

2016-2017

Thèse

Pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

EBOLA : HISTORIQUE ET ACTUALITE

OGER Adélie

née le 03 décembre 1991 à Cholet (49)

Sous la direction de Mme APAIRE-MARCHAIS Véronique

Membres du jury

LARCHER Gérald | Président
APAIRES-MARCHAIS Véronique | Directrice
LAFFILHE Jean-Louis | Membre
MILOCHE Annabelle | Membre

Soutenue publiquement le :
29 Novembre 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2016-2017

DIRECTEUR DE L'UFR RICHARD Isabelle

DIRECTEUR ADJOINT DE L'UFR ET DIRECTEUR DU DEPARTEMENT PHARMACIE

LAGARCE Frédéric

DIRECTEUR DU DEPARTEMENT DE MEDECINE LEROLLE Nicolas

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES	DISCIPLINES
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie - Physiologie
GUILET David	Chimie analytique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie - Biologie moléculaire
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PAPON Nicolas	Parasitologie - Mycologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique - Biostatistique
SERAPHIN Denis	Chimie organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCES

MAITRES DE CONFERENCES	DISCIPLINES
ANNAIX Véronique	Biochimie - Biologie moléculaire
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique - Biostatistique
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie - Pharmacocinétique
BOISARD Sandrine	Chimie analytique
CLERE Nicolas	Pharmacologie
DERBRE Séverine	Pharmacognosie
DESHAYES Caroline	Bactériologie - Virologie
FLEURY Maxime	Immunologie
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique
LANDREAU Anne	Botanique - Mycologie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles
LEPELTIER Elise	Chimie générale - Nanovectorisation
MALLET Sabine	Chimie analytique - Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie - Mycologie médicale
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
RIOU Jérémie	Biostatistique
ROGER Emilie	Pharmacotechnie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire

AUTRES ENSEIGNANTS

BRUNOIS-DEBU Isabelle
CAVAILLON Pascal
LAFFILHE Jean-Louis

DISCIPLINES

Anglais
Pharmacie industrielle
Officine

DEPARTEMENT MEDECINE**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

ABRAHAM Pierre
ASFAR Pierre
AUBE Christophe
AUDRAN Maurice
AZZOUZI Abdel Rahmène
BARON-HAURY Céline
BARTHELAIX Annick
BATAILLE François-Régis
BAUFRETON Christophe
BEAUCHET Olivier
BEYDON Laurent
BIZOT Pascal
BONNEAU Dominique
BOUCHARA Jean-Philippe
BRIET Marie
CAILLEZ Eric
CALES Paul
CAMPONE Mario
CAROLI-BOSC François-Xavier
CHABASSE Dominique
CHAPPARD Daniel
CONNAN Laurent
COUTANT Régis
COUTURIER Olivier
CUSTAUD Marc-Antoine
DARSONVAL Vincent
DE BRUX Jean-Louis
DESCAMPS Philippe
DIQUET Bertrand
DUVERGER Philippe
ENON Bernard
FANELLO Serge
FOURNIER Henri-Dominique
FURBER Alain
GAGNADOUX Frédéric
GARNIER François
GARRE Jean-Bernard
GOHIER Bénédicte
GRANRY Jean-Claude
GUARDIOLA Philippe
HAMY Antoine
HUEZ Jean-François
HUNAULT-BERGER Mathilde
IFRAH Norbert

DISCIPLINES

Physiologie
Réanimation
Radiologie - Imagerie médicale
Rhumatologie
Urologie
Médecine générale
Biologie cellulaire
Hématologie - Transfusion
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Gériatrie - Biologie du vieillissement
Anesthésiologie - Réanimation
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Génétique
Parasitologie - Mycologie
Pharmacologie
Médecine générale
Gastroentérologie - Hépatologie
Cancérologie - Radiothérapie
Gastroentérologie - Hépatologie
Parasitologie - Mycologie
Cytologie - Histologie
Médecine générale
Pédiatrie
Biophysique - Médecine nucléaire
Physiologie
Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Gynécologie - Obstétrique
Pharmacologie
Pédopsychiatrie
Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
Epidémiologie, Economie de la santé, Prévention
Anatomie
Cardiologie
Pneumologie
Médecine générale
Psychiatrie d'adultes
Psychiatrie d'adultes
Anesthésiologie - Réanimation
Hématologie - Transfusion
Chirurgie générale
Médecine générale
Hématologie - Transfusion
Hématologie - Transfusion

JEANNIN Pascale	Immunologie
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie - Virologie - Hygiène hospitalière
LACCOUREYE Laurent	Oto-Rhino-Laryngologie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie - Réanimation
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
LEFTHERIOSIS Georges	Physiologie
LEGRAND Erick	Rhumatologie
LERMITE Emilie	Chirurgie générale
LEROLLE Nicolas	Réanimation
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie - Virologie - Hygiène hospitalière
MARTIN Ludovic	Dermato-Vénérérologie
MENEI Philippe	Neurochirurgie
MERCAT Alain	Réanimation
MERCIER Philippe	Anatomie
MILEA Dan	Ophtalmologie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie
PICHARD Eric	Maladies infectieuses - Maladies tropicales
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
PROCACCIO Vincent	Génétique
PRUNIER Fabrice	Cardiologie
REYNIER Pascal	Biochimie - Biologie moléculaire
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
RODIEN Patrice	Endocrinologie - Diabète, Maladies métaboliques
ROHMER Vincent	Endocrinologie - Diabète, Maladies métaboliques
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
ROUGE-MAILLARD Clotilde	Médecine légale - Droit de la santé
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
SENTILHES Loïc	Gynécologie - Obstétrique
SUBRA Jean-François	Néphrologie
UGO Valérie	Hématologie - Transfusion
URBAN Thierry	Pneumologie
WILLOTEAUX Serge	Radiologie - Imagerie médicale
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie - Virologie - Hygiène hospitalière
ZANDECKI Marc	Hématologie - Transfusion

MAITRES DE CONFERENCES

ANNWEILER Cédric	Gériatrie - Biologie du vieillissement
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
BELINZA Cristina	Médecine interne
BELLANGER William	Médecine générale
BIGOT Pierre	Urologie
BLANCHET Odile	Hématologie - Transfusion
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie - Hépatologie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
CASSEREAU Julien	Neurologie
CHEVAILLER Alain	Immunologie
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique

DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation
DUCANCELLÉ Alexandra	Bactériologie - Virologie - Hygiène hospitalière
FERRE Marc	Biologie moléculaire
FORTROT Jacques-Olivier	Physiologie
HINDRE François	Biophysique
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique - Médecine nucléaire
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale - Droit de la santé
KEMPF Marie	Bactériologie - Virologie - Hygiène hospitalière
LACOUEUILLE Franck	Biophysique - Médecine nucléaire
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
LIBOUBAN Hélène	Histologie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie - Médecine du développement et de la reproduction
MESLIER Nicole	Physiologie
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie
PAPON Xavier	Anatomie
PASCO-PAPON Anne	Radiologie - Imagerie médicale
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail
PIHET Marc	Parasitologie - Mycologie
PRUNIER Delphine	Biochimie - Biologie moléculaire
SIMARD Gilles	Biochimie - Biologie moléculaire
TANGUY-SHMIDT Aline	Hématologie - Transfusion
TURCANT Alain	Pharmacologie

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique
AUTRET Erwan	Anglais
CHIKH Yamina	Economie - Gestion
FISBACH Martine	Anglais
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais

ATER (Assistants Enseignement Supérieur **DISCIPLINES** et Recherche)

BILLAT Pierre-André	Physiologie - Pharmacocinétique
LEGEAY Samuel	Pharmacologie
RECOQUILLON Sylvain	Physiologie

ENSEIGNANT CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie
------------------	--------

AHU (Assistants Hospitalo-Universitaire) **DISCIPLINES**

BRIS Céline	Biochimie - Biologie moléculaire
LE ROUX Gaël	Toxicologie

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Adélie OGER,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.

Le 17 octobre 2016,



REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame Véronique Apare-Marchais, professeur de virologie, qui m'a apporté son soutien et ses encouragements tout au long de la rédaction de ce travail. Merci pour vos enseignements, votre pédagogie, votre aide précieuse et votre grande disponibilité.

A mon président de jury, Monsieur Gérald Larcher, professeur de biochimie, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur Jean-Louis Laffilhe, pharmacien et également professeur de filière officine, qui a accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre écoute, votre sympathie, votre transmission de savoir et votre soutien au long de mes dernières années d'études.

A Madame Annabelle Miloche, pharmacien sapeur pompier au SDIS 49, pour m'avoir si bien accueillie afin de m'aider dans la rédaction de ce travail. Merci pour votre extrême gentillesse et pour avoir accepter de faire partie de mon jury.

A mes responsables de filière officine, Mademoiselle Brigitte Pech et Monsieur Sébastien Faure qui m'ont tellement appris et fait évoluer par la même occasion, par leur professionnalisme et leurs enseignements de qualité durant toutes ces années.

Aux pharmacies Fonteneau, Murier et Le Galloudec, au sein desquelles j'ai appris le métier de pharmacien grâce à de superbes équipes. Merci pour votre confiance.

A Angèle, que je remercie tout particulièrement, pour ses nombreux conseils et encouragements. Merci de m'avoir si bien guidé dans mon début de vie professionnelle.

A ma promotion, avec qui c'est toujours un plaisir de se retrouver, à la promotion 2014-2015, toujours très présente et à tous ceux qui constituent cette grande famille qu'est la pharmacie et qui sont entrés dans ma vie. Merci.

A mes copains pharmas,

Vincent, toujours présent et ce dès le début, merci pour notre complicité et nos défis de résultats.

Sébastien, copain gymnaste hors paire, merci de nous faire autant rire et d'aller toujours plus loin.

Valentin et Benjamin, les internes inséparables, merci pour nos nombreuses soirées passées ensemble.

Arthur, Antoine et Raph, les indus toujours trop loin, revenez dès que vous pouvez.

Corentin, mon mari d'anglais, tu m'as très vite cernée et de cela est née une vraie amitié, merci pour tout ce que l'on a partagé.

A mes copines pharmas,

Cécile, mon binôme, merci pour ton amitié, ton écoute, tes si nombreux conseils et notre complicité depuis le lycée. Beaucoup d'étapes ont été franchies ensemble et j'espère que ce n'est que le début. Une copine trop cool.

Margaux et Béné, mes copines officine, avec qui j'ai partagé beaucoup d'émotions et à qui je dois de sincères remerciements pour m'avoir épaulé en toute circonstance, merci pour tous ces moments passés toutes les trois.

Sarah et Charlotte, les internes, merci pour votre amitié et vos avis bien tranchés, c'est ce qui nous fait avancer ensemble.

Anne et Mathilde, les indus pailletées parties trop loin, merci pour tous vos conseils et pour notre complicité, revenez souvent me voir.

A Pierre-Luc, ami en or, véritable repère et confident au cours de ces années, merci pour ta profonde confiance en moi, ta sincérité et de n'être jamais bien loin.

A mes amis chemillois de longue date,

Flavien, mon meilleur ami, merci d'avoir toujours été là et de m'avoir aidé à traverser toutes les épreuves. A nous deux, on forme une très belle équipe. Merci pour tes attentions si nombreuses.

Tiphaine et Sylvain, mes deux fidèles compères, merci d'être restés à mes côtés, merci pour votre amitié sans faille et votre humour qui m'a si souvent permis de m'évader.

Fabien, Silvère, Adrien et Xavier, merci pour votre amitié et votre présence.

A ma marraine et amie, Anne-Sophie, merci de m'avoir toujours soutenue et ce, particulièrement au cours de mes deux premières années, d'avoir répondu présente à tout moment. Merci de m'avoir transmis cette hargne de réussite. J'ai beaucoup de chance d'être tombée sur une femme et maintenant maman, aussi talentueuse. J'ai toujours dit que tu étais mon modèle, merci mille fois de m'avoir montré le chemin.

A mon bizuth, Arthur, merci pour cette unique amitié que l'on a construite et de m'avoir autant appris que soutenue dans mes projets. Je suis fière que tu m'ai choisi comme marraine et d'avoir été la première à te faire confiance. Reçois aujourd'hui tous mes remerciements ainsi que ma profonde affection.

A Béatrice et Denis, merci pour votre soutien, votre affection, votre aide et votre implication au cours de ces deux dernières années.

A Pauline, qui a vu évoluer ma vie de l'intérieur ou presque. Merci pour tes messages si gentils, tes encouragements et ta présence. Continue de nous faire autant rire avec ton humour dont toi seule a le secret. Par dessus tout, merci d'être là pour Flo quand je suis trop loin.

A Isabelle et Philippe, qui n'ont cessé de me soutenir durant mes années d'étude, merci de votre présence et de l'intérêt que vous me portez.

A la famille Fillaudeau, qui n'a cessé de me voir évoluer depuis ma plus petite enfance en gardant toujours l'idée qu'un jour, je serais pharmacien. Merci pour votre présence, vos encouragements et vos nombreuses pensées.

A mes oncles et tantes, qui ont vécu avec moi tout mon parcours en se demandant si un jour mes études et mes partiels s'arrêteraient. Merci pour vos nombreuses attentions et votre présence réconfortante si précieuse.

A mes quatre têtes blondes adorées, Bastien, Thomas, Quentin et Martin, merci pour votre joie de vivre, nos escapades seuls au monde, vous êtes mes moteurs depuis toujours et des cousins extraordinaires.

Et enfin tout particulièrement,

A ma petite sœur chérie, Flo, qui m'a fait évoluer bien plus que je ne l'aurais imaginé, qui a toujours été à mes côtés et à qui je dois une immense reconnaissance pour m'avoir souvent ouvert les yeux, toujours conseillé, fait réciter et bien rire par la même occasion. N'oublie jamais pourquoi nous faisons ce que nous aimons : L2M.

A toi, papa, (aujourd'hui ce ne sera pas Guy) toujours là quand on ne t'attend pas, pour dire peu de mots mais toujours très symboliques. Merci d'avoir toujours fait de ton mieux, merci de toujours penser à nous avant tout. Merci pour tout ce que tu m'as appris au cours de nos moments tous les deux. Par tes notes d'humour pour me détendre et ta fierté de mon parcours, tu m'as fait avancer avec force et détermination.

A toi, maman, comment trouver les bons mots pour définir ce que tu représentes à mes yeux... Ton amour inconditionnel, tes attentions si nombreuses et ta foi en moi ont été démesurés durant toutes ces années. C'est grâce à tout cela que j'ai toujours réussi à avancer. Tu es à l'origine de ma force de caractère et de cette bienveillance envers les autres, tu as su me permettre de les développer grâce aux épreuves que l'on a traversé. Notre complicité, notre franchise et notre amour résistent à tout et ce n'est pas prêt de s'arrêter. Tout simplement merci d'avoir été et d'être TOUJOURS là pour moi.

« On ne se définit pas par ce que l'on fait, mais par ce qui nous a poussé et permis d'y arriver. » Veuillez trouver tous les trois, dans ce travail, le fruit de tout mon amour, de ma profonde reconnaissance et mes plus sincères remerciements pour m'avoir permis de réaliser mon rêve.

A Edouard, mon amour, mon plus fidèle allié depuis plus de deux ans. Mille merci d'être entré dans ma vie, de m'avoir supportée et encouragée dans ce travail. Grâce à notre vocation commune et notre bonheur au quotidien, tu fais de moi une femme comblée. J'ai hâte d'écrire désormais notre futur.

A mon étoile, ma mamie chérie, qui veille sur moi comme personne. Je te dédie aujourd’hui, ma réussite. Merci d’avoir depuis toujours, cru en moi. Merci de me porter au quotidien, en me permettant de toujours garder la tête haute. J’espère que tu es fière de ta Lilie chérie, je t’aime si fort.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	1
ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT	5
REMERCIEMENTS	6
TABLE DES MATIERES.....	11
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	20
LEXIQUE DES ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION	25
PARTIE I. LE VIRUS EBOLA	26
1. Des premiers pas de la virologie à la découverte du virus Ebola	27
1.1 Origine et définition des virus.....	27
1.2 Définition générale du virus Ebola	29
1.3 Histoire de la découverte du virus Ebola.....	30
2. Virus Ebola : généralités.....	33
2.1 Taxonomie	33
2.2 Une identité structurale unique	35
2.2.1 Caractéristiques structurales	35
2.2.2 Le génome.....	36
2.3 Cycle de réplication	40
2.3.1 L'attachement	42
2.3.2 L'internalisation et la fusion	42
2.3.3 La transcription	45
2.3.4 La réplication	45
2.3.5 La libération des virions	46
2.4 Variabilité du virus Ebola	46
2.5 Caractéristiques physico-chimiques.....	47
2.5.1 Sensibilité aux agents chimiques.....	47

2.5.2 Sensibilité aux agents physiques.....	47
2.5.3 Survie à l'extérieur de l'hôte	48
2.6 Mesures de sécurité.....	50
3. Physiopathologie.....	51
3.1 Pathogenèse	51
3.1.1 Entrée dans la cellule et dommages tissulaires.....	51
3.1.2 Mécanisme pathogène direct.....	52
3.1.3 Interactions avec le système immunitaire.....	52
3.1.3.1 <i>Immunité innée</i>	52
3.1.3.2 <i>Immunité acquise</i>	53
3.1.3.3 <i>Mécanisme pathogène indirect</i>	53
3.1.3.4 <i>Réponse immunitaire</i>	54
3.2 Variation de la pathogénicité selon les espèces.....	55
3.3 Clinique	55
3.3.1 Généralités	55
3.3.2 Première phase de symptômes	56
3.3.3 Seconde phase de symptômes	56
3.4. Diagnostic biologique.....	57
3.4.1 Examen direct.....	58
3.4.1.1 <i>Détection du virus</i>	58
3.4.1.2 <i>Détection des antigènes viraux</i>	59
3.4.1.3 <i>Détection génomique par RT-PCR</i>	59
3.4.2 Examen indirect	60
3.4.2.1 <i>Titrage par ELISA</i>	60
3.4.2.2 <i>Test de séronutralisation</i>	61
3.4.3 Le test eZYSCREEN®.....	62
3.5 Perturbations biologiques associées.....	62
PARTIE II. EPIDEMIOLOGIE.....	64
1. Cycle naturel de transmission du virus Ebola.....	65
1.1 Cycle enzootique.....	65
1.2 Cycle épizootique.....	66
1.3 Cycle épidémique.....	68

1.3.1 Transmission à l'homme	68
1.3.2 Transmission interhumaine.....	69
1.3.3 Transmission matérielle.....	70
1.3.4 Transmission aérienne	70
1.3.5 Transmission sexuelle	71
2. Etat des lieux avant l'année 2014.....	71
2.1 Chronologie des flambées épidémiques	71
2.2 Virulence des virus et analyse de propagation des épidémies	81
2.2.1 Mortalité	81
2.2.2 Facteurs de dissémination des épidémies.....	82
2.3 Anthropologie et croyances.....	83
2.3.1 Religion.....	84
2.3.2 Sorcellerie.....	85
2.3.3 Rites funéraires.....	86
2.3.4 Réaction des populations	87
3. Epidémie de 2014-2015	88
3.1 Contexte	88
3.1.1 Facteurs historiques	88
3.1.2 Dynamique sociale	89
3.1.3 Instabilité politique	90
3.1.4 Systèmes de santé non préparés	91
3.1.5 Dimension économique	91
3.1.6 Déforestation massive	91
3.2 Déroulement de l'épidémie.....	92
3.2.1 Cas initial : décembre 2013	92
3.2.2 Transmission : de janvier à mars 2014.....	93
3.2.3 Alerte : mars 2014	94
3.2.4 Identification du virus : mars 2014	94
3.2.5 Implantation et analyse phylogénétique du virus Ebola en Afrique de l'Ouest.....	95
3.2.6 Propagation de l'épidémie : période 2014-2015	96
3.2.6.1 Bilans : mars, avril et mai 2014	96
3.2.6.2 Bilans : juin, juillet et août 2014.....	97
3.2.6.3 Bilans : septembre, octobre, novembre et décembre 2014.....	99

3.2.6.4 Bilans : premier semestre 2015.....	102
3.2.6.5 Bilans : second semestre 2015	103
3.2.6.6 Bilans : premier semestre 2016.....	103
3.3 Impacts de l'épidémie à virus Ebola.....	104
3.3.1 Impact humain	104
3.3.2 Impact social.....	105
3.3.3 Impact économique	105
3.3.4 Impact touristique	106

PARTIE III. RIPOSTE, PREVENTION ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE..... 107

1. Riposte à l'épidémie Ebola	108
1.1 Plan d'action de l'OMS en Afrique de l'Ouest	108
1.1.1 Première phase	109
1.1.2 Seconde phase.....	110
1.1.3 Troisième phase	110
1.2 Prise en charge sur le terrain.....	111
1.2.1 Définition des cas	112
1.2.2 Prise en charge dans les Centres de Traitement Ebola	114
1.2.2.1 Présentation d'un CTE	114
1.2.2.2 Triage	116
1.2.3 Dépistage.....	118
1.2.4 Diagnostic	118
1.2.4.1 Antécédents d'exposition	119
1.2.4.2 Evaluation clinique	119
1.2.4.3 Analyses de laboratoire.....	121
1.2.5 Notification	124
1.2.6 Prise en charge des cas suspects ou confirmés	125
1.2.7 Urgence devant les cas sévères.....	127
1.2.8 Prise en charge des personnes exposées	128
1.2.9 Prise en charge des personnes décédées	128
1.2.10 Prise en charge des survivants.....	129
1.3 Riposte et gestion de la crise en France.....	131

1.3.1 Organisation générale de la réponse française	131
1.3.2 Protocole de prise en charge des victimes d’Ebola au sein du Service Départemental d’Incendie et de Secours 49	135
1.3.3 Cas de l’infirmière française contaminée au Libéria	135
2. Mesures de prévention contre l’infection à virus Ebola	136
2.1 Prévention autour des soins prodigués aux patients.....	136
2.1.1 Mesures lors des dispensations de soins généraux	136
2.1.1.1 <i>Directives concernant les patients, le personnel et les visiteurs.....</i>	136
2.1.1.2 <i>Hygiène des mains.....</i>	137
2.1.1.3 <i>Port de l’EPI.....</i>	138
2.1.2 Nettoyage de l’environnement	138
2.1.2.1 <i>Désinfection des surfaces et objets contaminés</i>	138
2.1.2.2 <i>Approvisionnement en eau, assainissement et vidange des excrétrions</i>	139
2.1.3 Gestion du linge.....	141
2.1.4 Gestion des déchets	141
2.1.4.1 <i>Sécurité et gestion des déchets piquants ou coupants</i>	141
2.1.4.2 <i>Gestion des autres déchets.....</i>	142
2.1.5 Décès, inhumation et autopsie	142
2.2 Prophylaxie du personnel et contrôle de l’exposition.....	144
2.2.1 Gestion de l’exposition au virus Ebola par le personnel de santé.....	144
2.2.2 Contrôle de l’infection	145
2.3 Conduite à tenir lors des voyages en zones endémiques	146
2.4 Conduite à tenir à l’égard des animaux sauvages	149
3. Perspectives thérapeutiques et actions du pharmacien d’officine.....	150
3.1 Stratégies thérapeutiques et essais cliniques	150
3.1.1 Traitements expérimentaux disponibles	150
3.1.2 Perspectives de développement d’un vaccin	152
3.1.3 Mise au point de vaccins	153
3.1.3.1 <i>Vaccin cAd3-ZEBOV.....</i>	154
3.1.3.2 <i>Vaccin rVSV-ZEBOV</i>	155

3.1.3.3 Vaccin combiné Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo	157
3.2 L'éthique au milieu de l'urgence.....	160
3.3 Place et rôles du pharmacien d'officine face à une telle épidémie ..	162
3.3.1 La prévention.....	162
3.3.2 Le dépistage	163
3.3.3 L'orientation	163
3.3.4 La diffusion d'informations	164
3.3.5 La préparation de solutions hydro-alcooliques et chlorées	164
3.3.6 Les informations à transmettre	164
CONCLUSION	165
ANNEXES	166
BIBLIOGRAPHIE	185

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 De gauche à droite, Adolf Mayer (1843-1942), Dmitri Ivanovski (1864-1920), et Martinus Beijerinck (1851-1931)
- Figure 2 André Lwoff (1902-1994)
- Figure 3 Place du virus Ebola sur l'échelle des agents biologiques pathogènes
- Figure 4 Localisation du Soudan et du Zaïre sur le continent Africain
- Figure 5 Carte des principales villes sièges de l'infection en 1976
- Figure 6 Taxonomie du virus Ebola
- Figure 7 Le virus Ebola en microscopie électronique : formes en « branches », en « 6 » et circulaires représentées
- Figure 8 Nucléocapside hélicoïdale
- Figure 9 Génome du virus Ebola
- Figure 10 Schéma de la maturation du précurseur GP0 en GP1-GP2 dans la cellule infectée
- Figure 11 Cycle de réplication du virus Ebola
- Figure 12 La macropinocytose
- Figure 13 Amorçage et déclenchement de la GP1
- Figure 14 Liaison GP-NPC1
- Figure 15 Modèle de réplication et de transcription des filovirus
- Figure 16 Survie d'échantillons du virus Ebola Zaïre (■) à 4°C (a) et à température ambiante (b) en milieu liquide
- Figure 17 Survie d'échantillons du virus Ebola Zaïre (■) séchés sur des substrats solides à 14 jours. Survie sur le verre (a) et sur le plastique (b)
- Figure 18 Survie d'échantillons du virus Ebola Zaïre (■) séchés sur des substrats solides à 50 jours. Survie sur le verre (a) et sur le plastique (b)
- Figure 19 Modèle de la pathogenèse du virus Ebola
- Figure 20 Diagramme d'évolution de la maladie
- Figure 21 Symptômes de la maladie à virus Ebola
- Figure 22 Corrélation entre chronologie de l'infection et les tests diagnostiques disponibles
- Figure 23 Réponse d'IgM par titrage ELISA sur des primates infectés expérimentalement

- Figure 24 Réponse d'IgG par titrage ELISA sur des primates infectés expérimentalement par les virus Ebola Reston, Zaïre et Soudan
- Figure 25 Répartition géographique de *Hypsognathus monstrosus* en bleu, *Epomops franqueti* en rouge et *Myonycteris torquata* en jaune
- Figure 26 Cycles enzootiques et épizootiques
- Figure 27 Transmission du virus Ebola
- Figure 28 Chronologie des flambées à virus Ebola entre 1976 et 2012
- Figure 29 Carte du Zaïre, 1977
- Figure 30 Campements Mékouka, Andock et Minkébé au Gabon lors de l'épidémie de 1994
- Figure 31 Carte du Gabon, 1996
- Figure 32 Districts Gulu, Mbara et Masindi en Ouganda lors de l'épidémie de 2000
- Figure 33 Carte d'Ouganda, principaux villages des épidémies de 2007 à 2012
- Figure 34 Diagramme de mortalité humaine lors des différentes flambées à virus Ebola
- Figure 35 Carte mondiale du PIB par habitant observé en 2014
- Figure 36 Cas rapportés de maladie à virus Ebola au 18 juin 2014 en Afrique de l'Ouest
- Figure 37 Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, au cours de l'année 2014
- Figure 38 Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de décembre 2014 à juin 2015
- Figure 39 Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de juin 2015 à décembre 2015
- Figure 40 Eléments de l'EPI
- Figure 41 Centre de Traitement d'Ebola
- Figure 42 Zone de triage
- Figure 43 Arbre décisionnel de prise en charge des patients à l'issue de l'entretien en zone de triage
- Figure 44 Matériel de prélèvement
- Figure 45 Emballage des tubes de prélèvements
- Figure 46 Détection et prise en charge des cas suspects à Ebola en France

Figure 47 Affiches à destination des voyageurs français en partance ou en provenance des zones endémiques à virus Ebola

Figure 48 Principe de vaccination du prime-boost

Figure 49 Affiche de la campagne de recrutement du projet EBOVAC2 menée par l'INSERM

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 Critères des cas « alerte », « suspect », « probable » et « confirmé »
- Tableau 2 Interprétation des résultats de laboratoire
- Tableau 3 Prise en charge symptomatique des cas suspects ou confirmés
- Tableau 4 Traitements des complications chez les survivants à la MVE

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyRibonucléique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique messager
ARS	Agence Régionale de Santé
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Conformité aux Exigences
CEA	Commissariat à l'Energie Atomique
CEDEAO	Communauté Economique Des Etats d'Afrique de l'Ouest
CESPHARM	Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française
CIRI	Centre International de Recherche en Infectiologie
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CNRFHV	Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques Virales
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CSC	Centre de Soin Communautaire
CTE	Centre de Traitement Ebola
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DC-SIGN	Dendritic Cell Specific ICAM-3 Grabbing Non Integrin
DGS	Direction Générale de la Santé
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EPI	Equipement de Protection Individuelle
EPRUS	Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
ESRH	Etablissement de Santé Référent Habilité
FFP2	Filtering Facepiece Particles de type 2
FICR	Fédération internationale de la Croix Rouge
FIP	Fédération Internationale Pharmaceutique
FMI	Fonds Monétaire International
GP	Glycoprotéine
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique

IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IL-1 β	Interleukine-1 β
INH	Interventions Non Homologuées
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
IRF-3	Interferon Regulatory Factor 3
MARS	Messages Rapides d'Alerte Sanitaire
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MINUAUCE	Mission des Nations Unies pour l'Action d'Urgence Contre l'Ebola
MSF	Médecins Sans Frontière
MVE	Maladie à Virus Ebola
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NIH	National Institutes of Health
NO	Nitric Oxide
NP	Nucléoprotéine
NPC1	Niemann- Pick C1
OIM	Organisation internationale des Migrations
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIB	Produit Intérieur Brut
PMO	Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer
PREVAIL	Partenariat pour la Recherche sur le Virus Ebola au Libéria
RDC	République Démocratique du Congo
RNP	RiboNucléoProtéique
RT-PCR	Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SDIS	Service Départemental d'Incendie et de Secours
SMUR	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SRO	Solution de Réhydratation Orale
STRIVE	Sierra-Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola

TIM-1	T-cell Immunoglobulin and mucin domain 1
TMV	Virus de la Mosaïque du Tabac
TNF- α	Tumoral Necrosis Factor- α
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
USA	United States of America
UV	UltraViolet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VP	Protéine Virale
YMH	Yambuku Mission Hospital

« *Un virus ne s'élimine que lorsqu'il a accompli son œuvre.* »
Les Pensées d'un Yoghi, Paul MASSON

INTRODUCTION

Le virus Ebola s'est manifesté pour la première fois en 1976 sur le continent africain. C'est un virus extrêmement pathogène, hébergé par les chauves-souris vivant dans les grandes forêts tropicales. Il arrive jusqu'à l'Homme par un hôte intermédiaire : les grands singes. Il se propage ensuite par transmission interhumaine. Les symptômes sont aspécifiques et ressemblent à de nombreuses maladies communes en Afrique, comme le paludisme. Le taux de létalité moyen est assez élevé, environ 50%.

Les cinq espèces du virus Ebola ont sévi une ou plusieurs fois au cours du temps, provoquant des fièvres hémorragiques humaines au sein des populations de grands singes et des primates non-humains. Le bilan se comptait en centaines de personnes contaminées. Mais c'est en 2014-2015, que l'Afrique de l'Ouest a connu la plus grande et la plus meurtrière des épidémies causée par l'espèce Zaïre. Des populations entières ont été décimées avec un bilan de plus de 28 000 cas notifiés. Des moyens médicaux, de prévention et de lutte colossaux ont dû être acheminés vers les pays les plus touchés : le Libéria, la Sierra Leone et la Guinée. Les organisations de santé se sont mobilisées et ont collaboré aux quatre coins du monde afin d'apporter l'aide et les moyens nécessaires afin de riposter contre l'épidémie la plus dévastatrice que l'Histoire ait connue.

L'objectif de cette thèse est de retracer l'histoire de ce virus peu commun. Sa physiopathologie, son diagnostic et sa clinique seront exposés à travers les connaissances virologiques établies depuis sa découverte. Dans un second temps, l'épidémiologie du virus sera étudiée tout comme ses modes de transmission. La flambée épidémique de 2014 sera décryptée et ses impacts seront analysés. Enfin, la gestion de la riposte, la prévention, les avancées médicales sur les traitements et le rôle d'acteur de santé publique du pharmacien d'officine seront mis en lumière.

PARTIE I.

LE VIRUS EBOLA

1. Des premiers pas de la virologie à la découverte du virus Ebola

1.1 Origine et définition des virus

Pas moins de 60 années ont été nécessaires après la découverte du Virus de la Mosaïque du Tabac (TMV), pour obtenir une définition exacte et reconnue du virus de par sa profonde complexité. [1] Pour cela, revenons sur les grands moments d'avancées scientifiques qui ont permis l'élucidation de ce micro-organisme jusqu' alors inconnu.

La définition scientifique des virus est apparue entre le XIXe et XXe siècle. La bactériologie était en plein essor suite aux découvertes de Louis Pasteur et Robert Koch, qui associaient certains micro-organismes à des maladies humaines ou animales. Les résultats obtenus avec les virus furent comparés à ceux obtenus avec les bactéries et se sont révélés diamétralement opposés. En effet, les virus n'étaient pas visibles au microscope et ne se cultivaient pas sur les milieux de cultures utilisés à l'époque. [1]

Le premier chercheur qui a travaillé sur un virus sans le savoir est Edward Jenner. En effet, il réussit à protéger l'homme de la variole, en 1796 sans comprendre la nature exacte de cet organisme. Le second est Louis Pasteur en travaillant sur la rage entre 1880 et 1885. Toutefois, il ne réussit pas à observer ce micro-organisme. Trois hommes (Adolf Mayer, Dmitri Ivanovski et Martinus Beijerinck) ont ensuite travaillé sur le TMV (Figure 1). [1]



Figure 1 : De gauche à droite, Adolf Mayer (1843-1942), Dmitri Ivanovski (1864-1920), et Martinus Beijerinck (1851-1931) [2]

Le TMV était invisible au microscope. Ils ont alors décidé de filtrer ce micro-organisme sur des bougies de Chamberland. Le résultat a montré que ce micro-organisme avait traversé le filtre à l'inverse des bactéries. [3] A terme, ils ont observé que le pouvoir infectieux était persistant après filtration. D'ici est né le terme de « virus filtrant », un tout nouvel agent infectieux. [1]

De ce point de départ, découlèrent de nombreuses études et découvertes sur ce nouvel agent. En 1928, le virus fut classé dans un état transitionnel n'étant ni matière vivante ni matière inerte et caractérisé de molécule pathogène en passant par les nucléoprotéines ou même de protéine autocatalytique. Ce n'est seulement qu'après la seconde guerre mondiale que la nature fondamentale des virus et leur mode de multiplication furent élucidés. Le TMV a d'ailleurs, en même temps, servi de modèle afin de comprendre l'assemblage spatial des virus. [1]

De là, André Lwoff a enfin pu donner une définition claire, précise et moderne des virus (Figure 2). C'est ainsi, qu'en 1957, il proposa la définition suivante [4] :

- les virus sont des entités strictement intracellulaires et potentiellement pathogènes avec une phase infectieuse
- ce sont des entités nucléo-protéiques possédant un seul type d'acide nucléique Acide Ribonucléique (ARN) ou Acide DésoxyRibonucléique (ADN)
- ils se multiplient à partir de leur matériel génétique
- ils sont incapables de croître et de se diviser
- ils sont dépourvus de système de Lipmann (système d'enzymes convertissant de l'énergie vers des liaisons chimiques à haute énergie nécessaires pour les synthèses biologiques)



Figure 2 : André Lwoff (1902-1994) [5]

Cette définition est aujourd’hui unanimement reconnue dans le monde de la virologie. Il inventa alors cette expression « les virus sont les virus » [6] afin de souligner le caractère unique de cette forme de parasite cellulaire responsable de maladies transmissibles.

1.2 Définition générale du virus Ebola

Communément appelé « Ebola », le virus Ebola est responsable de la Maladie à Virus Ebola (MVE). [7] Cette maladie est grave, foudroyante et souvent fatale chez les humains et les primates non humains tels que les singes, chimpanzés ou gorilles. [8]

L’importante mortalité due à la gravité de ce virus, le danger sérieux pour les travailleurs qui le manipulent ou le côtoient, le risque de propagation élevé et l’absence de prophylaxie et de traitement efficace, le placent directement au 4^{ème} rang des agents biologiques pathogènes d’après le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) (Figure 3). [9] [10]

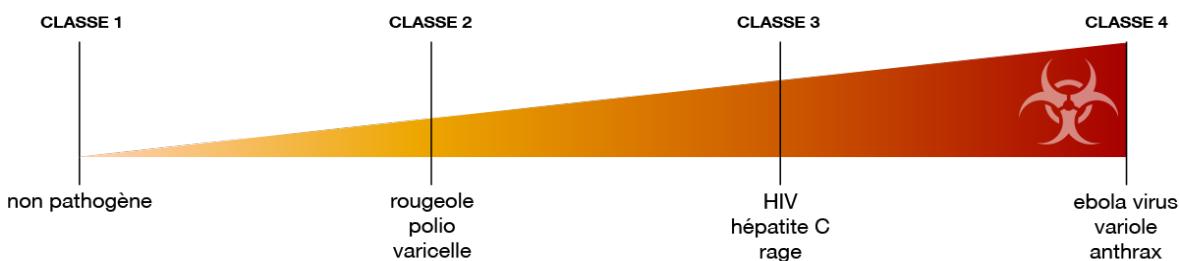


Figure 3 : Place du virus Ebola sur l’échelle des agents biologiques pathogènes [11]

D’après l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la fièvre hémorragique se caractérise par « l’apparition aiguë d’une fièvre qui dure moins de trois semaines chez un malade gravement atteint et n’importe lequel des signes suivants : hémorragie ou purpura, épistaxis, hématémèse, hémoptysie, méléna, autre manifestation hémorragique sans facteur de prédisposition aux phénomènes hémorragiques chez le sujet ». [12]

Le virus Ebola, de par son originalité moléculaire, ses foyers endémiques et son émergence massive récente constitue la spécificité de la fièvre hémorragique à virus Ebola des autres fièvres hémorragiques virales aiguës. Les caractéristiques de cette maladie vont être amplement détaillées tout au long de cette étude.

1.3 Histoire de la découverte du virus Ebola

Les deux premiers pays concernés par l'apparition d'une flambée à virus Ebola sont le Soudan et le Zaïre (Figure 4).

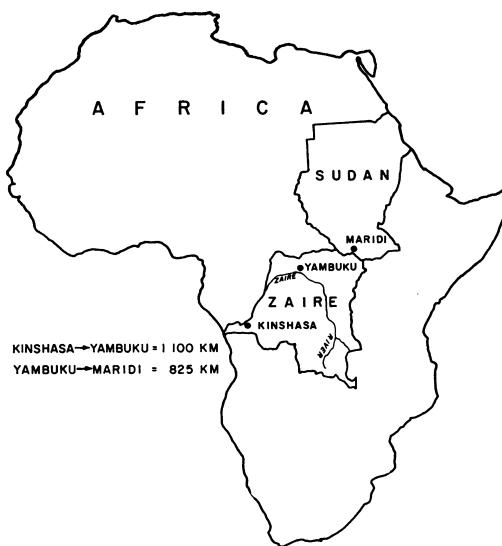


Figure 4 : Localisation du Soudan et du Zaïre sur le continent Africain [13]

C'est au Soudan, que les premiers cas victimes de la MVE ont été recensés. Ces personnes provenaient de la ville de Nzara située à la frontière entre le Soudan et le Zaïre (Figure 5). Il s'agissait de trois employés d'une usine de coton, située non loin du centre de la ville. [14]



Figure 5 : Carte des principales villes siège de l'infection en 1976 [14]

Le premier cas identifiable était un homme magasinier de l'usine de coton. Le 27 juin 1976, cet homme souffrait d'un sévère état fébrile, de douleurs thoraciques et de céphalées. Quelques jours plus tard, son état s'est compliqué par des vomissements hémorragiques, des épistaxis et des diarrhées sanglantes. Il fut hospitalisé à l'hôpital de Nzara le 30 juin et décéda le 6 juillet. [14]

Soigné par son frère à domicile, ce dernier contracta également la maladie le 13 juillet avec des symptômes similaires. Il récupéra et guérit après deux semaines de convalescence, ce qui lui a permis de décrire les symptômes exacts de la maladie aux chercheurs. [14]

Un second magasinier de l'usine qui travaillait aux côtés du premier homme fut admis à l'hôpital de Nzara le 12 juillet et décéda le 14 juillet. La femme du premier défunt avait également contracté la MVE et succomba à domicile le 19 juillet. Tout deux avaient présenté des états fébriles accompagnés d'hémorragies. [14]

Le troisième employé travaillait dans une pièce destinée à la confection de chiffons située non loin du poste de travail des deux premiers défunt. Cet homme présenta des symptômes de MVE le 18 juillet et fut admis à l'hôpital de Nzara le 24 juillet. Il mourut le 27 juillet. [14]

Bien que ces 3 hommes travaillaient au même endroit, ils ne présentaient ni les mêmes modes de vie ni les mêmes conditions de vie. Ainsi, les scientifiques ont conclu qu'il n'y avait pas de corrélation avec les différents milieux sociaux. [14]

Un de ces trois hommes était particulièrement ami avec deux frères qui lui avaient rendu visite pendant sa convalescence. Les deux frères furent également contaminés par le virus Ebola et répandirent malgré eux, la maladie à la ville de Maridi, située au sud du Soudan lors d'un voyage (Figure 5). Ils succombèrent en août. De nombreuses personnes furent contaminées par la suite dans la ville de Maridi et d'autres dans la ville de Juba (Figure 5). L'épidémie pris fin, le 25 novembre de la même année. [14]

Au Zaïre, le premier cas fut recensé le 26 août 1976. Un homme de 44 ans, instructeur à l'école de la mission « Mission School » s'est rendu à l'hôpital local de Yambuku, le Yambuku Mission Hospital (YMH) pour altération de son état général. Yambuku est un petit village situé dans la province du Zaïre en Afrique de l'Ouest (Figure 4). Du 10 au 22 août, cet homme, accompagné de six autres travailleurs pour la mission, voyageaient en voiture dans la province du Zaïre. Le 22 août, ces personnes ont acheté, lors de leur périple, de la viande fraîche d'antilope et de singe aux abords de la route et ont continué leur trajet à 50 km au nord de Yambuku. A son retour, l'homme et sa famille ont consommé l'antilope lors d'un dîner mais pas la viande de singe. Quelques heures plus tard, l'homme se mit à souffrir d'un état fébrile soudain. Il se rendit alors à l'hôpital local de Yambuku, établissement catholique fondé par des missionnaires belges en 1935. Lors du diagnostic clinique, la fièvre déclarée par le patient fut attribuée à celle causée par le paludisme. Il reçut alors une injection de chloroquine qui s'avéra efficace très rapidement sur sa fièvre. [13]

Le 1^{er} septembre, ce patient fut de nouveau fiévreux (39,2°C) et présenta d'autres symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements sanguins et de violentes céphalées. Ceci le conduisit à retourner au YMH le 5 septembre. Il décéda le 8 septembre et fut considéré comme le premier patient, aussi appelé patient zéro, de l'épidémie à MVE. [13]

Au moins 9 autres cas sont survenus au cours de la première semaine de septembre. Toutes ces personnes avaient reçu de près ou de loin un traitement au sein du YMH. Il s'est avéré que ces personnes avaient soit reçu des injections, soit avaient été en contact avec le patient zéro de l'épidémie au sein de cet hôpital. Toutes ces personnes ont souffert de la MVE. Tout indiquait alors que cet établissement était la source de diffusion d'une maladie jusqu'alors inconnue avec pour provenance des injections de chloroquine. En effet, dans cet hôpital, cinq seringues étaient utilisées par le personnel soignant et principalement pour traiter des femmes enceintes. Celles-ci n'étaient pas stérilisées entre deux utilisations et servaient pour injecter de la chloroquine aux patients. Par l'intermédiaire d'une de ces seringues, souillée par du sang contaminé, plusieurs patientes sont décédées. [13]

Le 25 septembre, une religieuse belge fut transférée du YMH à l'hôpital de Kinshasa, capitale du Zaïre (Figure 4). Elle succomba le 30 septembre d'une fièvre hémorragique. Non loin de Kinshasa, coule une rivière nommée Ebola qui donnera finalement par la suite son nom au virus. L'YMH ferma alors ses portes. D'autres cas de MVE furent aussi recensés à Bumba (Figure 5). [13]

Au cours du mois d'octobre 1976, des laboratoires américains, anglais et belges ont isolé ce nouveau virus et trouvé des liens de similitudes avec le virus de Marburg. Une surveillance épidémiologique a été lancée dans toute la région concernée du Zaïre. L'épidémie a pris fin le 24 octobre 1976. [13]

La MVE fut responsable de deux flambées de fièvre hémorragique simultanées non liées. Ces deux épisodes épidémiques se sont avérés être dus à deux espèces différentes du virus Ebola. Les espèces ont été ensuite identifiées et nommées selon le pays dans lequel elles ont été découvertes : l'espèce Soudan et l'espèce Zaïre. [14]

2. Virus Ebola : généralités

2.1 Taxonomie

La famille des *Filoviridae* comporte, à ce jour, deux genres de virus identifiés : le virus de Marburg et le virus Ebola. Historiquement, le premier virus, découvert au sein de cette famille, était celui de Marburg, identifié en 1967 dans des laboratoires pharmaceutiques fabriquant des vaccins à partir de cultures cellulaires. [15] Quelques années plus tard, en 1976, deux espèces du virus Ebola, respectivement, Soudan et Zaïre, ont été découvertes (cf. partie I.1.3). [16] Le virus de Marburg et le virus Ebola présentent des morphologies et structures similaires avec de légères modifications génétiques : ils sont antigéniquement liés mais non identiques. Ne présentant aucune similarité avec les autres virus à fièvres hémorragiques connus, une nouvelle famille fut alors créée sous le nom de *Filoviridae* de par la structure filamenteuse des virus. Le virus Ebola est d'ailleurs nommé filovirus. [17]

A l'heure actuelle, le virus Ebola est subdivisé en cinq espèces par ordre de découverte : Soudan, Zaïre, Reston, Forêt de Taï et Bundibugyo (Figure 6). [18]

L'espèce Reston est un virus spécifique aux primates. Elle a été isolée sur des singes macaques infectés importés aux Etats-Unis en provenance des Philippines en 1989. Des gardiens d'animaux, au centre de recherche sur les primates, ont été infectés par le virus Reston et ont développé les anticorps mais pas de signes cliniques. [19]

L'espèce Forêt de Taï a été identifiée en 1994 dans le parc national de Taï en Côte d'Ivoire. Des chimpanzés ont été retrouvés morts avec des signes évidents d'hémorragie. Des prélèvements ont alors été envoyés dans un laboratoire français pour connaître la source de cette maladie. Une femme de 34 ans a été contaminée par les échantillons et a récupéré quelques jours plus tard sans séquelle. [20]

L'espèce Bundibugyo, qui est la cinquième espèce découverte, a été identifiée en 2007 suite à l'apparition de fièvres hémorragiques soudaines chez des dizaines de personnes dans le district de Bundibugyo en Ouganda. Cette épidémie fut virulente puisque près de la moitié des personnes infectées sont décédées. [21]

Les *Filoviridae*, comme les *Rhabdoviridae*, *Paramyxoviridae* et *Bornaviridae* appartiennent à l'ordre des *Mononegavirales* (Figure 6). [18]

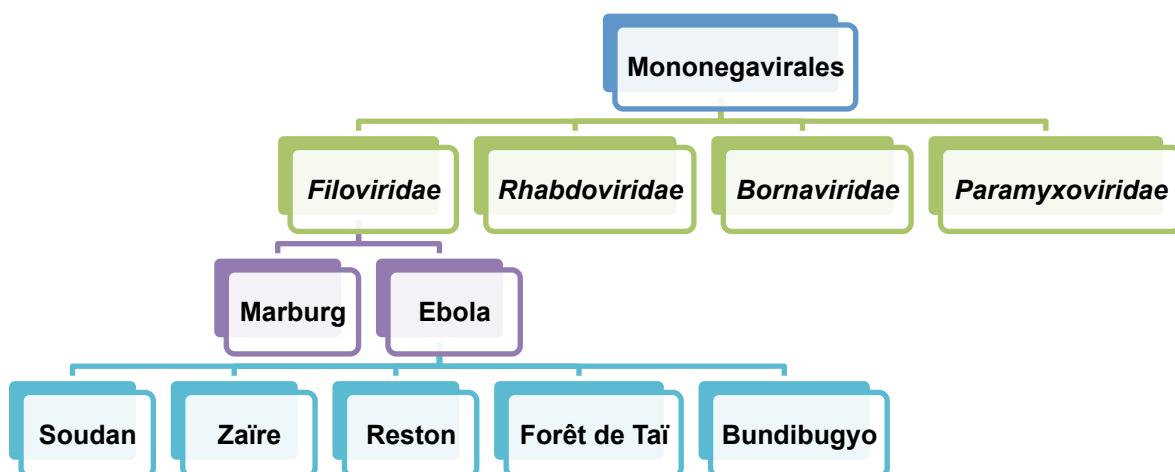


Figure 6 : Taxonomie du virus Ebola

2.2 Une identité structurale unique

2.2.1 Caractéristiques structurales

Le virus Ebola présente une morphologie filamenteuse unique et particulière dans le monde de la virologie. Il peut adopter des conformations multiples et diverses telles que des formes en « 6 », en « U », dites en « branches », circulaires ou encore en « épingle à cheveux » (Figure 7). Les particules virales sont ainsi caractérisées de particules pléiomorphes. [18] [22]

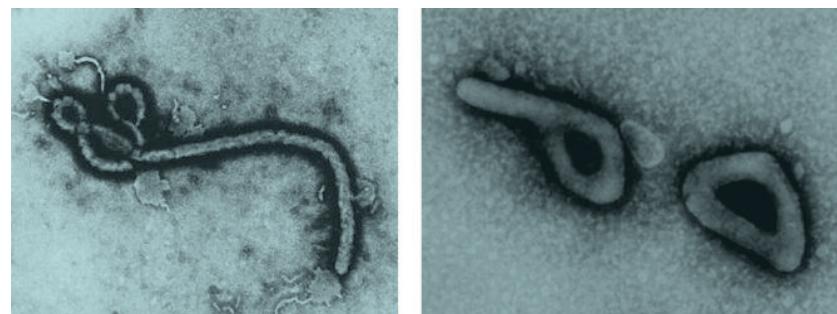


Figure 7 : Le virus Ebola en microscopie électronique : formes en « branches », en « 6 » et circulaires représentées [18]

La taille des filaments est très variable. Elle peut varier de plusieurs nanomètres à plus d'une dizaine de micromètres. La taille maximale du virus peut atteindre 14000 nanomètres. [22] La forme infectieuse, quant à elle, mesure 970 nanomètres. [23] Les particules virales filamenteuses mesurent en moyenne entre 10 et 15 micromètres de longueur et possèdent un diamètre uniforme de 80 nanomètres. [18] La nucléocapside du virus Ebola est tubulaire, aussi appelée hélicoïdale. Elle forme un tube enroulé en peloton (Figure 8). [3] [24]

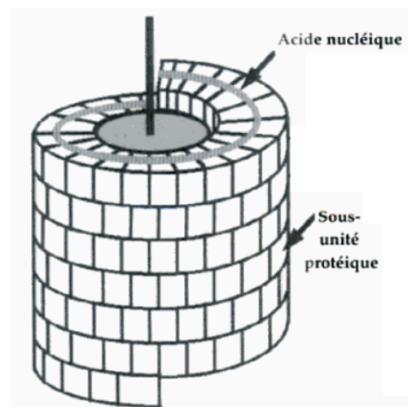


Figure 8 : Nucléocapside hélicoïdale [24]

Les filovirus sont des virus enveloppés. La désignation « enveloppe » provient du grec « péplos » signifiant manteau. Lorsque l'enveloppe est présente, elle dérive du phénomène de bourgeonnement de la cellule hôte. En effet, elle peut soit provenir de la membrane cytoplasmique, soit de la membrane nucléaire, soit des membranes intra-cytoplasmique (appareil de Golgi, réticulum endoplasmique, vacuoles intracellulaires). Elle est composée d'une bicouche lipidique mais aussi de glycoprotéines d'origine virale sur sa face externe sous forme de spicules. [3] Ces dernières sont responsables de l'aspect granuleux observé en microscopie électronique (Figure 7). [18] Elles servent à l'attachement du virus sur sa cellule hôte et sont de puissants antigènes. Cette enveloppe est extrêmement fragile, ce qui confère aux virus enveloppés la particularité de n'être que très peu résistants dans le milieu extérieur. Ceci explique la nécessité de contacts très rapprochés pour qu'une contamination s'effectue et des précautions particulières sont à prendre lors des transports d'échantillons biologiques. [3]

2.2.2 Le génome

Le virus Ebola est constitué d'un génome d'ARN monocaténaire, linéaire, non segmenté, de polarité négative. [25] Les génomes à ARN ont une fréquence de mutation élevée lors de leur réplication. Ceci est la résultante de leur taille limitée allant jusqu'à 30 kilobases maximum, de la segmentation de certains génomes et de leur structure relativement fragile en brin unique. [3]

Ce génome a une taille de 19 kilobases et est transcrit en sept Acide RiboNucléique messager (ARNm) codant sept gènes viraux respectivement de l'extrémité 3' à la 5' : Nucléoprotéine (NP), Protéine Virale (VP) 35, VP 40, Glycoprotéine (GP), VP 30, VP 24, et ARN polymérase dépendante L (Figure 9). [25]

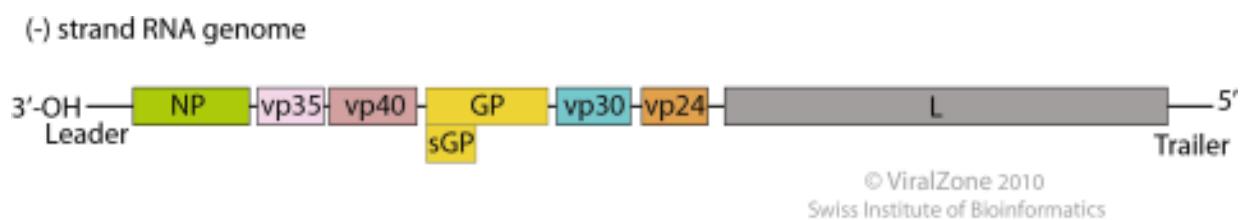


Figure 9 : Génome du virus Ebola [26]

Le rôle des différentes protéines est décrit ci-dessous.

