

# 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)

**D**ans 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'isolation 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

**D**iaagnostiquer 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.*