ACTUEL 1094

Mise à jour concernant l'épidémie d'Ebola

Ne pas crier victoire trop vite

Lars Henning

Labor Hannover MZV GmbH, Hannover, Deutschland

Depuis décembre 2013, l'Afrique de l'Ouest connaît la plus grande et la plus longue épidémie d'Ebola de l'histoire de l'humanité, avec plus de 28 000 cas et plus de 11 000 morts (situation en septembre 2015). En plus des trois pays les plus touchés que sont le Libéria, la Guinée et la Sierra Leone, des cas ont été rapportés au Nigéria (20 cas / 8 décès), au Mali (8 cas / 6 décès), au Sénégal (1 cas / 0 décès) ainsi qu'aux Etats-Unis (4 cas / 1 décès). L'Espagne, l'Italie et la Grande-Bretagne ont respectivement rapporté un cas de maladie.

Origine de l'épidémie

Une équipe de chercheurs internationale a tenté de découvrir l'origine de l'épidémie en avril 2014 [1]. Comme pour les précédentes épidémies d'Ebola, on considère que la contamination du cas index s'est faite à partir d'un animal. Les chauves-souris peuvent survivre aux infections expérimentales par le virus Ebola, et une mise en évidence sporadique de l'ARN du virus est possible chez les chauves-souris en liberté. Dans les réserves naturelles proches du village du cas index, à Meliandou en Guinée, 169 chauves-souris sauvages appartenant à 13 espèces différentes ont été capturées et examinées à la recherche d'une infection par virus Ebola. La détection d'ARN viral au moyen d'une réaction en chaîne par polymérase (PCR) n'a été possible chez aucun animal; selon les déclarations des auteurs, la recherche d'anticorps du virus s'est révélée «non concluante», nécessitant d'autres investigations. A environ 50 mètres de la maison du cas index (un enfant de deux ans) se trouvait un grand arbre creux. Selon les habitants du village, celui-ci était habité par des chauves-souris. Les hypothèses des auteurs avancent que l'enfant aurait pu être contaminé en jouant à proximité de l'arbre. L'arbre à brûlé en mars 2014 après avoir été frappé par la foudre; les habitants ont ensuite ramassé les chauves-souris dans le but de les ingérer comme nourriture. Le jour suivant, le gouvernement a pris la mesure préventive d'ordonner l'interdiction de la vente et de la consommation de viande d'animaux sauvages. De nouvelles analyses biomoléculaires ont montré qu'il n'y a pas eu de nouvelle transmission du virus à l'homme à partir d'animaux sauvages mais que, au cours de l'année passée, plusieurs souches virales ont émergé [2]. On considère actuellement qu'au

cours de l'épidémie, le virus n'a été transmis qu'une seule fois à l'homme à partir d'un animal et que les mesures bien intentionnées visant à interdire la vente et la consommation de viande d'animaux sauvages n'ont eu qu'un impact limité sur l'évolution de l'épidémie dans la mesure où les transmissions consécutives se sont faites d'homme à homme.

Etat de l'épidémie

Après l'intervention tardive de l'aide internationale (fig. 1), la situation s'est considérablement améliorée à l'automne 2014. Les nombres de cas en Afrique de l'Ouest oscillent désormais à des niveaux très faibles. Le 9 mai 2015, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré pour la première fois la fin de l'épidémie Ebola au Libéria, après que 42 jours (c.-à-d. deux fois la période d'incubation de 21 jours) se soient écoulés suite à la découverte du dernier cas, et ce, sans qu'aucun nouveau cas ne soit rapporté dans le pays. Cette période était jusqu'à présent considérée comme suffisante pour annoncer la fin d'une épidémie d'Ebola. Toutefois, le 29 juin 2015, le virus a été mis en évidence dans le sang d'un jeune homme de 17 ans décédé qui faisait l'objet d'une étroite surveillance. Au total, cinq personnes de contact ont été atteintes par une maladie à virus Ebola; quatre d'entre elles ont survécu. Des données provisoires indiquent qu'il ne s'agissait ni d'une réimportation de Sierra Leone ou de Guinée, ni d'une nouvelle épidémie tirant son origine du monde animal. Le 3 septembre 2015, une nouvelle période de 42 jours sans infection s'étant écoulée, la fin de l'épidémie d'Ebola au Libéria a été déclarée pour la seconde fois. Au cours de l'épidémie déjà, l'apparition de nouvelles