Nucléoprotéine

La protéine NP présente un intérêt à la fois fonctionnel, puisqu'elle est indispensable à l'encapsidation des virions à ARN lors des étapes de transcription et de réPLICATION, et structural de par son utilité à former le nucléocapside en association étroite avec les protéines VP 35, VP 30 et l'ARN polymérase dépendante L. [27] Le caractère phosphorylé de la NP lui permet de se lier à l'ARN pour créer le complexe RiboNucléoProtéique (RNP). [28] En effet, en s'associant à l'ARN viral, la NP permet l'interaction entre toutes les protéines constituant la nucléocapside, l'ARN polymérase dépendante L et la matrice ARN. [27] Ce complexe est indispensable dans la transcription et la réPLICATION des virions. Les VP 40 et 24 y sont également liées. [18] [29] La NP est la protéine majoritaire et un maillon essentiel de ce complexe. [28]

Protéine Virale 35

La protéine VP 35 a un rôle de soutien envers la NP. Elle permettrait de fixer l'ARN génomique à la nucléocapside. [28] [30] Des expériences ont révélé une interaction entre VP 35, l'ARN polymérase dépendante L et NP. Elles formeraient à elles trois un complexe trimère dans lequel VP 35 servirait de pont entre l'ARN polymérase dépendante L et NP. Cette interaction entre VP 35 et la polymérase L a conduit les scientifiques à établir VP 35 comme étant le cofacteur de la polymérase L. En effet, cette liaison rendrait la polymérase active sur l'ARN et engendrerait les étapes de transcription et de réPLICATION du génome. [31] La VP 35 joue également un rôle en inhibant les réponses antivirales des cellules infectées. Elle inhibe la réponse interféron de type I en bloquant l'activation de l'Interferon Regulatory Factor 3 (IRF-3) en réponse à une infection virale. [31] [32]

Protéine Virale 30

La protéine VP 30 constitue une particularité virale unique au virus Ebola. En effet, très peu de virus se trouvent dépendants d'une protéine supplémentaire pour

effectuer l'étape de transcription des ARN viraux. VP 30 est essentielle comme facteur d'initiation lors des étapes précoces de la transcription. Elle est phosphorylée, possède un domaine de liaison au zinc et interagit avec la NP. La forme phosphorylée de VP 30 joue un rôle déterminant dans le bon fonctionnement de son activité. Ainsi, la phosphorylation de VP30 est essentielle pour pouvoir s'associer à NP et effectuer le passage de la transcription à la réplication du virus Ebola. [33]

ARN Polymérase dépendante L

La protéine ou polymérase L du virus Ebola présente des similitudes avec d'autres protéines chez d'autres virus à ARN notamment ceux de la famille des *Paramyxoviridae*. [34] [35] Ces homologies sont situées dans trois régions. La région A concerne le domaine d'ancrage à l'ARN, la région B, le site de reconnaissance de l'ARN et la région C, le site de liaison à l'ATP. [35] Cette protéine L est considérée comme ARN polymérase ARN-dépendante avec pour fonction la catalyse de la synthèse des ARN génomiques. [34]

Ces quatre protéines sont hautement associées au génome de l'ARN viral et constituent la nucléocapside. Elles présentent une double fonction dans le cycle de réplication du virus Ebola. En effet, elles sont les composants structuraux de la nucléocapside et ont par conséquent une action dans la morphogenèse virale en catalysant la réplication et la transcription de l'ARN génomique. [36]

Glycoprotéine

La protéine GP du virus Ebola présente un rôle critique dans le cycle de réplication viral du virus. De fait, cette seule protéine va être responsable de l'attachement, de la fusion et de l'entrée des virions dans les cellules cibles. [37] Etant la seule protéine à la surface du virus, elle va avoir un rôle de protecteur immunitaire mais également de maintien de la stabilité du virus dans l'environnement extérieur aux cellules hôtes. [38] Lors de l'attachement, la GP transmembranaire est présente à la surface du virus sous forme stable de basse énergie après avoir subi un changement de conformation simultané. Cette transformation libère ainsi de l'énergie favorable au phénomène de fusion.

La GP, qui est la seule protéine constitutive de l'enveloppe virale, est synthétisée en un précurseur trimérique GP0 formé dans le réticulum endoplasmique. GP0 sera ensuite transporté vers l'appareil de Golgi où une protéase cellulaire, de type furine, le divisera en deux sous unités fonctionnelles liées par un pont disulfure : la sous unité soluble extracellulaire GP1 et la sous unité transmembranaire GP2. GP1 sera responsable de l'engagement du récepteur lors du phénomène d'attachement tandis que GP2 aura pour fonction de catalyser la fusion entre les deux membranes, après plusieurs réarrangements conformationnels (Figure 10). [25] [38]

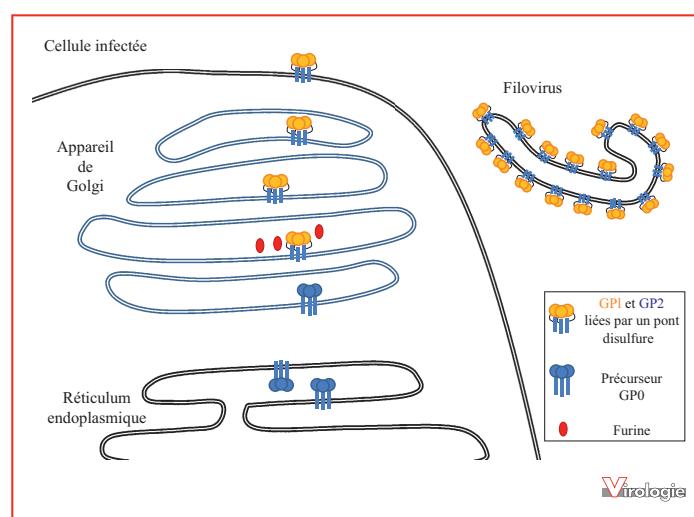


Figure 10 : Schéma de la maturation du précurseur GP0 en GP1-GP2 dans la cellule infectée [25]

Il existe aussi une glycoprotéine sécrétée par le virus Ebola. D'après des études génétiques, il y aurait une corrélation entre le niveau d'expression de cette glycoprotéine sécrétée et la cytotoxicité du virus lors de l'infection. A l'heure actuelle, elle jouerait un rôle dans la limitation de la cytotoxicité de la GP en régulant sa production et favorisant ainsi une plus forte propagation du virus Ebola. [39] Elle permettrait également au virus d'échapper au contrôle du système immunitaire. [40] En outre, elle jouerait un rôle anti-inflammatoire en protégeant l'endothélium vasculaire. [37] La glycoprotéine soluble quant à elle, est formée à partir des sous-unités GP1 et GP2. De grandes quantités de GP soluble ont été retrouvées dans le sang de patients contaminés par le virus Ebola. Ceci a conduit les scientifiques à attribuer un rôle significatif de cette protéine lors de l'infection par le virus Ebola. [37]

Protéine Virale 40

La VP 40 est la plus abondante des protéines dans les particules virales. Elle se localise au niveau interne de la bicouche de l'enveloppe virale afin de maintenir la structure intacte du virion. [41] Elle est composée de deux parties : N-terminale et C-terminale. Une étude sur des mammifères a mis en évidence que le motif PPXY, présent à l'extrémité N-terminale, est impliqué dans l'étape de bourgeonnement. Aussi, la mutation ou la suppression de ce motif abaisse le rendement de formation de nouveaux virus. Ceci démontre qu'elle appartient bien à la famille des protéines de matrice qui ont un rôle essentiel dans l'assemblage et le bourgeonnement des virus. [42]

Protéine Virale 24

La protéine VP 24 du virus Ebola est une protéine de la matrice. Peu d'études ont pu mettre en évidence sa fonction. Elle aurait un rôle secondaire et serait un constituant mineur des virions. Toutefois, des études biochimiques et fonctionnelles sur des cellules mammifères ont démontré que : « la VP 24 se localise sur la membrane plasmique en région péri-nucléaire dans les cellules infectées par le virus Ebola et qu'elle s'associerait fortement avec les membranes lipidiques ». Ces données valident sa fonction de protéine de matrice puisqu'elle possède des caractéristiques communes avec ces dernières. Elle présenterait alors un rôle dans l'assemblage du nucléocapside et le bourgeonnement des virus. [43]

2.3 Cycle de réPLICATION

Le cycle de réPLICATION du virus Ebola comporte plusieurs étapes. L'initiateur du cycle est le phénomène d'attachement, puis survient l'internalisation, la transcription, la réPLICATION et la libération de virions. Ces étapes correspondent à un processus viral unique et atypique du virus Ebola (Figure 11).

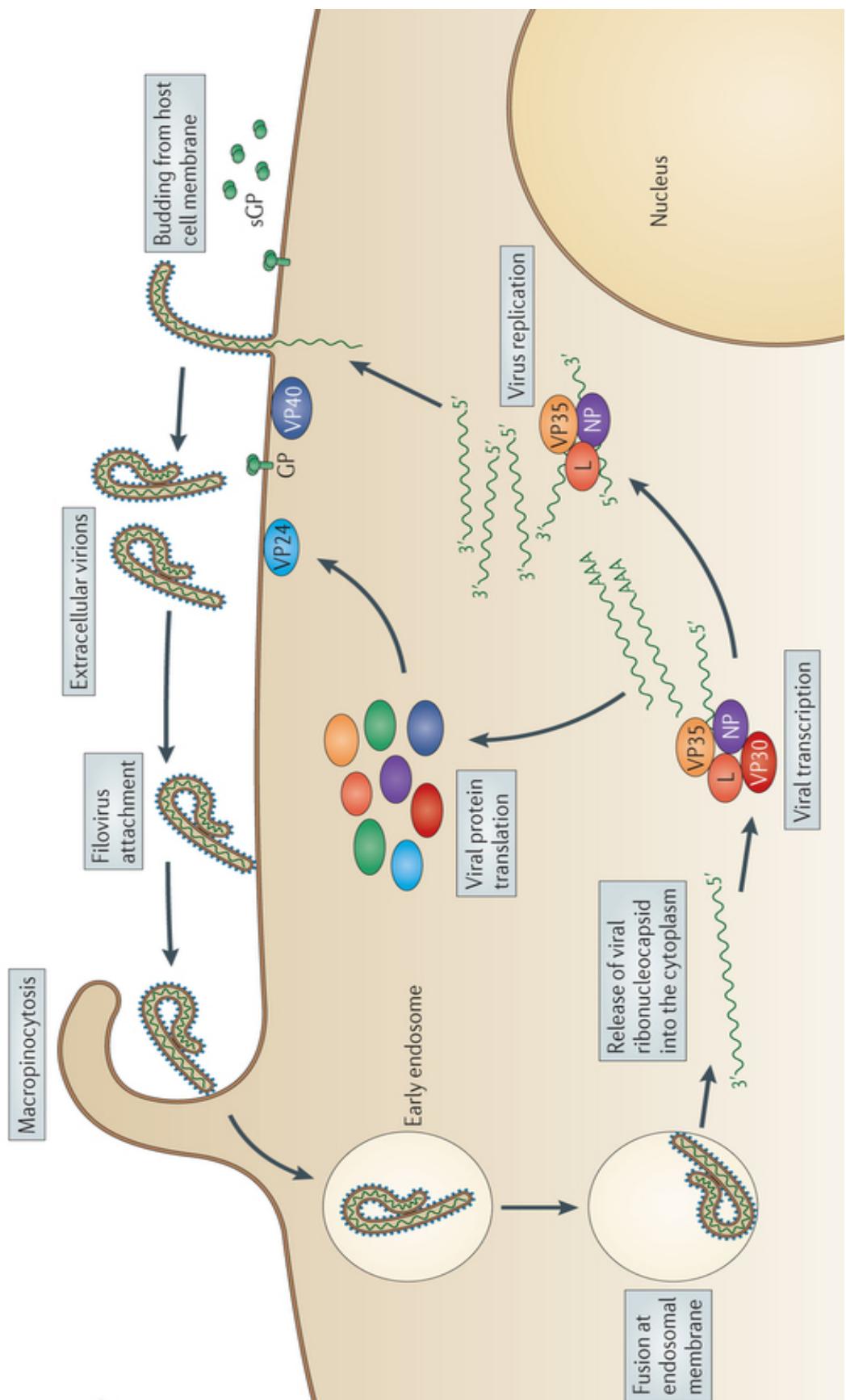


Figure 11 : Cycle de réplication du virus Ebola [44]

2.3.1 L'attachement

L'attachement consiste en une interaction très spécifique entre la surface du virus et celle de la cellule hôte (Figure 11). [3] Les facteurs d'attachement présents sur la surface cellulaire sont : Dendritic Cell Specific ICAM-3 Grabbing Non Integrin (DC-SIGN), DC-SIGNR ou L-SIGN, un homologue de DC-SIGN, les β -intégrines et la protéine T-cell Immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1). DC-SIGN est exprimée par certains types de macrophages et cellules dendritiques et DC-SIGNR est exprimée par les cellules endothéliales. Il a été montré que ces deux facteurs augmenteraient et faciliteraient l'infection du virus bien qu'ils ne soient pas indispensables et qu'ils ne peuvent pas déclencher seuls l'entrée du virus dans la cellule hôte. L'interaction avec la GP virale est donc indispensable et à plus forte raison en fonction de son degré de glycosylation. En effet, DC-SIGN et DC-SIGNR se lieront d'autant plus à celle-ci qu'il y aura de résidus mannoses sur la GP. [45] [46] Quant aux β -intégrines et à la protéine TIM-1, elles ne sont pas non plus essentielles mais augmentent significativement le degré d'infection du virus Ebola. Ce sont des protéines de surface qui lient la GP virale. Ces facteurs d'attachement seraient déclenchants pour le phénomène d'endocytose qui suit. [47] [48]

2.3.2 L'internalisation et la fusion

Après sa fixation, le virion pénètre dans le cytoplasme de la cellule hôte. [3] Le mécanisme d'entrée du virus Ebola a été longtemps discuté. Par le passé, des travaux ont montré que l'internalisation du virus dépendait du cholestérol, principal composant des *caveolae*. [49] Plus tard, une autre hypothèse fut également énoncée à savoir que l'endocytose serait médiée par des clathrines. [50] Récemment, une étude a mis en évidence que l'internalisation du virus Ebola s'effectue par le mécanisme de macropinocytose et qu'elle est GP-dépendante (Figure 11). [51] En effet, la macropinocytose est une voie de pénétration dépendante d'un stimulus (Figure 12). Celui-ci se présente généralement sous la forme de facteur de croissance qui déclenchera une activation des récepteurs à tyrosine-kinase. Ils activeront à leur tour, une cascade de signalisation mettant en jeu des re-conformations des filaments d'actine notamment. [52]

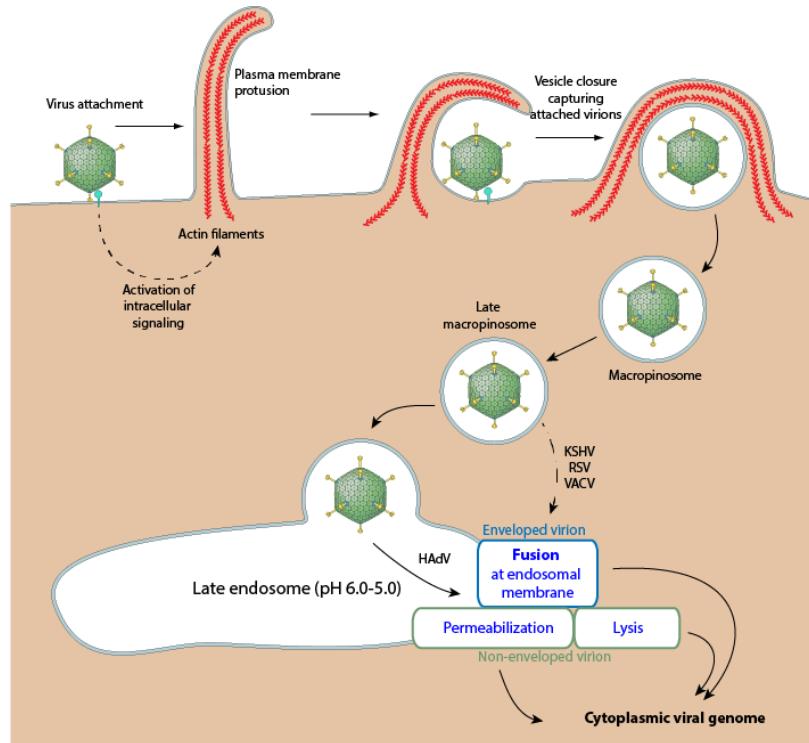


Figure 12 : La macropinocytose [53]

Le caractère GP-dépendant de cette internalisation se manifeste par l'activation de la voie de signalisation Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) connue dans la stimulation de la macropinocytose, initiée par le virus Ebola. [52] [54] Par ailleurs, le rôle des cathepsines B et L, protéases à cystéine dans l'entrée du virus et dans sa réplication est également discuté. Les résultats montrent que les cathepsines ont une action qui s'effectue en deux temps : l'amorçage et le déclenchement. La cathepsine L cliverait la première la sous-unité GP1 et la cathepsine B prendrait le relais exposant ainsi GP1 à l'environnement cellulaire (Figure 13). [55] En outre, la cathepsine B agirait lors de l'entrée du virus grâce à la protéolyse de GP1 de l'espèce Ebola Zaïre mais pas des autres espèces. [56] [57]

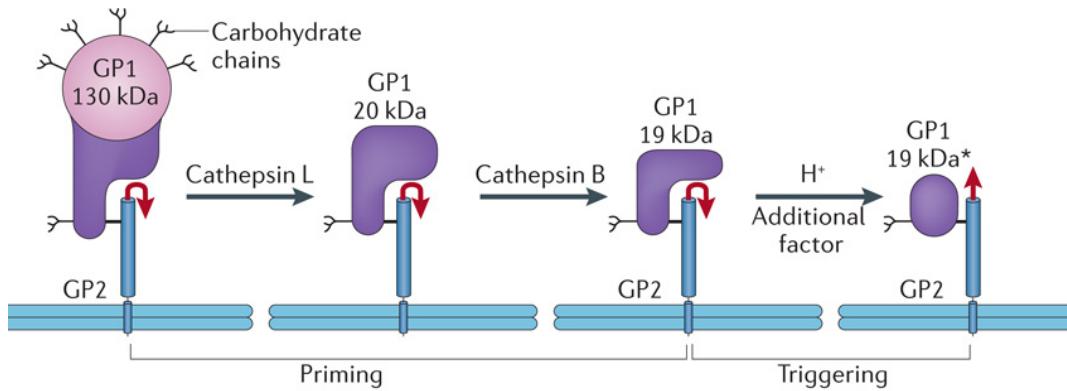


Figure 13 : Amorçage et déclenchement de la GP1 [55]

Des études ont suggéré que ce fragment de GP1 nu de 19 kilobases serait en capacité de se fixer à une protéine cellulaire, la Niemann- Pick C1 (NPC1). Elle présente une implication très importante dans l'entrée du virus Ebola dans la cellule. [58] Cette protéine réside principalement dans les endosomes tardifs (résultat de la maturation des endosomes précoce) et lysosomes (résultat de la maturation des endosomes tardifs) de bon nombre de types cellulaires. Elle effectue le transport du cholestérol des endosomes tardifs pour le redistribuer aux membranes cellulaires. [55] [59] Outre cette fonction, des scientifiques ont proposé une hypothèse à l'issue de leurs travaux moléculaires pour éclairer le rôle de NPC1 dans l'infection par le virus Ebola. Celle-ci consiste à dire que NPC1 participerait au déclenchement de l'activité de fusion via la GP1 amorcée. En effet, la GP1, une fois présentée à un endosome ou à un lysosome tardif et amorcée par les cathepsines, se lierait à la boucle C de NPC1 (Figure 14). [55] [59] [60]

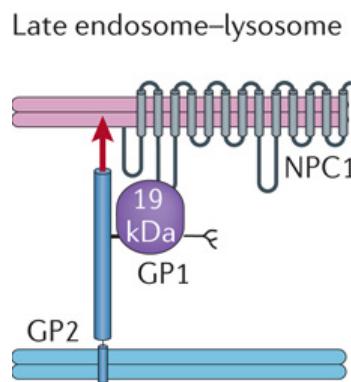


Figure 14 : Liaison GP-NPC1 [55]

Cette protéine serait d'ailleurs le facteur principal pour activer la GP1 grâce à son faible pH afin d'induire les changements conformationnels requis pour le phénomène de fusion au niveau de la membrane endosomale et par la suite induire la pénétration du génome dans le cytoplasme pour enclencher la transcription puis la réplication (Figure 11). [55] [59] [60]

La réplication et la transcription des filovirus ont lieu dans le cytoplasme de la cellule hôte infectée. L'ARN L va se lier au génome à ARN encapsidé qui va servir de matrice pour ces deux étapes. Les modes de réplication et de transcription sont similaires à ceux des virus à ARN de polarité négative non segmentés avec toutefois quelques particularités propres au virus Ebola. [36]

2.3.3 La transcription

Le génome du virus Ebola à ARN de polarité négative, va être transcrit en sept ARN messagers monocistroniques (Figure 15). Ces ARN messagers sont coiffés et polyadénylés. Une séquence d'initiation a été découverte en amont du gène NP. Ceci suggère une transcription séquentielle pour le virus Ebola. La polymérase L s'arrête à chaque séquence intergénique et ré-initie son action sur l'extrémité 3' du gène suivant. Dans cette étude, il s'est avéré que la transcription du virus Ebola, à la différence des autres virus à ARN négatifs non segmentés, nécessite fortement la présence de VP 30, protéine de la nucléocapside. Elle régulerait une étape précoce de la transcription mais son mécanisme d'action reste à l'heure actuelle méconnu. [36]

2.3.4 La réplication

Concernant le virus Ebola, l'étape de réplication débute par la synthèse d'un intermédiaire de réplication de sens positif : l'antigénome. Il est le symétrique inverse du brin d'ARN viral. Il va servir de matrice pour la production de nouveaux génomes. Ainsi le génome original et l'antigénome vont être encapsidés par les protéines constituant la nucléocapside (Figure 15). [36]

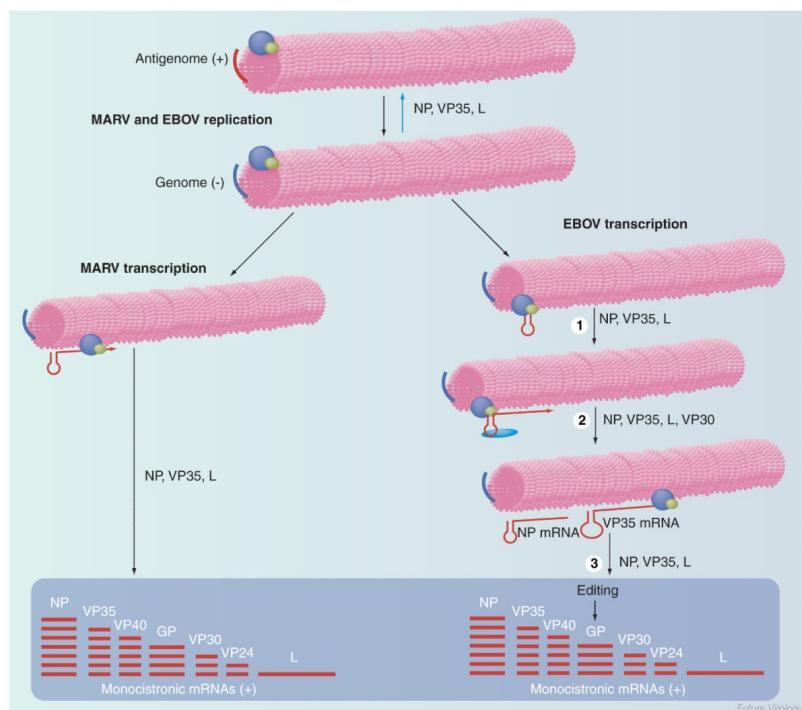


Figure 15 : Modèle de réplication et de transcription des filovirions [36]

L'étude de ce processus a montré que seules NP, VP 35 et l'ARN polymérase L sont nécessaires à la réPLICATION du virus Ebola (Figure 11). Il a également été mis en évidence que le virus Ebola, présente un promoteur. Il est situé à l'extrémité 3' du génome et est constitué de deux parties PE1, couvrant la région de tête des nucléotides 1 à 55 et PE2, comprenant les nucléotides 81 à 128. Ils sont tous deux séparés par une région d'espacement constituée du signal de début de transcription du gène NP. Cet espacement est indispensable à la réPLICATION. [36]

2.3.5 La libération des virions

Des études ont rapporté que la protéine VP 40 est le pilier de la formation de particules virales filamenteuses et qu'elle dirige leur bourgeonnement vers la surface cellulaire. Elle interagirait avec les filaments d'actine pour mettre en œuvre la libération des virions dans l'environnement extracellulaire. Les GP présentes à la surface cellulaire s'incorporent aux particules virales formées et contribuent à l'efficacité du bourgeonnement. Une translation des protéines virales s'effectue également vers la surface cellulaire (Figure 11). [61]

2.4 Variabilité du virus Ebola

A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve scientifique sur le fait que le virus Ebola pourrait muter et se propager plus facilement d'une personne à une autre par le biais de la voie aéroportée. Ces nombreuses spéculations retrouvées sur la Toile sont infondées. [62] Comme le précise le Centers for Disease Control and Prevention (CDC), le virus Ebola est un virus ancien stable n'ayant jusqu'alors présenté que peu de taux de mutations. Le virus Ebola analysé en 2014 présente 97% de similitude avec celui découvert en 1976. Les mutations constituent toutefois un phénomène classique et normal dans la vie d'un virus. Elles sont le plus souvent silencieuses et n'impactent que très rarement le mode de propagation. [63]

Toutefois, comme le précise Eric Leroy, directeur de recherche à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), on peut s'attendre à ce que le virus Ebola évolue vite selon les hypothèses basées sur son ample développement au cours de l'année 2014. En effet, plus la réPLICATION virale est effectuée, plus il y a de particules

virales et plus les probabilités de mutation sont fortes. L'évolution du virus ne s'effectue que lorsqu'il est transmis à l'homme, c'est là que l'effet multiplicateur est le plus important. La suite de l'évolution du virus ne peut pas être prédite mais les recherches effectuées au sein du laboratoire d'Eric Leroy tendent à penser que les modifications les plus probables du virus Ebola pourraient être un allongement du temps de la maladie avec diminution des symptômes ou un allongement de la période d'incubation par exemple. Tout ceci reste à l'état de suppositions dans l'attente de résultats scientifiques prouvés. [64]

2.5 Caractéristiques physico-chimiques

2.5.1 Sensibilité aux agents chimiques

Le virus Ebola est sensible à de nombreux agents chimiques désinfectants. Il est notamment sensible à l'acide acétique 3%, au glutaraldéhyde, aux produits à base d'alcool, à l'hypochlorite de sodium 5,25%, à l'hypochlorite de calcium, à l'éther, à l'acide peracétique, à la β -propiolactone, aux solvants, aux détergents, aux produits halogénés, à base d'aldéhyde et d'ammonium... Il peut également être éliminé par des désinfectants réservés à l'usage hospitalier. Les listes de produits sont fixées par pays, en fonction des disponibilités et des réglementations en vigueur concernant les agents chimiques autorisés. [65] [66] [67]

2.5.2 Sensibilité aux agents physiques

Le virus Ebola est thermolabile. Il est inactivé par chauffage à 60°C pendant une durée de 30 à 60 minutes (s'il est chauffé à une température supérieure allant de 72 à 80°C, il deviendra inerte plus rapidement : en 30 minutes environ). Il peut également être détruit en le portant à ébullition pendant 5 minutes. D'autres sources de chaleur moins communes peuvent également le désagréger : les rayonnement UltraViolet (UV) et les irradiations gamma (1,2 à 1,27 $\times 10^6$ radiations) en association au glutaraldéhyde. Il peut aussi être inactivé par des faisceaux électroniques, par les rayons du soleil et par autoclavage à 121°C pendant au moins 30 minutes. Enfin, l'incinération est une solution radicale lors de contamination de nombreux objets plus

ou moins volumineux. Il faut noter que les résidus de cendres récoltés à l'issue de l'incinération ne sont pas pathogènes. [65] [66] [67]

2.5.3 Survie à l'extérieur de l'hôte

Il a été mis en évidence que les filovirus sont capables de conserver leur pouvoir pathogène à température ambiante. [24] Aussi, une étude sur les conditions de survie des filovirus a été menée par des chercheurs anglais afin de mieux appréhender la prévention et définir des méthodes de gestion des risques, de décontamination et de contrôle de la maladie. Différentes situations expérimentales ont été testées. [68]

La première situation explore la survie d'échantillons du virus Ebola Zaïre en milieu liquide sur une période de 46 jours. Les résultats ont montré qu'à 4°C la viabilité du virus Ebola a diminué de 2-3 logarithmes tandis qu'à température ambiante la viabilité a diminué subitement au 26^{ème} jour de 4 logarithmes (Figure 16). Il a été conclut que le virus Ebola a une meilleure viabilité à 4°C en milieu liquide. [68]

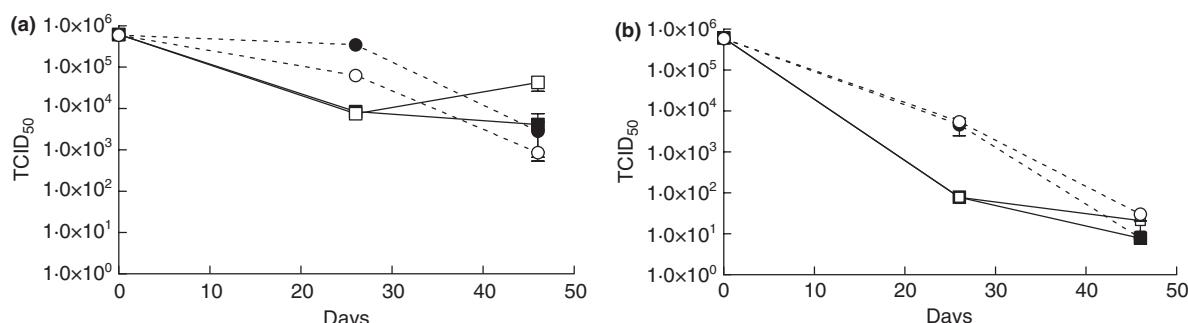


Figure 16 : Survie d'échantillons du virus Ebola Zaïre (n) à 4°C (a) et à température ambiante (b) en milieu liquide [68]

La seconde situation consiste à analyser le temps de survie du virus Ebola séché sur des substrats solides. L'analyse est uniquement portée sur des virus récupérés d'échantillons placés à 4°C. Les résultats ont montré que le virus Ebola décroît d'un logarithme en 14 jours sur une surface en verre et de 3 logarithmes sur une surface en plastique pour la même durée (Figure 17). [68]

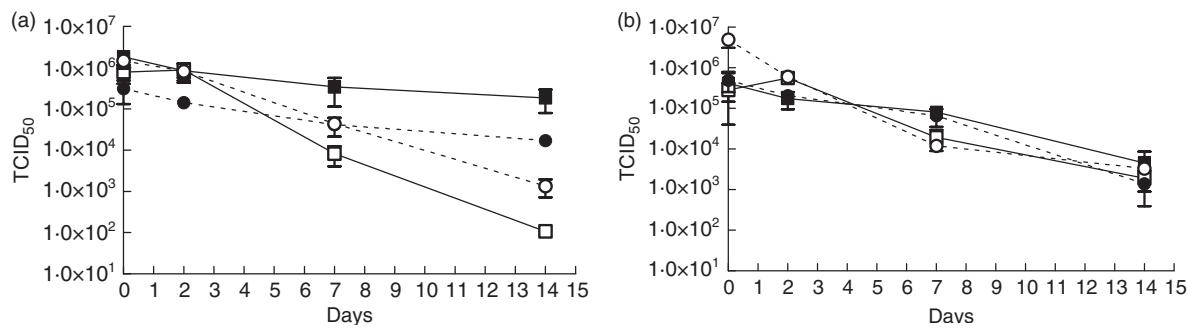


Figure 17 : Survie d'échantillons du virus Ebola Zaïre (■) séchés sur des substrats solides à 14 jours. Survie sur le verre (a) et sur le plastique (b) [68]

Ce résultat a permis de récupérer des titres élevés de virus Ebola sur les deux surfaces ne permettant pas une conclusion objective sur la survie préférentielle sur une surface ou une autre. Les chercheurs ont alors poussé leur étude sur une durée de 50 jours pour analyser si la décroissance sur du plastique par rapport au verre était réellement significative. Les résultats sont les suivants : au jour 26, une décroissance semblable sur le plastique et le verre est observée et le virus n'est récupéré que dans 3 échantillons. Au jour 50, la décroissance est tout autant semblable mais seul un échantillon du virus Ebola Zaïre est récupéré sur la surface en verre (Figure 18). Les chercheurs ont donc conclu que le virus Ebola Zaïre survit plus longtemps sur une surface en verre. [68]

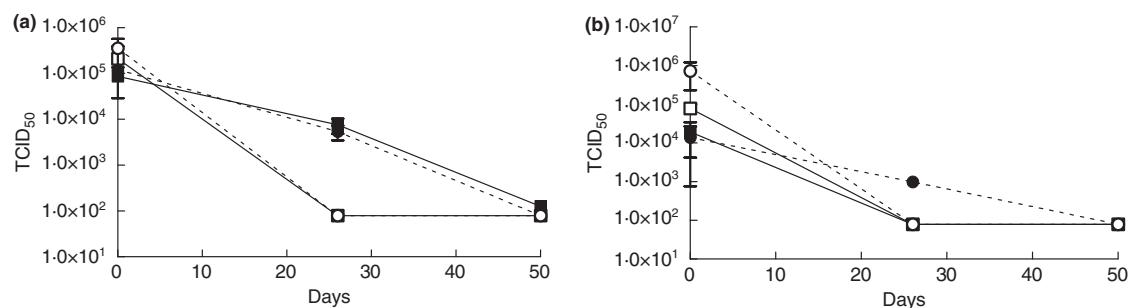


Figure 18 : Survie d'échantillons du virus Ebola Zaïre (■) séchés sur des substrats solides à 50 jours. Survie sur le verre (a) et sur le plastique (b) [68]

La troisième situation examine le temps nécessaire à la désactivation du virus Ebola au sein d'aérosols. Les temps de demi-vie pour les virus Ebola Zaïre et Reston sont respectivement de 15 et 24 minutes. Les temps de survie des virus Ebola Zaïre et Reston sont respectivement de 104 et 162 minutes au sein d'aérosols. [68]

Enfin, concernant l'étude d'échantillons de virus laissés sur des surfaces métalliques, de brefs temps de survie ont été observés. Ce type de virus peut également survivre dans le noir durant quelques heures. [68]

2.6 Mesures de sécurité

Le haut potentiel pathogène de classe 4 (cf. partie I.1.2) du virus Ebola a constraint les chercheurs à étudier cet agent biologique dans des laboratoires spécifiques et sécurisés.

En effet, en France, les recherches sont dirigées vers le Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI). C'est le seul centre de recherche en France accrédité pour effectuer l'étude sur ce type de virus à fièvre hémorragique. Ce laboratoire porte l'appellation « de haut confinement » et est dédié à l'étude des agents pathogènes de classe 4. Il présente le niveau de sécurité biologique le plus élevé ; nous reviendrons sur les détails plus loin dans ce travail. Il est muni d'un confinement tel, qu'il est possible d'y réaliser le plus grand nombre d'expérimentation d'Europe. [69]

Il convient que le nombre de ce type de laboratoire de biosécurité de niveau 4 de par ses installations et son coût demeure limité dans le monde. Afin d'analyser la biologie de ce virus, les chercheurs ont donc dû mettre en place des alternatives afin de minimiser le danger certain qu'il représente. Ils se sont donc orientés vers l'étude de ce virus dans des laboratoires de biosécurité de niveau 2 en s'appuyant sur la surexpression recombinante de protéines ou sur des systèmes de modélisation de son cycle de vie. Ces deux méthodes permettent d'étudier la biologie du virus en l'absence de virus Ebola infectieux. L'expression recombinante des protéines est basée à partir de vecteurs viraux ou de plasmides d'expression. Une autre méthode a également été utilisée afin d'étudier le cycle de réplication, il s'agit de l'utilisation de virus recombinés ou pseudotypés tels que le rétrovirus ou le virus de la stomatite vésiculaire. [70]

3. Physiopathologie

3.1 Pathogenèse

Précédemment, nous avons évoqué le caractère extrêmement virulent du virus Ebola et la nécessité de le manipuler dans des structures adaptées avec des mesures de biosécurité maximales. Ces spécificités propres au virus Ebola ont, dès lors, été un frein à l'étude de sa physiopathologie et son expérimentation sur l'humain inenvisageable. Ainsi, pour tenter d'étudier son mode et son degré de pathogénicité, les chercheurs ont transféré leurs expérimentations sur des sujets tels que des primates non humains, des cobayes ou encore des animaux de laboratoire tels que des souris. Ces modèles sont aussi sensibles que l'homme à l'infection et reproduisent une pathologie semblable. [71]

3.1.1 Entrée dans la cellule et dommages tissulaires

Le corps humain comporte des moyens de défense extrêmement bien établis. La peau constitue le premier rempart contre les infections virales opportunistes de par sa structure et la couche en surface de kératinocytes morts. Si cette barrière est rompue par une lésion, le passage du virus est possible. Les muqueuses, quant à elles, sont constituées de cellules vivantes formant une couche moins protectrice contre les virus. De fait, c'est une porte d'entrée très convoitée par ces derniers. [3]

Il a été mis en évidence, que ce sont les macrophages et les cellules dendritiques qui se trouvent exposés en première ligne puisqu'ils sont nombreux dans les cellules cutanées et les muqueuses lors d'une infection par le virus Ebola (Figure 19). [72] L'infection et la réPLICATION virale sont facilitées dans ces deux types cellulaires puisqu'ils sont ubiquitaires. Puis, grâce à leur mobilité, ces cellules infectées vont se propager par le biais des circulations sanguine et lymphatique. La diffusion va se localiser, dans un premier temps, au niveau régional dans les ganglions lymphatiques puis se propager au niveau systémique vers les cellules dendritiques et macrophages fixes et mobiles du foie, de la rate, du thymus et de divers autres tissus lymphoïdes. Enfin, l'infection se généralise et le virus amplifie

son champ de dissémination et atteint les hépatocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules cortico-surrénales et à terme provoque leur nécrose (Figure 19). La lignée lymphocytaire est épargnée lors des stades précoces d'infection mais subit, lors des stades terminaux de la maladie un phénomène massif d'apoptose. Cette description montre qu'il s'agit d'une atteinte multifocale des organes. Cette particularité de dissémination du virus Ebola est d'ailleurs reprise dans de nombreux articles faisant état de la « liquéfaction de ses victimes ». [73] [74]

3.1.2 Mécanisme pathogène direct

Les mécanismes pathogènes peuvent être séparés en deux types. Le premier concerne les dommages provoqués directement par le virus sur les cellules cibles. Ainsi, pour parvenir à la nécrose du plus grand nombre de tissus, le filovirus se lie aux lectines largement présentes au niveau de la surface cellulaire ou met à profit la glycoprotéine GP présente à la fois sous forme membranaire et soluble. [73] [74] Une étude a montré que la GP soluble, détectée à des concentrations élevées dans le sang des personnes infectées, se lierait aux polynucléaires neutrophiles par le récepteur CD16b/Fc gamma receptor III, qui est impliqué dans la signalisation intracellulaire pour activer, en cascade par interaction, un autre type de récepteur du complément 3. Ainsi, cette liaison précoce de la GP soluble inhiberait l'interaction entre les deux récepteurs et donc leur activation. [75]

Parallèlement à l'apparition des effets cytopathopatiques cités dans le paragraphe précédent, l'infection se traduit également par l'atteinte des immunités innées et adaptatives.

3.1.3 Interactions avec le système immunitaire

3.1.3.1 Immunité innée

L'immunité innée est présente naturellement chez tous les êtres humains. Elle décrit des réactions immunitaires ne nécessitant pas de contact préalable entre le sujet et l'antigène viral. Elle constitue la seconde ligne de défense de l'organisme après l'apoptose en se mettant en place très rapidement. Elle met en jeu de

nombreux acteurs tels que des cytokines, des cellules sentinelles et des cellules natural killer afin de préparer la défense de l'organisme qui va s'effectuer par la suite par le biais de l'immunité acquise. [3]

3.1.3.2 Immunité acquise

Les cellules de l'immunité acquise sont les lymphocytes B et T. Ils forment un double système cellulaire de reconnaissance spécifique des antigènes. Les lymphocytes T sont divisés en deux classes les CD4 et CD8. Les lymphocytes B aboutissent à la sécrétion d'anticorps et les lymphocytes T CD8 aboutissent à la lyse des cellules infectées. Ce type d'immunité se met en place en plusieurs jours et permet la production d'une mémoire immunitaire à longue durée de vie, spécifique de l'antigène. Ainsi, si le sujet se trouve à nouveau au contact du même antigène, l'immunité acquise sera mise en place très rapidement. [3]

3.1.3.3 Mécanisme pathogène indirect

Cette altération immunitaire est causée indirectement par le biais d'interactions entre le virus et le système de l'immunité. Elle constitue le second mécanisme pathogène viral. Plusieurs dysfonctionnements sont relevés au sein de ce second mécanisme. La dissémination de l'infection à partir du point d'entrée est facilitée par la suppression de la réponse immunitaire innée et notamment par la délétion de l'interféron de type I. Des médiateurs responsables d'un syndrome inflammatoire sont élaborés par les macrophages, ils conduisent à la libération de cytokines et chimiokines et autres médiateurs pro-inflammatoires provoquant un dysfonctionnement vasculaire et à terme à une Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD) par la surexpression du facteur tissulaire. Les macrophages infectés produisent de nombreux médiateurs inflammatoires qui entraîneront la nécrose des cellules en phase terminale de la maladie. On trouvera parmi les plus connus : le Tumoral Necrosis Factor- α (TNF- α), l'Interleukine-1 β (IL-1 β), IL-6, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) et Nitric Oxide (NO) (Figure 19). Les composés vaso-actifs tels que NO et TNF- α favoriseront une fuite vasculaire ce qui réduira le tonus vasculaire et engendrera le dysfonctionnement des cellules endothéliales. [18] [73] [74]

Aussi, au niveau de l'immunité adaptative, le virus Ebola désactive les réponses immunitaires spécifiques de l'antigène ce qui empêche les cellules dendritiques d'activer les cellules T. Il se produit également, l'apoptose « bystander » massive des lymphocytes qui contribue elle aussi à l'immunosuppression et à la nécrose de cellules (Figure 19). [18] [73] [74]

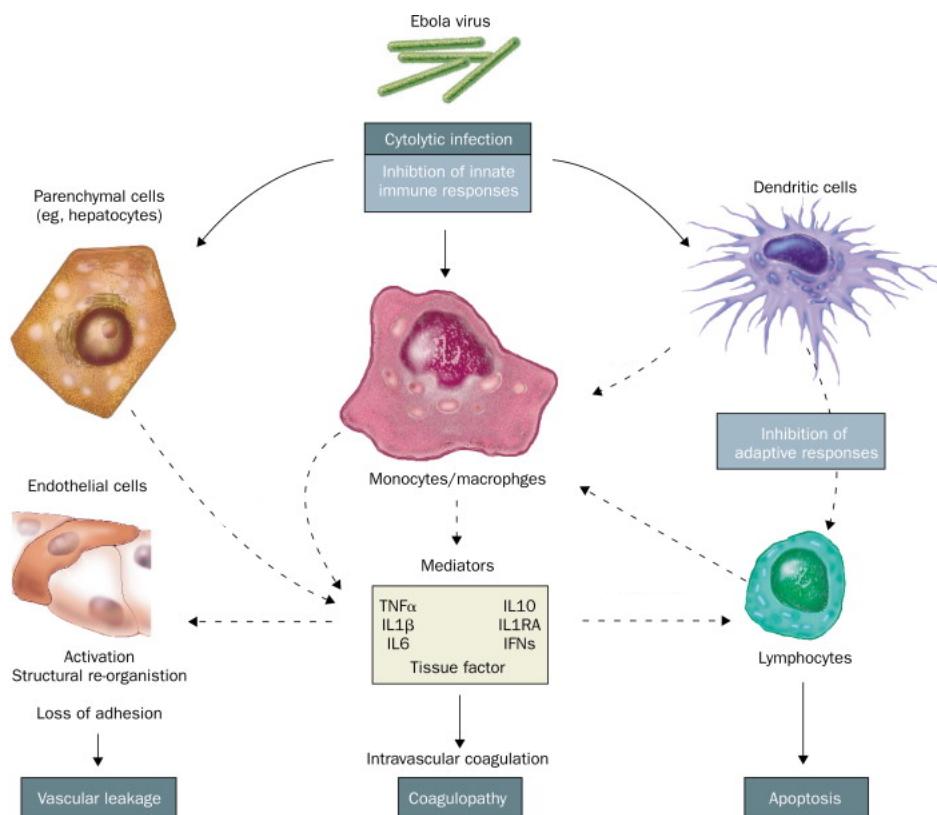


Figure 19 : Modèle de la pathogenèse du virus Ebola [73]

3.1.3.4 Réponse immunitaire

De la même façon que de nombreux virus, les filovirus peuvent supprimer des réponses innées en inhibant les défenses antivirales des cellules grâce à une interaction entre les protéines virales et les protéines de la cellule hôte. La protéine virale VP 35 est impliquée dans cette suppression. Le scientifique C. Basler, a rapporté que la VP 35 est capable de bloquer la phosphorylation et la translocation nucléaire du facteur de régulation de l'interféron 3, empêchant ainsi la transcription de gènes codant pour la synthèse d'interférons. [76] La VP 35 est également associée à la synthèse de l'ARN viral en agissant comme antagoniste de l'interféron de type I. Ceci détermine le haut degré de virulence du virus Ebola. [18] [73] [75]

3.2 Variation de la pathogénicité selon les espèces

La pathogénicité des différentes espèces du virus Ebola ne diffère pas excessivement. Elles sont toutes associées à de virulentes flambées de fièvres hémorragiques chez l'humain pour les espèces Zaïre, Soudan, Forêt de Taï et Bundibugyo. Quant à l'espèce Reston, elle est associée pour le moment uniquement à des poussées de fièvre hémorragique chez les primates non humains. [65]

3.3 Clinique

3.3.1 Généralités

Les différentes infections virales sont inégales sur le temps d'apparition des symptômes après la pénétration du virus dans l'organisme. On appelle cela temps d'incubation, c'est le temps qui sépare la contamination initiale de l'apparition des premiers symptômes cliniques. [3] La période d'incubation du virus Ebola est de 2 à 21 jours avec une moyenne de 8 à 10 jours avant l'apparition des premiers symptômes (Figure 20). [77]

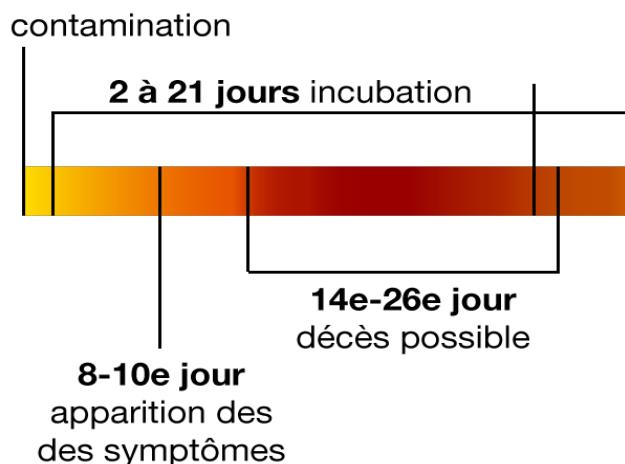


Figure 20 : Diagramme d'évolution de la maladie [11]

Dans le cas du virus Ebola, il s'agit d'une infection brutale commençant par une violente poussée de fièvre d'évolution rapide s'étendant très rapidement à tous les organes périphériques. Deux phases de symptômes surviennent consécutivement lors d'une infection par le virus Ebola. [18] [77] [78]

3.3.2 Première phase de symptômes

Lors d'une contamination, l'homme va subir une augmentation brutale et soudaine de sa température corporelle. C'est le premier signe qui apparaît et qui tire le signal d'alarme sur une éventuelle infection à virus Ebola. Le sujet va présenter des symptômes pseudo-grippaux tels que des courbatures et douleurs musculaires, des céphalées, une asthénie intense, des maux de gorge, des frissons... (Figure 21) [18] [77] [78]

3.3.3 Seconde phase de symptômes

Dans un second temps, apparaissent le plus fréquemment des signes digestifs marqués tels que des vomissements, des diarrhées profuses pouvant être plus ou moins sanguinolentes et de violentes douleurs abdominales. Des manifestations cutanées sont également observées avec des rashes érythémateux diffus voire des éruptions papulo-maculeuses pour les formes les plus sévères. A plus grande échelle, la diffusion du virus Ebola, au travers des différents systèmes de l'individu infecté, se traduit par des troubles respiratoires tels que dyspnée, toux et rhinorrhée, des symptômes neurologiques (prostration, délire, confusion), des complications hémorragiques (hématémèse, hématurie, méléna, épistaxis, conjonctivites hémorragiques, ulcération buccales) (Figure 21). Ces symptômes surviennent en général lors de la phase terminale de la maladie, mais ils ne sont pas retrouvés chez toutes les personnes infectées. [18] [77] [78]

Dans un contexte de diffusion généralisée du virus, la prise en charge médicale est une urgence. Lors des formes à issues fatales, les hémorragies s'intensifient, aggravant ainsi le fonctionnement des organes vitaux, et conduisent à terme à des défaillances multiviscérales. En effet, le foie et les reins vont être les premiers touchés, avec l'apparition de lésions hépatocellulaires et d'insuffisance rénale chez les patients. Des états de choc se produisent à répétition et ils sont associés à des œdèmes induisant la défaillance du système cardio-respiratoire. Le décès survient alors dans les 48 heures. Toutefois, de manière inexpliquée, certains patients peuvent guérir. [18] [77] [78]

