

# 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-PCR<sup>1</sup> avait été démontrée jusqu'au 91<sup>e</sup> 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 cluster<sup>2</sup> 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 virus<sup>3</sup>, 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 Bégin

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)
<b>Symptômes généraux</b>			
Fièvre			255 (92 %)
Asthénie			
Anorexie		103	
<b>Douleurs</b>			
Céphalées			
Arthralgies			210 (76 %)
Thoraciques		31 (30,7 %)	
Articulations		91 (86,7 %)	
Musculaires		28 (26,7 %)	
Dorsalgies		48 (45,7 %)	
Abdominales		33 (31,7 %)	
<b>Manifestations</b>			
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 Bundi-bugyo 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

<b>Tiffany A. 2016 [69]</b>	<b>Scott J.T. 2016 [79]</b>	<b>Mohammed H. 2017 [86]</b>	<b>Etard J.F. 2017 [57]</b>
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-inflammatoires<sup>4</sup> 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 aqueuse<sup>5</sup> [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.