



Maladie à virus Ebola

Ebola virus disease

مرض فيروس إيبولا

F. Mahassine, S. Derraji, Al. Lahlou, Y. Cherrah

الملخص :

فيروس إيبولا (الذي كان يسمى سابقاً حمى الإيبولا النزفية) مرض خطير ومميت في كثير من الأحيان في البشر. وترد الأمراض فيروس إيبولا منذ آذار/مارس، عام 2014، في غينيا. تفشي انتشار ثم إلى ليبيريا وسيراليون والبلدان المجاورة. استمرار انتشار الفيروس، كثافة انتقال على مستوى المجتمع المحلي وعلى مستوى الرعاية الصحية وكذلك ضعف النظم الصحية في البلدان المتضررة حالياً وتلك الأكثر تعرضاً للخطر جعل هذا المرض يشكل تهديداً يبرر تعبئة المجتمع الدولي. في هذا التطور، الكتاب التذكير بسياق الوبائية التي اتسمت بها وباء إيبولا، طريقة انتقال الفيروس، الأحداث الرئيسية السريرية والبيولوجية، ومبادئ الدعم لحالات مشتبه فيها أو مؤكدة، والتأكيد على تدابير الحماية الفردية والجماعية التي تتكيف مع هذا المرض شديد العدوى.

الكلمات الرئيسية : مرض فيروس إيبولا، filoviruses والحمى ، إدارة السريرية والعلاج والفاشية.

Résumé :

La maladie à virus Ebola (autrefois appelée fièvre hémorragique à virus Ebola) est une maladie grave, souvent mortelle chez l'homme. Depuis mars 2014, des cas de maladies à virus Ebola sont rapportés en Guinée. L'épidémie s'est propagée ensuite au Liberia, en Sierra Leone, et aux pays voisins. La poursuite de la propagation du virus, l'intensité de la transmission au niveau communautaire, et au niveau des établissements de santé ainsi que de la faiblesse des systèmes de santé dans les pays actuellement touchés et ceux les plus exposés au risque font de cette maladie une menace réelle justifiant une mobilisation de la communauté internationale. Dans cette mise au point les auteurs rappellent, le contexte épidémiologique qui a caractérisé l'épidémie Ebola, le mode de transmission du virus, les principales manifestations cliniques et biologiques, les principes de prise en charge des cas suspectés ou confirmés et soulignent les mesures de protection individuelle et collective adaptées à cette maladie hautement contagieuse.

Mots clés : Maladie du virus Ebola, filovirus, fièvre hémorragique, prise en charge, épidémie clinique, traitement.

Abstract :

The Ebola virus disease (formerly called Ebola hemorrhagic fever) is a serious and often fatal disease in humans. Since March, 2014, Ebola virus diseases are reported in Guinea. The outbreak spread then to Liberia, Sierra Leone, and neighboring countries. The continuation of the spread of the virus, the intensity of transmission at the community level and at the level of healthcare as well as the weakness of health systems in the countries currently affected and those most exposed to the risk make this disease a threat justifying a mobilization of the international community. In this development the authors recall the epidemiological context that has characterized the Ebola epidemic, the mode of transmission of the virus, the main events clinical and biological, the principles of support for suspected or confirmed cases and emphasize individual and collective protection measures adapted to this highly contagious disease.

Keywords : Ebola virus disease, filovirus, haemorrhagic fever, Clinical management, Treatment, Outbreak.

Tiré à part : F. Mahassine : Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V – CHU de Rabat - Salé. Maroc
Email : fmahassin@yahoo.fr

Introduction

Le virus Ebola est apparu pour la première fois en 1976 [1] lors de deux flambées simultanées à Nzara (Soudan) et à Yambuku (République démocratique du Congo). Yambuku étant situé près de la rivière Ebola, c'est de là qu'est venu le nom du virus[2]. Les chauves-souris frugivores sont les hôtes naturels du virus Ebola. Celui-ci s'est introduit dans la population humaine après un contact étroit avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques d'animaux infectés comme des chimpanzés, des gorilles, des chauves-souris frugivores, des singes, ou des antilopes retrouvés malades ou morts dans la forêt tropicale. Ce virus appartenant à la famille des filoviridae (filovirus), qui regroupe des virus à l'apparence filamenteuse caractéristique. Il appartient à l'ordre des Mononegavirales regroupant les virus à ARN monocaténaire à génome linéaire non segmenté à polarité négative [3] Compte tenu de sa nature particulièrement dangereuse, ce virus ne peut être manipulé qu'au sein de laboratoires P4, conçus pour prévenir les risques de contamination par accident ou à la suite d'actes de malveillance (bioterrorisme).