LES SYMPTÔMES

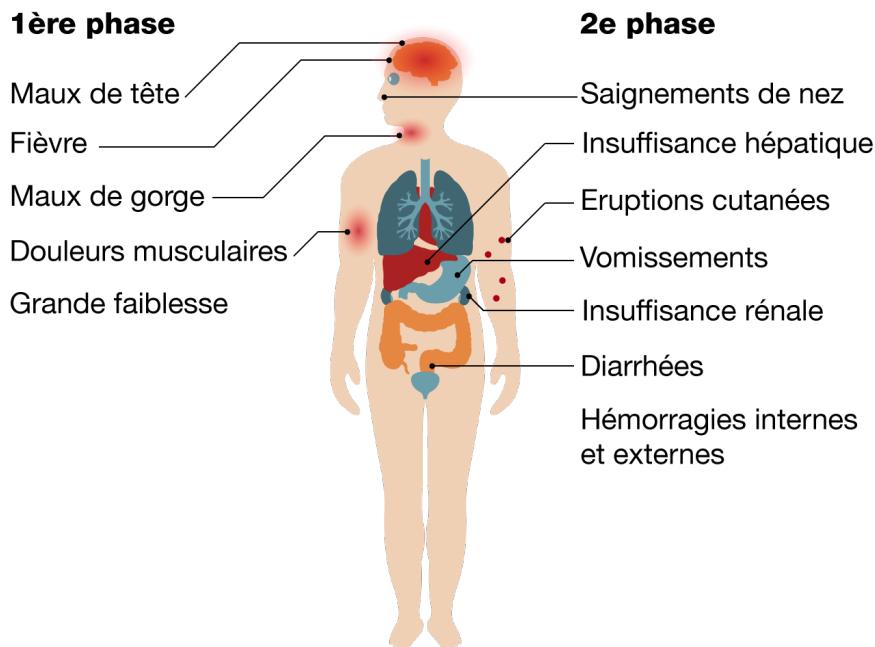


Figure 21 : Symptômes de la maladie à virus Ebola [11]

3.4 Diagnostic biologique

Le diagnostic clinique du virus Ebola est très difficile à poser et à établir de prime abord. En effet, les premiers symptômes décrits par les personnes infectées par ce virus sont aspécifiques. Ils sont fréquemment observés dans les pays d'Afrique Centrale chez les personnes infectées par des maladies courantes telles que le paludisme, la fièvre jaune, les méningites... Ainsi, des investigations sont nécessaires et passent par un interrogatoire scrupuleux des personnes infectées et un diagnostic biologique est indispensable. Ce dernier doit être réalisé précocement afin de permettre une prise en charge optimale s'il y a confirmation d'une infection à virus Ebola. [7] [65] [79]

Dès lors que le diagnostic clinique est posé, le patient est placé en isolement et un prélèvement de sang est réalisé afin de détecter ou non la présence du virus dans le sang. Ces échantillons présentent un risque biologique extrême et doivent être manipulés par du personnel formé et dans des conditions de confinement réglementées. Le diagnostic formel de l'infection à virus Ebola peut être rapidement posé à condition que le laboratoire d'analyse soit équipé de matériel performant

adéquat. Pour poser le diagnostic d'infection à virus Ebola, plusieurs techniques peuvent être utilisées. Cependant tous les pays ne sont pas égaux devant l'obtention de ce matériel de pointe, celui-ci étant très onéreux. [7] [65] [79]

Nous allons détailler ci-dessous les techniques agréées par l'OMS. [7] La corrélation entre la chronologie de l'infection et les tests diagnostiques disponibles est répertoriée (Figure 22). [79]

Chronologie de l'infection	Tests diagnostiques disponibles
Dans les quelques jours suivant le début des symptômes	<ul style="list-style-type: none">• Test immunoenzymatique ELISA• IgM ELISA• Réaction en chaîne par polymérase (PCR)• Isolement du virus
Plus tard au cours de la maladie ou après la guérison	<ul style="list-style-type: none">• Anticorps IgM et IgG
Rétrospectivement chez les patients décédés	<ul style="list-style-type: none">• Test immunohistochimique• PCR• Isolement du virus

Figure 22 : Corrélation entre chronologie de l'infection et les tests diagnostiques disponibles [79]

3.4.1 Examen direct

3.4.1.1 Détection du virus

L'examen direct d'un micro-organisme représente la première méthode de diagnostic employée dans le monde de la virologie, bactériologie et parasitologie. Pour détecter le virus Ebola, la microscopie électronique est fortement utilisée. Elle permet d'observer le virus dans des échantillons sanguins ou sur des prélèvements cellulaires ou histologiques (Figure 7). [80] L'intérêt de cette méthode est largement reconnu. Aussi, l'examen de coupes histologiques s'est révélé intéressant puisque le virus a été retrouvé dans les tissus d'un patient qui présentait des résultats sérologiques négatifs. La persistance du virus serait plus longue dans les tissus et cellules de l'organisme que dans le sang. Toutefois, cet examen est difficilement envisageable et applicable sur le terrain. [81]

Aussi, l'isolement du virus sur culture cellulaire est possible. Il consiste à faire se multiplier les virus sur des cultures cellulaires adéquates à leur croissance. Ces dernières ne sont pas divulguées et les isolements sont pratiqués au laboratoire P4 Inserm Jean Mérieux. [82]

3.4.1.2 Détection des antigènes viraux

La méthode Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) est un dosage immuno-enzymatique qui consiste à former un complexe antigène-anticorps lors d'une suspicion d'infection. Dans le cas de la détection d'antigènes du virus Ebola, des anticorps monoclonaux spécifiques comme le 3-3D qui réagit pour la NP des virus Ebola Zaïre, Soudan et Reston et les anticorps Res2-6C8 et Res2-1D8 spécifiques à la NP du virus Ebola Reston, sont déposés au fond des puits des microplaques. Ils vont se lier aux antigènes éventuellement présents dans le sérum étudié. Ceci révèlera le taux d'antigènes présent dans le sang du patient infecté. [82] [83] Ce test a été largement employé avant les années 2000 pour détecter la présence du virus Ebola de par sa grande sensibilité (93%). Toutefois, depuis l'épidémie massive, les niveaux d'antigènes Ebola diminuent à cause de la progression fulgurante de la maladie diminuant ainsi considérablement le taux de sensibilité de ce test. Il a donc été largement remplacé par la Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) permettant une détection virale plus rapide et possédant la caractéristique de test portable pouvant être mise à disposition dans les plates-formes d'urgence. [84]

3.4.1.3 Détection génomique par RT-PCR

La RT-PCR consiste à rétro-transcrire une séquence d'ARN viral en ADN complémentaire grâce à une enzyme, la transcriptase inverse. C'est une technique de pointe fortement utilisée puisqu'elle présente une haute sensibilité et spécificité (respectivement d'environ 100 et 97%) dans la détection du génome viral Ebola. Cet ADN nouvellement synthétisé est utilisé pour réaliser une Polymerase Chain Reaction (PCR) quantitative dans le sérum, plasma ou sang total du patient. Elle permet de détecter l'ARN viral 24 à 48h avant la technique de capture d'antigène du test ELISA. Elle est pour le moment la méthode la plus rapide de détection d'une

infection par le virus Ebola. Elle est réalisée dans les trois premiers jours de la maladie. Cependant ce test peut donner des résultats faussement négatifs. C'est pourquoi il sera indispensable de le reproduire ultérieurement. [82] [84] [85]

3.4.2 Examen indirect

3.4.2.1 Titrage par ELISA

Le titrage immuno-enzymatique par la méthode ELISA consiste à détecter les anticorps Immunoglobuline M (IgM) et Immunoglobuline G (IgG) dirigés contre le virus Ebola. Une étude a été menée sur un petit échantillonnage de singes infectés par le virus Ebola lors de la première semaine après l'apparition des symptômes et a montré que les IgM apparaissent dès le 6^{ème} jour et persistent jusqu'aux alentours de 3 mois après apparition de la maladie (Figure 23). [82] [84] [86]

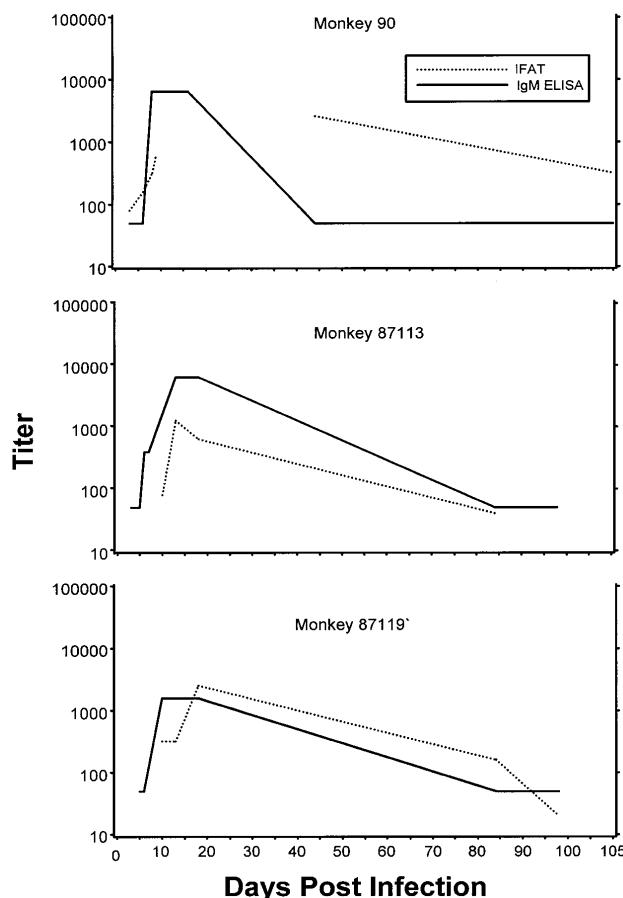


Figure 23 : Réponse d'IgM par titrage ELISA sur des primates infectés expérimentalement [86]

La réponse des IgG apparaît moins rapidement que celle des IgM et elle peut persister des années après l'infection (Figure 24). Des patients sont décédés avant qu'ils ne développent une réponse d'anticorps IgG. Le test par IgM s'avère donc être un très bon outil diagnostic lors d'épidémies et le test IgG une méthode de choix pour des études rétrospectives. [84] [86]

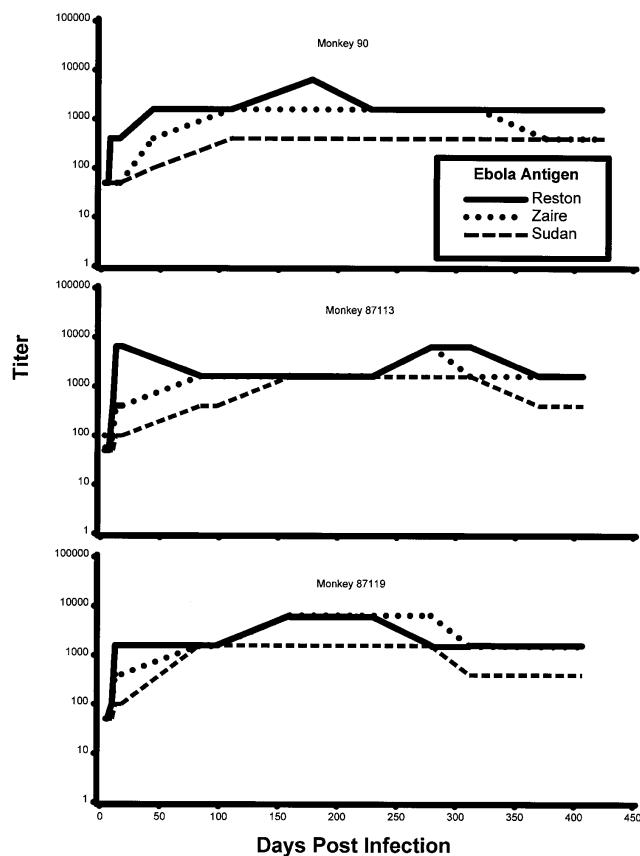


Figure 24 : Réponse d'IgG par titrage ELISA sur des primates infectés expérimentalement par les virus Ebola Reston, Zaïre et Soudan [86]

3.4.2.2 Test de séroneutralisation

Le test de séroneutralisation est également disponible. Il consiste à titrer les anticorps neutralisants dans un sérum en effectuant des dilutions successives et des adjonctions de virus. La lecture du nombre d'anticorps neutralisants se fait ensuite sur des cultures cellulaires. [82] Toutefois cette technique n'est pas décrite dans la littérature concernant le virus Ebola.

3.4.3 Test eZYSCREEN®

Le test eZYSCREEN® est un test de diagnostic rapide de la maladie à virus Ebola. Il a été développé par une équipe de la Direction des sciences du vivant du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) en collaboration avec les équipes du laboratoire P4 Inserm Jean Mérieux en réponse à l'appel de l'OMS du 18 novembre 2014. Celle-ci demandait à la communauté scientifique d'élaborer un test de dépistage de la maladie à virus Ebola idéal. Il devrait répondre aux spécifications suivantes : rapide, sensible, sûr, simple et ayant la plus grande probabilité d'accélérer l'interruption de la transmission de virus. [87] Le test eZYSCREEN® fut le premier à répondre à ces critères en tous points. Il a été conçu dans l'urgence fin 2014 début 2015 pour répondre à la crise sanitaire. Il permet de diagnostiquer la maladie à virus Ebola en 15 minutes par simple contact avec des gouttes de sang ou de sérum. La fabrication est assurée par le laboratoire Vedalab situé à Alençon (61) en France. C'est avant tout un test de terrain ne nécessitant aucune précaution particulière contrairement aux autres tests évoqués, ni même d'appareillages de pointe ou d'électricité. Il peut être réalisé par du personnel non spécialisé. Sa rapidité de détection et sa facilité de compréhension visuelle constituent un véritable atout dans la détection du virus (Annexe I). [88] Il présente une excellente spécificité ainsi qu'une sensibilité adaptée à son emploi de terrain. Il a d'ailleurs obtenu le marquage Conformité aux Exigences (CE) nécessaire à son utilisation. [89]

3.5 Perturbations biologiques associées

Parallèlement aux symptômes cliniques observés chez les patients contaminés par ce virus, on retrouve de lourdes variations des constantes biologiques entraînant des altérations des grands systèmes vitaux du corps humain. Au niveau hématologique, une leucopénie apparaît ainsi qu'une lymphopénie avec une diminution significative des polynucléaires neutrophiles. Les taux d'enzymes hépatiques augmentent, signe de cytolysé hépatique. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, une thrombocytopénie apparaît ainsi qu'un allongement du temps de Quick et une augmentation du temps de céphaline activée conduisant à la survenue de multiples hémorragies. L'allongement du temps de coagulation et l'augmentation du taux des produits de dégradation conduisent, à terme, à une

activation pathologique de la coagulation mieux connue sous le terme de CIVD. Celle-ci se manifeste par des petits caillots dans les vaisseaux sanguins. Elle est toujours le fruit d'une maladie sous-jacente et le reflet de l'arrêt du mécanisme de coagulation normal et de la présence d'hémorragies. [78]

PARTIE II.

EPIDEMIOLOGIE

1. Cycle naturel de transmission du virus Ebola

1.1 Cycle enzootique

La première étape du cycle de transmission du virus Ebola se caractérise par un cycle enzootique. Cela signifie qu'une maladie épidémique telle que la MVE touche une ou plusieurs espèces d'animaux dans une même région. La MVE est considérée comme une zoonose classique. L'hôte réservoir naturel du virus Ebola reste encore inconnu. Toutefois, sur la base des données disponibles et des études réalisées, les chauves-souris sont le réservoir animal le plus probable. En effet, hors épidémie, le virus Ebola serait hébergé de manière asymptomatique par les chauves-souris frugivores aussi appelées roussettes. Ce sont des animaux qui se nourrissent uniquement de fruits et de végétaux, elles sont phytophages. Ces mammifères vivent en groupe dans les pays tropicaux, se rassemblent le jour dans des arbres sous forme de véritables dortoirs et s'envolent la nuit au crépuscule pour se procurer leur nourriture. Le virus Ebola se répliquerait à bas bruit, c'est-à-dire très lentement, dans certains de leurs organes. A certains moments, non définis et encore à l'étude, il se produirait un transfert inter-espèce. [64] [90]

Des chercheurs de l'IRD ont identifié, pour la première fois, les chauves-souris comme réservoir naturel potentiel du virus Ebola. Pour cela, ils ont procédé à des captures d'animaux sauvages, vivants à proximité des lieux des épidémies, autour des carcasses de grands primates infectés par le virus Ebola lors des épidémies survenues entre 2001 et 2003 au Gabon et en République du Congo. Ils ont alors autopsié ces animaux, prélevé leurs organes et ont recherché les marqueurs de présence du virus. [91]

En effet, l'analyse de l'ARN viral par PCR a permis la détection d'anticorps anti-virus Ebola Zaïre chez trois espèces de chauves-souris frugivores de la famille *Pteropodidae* : *Hypsipnathus monstrosus*, *Epomops franqueti* et *Myonycteris torquata*. Ceci constitue la preuve de la présence du virus Ebola Zaïre chez les chauves-souris frugivores naturellement infectées. Elles sont, à ce titre, considérées comme les hôtes potentiels naturels des filovirus et donc du virus Ebola. Ces trois espèces de chauves-souris sont retrouvées au travers d'un large éventail

géographique puisqu'elles se localisent dans les forêts tropicales. Leur localisation coïncide avec la répartition des flambées à virus Ebola (Figure 25). [91]

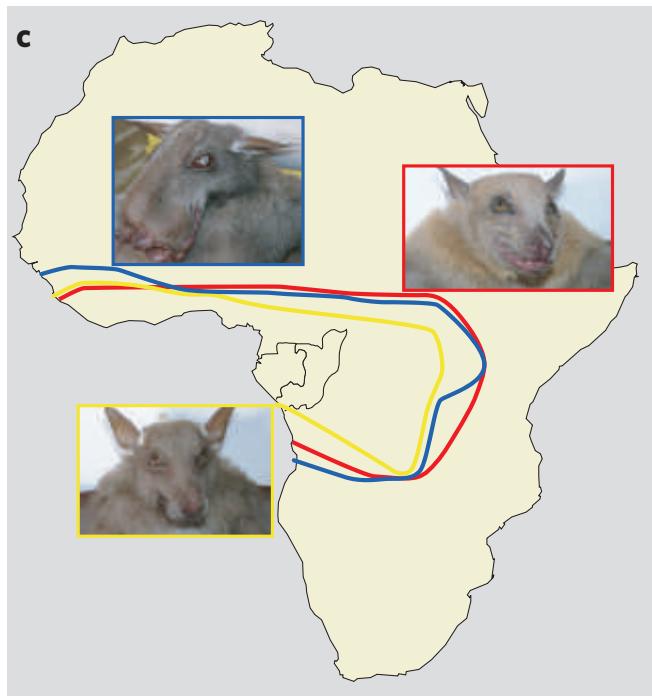


Figure 25: Répartition géographique de *Hypsignathus monstrosus* en bleu, *Epomops franqueti* en rouge et *Myonycteris torquata* en jaune [91]

1.2 Cycle épizootique

Avant que l'homme ne soit touché par la maladie, les chauves-souris contaminent un autre animal. Il est extrêmement rare qu'elles infectent l'homme directement. Cette deuxième étape dans le cycle du virus Ebola porte le nom de cycle épizootique. Ceci désigne une épidémie touchant un grand nombre d'animaux. C'est à proximité des forêts tropicales que les chauves-souris transmettent le virus à d'autres animaux englobés sous le nom de primates non-humains. Ce sont des mammifères tels que des antilopes, éléphants, porcs-épics ou des singes (chimpanzés, gorilles). Ces animaux sont des hôtes intermédiaires. Il a d'ailleurs été mis en évidence que la transmission du virus Ebola se faisait par le biais d'animaux vivants ou morts. [64] [92] Le professeur E. Leroy a dirigé une étude sérologique, la première concernant cette maladie, ayant pour but de détecter d'éventuels IgG anti-virus Ebola sur une vingtaine d'espèces entre 1985 et 2000 au Gabon, Cameroun et République du Congo. C'est la conclusion de ce travail qui a éclairé les scientifiques

sur le cycle de transmission de ce virus puisque les résultats ont montré une forte séroprévalence d'IgG anti-virus Ebola spécifiques chez des populations de chimpanzés et d'autres primates non humains. Cette étude a également permis d'affirmer que le virus Ebola circule dans les grandes forêts tropicales d'Afrique Centrale ; que le virus était présent bien avant les premières flambées relatées chez l'homme ; que les chimpanzés sont en permanence en contact avec le virus ; et qu'une infection non létale est possible chez les primates non humains. [93] D'autres études épidémiologiques ont approfondi le rôle des forêts tropicales dans la transmission inter-espèces. En effet, les forêts tropicales se caractérisent par des végétations denses poussant sous forme de strates avec un climat ambiant relativement froid. Les interactions entre espèces ou avec les végétaux qui s'y produisent constituent un véritable écosystème symbiotique dans lequel l'activité humaine constitue une vraie menace quant à l'équilibre de ce système fragile. Ainsi lorsque l'homme y pénètre, ce dernier favorise les interactions entre le réservoir que sont les chauves-souris et les hôtes intermédiaires que sont les primates non-humains (Figure 26). [94]

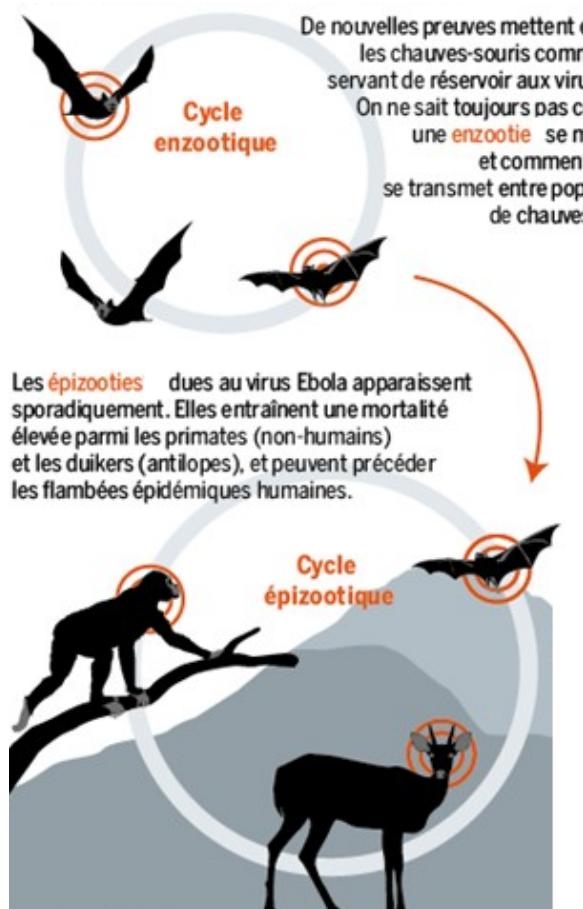


Figure 26 : Cycles enzootiques et épizootiques [95]

1.3 Cycle épidémique

Nous allons voir dans la troisième partie du cycle appelé cycle épidémique, comment l'homme constitue, par ses activités, le dernier hôte de transmission du virus par les animaux et le premier vecteur de la maladie dans la population humaine.

1.3.1 Transmission à l'homme

L'homme peut se faire contaminer de plusieurs façons. Il existe une contamination indirecte qui s'effectue par le biais de primates non humains déjà infectés par les chauves-souris. L'homme, en chassant ces animaux infectés dans les forêts tropicales et en les mangeant, est fortement susceptible de contracter le virus Ebola. Il peut également se contaminer par simple contact avec des animaux infectés morts. [96]

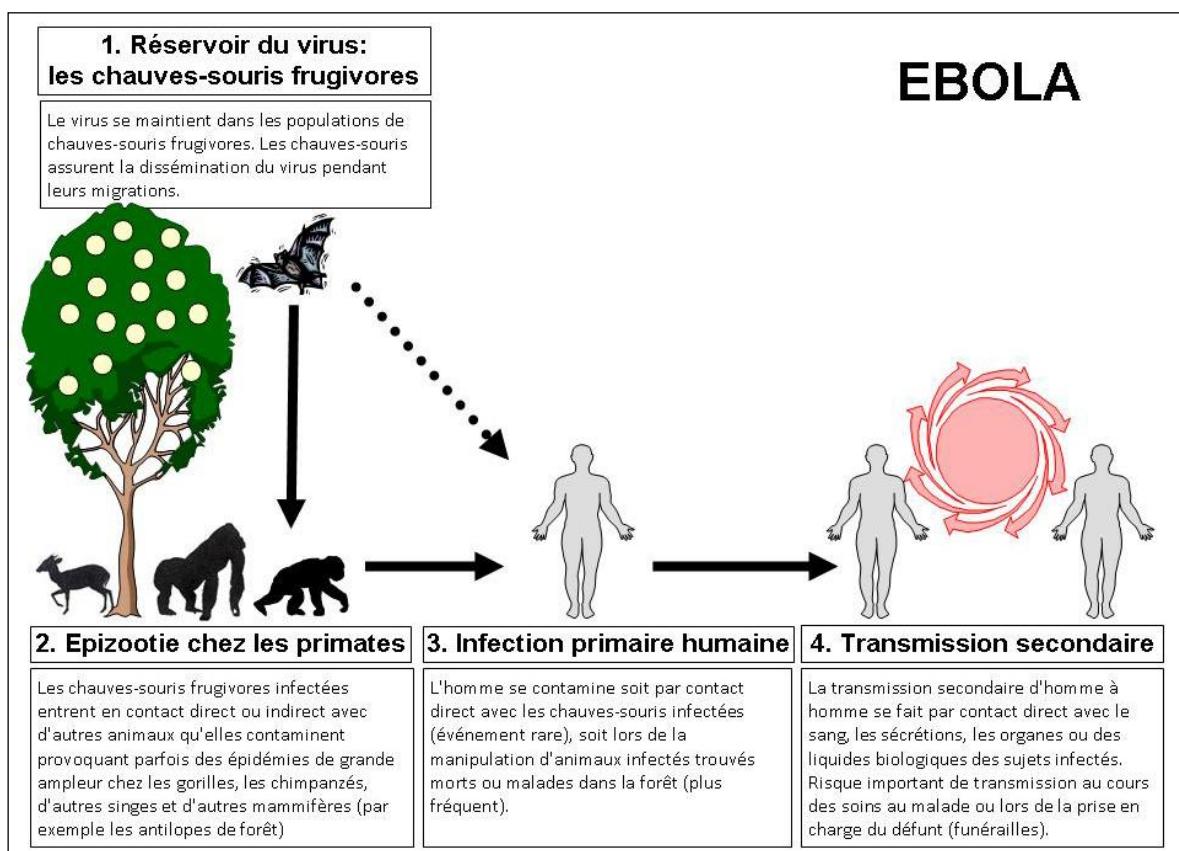


Figure 27 : Transmission du virus Ebola [92]

La contamination directe, quant à elle, reste non prouvée actuellement mais fortement suspectée (Figure 27). Elle se ferait par ingestion de chauves-souris infectées ou par contact avec les organes contaminés au moment du dépeçage des animaux. En effet, dans les régions d'Afrique touchées, *Hypsignathus monstrosus* est un plat consommé régulièrement par les populations. [65] Il n'existe aucune preuve à ce jour de transmission du virus Ebola par les moustiques ou autres insectes. [96]

1.3.2 Transmission interhumaine

Un patient atteint de MVE peut transmettre le virus à une autre personne dès l'apparition de ses premiers symptômes. [77] Une fois le virus transmis à l'homme, il peut se propager par différents biais par transmission interhumaine. La transmission peut s'effectuer par contact physique proche et direct avec le sang émis lors de lésions cutanées d'un patient contaminé ou décédé, par ses organes, par ses sécrétions corporelles telles que sa salive, ses larmes, son urine, ses vomissements, ses selles, sa sueur et éventuellement par son lait maternel et son sperme (Figure 27). Il faut savoir que les liquides corporels les plus infectieux sont le sang, les vomissements et les selles. Quant à la salive et aux larmes, elles peuvent également représenter un risque mais les études réalisées sur ces échantillons biologiques n'ont pas abouti, pour le moment, à des données concluantes. Le virus entier n'a jamais été retrouvé dans la sueur. Toutefois, même si ces derniers liquides biologiques ne sont, pour l'instant pas catégoriquement contaminants, il est fortement conseillé de prendre les mesures adéquates lors de leur manipulation. [96] [97]

Il est important de préciser que les membres du personnel soignant se situent en première ligne face aux victimes de l'épidémie. En effet, ces derniers sont en contact direct avec toutes les sources de contaminations possibles citées précédemment. L'entourage des personnes décédées est aussi une population à risque puisque, lors des rites funéraires, il est en contact direct et étroit avec le défunt. [92]

1.3.3 Transmission matérielle

Ce mode de transmission aussi connu sous le nom de transmission nosocomiale a été un problème majeur lors des acheminements des patients contaminés par le virus Ebola dans les hôpitaux. En effet, au sein des structures de soins, la propagation du virus s'est effectuée d'une part, par le biais de surfaces contaminées non nettoyées (chariots de soins, paillasses...) et d'autre part par des transferts de tenues d'hôpitaux, de linge de lit, de literie infectés utilisés par des patients en consultations externes (Figure 27). Aussi, la transmission nosocomiale s'est effectuée *via* du matériel médical souillé réutilisé tel que des seringues hypodermiques. D'autre part, le personnel soignant a joué un rôle dans la transmission du virus par une mauvaise connaissance ou la non-application des mesures de protection sanitaire en vigueur *via* l'utilisation de gants souillés ou de tenues d'équipement de protection non stériles. [98]

1.3.4 Transmission aérienne

Il faut noter que le virus Ebola ne se transmet pas par voie aérienne. Ainsi, une personne ne pourra pas se contaminer par l'eau, ni par la nourriture, ni par l'air *via* des gouttelettes contaminées comme pour les virus de la grippe ou de la rougeole par exemple. Il faudrait, pour que l'infection se produise, qu'une personne saine inhale un nuage de gouttelettes séchées en suspension, situation qui n'a pour le moment pas encore été observée. La propagation du virus Ebola par la toux et les éternuements est quasiment inexistante sauf si les particules sont projetées directement sur des coupures ou écorchures d'une personne saine. A ce jour, l'OMS ne recense aucun cas de transmission de virus Ebola de ce type. La contraction du virus s'est toujours effectuée par des contacts directs et proches avec des personnes infectées. [96] [97]

1.3.5 Transmission sexuelle

Il n'existe aucune preuve actuelle officielle d'une transmission sexuelle de la MVE. Toutefois, la voie sexuelle ne peut être totalement écartée car le virus a été isolé sur des sécrétions séminales d'hommes contaminés 82 jours après le début de leurs symptômes. L'ARN viral a été mis en évidence par RT-PCR jusqu'à 101 jours après l'apparition de symptômes. [99] Ainsi, cette détection de l'ARN viral traduit la présence persistante du virus Ebola au sein du sperme et donc sa transmission potentielle pour un temps indéterminé même après guérison. [77] Cet ARN viral tendrait à disparaître sur la durée. Il est donc conseillé de ne pas être en contact avec le sperme d'un patient durant les quelques mois qui suivent sa guérison (Figure 27). [95] Par ailleurs, l'ARN du virus Ebola a aussi été détecté dans les sécrétions vaginales d'une femme 33 jours après le début des symptômes. Par manque de données, on ne sait pas combien de temps le virus peut rester dans les sécrétions vaginales. On en conclut que la transmission sexuelle homme-femme est plus probable qu'une contamination femme-homme. [99] [100]

2. Etat des lieux avant l'année 2014

2.1 Chronologie des flambées épidémiques

La maladie à virus Ebola est apparue pour la première fois en 1976, quasiment simultanément au Soudan et au Zaïre. Respectivement, ce sont les espèces Soudan et Zaïre qui ont été attribuées à ces flambées. [101] Au cours de la même année, en Angleterre, un chercheur de l'établissement de recherche microbiologique s'est accidentellement inoculé un échantillon de sang de patients africains souffrant de fièvre hémorragique. Au cours des investigations virologiques, il s'est avéré que l'échantillon contenait le virus Ebola de l'espèce Soudan. Il a présenté tous les symptômes caractéristiques de la fièvre hémorragique à virus Ebola durant une quinzaine de jours. Il a été pris en charge très rapidement et traité par injection de sérum et d'interféron, ce qui a permis sa guérison (Figure 28 & Annexe II). [102]

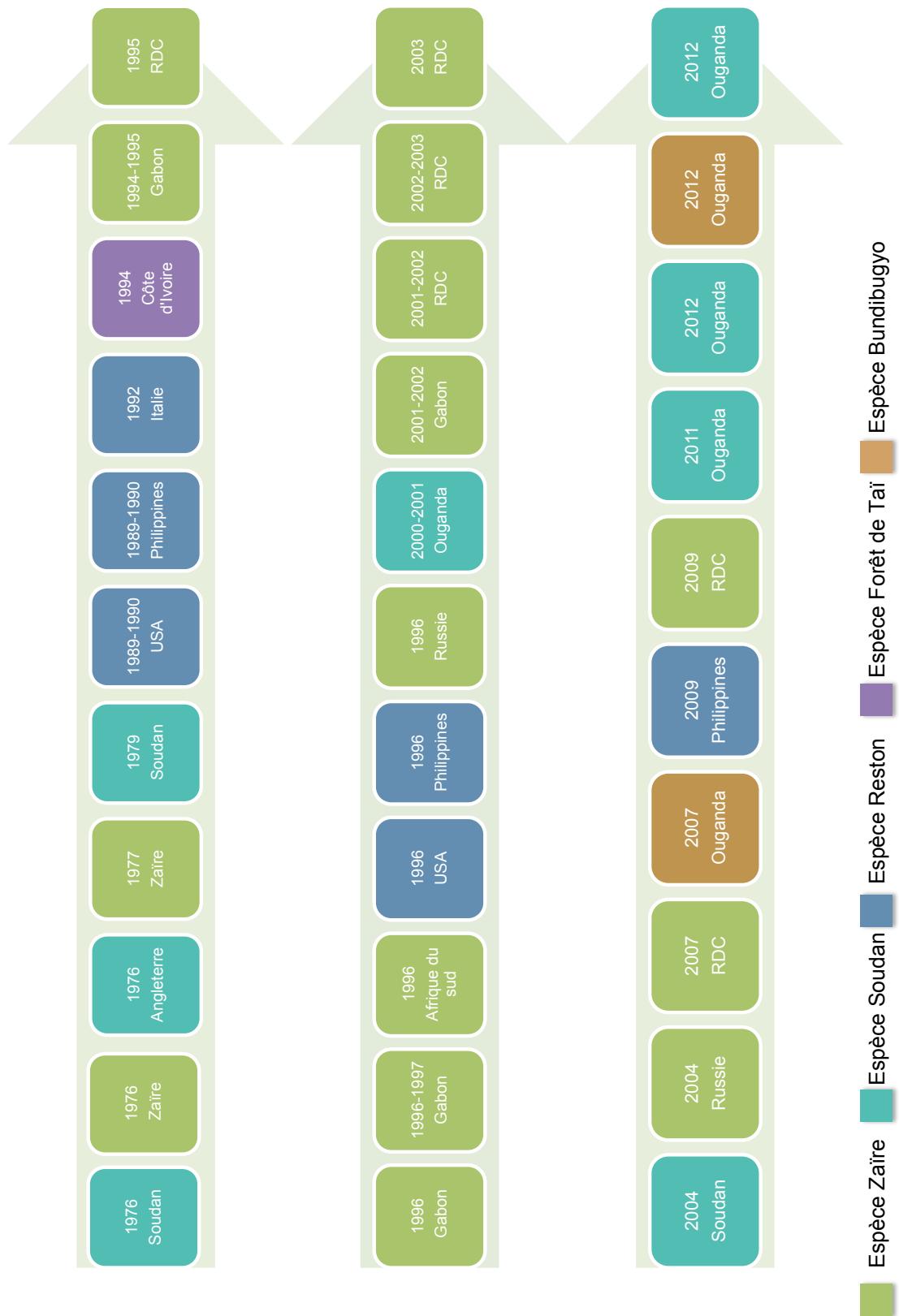


Figure 28 : Chronologie des flambées à virus Ebola entre 1976 et 2012

Au cours de l'année 1977, au mois de juin, un cas sporadique a été constaté rétrospectivement dans le village de Tandala, non loin du village de Yambuku et de la rivière située au Zaïre (Figure 29). Il s'agissait d'une fillette âgée de 9 ans n'ayant pas voyagé au cours des six derniers mois et n'ayant pas été en contact avec des personnes malades. Elle fut, à l'époque, prise en charge dans le « Tandala Mission Hospital » et décèda 28 heures après son admission. C'est ce cas, qui a permis à cette époque d'affirmer que la propagation du virus Ebola d'espèce Zaïre était endémique et probablement enzootique dans le bassin de la rivière du Zaïre (Figure 28 & Annexe II). [103]



Figure 29: Carte du Zaïre, 1977 [103]

En 1979, 34 cas de maladie à virus Ebola d'espèce Soudan sont survenus au sein de cinq familles vivant dans un district rural du sud du Soudan dans les villes de Nzara et Yambio très proches de la frontière avec le Zaïre (Figure 5). La maladie a été introduite dans ces familles par le biais des deux hôpitaux locaux puis la propagation s'est effectuée par des contacts directs et répétés entre les membres contaminés et les membres sains des mêmes familles (Figure 28 & Annexe II). [104]

Au cours des années 1989-1990, le virus Ebola d'espèce Reston a été introduit au sein d'une installation de quarantaine basée aux United States of America (USA) *via* des singes *Cynomolgus* en provenances des Philippines. Cet incident a été le premier à révéler la présence d'un filovirus chez des primates non humains sans infection prouvée. Ceci a soulevé l'hypothèse que ces singes pouvaient être un réservoir du virus Ebola. [105] La transmission du virus Ebola a été très active entre les singes importés, beaucoup d'animaux sont morts. Les

professionnels de laboratoire s'occupant des transferts de ces singes dans les bases de quarantaine ont été fortement exposés. Il en est ressorti que quatre de ces personnes ont présenté des signes sérologiques d'infection détectés par immunofluorescence et Western blot. Trois de ces personnes ont présenté une séroconversion et la quatrième a présenté quant à elle, des anticorps sériques IgG et IgM spécifiques de cette espèce de virus Ebola. Aucune de ces quatre personnes n'a présenté de symptôme fébrile lié à cette maladie. [106] La mortalité élevée des singes infectés en provenance des Philippines a été mise en évidence avec un taux s'élevant à 82,4%. [107] Une étude a été menée pour évaluer les états de santé des personnes travaillant dans un centre exportateur aux Philippines. Elle a montré que 3 des 5 employés ont développé des anticorps après une forte exposition aux singes infectés sans pour autant développer la maladie (Figure 28 & Annexe II). [108]

En 1992, en Italie le virus Ebola Reston a été introduit dans un centre de quarantaine à Sienne. Il provenait de singes du centre basé aux Philippines. Aucun humain n'a été infecté (Figure 28 & Annexe II). [101]

En 1994, deux flambées épidémiques ont été recensées. La première flambée s'est produite en Côte d'Ivoire. L'espèce Forêt de Taï fut responsable de cette contamination. En effet, des chimpanzés étaient étudiés en Côte d'Ivoire afin d'élucider les causes de leur mort. Ils présentaient des fièvres hémorragiques caractéristiques. C'est comme ceci, qu'une femme qui autopsiait un chimpanzé s'est contaminée et a développé des symptômes, à l'époque, attribués à la dengue alors qu'il s'agissait bien de ceux de la maladie à virus Ebola. Elle fut hospitalisée en Suisse où elle récupéra sans séquelle. [109] La seconde flambée de l'année 1994, s'est déroulée au Gabon. L'espèce du virus Ebola en cause était l'espèce Zaïre. Cette épidémie a été générée par deux vagues de patients, l'une en décembre 1994 et l'autre en janvier et février 1995. Lors de la vague de décembre 1994, les patients contaminés venaient de campements reculés (Mékouka, Andock et Minkébé) dans la forêt tropicale destinée à la recherche d'or (Figure 30). Ces personnes se sont rendues, *via* la rivière, à l'hôpital le plus proche pour être soignées. Parallèlement à cela, des décès ont été annoncés en même temps chez des populations de grands singes sans pour autant que les cadavres aient été retrouvés par les équipes de recherches locales. La seconde vague épidémique de l'année 1995 a concerné des

patients ne provenant pas des campements cités précédemment. Les personnes, contaminées lors de cette vague, avaient été pour certaines, en contact avec des personnes infectées hospitalisées et pour les autres, contaminées sur la route rejoignant Franceville (Figure 31), également par contact avec des personnes malades. Ce n'est qu'à l'issue de l'épidémie que les chercheurs se sont rendus compte qu'il ne s'agissait pas de la fièvre jaune, diagnostic fait initialement (Figure 28 & Annexe II). [110]

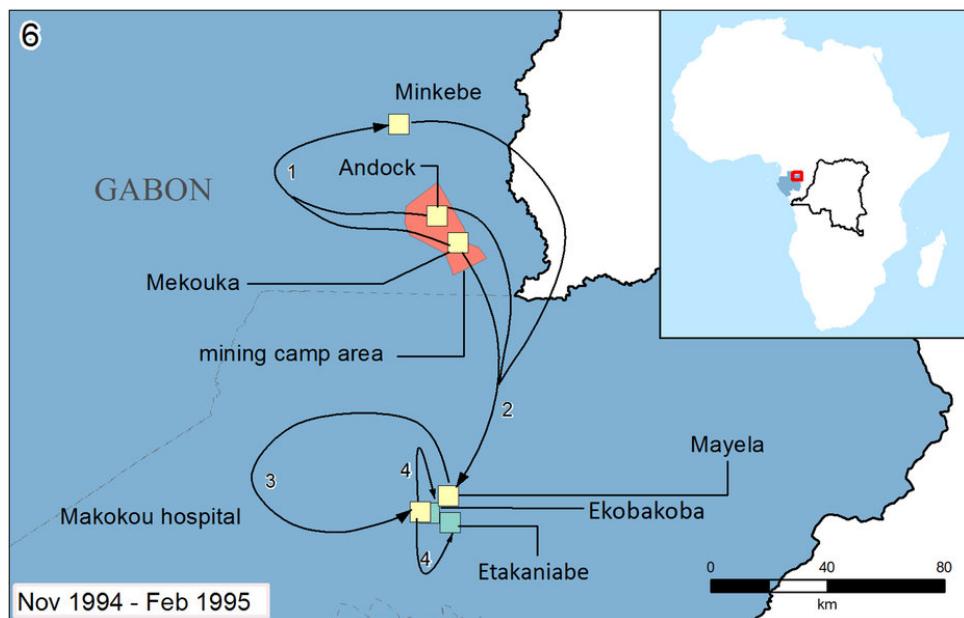


Figure 30 : Campements Mékouka, Andock et Minkébé au Gabon lors de l'épidémie de 1994 [111]

En 1995, des cas de l'espèce Ebola Zaïre ont été recensés en République Démocratique du Congo (RDC) anciennement appelé Zaïre. Cette épidémie a débuté en janvier 1995, à Kikwit lorsqu'un homme a manifesté les symptômes d'une fièvre hémorragique. Il n'a pas été en contact avec des personnes malades, il s'agissait d'une contamination par le réservoir naturel du virus Ebola puisque cet homme réalisait du charbon de bois dans sa ferme et se rendait souvent en forêt. Les contacts rapprochés entre cet homme et les membres de sa famille ont provoqué la contamination de plusieurs personnes, qui ont contaminé à leur tour d'autres personnes éloignées du malade initial. L'effet de la cascade s'est alors perpétué et a provoqué à cette date la plus grande épidémie à virus Ebola constatée. Cette épidémie a duré près de 6 mois. Près d'un quart des personnes contaminées

ont été des professionnels de santé. Lors de cette flambée, des moyens de lutte ont été mis en place, notamment l'instauration de techniques barrières lors des soins infirmiers, l'éducation sanitaire et l'identification rapide des cas (Figure 28 & Annexe II). [112]

Au début de l'année 1996, une seconde épidémie s'est manifestée au Gabon non loin de Mayibout, ville située à 40 kilomètres au sud de Mékouka et d'Andock où la première épidémie avait sévi (Figure 31). Un chimpanzé a été retrouvé mort dans la forêt et a été dépecé par des chasseurs en quête de nourriture. Les personnes contaminées ont été évacuées dans l'hôpital le plus proche malgré les recommandations gouvernementales en vigueur. D'autres cas sont survenus chez des membres de leurs familles. Près de la moitié des personnes sont décédées et les rites funéraires ont été effectués sans aucune mesure de précaution particulière. La troisième épidémie dans ce pays s'est manifestée au mois de juillet par la mort d'un chasseur près de Booué à 200 kilomètres au sud de Mékouka (Figure 31). Il a succombé à une fièvre hémorragique à virus Ebola Zaïre suite à l'ingestion de chimpanzés retrouvés morts dans la même zone. Au fil du temps, des contaminations de chasseurs similaires ont été décrites et l'épidémie s'est propagée dans la ville de Booué. [110] Au cours du mois de novembre 1996, un médecin a voyagé de Libreville au Gabon vers Johannesburg en Afrique du Sud (Figure 31). Il s'est orienté vers un hôpital puisqu'il présentait des symptômes de fièvre hémorragique. Il guérit et partit en convalescence dans un établissement voisin. Toutefois, l'infirmière qui s'était occupée de lui, est tombée malade à son tour et est décédée peu de temps après le départ de l'homme qui portait des anticorps dirigés contre le virus Ebola Zaïre. [113] Au cours du mois d'avril 1996, deux singes *Cynomolgus* infectés par le virus Ebola Reston ont été identifiés dans un centre de quarantaine basé aux USA. Des mesures de protection du personnel ont été appliquées au regard de ce qui s'était produit en 1989-1990 ; ainsi aucun humain n'a été contaminé. [114] Toujours la même année, des singes infectés ont été détectés aux Philippines. Les manipulateurs étant à leur contact n'ont pas développé la maladie à virus Ebola ce qui a permis de conclure que l'infection humaine au virus Ebola Reston demeurait rare. [115] Une contamination par le virus Ebola Zaïre avait également été notifiée en Russie (Figure 28 & Annexe II). [101]

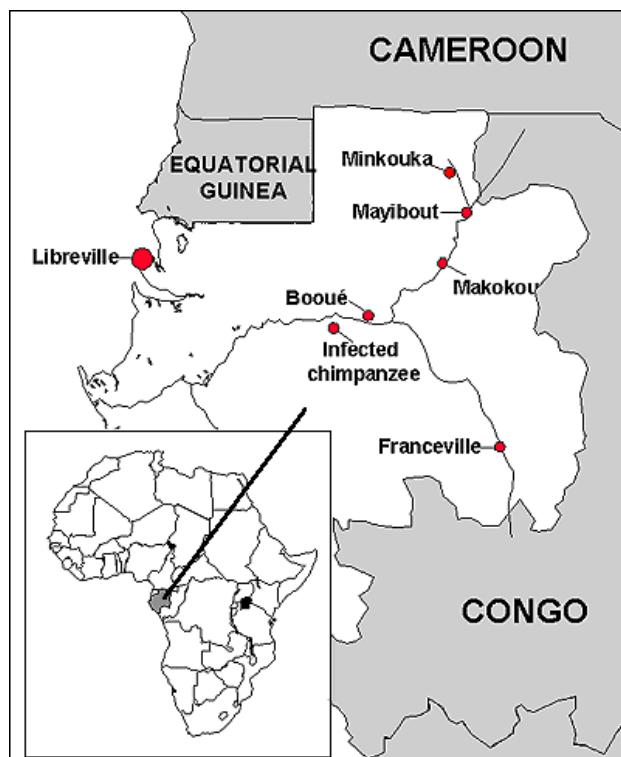


Figure 31 : Carte du Gabon, 1996 [116]

Quelques années plus tard, en octobre 2000, une nouvelle épidémie à virus Ebola de l'espèce Soudan a été signalée dans les districts de Gulu, Mbara et Masindi en Ouganda (Figure 32). Vu l'importance du nombre de personnes atteintes de fièvre hémorragique, des mesures d'intervention et de contrôle ont été mises en place par différents comités de coordination et la réponse internationale a été prise en charge par l'OMS. Cette vaste épidémie a duré jusqu'au mois de janvier 2001 et l'Ouganda a déclaré la fin de l'épidémie 42 jours après le dernier cas recensé soit fin février 2001. Il a été notifié que cette épidémie a touché une majorité de femmes. Cette épidémie fut à l'époque la plus importante en nombre de cas répertoriés. L'origine de cette épidémie reste inconnue (Figure 28 & Annexe II). [117]

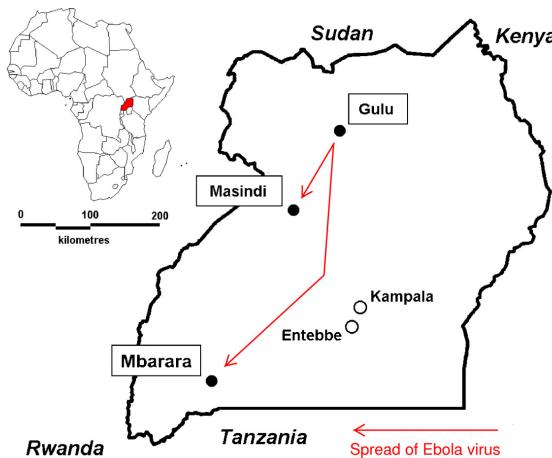


Figure 32: Districts Gulu, Mbarara et Masindi en Ouganda lors de l'épidémie de 2000

[118]

Au mois de novembre 2001, c'est le personnel d'un centre médical situé dans la province du Gabon qui donna l'alerte de plusieurs décès répétés en l'espace de trois semaines liés à des diarrhées sanglantes. Par ailleurs, des villageois avaient simultanément signalé la mort de plusieurs animaux dans une forêt proche. Il s'est avéré, après analyse, que deux gorilles étaient positifs au virus Ebola Zaïre. Des prélèvements de sang de personnes atteintes ont alors été envoyés dans des laboratoires d'analyses et les résultats indiquaient la présence du virus Ebola dans ces derniers. L'OMS déclara alors une flambée épidémique à virus Ebola au Gabon. Des moyens de lutte ont été mis en œuvre tels que la création de structures d'isolement, des procédures d'inhumation validées et la surveillance et les dépistages ont été intensifiés. C'est rétrospectivement, que le premier cas a été diagnostiqué en octobre 2001. S'en sont suivis de nombreux cas détectés jusqu'au mois de mars 2002 non seulement au Gabon mais aussi en RDC puisque les frontières sont très proches et qu'il existait une forte mobilité des populations dans cette zone. L'épidémie a pris fin le 6 mai 2002. Puis le 17 mai 2002, 11 nouveaux cas dont 10 décès ont été répertoriés dans le district de Mbomo, en RDC. L'origine de ce nouveau pic était attribuée au contact de chasseurs avec des singes morts (Figure 28 & Annexe II). [119]

En décembre 2002, toujours dans le district de Mbomo, en RDC, une nouvelle épidémie à virus Ebola Zaïre a vu le jour. La plupart des patients étaient de sexe masculin. La transmission s'était effectuée par contact direct avec des chasseurs et des animaux morts ou tués. Cette flambée s'est terminée en avril 2003 (Figure 28 & Annexe II). [120]

Plus tard, au mois de décembre 2003, une nouvelle poussée de maladie à virus Ebola Zaïre a vu le jour dans les districts de Mbomo et Mbandza (Figure 28 & Annexe II). [121]

Au mois d'avril 2004, au sud du Soudan, dans la ville de Yambio, des cas de fièvre hémorragique ont été déclarés. Les mêmes mesures de protection et de surveillance que précédemment ont été déployées. Son origine était également due à un chasseur qui avait tué des singes. Elle dura jusqu'au mois de juin 2004. Toutefois, il est bon de noter qu'une épidémie de rougeole concomitante est venue compliquer la différenciation des deux maladies rendant ainsi les mesures de lutte difficiles compte tenu des moyens modestes sur place. [122] La même année, en Russie, un cas de contamination en laboratoire a été recensé (Figure 28 & Annexe II). [101]

Quelques années après, en 2007, une flambée débute dans la province du Kasaï occidental, en RDC. Elle a duré près de deux mois et elle fut répertoriée comme une des plus grosses flambées à virus Ebola Zaïre. [123] La même année, c'est au mois de décembre, que des cas de malades à virus Ebola ont été détectés dans le district de Bundibugyo, en Ouganda (Figure 33). Cependant, ces malades avaient contracté le virus au cours des mois d'août et septembre. Il a fallu plus de 3 mois pour détecter cette nouvelle espèce du virus : l'espèce Bundibugyo. Ce retard de détection a donc permis la transmission secondaire et prolongée du virus entre les populations (Figure 28 & Annexe II). [124]

Aux Philippines, en janvier 2009, un chercheur a été en contact avec des porcs contaminés (dont on ignore l'origine de la contamination) et après analyse, a montré un taux d'IgG positif au virus Ebola Reston. Quatre autres personnes se sont retrouvées dans le même cas, il s'agissait d'agriculteurs et d'un boucher ayant tous

été en contact avec les mêmes porcs. Ceci a prouvé, une fois de plus, que le virus de l'espèce Reston pouvait se transmettre aux humains sans qu'ils ne déclarent de symptômes. Les cinq personnes n'ont eu aucune séquelle. [125] Au même moment, à Mweka et Luebo, dans la province du Kasaï occidental, en RDC, une épidémie à virus Ebola Zaïre était en cours. Elle prit fin au mois de février 2009 (Figure 28 & Annexe II). [126]

En 2011, un seul cas de virus Ebola Soudan est survenu dans le district Luwero, en Ouganda (Figure 33). Il s'agissait d'une fillette de 12 ans présentant tous les symptômes de fièvre hémorragique. Au départ, on lui diagnostiqua une CIVD. Malgré son placement en isolement, elle décéda 3 heures plus tard car la cause de sa maladie était inconnue (Figure 28 & Annexe II). [127]

Au cours du second semestre 2012, plusieurs foyers épidémiques de maladie à virus Ebola ont surgi en Ouganda. Le premier était dans le district de Kibaale en juillet et concernait l'espèce Soudan, puis au mois d'août ce fut l'espèce Bundibugyo dans le district d'Isiro et au mois de novembre, à nouveau l'espèce Soudan dans le district de Luwero (Figure 33). Aucune analyse épidémiologique n'a pu établir de lien entre ces différents foyers (Figure 28 & Annexe II). [128]

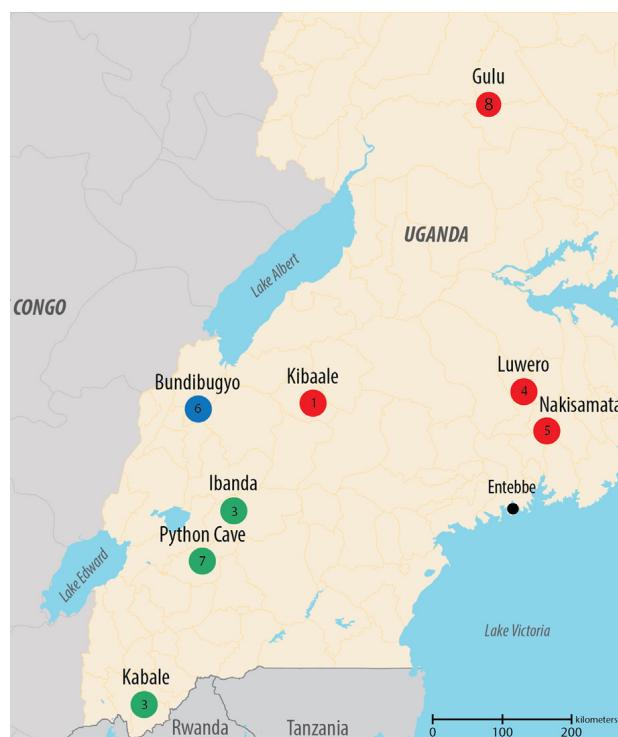


Figure 33: Carte d'Ouganda, principaux villages des épidémies de 2007 à 2012 [128]

Les différentes épidémies survenues au cours de la période 1976-2012 sont répertoriées sur une carte mondiale de l'OMS mettant en lumière l'incidence de chacune d'elle en fonction des lieux occupés par les chauves-souris frugivores (Annexe III).