Lars Henning

ACTUEL 1095

maladies à virus Ebola était survenue à plusieurs reprises dans des régions dans lesquelles le virus était absent depuis plusieurs semaines voire plusieurs mois. Pour bon nombre de ces infections, la cause reste indéterminée car les patients n'avaient pas voyagé et ne figuraient pas sur la liste gouvernementale des personnes de contacts des malades d'Ebola. Il est probable que ces contaminations aient été causées suite à des rapports sexuels non protégés avec des survivants d'Ebola. L'utilisation de préservatifs est vivement conseillée aux survivants d'Ebola pendant 3 mois après la guérison. Pour cette raison, il ne fait aucun doute qu'à l'avenir, une étroite surveillance sera nécessaire au-delà de la période de 42 jours, et les mesures de précaution doivent en conséquence être maintenues.

Un vaccin prometteur

Le «rVSV-ZEBOV» est un vaccin candidat recombinant capable de se répliquer, élaboré sur la base du virus de la stomatite vésiculaire et qui exprime une protéine de surface du virus Ebola d'une souche Zaïre. En mars 2015, une vaste étude de phase III a débuté en Guinée [3]. Sur le modèle du succès de l'éradication de la variole, des vaccinations en anneau ont été réalisées auprès des personnes de contact de patients chez qui la maladie à virus Ebola avait été confirmée. Toutes les personnes de contact d'un patient Ebola ont été réunies

puis randomisées en deux groupes: soit le groupe recevait une vaccination sur le champ, soit après 21 jours. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une maladie à virus Ebola confirmée par PCR au moins 10 jours après la randomisation. L'analyse intermédiaire réalisée 10 jours après la randomisation n'a montré aucun cas d'Ebola dans le groupe traité immédiatement par vaccination contre 16 nouvelles infections dans le groupe de patients qui attendaient d'être vaccinés. Aucun cas d'Ebola n'est survenu 6 jours après la vaccination, et ce indépendamment du moment de la vaccination (au jour 0 ou bien au jour 21). Même si cette approche ne répond pas aux critères d'une étude en double aveugle classique, les résultats obtenus vont à l'encontre d'un biais de sélection. Les auteurs ont en effet tenté par diverses mesures de réduire le risque de biais. A titre d'illustration, la liste des personnes de contact a été élaborée avant la randomisation et les participants ont appris, seulement après avoir donné leur consentement, le groupe auquel ils seraient affectés. En conséquence, les auteurs en déduisent que le vaccin présente une grande efficacité, entre en action rapidement après une administration unique, et pourrait ainsi être adapté pour endiguer une épidémie d'Ebola au niveau de populations, par vaccination en anneau. L'étude a révélé une réduction du risque infectieux chez les personnes non vaccinées, cette réduction n'étant cependant pas significative sur le plan



Figure 1: Formation du personnel médical au contrôle de l'infection par virus Ebola, organisée en Guinée par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des Etats-Unis. Photo: CDC.

ACTUEL 1096

statistique. En raison de ces résultats encourageants, la randomisation a été stoppée, mais l'étude se poursuit afin de recueillir plus d'informations sur le profil d'effets indésirables du vaccin et de protéger la population, par le biais de vaccinations en anneau, des nouveaux cas survenant le plus souvent sporadiquement au sein du cercle familial et social.

Quels problèmes nous attendent à présent?