Le contexte épidémiologique

Etat actuel de l'épidémie

Depuis le 23 mars 2014, des cas de fièvre hémorragique à virus Ebola sont rapportés en Guinée. L'épidémie s'est propagée ensuite au Liberia, en Sierra Leone et aux pays voisins. Le Nigéria est le 4ème pays de la région à rapporter des cas. Le 8 août, l'OMS déclarait l'épidémie "Urgence de santé publique de portée internationale". Au 1er octobre 2014, 6 574 cas et 3 091 décès ont été rapportés (létalité observée de 47 %) [4]. Il n'y a pas encore de restriction de voyage et de commerce internationaux. Cependant, selon l'OMS, les voyageurs dans les zones touchées ou menacées

doivent être informés de la situation d'Ebola, ainsi que des mesures à prendre pour éviter une infection. Les patients atteints d'Ebola ne devraient en principe pas voyager. Les seules exceptions sont les évacuations médicales spécialement sécurisées. Les facteurs qui ont favorisé la propagation fulgurante de cette épidémie [5] sont en fait propres au mode de vie en Afrique où les ethnies sont communes à plusieurs pays, les habitants traversent les frontières à leur guise. L'angoisse et la peur contre le virus EBOLA ont aggravé la situation, les premiers malades n'ont sans doute pas été repérés à temps. Le virus s'est ensuite répandu aisément dans cette région. Il existe en plus des rites mortuaires de lavage du corps qui exposent massivement les familles des défunts à la contamination. Tenant compte de l'étendue de l'épidémie dans les pays africains le royaume n'est pas exempt du risque d'importation de la maladie. La maladie pourrait bien arriver, le cas échéant, par voie aérienne, la vigilance est donc maintenue. Les dispositifs expérimentés dans la grippe H1N1 ont été consolidés et réadaptés aux impératifs du virus Ebola. A la date du 2 octobre 2014 aucun cas n'a été déclaré positif au MAROC. En fait tout rapatriement sanitaire provenant de pays africains est organisé sous contrôle du ministère de la santé. Quand il s'agit de voyageurs, tout sujet contact est identifié, signalé et très précocement pris en charge médicale dès son arrivée aux aéroports ou aux postes frontières [6].

Le mode de transmission du virus

Le virus se transmet à l'homme à partir des animaux sauvages et se propage ensuite dans les populations par transmission interhumaine par contact direct avec les fluides physiologiques du malade (sang, selles, sperme, salive, sueur, vomissures), par exposition directe à des objets (comme des aiguilles) contaminés par les sécrétions de patients, et possiblement par voie aéroportée notamment en cas d'atteinte pulmonaire et de manœuvres de soins

généralisant des aérosols [7]. Les personnes exposées en premiers sont l'entourage très proche (famille et amis) et le personnel soignants (médecins, infirmiers, aides soignants, personnel de laboratoire). À ce jour, plus de 170 agents de santé ont été infectés et au moins 81 sont décédés [8]. Le début de la contagiosité est lié à la virémie et donc à l'apparition des premiers symptômes. Un patient asymptomatique n'est pas contagieux mais le principe de précaution doit être appliqué et tout patient symptomatique doit être considéré comme contagieux. Plus la maladie évolue, plus le patient est contagieux [9]. La disparition des symptômes chez les survivants est corrélée à la disparition du risque de contagion. Le cas du sperme est peu documenté et semble être à part; il est ainsi légitime de conseiller à un convalescent des mesures de protection lors de rapports sexuels durant quelques mois.

Les manifestations cliniques

Incubation : Durant la période d'incubation qui varie de 2 à 21 jours, la personne infectée reste sans signes apparents de la maladie.

Début : La maladie débute brutalement par un syndrome pseudo grippal (une fièvre supérieure à 38,5° C, myalgies, arthralgies, céphalées) et une profonde asthénie psychomotrice.

En 3 à 4 jours, apparaissent d'autres signes cliniques cutané-muqueux (conjonctivite, exanthème maculeux ou maculo-papuleux, dysphagie) et digestifs (diarrhée, vomissements).

Evolution : L'évolution initiale peut être continue avec une altération progressive de l'état général (asthénie croissante, fièvre persistante, perte de poids) ou dysphagique avec un intervalle libre de quelques jours au cours duquel l'état général s'améliore et la fièvre disparaît. La phase terminale est marquée par des signes neurologiques d'encéphalite (de l'obnubilation au coma, agitation,

épilepsie) et des signes hémorragiques (principalement saignements aux points de ponction, gingivorragies, hématoméses, mélaena, selles sanglantes ; plus rarement épistaxis, hémoptysie, hémorragie génitale ou hématome). On peut observer plus inconstamment hoquet, paresthésies, acouphènes, trismus, hépatomégalie, splénomégalie, pancréatite, uvéite, parotidite, orchite, et douleur thoracique.