2.2 Virulence des virus et analyse de propagation des épidémies

2.2.1 Mortalité

Au cours de la période 1976-2012, les différentes espèces du virus Ebola n'ont pas sévi de manière homogène sur les populations. En effet, à travers les données exposées précédemment dans la taxonomie et la chronologie des flambées épidémiques, les espèces Reston et Forêt de Taï du virus Ebola n'ont pas causé de décès dans la population humaine (Annexe II).

Par ailleurs, les flambées les plus dévastatrices et meurtrières au sein des populations humaines ont été répertoriées lors des années 1976, 1995, 2000 et 2007, en corrélation avec les flambées à virus Ebola des espèces Zaïre et Soudan (Figure 34 & Annexe II).

Aussi, il est important de noter que les épidémies dues à l'espèce Zaïre ont causé des taux de mortalité avoisinant les 80% voire 90%. Quant à l'espèce Soudan, elle provoqua des taux de mortalité d'environ 50-60% au sein des personnes contaminées. (Annexe II).

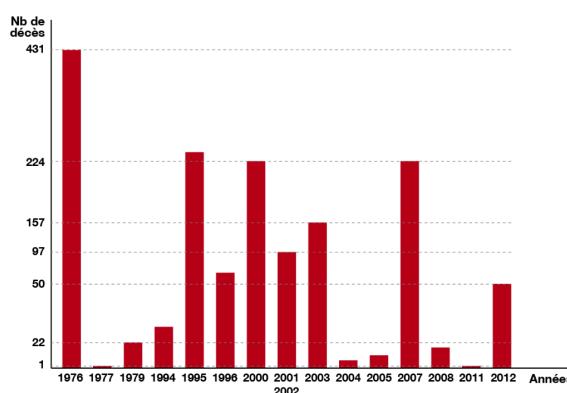


Figure 34 : Diagramme de mortalité humaine lors des différentes flambées à virus Ebola [11]

2.2.2 Facteurs de dissémination des épidémies

Devant l'ampleur et le caractère unique et sans précédent de ces épidémies, des interrogations voient le jour : Pourquoi maintenant ? Pourquoi ici ? Qu'est ce qui a pu causer cela ? Devant ces questions légitimes, certains spécialistes ont tenté d'apporter des explications.

Les premiers acteurs favorisant la propagation de la maladie ont été rapidement identifiés. En effet, dès l'épidémie de 1976, les chercheurs se sont aperçus que le virus Ebola se propageait rapidement par le biais de surfaces contaminées et définitivement par contact direct et rapproché *via* des personnes contaminées à l'instar des autres virus communément transmis par les gouttelettes propagées dans l'air. Rapidement, il a été perçu que les délocalisations de populations vers des pays non touchés par le virus Ebola pouvaient être désastreuses. [68] [77] [130]

Ensuite, la faune des pays touchés par la maladie à virus Ebola a été analysée, et la possibilité d'un réservoir du virus Ebola dans les colonies de chauves-souris frugivores a été soulevée. Aussi, les endroits, où les personnes ont été contaminées par le virus Ebola dans les différents pays d'Afrique, ont quasiment tous été reliés, de près ou de loin, à des forêts abritant ces colonies de chauves-souris au moment de la déclaration des symptômes. De plus, les migrations de ces petits mammifères entre les différents lieux d'épidémies concorderaient également avec les différentes poussées d'épidémies puisqu'ils sont capables de parcourir de grandes distances. [90] [130]

La consommation traditionnelle par les hommes, de viande de brousse provenant de différentes espèces animales de la famille des grands singes contaminés par des chauves-souris, a également été évoquée et identifiée comme principal mécanisme de transmission du virus Ebola. [65] [130]

Par ailleurs, les conditions météorologiques et hydrologiques sont souvent les premiers facteurs analysés. Dans le cas des épidémies à virus Ebola, leur exploration a été limitée par le matériel restreint disponible dans la station

météorologique située en Afrique. Cependant une étude de 2004, a montré qu'au cours de la période 1994-2002, les éclosions sont apparues simultanément lorsque les conditions climatiques des zones épidémiques étaient plus sèches que la normale, à savoir après la saison des pluies. Ces changements climatiques pourraient également avoir un impact sur la production des fruits poussant dans les forêts ce qui occasionnerait des regroupements de chauves-souris. [131]

Les pratiques funéraires africaines et notamment les différents lavages et expositions des défunt aux familles et proches constituent une véritable niche de propagation du virus. De même, l'attachement aux méthodes de médecine traditionnelle et la confiance exacerbée des populations dans les guérisseurs traditionnels locaux sont dominants dans ces différentes régions ce qui favorisa indirectement la propagation du virus entre les êtres humains. La peur des populations locales dans les systèmes de santé occidentaux, étrangers à leurs cultures, a largement été perçue. [92] [130]

2.3 Anthropologie et croyances

L'anthropologie, au sens large, désigne l'étude scientifique de l'homme ou de groupes humains concernant aussi bien leur aspect physique que leur culture. Lors des épidémies à virus Ebola, l'anthropologie médicale a été placée en première ligne. En effet, les anthropologues spécialisés dans les épidémies ont été amenés à étudier la maladie à virus Ebola mais également les notions de soins et la perception que les gens en ont au sein des groupements de populations touchées ou concernées. Cette branche de l'anthropologie vise aussi à mettre en lumière les pratiques traditionnelles des populations afin de mieux cerner les risques de transmission de la maladie qui les entoure. De façon générale, elle apporte une connaissance approfondie sur le mécanisme de transmission de la maladie. Aussi, elle identifie les comportements des populations tant sur le plan psychologique, culturel et social et précise leurs représentations sur la mort. Enfin, elle rétablit l'ordre lors de situations de crise au milieu des croyances traditionnelles, souvent faussées, des populations locales. [132]

2.3.1 Religion

Sur le plan religieux, la société africaine est partagée entre la médecine traditionnelle dominante et la médecine moderne importée par les chrétiens lors de la colonisation. Au sein de cette dualité, les croyances ancestrales priment. En effet, en Afrique de l'Ouest, la maladie et la mort ne sont pas associées à l'infortune ou au hasard. Elles sont, dans ce contexte, le fruit de causes naturelles ou de décisions divines. Les populations africaines accordent une grande importance au domaine spirituel, à la sorcellerie, à la puissance des esprits et plus encore aux décisions de Dieu. [133]

Parallèlement à cela, il est bon de noter que l'Afrique de l'Ouest abrite deux grandes communautés monothéistes : l'islamisme et le christianisme. Les représentants de ces communautés en Afrique ont assimilé le virus Ebola à des versets retrouvés dans la Bible et le Coran et par ce biais, endoctriné certaines populations. Par exemple, au sein de la Bible, deutéronome 28, verset 20, il est dit « L'Éternel enverra contre toi la malédiction, le trouble et la menace, au milieu de toutes les entreprises que tu feras, jusqu'à ce que tu sois détruit, jusqu'à ce que tu périsses promptement, à cause de la méchanceté de tes actions, qui t'aura porté à m'abandonner » et verset 22 « L'Éternel te frappera de consomption, de fièvre, d'inflammation, de chaleur brûlante, de dessèchement, de jaunisse et de gangrène, qui te poursuivront jusqu'à ce que tu périsses. » [134] D'autres charlatans ont profité de ces profanations bibliques pour prétendre que le virus Ebola était le fruit de la punition d'adultère et d'homosexualité. Ces discours mettant au cœur de la maladie l'impact spirituel, encouragent les populations à consulter des guérisseurs, sorciers ou devins afin d'obtenir des réponses et connaître les méthodes de rédemption à effectuer afin d'être guéries par leur Dieu tout puissant. Il a notamment été recensé par l'OMS, qu'entre 70 et 80% de la population des pays d'Afrique de l'Ouest se réfère à la médecine dite traditionnelle à l'instar des soins de santé conventionnels. [133]

Par la forte reconnaissance accordée aux guérisseurs traditionnels, ceux-ci peuvent se montrer utiles dans le chemin de soin en s'associant aux personnels de santé qualifiés ou alors totalement néfastes puisqu'ils contractent eux-mêmes le virus Ebola par méconnaissance de l'étiologie, de la pathogenèse, du mode de transmission et des symptômes exacts intensifiant ainsi la chaîne de transmission du virus et la propagation de mythes aux populations. [133]

2.3.2 Sorcellerie

Dès les premiers cas de maladie à virus Ebola, les populations africaines ont attribué cela à de la sorcellerie. En effet, ces pratiques et croyances en matière de sorcellerie sont « monnaie courante » en Afrique. Les personnes ne croyant pas en ces pratiques sont ainsi étiquetées comme cibles de sorcellerie ou potentiels sorciers. La sorcellerie est souvent accusée lorsqu'un adulte, visiblement en bonne santé, décède brusquement. Ces croyances sont illustrées au travers de deux exemples. [135]

Le premier cas fut celui d'un foyer vivant à la frontière du Gabon, en 2002. La contamination à virus Ebola avait été attribuée à de la chasse en forêt notamment. Des précisions ont été apportées par des recherches complémentaires. En effet, en plus de la chasse des hommes en forêt, les femmes, quant à elles, ont décidé d'aller pêcher. Une femme réussit à avoir du poisson et le cacha pour le manger ultérieurement. Sauf qu'entre temps, une autre femme a trouvé ce poisson et l'a consommé. La réaction de la pêcheuse ne s'est pas fait attendre et conduisit à une querelle. Quelques jours plus tard, un homme rapporta du gorille mort et nourrit toute la tribu. Les personnes sont alors tombées malades et sont décédées peu de temps après. La querelle fut alors considérée par les populations alentour comme source de sorcellerie provoquant ainsi la mort de la tribu. Le gorille mort consommé n'a pas été considéré comme source principale de contamination. Ceci prouve que la notion de maléfice est prépondérante. [135]

Le second cas s'est déroulé lors de l'épidémie de Mbomo, en 2003. Comme expliqué précédemment, cette épidémie toucha particulièrement des hommes (cf. partie II.2.1). Trois des membres contaminés appartenaient à la même famille. Après

un malentendu avec le personnel de santé, les autres membres de la famille sont allés voir un guérisseur traditionnel au sein d'une église qui attribua la faute de transmission du virus à un frère aîné de ces hommes. Ce dernier avait une situation professionnelle florissante et avait reçu une promotion. Cette abondance de richesse et de chance au détriment du reste de sa famille faisait de lui un suspect de sorcellerie. La famille a cru en cette explication jusqu'à la mort ultérieure d'autres personnes. [135]

Ces exemples démontrent aisément la puissance des croyances de populations locales dans les explications surnaturelles. Ceci a bien évidemment été un frein majeur à l'accomplissement des isolements, soins et désinfections devant être réalisées par les équipes médicales dépêchées sur place.

2.3.3 Rites funéraires

Les populations d'Afrique de l'Ouest, croient en l'existence de la vie après la mort. Les funérailles et inhumations des défunt sont donc des moments très importants puisqu'il s'agit du moment de transition entre les deux mondes. [133]

Un des rites funéraires les plus courants est le protocole de lavage et de nettoyage minutieux du corps du défunt. Une autre pratique funéraire rapportée est celle du lavage des mains de l'entourage dans un bol commun après quoi ils touchent le visage du défunt. Ceci est perçu comme « un amour du toucher » créant ainsi un lien entre les vivants et les esprits des ancêtres. Il s'agit là, de moyens de contamination du virus Ebola majeurs puisque des contacts proches et répétés sont nécessaires. [132] [133]

Malgré l'évidence de l'impact négatif de ces pratiques sur la transmission du virus Ebola, les communautés africaines ne réussissent pas à adopter des méthodes alternatives comme la crémation pour les cérémonies de funérailles. En effet, ces pratiques ancestrales sont perpétuées depuis des siècles. Ces obligations sacrées de rites funéraires ont même poussé des personnes à ne pas déclarer leurs proches décédés afin de ne pas être surveillés. Ils ont ainsi entravé les protocoles de lutte contre la propagation du virus Ebola et ont ainsi pratiqué secrètement les funérailles

selon leur protocole. De faux certificats de décès ont même été marchandés pour affirmer que les défunt n'étaient pas morts du virus Ebola. Les instances internationales, en lien avec les gouvernements, se sont alors interrogées sur les moyens à mettre en œuvre afin de limiter les contaminations par ce biais. Devant le refus des méthodes de crémation, les gouvernements ont créé des lieux d'inhumation spéciaux pour les défunt du virus Ebola tout en maintenant l'action des équipes médicales envers les chefs des villages pour leur faire prendre conscience du risque de telles pratiques funéraires et de la nécessité de changer ces dernières. Les mesures de prévention mises en place seront détaillées ultérieurement. [133]

2.3.4 Réactions des populations

Suite aux mesures mises en place par les gouvernements et autres instances de santé, les populations africaines se sont confrontées à des méthodes qu'elles ne connaissaient pas. La présence d'étrangers au quotidien dans leurs villages a créé un véritable malaise, ils ont eu peur qu'ils les stigmatisent, qu'ils les emmènent de force dans les hôpitaux locaux alors que la majorité d'entre eux se refusaient à penser qu'une telle épidémie était présente sur leur territoire. Cette hostilité grandissante des populations et les menaces verbales et physiques à coup de machettes et autres armes locales, a favorisé le recul des équipes soignantes provoquant ainsi des expansions de la maladie à virus Ebola. [136] [137]

La prise en charge des patients atteints en structures d'isolement fut également difficile. Les familles des personnes contaminées acceptaient très mal ces mesures contraires à leurs pratiques ancestrales. En effet, dans les populations africaines, lorsqu'un de leurs membres tombait malade, une personne de la famille était désignée pour s'en occuper de façon continue et le réflexe de l'hospitalisation n'était pas connu. Alors en cas d'hospitalisation, ce membre continuait de s'occuper de la personne souffrante par manque de personnel ou par souci de compréhension de la langue et il partageait la même chambre que le malade. Les familles ne comprenaient pas le sens des hospitalisations puisqu'aucun traitement n'était disponible et un éloignement du foyer familial était incompris. Aussi, elles refusaient les inhumations en dehors du village de résidence et manquaient totalement d'implication dans la lutte contre le virus, qu'elles niaient entièrement. [136] [137]

L'apparition sporadique des épidémies n'a pas aidé non plus les populations à prendre conscience que le virus prenait sa source par le biais des activités de chasse à travers la viande de brousse. Les chasseurs avaient du mal à endiguer leurs chasses puisque la viande qu'ils rapportaient constituait la principale source de nourriture des populations. [136]

Au travers de cette culture africaine, les anthropologues ont mis en évidence que les oppositions entre les populations et les personnels soignants résidaient en grande partie dans l'incompréhension des occidentaux envers les pratiques traditionnelles africaines et inversement. Les soignants n'ont pas assez pris en compte l'importance culturelle et religieuse des traditions lors de maladies et de funérailles. Quant aux villageois africains, un manque d'information flagrant de la part des personnes dépêchées sur place et les équipements dressés en masse, les ont effrayés, certains d'entre eux ont même pensé qu'ils s'agissaient d'esprits ou de revenants. [137]

3. Epidémie de 2014-2015

3.1 Contexte

A l'aube de la plus grande épidémie à virus Ebola que le monde n'ait encore jamais connu, il est nécessaire de comprendre le contexte qui règne dans les pays d'Afrique de l'Ouest et particulièrement dans les 3 pays majeurs touchés : la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone.

3.1.1 Facteurs historiques

L'épidémie Ebola sévissant en Afrique de l'Ouest s'est inscrite dans un contexte postcolonial où la violence et le mépris dominaient par excellence. De ce fait, cette épidémie est née dans une dynamique de conflit, où l'héritage de la violence omniprésente a laissé des traces et dans une volonté des peuples à s'émanciper sans se laisser dominer. [138]

La Sierra Leone a par ailleurs, abrité de nombreuses populations suites aux conflits périphériques et à la chute de grands empires, ce qui a renforcé le manque de cohésion des communautés. [138]

3.1.2 Dynamique sociale

C'est sur cette base d'ancien régime colonial, que les pays d'Afrique de l'Ouest se sont vus être le siège de nombreuses disparités sociales à commencer par le constat édifiant d'une extrême pauvreté. D'après les données de la Banque Mondiale, les trois pays touchés par le virus Ebola : la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone figurent parmi les pays les plus pauvres du monde (Figure 35). En effet, ils appartiennent aux pays avec le plus faible Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant soit 457.9 \$ pour le Libéria, 539.6 \$ pour la Guinée et 792.6 \$ pour la Sierra Leone en 2014 contre 54 398,5 \$ pour les Etats-Unis ou 42 546,8 \$ pour la France par exemple. [139]

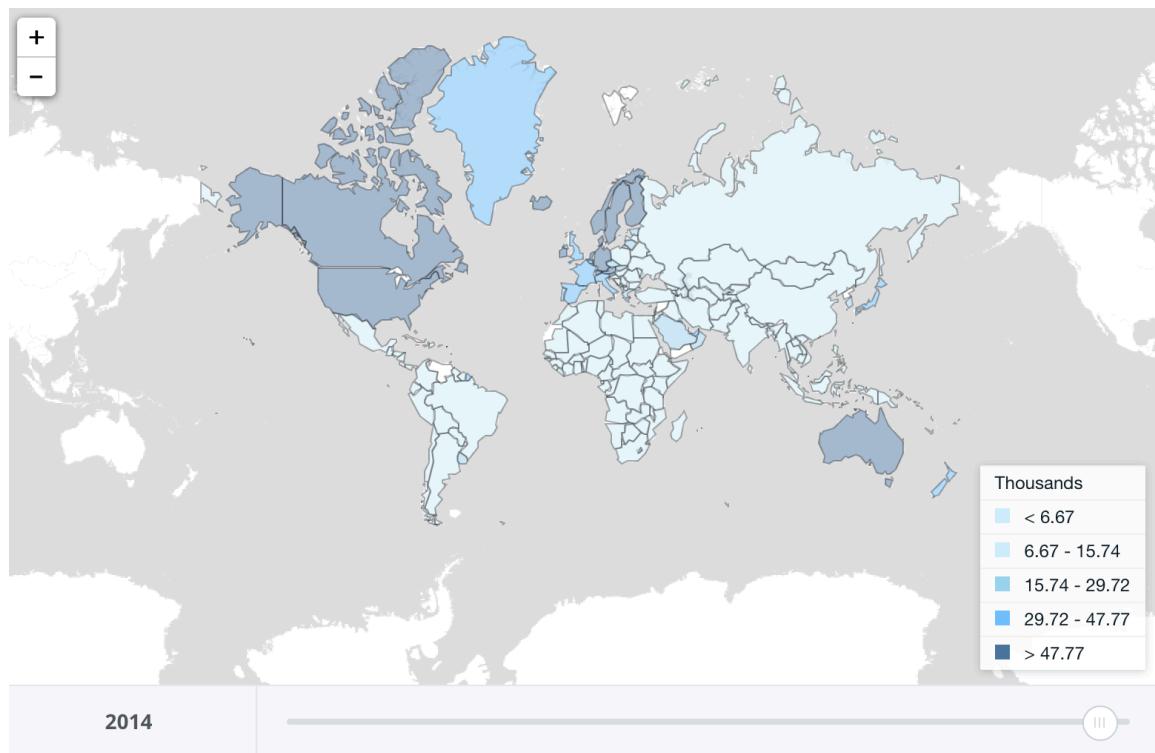


Figure 35 : Carte mondiale du PIB par habitant observé en 2014 [139]

Sur cette base de pauvreté, la peur s'est installée de façon fulgurante, laissant place à la création de toutes sortes de rumeurs, amplifiant considérablement la propagation de l'épidémie et rompant toute forme de confiance des populations locales dans les discours des autorités. [138]

Aussi, l'affirmation de l'origine animale du virus dans la viande de brousse a contribué à la stigmatisation de certaines populations africaines. En effet, les populations locales ont vu ceci comme une attaque de la forêt, afin de dissocier les hommes des animaux. Or pour ces communautés, les forêts sont sacrées et c'est de là qu'ils puisent leurs forces, qu'ils guérissent, qu'ils se réfugient, qu'ils renouvellent leurs énergies, qu'ils construisent un équilibre... Certains hommes s'y seraient d'ailleurs réfugiés pour échapper aux ambulances ou mesures de quarantaines exigées. Ceci a renforcé le climat de tension déjà enclenché par le post-colonialisme. [138]

Une autre caractéristique de cette région est l'importante mobilité des populations puisque les frontières sont facilement franchissables. D'après l'OMS, le taux de mobilité des populations dans cette région est sept fois supérieur à celui qu'on observe dans le reste du monde. Ceci est dû à l'extrême pauvreté de ces pays incitant les gens à se déplacer pour trouver un emploi ou pour se procurer des denrées alimentaires. De plus, les familles africaines ont souvent des membres qui vivent dans différents pays. Enfin, les rites culturels, fortement ancrés dans ces pays, (cf. partie II.2.3) veulent que les personnes décédées soient inhumées dans leur village natal. Ces traditions culturelles et ce déplacement supplémentaire des populations allaient dans le sens contraire des limitations de transmission du virus Ebola. [140]

3.1.3 Instabilité politique

La fin des années 1960 signe le commencement de nombreux coups d'Etat militaires en Afrique de l'Ouest. Ces guerres civiles ont provoqué, une trentaine d'années plus tard, des massacres humains à grande échelle, d'importants mouvements de populations, des viols, de l'esclavage sexuel et l'embrigadement d'enfants soldats. Ce sont la Communauté Economique Des Etats d'Afrique de

l'Ouest (CEDEAO) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) et des militaires britanniques qui ont mis fin à ces conflits en 2002. [138]

3.1.4 Systèmes de santé non préparés

Une autre conséquence de la longue période de guerre civile a été la destruction et le délabrement des systèmes et établissements de santé locaux s'accompagnant d'un manque d'éducation des jeunes adultes. Ces trois pays ne disposaient que d'un ou deux médecins pour 100 000 personnes. L'intervention des systèmes de soins internationaux était mal vu et considérée comme hostile par les populations africaines. De plus, les réseaux routiers, les sociétés de télécommunication et les moyens de transport étaient défectueux ou inexistant, ce qui empêchait l'acheminement des personnes malades vers les centres de traitement. On constate, une fois de plus un manque de confiance des locaux créant un climat de méfiance, et la sous-estimation des interprétations et explications des troupes internationales venues en renfort. [138] [140]

3.1.5 Dimension économique

A l'aube des années 1990, le Fonds Monétaire International (FMI) a arrêté tout financement avec les pays voyant ainsi l'effondrement des ressources se consumer rapidement entraînant le démantèlement des pouvoirs publics. [138]

3.1.6 Déforestation massive

En plus des facteurs cités précédemment, il est nécessaire de s'intéresser aux changements démographiques et environnementaux qu'a connu l'Afrique de l'Ouest au cours des quatre dernières décennies. En effet, un important phénomène de déforestation s'est mis en place, les forêts ont été abattues afin d'obtenir des essences de bois rares destinées à l'exportation et à l'agriculture mais aussi pour planter des exploitations minières puisque ces pays sont riches en multiples minéraux (or, diamants, bauxite). Il en résulte que la destruction des habitats naturels a conduit les chauves-souris frugivores à se déplacer près des villages pour trouver

leur nourriture. Cette hypothèse, tenant la déforestation comme cause principale de cette épidémie en Afrique de l'Ouest, est confortée par le fait qu'en Asie du Sud-Est, le même mode de transmission pour les virus Nipah et Hendra, par une autre espèce de chauves-souris est également dû à la déforestation. [141]

3.2 Déroulement de l'épidémie

Près de 3 mois ont été nécessaires aux agents de santé dépêchés en Guinée pour détecter et identifier la présence du virus Ebola, comme l'agent viral responsable de la MVE y sévissant. Le virus s'y est alors solidement implanté rendant la propagation imminente. Les pays d'Afrique de l'Ouest, à l'inverse des pays d'Afrique équatoriale, n'ont jamais connu de flambée à virus Ebola. Les médecins ne connaissaient pas cette maladie, aucun laboratoire n'avait en sa possession d'échantillon sanguin de patient atteint du virus Ebola. Les gouvernements n'avaient jamais vécu les conséquences économiques, humaines ou écologiques dues à cette maladie. Le virus Ebola est donc apparu en Afrique de l'Ouest comme virus anciennement connu, dans un contexte totalement nouveau. [140]

3.2.1 Cas initial : décembre 2013

C'est au mois décembre 2013 qu'est apparu le premier cas de la plus grosse épidémie à virus Ebola encore jamais enregistrée. Deux hypothèses furent initialement envisagées pour connaître l'origine exacte de cette épidémie. En effet, la première hypothèse a été posée par une équipe de chercheurs anglais. Selon eux, un enfant guinéen pourrait être à l'origine de cette épidémie. La seconde hypothèse a été tirée d'une étude élaborée par la revue Science. Elle évoquait que la source de l'épidémie provenait d'une guérisseuse vivant en Sierra Leone non loin de la frontière guinéenne. [11] C'est la première hypothèse qui a été confirmée et approuvée par les autorités de santé et notamment l'OMS, qui a déclaré cet enfant, âgé de dix-huit mois comme étant le cas initial de la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest. [142]

C'est ainsi que l'origine de cette épidémie sans commune mesure, a été fixée au 26 décembre 2013 lorsque cet enfant souffrait de vomissements intenses, d'une fièvre persistante et d'émission de selles noires. Il vivait dans un village reculé de Guinée forestière appelé Meliandou, appartenant au district de Guéckédou (Figure 36). Il aurait été aperçu par sa famille jouant dans une cour, près de broussailles et aurait probablement mangé des fruits ayant été en contact avec des déjections de chauves-souris. Il succomba le 28 décembre 2013. Cette date fut le point de départ d'une mirobolante cascade d'infections par le virus Ebola. [142] [143]

3.2.2 Transmission : de janvier à mars 2014

Au début du mois de janvier, ce fut au tour de la famille proche du garçon, de présenter des saignements anormaux (sœur et grand-mère) ainsi que de la fièvre, des diarrhées plus ou moins sanglantes et des vomissements. Elles décédèrent toutes les deux. Le même cas s'est répété chez plusieurs autres personnes, sages-femmes, guérisseurs traditionnels et membres du personnel de l'hôpital de Guéckédou. L'alerte a été donnée le 24 janvier 2014, à Méliandou. En effet, les médecins ont suspecté le choléra car des tests sur les personnes contaminées avaient été effectués et 7 des 9 personnes étaient positives au choléra et les symptômes étaient similaires. Une équipe de Médecins Sans Frontière (MSF) a d'ailleurs affirmé, après examen microscopique, que la bactérie observée était vraisemblablement celle responsable du choléra. Toutefois, les semaines suivantes, des personnes éloignées de l'enfant ont également contracté la maladie, soit lorsqu'ils soignaient des parents malades, soit par le biais de funérailles. Conjointement à cela, des chaînes de transmission parallèles se sont alors créées infectant ainsi Conakry, la capitale, et des districts de Macenta : Baladou, N'Zérékoré et Farako ainsi que d'autres villages voisins (Figure 36 & Annexe IV). [142] [143]

3.2.3 Alerte : mars 2014

C'est le 10 mars 2014 que les hôpitaux de Guéckédou et Macenta (Figure 36) ont alerté les autorités de santé de Guinée devant l'ampleur des décès observés. Le Ministère de la Santé a, dans la foulée, lancé l'alerte sur cette maladie inconnue le 13 mars 2014. L'association MSF en Guinée a été immédiatement sollicitée pour se rendre sur les lieux. Elle mena une enquête en lien avec l'OMS et le Ministère de la Santé du 14 au 25 mars. Devant l'ampleur de la maladie, les associations européennes de MSF ont été sollicitées à leur tour. [142]

3.2.4 Identification du virus : mars 2014

Les analyses des échantillons prélevés en Guinée ont été réalisées par les laboratoires européens compétents au lendemain de l'arrivée des équipes MSF en Afrique de l'Ouest pour identifier le virus sévissant dans cette région. Le professeur Formenty, spécialiste à l'OMS des poussées de maladies épidémiques, a été informé en parallèle sur ce qui se passait en Guinée. C'est alors que l'Institut Pasteur, à Lyon, en charge des analyses, a orienté son diagnostic vers la fièvre de Lassa, les virus Marburg et Ebola, sur conseil du professeur Formenty. L'hypothèse du virus de Lassa a été très vite enrayée puisque d'ordinaire, lors de ces épidémies, la transmission ne s'effectue pas aussi rapidement. La contamination, lors d'enterrements et dans les hôpitaux, a très vite orienté les recherches sur les virus de Marburg et Ebola. C'est le 21 mars 2014, que la positivité aux filovirus fut détectée. L'hypothèse du virus de Marburg a été abandonnée. En effet, ce virus est transmis par des chauves-souris roussettes implantées dans des grottes. Or, en Guinée, l'exploitation minière à ciel ouvert ne permettait pas leur implantation massive. L'hypothèse d'Ebola prenait alors tout son sens et a été confirmée le jour même. Le lendemain, le verdict de la souche Ebola Zaïre, la plus mortelle de la famille virale, est tombé. [142] [144]

C'est alors que le 23 mars 2014, l'OMS annonça publiquement, sur internet, une flambée de MVE sans précédent et notifiait 49 cas dont 29 décès au cours des trois premiers mois. [142]

3.2.5 Implantation et analyse phylogénétique du virus Ebola en Afrique de l'Ouest

Le virus Ebola était donc de retour. Jusque-là il n'avait sévit qu'en Afrique Centrale. On aurait pu initialement penser que la souche de ce virus était celle de la forêt de Taï puisqu'elle avait touché un pays voisin de la Guinée : la Côte d'Ivoire. Cependant, les analyses ont renversé cette théorie puisqu'elles ont conclu à la souche Zaïre. L'hypothèse de l'importation du virus par un voyageur en Guinée était peu probable puisque ce pays n'était pas un des plus touristiques et il n'existait pas de liaisons régulières ni d'échanges commerciaux dans cette zone. De plus, le premier cas détecté était situé dans un village reculé où les routes pour s'y rendre étaient difficiles d'accès et il était situé à au moins 12h des capitales des pays limitrophes. Enfin, seulement 7 jours ont été notifiés entre l'incubation et l'apparition des symptômes : le voyageur n'aurait pas eu le temps de faire le voyage entre l'Afrique Centrale et l'Afrique de l'Ouest en si peu de temps. [145]

L'explication de l'émergence de l'épidémie qui a débuté en décembre 2013, peut se trouver au début de la saison sèche. En effet, des études ont démontré que les maladies épidémiques se manifestent majoritairement lors de la transition entre la saison des pluies et la saison sèche. Bien que des analyses complémentaires sur les conditions environnementales à cette période sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse, les habitants de Guinée avaient remarqué que la saison sèche était exceptionnellement aride et prolongée ; ceci probablement en lien avec la déforestation massive qui touchait ce pays. A l'heure actuelle, ce climat sec laisse penser qu'il a favorisé la forte reproduction des chauves-souris frugivores et par conséquent les contacts entre chauves-souris et humains. [145]

L'analyse phylogénétique des séquences de la souche du virus Ebola guinéen a établi une relation de parenté avec des souches du virus Ebola Zaïre. Ceci signifie que la souche guinéenne a évolué en parallèle avec les souches ayant sévi en RDC, au Congo et au Gabon à partir d'un ancêtre commun. Le réservoir du virus Ebola, à savoir les chauves-souris frugivores, est présent dans la majorité de l'Afrique de l'Ouest. Il est alors probable que le virus Ebola se soit implanté dans cette région depuis de nombreuses années en passant inaperçu. [146]

3.2.6 Propagation de l'épidémie : période 2014-2015

Fin mars 2014, l'OMS sortait son premier bulletin d'information sur la flambée épidémique à virus Ebola, recensant à la fois l'expansion du virus Ebola, la mortalité causée par ce dernier et les plans de riposte organisés. Afin de suivre la montée en puissance et l'évolution de cette épidémie, les bilans épidémiologiques vont être exposés et synthétisés au fil des mois.

3.2.6.1 Bilans : mars, avril et mai 2014

De l'alerte du 22 mars 2014, lancée par le Ministère de la Santé Guinéen jusqu'au 31 mars, l'OMS a notifié, en Guinée, 112 cas avérés ou suspectés dont 70 décès. Ces personnes se situaient dans les districts de Guéckédou, Macenta et Kissidougou (Figure 36). Parmi les cas recensés, figuraient également des agents de santé. Au cours de ce mois, l'événement majeur était la propagation du virus au-delà des frontières de la Guinée puisque des cas avaient également été signalés au Libéria et en Sierra Leone (Annexe V). Parmi ces cas limitrophes, tous étaient des voyageurs ayant séjourné en Guinée au cours du mois de mars. Des renforcements de vigilance sur la détection de cas suspects de patients présentant des symptômes de fièvre hémorragique dans les pays limitrophes de la Guinée ont été appliqués. Aussi, des moyens d'isolement, des fournitures et de la logistique ont été mis à disposition et le réseau mondial d'alerte et les comités d'urgence nationaux ont été déclenchés avec la réquisition d'experts sur place. [147]

Fait majeur au mois d'avril 2014, en plus de la Guinée, du Libéria et de la Sierra Leone, c'est au tour du Mali de suspecter la présence du virus Ebola sur son territoire. En effet, le 4 avril, quatre personnes ont présenté des symptômes de maladie à virus Ebola dont deux qui revenaient récemment de Guinée. Mais le 17 avril, l'hypothèse de la présence du virus Ebola au Mali fut infirmée. En Guinée, le virus se trouvait à Conakry, Guéckédou, Macenta, Kissidougou, Dabola et Djingarayé (Figure 36). Un renforcement des mesures de prévention à appliquer était effectué par les équipes de soins présentes notamment celles de MSF, et la lutte anti-infectieuse était déployée. Les trois pays étaient en alerte élevée de vigilance. L'OMS publiait qu'aucun risque n'était à prévoir pour les voyageurs dans ces pays au

vu des signes de transmission de la maladie. Toutefois, les personnes ayant voyagé dans les zones à risques étaient priées de connaître les symptômes et modes de transmission du virus. A la fin du mois d'avril, les cas ne cessaient de s'amplifier dans les trois pays (Annexe V). La décision d'arrêter de suivre tous les contacts suspects après 21 jours fut prise, puisqu'il s'agissait de la durée moyenne d'incubation du virus Ebola. Certains laboratoires mondiaux ont apporté leur soutien aux laboratoires africains pour effectuer les analyses biologiques des échantillons suspectés. De plus, des experts en anthropologie, épidémiologie et logistique ont été dépêchés sur place, en renfort. [147]

Du début jusqu'à la troisième semaine de mai, l'évolution de la maladie à virus Ebola a augmenté progressivement en Guinée tandis que le Libéria réévaluait ses cas avec des analyses par PCR menant aux chiffres de 13 cas et de 11 décès au 2 mai et la Sierra Leone ne constatait aucun cas supplémentaire pendant cette période. Des experts de l'OMS, près d'une centaine, avaient été déployés dans les 3 pays concernés et au bureau régional de l'OMS en Afrique. C'est pendant la période du 23 au 27 mai que la situation a évolué. En effet, quatre nouveaux districts de Guinée ont été contaminés : Boffa, Télimélé, Boké et Dubreka (Figure 36). Tandis qu'en Sierra Leone, de nouveaux cas ont été déclarés, le Libéria quant à lui n'était pas concerné. A la fin du mois de mai, le nombre de cas augmentait en Guinée et Sierra Leone mais restait stable au Libéria (Annexe V). [147]

3.2.6.2 Bilans : juin, juillet et août 2014

Au cours du mois de juin 2014, la situation n'a cessé de s'aggraver d'autant plus que la résistance des populations locales freinait le recensement et le suivi des personnes contact, malgré les mesures de lutte mises en œuvre par l'OMS et ses pairs. A la fin du mois de juin, l'épidémie flambait et l'OMS recensait de nouveaux districts contaminés au Libéria : Lofa et Montserrado et en Sierra Leone : Kailahun, Port Loko, Kenema et Western (Figure 36 & Annexe V). [147]

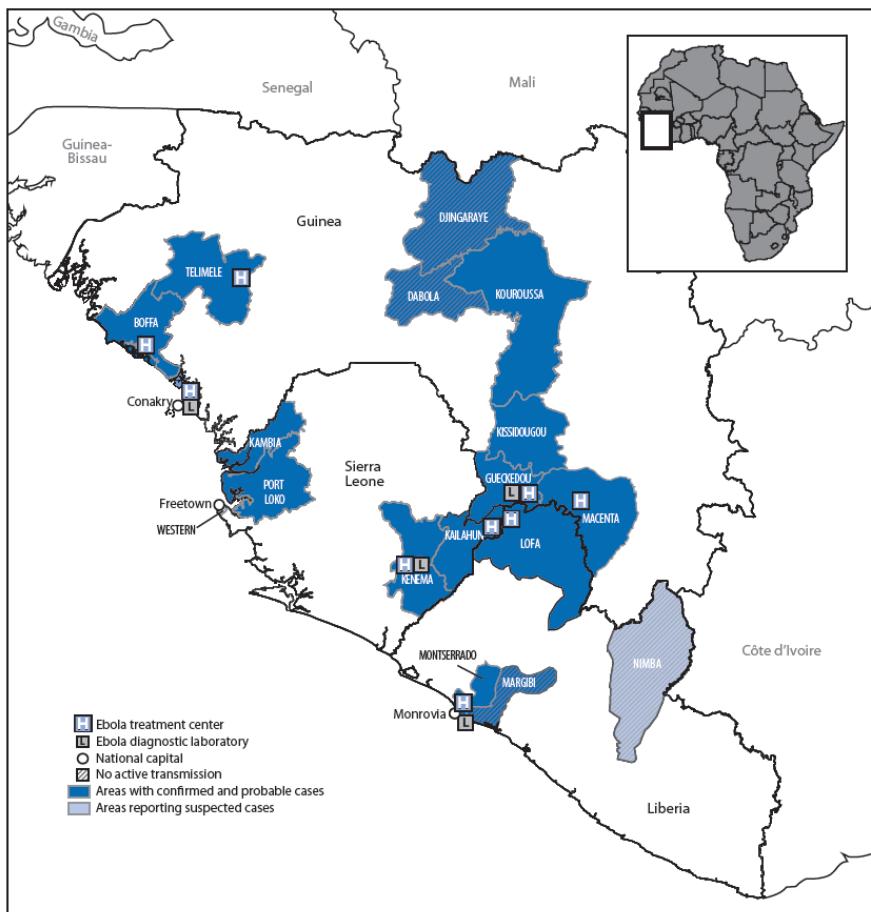


Figure 36 : Cas rapportés de maladie à virus Ebola au 18 juin 2014 en Afrique de l'Ouest [148]

Au début du mois de juillet, conscients des nombreux débordements causés par l'épidémie, les Ministères de la Santé de 11 pays (Côte d'Ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Libéria, Mali, Ouganda, RDC, Sénegal et Sierra Leone) ont organisé une réunion de haut niveau. Son objectif était d'analyser clairement la situation, de déterminer les lacunes, de mettre en place des plans de riposte opérationnels et d'accroître la collaboration politique aux frontières de toute cette sous-région, afin de lutter ensemble. Malheureusement, des freins sur le terrain sont venus entraver ces décisions à savoir le barrage formé par les habitants à propos de leur culture et de leurs croyances traditionnelles, les nombreux mouvements des populations entre les pays de cette sous-région et l'incapacité pour les pays à assurer une couverture complète pour endiguer les différentes flambées. Ils ont alors instauré des missions prioritaires, à savoir la mobilisation des personnalités de ces pays afin de faire connaître et faire comprendre aux habitants la maladie à virus Ebola, le renforcement de la surveillance de la détection de nouveaux cas, le

déploiement de ressources humaines dans les régions touchées, le soutien financier des pays limitrophes et la collaboration avec les pays ayant déjà été frappés par le virus Ebola. Le bilan à la fin du mois de juillet s'était alourdi et un nouveau pays, le Nigéria était touché *via* un cas importé d'un pays à forte endémie (Annexe V). Aucune restriction sur les voyages ou le commerce avec les 3 pays n'était émise par l'OMS jusque-là. [147]

Le mois d'août 2014 a été un tournant dans les flambées à virus Ebola par la multitude des évènements qui se sont produits. D'abord, le 13 août, c'était la première fois que les compagnies aériennes et certains réseaux sociaux manifestaient leurs inquiétudes quant aux voyages réalisés vers ou en partance des zones d'épidémies. L'OMS les avait rassuré immédiatement en indiquant que les risques pour les voyageurs de contracter le virus Ebola étaient minimes. L'organisme notifiait toutefois qu'aucune restriction de voyage ou de commerce pour ces trois pays n'était émise, sauf pour les personnes pour lesquelles le diagnostic de maladie à virus Ebola était avéré ou suspecté et pour celles qui avaient été en contact avec des cas d'Ebola. Puis, le 26 août, un cas initial d'Ebola d'une femme enceinte ayant découpé de la viande de brousse chassée par son mari fut signalé en RDC. Elle décéda quelques jours plus tard. Un total de 24 cas et de 13 décès fut établi, les échantillons étaient envoyés pour analyse et aucun de ces cas ne revenait de pays affectés. L'OMS a déclaré le 28 août, qu'aucun lien n'était établi entre la flambée de RDC et celle d'Afrique de l'Ouest après vérification en laboratoire. L'épidémie en Afrique de l'Ouest connaissait alors un pic fulgurant (Figure 37 & Annexe V). Le 30 août, le Ministère de la Santé du Sénégal annonça un cas de malade à virus Ebola sur son sol, natif et de retour de Guinée. [147]

3.2.6.3 Bilans : septembre, octobre, novembre et décembre 2014

Au mois de septembre 2014, une augmentation spectaculaire du nombre de cas à virus Ebola a été observée. En effet, la transmission était intense et étendue, l'épidémie se répandait sur les territoires et gagnait les capitales notamment celle de Monrovia au Libéria (Figure 36). Des pénuries de lits subsistaient massivement dans les centres de traitement, peu nombreux, déployés dans les pays touchés. Les capacités des laboratoires, quant à elles, augmentaient progressivement, notamment

en Guinée où trois laboratoires étaient actifs. Les inhumations sécurisées, quant à elles, apeureraient les équipes soignantes face aux réticences violentes des populations. Les infections du personnel de santé préoccupaient, puisque le 12 septembre un rapport annonçait la contamination de près de 300 soignants dont la moitié étaient décédés. Des équipes de mobilisation sociale étaient mises en place, elles visaient à participer activement à des stratégies de riposte. L'OMS supervisait les mesures prises concernant les voyages et le commerce avec les zones d'endémie, un groupe international spécial avait même été créé. Le 21 septembre, la situation s'empirait au Libéria et en Sierra Leone et celle de Guinée se stabilisait, même si elle restait un motif d'inquiétude extrême. Le 30 septembre, l'OMS était informée du premier cas d'importation, confirmé par laboratoire, aux Etats-Unis, en Amérique. Il s'agissait d'un adulte, agent de santé ayant voyagé en Afrique de l'Ouest, qui avait présenté les symptômes de la maladie à virus Ebola, 6 jours avant (Annexe V). [149]

En octobre, l'épidémie ne cessait de croître (Annexe V). Les contaminations des agents de santé, toujours plus fréquentes, devenaient alarmantes. Les systèmes d'acquisition des données au Libéria restaient précaires ce qui entraînait des sous-notifications des cas. Le nombre de laboratoires tout comme les capacités de prise en charges disponibles s'agrandissaient dans les trois principaux pays touchés. Les équipes de mobilisation sociale profitaient de fêtes locales pour faire passer les messages de dépistage et de prévention *via* les chefs religieux. Le 15 octobre, une mission sanitaire d'urgence, jusqu'alors jamais déclenchée, fut créée par l'ONU sous le nom de Mission des Nations Unies pour l'Action d'Urgence Contre l'Ebola (MINUAUCE) afin d'enrayer la propagation de la maladie, de traiter les personnes contaminées, de mettre à disposition le matériel et les équipements nécessaires... en 90 jours. Ce fut ensuite au tour de l'Espagne de notifier un cas importé à virus Ebola sur son sol, il s'agissait d'un agent de santé. Deux tests biologiques négatifs avaient été effectués mais un délai de 42 jours (deux fois la période d'incubation) devait être respecté pour infirmer la maladie à virus Ebola. Tandis que les Etats-Unis voyaient le nombre de cas augmenter, la RDC procédait à un examen rétrospectif du nombre de cas déclarés. La fin de la flambée a été annoncée le 17 octobre au Sénégal et le 19 octobre au Nigéria. Le 23 octobre, le Mali notifiait à nouveau un cas confirmé, il s'agissait d'une fillette de 2 ans revenant de Guinée. [149]

Lors du mois de novembre, l'évolution de l'épidémie laissa craindre une expansion dans les zones non touchées. En effet, au Mali, des cas étaient déclarés dans la capitale, Bamako, non liés au cas initial du mois précédent. A la fin du mois, l'incidence des cas était stable en Guinée, diminuait au Libéria et explosait en Sierra Leone. Le cas importé en Espagne était officiellement non touché par le virus Ebola. Le 30 novembre, la flambée était déclarée terminée (Annexe V). [149]

Le dernier mois de l'année 2014 s'est caractérisé par une fluctuation des cas ; l'épidémie était toujours présente en Guinée tandis qu'elle diminuait au Libéria. En Sierra Leone, des signes indiquaient à l'OMS que l'incidence pourrait se stabiliser. Les interventions, dans le cadre de la MINUAUCE, continuaient de progresser. En effet, le nombre de lits nécessaires était atteint dans les établissements des pays endémiques. Le 29 décembre, le Royaume-Uni déclarait son premier cas confirmé de MVE. Il s'agissait d'un agent de santé en provenance de Sierra Leone. L'OMS continuait les actions lancées sur place et étendait des actions de préparation au reste du monde (Annexe V). [149] Les nombres de cas cumulés observés dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola au cours de l'année 2014 ont été répertoriés (Figure 37).