Peu importe la date à laquelle l'épidémie actuelle d'Ebola en Afrique de l'Ouest sera endiguée, de nouvelles problématiques se posent d'ores et déjà. Les répercussions sont difficiles à évaluer, mais il s'écoulera certainement encore plusieurs années avant que la vie sociétale et l'approvisionnement en soins ne reviennent à la normale dans les pays concernés. Les conséquences à long terme sur la santé des survivants ayant survécu à une infection par virus Ebola restent indéterminées et les premières approches pour investiguer le problème sont en cours. Clark et al. ont rédigé un rapport portant sur les conséquences à long terme, pour les survivants à l'infection, de l'épidémie d'Ebola en Ouganda en 2007 [4]. Bien qu'il se soit agi d'une autre souche Ebola (virus Bundibugyo), on suppose que les complications et leur prévalence sont comparables. Les survivants d'une infection par virus Ebola avérée avaient nettement plus de problèmes de santé (arthralgies, douleurs rétroorbitaires, fatigue, perte de l'audition, baisse de la vue et diminution des capacités neurocognitives) que les personnes du groupe de contrôle. Bon nombre des problèmes de santé duraient plus d'une année et entraînaient d'importantes pertes financières, entre autres du fait de l'impossibilité de reprendre un travail régulier. Les participants à l'étude ont été interrogés en moyenne 29 mois après l'infection. Les causes physiopathologiques sont inconnues; une différence entre les paramètres infectieux des deux groupes n'a pas pu être établie. Chez 22% des patients présentant une infection par virus Ebola avérée, cette étude n'a cependant mis en évidence aucun anticorps contre la souche Bundibugyo. Toutefois, il n'est pas encore précisément établi combien de temps les anticorps protecteurs circulent et si la protection est valable pour toutes les souches Ebola et même pour le virus Marburg inclus, comme il existe une réactivité croisée significative au sein de la famille des filovirus. Cependant, des anticorps anti-Ebola ont été trouvés chez 9,6% des patients du groupe contrôle au moment de l'interrogatoire. Au

Correspondance:
Dr Dr rer. nat.
Lars Henning
Labor Hannover MZV GmbH
Nikolaistrasse 14–16
D-30159 Hannover
1_henning[at]syscomp.de

moment de l'épidémie, la grande majorité de ces patients (13 sur 15) présentaient des symptômes tels que fièvre, toux, céphalées et également un cas de saignements. Cependant, les tests diagnostiques pour détecter une infection par le virus Ebola s'étaient révélés négatifs. Cela montre une fois de plus la complexité du diagnostic d'Ebola et soulève à nouveau la question de savoir s'il existe éventuellement des évolutions asymptomatiques ou légères. A l'heure actuelle, des groupes d'entraide se forment sur place en Afrique de l'Ouest et plusieurs études sont en cours afin de mieux caractériser les symptômes post-Ebola. Ces derniers nécessitent également un traitement; on estime qu'il y a environ 15000 survivants au virus Ebola, ce qui risque de mettre encore plus à l'épreuve le système de santé déjà très affaibli de ces régions. A titre d'illustration de cette prise en charge post-Ebola, il convient de mentionner l'examen ophtalmologique au moyen d'une lampe à fente, vu qu'une uvéite semble survenir relativement souvent, sans oublier le soutien psychologique des victimes. Le risque d'une importation du virus Ebola en Europe est assurément très faible, et a encore considérablement baissé au cours des derniers mois. L'exemple du médecin américain, infecté en Guinée qui avait survécu à l'infection mais développé une uvéite 14 semaines après l'infection, chez qui il a été possible de cultiver le virus Ebola à partir de l'humeur aqueuse (la PCR dans le sang était à ce moment négative, de même que lors de sa sortie d'hôpital), nous montre que chez les patients ayant une anamnèse concordante, il convient d'envisa-

Disclosure statement

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

1 Mari Saez A, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F, Dux A, et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. EMBO Mol Med. 2015;7(1):17–23.

ger cette possibilité, même si elle s'avère très rare [5].

- 2 Carroll MW, Matthews DA, Hiscox JA, Elmore MJ, Pollakis G, Rambaut A, et al. Temporal and spatial analysis of the 2014–2015. Ebola virus outbreak in West Africa. Nature. 2015;524(7563):97–101.
- 3 Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, 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(9996):857–66.
- 4 Clark DV, Kibuuka H, Millard M, Wakabi S, Lukwago L, Taylor A, et al. Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15(8):905–12.
- 5 Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, Kraft CS, Lyon GM, Mehta AK, et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. N Engl J Med. 2015;372(25):2423–7.