Dans les formes hémorragiques, le décès survient dans 80% des cas en moyenne 8 jours après l'apparition de la fièvre [10]. Sinon la guérison est sans séquelle mais la convalescence est longue avec une asthénie prolongée pendant plusieurs semaines et des arthralgies fluctuantes et migratrices.

Les signes biologiques

La lymphopénie initiale (3-5 premiers jours) est suivie d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, avec thrombopénie, coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), augmentation des transaminases (parfois considérable, portant plus sur les SGOT que les SGPT), de l'amylose, de la bilirubine, et des LDH.

Les tests diagnostiques

Les principales techniques utilisables sont la détection du matériel génétique du virus Ebola par PCR ou la détection des anticorps IgM ou IgG spécifiques par les méthodes sérologiques de type ELISA. La technique de RT-PCR est extrêmement efficace et peut être utilisée dès les premiers stades de l'infection [11]. Il faut de plus noter que dans le cas du virus Ebola, les patients qui décèdent, soit la majorité des patients, ne développent pas d'anticorps suite à l'infection par le virus : ils ne développent pas d'IgG et la réponse IgM est généralement faible et retardée. Les patients survivants, par contre, développent généralement des anticorps spécifiques IgM et IgG dirigés contre le virus

Ebola [12]. Le diagnostic réalisé par RT-PCR est donc le plus indiqué pour discriminer les cas dans un contexte d'urgence.

Les définitions des cas [13]

Patient suspect

- Tableau clinique (< 21 j après exposition) et Exposition compatibles
- Tableau clinique : Fièvre >38,5°C Début brutal et /ou syndrome clinique compatible
- Signes évocateurs (degrés divers): asthénie, anorexie, céphalées, algies diffuses, douleurs abdominales, thoraciques, odynophagie, dysphagie, conjonctivite, rash, hépatomégalie, splénomégalie, toux, râles bronchiques.
- Signes évocateurs différés > J5 : diarrhées, vomissements, hémorragies cutanéomuqueuses et viscérales

Exposition : retour de zone d'épidémie (= Guinée Conakry, Sierra Leone ou Libéria) avec contact avec le sang ou autre fluide corporel (a fortiori si plaie et/ou contact au sein d'une structure de soin) de patient suspect, cas possible ou confirmé (défunt) ou contact animal possiblement infecté (dont manipulation ou consommation de viande de chasse crue ou peu cuite).

Cas exclu

Fièvre sans exposition caractérisée et sans signes évocateurs de FVE, avec diagnostic alternatif plus probable.

Cas possible

Fièvre avec signes évocateurs de FVE et exposition avérée confirmée < 21 j avant le début des symptômes ou forme grave compatible avec une FVE.

Les principaux diagnostics différentiels

Le manque de spécificité des signes cliniques, surtout à la phase initiale, et la difficulté de s'appuyer sur des signes biologiques simples, élargissent considérablement le spectre du diagnostic différentiel : le paludisme, la fièvre typhoïde, la shigellose, le choléra, la leptospirose, la peste, la rickettsiose, la fièvre récurrente, la méningite, l'hépatite et d'autres fièvres hémorragiques virales mais également les affections cosmopolites ne doivent pas être négligées. Du fait de la notion du retour de voyage en pays tropical les investigations diagnostiques spécifiques doivent être poursuivies si le diagnostic de maladie à virus Ebola est écarté ou parfois d'urgence si des signes de gravité menacent le pronostic vital.

Prise en charge thérapeutique

L'hospitalisation d'un cas suspect ou confirmé se fait dans une unité d'hospitalisation disposant d'un plateau technique et des moyens d'isolement géographique et technique. Les échantillons de sang et les fluides biologiques provenant de ces patients s'associent à un risque biologique extrême et doivent être manipulés et traités dans les conditions de confinement les plus rigoureuses possibles, avec respect des recommandations internationales. Dès l'arrivée à l'hôpital, un circuit de transport, "court étanche" et sécurisé est mis en place, permettant d'amener rapidement les patients directement à la chambre d'isolement à pression négative, une précaution pour éviter toute échappée d'agents contaminants à l'extérieur. Avant de rentrer dans la chambre du malade les personnels soignants (médecins, infirmiers, aides soignantes, ou techniciens d'hygiène..) passent au préalable par un sas d'entrée ou ils seront revêtus

de tenue à étanchéité totale (combinaison, double paire de gants, lunette, sur bottes ...) Un second sas est destiné à la préparation des soins. Le déshabillage se fait à la sortie de la chambre dans un SAS où les objets, matériels, articles d'habillages utilisés seront collectés puis ensuite traités selon une filière DASRI.