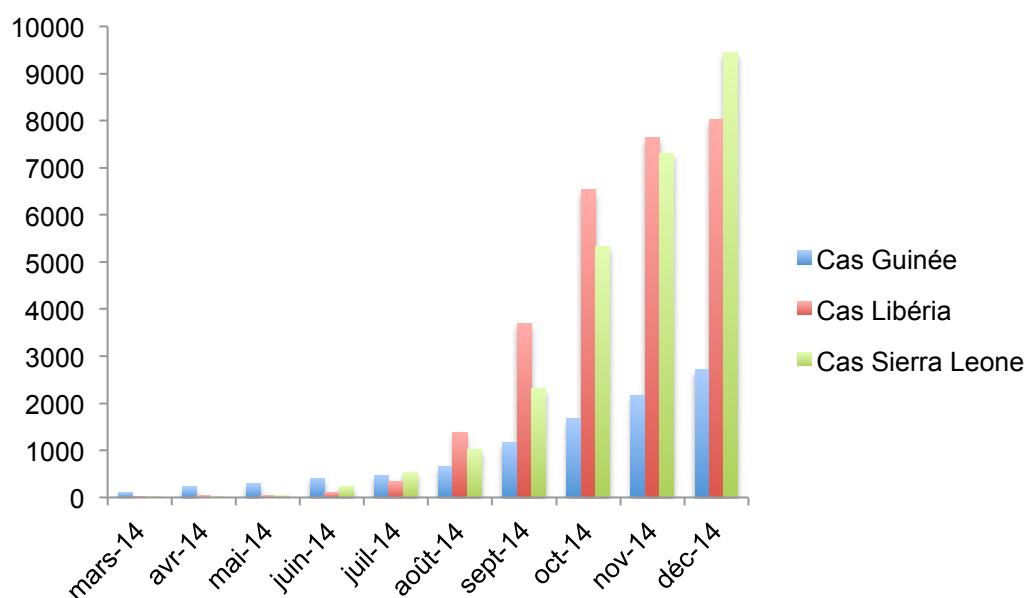


Figure 37 : Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, au cours de l'année 2014

3.2.6.4 Bilans : premier semestre 2015

Au cours du mois de janvier 2015, on a pu observer une diminution de l'incidence des cas dans les trois pays principaux puisque la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone affirmaient que 89% à 99% des contacts enregistrés étaient suivis quotidiennement. La flambée sévissant au Mali avait été officiellement enrayer après les 42 jours obligatoires de surveillance. Les zones touchées disposaient de capacités suffisantes d'inhumation. L'OMS annonçait que l'on rentrait dans une seconde phase dans la riposte au virus Ebola. En effet, il était urgent d'enrayer les épidémies plutôt que de ralentir les phénomènes de transmission de la maladie. Les établissements de soins étaient d'ailleurs rigoureusement inspectés. En février, c'est la première fois de l'année que l'incidence a ré-augmenté en Guinée et les équipes craignaient l'arrivée des pluies qui pourraient les replonger dans le cauchemar de l'année passée. Les autorités nationales du Libéria et de la Sierra Leone quant à elles, ont décidé de débuter des plans de déclassement des installations puisque les capacités de traitement étaient supérieures aux besoins, en raison d'une diminution de transmission du virus (Figure 38 & Annexe VI). La flambée à virus Ebola a été d'ailleurs considérée comme terminée au Libéria le 9 mai 2015 après les 42 jours réglementaires. L'OMS conserva toutefois une présence soutenue dans ce pays ainsi qu'aux frontières avec la Guinée et la Sierra Leone. Ce même mois, un agent de santé italien a déclaré la maladie à virus Ebola. Il travaillait dans un centre de Sierra Leone. Le 29 juin, alors qu'aucun cas n'était recensé au Libéria depuis le 20 mars, un nouveau cas était confirmé. [149]

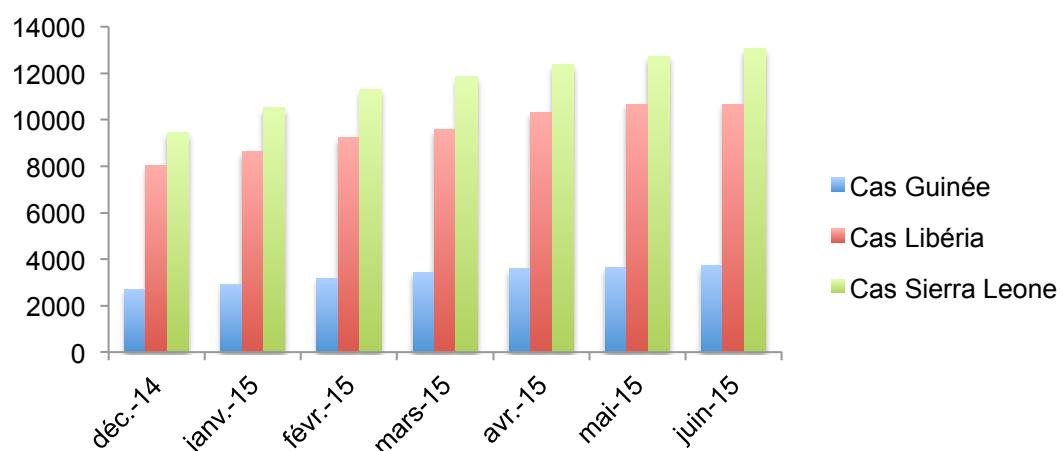


Figure 38 : Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de décembre 2014 à juin 2015

3.2.6.5 Bilans : second semestre 2015

Au mois de juillet, les autorités comptabilisaient 6 cas ré-émergents au Libéria, l'épidémie fut déclarée terminée au mois d'août après les 21 jours de suivi. Puis aux mois d'août et de septembre, la barre des moins de 10 cas déclarés par semaine fut atteinte et ce depuis fin juillet soit un total de 11 semaines consécutives. Au 7 octobre, aucun cas nouveau n'était recensé au cours de la semaine précédente : c'était la première fois depuis mars 2014. Malheureusement 3 nouveaux cas sont apparus en Guinée le 18 octobre. Le 7 novembre, la Sierra Leone fut exempte de transmission de virus Ebola. Le 29 décembre, devant aucune apparition de cas nouveau en Guinée, la fin de la transmission fut déclarée après les 42 jours obligatoires de surveillance. Le pays entra dans une période de 3 mois de surveillance active. Le Libéria quant à lui, fut exempt de transmission le 14 janvier 2016 à condition qu'aucun cas ne soit signalé d'ici là (Figure 39 & Annexe VI). [149]

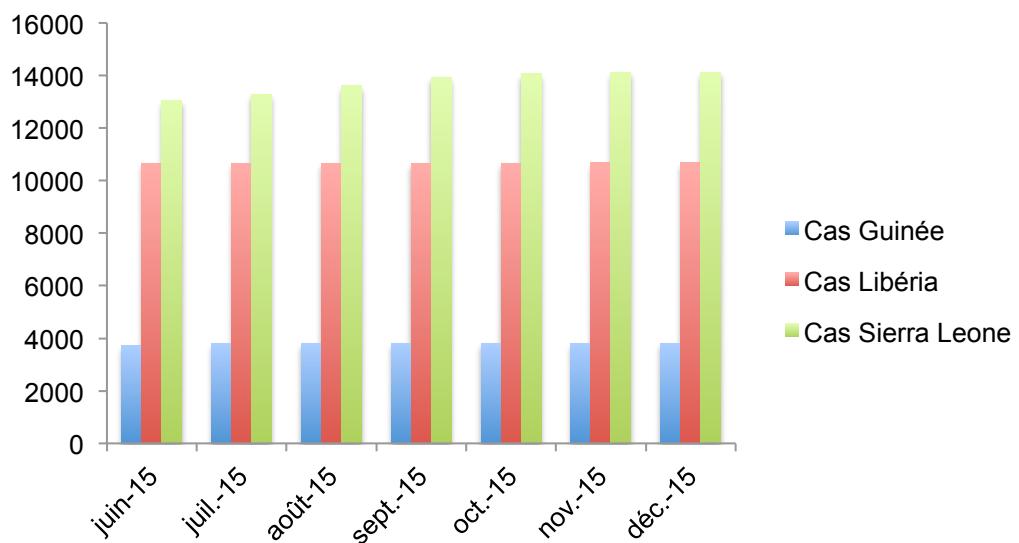


Figure 39 : Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de juin 2015 à décembre 2015

3.2.6.6 Bilans : premier semestre 2016

Au cours du premier trimestre 2016, ont été déclarés, deux nouveaux cas en Sierra Leone et une dizaine de cas au Libéria et en Guinée. Suite à cela, les délais de 42 jours ont dû être respectés dans les trois pays pour déclarer la fin de la

flambée épidémique. L'urgence de santé publique de portée internationale liée au virus Ebola en Afrique de l'Ouest a pris fin le 29 mars 2016. Au total, 28 616 cas ont été notifiés dans les trois pays majeurs dont 11 310 décès. La fin de la flambée épidémique au Sierra Leone a été prononcée en mars 2016, celle de Guinée, le 31 mai 2016 et celle du Libéria le 9 juin 2016. Ces trois pays sont restés sous haute surveillance 90 jours après les fins proclamées des flambées épidémiques. [149]

3.3 Impacts de l'épidémie à virus Ebola

L'épidémie à virus Ebola de 2014 a causé un nombre terrible de pertes de vies humaines. Bien qu'elle ait trouvé sa source dans des régions reculées de campagne en Guinée, elle a atteint majoritairement le Libéria et la Sierra Leone dans les zones urbaines développées. Au-delà des pertes humaines, l'épidémie a causé un désastre tant sur le plan économique, que social ou écologique. [150]

3.3.1 Impact humain

Ebola, sur son passage, a eu une incidence sur les enfants de deux façons. En effet, selon l'United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) le virus Ebola a rendu les enfants très vulnérables après la fin de l'épidémie. D'abord, près de 23 000 enfants ont perdu un ou leurs deux parents et se sont retrouvés orphelins, livrés à eux-mêmes. On les a surnommés les « orphelins d'Ebola ». Ces enfants ont dû être pris en charge par les associations afin d'être placés en famille d'accueil ou dans des centres communautaires. Des actions d'aide ont été lancées afin de leur procurer des vêtements, de la nourriture, des fournitures scolaires, un soutien psychologique, un accès et du matériel de soin... Par ailleurs, la réquisition des hôpitaux, comme centres de traitement d'Ebola, a obligé un nombre important de femmes à accoucher chez elles, privant les nourrissons des soins de base effectués dès les premiers jours de vie. Quant aux enfants plus grands, ils ont été privés de vaccination et des soins médicaux de base. [150] [151]

3.3.2 Impact social

Les conséquences sociales de l'épidémie ont été nombreuses et diversifiées. Un climat de violence est né et des émeutes ont été motivées par la peur au sein des populations, complètement dépassées par ce qui se passait, envers les étrangers et les équipes médicales sur place. Aussi, c'est tout le système d'éducation qui a été gelé dès août 2014. Le gouvernement a décidé de fermer toutes les écoles et universités afin de réduire les risques de transmission de la maladie. Ceci a entraîné la crainte, que les jeunes filles non éduquées, soient plus vulnérables aux abus sexuels et aux mariages forcés. L'UNICEF a estimé le nombre d'enfants de 3 à 17 ans non scolarisés, dans les trois pays touchés par le virus Ebola à plus de 5 millions. Les campagnes sociales, notamment celle sur la vaccination était au point mort. Des centaines de milliers de personnes ont été dans l'insécurité alimentaire et les productions de cultures vivrières des pays touchés étaient en baisse. [150]

3.3.3 Impact économique

L'incidence économique de l'épidémie est de loin la plus désastreuse pour les pays touchés et même au-delà pour le continent africain. Celle-ci se mesure par la baisse de la production des ressources produites par ces pays, par la hausse des déficits budgétaires amplifiés par les dépenses de santé qui ont été priorisées et démesurées comparativement à des périodes hors épidémie et par la hausse des prix. Le PIB des trois pays, auparavant déjà dans les plus bas du monde, a connu une décroissance rapide. Les prix des produits de première nécessité ainsi que les ressources alimentaires ont flambé car les marchés transfrontaliers étaient bloqués. Certains ont souffert de la perte de leur emploi, tandis que d'autres ont été sous-employés. Ceci a provoqué la chute des revenus des ménages. Le blocage des frontières a induit également la diminution d'exercice des sociétés étrangères. Ces conséquences ont été amplifiées par les effets de la maladie, mais il ne faut pas oublier que les trois pays touchés ont depuis bien longtemps des problèmes structurels existants tels que l'accès aux systèmes d'énergie et les lentes mesures inefficaces d'enrayement de la pauvreté. Ce sont ces deux causes combinées qui ont fait fléchir la situation économique de ces pays. [150]

3.3.4 Impact touristique

Les dispositions prises par l'OMS concernant les voyageurs au cours de l'épidémie ont fortement impacté le tourisme pendant près de deux ans. Les compagnies aériennes et maritimes ont dû aménager leurs activités afin de ne pas véhiculer le virus à d'autres zones. Ceci sera développé dans la partie suivante. [150]

PARTIE III. RIPOSTE, PREVENTION ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

1. Riposte à l'épidémie Ebola

Si la mobilité des populations sept fois supérieure en Afrique de l'Ouest que dans le reste du monde, l'insuffisance du nombre d'agents de santé et des établissements de soin, la culture de l'inhumation et les croyances profondes en la médecine traditionnelle ont contribué à la propagation du virus, un autre obstacle a retardé la mise en place précoce des mesures de confinement. Il s'agit de la barrière de la langue. Elle fut un barrage majeur puisque les populations locales ne comprenaient pas les messages passés par les équipes déployées sur place. En effet, les informations transmises évoquaient une maladie grave, extrêmement contagieuse et mortelle et contre laquelle ni traitement ni vaccin n'étaient disponibles. Ceci avait été diffusé dans l'espoir de faire prendre conscience aux habitants que l'implication de tous dans ce combat était nécessaire. Au lieu de cela, les habitants sont restés confinés chez eux, à soigner les malades par leurs propres méthodes, répandant ainsi le virus massivement dans les villages. [140]

La riposte au virus Ebola a donc dû se mettre en place dans des pays où les moyens de lutte antivirale étaient limités. De fait, sa mise en place a été hachée, appliquée avec les moyens du bord, sans assez de personnel qualifié et dans l'expectative de renforts, d'informations, de moyens, de directives, de traitements... Les inégalités entre pays, la portée et la gravité de l'épidémie et les obstacles ont creusé un fossé considérable devant l'accès aux soins précaires. Ci-dessous, la riposte multi facettes contre Ebola va être analysée.

1.1 Plan d'action de l'OMS en Afrique de l'Ouest

L'OMS a été le chef de file de la riposte à la flambée de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest. De par sa reconnaissance et sa position mondiales, elle a été en première ligne dans les stratégies à mettre en place concernant les missions sanitaires dans les pays touchés. Elle a travaillé en étroite collaboration avec les gouvernements, communautés et associations sur place, avec la MINUAUCE et de nombreuses institutions des Nations Unies dont elle fait partie comme l'UNICEF par exemple. D'autres partenaires se sont liés à l'action de titan entreprise par l'OMS,

comme le CDC, MSF, la Fédération internationale de la Croix Rouge (FICR), l'Organisation internationale des Migrations (OIM)... Ces partenariats, indispensables à l'éradication des flambées, ont été très précieux et fortement sollicités. Ils ont été coordonnés par l'OMS afin d'élargir la portée des interventions de santé publique, d'accès aux soins ou de surveillance. Il faut noter que ces opérations de riposte menées de front par l'OMS constituent l'opération d'urgence la plus importante encore jamais réalisée. Le plan de riposte de l'OMS a été établi en trois phases. [152]

1.1.1 Première phase

La première phase s'est déroulée d'août à décembre 2014. Durant cette période, les associations mondiales ont dû faire face à une expansion fulgurante de la maladie. Il a donc fallu rapidement mettre à disposition un nombre considérable d'établissements de soins ainsi que des lits pour les patients. Le recrutement massif et la formation d'agents de santé se sont vus indispensables tout comme le renforcement des équipes mobiles sociales. C'est pendant cette phase que la MINUAUCE a été créée. L'OMS a édité une feuille de route en août 2014 afin de définir les priorités en trois objectifs principaux. Le premier objectif était d'étendre une couverture géographique complète de prise en charge dans les pays où la transmission était intense. Pour cela, les priorités ont porté sur la surveillance des liens épidémiologiques dans les foyers épidémiques, sur le retardement des rassemblements de masse, sur l'interdiction de voyage des cas et des cas contacts de la maladie à virus Ebola, sur le dépistage systématique aux frontières et sur la restauration du système de santé publique (la santé, l'alimentation, l'éducation, l'hygiène) dans les pays touchés. Le second objectif visait le déploiement d'interventions de riposte dans les pays à transmissions localisées. Pour cela, les agents de santé avaient la mission de communiquer immédiatement les nouveaux cas au bureau régional de l'OMS et de créer un centre opérationnel d'urgence, de détecter et d'isoler les cas contacts. Le troisième objectif était de préparer les pays limitrophes à détecter rapidement un cas à virus Ebola. Pour cela, les conseils aux voyageurs sont devenus obligatoires, une unité d'isolement devait être disponible, l'accès à un laboratoire certifié par l'OMS pour les diagnostics devait être trouvé et des équipes de soutien international devaient être recrutées. [153] [154]

1.1.2 Seconde phase

La seconde phase s'est étendue de janvier à juillet 2015. Durant cette période, le pic de la flambée était passé, mais il n'en demeurait pas moins un nombre croissant, dans les trois pays principaux, de cas de malades au virus Ebola recensés. Le mot d'ordre était alors d'augmenter les capacités de recherche de cas suspects, des contacts et d'engager davantage les communautés dans la lutte contre le virus. Les objectifs étaient donc de répertorier un maximum de contacts potentiels grâce aux enquêtes épidémiologiques, d'impliquer les districts à renforcer la surveillance, d'établir des relations de confiance avec les communautés et d'informer les familles des cas, de prévenir l'apparition de flambées dans les pays limitrophes et au niveau mondial, de réinstaurer les systèmes de santé essentiels, d'accélérer la recherche sur le virus Ebola. [152] [153]

1.1.3 Troisième phase

D'août 2015 à la mi-2016, s'est déroulée la phase trois du plan de riposte. L'objectif principal était de stopper les dernières chaînes de transmission du virus. Pour cela, l'identification de tous les cas, contacts et décès, a été renforcée. Des procédures de sécurité et de triage des patients au sein des établissements de santé ont également été édictées, des équipes mobiles d'intervention rapide au niveau local et régional ont été formées, la mobilisation des communautés et de leurs chefs à se conformer aux mesures de santé publique ont été intensifiées et le soutien des proches de victimes d'Ebola ainsi que des survivants a été amélioré. Cette phase a requis un certain nombre de personnes : des experts de mobilisation sociale, des médecins, des anthropologues, des infirmiers, des équipes chargées de l'inhumation des corps... [153]

A l'heure du bilan, l'OMS estime à près de 10 000, le nombre de personnes ayant survécu au virus Ebola. Parmi les survivants, un nombre important de problèmes médicaux a été détecté, notamment d'importants troubles psychologiques. De plus, le virus peut persister dans les liquides biologiques, notamment le sperme, c'est pour cela que l'OMS a édité un guide de soins cliniques afin de limiter la transmission. Des dispensaires et des laboratoires d'analyse ont été

mis à disposition. Des équipes ont prodigué, en plus des analyses, des conseils aux hommes inscrits sur les listes de dépistage, sur les rapports sexuels à moindre risque ainsi que sur les méthodes d'hygiène. [155] Aussi, 45 laboratoires ont été mis en place par l'OMS et le réseau des laboratoires depuis le début de l'épidémie. Ils ont testé près de 200 000 échantillons chacun. Au niveau du matériel, l'OMS a contribué à la distribution de plus d'un million de kits d'équipement de protection individuelle, à la construction de centres de traitements et de plus de 800 centres communautaires, à l'acheminement de plus de 700 lits d'hôpitaux et près de 40 000 housses mortuaires dans les pays touchés. Plus de 4500 agents de santé ont été formés dans les pays touchés. L'organisation a aidé près de 150 pays à se préparer à une éventuelle épidémie Ebola dont 15 pays prioritaires en Afrique. Les tests diagnostiques ont été améliorés avec des résultats en quelques heures contre quelques jours au début de l'épidémie. Enfin, l'aide financière de nombreux donateurs a permis une contribution cruciale dans l'intensification de la riposte au virus Ebola. Près de 450 millions de dollars ont été récoltés. [156]

1.2 Prise en charge sur le terrain

A la fin du mois de mars 2014, à l'heure où le virus Ebola n'était qu'à ses prémices, l'OMS a édité un guide informant le personnel médical sur place des recommandations à suivre concernant la prise en charge clinique des cas à MVE. Les objectifs de ce guide étaient d'instaurer une méthode unique et systématique homogène dans tous les pays touchés, de renforcer les moyens nécessaires au bon déroulement de la prise en charge des patients et d'accentuer la confiance des agents de santé dans cette lutte. [157] Les équipes médicales de MSF ont été les premières à être déployées sur place puisque cette organisation lutte dans cette région depuis 2001 contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et le paludisme notamment. Des tonnes de matériel médical en partance de France et de Belgique ont immédiatement été préparées en vue d'être acheminées en Afrique de l'Ouest. [158]

1.2.1 Définition des cas

Un système de classification des cas de MVE a été très vite élaboré afin de distinguer les cas « alerte », « suspect », « probable » et « confirmé ». La définition du cas « alerte » permet aux personnels de santé en première ligne de réagir immédiatement et de classer ces patients dans une des trois autres catégories (Tableau 1). [157]

Tableau 1 : Critères des cas « alerte », « suspect », « probable » et « confirmé »
[149] [157]

CLASSIFICATION	CRITERES
Cas « alerte »	<p>Toute personne présentant une fièvre inexplicable ou des antécédents de fièvre depuis moins de 3 semaines</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Des signes hémorragiques (épistaxis, hématémèse, hémoptysie, méléna)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Aucun facteur prédisposant à des hémorragies</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Toute personne présentant une fièvre ou au moins 3 des symptômes suivants (céphalées, nausées/vomissements, perte d'appétit, diarrhée, fatigue intense, douleurs abdominales, douleurs généralisées, déglutition difficile, difficultés respiratoires)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Exposition possible à un filovirus (mort dans la famille, soins aux malades, contact avec chauves-souris ou singes vivants ou morts, consommation ou manipulation de viande de brousse, proximité avec forêts)</p>

Cas « suspect »	<p>Toute personne, vivante ou décédée, ayant été en contact avec un cas suspect, probable ou confirmé (par soin ou contact physique, d'avoir dormi dans le même lit, d'avoir eu des rapports sexuels, par le contact avec les liquides biologiques, par le contact avec le linge ou le partage de repas) et présentant une fièvre d'apparition brutale > 38°C</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Toute personne ayant été en contact avec un cas suspect, probable ou confirmé et manifestant au moins 3 des symptômes suivants (céphalées, douleurs généralisées, fatigue intense, nausées/vomissements, perte d'appétit, diarrhée, douleurs abdominales, déglutition difficile, difficultés respiratoires, hoquet, fausse couche)</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Toute personne présentant une fièvre aiguë et au moins 3 des symptômes cités ci-dessus</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Toute personne ayant des saignements inexplicables ou ayant fait une fausse couche</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Tout décès inexplicable</p>
Cas « probable »	<p>Tout cas suspect ayant été en contact avec un cas suspect, probable ou confirmé</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Toute personne qui a une très grande probabilité d'avoir une infection à virus Ebola sur des bases cliniques ou épidémiologiques n'ayant pas fait l'objet d'une confirmation en laboratoire</p>
Cas « confirmé »	<p>Tout cas suspect ou probable est classé en cas confirmé lorsque le résultat en laboratoire d'un échantillon prélevé sur lui est positif au virus Ebola</p>

1.2.2 Prise en charge dans les Centres de Traitement Ebola

Les patients victimes du virus Ebola ont été, dans la mesure du possible, pris en charge au sein de Centre de Traitement Ebola (CTE) ou d'hôpitaux locaux. L'OMS a indiqué, dans ses rapports hebdomadaires, l'évolution des ouvertures des CTE. Au 29 août 2014, 2 CTE étaient fonctionnels sur 11, et au 26 août 2015, 23 étaient ouverts sur 52. [149]

Toutefois, au cours de cette flambée sans précédent, il s'est avéré que les capacités de prise en charge de ces structures étaient insuffisantes. Ceci a donc obligé des malades à rester chez eux, au sein de leurs communautés, exposant ainsi les familles et proches à d'éventuelles contaminations. L'OMS, en lien avec les Ministères et divers organismes, a donc dirigé la mise en place de Centre de Soin Communautaire (CSC) locaux, établis au sein des communautés. Ceci a été créé dans le but d'apporter aux victimes d'Ebola les soins et traitements de base, de trier et d'isoler les patients des personnes saines et de leur fournir les besoins de base au niveau de l'hygiène et de l'alimentation. [159]

1.2.2.1 Présentation d'un CTE

MSF a été le meneur en ce qui concerne la création des CTE. Cet élément prépondérant dans la lutte contre la propagation du virus Ebola a été pensé de toute pièce. Un CTE ressemble à un complexe plus ou moins vaste avec des zones bien définies pour y éviter la contamination. [160]

Ces centres sont constitués de deux zones bien distinctes : une zone à bas risque où le personnel médical s'équipe de combinaisons protectrices. Cette zone comprend une entrée strictement réservée au personnel médical, un vestiaire où le personnel médical enfile les Equipment de Protection Individuelle (EPI). Cet équipement est constitué de plusieurs paires de gants jetables (au moins deux), d'une paire de bottes en caoutchouc, d'une blouse à manches avec revers ou de combinaison jetable ainsi que d'un masque à protection faciale et d'une paire de lunettes (Figure 40). [161] Dans cette zone, il s'y trouve également une tente faisant le lien entre les zones à bas et haut risques. Au sein de celle-ci, le personnel anticipe

les besoins en matériel nécessaire de l'autre côté et subit un briefing d'une trentaine de minutes. Cette zone comporte également le réservoir d'eau, la pharmacie, des tentes de réunion et des bureaux, une blanchisserie où les combinaisons de protection sont lavées quotidiennement à l'eau chlorée et réutilisées, les douches du personnel, un incinérateur qui brûle tout ce qui revient de la zone à haut risque et qui ne peut pas être désinfecté, les stocks en matériel médical et enfin la tente de retour du personnel médical de la zone à haut risque : c'est ici que sont retirés les EPI en veillant à ce qu'aucun contact physique ne se produise (Figure 41). [160]

Équipements de protection individuelle (EPI)

- Plusieurs paires de gants jetables (non stériles, ambidextres, une seule paire à la fois)
 - Une paire de gants pour les prélèvements sanguins.
 - Une paire additionnelle de remplacement au cas où les gants seraient endommagés ou contaminés.
 - Chaussures: porter des bottes en caoutchouc (portées avec des chaussettes afin de pouvoir les ôter facilement), ou des chaussures à semelles anti-perforation recouvertes de couvre-chaussures jetables afin d'éviter tout contact direct avec le sol et les fluides corporels infectés qui pourraient s'y trouver.
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- Blouse à manches avec revers (à l'hôpital) ou combinaison jetable (en zone rurale).
Remarque : Pour les tâches où le contact avec le sang ou les fluides corporels pourrait arriver, une blouse imperméable ou un tablier en plastique porté sur la blouse sont recommandés.
- Protection faciale : masque facial et [masque facial **OU** lunettes de protection].

Figure 40 : Eléments de l'EPI [161]

La seconde zone est dite à haut risque puisqu'il s'agit de l'endroit où sont accueillis les patients. Elle se décline en deux sections : une où les cas suspects sont surveillés et l'autre où sont isolés les cas confirmés d'Ebola après analyse en laboratoire. Cette zone comporte l'entrée des patients dans la section des cas suspects au sein de la zone de triage. Ils sont ensuite placés dans des tentes appelées « de transit » en attendant les résultats biologiques ; ceci prend environ 4 heures. Cette section comporte aussi une tente munie de douches et de latrines ainsi qu'une aire de visite. En effet, les patients peuvent communiquer avec leurs familles ou des religieux locaux situés, quant à eux, dans la zone à bas risque au travers de la clôture. La section des cas confirmés est constituée de douches et de latrines et de tentes de traitement palliatif afin d'atténuer leurs souffrances ainsi que d'une morgue où les patients décédés sont isolés dans des sacs mortuaires spéciaux.

Cette zone est totalement coupée du monde extérieur. Cette section est également munie d'une sortie pour les patients qui se sentent mieux et qui obtiennent des résultats sanguins négatifs au virus Ebola. Ils subissent une désinfection à l'eau chlorée et ressortent avec des prescriptions de vitamines afin de favoriser leur récupération ainsi que d'une aide psychologique. (Figure 41). [160]

Ces CTE ont été bien souvent submergés, et dans l'incapacité de fournir les soins nécessaires par manque de lits, de médicaments... [160]

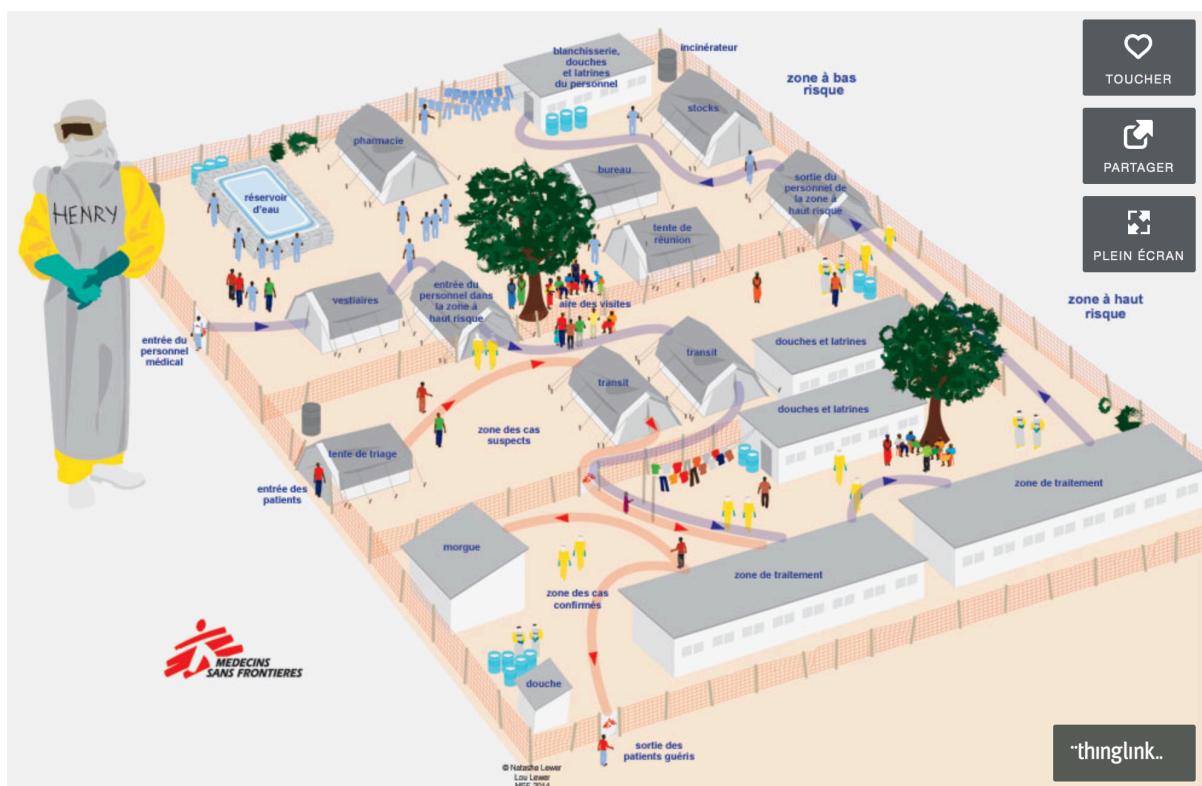


Figure 41 : Centre de Traitement d'Ebola [160]

1.2.2.2 Triage

Le point de départ de la prise en charge des patients se présentant comme atteints du virus Ebola repose sur leur triage. [157] Le triage, comme son nom l'indique, est une procédure de tri des patients se présentant à l'entrée des centres. Un membre du personnel évalue les symptômes décrits par les patients. Soit le patient est suspecté d'être infecté par le virus Ebola, il est dans ce cas pris en charge médicalement dans le centre de traitement, des analyses sanguines seront

effectuées et il sera isolé des autres personnes non malades. Dans le cas contraire, si le malade ne présente aucun symptôme d’Ebola, il repart de la zone de triage avec des médicaments et est orienté vers un établissement de soin classique pour être pris en charge. Les CTE ou CSC n'accueillent que des patients vraisemblablement infectés par le virus Ebola et non pas par d'autres pathologies afin de limiter les risques de contaminations croisées au sein du centre. [159]

La zone de triage comporte une signalisation claire et seuls les patients sont autorisés à y entrer. Lorsqu'il s'agit d'enfants ou de nourrissons, un seul adulte accompagnant est autorisé. Cette zone de triage est composée de deux zones distinctes : une destinée au personnel médical et munie de thermomètres à infrarouge, de formulaires d'évaluation, de solutions de désinfection, de gants, de solution chlorée et de caisses de destruction. La zone réservée aux patients doit posséder des chaises espacées d'au moins un mètre. La distance entre le personnel et le patient est de un à deux mètres (Figure 42). [159]

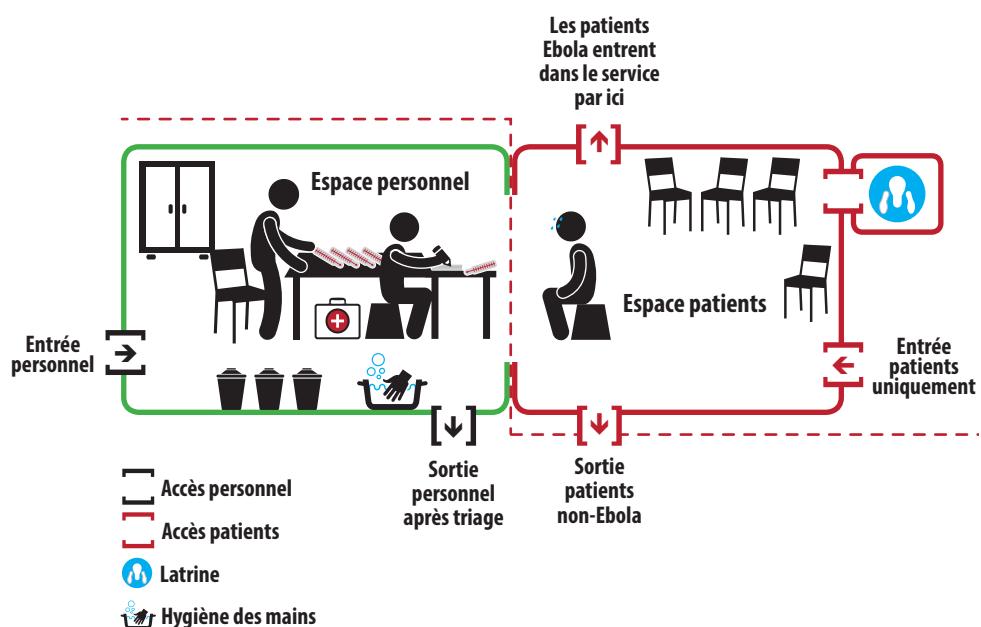


Figure 42 : Zone de triage [159]

L'agent de santé est muni d'un EPI et informe le patient de l'intérêt d'une zone de triage, de l'importance de l'exactitude de ses réponses, de ce qui va se passer et procède au dépistage et au diagnostic en veillant à ne jamais toucher le patient. [159]

1.2.3 Dépistage

Le dépistage est initié par un test rapide : le « Quick Check » pour l'adolescent et l'adulte. Ce test permet aux équipes soignantes de détecter les signes d'urgence manifestés ou non par le patient se présentant dans les centres de soins. Les symptômes urgents à vérifier par ce test, concernent la difficulté ou non à respirer, la présence d'hémorragies, la présence de convulsions et/ou de troubles de la conscience et de douleurs plus ou moins généralisées. Ces symptômes sont, soit indépendants les uns des autres, soit corrélés avec des traumatismes potentiels. Ainsi pour chaque catégorie de symptômes, les traitements de première ligne à instaurer sont expliqués. Ce test est très visuel ; lorsque des symptômes sont inquiétants et urgents, ils sont répertoriés en rouge. La section jaune permet de prioriser les signes de gravité et indique que ces patients nécessitent une évaluation et un traitement rapides et qu'ils ne doivent pas patienter dans les files d'attentes. Enfin, dans la section verte, lorsqu'aucun signe de gravité n'est observé ceci indique que la prise en charge de ce type de patients peut attendre (Annexe VII). [157] [162]

Pour les enfants, c'est le test « TETU » qui est utilisé. Ce test repose sur le Tri, l'Evaluation et le Traitement d'Urgence. Il est basé sur le même principe que le « Quick Check » à savoir la recherche de signes d'urgence au niveau des voies respiratoires, de la circulation, des troubles de la conscience et de la déshydratation. Puis viennent ensuite les signes de priorité et enfin la section ne nécessitant aucune urgence. Les traitements et gestes à effectuer, pour chaque catégorie de symptômes présents, sont indiqués (Annexe VIII). [157] [163]

1.2.4 Diagnostic

Afin d'identifier les cas contaminés par le virus Ebola, un diagnostic doit être posé. Ce dernier repose sur l'analyse de trois éléments : les antécédents d'exposition, l'examen clinique détaillé et les analyses de laboratoire. L'hypothèse d'une contamination à virus Ebola est d'abord soumise au diagnostic différentiel avec les autres maladies à fièvre hémorragiques ou non, connues dans ces pays (fièvre de Lassa, fièvre hémorragique au virus de Marburg, paludisme...). [157]

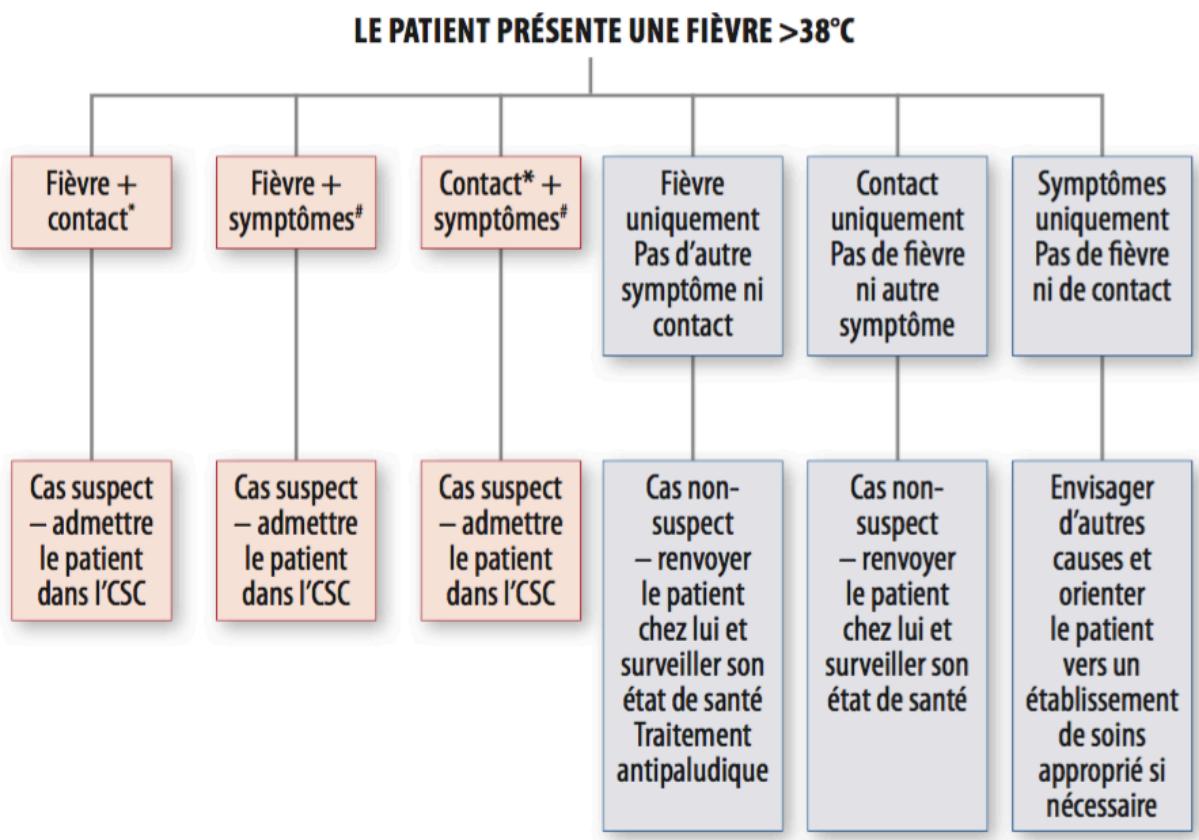
1.2.4.1 Antécédents d'exposition

Les antécédents d'exposition sont le point de départ du diagnostic. En effet, une éventuelle exposition est recherchée dans les 2 à 21 jours qui précèdent l'apparition du tableau clinique. Ce délai correspond à la durée d'incubation du virus Ebola (cf. partie I.3.3.1). Les antécédents les plus courants sont les expositions au sang ou aux liquides biologiques. Les recherches se dirigent donc préférentiellement sur les familles ayant été en contact avec des personnes gravement malades ou décédées dans des conditions brutales et/ou floues. Par ailleurs, les agents de santé constituent un groupe à risque potentiel et sont étroitement surveillés. Les autres antécédents étudiés sont les contacts éventuels avec les animaux de brousse, les rapports sexuels avec des hommes contaminés, puisque le virus peut rester dans le sperme jusqu'à trois mois après l'infection (cf. partie II.1.3.5) et les contacts au sein des établissements de santé par le matériel médical et le personnel. Un questionnaire épidémiologique est réalisé. [157]

1.2.4.2 Evaluation clinique

Le tableau clinique de la fièvre hémorragique à virus Ebola n'est pas spécifique, ce qui rend son diagnostic difficile. Par ailleurs, seulement la moitié des cas confirmés à virus Ebola présentent des hémorragies. Il est donc essentiel d'observer l'ensemble des symptômes décrits par les patients pour permettre l'identification rapide et efficace des cas au cours de l'entretien au moment du triage. Le personnel soignant devra être pointilleux sur les descriptions faites par les patients ainsi que sur les délais de survenue des symptômes (cf. parties I.3.3.2 & I.3.3.3). [157] [159]

A l'issue de l'entretien dans la zone de triage, une décision sur l'avenir du patient est obligatoirement prise. Celle-ci est éclairée grâce à un arbre décisionnel de prise en charge (Figure 43). Les patients suspectés d'être atteints d'Ebola sont alors placés en isolement. [159]



* Antécédents de contact avec le virus Ebola:

Au cours des trois dernières semaines, la personne a-t-elle:

- soigné une personne malade?
- nettoyé les vêtements d'une personne malade ou décédée ?
- eu un contact sexuel avec une personne maintenant décédée ?
- touché le corps d'une personne décédée ?
- nettoyé le corps d'une personne décédée ?
- assisté aux funérailles d'une personne décédée d'Ebola ?
- touché un animal malade ou mort (singe, chauve-souris frugivore) ?

Les symptômes incluent l'un des trois symptômes suivants :

Symptômes sans perte liquidienne : céphalées, fatigue extrême, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, irritation de la gorge, dyspnée, déglutition difficile, douleurs musculaires et articulaires, yeux rouges, éruption cutanée, hoquet.

Symptômes avec perte liquidienne : diarrhée, vomissements, saignements (présence de sang dans les vomissures, les selles ou l'urine), avortement spontané, saignement inhabituel ou non traumatique.

Si le patient présente une fièvre inférieure à 38°C, mais indique avoir eu des accès de fièvre plus élevée avant d'arriver à l'CSC, alors il est considéré comme présentant de la fièvre selon la définition admise.

Figure 43 : Arbre décisionnel de prise en charge des patients à l'issue de l'entretien en zone de triage [159]

1.2.4.3 Analyses de laboratoire

A l'issue de l'entretien en zone de triage, lorsqu'un patient est suspecté d'être infecté par le virus Ebola, un prélèvement sanguin est automatiquement réalisé afin de confirmer ou non le diagnostic. Les analyses de laboratoire sont le seul moyen de confirmer le diagnostic d'une MVE. Celles-ci relèvent de la capacité de laboratoires de référence hautement spécialisés. Tous les échantillons collectés sont susceptibles de contenir le virus Ebola, par conséquent, ils doivent tous être manipulés sous haute précaution. [157] L'OMS a, pour cela, réalisé des fiches de recommandations sur les prélèvements (Figure 44). [161]

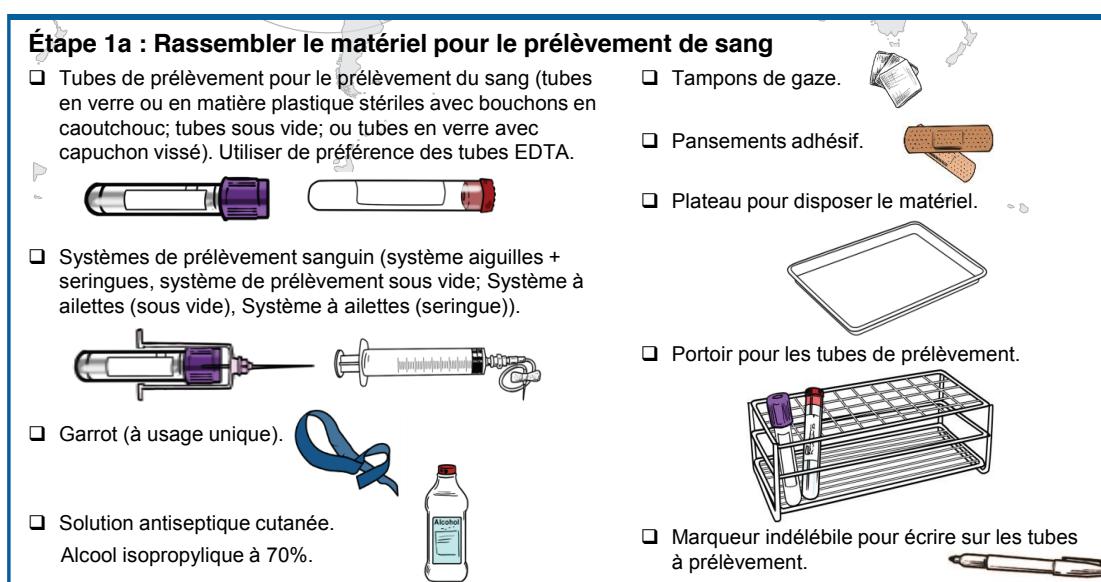


Figure 44 : Matériel de prélèvement [161]

La différence avec une prise de sang classique, réside dans le port de l'EPI par le personnel soignant. Avant d'entrer dans la chambre du patient, l'agent de santé, se désinfecte les mains et enfile son EPI. Le prélèvement de sang, réalisé par phlébotomie, est conduit comme tout prélèvement classique : le patient est identifié et les tubes sont répertoriés avec les données du patient (nom, prénom, date de naissance) ; la prise de sang est réalisée au pli du coude sous garrot après désinfection préalable de la zone ponctionnée ; le remplissage du tube est effectué et à la fin de la ponction ; l'aiguille est jetée dans le conteneur pour objets piquants ou tranchants ; les objets imbibés de sang dans les sacs pour destruction des déchets à risque infectieux ; la peau du patient et nettoyée et le saignement stoppé. [161]

L'étape suivante consiste à préparer les échantillons pour l'acheminement vers les laboratoires d'analyse. D'abord, le tube de prélèvement sanguin est essuyé par le préleveur et protégé par un essuie-main en papier. Un assistant, désigné à l'avance, tend au préleveur un récipient d'emballage primaire en plastique ouvert afin qu'il dépose le tube de sang enveloppé du papier essuie-tout dedans. L'assistant doit porter des gants et se tient à l'extérieur de la chambre du patient. Le préleveur doit prendre garde de ne pas toucher l'extérieur de l'emballage primaire en plastique avec ses gants. Ensuite, l'assistant ferme de façon étanche le tube en plastique primaire, désinfecte sa surface extérieure, enlève ses gants et pratique les gestes d'hygiène des mains. Au même moment, le préleveur sort de la chambre de patient, enlève son EPI et exécute le lavage des mains. [161] [164]

Une fois le tube de prélèvement de l'échantillon sanguin mis en sécurité dans son emballage primaire en plastique, l'assistant, formé à l'expédition de ces échantillons hautement pathogènes, va ouvrir un récipient secondaire étanche dont la taille est adaptée au nombre d'échantillons à envoyer et y introduire un matériau absorbant. Il va ensuite envelopper le récipient primaire en plastique avec du rembourrage et placer le récipient primaire au sein du récipient secondaire et fermer ce dernier (Figure 45). [164]

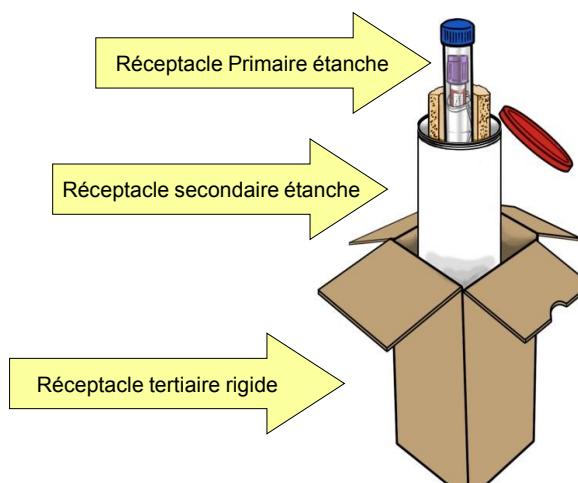


Figure 45 : Emballage des tubes de prélèvements [161]

Les prélèvements de sang se conservent jusqu'à 24h à température ambiante. Si les échantillons doivent être stockés pour une durée d'une semaine avant l'expédition, ils seront conservés entre 0 et 5°C. S'ils doivent être stockés pour une durée supérieure à une semaine, alors ils seront conservés à -20°C ou -70°C, si possible en évitant les cycles de congélation/décongélation. [161]

Ainsi, si l'échantillon n'a pas besoin d'être réfrigéré, il sera placé dans une boîte d'expédition rigide chemisée ou récipient tertiaire. S'il a besoin d'être réfrigéré, alors le récipient secondaire sera introduit dans un récipient en mousse de polystyrène entouré de packs de glace avant d'être introduit dans la boîte d'expédition rigide. Cette étape sera finalisée en introduisant le formulaire de laboratoire et le questionnaire épidémiologique réalisé dans une enveloppe glissée dans la boîte rigide. La boîte est ensuite fermée et scellée avec du scotch. L'étiquetage de cette dernière comporte les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire ainsi que le nom et le numéro de téléphone de la personne contact au laboratoire qui doit être disponible 24h/24 jusqu'à l'arrivée du colis. Une étiquette substance infectieuse doit être collée sur la boîte avec la mention « substance infectieuse pour l'homme UN2814 ». Il s'agit d'un numéro ONU aussi appelé UN number, c'est une désignation officielle de transport. [165] La présence de flèches d'orientation sur la boîte est requise lorsque le volume total des échantillons dépasse 50 mL. Enfin, l'établissement de santé prend contact avec la compagnie de transport, prévient par téléphone le laboratoire de l'expédition d'échantillons et conserve un récépissé d'expédition et de suivi pendant 2 ans. [161] [164]

Les résultats de laboratoire sont interprétés en fonction du début de l'infection (Tableau 2). Les tests de laboratoires utilisés sont : l'amplification génique par PCR qui met en évidence la présence du virus dans le sang lors de la phase aiguë de l'infection ; la détection d'IgM, présentes juste après l'infection ; la détection d'IgG qui se manifestent plusieurs mois, voire plusieurs années après l'infection. [157]

Tableau 2 : Interprétation des résultats de laboratoire [157]

CONFIRMATION EN LABORATOIRE	RESULTAT
Infection aiguë	PCR et/ou IgM positives
Infection récente (dans les deux mois précédents : flambée actuelle)	IgM et IgG positives
Infection plus ancienne (dans les deux années précédentes)	IgG positives élevées seulement
Infection passée (sans lien avec la flambée actuelle)	IgG positives faibles seulement

Le manque de laboratoires à l'aube de l'épidémie d'Ebola de 2014, a été un véritable souci pour les autorités. En effet, à la mi-année 2014, les laboratoires d'Afrique de l'Ouest ne répondraient pas aux exigences de biosécurité nécessaires pour effectuer les analyses d'échantillons infectieux, le personnel n'était pas qualifié pour exécuter ces procédures et leur nombre était quasiment nul. La construction ou l'habilitation des laboratoires ainsi que la formation des équipes médicales de recherche, dans les différents pays les plus touchés, a fait partie intégrante de la lutte contre le virus Ebola grâce à de nombreux organismes et organisations qui ont apporté leur aide financière. L'OMS a, dans ses rapports hebdomadaires, mis en lumière l'avancée sur la fonctionnalité des différents laboratoires d'Afrique de l'Ouest. En s'intéressant à l'évolution sur une année, le 29 août 2014, seulement 2 laboratoires étaient homologués pour analyser des prélèvements potentiellement contaminés par le virus Ebola sur 11 au total. Dans le rapport du 26 août 2015, 22 laboratoires étaient fonctionnels sur 40. [149]

1.2.5 Notification

Dès qu'il y a confirmation en laboratoire, d'une MVE, elle doit être notifiée immédiatement aux instances supérieures et au Ministère de la Santé du pays concerné afin de répertorier tous les cas positifs à virus Ebola. [157]

