admitted to treatment units in Liberia and Sierra Leone : a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*, 2017 Feb 1, 64 (3) : 243-249. doi : 10.1093/cid/ciw725.
83. Soka M.J., Choi M.J., Baller A. *et al.* Prevention of sexual transmission of Ebola in Liberia through a national semen testing and counselling programme for survivors : An analysis of Ebola virus RNA results and behavioural data. *Lancet Glob Health*, 2016, 4 : e736-43
84. The PREVAIL II Writing Group for the M-NPIST. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med*, 2016, 375 (15) : 1448-56.
85. Thorson A., Formenty P., Lofthouse C., Broutet N. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered Ebola survivors : evidence and recommendations. *BMJ Open* 2016, 6 : e008859.
86. Tiffany A., Vetter P., Mattia J. *et al.* Ebola virus disease complications as experienced by survivors in Sierra Leone. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (11) : 1360-6.
87. Uyeki T.M., Erickson B.R., Brown S. *et al.* Ebola virus persistence in semen of male survivors. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 : 1552-1555. doi : 10.1093/cid/ciw202 PMID : 27045122
88. Uyeki T.M., Mehta A.K., Davey R.T. Jr, *et al.* Working Group of the U.S. – European Clinical Network on Clinical Management of Ebola Virus Disease Patients in the U.S. and Europe. Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe. *N Engl J Med*, 2016 Feb 18, 374 (7) : 636-46.
89. van Griensven J., Bah E.I., Haba N. *et al.* Electrolyte and metabolic disturbances in Ebola patients during a clinical trial, Guinea, 2015. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22 (12) : 2120-7.
90. van Griensven J., Edwards T., de Lamballerie X. *et al.* Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*, 2016, 374 (1) : 33-42.
91. Varkey J.B., Shantha J.G., Crozier. *et al.* Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence. *N Engl J Med*, 2015, 372 : 2423-2427. doi : 10.1056/NEJMoa1500306 PMID : 25950269
92. Vetter P., Fischer W.A., Schibler M. *et al.* Ebola virus shedding and transmission : review of current evidence. *J Infect Dis*, 2016, 214 : S177-84.
93. WHO Ebola Response Team, Agua-Agum J., Ariyaratna A. *et al.* West African Ebola epidemic after one year : slowing but not yet under control. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372 : 584-7.
94. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa : the first 9 months of the epidemic and forward projections. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 371 : 1481-95.
95. WHO. Ebola hemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull World Health Organ*, 1978, 56 : 247-70.
96. WHO. Ebola hemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ*, 1978, 56 : 271-93.
97. WHO. Ebola hemorrhagic fever. *Wkly Epidemiol Rec*, 1995, 70 : 241-2.
98. Wendo C. Caring for the survivors of Uganda's Ebola epidemic one year on. *Lancet*, 2001, 358 : 1350.
99. Wesolowski A., Buckee C.O., Bengtsson L., Wetter E., Lu X., Tatem A.J. Commentary : containing the Ebola outbreak : the potential and challenge of mobile network data. *PLoS Currents*, 2014, 6.
100. Xu Z., Jin B., Teng G. *et al.* Epidemiologic characteristics, clinical manifestations, and risk factors of 139 patients with Ebola virus disease in western Sierra Leone. *Am J Infect Control*, 2016 Nov 1, 44 (11) : 1285-1290. doi : 10.1016/j.ajic.2016.04.216.
101. Yazdanpanah Y., Horby P., van Griensven J. *et al.* Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in West Africa. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015, 15 : 1258.