L'hospitalisation du cas confirmé en espace confiné est maintenue jusqu'à guérison ou cas échéant au décès.

Concernant la gestion du corps en cas de décès, si le diagnostic de FHV Ebola est suspecté, il conviendra de réaliser un prélèvement de sang total selon les mêmes modalités que pour un patient classé «possible». Dans l'attente du résultat, le corps sera placé dans une double housse étanche et aucun soin de corps ne sera autorisé. Si le diagnostic de FHV Ebola est confirmé, le corps sera déposé en cercueil hermétique équipé d'un système épurateur de gaz, immédiatement après le décès. Il est procédé sans délai à la fermeture définitive du cercueil [14].

Les traitements dits symptomatiques (réhydratation par voie orale au moyen de solutions d'électrolytes ou par voie intraveineuse, antipyrétiques pour baisser la fièvre, transfusions etc...) peuvent améliorer le pronostic vital et éviter le décès [15]. Les cas graves doivent être placés d'emblée en unité de soins intensifs.

Le *ZMapp*, un cocktail de trois anticorps [16] ; deux humanitaires américains infectés au Liberia ont toutefois vu leur état s'améliorer après avoir reçu un sérum expérimental, l'utilisation du même vaccin chez un ressortissant espagnol un médecin libérien qui avaient également reçu ce médicament n'ont pas pu éviter le décès de ces derniers. A l'heure actuelle, la transfusion du sérum provenant d'un malade guéri semble efficace, exemple des cas évacués et traités aux Etats-Unis d'Amérique [17].

Le *TKM-Ebola*, traitement qui cible deux gènes pour empêcher la réplication du virus, utilisé avec succès chez les souris [18] infecté par le virus Ebola les autorités sanitaires américaines ont approuvé son utilisation chez l'homme.

Le *TKM -110-802* : est dérivé du TKM-Ebola dont il utilise le même procédé tout en étant plus efficace. Pour Ebola, la molécule bloque à la fois une protéine d'enveloppe du virus et une enzyme (polymérase) nécessaire à sa multiplication.

Le *Favipiravir (T-705)* : est commercialisé sous le nom « Avigan » cette molécule bloque la réplication virale en agissant à un stade très précoce et semble être efficace sur le virus Ebola.

Les mesures de prophylaxie individuelle et collective

Au plan individuel

Les précautions comportent l'hygiène des mains, le port d'un équipement de protection individuel (selon le risque d'éclaboussures ou d'autres contacts avec des matières infectées), la sécurité des injections et des rites funéraires. Les personnes mortes de cette infection doivent être enterrées rapidement et sans prendre de risque. En milieu de soins, le personnel soignant est principalement exposé, doit rester vigilant face à tout patient ayant séjourné en zone tropicale. Le respect des mesures d'hygiène doit être maximal, l'utilisation des moyens de protection, protections "air" et "contact" (gants, masques, lunettes, combinaisons de confinement biologique) [19] est incontournable.

Toute personne ayant été exposée au risque de contamination soit en Guinée, soit au Liberia, soit en Sierra Leone, soit au Nigeria, après contact d'un patient malade, d'une dépouille mortuaire, d'un animal mort et a présenté une fièvre supérieure à 38,5° C est considérée comme «sujet contact» et doit être rapidement prise en charge en milieu de soins appropriée pour appliquer les mesures d'isolement jusqu'à confirmation ou infirmation de diagnostic .

Les employés des laboratoires sont également exposés au risque. Les échantillons prélevés pour le diagnostic

sur des cas suspects (être humain ou animal) doivent être manipulés par du personnel formé, et traités dans des laboratoires suffisamment équipés.

