



# La recherche

**Le virus Ebola est connu depuis 1976 mais c'est seulement après le déclenchement de l'épidémie de 2014 que les organismes de recherche ont pu progresser vers les traitements et les vaccins. Cela notamment grâce à des essais cliniques et à des suivis de cohortes.**

## Ebola : les progrès de la recherche clinique pendant l'épidémie

**Eric D'Ortenzio**  
Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), UMR 1137 IAME (infection, antimicrobiens, modélisation, évolution), Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Bichat-Claude Bernard, service de maladies infectieuses et tropicales

**Yazdan Yazdanpanah**  
Inserm, UMR 1137 IAME, AP-HP, hôpital Bichat-Claude Bernard, service de maladies infectieuses et tropicales, université Paris-Diderot

L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest a été la plus dévastatrice et la plus meurtrière depuis la découverte du virus Ebola en République démocratique du Congo en 1976. Environ 11 000 morts sur 30 000 cas sont survenus en Guinée, Sierra Leone et Libéria depuis la déclaration de l'épidémie en mars 2014. L'absence de thérapeutique préventive ou curative, associée à une morbi-mortalité considérable ont conduit la communauté scientifique internationale à se mobiliser autour de la question des traitements et des vaccins. Avant cette épidémie, seuls quelques patients avaient reçu du sang total de convalescents à titre expérimental en 1995, mais sans efficacité démontrée. En septembre 2014, l'OMS répertoriait l'ensemble des traitements non homologués, disponibles, mais ayant démontré leur efficacité *in vitro* ou sur des modèles animaux. Ainsi, pour la première fois, et quarante ans après la découverte du virus, des thérapies expérimentales ont été administrées chez des patients infectés par le virus Ebola, soit à titre compassionnel soit dans le cadre d'essais cliniques. L'urgence et l'explosion de l'épidémie ont ainsi pro-

voqué un impératif éthique et une opportunité pour évaluer des thérapies expérimentales.

### Les traitements curatifs

En France, le consortium REACTing (Research and Action Targeting Emerging Infectious Diseases), coordonné par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), a ainsi rapidement mobilisé des équipes de scientifiques pour le développement et la mise en œuvre de projets de recherche sur Ebola, notamment en Guinée. C'est dans ce cadre par exemple que le Favipiravir a pu être évalué en Guinée. Cet analogue nucléotidique est validé au Japon pour la prise en charge de la grippe et est en cours de validation dans plusieurs pays dans la même indication. Son efficacité contre le virus Ebola n'est à l'heure actuelle établie qu'à partir de modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Ainsi, en décembre 2014, l'étude JIKI, mise en place en Guinée sous l'égide de l'Inserm, avait pour objectif de tester la faisabilité et l'acceptabilité d'un essai réalisé en urgence dans ce contexte épidémique. Il devait également évaluer l'innocuité du Favipiravir et son efficacité sur la baisse de la mortalité et de la charge

virale chez des patients infectés par le virus Ebola. Cet essai pilote de preuve de concept, multicentrique, non randomisé, avec un groupe de comparaison historique s'est déroulé de décembre 2014 à avril 2015 avec un effectif final de 126 patients. Tous les patients inclus ont reçu une dose orale de Favipiravir à la posologie de 6 000 mg à j 0 puis de 2 400 mg/j pour une durée totale de dix jours. Les résultats indiquent que l'efficacité du Favipiravir chez les patients présentant une virémie élevée est peu probable ; qu'elle mérite en revanche d'être évaluée chez les patients avec une virémie plus faible ; et enfin que la tolérance du Favipiravir semble satisfaisante sous réserve d'un essai non randomisé [81]. Si cet essai ne permet pas de conclure quant à l'efficacité du Favipiravir sur la baisse de la mortalité au cours de la maladie à virus Ebola, il a permis de tester la mise en place et la réalisation d'un essai dans un contexte d'urgence sanitaire. À l'avenir, l'utilisation de posologies plus élevées de Favipiravir reste l'une des voies de recherche thérapeutique possibles pour la prise en charge de la maladie.