1.2.6 Prise en charge des cas suspects ou confirmés

Dès lors que les personnes infectées par le virus Ebola ont été détectées, il est indispensable de distinguer les cas suspects ou confirmés des cas graves, dits sévères, pour qui les complications de la maladie sont arrivées à un stade critique. En effet, le niveau de soin requis et l'importance des interventions varie avec le niveau de gravité du stade de la maladie. Ainsi, les cas suspectés ou confirmés sont pris en charge afin de recevoir des traitements dits « de soutien ». Aucun traitement curatif n'était disponible pour la MVE tout au long de la flambée épidémique. Un modèle de prise en charge symptomatique avait donc été publié par l'OMS afin d'accorder tous les médecins sur les soins à procurer aux patients. Devant tout patient fébrile, le personnel de santé devait proposer de la nourriture et des boissons (eau, bouillons, soupes, thé) et les aider à les absorber s'ils en étaient incapables. Les symptômes d'ordre digestif étaient également fortement manifestés, ainsi la Solution de Réhydratation Orale (SRO) constituait l'élément principal du traitement. Elle était composée de glucose, de chlorure de sodium, de chlorure de potassium, de citrate de sodium déshydraté. Son osmolarité équivaut à 245 mOs/L. Devant la fièvre brutale et intense, les directives étaient d'administrer systématiquement aux patients des antibiotiques antipaludiques en plus des antipyrétiques. Les autres symptômes (douleur, détresse respiratoire, dyspepsie, anxiété...) plus spécifiques en fonction des personnes, avaient également des prises en charge symptomatiques adaptées. Tous les traitements sont répertoriés ci-dessous (Tableau 3). Ce modèle n'était appliqué qu'après l'évaluation préalable de l'état de santé des patients par le « Quick Check » pour les adultes ou le test « TETU » pour les enfants (cf. partie III.1.2.3). Tout professionnel de santé auscultant un patient ou lui administrant des médicaments devait revêtir l'EPI. [157] [159]

Tableau 3 : Prise en charge symptomatique des cas suspects ou confirmés [157]

[159]

SYMPTOMES	TRAITEMENTS
Diarrhée Déshydratation Nausée / Vomissement	SRO et surveillance de la déshydratation (boisson et nourriture) Anti-émétiques (adulte : chlopromazine ou métoclopramide, enfant : prométhazine)
Fièvre > 38°C	Antibiotique antipaludique (association d'artésunate et d'amiodaquine) et antipyrétique : paracétamol (pas d'Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) en raison de l'inhibition de l'agrégation des plaquettes et du risque d'hémorragie)
Hémorragie Pâleur Choc cardio-vasculaire	Transfusion de sang total
Douleur	Paracétamol (douleur légère) ou morphine (douleur modérée à sévère)
Détresse respiratoire	Titration de la SpO2 (saturation pulsée en oxygène)
Dyspepsie	Oméprazole
Convulsions	Diazépam et phénobarbital
Hypoglycémie	Dosage régulier et Dextrose 50%
Anxiété	Aide psychologique et diazépam
Confusion (patient coopératif)	Raisonner le patient, l'aborder de façon calme et rassurante, diazépam pour la nuit si besoin
Confusion (patient non coopératif)	Halopéridol

Les femmes enceintes ayant contracté le virus Ebola ont malheureusement été incertaines de mener à terme leur grossesse. En effet, le virus Ebola provoquait des saignements conduisant à la mort du foetus in-utero ou à la fausse-couche. Elles devaient être prise en charge comme les autres patients atteints. Des zones pour faire accoucher ces femmes étaient prévues dans les CTE ou CSC afin de limiter les contacts avec le sang contaminé. En ce qui concerne l'allaitement, le virus Ebola a

été retrouvé dans le lait maternel. C'est pourquoi, toutes les femmes allaitantes suspectées d'être infectées par le virus Ebola étaient susceptibles d'avoir contaminé leur nourrisson. Ces derniers étaient donc placés en isolement avec leurs mamans respectives et l'allaitement était immédiatement interrompu. Cependant il arrivait que les mères soient infectées mais que leurs enfants ne le soient pas après vérifications biologiques. Dans ce cas, les enfants étaient en mesure de quitter les établissements de soins et devaient être confiés à un membre de la famille et non pas à une nourrice puisque ces dernières les nourrissent traditionnellement au sein. [157] [159]

L'aide psychologique a été primordiale dès le début de la prise en charge des patients. La terreur s'installait dans les communautés devant le fort taux de létalité. Bien souvent, ils étaient soignés par des étrangers et la barrière de la langue constituait également une source d'anxiété pour les malades. Le personnel médical avait donc reçu les instructions de communiquer avec les patients et leurs proches en leur expliquant tout le cheminement de prise en charge (triaje, isolement, analyse sanguine, temps d'incubation de la maladie, absence de traitement, soulagement symptomatique, différence entre cas suspects ou confirmés...). Un bilan mental était réalisé pour chaque cas le nécessitant, et un psychologue ou du personnel qualifié était à disposition des malades. Cependant le port de l'EPI, relativement inconfortable créait une barrière au dialogue. Ainsi il a été créé des zones entre les malades et soignants avec une distance adéquate pour éviter l'infection. [157]

1.2.7 Urgence devant les cas sévères

Le caractère urgent des cas sévères était déterminé par l'état de choc. Il se caractérisait par une tension artérielle basse, un pouls faible et rapide, une pâleur et une froideur des extrémités, des vertiges importants, une baisse du débit urinaire, une respiration saccadée et de plus en plus douloureuse et des troubles de la conscience se manifestant souvent par des délires, des confusions et des agitations. La prise en charge d'un état de choc dû au virus Ebola était la même que pour les autres états de choc connus : les soins intensifs. Il était nécessaire pour les équipes soignantes de détecter si le choc était dû uniquement au virus *via* la manifestation d'hémorragies, de CIVD ou si une co-infection était présente. Le schéma de prise en charge était le suivant : libérer les voies aériennes puis dispenser de l'oxygène,

perfuser un soluté en intraveineux pour rétablir l'équilibre physiologique normal, traiter les causes sous-jacentes en cas d'infection, envisager l'administration de vasopresseurs si la réanimation liquidienne s'est révélée inefficace. Ce schéma est une boucle sans fin constitué de 3 étapes fondamentales permanentes : le contrôle, la notation et la réaction. En phase terminale, le patient se voyait prodiguer des soins palliatifs et bénéficiait d'un soutien psychologique et spirituel à sa demande. [157]

1.2.8 Prise en charge des personnes exposées

Le nombre de sujets exposés aussi appelés sujets contacts a été considérable. L'ambiguïté de cette catégorie était telle que pour certains, ils étaient dans l'ignorance et le déni de leur exposition et de la dangerosité de la contamination auprès d'une victime d'Ebola au sein des communautés. Pour les autres, notamment les agents de santé exposés à des sécrétions de liquides biologiques, ils étaient immédiatement alarmés. La réaction devant toute exposition était le rinçage et le lavage des surfaces cutanées concernées avec de l'eau et du savon. Les muqueuses, quant à elles, devaient être rincées abondamment à l'eau claire ou avec des solutions de rinçage appropriées. Ces personnes ont fait l'objet d'une évaluation médicale complète sous surveillance active avec des prises de température deux fois par jour sur une durée de 21 jours. Si de la fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ apparaissait, une hospitalisation en isolement était imposée tant que le diagnostic biologique négatif n'était pas confirmé. La recherche des cas exposés a été menée avec un point d'honneur et a été le fruit d'une gigantesque enquête de terrain. [157]

1.2.9 Prise en charge des personnes décédées

Conformément aux recommandations de l'OMS, la désinfection des dépouilles mortuaires et les inhumations devaient être effectuées selon un protocole strict afin de limiter toute propagation du virus. La prise en charge était effectuée par des équipes formées en prévention et lutte contre le virus Ebola. Une morgue au sein des centres de traitement était prévue à cet effet. Il était indispensable de communiquer sur l'avenir du défunt avec la famille car les traditions d'inhumation africaines étaient à l'encontre de celles requises par l'OMS (cf. partie II.2.3.3). Les mesures seront exposées par la suite. [159]

1.2.10 Prise en charge des survivants

Devant la majorité des décès dus au virus Ebola, on pourrait croire que l'issue de cette maladie est forcément fatale. Mais bon nombre de survivants au virus Ebola ont réussi à sortir des CTE ou CSC. Un cas suspect ou confirmé pouvait sortir si les symptômes de la MVE étaient inexistant depuis 3 jours ou plus. Les conditions de sortie étaient très strictes : [166]

- le patient devait être examiné par les soignants
- le patient ne devait répondre à aucune définition des cas
- le patient ne devait présenter aucun lien épidémiologique avec un cas suspect ou confirmé
- le patient devait être en bon état de santé
- des examens de laboratoire négatifs devaient être fournis

Par ailleurs, la persistance du virus dans le sperme, le lait ou les sécrétions vaginales ne devait pas être un obstacle à la sortie des patients. Les informations de prévention sexuelle délivrées aux survivants et à leurs partenaires sexuels étaient des conseils sur l'abstinence ou sur les pratiques sexuelles à moindre risque en utilisant correctement les préservatifs jusqu'à ce que le sperme ait été analysé deux fois négativement. Les hommes ayant des résultats positifs au virus Ebola, étaient incités à effectuer les tests sur leur sperme trois mois après le début de la maladie puis chaque mois en attendant deux tests consécutifs négatifs. [7] Ils étaient informés de la persistance du virus dans le lait maternel ainsi que des risques de complications hémorragiques pendant la grossesse. Des fournitures leur étaient également distribuées (matelas, draps, linge, vêtements, ustensiles de cuisine, désinfectants, couverture, moustiquaire, préservatifs et protections hygiéniques, ration alimentaire...). [157] À leur sortie, des documents reprenant leur nom, âge, symptômes à l'entrée et à la sortie du CTE et le certificat de survivant délivré par le gouvernement ou le laboratoire leur étaient donnés. [166]

Des visites de contrôle après leur sortie étaient programmées afin de vérifier l'éventuelle apparition de séquelles de la MVE : 2 semaines après la sortie du CTE puis tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois jusqu'à un an et enfin un suivi continu en fonction des besoins du patient. [166]

La visite médicale vérifiait : [166]

- les signes vitaux (température, tension artérielle, rythme cardiaque, fréquence respiratoire)
- l'état nutritionnel
- l'examen musculosquelettique (les arthralgies font partie des symptômes les plus décrits chez les survivants)
- l'examen oculaire (la sécheresse, les douleurs, la sensibilité à la lumière et la vision trouble sont fréquemment retrouvées)
- l'examen auditif (acouphènes et diminution de l'audition, otites)
- l'examen abdominal (les douleurs abdominales sont très fréquentes mais de causes inconnues)
- l'examen neurologique (les céphalées, troubles de la mémoire, neuropathies périphériques : tremblements et convulsions sont fréquents)
- l'examen de la santé mentale (dépression)
- l'examen de la santé sexuelle (dysménorrhée, dysfonction érectile, métrorragies sont souvent décrites)

Les traitements correspondants à chaque complication sont détaillés (Tableau 4). [166]

Tableau 4 : Traitements des complications chez les survivants à la MVE [166]

COMPLICATIONS	TRAITEMENTS
Arthralgies	Compresses chaudes, exercice physique, paracétamol ou AINS, si inefficacité : corticoïdes ou méthotrexate
Manifestations oculaires	Ecartez étiologie infectieuse (syphilis et VIH), larmes artificielles, si inefficacité : corticoïdes ou méthotrexate
Manifestations auditives	Prochlorpérazine, corticostéroïdes oraux, amoxicilline
Douleurs abdominales	Ecartez étiologies courantes, paracétamol, antagoniste des récepteurs H2, oméprazole, vermifuge
Troubles neurologiques	AINS, propranolol, amitriptyline, phénytoïne, carbamazépine
Dépression et santé sexuelle	Au cas par cas

Des analyses sanguines (numération formule sanguine et créatinine) étaient systématiquement réalisées. Les femmes survivantes qui ont été enceintes à leur retour chez elles, n'étaient, selon les études fournies, pas exposées à une nouvelle infection ni pour elles ni pour leur fœtus. Des consultations avec des travailleurs sociaux étaient également proposées afin d'évaluer la stigmatisation et leur recherche d'emploi. [166]

1.3 Riposte et gestion de la crise en France

1.3.1 Organisation générale de la réponse française

La France a, tout au long de la crise Ebola, été très impliquée et fortement mobilisée. Au-delà de la place centrale qu'a occupé la France, dans le diagnostic du virus Ebola grâce aux capacités de ses organismes de recherche (Institut Pasteur, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques Virales (CNRFHV) de Lyon), le gouvernement français a piloté des actions de soutien dans les pays d'Afrique touchés. Sur le territoire national, des mesures de suivi, de riposte et de prévention ont été instaurées. La coordination et la mobilisation de tous les acteurs de santé ou non, pouvant être impliqués dans une éventuelle introduction du virus Ebola sur le sol français a également été requise. [167]

Cette réponse française a été qualifiée de réponse intégrée, s'appuyant sur la Task-Force interministérielle Ebola : « il s'agit d'une force opérationnelle temporaire organisée pour piloter les actions de lutte contre le virus Ebola ». [168] Elle a été mise en place le 20 octobre 2014, sur ordre du Premier Ministre et a été placée sous son autorité. Elle rassemblait les données des Ministères de l'Intérieur, des Affaires Sociales, des Affaires Etrangères, de la Santé et des Droits des Femmes, de la Défense et de l'Enseignement Supérieur et de Recherche. Aussi, un engagement politique fort de la part de la France dans les pays d'Afrique a été déployé. La surveillance épidémiologique a été effectuée de façon hebdomadaire par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Un plan national de prévention et de lutte « Maladie à virus Ebola » a été élaboré par le Ministère de la Défense en novembre 2014. Il précise les stratégies de protection du territoire et sanitaire. [167]

La stratégie de protection nationale se décline en quatre points. Le premier est le travail synergique de tous les acteurs concernés par la protection de l'introduction du virus Ebola en France (centres 15, établissements de santé, médecins, ambulanciers, pompiers, forces de l'ordre, les douaniers, les établissements scolaires, les compagnies de transport, l'armée...) Le second vise à détecter le plus préocemment possible les cas suspects en posant deux questions essentielles : Avez vous une fièvre supérieure à 38°C ? Revenez-vous d'un séjour situé dans une des zones d'épidémie datant de moins de 21 jours ? Le troisième point consiste à surveiller les personnes qui ont été en contact avec un cas suspect d'Ebola. Le quatrième est d'anticiper les réactions de peur suscitées par la MVE dans la population française. Ainsi, pour pallier à un afflux déraisonné de personnes dans les établissements de santé, aux refus des parents sur le fait d'emmener leurs enfants à l'école ou aux achats compulsifs de matériel médical, des campagnes de prévention, de communication et de sensibilisation ont été mises en place. [167] [169]

La stratégie sanitaire visant à éviter l'importation du virus en France est exposée en cinq points. Le premier vise à endiguer l'épidémie dans la zone touchée en contribuant à limiter la propagation mais aussi en formant et en déployant des centres de traitements dans les pays touchés par l'épidémie. Deux centres de formation, un basé à Nogent le Rotrou, en France et un à Conakry, en Guinée ont ouvert leurs portes afin de former du personnel soignant grâce à un soutien financier en provenance de l'Agence Française du Développement. Ceci a mobilisé de nombreux volontaires pour des missions sanitaires déployées en Afrique. Le second point est de freiner l'introduction du virus en France. Pour cela, des mesures de sécurité et de contrôle en lien avec les départs et arrivées de voyageurs sur le sol français ainsi que pour les expatriés ont été endurcies. Ceci s'est traduit par des contrôles à l'embarquement, une prise de température obligatoire à l'arrivée en France pour les vols directs en provenance d'Afrique de l'Ouest. De plus, une fiche de traçabilité des voyageurs a été créée. Le troisième point cible la prise en charge précoce d'un patient atteint par le virus Ebola sur le territoire. Un numéro vert ainsi qu'un site internet ont été mis à la disposition du grand public. Les professionnels de santé ont reçu des messages de la Direction Générale de la Santé (DGS), des Messages Rapides d'Alerte Sanitaire (MARS)... De cela a découlé, la diffusion d'une procédure de détection et de prise en charge des cas suspects à tous les

professionnels de santé. Cette procédure fait intervenir le Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU), l'InVS, l'Agence Régionale de Santé (ARS) et des infectiologues référents en conférence téléphonique et permet la redirection des patients suspects, par le SAMU, au sein d'un Etablissement de Santé de Référence Habilité (ESRH) (Figure 46). [167] [169]



Figure 46 : Détection et prise en charge des cas suspects à Ebola en France [170]

La prise en charge d'un cas « possible » ou « confirmé » suit la procédure du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) et prévoit de mettre le patient en chambre individuelle à pression négative dans un ESRH muni d'un sas. Le patient devra revêtir un pyjama à usage unique ainsi qu'un masque. Les professionnels de santé devront, quant à eux, porter une blouse imperméable couvrant tout le corps, deux paires de gants, une charlotte, des sur-chaussures étanches, des lunettes de protection et d'un masque Filtering Facepiece Particles de type 2 (FFP2). C'est un

appareil de protection respiratoire homologué qui filtre et retient les poussières et aérosols liquides. Tous ces équipements sont à usage unique. Les déchets médicaux et les excréptions des patients seront placés dans un container Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) aspergée d'eau de javel avant d'être éliminée par incinération. Les services d'urgence et d'accueil ont reçu la consigne de se former afin d'identifier (si le patient s'est directement présenté dans un cabinet de ville ou à l'hôpital sans passer par le 15) le plus rapidement possible les patients suspects ainsi que de mettre en place des mesures d'hygiène conformes aux recommandations. Le patient devra être isolé en ville en créant un périmètre de sécurité ou placé dans un box à l'hôpital en respectant strictement les précautions d'hygiène de lavage des mains, de port de gants et de masque. Les méthodes de protection concernant le transport des cas (placer le patient dans une housse de transport étanche à pression négative et/ou au sein d'une ambulance totalement bâchée) ont été communiquées aux ESRH et aux Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) par l'Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS). La désinfection des ambulances se fait à l'eau de javel à 0,5% après avoir été nettoyées à l'eau claire et séchées. Le véhicule sera indisponible sur une durée de 12 heures après désinfection. Si le cas transporté est négatif au virus Ebola, après analyses biologiques, le véhicule sera déclaré conforme pour circuler et au contraire si le cas est positif, le véhicule devra recevoir une pulvérisation de peroxyde d'hydrogène supplémentaire. [171] Si le patient décède, il devra être placé dans une housse étanche avant d'être placé dans un cercueil hermétique. [172] Sur le territoire, treize ESRH et l'Hôpital d'Instruction des Armées Begin ont été formés à la prise en charge de patients atteints du virus Ebola. Les ESRH ont été définis pour chaque région, la liste est disponible sur le site du Ministère de la Santé. [173] Des arrêtés ministériels ont cadre l'utilisation de traitements expérimentaux et le diagnostic de tout cas suspect à virus Ebola est effectué par le CNRFHV de Lyon. Le laboratoire a l'obligation de déclarer un cas d'Ebola confirmé biologiquement. [172] Le quatrième point évoque la promotion d'une coopération internationale, qui a été, pour le virus Ebola d'une rapidité exemplaire. Le cinquième point permet d'analyser la stratégie mise en place afin de l'améliorer en permanence. [167] [169]

1.3.2 Protocole de prise en charge des victimes d’Ebola au sein du Service Départemental d’Incendie et de Secours 49

Le Service Départemental d’Incendie et de Secours (SDIS) n’est initialement pas amené à gérer les cas suspects de maladie à virus Ebola. En effet, en cas d’appel au SDIS pour une demande d’intervention sur une victime revenant d’une zone d’endémie de moins de 21 jours et présentant une fièvre de plus de 38°C, la demande doit être transférée au centre 15. Toutefois, il existe deux exceptions à cette procédure : la découverte inopinée d’une victime présentant ces symptômes et la carence du SMUR (le SAMU ne peut intervenir par manque d’ambulances et envoie à la place un véhiculer du SDIS). Dans ces deux cas, les sapeurs-pompiers du SDIS doivent intervenir en prenant toutes les précautions nécessaires. Pour cela, une formation sur le virus Ebola leur enseignant les risques de la maladie et sur les mesures de protection à prendre. La procédure à suivre par les sapeurs-pompiers est : [174]

- de se protéger en enfilant des équipements type combinaison Tyvec, des lunettes, des gants à usage unique et des masques FFP2
- de contenir le pouvoir contaminant de la victime grâce à une tenue papier ou une couverture de survie et un masque chirurgical
- d’utiliser au maximum du matériel à usage unique ainsi que des bacs DASRI
- le matériel non jetable devra être décontaminé avec un solution d’eau de javel concentrée à 0,5%
- les cas contacts devront être identifiés et redirigés vers le SAMU
- les locaux où la victime est exposée devront être confinés et condamnés jusqu’à leur désinfection.

1.3.3 Cas de l’infirmière française contaminée au Libéria

C’est le 17 septembre 2014, que MSF a annoncé qu’une de ses infirmières françaises était contaminée par le virus Ebola. Cette jeune femme volontaire, en mission à Monrovia, au Libéria, a été placée en isolement le 16 septembre dès l’apparition des premiers symptômes. Le diagnostic en laboratoire a confirmé l’infection au virus Ebola. Suite à cela, le protocole d’évacuation de MSF a

immédiatement été déclenché et la victime a été transférée vers un centre de traitement en France. Pour cela, un avion spécial médicalisé, dédié uniquement à la prise en charge de victimes à haut risque infectieux a été dépêché sur place, dans la nuit du 18 au 19 septembre avec des mesures de sécurité maximales. Le rapatriement sanitaire a suivi les recommandations internationales. [175] Une fois arrivée à Paris, une ambulance du SAMU équipée, escortée de 4 motards, a transporté cette jeune femme de l'aérodrome de Villacoublay vers l'hôpital militaire Bégin, ESRH, à Saint-Mandé dans le Val-de-Marne. Une fois sur place, elle a été placée en isolement dans une chambre à pression négative et a bénéficié de traitements symptomatiques et d'un ou de plusieurs traitements expérimentaux (le secret médical a été conservé). C'est d'ailleurs ce jour-là qu'un arrêté a fixé trois traitements expérimentaux contre le virus Ebola en France. Le 4 octobre, la Ministre de la Santé, Marisol Touraine a annoncé la guérison et la sortie de l'infirmière de l'hôpital. [176] [177] Un autre professionnel de santé, contaminé en Sierra-Leone a été rapatrié en France et pris en charge à l'hôpital de Bégin au mois de novembre 2014. Il a survécu et est sorti de l'hôpital. D'autres ressortissants ont dû également être rapatriés sur leur territoire. C'est notamment le cas de missionnaires espagnol, italien, américain et britannique. [178]

2. Mesures de prévention contre l'infection à virus Ebola

2.1 Prévention autour des soins prodigués aux patients

2.1.1 Mesures lors des dispensations de soins

2.1.1.1 Directives concernant les patients, le personnel et les visiteurs

Chaque patient arrivant dans un CTE ou CSC, qu'il soit considéré comme cas suspect ou confirmé, s'est vu placé en chambre individuelle isolée comprenant des toilettes, un lavabo avec accès à l'eau courante, du nécessaire d'hygiène (serviettes hygiéniques, savon, solution hydro-alcoolique) quelques EPI, une aération adéquate ainsi que des fenêtres protégées et une seule issue fermée avec accès restreint. Lorsque les dispositifs ne permettaient pas ce « luxe », les patients étaient regroupés au sein de zones selon leur stade : suspect ou confirmé avec une distance minimale

d'un mètre de séparation des lits. Les directives d'affectation exclusive des soignants au sein des zones et l'interdiction d'accès à toute autre personne non essentielle aux soins ont été appliquées. Les entrées du personnel dans les zones de soins ont été consignées dans des registres. Les familles désirant visiter les malades étaient parfois tolérées, en nombre limité, hors des zones de regroupement, dehors à l'air libre (Figure 41) après vérification qu'ils ne présentaient aucun symptôme de MVE. Les visiteurs devaient se munir d'un EPI. [157] [179]

2.1.1.2 Hygiène des mains

Lors de la dispensation des soins, les mesures de base devaient être rigoureusement appliquées. Leur importance avait été soulignée à de nombreuses reprises dans les guides et manuels de lutte contre le virus Ebola et lors des formations du personnel soignant, d'autant plus que les manifestations initiales de la MVE n'étaient pas spécifiques. Un des éléments principaux de ces mesures de base comprenait l'hygiène des mains. Elle pouvait être réalisée par friction à l'aide de solution hydro-alcoolique lorsque les mains n'étaient visiblement pas souillées. Les distributeurs de solution hydro-alcoolique, devaient se trouver partout où les soins étaient dispensés. S'ils faisaient défaut, le lavage soigneux des mains à l'eau et au savon prenait le relai. Naturellement, le personnel soignant devait se laver les mains aussi souvent que possible au sein des zones de soins, et terminer les soins d'un patient avant de commencer ceux du suivant tout en veillant aussi à changer ses gants. Ceci était d'autant plus indiqué lorsque les mains étaient souillées par divers liquides biologiques (Annexe IX). L'hygiène des mains était indiquée : [157] [179]

- avant l'enfilage des gants et de l'EPI avant d'entrer dans la chambre d'isolement d'un patient
- avant tout geste aseptique sur un patient
- après tout risque d'exposition biologique
- après toute exposition avec le sang ou les liquides biologiques d'un patient même avec des gants
- après tout contact avec l'environnement du patient (surfaces, articles, équipements contaminés)
- après avoir enlevé l'EPI avant la sortie de la zone de soins

2.1.1.3 Port de l'EPI

Une autre des mesures de base, était le port indispensable et obligatoire de l'EPI. Les gants devaient être enfilés et portés, selon une technique précise, lorsque des sécrétions biologiques devaient être manipulées (Annexe X). Ils devaient être adaptés à la taille des mains de chacun des soignants et changés entre chaque acte pratiqué, même s'il s'agissait du même patient. Enfin, ils devaient être enlevés après usage, sans contaminer des surfaces propres et avant de s'occuper d'un nouveau patient (Annexe X). Le lavage des mains entre chaque changement de gants était obligatoire. Les autres éléments de l'EPI, à savoir la blouse imperméable, le masque facial, la paire de lunettes de protection et les bottes en caoutchouc, choisies pour leur fermeture étanche et résistante (si ces bottes n'étaient pas à disposition, il était prévu des sur-chaussures ; elles devaient être changées au même rythme que les gants) devaient également être enfilés en toutes circonstances (cf. partie III.1.2.2.1). Lorsque le personnel médical se voyait obligé de porter ou de soutenir un patient lors des soins, il devait enfiler une paire de gants supplémentaire ainsi qu'un tablier imperméable par-dessus sa blouse (de même que des protections pour ses chaussures et ses jambes en cas de port de sur-chaussures non imperméables). L'administration de médicaments par nébulisation, les examens comme la bronchoscopie, les aspirations, les intubations endotrachéales ou les ventilations devaient être au maximum évitées. Si le médecin se voyait obligé de réaliser ces gestes, il devait porter un appareil de protection respiratoire FFP2 ou équivalent certifié par l'Union Européenne ou N95 certifié NIOSH aux Etats-Unis. Les techniques d'enfilage et de retrait de l'EPI devaient être respectées scrupuleusement en veillant à ne pas produire de contact entre les éléments souillés et les éléments propres ou le corps du soignant (Annexe XI). [157] [179]

2.1.2 Nettoyage de l'environnement

2.1.2.1 Désinfection des surfaces et objets contaminés

Les articles jetables à usage unique ne devaient en aucun cas être réutilisés. Cependant certains éléments de protection (masques, lunettes, tabliers, bottes...) étaient réutilisables à condition qu'ils soient nettoyés et désinfectés. Pour ce faire, ils

étaient nettoyés à l'eau et au détergent afin d'éliminer les matières organiques et ils trempaient entièrement dans une solution de chlore actif à 0,5% pendant au moins 30 minutes (il était préférable de les laisser une nuit entière). Puis il étaient soigneusement rincés à l'eau claire afin d'éliminer les résidus restants d'hypochlorite et de sel. Le désinfectant pouvait être versé sans danger dans les éviers. Dans l'idéal, un stéthoscope ne devait être utilisé que pour un seul patient. Malheureusement, il était parfois impossible d'avoir un nombre suffisant de stéthoscopes. Les médecins veillaient alors à laver à l'eau et au savon l'ensemble du stéthoscope (branches et parties en contact avec le patient) puis à le passer à l'alcool. Les dossiers des patients, quant à eux étaient conservés en dehors des chambres pour éviter de les contaminer. [179]

En ce qui concerne les surfaces souillées par du sang ou des liquides biologiques, elles devaient être nettoyées à l'eau et au détergent puis désinfectées par une solution de chlore actif à 0,5%. L'emploi de désinfectants devait être précédée du nettoyage pour éviter leur inactivation par les matières organiques. Il est arrivé que les solutions de nettoyage et de désinfection soient préparées sur place. Elles avaient une durée d'efficacité d'une journée. Les sols, plans de travail et surfaces horizontales devaient être nettoyées à l'eau et au détergent au moins une fois par jour, et séchées naturellement à l'air. En aucun cas il ne fallait nettoyer tout cela à sec ; cependant l'utilisation de chiffons mouillés favorisait la contamination de l'air ambiant. Le nettoyage était toujours fait des zones les plus propres vers les plus sales pour limiter le transfert de particules contaminantes. La vaporisation de désinfectant dans les zones de soins était interdite puisqu'elle n'apportait aucun bénéfice. [157] [159] [179]

2.1.2.2 Approvisionnement en eau, assainissement et vidange des excréptions

Bien que le virus Ebola ne se propageait pas dans de l'eau potable contaminée par les selles ou les urines, des mesures en matière d'eau, d'assainissement et d'hygiène étaient en vigueur. L'OMS avait mis en place plusieurs actions dont 3 majeures : celle de séparer les excréptions de selles et d'urines des sources d'eau potable, de toujours se laver les mains avec du savon et de confiner

toutes les excréptions humaines afin de prévenir toute contamination éventuelle. Les autres mesures consistaient à gérer un approvisionnement optimal et suffisant en eau potable dans les établissements de soins pour les soins et lavages mais aussi pour les lessives, nettoyages et toilettes. [180]

Comme évoqué précédemment, les patients atteints devaient disposer de toilettes à chasse d'eau personnelle. En ce qui concerne le traitement des eaux usées, un traitement en fosse septique sur place devait être effectué en vue d'un traitement ultérieur des eaux usées. Toutefois, il a été montré que le confinement des eaux usées avant traitement, permettait de tuer le virus Ebola. Ainsi, pour les établissements directement reliés aux égouts, il fallait vérifier le confinement des eaux usées et l'absence de fuite avant l'acheminement vers le centre de recyclage. Cependant, certains établissements modestes disposaient de latrines à fosses. Des précautions devaient alors être apportées pour limiter la contamination par les selles et urines : le fond de la fosse devait se trouver à 1,5 mètre minimum de la nappe phréatique et les latrines devaient être situées à une distance horizontale de 30 mètres minimum de toute autre source d'eau souterraine. Si ces conditions ne pouvaient être respectées, alors les excréptions devaient être stockées dans des conteneurs hermétiques aussi longtemps que possible. [180]

Pour ce qui concerne la manipulation et le traitement des selles et des urines de patients infectés par le virus Ebola, il convenait de prendre les mêmes mesures de précaution (EPI) que pour les expositions au sang ou aux autres liquides biologiques. Elles devaient être manipulées le moins possible par le personnel soignant. Si le patient était incapable de se déplacer aux toilettes ou latrines prévues à cet effet, un bassin hygiénique était mis à sa disposition et ses déjections étaient immédiatement éliminées dans les toilettes. Le bassin était rincé et désinfecté (cf. partie III.2.1.2.1) deux fois si nécessaire. En cas d'impossibilité d'évacuation des excréptions, elles devaient être confinées dans un seau couvert avec du lait de chaux hydratée à 10%. [180]

2.1.3 Gestion du linge

Lorsque le linge était souillé par les patients, le personnel devait le manipuler en présence d'un EPI. Il devait être placé dans des sacs étanches étiquetés, prévus à cet effet, ou dans des seaux dans la zone de contamination. Les surfaces devaient être nettoyées et désinfectées également. Si des matières organiques étaient relevées sur le linge, elles devaient être enlevées en les grattant avec un objet solide et jetées dans les toilettes. Le récipient contenant le linge était ensuite acheminé vers la zone de blanchissage et lavé instantanément avec de l'eau et un détergent. Lorsque le linge exigeait un lavage à basse température, il devait être désinfecté à l'aide d'une solution chlorée à 0,05% pendant 30 minutes après avoir été préalablement nettoyé à l'eau et au détergent puis rincé. Le lavage à la main était fortement déconseillé. Cependant si l'établissement ne bénéficiait pas d'alimentation électrique, il était placé dans un grand bac d'eau chaude savonneuse. On le laissait tremper en veillant qu'il soit totalement immergé dans l'eau. Puis, il était remué avec un bâton avant d'être retiré du bac et rincé avec de l'eau propre. Une solution chlorée à 0,1% était ensuite ajoutée, le linge était laissé à tremper pendant 10 à 15 minutes. Pour terminer, il était rincé à l'eau et étendu pour le séchage. Si aucun moyen de lavage du linge n'était disponible, alors il était conseillé de le brûler à l'aide d'incinérateurs. [159] [179] [180]

2.1.4 Gestion des déchets

2.1.4.1 Sécurité et gestion des déchets piquants ou coupants

Le risque de piqûre par des aiguilles ou autres objets tranchants utilisés et l'attention qui doit leur être portée était également omniprésent. Chaque patient disposait de son propre matériel parentéral. Ce matériel était éliminé dans les salles de soins en veillant à ce qu'il ne soit jamais réutilisé. L'utilisation de ce type de fourniture devait être minimisée. Si leur emploi était nécessaire, le soignant veillait à ne jamais remettre de capuchon sur une aiguille usagée, à ne jamais diriger la pointe de l'aiguille vers une partie du corps, à ne pas enlever, plier, casser les aiguilles des seringues, à jeter les aiguilles, seringues, lames, et tout objet coupant ou pointu dans des bacs adaptés et résistants à la perforation. Ces récipients étaient placés toujours

le plus proche possible des manipulations d'aiguilles. Le personnel soignant devait contrôler que les récipients soient correctement fermés, scellés et remplacés lorsqu'ils étaient remplis aux trois quarts. [157] [179]

2.1.4.2 Gestion des autres déchets

Afin d'effectuer un tri optimal et à risque minime des déchets, il était idéal de les trier sur le lieu où ils avaient été produits. Les déchets infectieux solides comme le papier essuie-tout devaient être jetés dans des sacs étanches situés dans des poubelles hermétiques. Celles-ci ne devaient jamais être portées près du corps. Elles étaient ensuite acheminées vers une fosse d'une profondeur d'au moins 2 mètres et recouvertes après chaque ouverture de la fosse, d'une couche de terre de 10 à 15 centimètres d'épaisseur. Un incinérateur servait à détruire les déchets solides en s'assurant des bonnes mesures de protection à l'égard des produits inflammables. Tous les prélèvements anatomiques étaient placés dans une fosse séparée. [179]

2.1.5 Décès, inhumation et autopsie

L'OMS a mis au point un protocole en 12 étapes afin d'informer les équipes soignantes ainsi que toutes les personnes impliquées dans l'inhumation, de la marche à suivre en cas de décès d'un cas suspect ou confirmé à virus Ebola. La manutention des corps devait être limitée au maximum et effectuée uniquement par du personnel formé. Les croyances et la culture religieuse des familles ont été bien souvent un réel problème pour les équipes. Les obligations sanitaires allaient à l'encontre de leurs rites de lavage des morts et de leurs cérémonies. Pour éviter de nombreux conflits, les équipes avaient le devoir d'informer les familles des procédures d'inhumation dans la dignité et la culture du défunt. L'accord formel de la famille était un élément obligatoire avant de débuter toute inhumation. [181]

La première étape visait à composer l'équipe qui allait prendre en charge le défunt. Pour cela, 4 membres d'intervention sur le terrain, un responsable de pulvérisation, un superviseur technique, une personne chargée de la communication avec les familles et un représentant religieux étaient nécessaires. Tous devaient porter l'EPI sauf la personne communiquant avec les proches et le religieux. Les

solutions désinfectantes étaient préparées le jour même : une solution chlorée à 0,05% pour l'hygiène des mains et une solution chlorée à 0,5% pour la désinfection des surfaces. La seconde étape était de réunir tout l'équipement nécessaire à savoir : la housse mortuaire (imperméable, en vinyle d'épaisseur de 400 microns) pour placer le corps du défunt à l'intérieur. Elle devait supporter un poids de 100 à 125 kilos, être équipée d'au moins 4 poignées et ne devait laisser passer aucun agent pathogène. Le reste du matériel était celui nécessaire pour l'hygiène des mains, l'EPI, les désinfectants et les conteneurs de déchets. [181]

Lorsque le défunt était à son domicile, la troisième étape prévoyait l'arrivée de l'équipe d'inhumation au sein de la famille. Cette étape relativement délicate stipulait que les membres de l'équipe ne devaient pas porter d'EPI à leur arrivée par respect. Ils saluaient la famille, un porte-parole était désigné et un représentant religieux était contacté à la demande de la famille. Puis le chef d'équipe des fossoyeurs, à la fin de l'entretien avec la famille, obtenait l'accord de la famille et demandait la religion du défunt. Ensuite les membres de la famille prenant part aux rites d'inhumation étaient désignés et la tombe était creusée. L'inhumation d'un chrétien ou d'un musulman était différente. Lors d'une inhumation chrétienne, la famille pouvait voir le défunt à défaut de le laver et une alternative au contact était trouvée comme par exemple le fait de verser de l'eau sur le corps. Le symbole du drap blanc était aussi proposé, un prêtre était contacté. Enfin, une fois le défunt enveloppé dans la housse mortuaire, elle était placée dans le cercueil puis dans la tombe. La famille était autorisée à jeter de la terre et à placer le signe de la croix sur la tombe. Lors d'une inhumation musulmane, la famille était interrogée sur le fait qu'elle veuille ou non une ablution sèche sur la dépouille avant l'inhumation. Ceci devait être exclusivement pratiqué par un musulman portant l'EPI. Cela consistait à effectuer une courte prière en arabe, à frôler les mains et le visage du défunt avec du sable et pour terminer, une seconde prière était donnée. Puis le défunt était placé dans un linceul blanc en coton noué aux deux extrémités avant la housse mortuaire. Les femmes fossoyeurs s'occupaient des défuntes. La quatrième étape était l'enfilement de l'EPI. La cinquième étape était l'enveloppement du défunt dans la housse mortuaire. Il était porté par deux fossoyeurs, placé dans la housse, immédiatement fermée et désinfectée à l'extérieur en pulvérisant la solution chlorée à 0,5%. La sixième étape consistait à placer la housse dans le cercueil. Un membre de la famille était autorisé à fermer le cercueil

avant qu'il ne soit désinfecté. La septième étape visait à désinfecter tous les objets souillés, surfaces, et à brûler ce qui ne pouvait être réutilisé au sein de la maison du défunt. La huitième étape était l'enlèvement de l'EPI. Les étapes neuf, dix et onze étaient le transport du cercueil, la mise en bière et le temps de recueillement. La dernière étape était la désinfection ou destruction du matériel ayant servi à l'inhumation sans omettre la désinfection du véhicule ayant transporté le cadavre. Des échantillons post-mortem étaient parfois prélevés et envoyés au laboratoire. [181]

Lorsque le défunt décédait dans un établissement de soin, il était placé dans la housse et envoyé directement à la morgue en veillant qu'apparaisse dessus la mention « très infectieux ». Les procédures de désinfection étaient identiques. L'équipe de fossoyeurs muni de l'EPI prenait ensuite le relai pour la levée du corps et l'enterrement avec la famille. [179]

Lorsqu'une autopsie était nécessaire, elle devait se limiter à des examens essentiels et devait être pratiquée par du personnel formé portant un EPI. Un appareil de protection respiratoire FFP2 ou N95 ou à épuration d'air motorisé était indispensable. Les échantillons étaient alors placés dans des récipients identifiés, étanches afin d'être livrés directement dans les zones d'analyses correspondantes. Les surfaces des échantillons étaient désinfectées avant leur transport et les tissus biologiques sans intérêt placés dans des conteneurs spécifiques, destinés à l'incinération. [179]

2.2 Prophylaxie du personnel et contrôle de l'infection

2.2.1 Gestion de l'exposition au virus Ebola par le personnel de santé

Le principal danger pour le personnel de santé, en poste dans les établissements de soins en Afrique de l'Ouest, était l'exposition cutanée, percutanée ou cutanéomuqueuse au virus Ebola par du sang, des liquides biologiques, des excréptions, des sécrétions d'un cas suspect ou confirmé au virus Ebola. En cas d'exposition, la personne devait immédiatement interrompre les soins qu'elle était en train de prodiguer, sans créer de risque supplémentaire, en ne cédant pas à la

panique. Elle devait ensuite quitter l'aire de soins, retirer l'EPI et laver la ou les surfaces cutanées ou percutanées exposées à l'eau et au savon. Si les muqueuses étaient touchées, alors il était préférable de les rincer abondamment à l'eau claire ou avec une solution oculaire pour la conjonctive. Après cela, l'incident devait être déclaré immédiatement au coordonnateur du centre. Les personnes exposées faisaient, par la suite, l'objet d'une évaluation médicale couvrant les autres expositions potentielles comme le VIH ou l'hépatite C notamment et bénéficiaient d'un suivi avec mesure de la fièvre deux fois par jour, les 21 jours suivant l'exposition. Si une fièvre apparaissait dans les 21 jours, la personne était orientée vers un spécialiste en maladies infectieuses pour établir un diagnostic. Si le spécialiste suspectait une MVE chez un agent de santé, celui-ci était placé en isolement et recevait les mêmes traitements symptomatiques que les autres cas suspects jusqu'à la confirmation négative en laboratoire. Une recherche de contacts autour de l'agent de santé infecté (famille, amis, collègues) était effectuée. [179]

2.2.2 Contrôle de l'infection

Le contrôle de l'exposition au virus Ebola auprès des personnels de santé a débuté par la mise à disposition de consignes et de formations en prévention et lutte contre l'infection dans les établissements de soins des pays touchés. C'est le CDC en collaboration avec l'OMS et les instances gouvernementales ou non des pays qui ont permis leur diffusion. Celles-ci fournissaient des éléments sur la transmission du virus, sur la prévention et le contrôle de l'infection, sur la bonne utilisation des EPI, sur le dépistage optimal et sans risque des patients, sur l'isolement des patients sous surveillance, sur les techniques de prélèvement et d'envoi des échantillons aux laboratoires... [182]

Ceci a été mis en place puisque la transmission du virus au sein des agents de santé a été massive et dévastatrice. En effet, elle a conduit à la fermeture de plusieurs établissements de soins, entraînant un climat de méfiance envers les équipes soignantes, et causant le décès de nombreux agents. Par ailleurs, la prévention et le contrôle de toute infection constituent le socle de la riposte pour éradiquer une flambée en cours, de quelque nature qu'elle soit. [182]

Il existe quatre clés déterminantes dans le contrôle de la transmission d'une infection. En ce qui concerne la MVE, la première était l'identification et l'isolement des personnes suspectées ou infectées par le virus Ebola. La seconde concernait les soins apportés de façon à protéger les patients et le personnel de santé. La troisième était le nettoyage devant être effectué en toute sécurité après les soins effectués. Et la quatrième consistait à prendre en charge en toute sécurité et avec compassion toute personne susceptible d'être infectée. Le contrôle commençait bien avant l'entrée du patient dans le centre, notamment par la délimitation de zones définies pour chaque étape de la prise en charge. [182]

Les mesures essentielles mises en place dans les établissements de soins devaient être effectuées même si des EPI étaient indisponibles dans certains centres. Le contrôle commençait par le dépistage systématique de tous les patients se présentant à l'entrée d'un centre. Les autres mesures concernaient le bon usage de l'EPI, les bons gestes d'hygiène des mains, de désinfection, de manipulation des déchets et du linge, en suivant toujours rigoureusement les protocoles. [182]

2.3 Conduite à tenir lors des voyages en zones endémiques

Historiquement, cette flambée a vu plusieurs voyageurs infectés par le virus Ebola à l'issue de longs périple franchissant les différentes frontières d'Afrique de l'Ouest ainsi que des cas importés dans divers pays. Cependant, l'OMS n'a pas manifesté de restrictions à l'égard des voyages en zone d'endémie du fait que le virus Ebola se transmettait majoritairement par le sang ou les liquides biologiques. Les voyageurs étaient mis au courant sur le risque de contamination faible. Les consignes étaient d'alerter le personnel de la compagnie si un voyageur présentait des symptômes de la MVE, d'éviter tout contact physique direct avec les gens, de ne pas toucher le corps d'une personne décédée du virus Ebola, d'utiliser une solution hydro-alcoolique fréquemment. Des brochures informatives étaient mises à disposition des voyageurs (Annexe XII). [183]

Afin de donner une réponse adaptée à toutes les personnes, l'OMS a classé les voyageurs en différents groupes. Les touristes d'affaires revenant d'un pays touché par le virus Ebola vers leur pays de résidence avaient un risque extrêmement

faible de contracter le virus puisqu'ils n'étaient pas en contact avec les excréptions d'éventuels malades. Ils étaient toutefois informés des gestes de base de prévention. Les voyageurs rendant visite à leur famille avaient également un risque faible de contracter le virus, à condition que personne parmi les proches ne soit contaminé et que le voyageur ne soit pas en contact avec des animaux morts infectés au cours de son séjour. La dernière catégorie concernait les agents de santé, le risque était également considéré comme faible, à condition que toutes les mesures de prévention soient appliquées. Malgré cela, certains malades symptomatiques du virus Ebola ont parfois réussi à voyager sans en informer les compagnies. Les voyageurs situés non loin d'un patient malade avaient un risque faible également de contracter le virus. Par contre, lors de la prise en charge du malade à son arrivée dans son pays, les voyageurs ayant séjourné à ses côtés faisaient partie de la recherche des cas contacts. [183]

Des recommandations à destination des voyageurs en partance ou à destination des zones endémiques étaient données au niveau des zones d'embarquement ou d'arrivée, des ports ou à certains endroits de passages terrestres. Les informations devant être communiquées pour contribuer à la réduction des risques de transmission étaient : [183]

- d'éviter les contacts avec le sang et les liquides biologiques de personnes infectées par le virus Ebola
- d'éviter tout contact avec des animaux sauvages servant de nourriture
- de proscrire les rapports sexuels avec une personne infectée
- d'être vigilant lors de la manipulation d'objets contaminés

Un numéro les informant d'une assistance médicale leur était également dispensée. Les voyageurs revenant d'une zone touchée développant des symptômes dans les 3 semaines suivant leur retour devaient immédiatement aller consulter un médecin en précisant leur voyage récent. Chaque pays a formé ses équipes médicales au plus proche des points d'entrées des moyens de transport afin d'anticiper toute introduction du virus Ebola sur son territoire. Les compagnies aériennes et maritimes ont aussi été sensibilisées. En effet, si un passager d'un vol présentait des symptômes, le personnel aérien devait prendre les mesures imposées par l'association internationale du transport aérien : installer le passager à distance

des autres et de sorte qu'il soit proche des toilettes qui seront réservées à son usage unique, couvrir le nez et la bouche de la personne avec un masque, un seul membre du personnel doit s'occuper du patient, il doit se laver les mains avant et après contact avec lui et porter un EPI, le membre du personnel doit avertir immédiatement les autorités de l'aéroport de destination et à son arrivée il sera placé en isolement. Si les équipes de soins diagnostiquaient le virus Ebola chez le malade, alors les personnes en contact avec lui faisaient l'objet d'un suivi avec une mesure de température pendant 21 jours. Lors d'un voyage par navire d'une personne présentant les symptômes d'Ebola, les recommandations à suivre étaient les suivantes : maintenir les portes de sa cabine fermées, informer les personnes qui s'occupent de lui sur les risques de transmission, faire une liste de toutes les personnes pénétrant dans son environnement avec un EPI obligatoire, limiter au maximum la sortie du patient de sa cabine, nettoyer et désinfecter tous les objets contaminés. Une solution d'hypochlorite de sodium 0,05% était disponible en laissant un temps de contact d'au moins 30 minutes, les déchets étaient placés dans des conteneurs ou incinérés à bord, une investigation était débutée auprès des autres voyageurs et la recherche des contacts du cas en question était démarrée. Le capitaine devait signaler le patient à la prochaine escale du navire à une équipe médicale. Les personnes ayant été en contact avec le patient étaient suivies s'il se révélait positif au virus Ebola. [183]

En ce qui concerne la population française, une recommandation a été publiée le 31 juillet 2014, à l'initiative du Ministère des Affaires Etrangères et du Développement International en partenariat avec le Ministère de la Santé et des Droits des Femmes, incitant les français à suspendre tout voyage en zone d'endémie où des cas de maladie à virus Ebola étaient avérés, sauf pour raison impérative. Deux affiches, une pour les départs et une pour les retours de voyageurs français ont été mises à disposition (Figure 47). La consigne donnée aux expatriés français résidant en Afrique de l'Ouest était de suivre les recommandations locales et celles émises par les postes diplomatiques français sur place. [170]

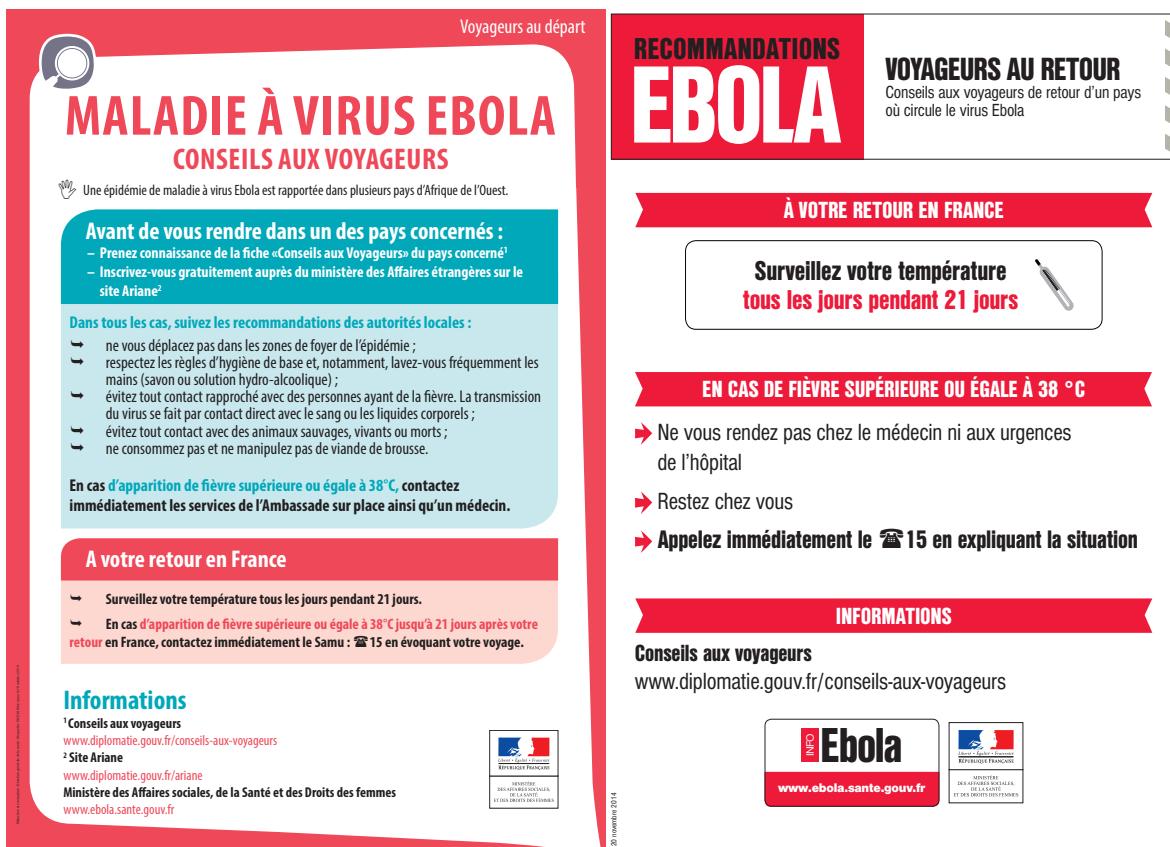


Figure 47 : Affiches à destination des voyageurs français en partance ou en provenance des zones endémiques à virus Ebola [170]

2.4 Conduite à tenir à l'égard des animaux sauvages

Le caractère sauvage des chauves-souris frugivores et des grands singes a rendu impossible leur confinement. De fait, des mesures de protection ont été instaurées afin que les populations contractent le moins possible le virus Ebola. Cette réduction du risque de transmission s'est effectuée par l'information des populations sur les zones forestières à risque (forêts, grottes, abris isolés...), la limitation des contacts avec les animaux sauvages, la limitation de la consommation de viande de brousse, en particulier quand elle est crue et par l'apprentissage d'une cuisson suffisante de la viande et du sang. De plus, l'accent a été mis sur le port de gants et de vêtements de protection lors des manipulations d'animaux morts. [7]

3. Perspectives thérapeutiques et actions du pharmacien d'officine

A l'heure où la flambée à virus Ebola sévissant en Afrique de l'Ouest, en 2014, s'est fait connaître au grand public, de nombreuses et vives réactions et un intérêt unanime ont été manifestés sur l'urgence de mettre au point et de déployer, par les instances de santé, des traitements et à terme un vaccin efficace. Ces attentes ont été, à d'innombrables reprises, relayées par les médias et réseaux sociaux entraînant la publication d'informations non certifiées par les organisations. Ces dernières ont dû, en plus de développer des solutions dans l'urgence, recadrer les propos concernant les développements des traitements expérimentaux en cours et candidatures en tout genre, de participation à des essais cliniques. Ce capharnaüm, engrangé par les journalistes en grande partie, a laissé une porte grande ouverte aux professionnels de santé, notamment aux pharmaciens d'officine, situés en première ligne auprès des populations, en ce qui concerne la régulation et la vérification des informations utiles à donner au grand public afin qu'ils soient moins naïfs.

