



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 ».



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.