Un autre traitement expérimental prometteur, le ZMapp, composé de trois anticorps monoclonaux humanisés et produit à partir de protéines de plants de tabac transgéniques, a été évalué. Son efficacité contre le virus Ebola avait été démontrée à partir de modèles *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal. Ce médicament a d'abord été administré à titre compassionnel comme thérapie de sauvetage chez neuf patients (États-Unis, Europe, Afrique). En mars 2015, l'essai PREVAIL II, mis en place aux États-Unis, en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone sous l'égide du National Institute of Health (NIH) aux États-Unis, avec la participation de l'Inserm, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité du ZMapp. Cet essai multicentrique, contrôlé, était randomisé en deux groupes : un groupe dans lequel les patients recevaient un traitement de support standard seul ; un groupe dans lequel les patients recevaient un traitement de support standard en association avec une administration intraveineuse de ZMapp pendant trois jours. L'effectif final était de 72 patients. Les résultats indiquaient une bonne tolérance du ZMapp et une mortalité plus faible dans le groupe ZMapp en comparaison avec le groupe support, mais la différence n'était pas significative en raison du faible effectif. Les auteurs signalent toutefois qu'il y avait 90 % de chance que l'efficacité du ZMapp soit plus élevée que celle du traitement support [84].

Par ailleurs, la prise en charge individuelle des troubles électrolytiques et volumiques a également été jugée essentielle pour la survie des patients. Une étude a montré que les anomalies biologiques étaient fréquentes, en particulier l'hypokaliémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie, la créatinine augmentée, l'écart anionique élevé et l'anémie. Il a été montré qu'en plus de l'âge et de la charge virale élevée, la dysfonction rénale, l'hypocalcémie et le faible taux d'hémoglobine étaient indépendamment associés à un risque accru de décès [89].

L'amélioration des soins chez les jeunes enfants atteints de la maladie à virus Ebola grâce à des analyses biologiques individuelles pour cibler le remplacement des électrolytes et pour le remplissage vasculaire a également été rapportée [65].

Une observation empirique d'une baisse du taux de mortalité a également été rapportée avec l'utilisation systématique d'une association d'antipaludiques (artesunate-amodiaquine) [37], mais un essai clinique est nécessaire pour confirmer ce résultat.

Une autre molécule, le GS-5734, qui a montré une efficacité en contrôlant la réplication virale chez des primates non humains, n'était pas disponible au moment de l'épidémie. Cette molécule a tout de même été administrée à un nouveau-né infecté en périnatal (associé au ZMapp et à une perfusion de *buffy-coat*), en Guinée [27], et à une infirmière, en Écosse, qui avait une résurgence de la maladie sous forme d'une méningo-encéphalite [43], tous deux ayant survécu.

En ce qui concerne le plasma de convalescent, une étude menée en Guinée avec la participation de l'Inserm et l'Établissement de transfusion sanguine n'a pas permis de démontrer une efficacité clinique en termes de réduction de la mortalité [90], mais il semblerait que les donneurs choisis n'avaient pas des taux d'anticorps neutralisants assez élevés et une nouvelle étude semble nécessaire en modifiant les critères d'inclusion des donneurs.

Deux autres traitements, le TKM 130803 [26] et le Brincidofovir [25], ont fait l'objet d'étude pendant l'épidémie dans le cadre d'essais cliniques, mais il n'a pas été démontré d'efficacité sur la réduction de la mortalité faute de puissance statistique avec un très faible nombre de patients inclus.

### Les candidats-vaccins

Devant l'ampleur de l'épidémie à maladie à virus Ebola et dans l'urgence de définir une nouvelle stratégie de recherche clinique sur les vaccins, l'OMS avait donné la priorité à la poursuite de la recherche clinique sur deux principaux candidats-vaccins dirigés contre le virus Ebola : rVSV-ZEBOV et ChAd3-ZEBOV.

Le vaccin rVSV-ZEBOV, ou recombinant vesicular stomatitis virus-Zaire ebolavirus, développé par l'Agence de santé publique du Canada (The Canadian National Microbiology Laboratory) et produit par le laboratoire pharmaceutique Merck (États-Unis), est un vaccin recombinant issu du virus de la stomatite vésiculaire (VSV). L'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV contre le virus Ebola avait été démontrée *in vivo* chez l'animal avec un intérêt comme traitement de postexposition au virus Ebola. En 2015, un essai de phase III randomisé, à double insu, contre placebo, évaluant l'efficacité clinique du vaccin rVSV-ZEBOV a été conduit en Guinée. Parmi les 5 837 sujets ayant reçu le vaccin, l'efficacité clinique a été calculée à 100 % (95 % CI 68.9 – 100.0,  $p = 0.0045$ ) [40]. La tolérance de ce vaccin n'est pas encore complètement déterminée chez l'adulte, notamment sur la

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.