Au plan collectif

Dès l'annonce par l'OMS de cette flambée épidémique en mars dernier, le pays a mis en place le dispositif nécessaire de veille et de riposte en collaboration avec l'OMS et les partenaires nationaux concernés. Le contrôle sanitaire au niveau des points d'entrée est renforcé, notamment à l'aéroport Mohammed V de Casablanca, et au poste frontalier de Guergarate (province d'Aousserd, à la frontière avec la Mauritanie). Les agents de santé, à tous les niveaux du système de santé (hôpitaux, dispensaires, laboratoires), devraient être informés de la nature de la maladie et de son mode de transmission et suivre strictement les précautions recommandées pour lutter contre l'infection [20]. Tous les

personnels prenant en charge des cas suspects ou confirmés de maladie à virus Ebola ou manipulant des échantillons et matériels contaminés devraient utiliser l'équipement de protection individuelle spécialement conçu pour les risques biologiques, et appliquer les mesures d'hygiène des mains conformément aux recommandations de l'OMS. Si le niveau de précaution recommandé est appliqué, la transmission de la maladie devrait être évitée.

Conclusion

La maladie à virus Ebola est l'une des maladies les plus virulentes au monde. En absence de traitement curatif avéré, la lutte contre la propagation de cette maladie passe par la sensibilisation et la formation des personnels soignants, le dépistage précoce et l'isolement des cas, la recherche des contacts et leur suivi, et l'élaboration de plan de riposte tenant compte des spécificités des pays à moyens limités.

Références

- 1- Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes and Infection* 7 (2005) 1005-1014.
- 2- Lamunu M., Lutwama J. J., Kamugisha J., Opi A., Namboozee J., N. Ndayimirije et al. Containing a haemorrhagic fever epidemic: The Ebola experience in Uganda (october 2000-january 2001) *International Journal of Infectious Diseases* (2004) 8, 27-37.
- 3- Feldmann H, Geisber T. W. Ebola hemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377: 849-62
- 4- Bulletin épidémiologique INVS du 1 octobre 2014.
- 5- Pierre Formenty. Les FHV dans le monde : le point des dix dernières années. *BEH thématique* 7 novembre 2006. p 43-44.
- 6- Ministère de la santé du Maroc : Note synthétique sur le plan national de veille et de préparation à la riposte contre la maladie à virus Ebola. <http://www.sante.gov.ma/Documents/Actualites/Ebola>.
- 7- Bühler S, Roddy P, Nolte E, Borchert M . Clinical Documentation and Data Transfer from Ebola and Marburg Virus Disease Wards in Outbreak Settings: Health Care Workers Experiences and Preferences *Viruses*. Feb 2014; 6(2): p 927-937.
- 8- <http://www.who.int/csr/disease/ebola/overview-august-2014>
- 9- Clark D V, Jahrling PB, Lawler J V. Clinical Management of Filovirus-Infected Patients .*Viruses*. Sep 2012; 4(9) : 1668-1686. Published online Sep 21, 2012.
- 10- Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377, 849-62.
- 11- Günther S, Asper M, Roser C, Luna LK, Drosten C, Becker-Ziaja B, et al . Application of real-time PCR for testing antiviral compounds against Lassa virus, SARS coronavirus and Ebola virus in vitro *Antiviral Res.* 63 (2004), p 209-215.
- 12- Agence de la santé publique du Canada : Détection d'antigène du virus Ebola par ELISA. www.santepublique.gc.ca .
- 13- OMS Définitions de cas recommandées pour la surveillance des maladies à virus Ebola ou Marburg. 9 Août 2014.
- 14- Allaranga Y, Kone ML, Formenty P, Libama F, Boumandouki P, et al . Lessons learned during active epidemiological surveillance of Ebola and Marburg viral hemorrhagic fever epidemics in Africa. *East Afr J Public Health*. 2010 Mar, 7(1) : 30-6.
- 15- Bausch DG, Sprecher A.G, Jeffs B, Boumandouki P. Treatment of Marburg and Ebola hemorrhagic fevers: A strategy for testing new drugs and vaccines under outbreak conditions *Antiviral Research*, Volume 78, Issue 1, April 2008, p150-161.
- 16- Roddy P, Colebunders R, Jeffs B, Palma PP, Van Herp M, Borchert M. Filovirus hemorrhagic fever outbreak case management: a review of current and future treatment options. *J Infect Dis*. 2011 Nov; 204 Suppl 3:S791-5.
- 17- Takada A, Kawaok Y. The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends in Microbiology*, Volume 9, Issue 10, 1 October 2001, p 506-511.
- 18- Oestereich L, Lüdtke A, Wurra S, Rieger T, Fontelaa C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model *Antiviral Research* May 2014 (105), p 17-21.
- 19- OMS. Maladie à virus Ebola : sécurité et santé au travail. Septembre 2014.
- 20- OMS. Prévention et contrôle de l'infection pour les soins de fièvre hémorragique à filovirus dans les établissements de santé, avec un accent particulier sur le virus Ebola. OMS : WHO/HIS/SDS/2014.