



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 Favipiravir<sup>2</sup>, 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 2014<sup>1</sup>. 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.<br>[13]               | Ndambi R.<br>[61]                | MacNeil A.<br>[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 %)          |
| <b>Signes cliniques</b>      |                                  |                                  |                    |
| 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 %)       |
| <b>Douleurs</b>              |                                  |                                  |                    |
| <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                               |                                  |                    |
| <b>Signes digestifs</b>      |                                  |                                  |                    |
| 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 cutané-muqueux (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.<br>[4] | Barry M.<br>[9] | Arranz J.<br>[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 %)      |
| <b>Signes cliniques</b>          |                 |                 |                  |
| 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 %)        |
| <b>Douleurs</b>                  |                 |                 |                  |
| <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>      |                 |                 |                  |
| <b>Signes digestifs</b>          |                 |                 |                  |
| 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.*<br>[5] | Dallatomasina S.<br>[21] | Haaskjold Y.L.<br>[39]                               | Schieffelin J.S.<br>[78] | Xu Z.<br>[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 %)<br>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 ajusté<sup>2</sup>, 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.