## Épidémies Ebola : quels enseignements ?

survenue d'arthrite réactionnelle, et n'est pas connue chez l'enfant. Il reste également à déterminer la durée de la réponse immunitaire ainsi que l'efficacité chez les enfants, chez les femmes enceintes et dans certains groupes de population comme les immunodéprimés (VIH...).

Un autre vaccin, le ChAd3-ZEBOV, ou chimpanzee adenovirus type 3-Zaire ebolavirus, développé par le laboratoire pharmaceutique GSK (Royaume-Uni) en collaboration avec le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), est un vaccin recombinant issu d'un adénovirus de chimpanzé (ChAd3) et est en cours d'évaluation. En janvier 2015, l'essai PREVAIL au Libéria, essai de phase II, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité des deux vaccins précédemment cités, le rVSV-ZEBOV et le ChAd3-ZEBOV. Il s'agit d'un essai à double insu contre placebo à trois groupes : un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de ChAd3-ZEBOV ; un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de rVSV-ZEBOV ; un groupe dans lequel les sujets reçoivent une dose de placebo. Les résultats de cet essai sont en cours de publication, mais les premiers résultats montrent une bonne tolérance et une bonne réponse immunitaire des deux vaccins [12].

Une autre stratégie de vaccination, proposée par le laboratoire pharmaceutique Janssen (États-Unis), filiale de l'entreprise pharmaceutique Johnson & Johnson (États-Unis), associe un premier vaccin monovalent Ad26-ZEBOV, suivi d'un deuxième vaccin multivalent MVA-BN-Filo1 (Bavarian Nordic, Danemark). Ce schéma est actuellement à l'étude dans une dizaine d'essais de phase I/II chez des sujets volontaires sains aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France et en Afrique. Les résultats d'un essai de phase I réalisé au Royaume-Uni ont montré que 100 % des volontaires sains vaccinés selon ce schéma thérapeutique ont développé des anticorps spécifiques de l'antigène EBOV [56].

L'Inserm, le NIH et la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) vont également lancer en 2017 un nouvel essai clinique vaccinal contre Ebola,

sous l'égide du consortium international PREVAC (Partnership for Research on Ebola Vaccination) en collaboration avec l'ONG Alima, les ministères de la santé de la Guinée, du Libéria et de la Sierra Leone, et les sociétés pharmaceutiques Merck, Johnson & Johnson et Bavarian Nordic. L'étude PREVAC est un essai clinique de phase 2 randomisée qui comparera trois stratégies expérimentales de vaccination à la prise d'un placebo pour déterminer si ces stratégies sont sûres et capables de déclencher une réaction immunitaire pouvant protéger les adultes et les enfants contre la maladie à virus Ebola.

### Conclusion

La récente épidémie de maladie à virus Ebola a considérablement accéléré la recherche biomédicale. Il a été possible de mettre en œuvre des essais cliniques d'envergure en situation d'urgence grâce à une collaboration entre les ministères de la santé des pays concernés, des instituts de recherche internationaux, des laboratoires pharmaceutiques et des organisations non gouvernementales. Les comités d'éthique des pays touchés par Ebola ont également fait preuve d'une adaptation remarquable face à l'urgence de la situation pour rendre des avis dans des délais largement raccourcis. Ainsi, de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives ont pu être testées et utilisées pour lutter contre l'épidémie. Il semblerait que le Favipiravir et le ZMapp soient à ce jour des traitements curatifs prometteurs sous réserve d'études complémentaires, mais d'autres molécules comme le GS-5734 méritent aussi d'être évaluées. En ce qui concerne les vaccins, seul le rVSV-ZEBOV a pu être évalué en période épidémique et les résultats en termes d'efficacité clinique en postexposition chez l'adulte sont prometteurs. Son efficacité dans certaines populations (enfants, femmes enceintes, immunodéprimés...) et la durée de la réponse immunitaire ne sont pas encore connues, et sa tolérance pas complètement décryptée. La recherche doit se poursuivre pendant cette période interépidémique pour anticiper au mieux une nouvelle épidémie. 📌

# 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 immunitaire 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.