3.1 Stratégies thérapeutiques et essais cliniques

L'OMS, dès le 4 septembre 2014, lors d'une réunion de consultation des traitements et vaccins disponibles contre le virus Ebola, a évalué les traitements expérimentaux non homologués. Au vu de la situation épidémique, les experts ont décidé, qu'il était conforme à l'éthique, de mettre à disposition, ces expérimentations n'ayant pas fait encore leurs preuves en tant que traitements standards. [185]

3.1.1 Traitements expérimentaux disponibles

Plusieurs traitements étaient, en 2014, en cours de mise au point : [186]

- **le plasma de convalescent** : la transfusion de sang de personnes survivantes au virus Ebola pourrait prévenir ou traiter l'infection. Toutefois rien n'indique que le taux d'anticorps présents dans le plasma des survivants, soit suffisant.

- **le ZMapp** : il s'agit d'un mélange de 3 anticorps monoclonaux humanisés qui bloqueraient ou neutraliseraient le virus, en se liant sur un site différent de l'enveloppe du virus ou en le recouvrant totalement.
- **l'hyperimmunoglobuline** : elle est préparée par purification et concentration de plasmas d'animaux immunisés ou d'êtres humains précédemment infectés. Elle contiendrait des titres élevés d'anticorps contre le virus Ebola et neutraliserait toutes les espèces du virus 48 heures après l'exposition.
- **le TKM-100802** : il s'agit d'un petit acide ribonucléique interférant, avec des nanoparticules lipidiques comme vecteur. Il cible les gènes de la polymérase L et le complexe VP35 du virus Ebola afin d'arrêter sa réplication. [187]
- **le AVI 7537** : il s'agit d'un Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer (PMO) ciblant le gène codant la protéine VP24 du virus Ebola. Il s'administrerait par cures. [188]
- **le favipiravir ou T-705** : c'est un inhibiteur nucléosidique, il s'administrerait aussi par cures, son mode d'action est à l'étude mais il semblerait que son métabolite actif inhibe la réplication virale par action sur l'ARN polymérase ARN dépendante. [187]
- **le BCX4430** : c'est un antiviral, efficace chez l'animal 48 heures après l'exposition au virus Marburg, les études pour le virus Ebola sont en cours.
- **les interférons** : par leur action antivirale au sein des cellules exposées, ils régulent le système immunitaire. Leur mécanisme d'action contre le virus Ebola est en cours d'expérimentation.

L'OMS a donc établi, pour ces traitements expérimentaux, des tableaux récapitulatifs afin d'informer les professionnels de santé, dans leurs décisions thérapeutiques en Afrique de l'Ouest, de l'état d'avancée de chacun d'eux, leur balance bénéfice/risque et leur disponibilité à court terme. [186]

En France, trois traitements expérimentaux ont été exceptionnellement autorisés par un arrêté du 18 septembre 2014, pour être utilisés chez les patients contaminés par le virus Ebola parmi la liste proposée par l'OMS. L'arrêté stipule « qu'à titre dérogatoire, les médicaments contenant les substances suivantes : le

favipiravir, le TKM-100802 et le ZMapp peuvent être importés, stockés, prescrits, dispensés et administrés aux personnes contaminées par le virus Ebola, dans les établissement de santé de référence et dans les hôpitaux d'instruction des armées ». C'est l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) qui a été chargée de délivrer les autorisations d'importation (Japon pour le favipiravir, Canada pour le TKM-100802 et Etats-Unis pour le ZMapp) et d'exportation de ces médicaments, de rédiger un protocole d'utilisation, d'informer les patients qui en bénéficient, de recueillir les données d'efficacité et de sécurité et d'effectuer un suivi de pharmacovigilance renforcé. Le choix de ces trois produits au sein de la liste rédigée par l'OMS résulte d'une concertation scientifique. [189]

3.1.2 Perspectives de développement d'un vaccin

Un mois plus tard, au cours du mois d'octobre 2014, une réunion d'urgence entre l'OMS et les responsables scientifiques des industries pharmaceutiques et d'établissements de recherche de renommée mondiale a été organisée afin de préciser l'accès, à terme, des vaccins expérimentaux contre le virus Ebola. Des responsables de la finance, de fondations et de banques de développement étaient aussi présents. L'urgence a été fortement ressentie au cours de cette réunion, puisque des études simultanées ont été proposées afin de réagir le plus rapidement possible. Des partenariats ont également été évoqués afin d'agir tous ensemble et rapidement. Les conclusions ressorties de ce conseil extraordinaire, montrant la détermination des équipes et la volonté d'enrayer cette maladie, sont nombreuses : [190]

- un éventuel vaccin aura un impact considérable sur l'évolution de l'épidémie en cours
- le financement des études cliniques de recherche d'un vaccin contre Ebola ne doit pas être un obstacle, tous les moyens nécessaires seront trouvés
- la responsabilité concernant d'éventuels procès intentés à la suite d'un développement de vaccin ne sera pas attribuée à un pays ou une industrie, pour cela la création d'un « club » de donateurs a été soumise
- en ce qui concerne l'approvisionnement et les quantités de vaccins nécessaires, aucune limite ne sera posée

- les industries ont voté pour l'exécution d'essais cliniques randomisés pour les phases 2 et 3 puisque cela reste un des seuls moyens d'obtenir des données scientifiques fiables et interprétables
- le vaccin devra être utilisé en priorité chez tous les agents de santé, personnel de laboratoire et équipes d'inhumation
- les obligations réglementaires concernant l'homologation et l'autorisation des vaccins devront être rationalisées pour la situation urgente et exceptionnelle en cours, c'est-à-dire que les vaccins devront rapidement être conduits en essais cliniques et largement distribués
- les populations devront être sensibilisées sur l'intérêt d'un vaccin et des centres de vaccinations devront être mis en place
- tous les acteurs de développement d'un vaccin devront travailler ensemble de façon à aboutir le plus vite possible à une molécule active et tous les efforts nécessaires à la mise au point d'un vaccin seront menés

3.1.3 Mise au point de vaccins

A la fin de l'année 2014, les laboratoires pharmaceutiques ont été nombreux à se lancer sur le marché d'un vaccin pour combattre Ebola. De nombreux vaccins candidats ont été testés sur des animaux sans solution de formulation adaptée pour un usage humain. Cependant, la même année, deux vaccins prometteurs se sont différenciés. Ils ont fait leurs preuves chez les animaux et sont en cours d'essai clinique chez l'homme, afin d'analyser s'ils induisent une réponse immunitaire sans risque annexe. Cette étape d'essai clinique a été réalisée sur un petit nombre de volontaires sains. Il s'agit du vaccin ChAd3-ZEBOV pour le laboratoire GlaxoSmithKline et du rVSV-ZEBOV pour NewLink. Ces deux vaccins sont dits recombinants. L'adénovirus est utilisé comme vecteur pour délivrer du matériel génétique du virus Ebola. Ce vecteur non répliquant est créé en laboratoire. Par ce processus, ce dernier est capable d'exprimer un seul gène du virus Ebola et ainsi de provoquer une stimulation de l'immunité à l'égard de la MVE sans la déclencher. Le but ultime de ces vaccins est de fournir une réponse immunitaire efficace et une future protection éventuelle si une infection ultérieure venait à voir le jour. [191] Un troisième modèle de vaccin combinant deux vecteurs (Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo) du groupe Johnson & Johnson, a également montré des résultats satisfaisants chez

des primates non-humains et les essais cliniques ont débuté en 2015. Parallèlement à cela, d'autres vaccins se sont développés sans aucun résultat probant. [186] Au cours de cette partie, les différents vaccins candidats vont être exposés.

3.1.3.1 Vaccin cAd3-ZEBOV

Tout commence le 7 août 2014, lorsque l'OMS sollicite le laboratoire GlaxoSmithKline pour travailler conjointement dans le but de développer un vaccin afin d'endiguer l'épidémie à virus Ebola. Puis, en octobre 2014, la Commission Européenne a annoncé son aide financière afin de développer un vaccin efficace (cf. partie III.3.1.2), projet appelé : Horizon 2020. Un consortium : Ebolavac, s'est alors créé entre GlaxoSmithKline, l'université d'Oxford, le Bernhard Nocht Institut de Médecine tropicale et le centre hospitalier universitaire vaudois de Lausanne afin d'accélérer et d'aider le développement clinique du vaccin ChAd3-ZEBOV co-développé par GlaxoSmithKline et la section National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) du National Institutes of Health (NIH). Le consortium a apporté son aide lors des études de phase I à Lausanne, lors de l'étude vaccin/placebo en phase II sur des adultes et des enfants en Afrique de l'Ouest, sur l'effet de la vaccination et l'intérêt de rappels et sur la nécessité de développer rapidement le vaccin. [192] Le vaccin ChAd3-ZEBOV utilise un adénovirus de chimpanzé, dépourvu de multiplication et détenant le gène de la GP de surface du virus Ebola Zaïre. [186] Son atout est que cet adénovirus de chimpanzé a une faible séroprévalence chez les humains du monde entier, ainsi, il ne sera pas neutralisé par des sérum anti-adénovirus humains. L'objectif est de stimuler les lymphocytes T CD8 pour qu'ils produisent des anticorps efficaces. Les données précliniques ont montré des résultats satisfaisants sur les primates non-humains jusqu'à 5 semaines après injection du vaccin. A l'issue des tests précliniques, le vaccin a été approuvé pour son immunogénicité et son profil acceptable d'innocuité. De cela, a découlé la mise en route des études cliniques de phase I, au Mali, au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et en Suisse sur un total de 291 volontaires. [193] L'OMS a éprouvé une grande fierté lorsque Swissmedic, l'autorité de réglementation suisse pour les produits thérapeutiques, a donné son approbation pour un essai portant sur le vaccin expérimental contre le virus Ebola en octobre 2014. A partir de décembre 2014, il a été testé sur 120 individus et figurait comme la dernière étape avant la mise à

disposition des vaccins. Cet essai fut le dernier d'une série encore en cours au Mali, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, initialement débutée le 2 septembre 2014 dans le Maryland. Les résultats ont été publiés en décembre 2015, démontrant que le vaccin était sûr et que les réponses immunitaires induites étaient significatives. [194] Le professeur Genton, qui a dirigé l'essai clinique à Lausanne, a affirmé qu'aucun effet indésirable majeur n'avait été détecté. Uniquement les réactions habituelles dues aux vaccins se sont manifestées (réactions au point d'injection) et la fièvre, quant à elle, n'a été que peu fréquente. [195] Cependant, l'amplitude des réponses immunitaires induites s'est révélée insuffisante pour espérer une protection maximale. Ainsi l'OMS a décidé d'administrer une dose plus forte de vaccin, avec un titre de 1×10^{11} lors des études de phase II menées en Afrique, puisqu'aucun effet indésirable majeur n'était notifié. Les études de phase II/III ont commencé en février 2015, grâce au Partenariat pour la Recherche sur le Virus Ebola au Libéria (PREVAIL). Ce programme prévoyait d'inscrire 27 000 candidats hommes et femmes sains de plus de 18 ans ainsi que des personnes ayant été exposées au virus Ebola. Ce chiffre a été revu à la baisse, suite à la diminution des cas Ebola ; 1500 personnes ont donc participé à cet essai. Cette étude a été effectuée en trois groupes avec une solution placebo et le vaccin concurrent, le rVSV-ZEBOV grâce au gouvernement Libérien et le NIAID. Parallèlement à cela, 3000 adultes et 600 enfants ont reçu le vaccin ChAd3-ZEBOV dans les pays adjacents et/ou ayant subi l'épidémie (Mali, Sénégal, Ghana, Cameroun et Nigéria). Les résultats annoncés en février 2016, ont montré que le vaccin a été bien toléré et qu'il induisait une réponse immunitaire satisfaisante. Les études sont toujours en cours en septembre 2016. [196] [197]

3.1.3.2 Vaccin rVSV-ZEBOV

Le vaccin rVSV-ZEBOV a été mis au point par l'Agence de Santé Publique du Canada et la société NewLinks Genetics collaborateur du laboratoire Merck. [198] Le vaccin rVSV-ZEBOV a été conçu à partir du virus de la stomatite vésiculaire recombinant pour sa capacité à induire une réponse immunitaire chez l'humain sans risque majeur d'effet secondaire, mis à part d'éventuels syndromes grippaux. Le principe de ce vaccin est d'insérer la partie codante du gène pour la GP du virus Ebola dans le virus de la stomatite vésiculaire (Annexe XIII). [186] [199] Près de huit

études de phase I sur 550 personnes ont été nécessaires pour déterminer le titre adéquat (2×10^7) afin de débuter les phases II et III. Les résultats de la phase I ont révélé une sécurité du vaccin adéquate ainsi qu'une réponse immunitaire satisfaisante. Un consortium a également été créé, le Wellcome Trust, constitué par l'hôpital universitaire de Genève, le centre médical et universitaire de Hambourg, le centre médical de recherche de Lambaréné et l'institut médical de recherche du Kenya ainsi que le laboratoire de Marburg. [198] Les études de phase II et III se sont déroulées au Libéria grâce à NIH et PREVAIL, en Sierra-Leone grâce au CDC et en Guinée grâce à l'OMS. La méthode de vaccination employée est dite en « ceinture ». Ceci est basé sur l'hypothèse qu'en vaccinant toutes les personnes ayant été en contact avec le virus (la moitié immédiatement après le contact et l'autre moitié 3 semaines après), une ceinture de protection se crée permettant d'enrayer la propagation du virus. Des résultats au cours de la phase III ont évoqué une grande efficacité de ce vaccin. En effet, en Guinée, tous les sujets vaccinés semblent immunisés même si l'étude doit se poursuivre afin de vérifier que cela peut s'étendre à des populations entières. Près de 4000 personnes volontaires ont été vaccinées ainsi que des travailleurs en première ligne. [200] Au Libéria, grâce à PREVAIL et le NIAID, trois groupes de taille égale ont été formés (l'un a reçu le placebo, l'autre le ChAd3-ZEBOV et le dernier le rVSV-ZEBOV). Cette étude s'est effectuée en double aveugle, ni les volontaires, ni le personnel soignant ne connaissait la nature des traitements reçus. [196] En Sierra-Leone, c'est environ 8000 employés du secteur de la santé qui ont reçu les vaccins. Ils ont été sollicités pour entrer dans l'essai clinique Sierra-Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola (STRIVE). Il s'agit d'un essai clinique à randomisation individuelle ce qui signifie qu'aucun placebo n'est utilisé. Les volontaires sont répartis de façon aléatoire dans des groupes de vaccination immédiate ou différée (6 mois après leur recrutement). [201] Actuellement, les études cliniques de phase I, II et III sont toujours en cours en Europe, Afrique, Etats-Unis et Canada. Merck a annoncé en mai 2016, qu'il mettait à disposition 300 000 doses de vaccins qui pourront être utilisées dans les essais cliniques encore en cours ou en cas de situation d'urgence. [202]

3.1.3.3 Vaccin combiné Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo

La troisième stratégie de vaccination expérimentale est celle du prime-boost. Ce principe de primo-vaccination hétérologue vise à administrer au patient un vaccin combinant deux vecteurs différents dont l'un amorce la réponse à une souche spécifique et l'autre stimule la réponse immunitaire 4 à 12 semaines plus tard. Il est connu pour sa forte stimulation des anticorps et des cellules immunitaires T. L'efficacité et la durée de protection du principe du prime-boost a déjà été démontrée sur des modèles animaux et un modèle de primate non-humain pour le virus Ebola et plus largement dans les essais de vaccination contre le paludisme, le VIH et la tuberculose. [204] [205] Le vaccin candidat contre le virus Ebola combine le vecteur Ad26.ZEBOV, un adénovirus humain, vaccin monovalent dirigé contre la souche Zaïre du virus Ebola, développé par Crucell Holland BV, entreprise pharmaceutique Janssen du groupe Johnson & Johnson et le vecteur MVA-BN-Filo, dérivé de la variole (modified vaccinia virus Ankara), qui est un vaccin multivalent contenant les GP des souches Zaïre, Soudan et du virus Marburg, développé par Bavarian Nordic. [191] [203] Le principe de ce vaccin est de synthétiser le gène codant pour la glycoprotéine du virus Ebola et de l'introduire au sein des deux vecteurs choisis. Puis, la production s'effectue pour l'adénovirus sur des cellules PER.C6 (cellules humaines immortalisées conçues pour la production à grande échelle de protéines recombinantes) et sur des fibroblastes d'embryons de poulet pour le dérivé du virus de la variole. Le vecteur Ad26.ZEBOV est administré en premier à J0, il est qualifié de « prime » et le vecteur MVA-BN-Filo est administré en second à J56, il est appelé « boost ». L'association de ces deux vecteurs permet l'inoculation des transgènes synthétisés au sein des cellules humaines lors de la vaccination, ce qui conduira à la production de la glycoprotéine du virus Ebola et finalement à l'activation de la réponse immunitaire humaine (Figure 48). [206]

A prophylactic Ebola Zaire vaccine leveraging on two existing platforms

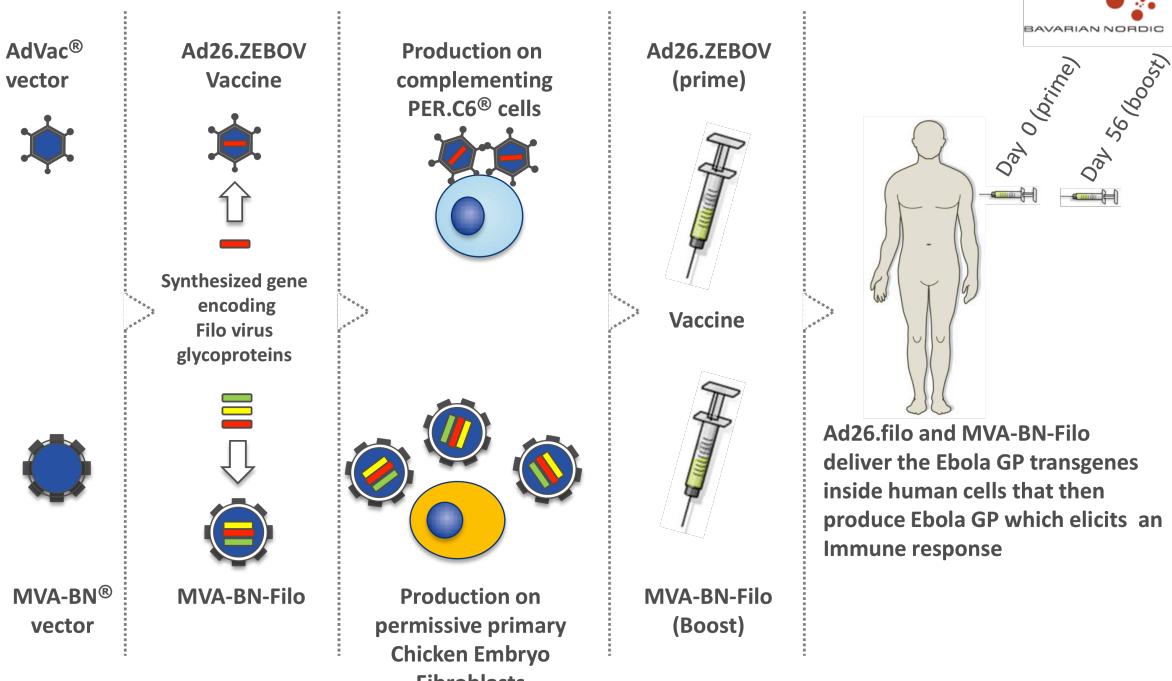


Figure 48 : Principe de vaccination du prime-boost [206]

Le développement clinique du vaccin a été réalisé grâce à la collaboration de plusieurs partenaires : l'université d'Oxford au Royaume-Uni, le NIH, l'école d'hygiène et de médecine tropicale de Londres et l'INSERM en France. La phase I des études cliniques, projet EBOVAC1 s'est déroulée au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, en décembre 2014, afin d'analyser la sécurité et l'immunogénicité du vaccin. Puis elle a été élargie en Afrique de l'Ouest dans les pays Ouganda, Kenya et Tanzanie. Les résultats obtenus au Royaume-Uni ont montré que le vaccin a été bien toléré par les 87 volontaires sains, sans apparition d'effet indésirable grave et 100% des participants ont généré une réponse immunitaire positive au virus Ebola et ce jusqu'à 8 mois après l'injection. [206] [207] [208] La phase II des études cliniques a donc été enclenchée en juillet 2015. C'est l'INSERM qui est chargée d'effectuer les essais de phase II en Afrique de l'Ouest et en Europe sous le nom du projet EBOVAC2 ; il est financé par la Commission Européenne. Il a pour but de compléter les données recueillies au cours de la phase I sur la sécurité, la fiabilité et la réponse immunitaire de la stratégie vaccinale. Les bénévoles intervenant dans les essais de cette phase, en Europe, sont des adultes en bonne santé de 18 à 65 ans. En Afrique, ce sont des adultes et des personnes âgées jusqu'à 70 ans en bonne santé, des

adultes séropositifs au VIH et des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans. [206] [209] [210] L'INSERM a mené une campagne de recrutement de volontaires afin de participer à cette phase II (Figure 49). L'essai vaccinal a nécessité 630 volontaires en Europe et 1188 dans plusieurs pays d'Afrique avec une durée d'étude d'un an. Les participants ont reçu soit le placebo soit le vaccin actif et une indemnisation compensatoire. Les critères auxquels devaient répondre les volontaires étaient les suivants : avoir entre 18 et 65 ans ; être situé près d'un des centres d'essais ; être en bonne santé ; être affilié à la caisse primaire d'assurance maladie ; pour les femmes, ne pas être enceinte ; ne pas allaiter et disposer d'une contraception efficace ; de ne pas participer en même temps à une autre étude biomédicale et ne pas donner son sang pendant toute la durée de l'essai clinique. [211]



Figure 49 : Affiche de la campagne de recrutement du projet EBOVAC2 menée par l'INSERM [211]

Malheureusement, la phase II de l'essai clinique a dû être interrompue en mai 2016 suite à l'apparition du syndrome de Miller-Fisher (paralysie des muscles oculaires et disparition temporaire des réflexes et troubles de la marche) chez l'un des candidats à l'essai clinique. Ce syndrome est une variante de la maladie de Guillain-Barré, maladie neurologique affectant les nerfs crâniens. Cependant, après enquête cet effet indésirable n'a pas été imputé au vaccin mais à un état fébrile

antérieur du patient. L'ANSM a donné son feu vert en mai 2016 pour la reprise de l'essai, qui est toujours en cours. [212]

Il faut noter que tous ces laboratoires ont dû travailler en un temps record afin d'effectuer toutes les études cliniques nécessaires. Habituellement la durée de développement d'un vaccin est de 10 à 15 ans. [197]

3.2 L'éthique au milieu de l'urgence

Dès lors que l'OMS a publié les traitements expérimentaux autorisés et vaccins candidats dans la lutte contre le virus Ebola, la principale préoccupation des institutions fut celle de l'éthique encadrant ces alternatives. En effet, en août 2014, les traitements et vaccins étaient à un stade expérimental précoce de leur développement, leur efficacité n'avait été jusque là testée uniquement sur des modèles animaux et aucune étude ne pouvait affirmer leur efficacité et leur innocuité sur l'humain contre la MVE. De plus, les stocks disponibles étaient très limités. [186] C'est le traitement par le ZMapp de deux membres américains du personnel médical de l'organisation non gouvernementale Samaritan Purse en poste au Libéria, début août 2014, qui a amené l'OMS à s'interroger sur l'éventuel emploi des traitements dans le cadre de la flambée à MVE. [213] De cela a découlé, le 11 août une réunion de concertation sur les considérations éthiques liées à l'utilisation de traitements et/ou vaccins expérimentaux regroupés sous le nom d'Interventions Non Homologuées (INH). Les principales décisions éthiques prises au cours de cette réunion sont : [214]

- l'existence d'une obligation éthique de proposer aux personnes à haut risque, les INH qui se sont révélées prometteuses en laboratoire
- ces options thérapeutiques ne doivent en aucun cas supplanter les mesures de santé publique auparavant édictées
- le recours à ces INH doit respecter les règles d'éthique habituelles à savoir « la transparence au cours de soins, la confiance, la répartition équitable face à la pénurie, la promotion de la solidarité internationale, le consentement éclairé, la liberté de choix, la confidentialité, le respect de la personne, la préservation de la dignité et l'implication des communautés »
- la balance bénéfice/risque de ces INH doit être posée

- les INH doivent faire preuve de leur efficacité et leur innocuité sur des primates non-humains
- l'incertitude de l'efficacité et de l'innocuité des INH sur les humains doit être clairement énoncée aux patients
- il est indispensable de disposer de moyens suffisants pour administrer le traitement expérimental et de dispenser les soins de soutien nécessaires lors d'apparition d'effets indésirables tout en suivant l'évolution du traitement par la réalisation de résultats intermédiaires sur les marqueurs biologiques de la maladie et de la réponse immunitaire
- les doses étant limitées, la hiérarchisation des patients bénéficiant des INH se fera selon des critères de priorité : « l'équité entre les pays, la priorité aux agents de santé, la probabilité d'un effet positif du traitement, le stade clinique de la maladie et les caractéristiques du traitement employé »
- les femmes enceintes et enfants doivent bénéficier d'une protection renforcée
- le consentement du patient ou de sa famille doit être recueilli dans la limite du possible
- s'assurer que les communautés ont pris part aux discussions préalables à un essai clinique tout en améliorant la communication en vérifiant qu'elles ont été mises au courant de cette évaluation dans un langage qu'elles comprennent

Devant ce cas d'urgence, des accélérations sur la mise au point, l'évaluation réglementaire et l'homologation des produits ont été validées. Ceci a requis des efforts considérables des laboratoires, des organismes de réglementation propre à chaque pays et de l'OMS. Toutes les décisions prises ont dû être transparentes par le biais de procédures flexibles et rapides tout en étant rigoureuses. Les autorités de réglementation ont été chargées d'envisager les voies les plus efficaces pour l'enregistrement des produits tout en respectant les bonnes pratiques de fabrication et une assurance qualité exemplaire. [186]

3.3 Place et rôles du pharmacien d'officine face à une telle épidémie

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé placé en première ligne face à la demande d'informations, d'avis et conseils fiables du grand public. En véritable acteur et promoteur de santé publique, il agit comme véritable porte-parole du corps médical en ce qui concerne les grandes maladies qui sévissent dans le monde. De par ses connaissances et son statut au plus proche des patients, le pharmacien rassure et transmet les bonnes conduites à tenir au quotidien. Dans le contexte de l'épidémie à virus Ebola, les pharmaciens d'offices ont dû contribuer à la prévention et au contrôle de la propagation de la MVE tout en informant les populations, en leur donnant des conseils et en orientant les patients qui le nécessitaient vers des structures de soins appropriées. [215]

La Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) a rédigé un avis de santé publique à destination des pharmaciens et du personnel pharmaceutique en reprenant successivement les grandes caractéristiques de la MVE, les activités à mettre en place au sein des pharmacies et en mettant à disposition toutes les ressources dont ils pouvaient avoir besoin. [215] Les activités du pharmacien d'officine français dans le contexte d'épidémie à Ebola sont détaillées ci-après.

3.3.1 La prévention

Toute action de lutte contre une épidémie repose sur la prévention. C'est d'ailleurs une des missions phares du pharmacien d'officine. Dans le cas d'Ebola, le pharmacien avait pour rôle de comprendre la nature exacte de la maladie, ses symptômes, ses modes de transmission ainsi que les gestes à adopter pour prévenir toute nouvelle infection. Il était indispensable pour le pharmacien de rediriger un éventuel patient se présentant à l'officine avec des symptômes d'Ebola. Pour cela, le pharmacien se devait de connaître les structures accueillant les patients atteints de la MVE ainsi que les programmes de lutte mis en place dans son pays. [215]

3.3.2 Le dépistage

Le dépistage du virus Ebola est très difficile de par ses symptômes totalement aspécifiques. Toutefois, le pharmacien pouvait débuter le diagnostic différentiel d'un patient se présentant avec les symptômes d'une grippe à son officine en l'interrogeant sur une visite en zone affectée datant de moins de 21 jours ou en lui demandant s'il avait été en contact rapproché avec un individu souffrant du virus Ebola ou soupçonné de l'être. Il était important de considérer, ce cas comme exceptionnel puisqu'une prise en charge directement aux urgences ou par le SAMU restait la meilleure alternative possible. [215]

3.3.3 L'orientation

En cas de suspicion de MVE chez un patient se présentant à l'officine, il était urgent de le sensibiliser à sa prise en charge sur le champ. Pour cela, les autorités sanitaires de chaque pays avaient mis à disposition des protocoles de prise en charge. [215] Si après l'interrogatoire, le patient s'avérait de retour de voyage en zone endémique de moins de 21 jours et qu'il présentait une fièvre de plus de 38°C, le pharmacien, en France, était tenu d'isoler le patient en évitant tout contact avec lui et avec les autres patients et en lui faisant porter un masque chirurgical. Le pharmacien devait également se protéger avec ce qu'il avait à proximité (blouse à usage unique et lunettes de protection) et adopter les gestes d'hygiène des mains avec une solution hydro-alcoolique. Après cela, le pharmacien devait contacter le SAMU en composant le 15. S'ensuivait une conférence téléphonique entre le pharmacien, le SAMU, l'InVS, l'ARS et un infectiologue afin de procéder à l'évaluation clinico-épidémiologique du cas ce qui permettait son classement. L'évacuation du cas de la pharmacie s'effectuait par le SMUR qui le transportait vers un ESRH. Une boîte à lettre électronique réservée aux professionnels de santé a été créée par le Ministère de la Santé afin qu'ils posent toutes leurs questions et qu'ils reçoivent tous les conseils nécessaires en cas de crise sanitaire à virus Ebola en France. [216] Une fois le cas partit, le pharmacien était tenu d'effectuer les mesures de décontamination de la pièce où il se trouvait conformément aux recommandations de désinfection de l'HCSP. Le pharmacien devait porter un EPI et utiliser l'hypochlorite de sodium à une concentration de 0,5% en chlore pour les sols et

surfaces contaminées, le matériel ne pouvant être désinfecté était placé dans un bac DASRI. [217]

3.3.4 La diffusion d'informations

Le pharmacien, par le biais d'associations en pharmacie, pouvait également jouer un rôle dans le développement de l'information *via* des brochures, des affiches, des alertes, des applications... En France, le Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM) a mis à disposition des pharmaciens des affiches en français et en anglais à destination du public ainsi qu'une fiche professionnelle (Annexe XIV). [215] [218]

3.3.5 La préparation de solutions hydro-alcoolique et chlorée

Les pharmaciens devaient sensibiliser les personnes à effectuer fréquemment les gestes d'hygiène de base notamment le lavage des mains à l'aide d'une solution hydro-alcoolique. En plus de cela, ils étaient autorisés à les préparer eux-mêmes au sein de l'officine. L'OMS recommandait une teneur en alcool de l'ordre de 80% d'éthanol ou de 75% d'alcool isopropylique. Quant aux solutions chlorées, utilisées pour la désinfection des sols et surfaces, l'OMS mettait également à disposition le mode de préparation. [179] [215]

3.3.6 Les informations à transmettre

Le pharmacien devait également être disponible pour renseigner les gens sur le recyclage des objets piquants et tranchants, sur le nettoyage indiqué par l'OMS et régulier de l'environnement, sur la décontamination éventuelle des surfaces et sols contaminés, sur la gestion des DASRI... Il devait également être capable de répondre aux questions des voyageurs en s'informant des recommandations françaises aériennes et maritimes notamment, tout en soulignant le fait que le virus Ebola ne se transmet pas par l'air mais bien par contact avec les liquides biologiques d'un malade. [215]

CONCLUSION

C'est il y a tout juste 40 ans, que le virus Ebola a été mis en lumière. Les études menées pour connaître ce virus ont révélé un caractère unique et atypique de par le degré de pathogénicité, la diversité à travers cinq espèces (Zaïre, Soudan, Reston, Forêt de Taï et Bundibugyo) et les phases de manifestations cliniques. La physiopathologie est aujourd'hui bien comprise et identifiée et les outils diagnostiques utilisés sont fiables.

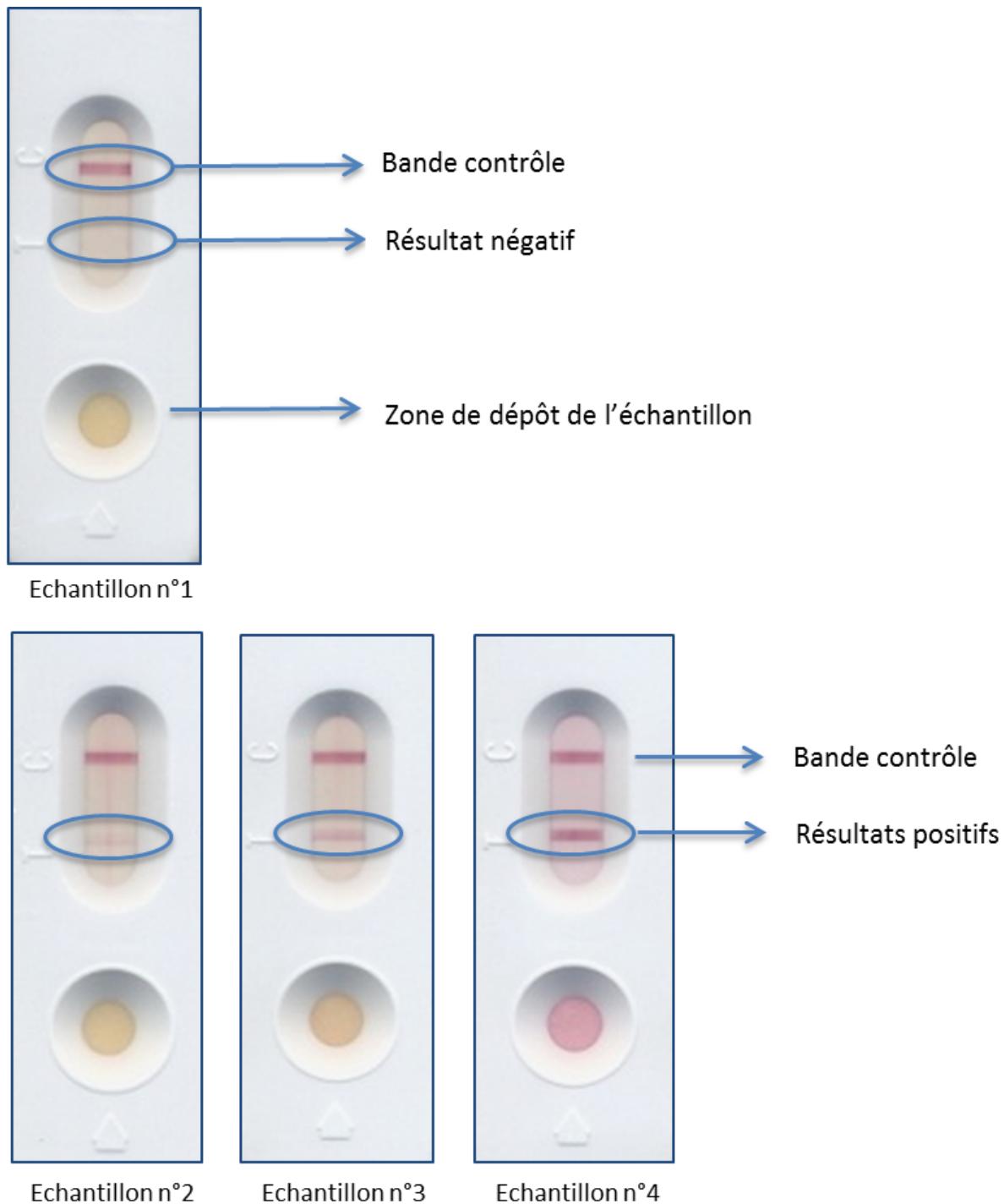
Parallèlement à ces connaissances scientifiques bien établies, l'épidémie qui commença en décembre 2013, sans aucune commune mesure, plongea les instances internationales de santé dans la panique et la confusion. Aucun organisme de surveillance n'avait anticipé une flambée hémorragique à virus Ebola de cette ampleur. D'autant que le contexte qui régnait en Afrique de l'Ouest était conflictuel et pauvre en infrastructures médicales. La riposte s'organisa très rapidement alliant renforts en termes d'équipements médicaux dédiés à un tel agent pathogène et éducation sanitaire des populations situées aux antipodes de la médecine moderne. Cette précipitation plongea les équipes soignantes comme les victimes d'Ebola dans l'insécurité avec des réactualisations fréquentes sur les conduites à tenir et la prise en charge des patients ; d'autant qu'aucun traitement curatif ou vaccin n'était disponible.

L'importante médiatisation de cette épidémie a engendré de nombreuses réactions dans le monde. Les populations se sont retrouvées très préoccupées face à un tel phénomène. Les personnels de santé se sont mobilisés et des procédures ont été mises en place. Le pharmacien d'officine, garant de la santé publique, s'est trouvé en première ligne pour informer les populations sur les attitudes de prévention et de secours à adopter.

L'expérience de cette épidémie, gérée dans l'urgence, doit servir à l'avenir d'exemple pour anticiper et prévenir, avec un nombre de moyens suffisants, une autre émergence d'origine virale ou pour faire face au bioterrorisme à la vue du contexte politique mondial actuel.

ANNEXES

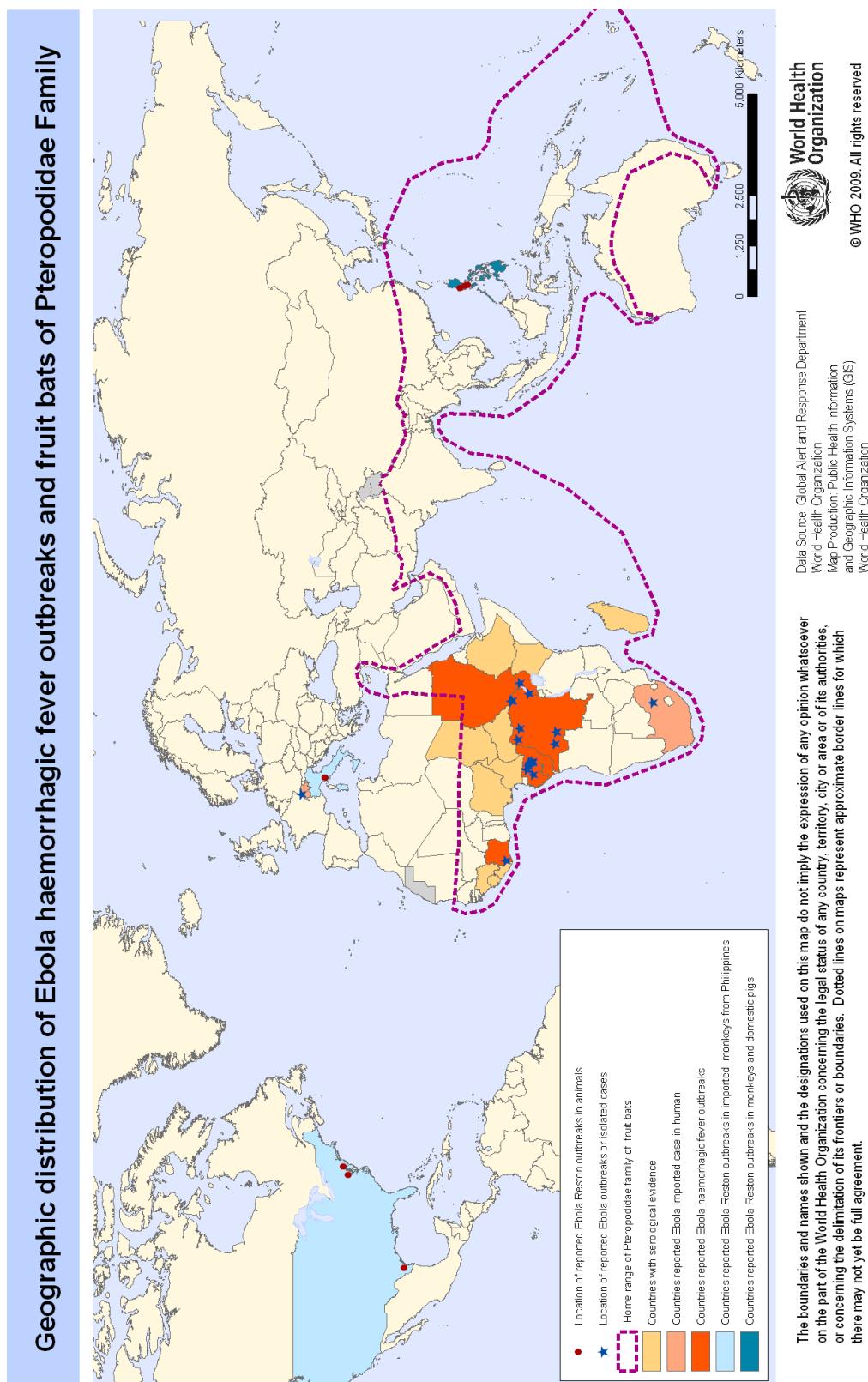
Annexe I - Le test eZYSCREEN® [89]



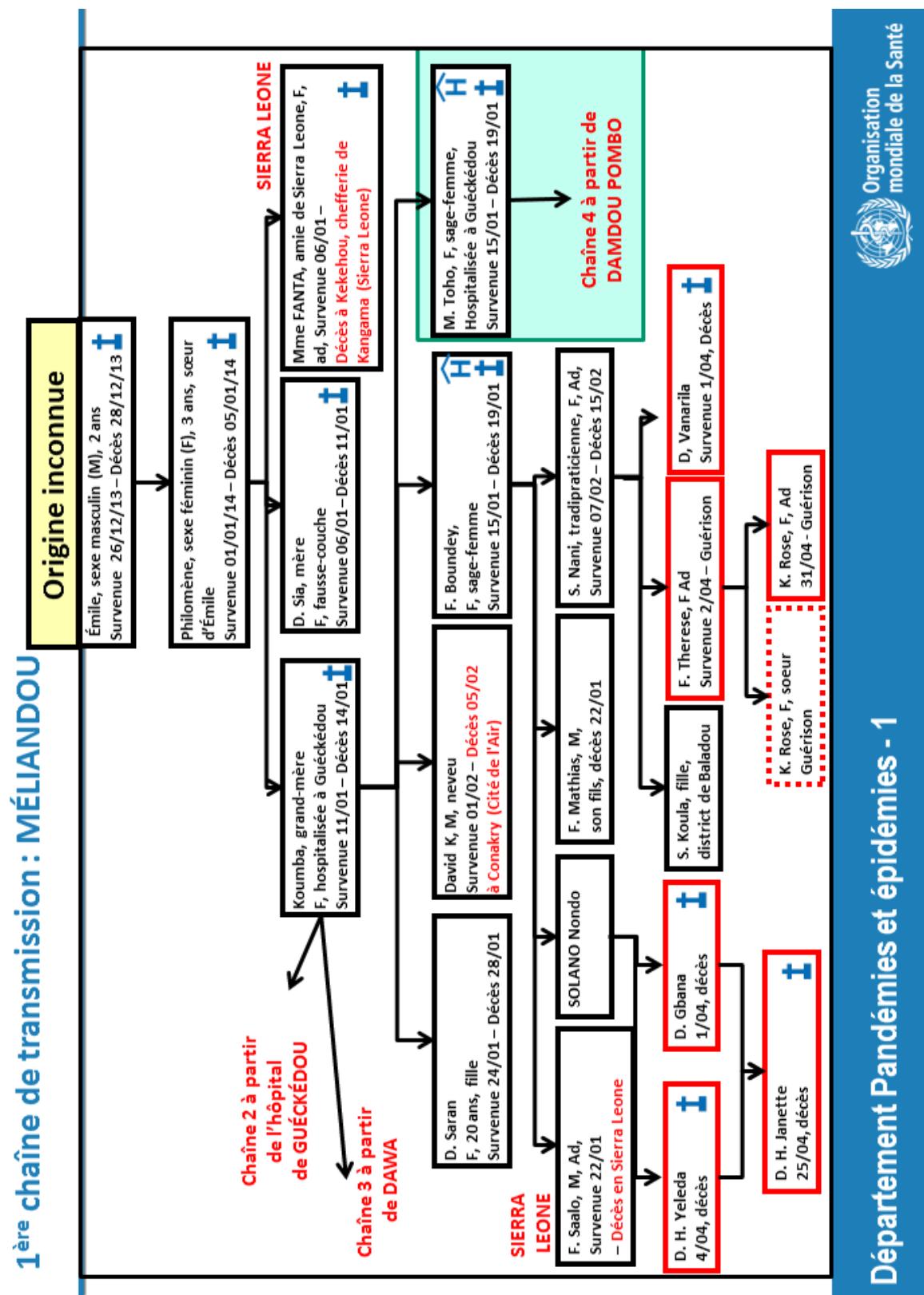
ANNEXE II - Pourcentages de mortalité humaine lors des épidémies à virus Ebola entre 1976 et 2012

Année	Pays	Espèce du virus Ebola	Nombre de cas humains	Nombre de décès humains	Pourcentages de mortalité humaine
1976	Zaïre	Zaïre	318	280	88%
1976	Soudan	Soudan	284	151	53%
1976	Angleterre	Soudan	1	0	0%
1977	Zaïre	Zaïre	1	1	100%
1979	Soudan	Soudan	34	22	65%
1989-1990	USA	Reston	4	0	0%
1989-1990	Philippines	Reston	3	0	0%
1992	Italie	Reston	0	0	0%
1994	Côte d'Ivoire	Forêt de Taï	1	0	0%
1994-1995	Gabon	Zaïre	52	31	60%
1995	RDC	Zaïre	315	250	81%
1996	Gabon	Zaïre	37	21	57%
1996-1997	Gabon	Zaïre	60	45	74%
1996	Afrique du Sud	Zaïre	2	1	50%
1996	USA	Reston	0	0	0%
1996	Philippines	Reston	0	0	0%
1996	Russie	Zaïre	1	1	100%
2000-2001	Ouganda	Soudan	425	224	53%
2001-2002	Gabon	Zaïre	65	53	82%
2001-2002	RDC	Zaïre	57	43	75%
2002-2003	RDC	Zaïre	143	128	89%
2003	RDC	Zaïre	35	29	83%
2004	Soudan	Soudan	17	7	41%
2004	Russie	Zaïre	1	1	100%
2007	RDC	Zaïre	264	187	71%
2007	Ouganda	Bundibugyo	149	37	25%
2009	Philippines	Reston	6	0	0%
2009	RDC	Zaïre	32	15	47%
2011	Ouganda	Soudan	1	1	100%
2012	Ouganda	Soudan	11	4	36%
2012	Ouganda	Bundibugyo	36	13	36%
2012	Ouganda	Soudan	6	3	50%

ANNEXE III - Carte mondiale récapitulative des principales flambées de maladie à virus Ebola entre 1976 et 2012 et distribution géographique des chauves-souris de la famille des *Pteropodidae* [129]



ANNEXE IV - Chaînes de transmission du virus Ebola à partir du premier cas recensé [143]



ANNEXE V - Tableau récapitulatif des cas et décès dans les différents pays touchés par la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest à chaque fin de mois en 2014

	Mars 2014	Avril 2014	Mai 2014	Juin 2014	Juillet 2014	Août 2014	Septembre 2014	Octobre 2014	Novembre 2014	Décembre 2014
Guinée										
Cas	112	224	291	413	460	648	1157	1667	2164	2707
Décès	70	143	193	303	339	430	710	1018	1327	1709
Libéria										
Cas	6	35	36	107	329	1378	3696	6535	7635	8018
Décès	4	11	12	65	156	694	1998	2413	3145	3423
Sierra Leone										
Cas	2	19	50	239	533	1026	2304	5338	7312	9446
Décès	2	2	6	99	233	422	622	1510	1583	2758
Nigéria										
Cas				1	17	20	20	20	20	20
Décès				1	6	8	8	8	8	8
Sénégal										
Cas					1	1	1	1	1	1
Décès					0	0	0	0	0	0
RDC										
Cas					24*	70*	66*	66*	66*	66*
Décès					13*	42*	49*	49*	49*	49*
Etats-Unis										
Cas						1	4	4	4	4
Décès						0	1	1	1	1
Mali										
Cas							1	8	8	8
Décès							1	6	6	6
Royaume-Uni										
Cas									1	1
Décès									0	0
TOTAL DES CAS	120	278	377	759	1323	3070	7179	13566	17144	20205
TOTAL DES DECEES	76	156	211	467	729	1552	3338	4951	6070	7905

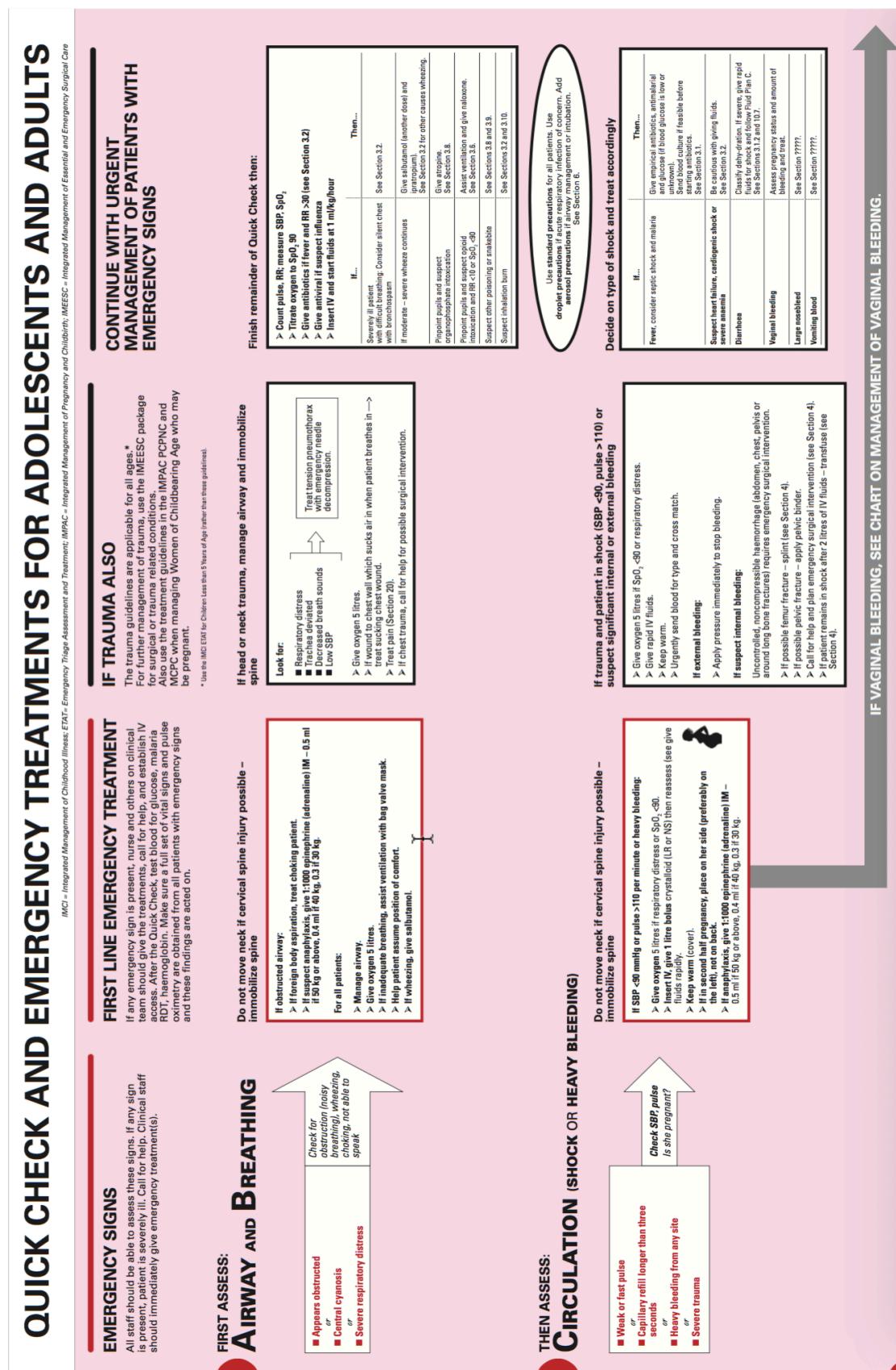
* flambée non liée à celle de l'Afrique de l'Ouest, non comptabilisée dans les totaux

ANNEXE VI - Tableau récapitulatif des cas et décès dans les différents pays touchés par la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest à chaque fin de mois en 2015

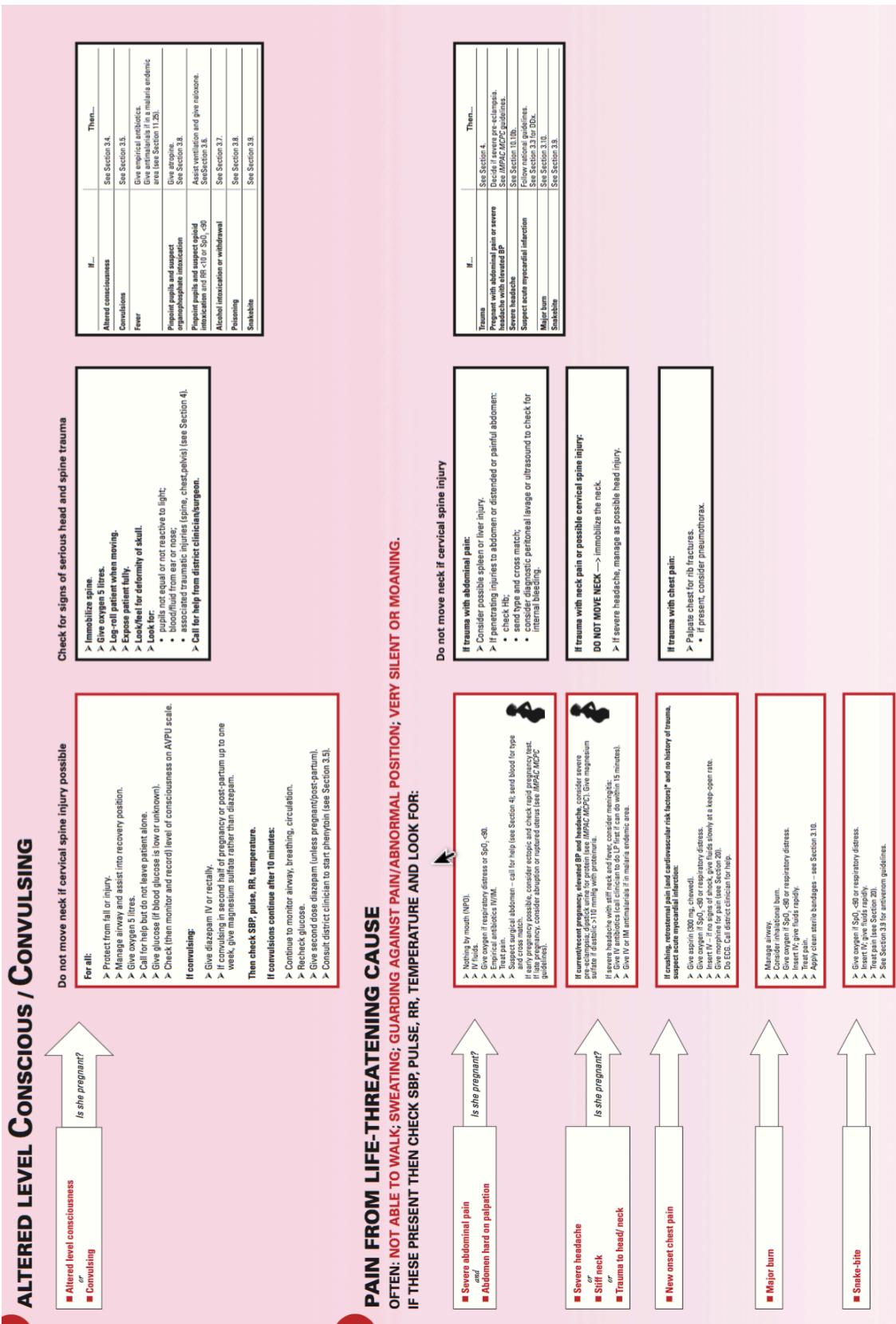
	Janvier 2015	Février 2015	Mars 2015	Avril 2015	Mai 2015	Juin 2015	Juillet 2015	Août 2015	Septembre 2015	Octobre 2015	Novembre 2015	Décembre 2015
Guinée												
Cas	2917	3155	3429	3584	3641	3718	3786	3792	3805	3806	3804*	3804
Décès	1910	2091	2263	2377	2420	2473	2520	2529	2533	2535	2536	2536
Libéria												
Cas	8622	9238	9602	10322	10666	10666	10672	10672	10672	10672	10675	10675
Décès	3686	4037	4301	4608	4806	4806	4808	4808	4808	4808	4809	4809
Sierra Leone												
Cas	10518	11301	11841	12371	12706	13059	13290	13609	13911	14061	14122	14122
Décès	3199	3461	3747	3899	3908	3928	3951	3953	3955	3955	3955	3955
Nigéria												
Cas	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Décès	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Sénégal												
Cas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Décès	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Etats-Unis												
Cas	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Décès	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mali												
Cas	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Décès	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Royaume-Uni												
Cas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Décès	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Italie												
Cas												
Décès												
TOTAUX DES CAS	22091	23728	24906	26311	27048	27478	27783	28108	28423	28574	28636	28636
TOTAUX DES DECES	8810	9604	10326	10899	11149	11222	11294	11305	11311	11313	11315	11315

* après reclassification

ANNEXE VII – Le test du « Quick Check » [162]



ALTERED LEVEL Conscious / Convulsing



PRIORITY SIGNS AND SYMPTOMS

AFTER SCREENING FOR EMERGENCY SIGNS, SCREEN ALL PATIENTS FOR PRIORITY SIGNS

Priority signs for infection control: If cough or other signs of respiratory illness, apply source control (use of tissues, handkerchiefs or medical masks) on the patient in the waiting room when coughing or sneezing, and perform hand hygiene. If possible, accommodate patient at least 1 meter away from other patients or in a room, and evaluate as soon as possible – see Section 6.

PRIORITY SIGNS FOR URGENT CARE – THESE PATIENTS SHOULD NOT

WAIT IN QUEUE:

- Any respiratory distress/complaint of difficulty breathing.
- Violent behaviour toward self or others or very agitated.
- Very pale.
- Very weak/fil.
- Recent fainting.
- Bleeding:
 - Large haemoptysis;
 - GI bleeding (vomiting or in stools);
 - External bleeding.
- Fractures or dislocations.
- Burns.
- Bites from rabid animal.
- Frequent diarrhoea >5-times per day.
- Visual changes.
- New / loss of function (possible stroke).
- Rupture (maintain a high index of suspicion).
- New extensive rash with peeling and mucous membrane involvement (Stevens-Johnson).
- Acute pain, cough or dyspnea, priapism, or fever in patient with sickle-cell disease.

IN ALL CASES OF TRAUMA, CONSIDER:

- Was alcohol a contributor? If yes, counsel on harmful alcohol use.
- Was drug use a contributor? If yes, counsel and arrange for treatment.
- Was this a suicide attempt? If possible, ask the patient, were you trying to harm yourself? (See Section 10.11.)
- Was abuse or sexual violence involved? (See Section 4.4.)
- Was interpersonal violence a contributor? Is there a risk of further violence in retaliation? If yes, get help to interrupt this and prevent further violence.

- If any respiratory distress/complaint of difficulty breathing – measure SpO_2 ; give oxygen 5 litres if $\text{SpO}_2 < 90$ (see Sections 3.2 and 0.6).
- If wheezing, give salbutamol (see Section 3.24).
- If violent behaviour or very agitated, protect, calm, and sedate the patient as appropriate. Check glucose and SpO_2 and consider causes (see Section 3.4).

Initiate interim management if clinician is not available:

- Measure haemoglobin if any bleeding, pale, weak, fainting, abdominal pain.
 - If melena or vomiting blood, manage and admit.
 - If large haemoptysis.
- If visible deformity, assess and treat possible fractures/dislocations (see Section 4).
- Manage burns (see Section 3.10).
 - If suspect rape or abuse (see Section 4).
 - If painful vasoconstrictive crisis from sickle-cell disease – control pain, hydrate and give oxygen if $\text{SpO}_2 < 90$ (see Section 10.18).

The patient needs clinical evaluation and should not wait in queue. **Repeat Quick Check if in line more than 20 minutes.**

Tri de l'ensemble des enfants malades

SIGNES D'URGENCE

En cas de signe positif : administrer un (des) traitement(s), demander de l'aide, faire un prélèvement de sang pour des examens de laboratoire en urgence (glycémie, frottis sanguin/goutte épaisse, hémoglobine)

EVALUER

Voies aériennes et respiration

- Obstruction respiratoire ou
- Cyanose centrale ou
- Détresse respiratoire grave

SIGNE PRESENT

TRAITER

En cas de suspicion de lésion du rachis cervical ne pas bougez le cou de l'enfant

En cas d'aspiration d'un corps étranger

- Dégager les voies aériennes chez l'enfant qui suffoque (Diagramme 3)

S'il n'y a pas eu aspiration de corps étranger

- Dégager les voies aériennes (Diagramme 4)
- Administrer de l'oxygène (Diagramme 5)
- Garder l'enfant au chaud

Circulation

Mains froides avec :

- un temps de recoloration cutanée >3 secondes et
- un pouls faible et rapide

SIGNE PRESENT

Recherchez une malnutrition grave

- Arrêter tout saignement
- Administrer de l'oxygène (Diagramme 5)
- Garder l'enfant au chaud

En absence de malnutrition grave :

- Rechercher une veine et commencer à administrer rapidement des liquides (Diagramme 7)
- S'il n'est pas possible de poser une voie IV périphérique, placer une perfusion dans la jugulaire externe ou en intra-osseuse (voir pages 355, 357)

En cas de malnutrition grave :

Si l'enfant est léthargique ou inconscient :

- Administrer du glucose en IV (Diagramme 10)
- Poser une voie IV et administrer des liquides (Diagramme 8)

Si l'enfant n'est ni léthargique ni inconscient :

- Administrer du glucose par voie orale ou par sonde nasogastrique
- Poursuivre immédiatement par une évaluation complète et le traitement

SIGNES D'URGENCE

En cas de signe positif : administrer un (des) traitement(s), demander de l'aide, faire un prélèvement de sang pour des examens de laboratoire en urgence (glycémie, frottis sanguin/goutte épaisse, hémoglobine)

EVALUER

Coma/convulsion

- Coma ou convulsions

SI L'ENFANT EST DANS LE COMA OU CONVULSE

Déshydratation sévère

(uniquement chez les enfants atteints de diarrhée)

Diarrhée plus deux des signes suivants :

- Léthargie
- Yeux enfoncés
- Pli cutané qui s'efface très lentement

DIARRHEE plus
DEUX SIGNES DE DESHYDRATATION GRAVE
Recherchez une malnutrition grave

TRAITER

En cas de suspicion de lésion du rachis cervical ne pas bougez le cou de l'enfant

- Dégager les voies aériennes (Diagramme 3)
- Si l'enfant convulse, administrer du diazépam ou du paraldéhyde par voie rectale (Diagramme 9)
- Position de l'enfant inconscient (si l'on soupçonne un traumatisme crânien ou cervical, stabiliser d'abord la nuque) (Diagramme 6)
- Administrer du glucose par IV (Diagramme 10)

- Garder l'enfant au chaud
- En absence de malnutrition grave :**
- Rechercher une veine et commencer à perfuser rapidement des liquides en suivant le Diagramme 11 et en appliquant le plan C de traitement de la diarrhée à l'hôpital (Diagramme 13, page 131)
- En cas de malnutrition grave :**
- **Ne pas** placer de perfusion
 - Evaluer immédiatement l'enfant de façon complète et commencer le traitement (voir section 1.3, page 18)

SIGNES DE PRIORITE

Ces enfants nécessitent une évaluation et un traitement rapides

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">■ Très petit nourrisson (<2 mois)■ Température très élevée■ Traumatisme ou autre urgence chirurgicale■ Pâleur (prononcée)■ Intoxication (antécédent d')■ Douleur (sévère)■ Détresse respiratoire■ Agitation, irritabilité permanente ou léthargie | <ul style="list-style-type: none">■ Transfert (urgent)■ Malnutrition : amaigrissement visible et sévère■ Œdème des deux pieds■ Brûlures (étendues) |
|---|---|

Note : Si un enfant présente un traumatisme ou une autre problème chirurgical, demander une assistance chirurgicale ou suivre les directives chirurgicales

PAS D'URGENCE

Evaluer et traiter en fonction de l'état de l'enfant

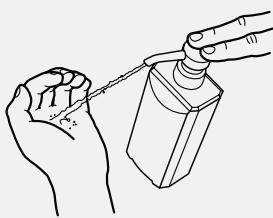
La friction hydro-alcoolique

Comment ?

Utiliser la friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains !
Laver vos mains au savon et à l'eau lorsqu'elles sont visiblement souillées.

 **Durée de la procédure : 20-30 secondes**

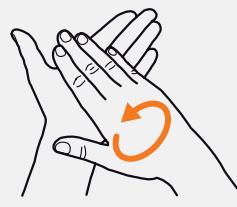
1a



1b



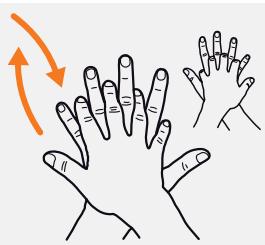
2



Remplir la paume d'une main avec le produit hydro-alcoolique, recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner :

Paume contre paume par mouvement de rotation ;

3



Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume de la main droite, et vice versa ;

4



Les espaces interdigitaux, paume contre paume et doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière ;

5



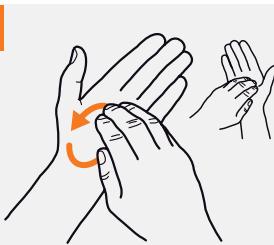
Le dos des doigts dans la paume de la main opposée, avec un mouvement d'aller-retour latéral ;

6



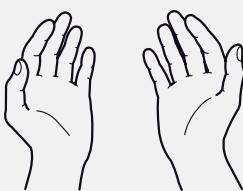
Le pouce de la main gauche par rotation dans la main droite, et vice versa ;

7



La pulpe des doigts de la main droite dans la paume de la main gauche, et vice et versa ;

8



Une fois sèches, vos mains sont prêtes pour le soin.

Le lavage des mains

Comment ?

Laver vos mains au savon et à l'eau lorsqu'elles sont visiblement souillées. Sinon, utiliser la friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains.

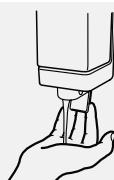
 Durée de la procédure : 40-60 secondes

0



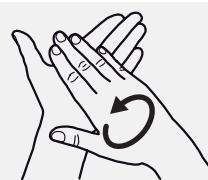
Mouiller les mains abondamment ;

1



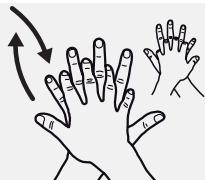
Appliquer suffisamment de savon pour recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner ;

2



Paume contre paume par mouvement de rotation ;

3



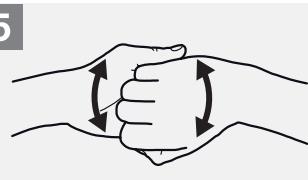
Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume de la main droite, et vice versa ;

4



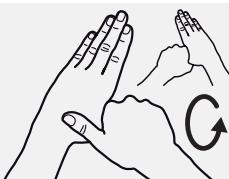
Les espaces interdigitaux, paume contre paume et doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière ;

5



Le dos des doigts dans la paume de la main opposée, avec un mouvement d'aller-retour latéral ;

6



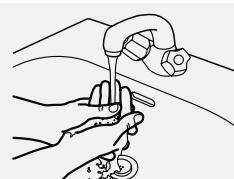
Le pouce de la main gauche par rotation dans la main droite, et vice versa ;

7



La pulpe des doigts de la main droite dans la paume de la main gauche, et vice et versa ;

8



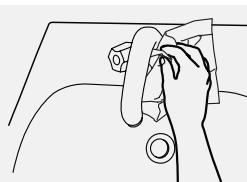
Rincer les mains à l'eau ;

9



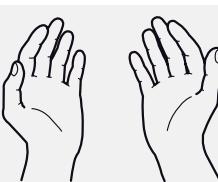
Sécher soigneusement les mains à l'aide d'un essuie-mains à usage unique ;

10



Fermer le robinet à l'aide du même essuie-mains ;

11



Vos mains sont propres et prêtes pour le soin.

ANNEXE X : Technique d'enfilage et de retrait des gants [179]

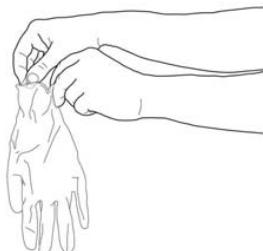
Technique d'enfilage et de retrait des gants de soins non stériles

Lorsqu'une indication de l'hygiène des mains se présente avant un contact nécessitant l'usage de gants, pratiquer l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique ou lavage au savon et à l'eau.

I. COMMENT ENFILER LES GANTS



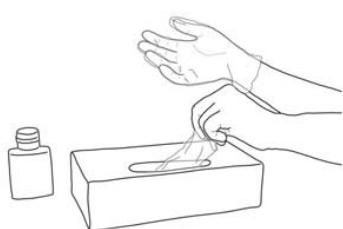
1. Prélever un gant de soins de son emballage d'origine.



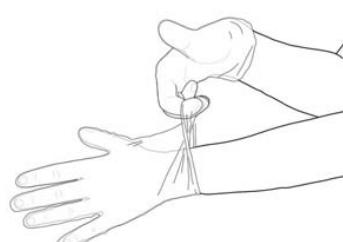
2. Ne toucher qu'une surface limitée du gant correspondant au poignet (bord supérieur du gant).



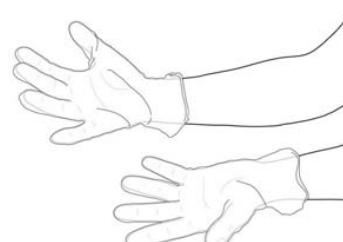
3. Enfiler le premier gant.



4. Prélever un second gant avec la main non gantée et ne toucher qu'une surface limitée du second gant, correspondant au poignet.

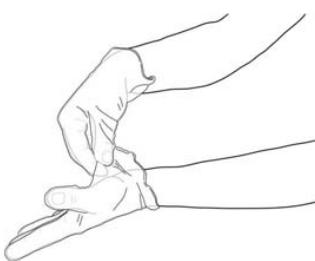


5. Afin de ne pas toucher la peau de l'avant-bras avec la main gantée, retourner la surface externe du gant à enfiler sur les doigts repliés de la main gantée, permettant ainsi d'enfiler le gant sur la seconde main.

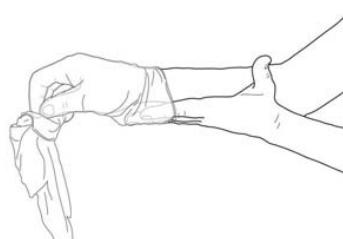


6. Une fois les gants enfilés, les mains ne touchent rien d'autre que ce qui est défini par les indications et les conditions d'usage des gants.

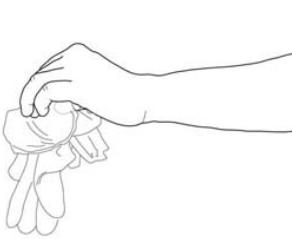
II. COMMENT RETIRER LES GANTS



1. Pincer un gant au niveau du poignet afin de le retirer sans toucher la peau de l'avant-bras, en le retournant sur la main, de façon à ce que la surface interne se retrouve à l'extérieur.



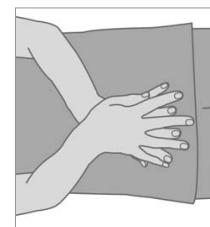
2. Tenir le gant retiré dans la main gantée et glisser les doigts de la main dégantée entre le gant et le poignet de l'autre main. Retourner le gant depuis l'intérieur sur la main de façon à ce que la surface interne se retrouve à l'extérieur, tout en enveloppant le gant déjà retiré.



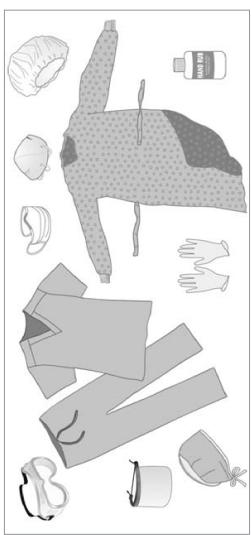
3. Jeter les gants usagés.

Pratiquer l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique ou lavage au savon et à l'eau.

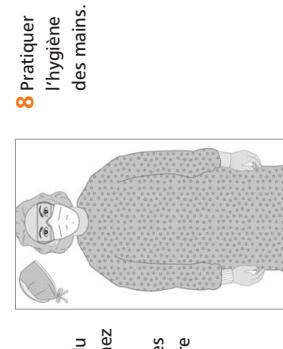
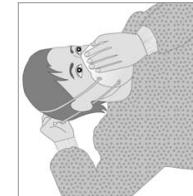
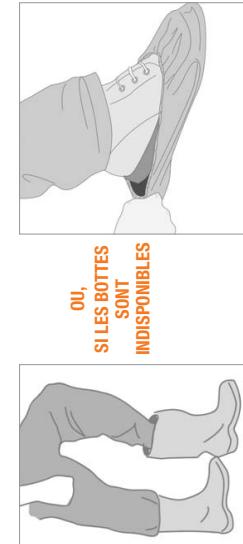
ANNEXE XI : Technique d'enfilage et de retrait de l'EPI [179]



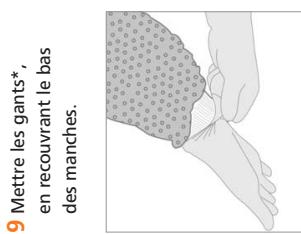
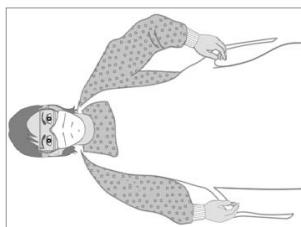
- 1 Veiller à toujours porter l'équipement essentiel de protection individuelle (EPI) avant tout contact avec un cas suspect, probable ou confirmé de fièvre hémorragique.
- 2 Un autre membre qualifié de l'équipe doit toujours superviser les personnes qui mettent et retirent l'EPI. Les instructions doivent être affichées au mur dans les vestiaires prévus à cet effet.
- 3 Réunir tous les articles d'EPI nécessaires à l'avance. Enfiler la tenue chirurgicale au vestiaire.



- 4 Enfiler des bottes en caoutchouc. Si indisponibles, mettre des chaussures fermées et étanches et enfiler ensuite des sur-chaussures.
- 5 Enfiler la blouse imperméable par-dessus la tenue chirurgicale.
- 6a Mettre un masque médical.
- 6b Mettre des lunettes de protection ou un écran facial.



- 7 Si vous avez des écorchures sur le cuir chevelu ou si vous craignez de revoir des éclaboussures de liquide, mettre aussi une coiffe.
- 8 Practiquer l'hygiène des mains.
- 9 Mettre les gants*, en recouvrant le bas des manches.
- 10 Ajouter un tablier imperméable en plastique si la blouse n'est pas imperméable ou si des activités demandant des efforts importants sont prévues avec le patient.



- Pendant que vous portez l'EPI:**
- évitez de toucher ou d'ajuster l'EPI
 - changez de gants si ils se déchirent ou se détériorent
 - changez de gants entre chaque patient
 - pratiquez l'hygiène des mains avant d'enfiler une nouvelle paire de gants

* Utiliser **deux paires de gants** si une activité demandant des efforts importants est prévue (par exemple le déplacement d'un patient ou d'un cadavre), ou bien des tâches impliquant un contact avec du sang ou des fluides est anticipé. Utiliser **des gants épais/en caoutchouc** pour le nettoyage de l'espace environnant et la gestion des déchets.

Procédures à suivre pour retirer l'équipement essentiel de protection individuelle

1 Enlever le tablier en plastique et s'en débarrasser de manière sûre afin d'éviter tout danger de contamination. S'il doit être réutilisé, le mettre dans un bac approprié avec du désinfectant.



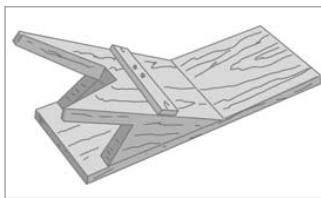
2 Si vous portez des sur-chaussures, les enlever avant d'enlever vos gants. (Si vous portez des bottes, reportez-vous à l'étape 5).



3 Enlever la blouse et les gants, les retourner et s'en débarrasser de manière appropriée.



4 Si vous portez des bottes en caoutchouc, les retirer sans les toucher (de préférence avec un tire-bottes). Les mettre dans un bac avec un désinfectant.



5 Pratiquer l'hygiène des mains.



6 Si vous portez une coiffe, la retirer à ce stade (en commençant par l'arrière).

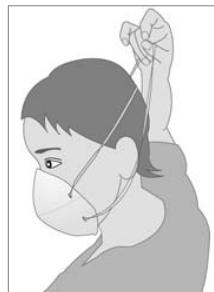


7 Enlever la protection faciale:

7a Enlever l'écran facial ou les lunettes de protection (en partant de l'arrière). Mettre la protection oculaire dans un bac à part pour le traitement ultérieur.



7b Enlever le masque en commençant par l'arrière. Pour enlever le masque, défaire en premier l'attache du bas, puis celle du haut.



8 Pratiquer l'hygiène des mains.



Ebola



Vous pouvez vous protéger, ainsi que votre famille et votre communauté

Modes de transmission courants

Par contact direct :

- avec du sang
- de l'urine et des selles
- des vomissements
- d'autres liquides corporels

Symptômes courants

- Apparition soudaine de fièvre
- Vomissements
- Hémorragies
- Diarrhée

Prévention

Pendant le voyage

Alertez le personnel de la compagnie aérienne si un autre voyageur présente des symptômes de maladie à virus Ebola

Si vous-même présentez de la fièvre ou des symptômes de maladie à virus Ebola, informez rapidement le personnel de la compagnie aérienne

À l'aéroport et à votre destination

Évitez le contact physique direct avec quiconque présente des symptômes de maladie à virus Ebola

Ne touchez pas le corps d'une personne qui est décédée de la maladie à virus Ebola

Utilisez une solution hydroalcoolique tout au long de la journée. Lorsque vos mains sont visiblement sales, lavez-les à l'eau et au savon.

Si vous présentez des symptômes d'Ebola, consultez immédiatement un médecin.

Les touristes et les voyageurs fréquents ne courent un risque élevé que lorsqu'ils sont en contact direct avec une personne qui est atteinte de la maladie à virus Ebola

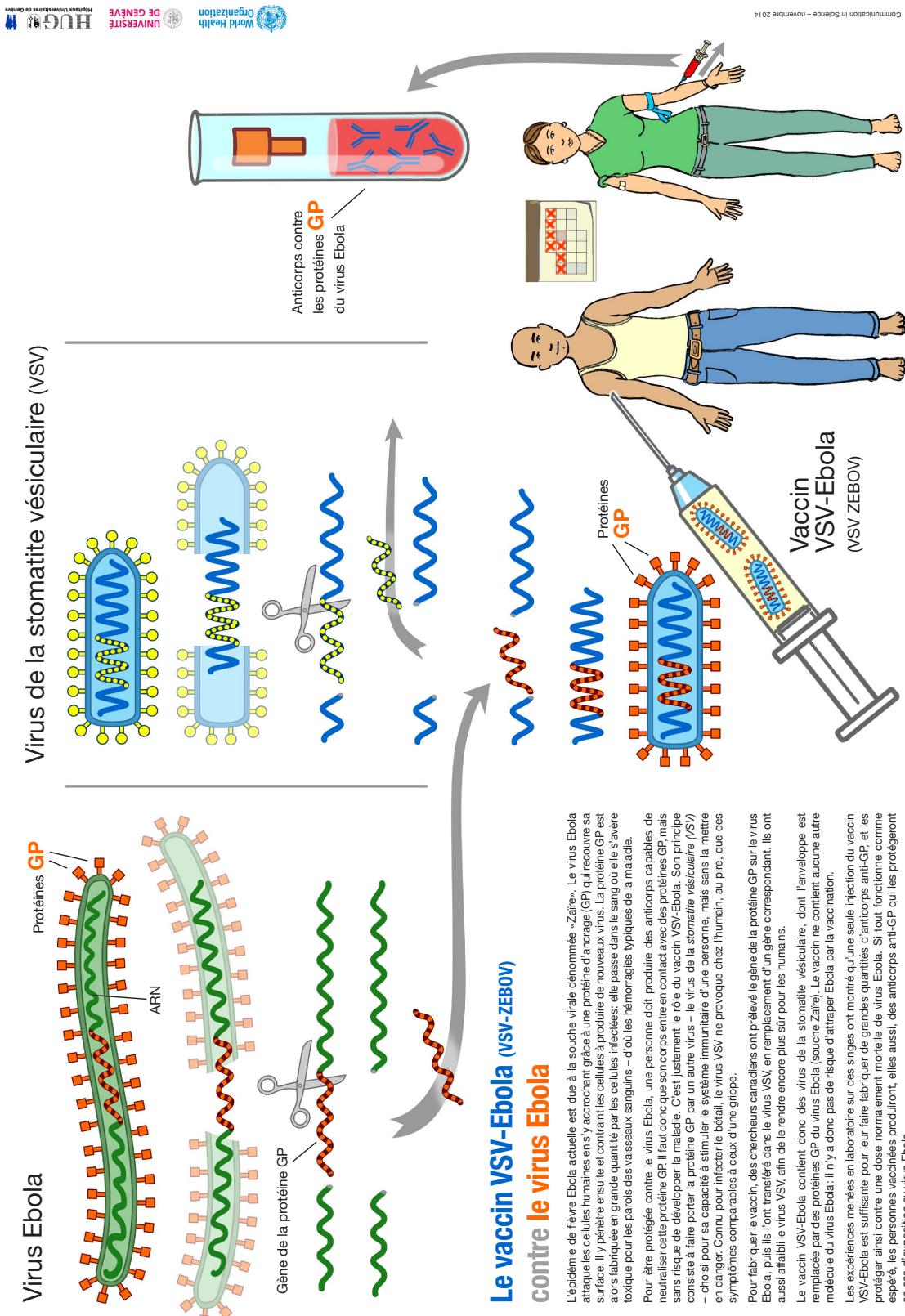
YAT Communication

WHO-EM/CSR/078/F

 **Organisation mondiale de la Santé**
Bureau régional de la Méditerranée orientale

 WWW.EMRO.WHO.INT
 /WHOEMRO
 @WHOEMRO

ANNEXE XIII : Principe du vaccin rVSV-ZEBOV [199]



MALADIE À VIRUS EBOLA

OCTOBRE 2014

L'essentiel pour la prise en charge d'un patient cas suspect de maladie à virus Ebola se présentant à votre officine

Rappel sur la maladie à virus Ebola et sur les risques de contamination

La maladie à virus Ebola débute après **2 à 21** jours d'incubation (en moyenne 8 jours) par des signes peu spécifiques : fièvre, myalgies, céphalées, pharyngite, puis rapidement ensuite : vomissements, diarrhée, éruption, conjonctivite. Dans les formes sévères surviennent des signes neurologiques d'encéphalite (troubles de conscience, agitation, convulsion) et des signes hémorragiques.

Le virus Ebola se transmet par contact direct avec les fluides corporels (sang, tissus, salive, selles, vomissements, urine, sueurs, sperme...) des personnes **symptomatiques** atteintes de maladie à virus Ebola. Le risque de transmission est faible dans la première phase de la maladie. Il augmente lors de l'aggravation de la maladie et des symptômes, avec la multiplication virale.

A savoir

- **Contrairement à la grippe, aucune transmission aérienne n'est avérée.**
- **Une personne qui ne présente aucun des symptômes de la maladie n'est pas contagieuse** : la contagiosité coïncidant avec l'apparition des symptômes de la maladie.
- **En l'absence de contact**, le fait d'être assis à proximité d'un malade atteint de maladie à virus Ebola ne constitue pas une situation à risque de transmission.

En pratique : un patient fébrile se présente en consultation, que faut-il faire ?

- Si l'a voyagé dans un pays¹ considéré comme à risque dans les 21 jours précédents.
- Si l'a une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (mesurez si possible sa température corporelle avec un thermomètre sans contact) :
 - ➔ Isolz le patient en évitant tout contact physique avec ce patient et faites lui porter un masque chirurgical si possible.
 - ➔ Protégez-vous avec le matériel disponible (hygiène des mains avec le SHA, masque, surblouse à usage unique et lunettes de protection largement couvrantes).

Appelez le SAMU-Centre 15 : celui-ci, en conférence téléphonique, va conduire avec vous, un infectiologue référent si besoin et l'Institut de veille sanitaire, l'évaluation clinico-épidémiologique qui permet le classement du cas.

Comment sera pris en charge ce cas suspect ?

- **Si le cas est évalué possible** : le SAMU va organiser l'intervention d'une équipe du SMUR, pour venir chercher le patient. Vous pouvez alors l'informer de son transfert vers un établissement de référence habilité qui le prendra en charge dans des conditions de sécurité maximales. Dans le cas où le patient serait « excrétant » (vomissements, diarrhée), l'équipe du SMUR vous apportera son appui pour les mesures de décontamination.
- **A l'issue des examens virologiques**, si le patient est effectivement infecté par le virus Ebola (cas confirmé) et que vous avez respecté les mesures de protection et d'hygiène, le risque de contamination pour vous est très faible. Vous devrez surveiller votre température 2 fois/jour pendant 21 jours à partir de la date d'exposition potentielle. Vous serez contacté(e) tous les jours par un correspondant de l'ARS pour faire le point sur votre état de santé. Vous pouvez conserver une activité normale pendant cette période dès lors que vous êtes **asymptomatique**.
- **En cas de fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, contactez sans délai le Samu-Centre 15.**
- En parallèle, une enquête épidémiologique sera conduite par l'InVS pour rechercher rapidement tous les cas contacts (des éventuels patients dans votre cabinet, sa famille...)

→ Pour en savoir plus : www.ebola.sante.gouv.fr

¹ En Afrique de l'Ouest : Sierra Leone, Guinée Conakry, Libéria et Nigéria



BIBLIOGRAPHIE

1. Chastel C. La naissance de la virologie. *Virologie*, **1997**, 1 (2), 103-110.
2. Jeanniard Adrien. *A la redécouverte des Chlorovirus : Contribution à l'étude des virus géants à ADN*. **2013**. Thèse de doctorat : bioinformatique et génomique. Université Aix-Marseille. 161p.
3. Huraux J-M, Agut H, Nicolas J-C, Peigue-Lafeuille H. *Traité de virologie médicale*. De Boeck Secundair, **2003**, 699p.
4. Lwoff A. The concept of virus, the third Marjory Stephenson memorial lecture. *Journal of General Microbiology*, **1957**, 17 (1), 239-253.
5. Institut pasteur. *Lwoff, Jacob et Monod - portraits de trois pionniers* [en ligne] <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/espace-presse/documents-presse/l-institut-pasteur-celebre-50-ans-biologie-moleculaire/lwoff-jacob-et-monod-portraits-trois-pionniers>, consulté le 17 octobre 2016.
6. Lwoff A. Introduction. Cinquième congrès de virologie Strasbourg. *Annales de l'Institut Pasteur*, **1981**, 132E, 121-134.
7. Organisation Mondiale de la Santé. *Maladie à virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Fièvre hémorragique à virus Ebola - Fiche technique* [en ligne] disponible sur <http://www.cdc.gov>, consulté le 17 octobre 2016.
9. Arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes. *Journal Officiel de la République Française*. **1994**. n°175. p.11078.

10. Centre National de la Recherche Scientifique. *Cahier de prévention « Risques biologiques »* [en ligne] disponible sur <http://www.dgdr.cnrs.fr/sst/cnps/guides/risquebio.htm>, consulté le 17 octobre 2016.
11. Radio France Internationale. *Ebola en 7 questions* [en ligne] <http://graphics.rfi.fr/virus-ebola-epidemie-infographie/>, consulté le 17 octobre 2016.
12. Organisation Mondiale de la Santé. *Syndrome de fièvre hémorragique aiguë* [en ligne] disponible sur <http://www.who.int>, consulté le 17 octobre 2016.
13. Report of an International Commission. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bulletin of the World Health Organization*, **1978**, 56 (2), 271-293.
14. Report of a WHO/International Study Team. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. *Bulletin of the World Health Organization*, **1978**, 56 (2), 247-270.
15. Berche P. La fièvre à virus Ebola. *Feuilles de biologie*, **2015**, (324), 5-12.
16. Martini G. A. Marburg agent disease : in man. *Transactions, Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **1969**, 63 (2), 295-302.
17. Kuhn J. H, Becker S, Ebihara H, et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae : classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Archives Virology*, **2010**, 155 (12), 2083-2103.
18. Leroy E, Baize S, Gonzalez J-P. Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg : l'actualité des filovirus. *Médecine tropicale*, **2011**, 71 (2), 111-121.
19. Jayme S. I, Field H. E, De Jong C, et al. Molecular evidence of Ebola Reston virus infection in Philippine bats. *Virology Journal*, **2015**, 12 (107), 1-8.

20. Le Guenno B, Formentry P, Wyers M, *et al.* Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *The lancet*, **1995**, 345, 1271-1274.
21. MacNeil A, Farnon E. C, Wamala J, *et al.* Proportion of deaths and clinical features in Bundibugyo Ebola virus infection, Uganda. *Emerging Infectious Diseases*, **2010**, 16 (12), 1969-1972.
22. Geisbert T. W, Jahrling P. B. Differentiation of filoviruses by electron microscopy. *Virus Research*, **1995**, 39, 129-150.
23. Zubay G. *Agents of bioterrorism : pathogens and their weaponization*, 1st ed., Columbia University Press, **2012**, 376p.
24. Mammette A. *Virologie médicale*. Presses universitaires Lyon, **2002**, 798p.
25. Côté M, Cunningham J. M. L'entrée du virus Ebola et Marburg : interaction entre la glycoprotéine virale et les facteurs cellulaires. *Virologie*, **2012**, 16 (3), 168-177.
26. ExPASy, ViralZone. *Ebolavirus* [en ligne] http://viralzone.expasy.org/all_by_species/207.html, consulté le 17 octobre 2016.
27. Boehmann Y, Enterlein S, Randolph A, *et al.* A reconstituted replication and transcription system for Ebola virus Reston and comparison with Ebola virus Zaïre. *Virology*, **2004**, 332, 406-417.
28. Elliot L. H, Kiley M. P, McCormick J. B. Descriptive analysis of Ebola virus proteins. *Virology*, **1985**, 147, 169-176.
29. Groseth A, Charton J. E, Sauerborn M, *et al.* The Ebola virus ribonucleoprotein complex : a novel VP30-L interaction identified. *Virus Research*, **2009**, 140, 8-14.

30. Johnson R. F, McCarthy S. E, Godlewski P. J, *et al.* Ebola virus VP35-VP40 interaction is sufficient for packaging 3'-5' minigenome RNA into virus-like particles. *Journal of Virology*, **2006**, 80 (11), 5135-514.
31. Trunschke M, Conrad D, Enterlein S, *et al.* The L-VP35 and L-L interaction domains reside in the amino terminus of the Ebola virus L protein and are potential targets for antivirals. *Virology*, **2013**, 441, 135-145.
32. Basler C. F, Mikulasova A, Martinez-Sobrido L, *et al.* The Ebola virus VP35 protein inhibits activation of interferon regulatory factor 3. *Journal of Virology*, **2003**, 77 (14), 7945-7956.
33. Martinez M. J, Volchokva V. A, Raoul H, *et al.* Role of VP30 phosphorylation in the Ebola virus replication cycle. *The Journal of Infectious Diseases*, **2011**, 204 (supp 3), S934-S940.
34. Albrecht T, Almond J. W, Alfa M. J, *et al.* *Medical microbiology*. 4th ed., Samuel Baron, **1996**, 1273p.
35. Volchkov V. E, Volchkova V. A, Chepurnov A. A, *et al.* Characterization of the L gene and 5' trailer region of Ebola virus. *Journal of General Virology*, **1999**, 80, 355-362.
36. Muhlberger E. Filovirus replication and transcription. *Future Virology*, **2007**, 2 (2) 205-215.
37. Lee J. E, Saphire E. O. Ebolavirus glycoprotein structure and mechanism of entry. *Future Virology*, **2009**, 4, 621-635.
38. Lee J. E, Fusco M. L, Oswald W. B, *et al.* Structure of the Ebola virus glycoprotein bound to an antibody from a human survivor. *Nature*, **2008**, 454, 177.

39. Volchkov V. E, Volchkova V. A, Muhlberger E, *et al.* Recovery of infectious Ebola virus from complementary DNA : RNA editing of the GP gene and viral cytotoxicity. *Science*, **2001**, 291 (5510), 1965-1969.
40. Sanchez A, Ksiazek T. G, Rollin P. E, *et al.* Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates. *Journal of Infectious Diseases*, **1999**, 179 (supp 1), S164-169.
41. Geisbert T. W, Jahrling P. B. Differentiation of filoviruses by electron microscopy. *Virus Research*, **1995**, 39, 129-150.
42. Jasenosky L. D, Neumann G, Lukashevich I, *et al.* Ebola virus VP40-induced particle formation and association with the lipid bilayer. *Journal of Virology*, **2001**, 75 (11), 5205-5214.
43. Han Z, Boshra H, Sunyer J. O, *et al.* Biochemical and functional characterization of the Ebola virus VP24 protein : implications for a role in virus assembly and budding. *Journal of Virology*, **2003**, 77 (3), 1793-1800.
44. Messaoudi I, Amarasinghe G. K, Basler C. F. Filovirus pathogenesis and immune evasion : insights from Ebola virus and Marburg virus. *Nature reviews microbiology*, **2015**, 13, 663-676.
45. Alvarez C. P, Lasala F, Carrillo J, *et al.* C- type lectins DC-SIGN and L-SIGN mediate cellular entry by Ebola virus in cis and in trans. *Journal of Virology*, **2002**, 76 (13), 6841-6844.
46. Simmons G, Reeves J. D, Grogan C. C, *et al.* DC-SIGN and DC-SIGNR bind Ebola glycoproteins and enhance infection of macrophages and endothelial cells. *Virology*, **2003**, 305, 115-123.

47. Kondratowicz A. S, Lennemann N. J, Sinn P. L, *et al.* T-cell immunoglobulin an mucin domain 1 (TIM-1) is a receptor for Zaire Ebolavirus and Lake Victoria Marburgvirus. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, **2011**, 108 (20), 8426-8431.
48. Takada A, Wanatabe S, Ito H, *et al.* Downregulation of b1 integrins by Ebola virus glycoprotein : implication for virus entry. *Virology*, **2000**, 278, 20-26.
49. Empig C. J, Goldsmith M. A. Association of the caveola vesicular system with cellular entry by filoviruses. *Journal of Virology*, **2002**, 76, 5266–5270.
50. Bhattacharyya S, Warfield K. L, Ruthel G, *et al.* Ebola virus uses clathrin-mediated endocytosis as an entry pathway. *Virology*. **2010**, 401, 18–28.
51. Nanbo A, Imai M, Watanabe S, *et al.* Ebolavirus is internalized into host cells via macropinocytosis in a viral glycoprotein-dependent manner. *Public Library Of Science Pathogens*, **2010**, 6 (9), e1001121.
52. Mercer J, Helenius A. Virus entry by macropinocytosis. *Nature Cell Biology*, **2009**, 11, 510-520.
53. ExPASy, ViralZone. *Macropinocytosis of virus by host* [en ligne] http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/800.html, consulté le 17 octobre 2016.
54. Saeed M. F, Kolokoltsov A. A, Freiberg A. N, *et al.* Phosphoinositide-3 kinase-akt pathway controls cellular entry of Ebola virus. *Public Library Of Science Pathogens*, **2008**, 4 (8), e1000141.
55. White J. M, Schornberg K. L. A new player in the puzzle of filovirus entry. *Nature Cell Biology*, **2012**, 10 (5), 317-322.

56. Chandran K, Sullivan N. J, Feldor U, *et al.* Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection. *Science*, **2005**, 308 (5728), 1643-1645.
57. Marzi A, Reinheckel T, Feldmann H. Cathepsin B & L are not required for Ebola virus replication. *Public Library Of Science Neglected Tropical Diseases*, **2012**, 6 (12), e1923.
58. Carette J. E, Raaben M, Wong A. C, *et al.* Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature*, **2011**, 477, 340-343.
59. Côté M, Misasi J, Ren T, *et al.* Small molecule inhibitors reveal Niemann–Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature*, **2011**, 477, 344-348.
60. Miller E. H, Obernosterer G, Raaben M, *et al.* Ebola virus entry requires the host-programmed recognition of an intracellular receptor. *The EMBO Journal*, **2012**, 31(8), 1947-1960.
61. Noda T, Sagara H, Suzuki E, *et al.* Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *Journal of Virology*, **2002**, 76 (10), 4855-4865.
62. Organisation Mondiale de la Santé. *Ce que l'on sait à propos de la transmission interhumaine du virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/06-october-2014/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
63. Centers for Disease Control and Prevention. *Why Ebola is not likely to become airborne* [en ligne] disponible sur <http://www.cdc.gov>, consulté le 17 octobre 2016.
64. Institut de Recherche pour le développement. *Ebola : Interviews d'Eric Leroy, directeur de recherche à l'IRD et directeur du CIRMF au Gabon* [en ligne] disponible sur <https://www.ird.fr>, consulté le 17 octobre 2016.

65. Haas H. Virus Ebola. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2014, 17 (4), 242-247.
66. Centers for Disease Control and Prevention. *Informations sur la capacité de survie du virus Ebola dans les déchets médicaux* [en ligne] <http://francais.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/cleaning/ebola-virus-survivability.html#n4>, consulté le 17 octobre 2016.
67. Ministère de la santé du Maroc. *Plan de veille et de préparation à la riposte contre la maladie à virus Ebola (version 2, octobre 2014, 48 pages)* [en ligne] disponible sur <http://www.sante.gov.ma>, consulté le 17 octobre 2016.
68. Piercy T. J, Smither S. J, Steward J. A, et al. The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. *Journal of Applied Microbiology*, 2010, 109, 1531-1539.
69. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. *Virus Ebola : le point sur la recherche* [en ligne] <http://presse.inserm.fr/virus-ebola-le-point-sur-la-recherche/14349/>, consulté le 17 octobre 2016.
70. Hoenen T, Watt A, Mora A, et al. Modeling the lifecycle of Ebola virus under biosafety level 2 conditions with virus-like particles containing tetracistronic minigenomes. *Journal of Visualized Experiments*, 2014, e52381 (91), 1-10.
71. Baize S, Leroy E. M, Georges-Courbot M-C, et al. Réponse immune précoce et contrôle de l'infection par le virus Ebola. *Médecine/Sciences*, 1999, 15 (10), 1168-1172.
72. Bray M, Geisbert T. W. Ebola virus : The role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2005, 37, 1560-1566.
73. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filovirus haemorrhagic fevers. *The Lancet*, 2004, 363, 487-498.

74. Bray M, Chertow D. S, Hirsch M. S, *et al.* *Epidemiology and pathogenesis of Ebola virus disease* [en ligne] disponible sur <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease#>, consulté le 17 octobre 2016.
75. Takado A, Kawaoka Y. The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends in Microbiology*, **2001**, 9, (10), 506-511.
76. Basler C. F, Wang X, Muhlberger E, *et al.* The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **2000**, 97 (22), 12289-12294.
77. Institut de Veille Sanitaire. *Diagnostic de la fièvre hémorragique à virus Ebola* [en ligne] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola/Diagnostic-de-la-fievre-hemorragique-a-virus-Ebola>, consulté le 17 octobre 2016.
78. Goeijenbier M, Van Kampen J. J-A, Reusken C. B. E. M, *et al.* Ebola virus disease : a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis. *The Netherlands Journal of Medicine*, **2014**, 72 (9), 442-448.
79. Centers for Disease Control and Prevention. *Diagnosis* [en ligne] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/diagnosis/index.html>, consulté le 17 octobre 2016.
80. Geisbert T. W, Jahrling P. B. Use of immunoelectron microscopy to show Ebola virus during the 1989 United States epizootic. *Journal of Clinical Pathology*, **1990**, 43, 813-816.
81. Zaki S. R, Shieh W-J, Greer P. W, *et al.* A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin : implications for diagnostic, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *Journal of Infectious Diseases*, **1999**, 179 (supp 1), S36-47.

82. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. *Annexe E - les examens virologiques en pratique médicale* [en ligne] disponible sur <http://docplayer.fr/11851976-Universite-pierre-et-marie-curie-virologie-niveau-dcem1-2006-2007.html>, consulté le 17 octobre 2016.
83. Ikegami T, Niikura M, Saijo M, et al. Antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay for specific detection of Reston Ebola virus nucleoprotein. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2003, 10 (4), 552-557.
84. Martinez M. J, Salim A. M, Hurtado J. C, et al. Ebola virus infection : overview and update on prevention and treatment. *Infectious Diseases and Therapy*, 2015, 4, 365-390.
85. Towner J. S, Rollin P. E, Baush D. G, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *Journal of Virology*, 2004, 78 (8), 4330-4341.
86. Ksiazek T. G, West C. P, Rollin P. E, et al. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *The Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179 (supp 1), S192-198.
87. Organisation Mondiale de la Santé. *Ebola: il est urgent de disposer de tests diagnostiques rapides, sensibles, sûrs et simples* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/18-november-2014-diagnostics/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
88. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. *Diagnostic rapide d'Ebola : le test eZYSCREEN® fait ses preuves sur le terrain* [en ligne] <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/diagnostic-rapide-d-ebola-le-test-ezySCREEN-r-fait-ses-preuves-sur-le-terrain>, consulté le 17 octobre 2016.

89. Commissariat à l'Energie Atomique. *Validation technique d'un test de diagnostic du virus Ebola en moins de quinze minutes sur le terrain* [en ligne] disponible sur www.cea.fr, consulté le 17 octobre 2016.
90. Larousse. *Roussette* [en ligne] <http://www.larousse.fr/encyclopedie/vie-sauvage/roussette/184562>, consulté le 17 octobre 2016.
91. Leroy E. M, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*, **2005**, 438 (7068), 575-576.
92. Organisation Mondiale de la Santé. *Ebola and Marburg virus disease epidemics : preparedness, alert, control, and evaluation - Interim manual version 1.2* [en ligne] http://www.who.int/csr/disease/ebola/manual_EVD/en/, consulté le 17 octobre 2016.
93. Leroy E. M, Telfer P, Kumulungui B, et al. A serological survey of Ebola virus infection in central african nonhuman primates. *The Journal of Infectious Diseases*, **2004**, 190, 1895-1899.
94. Gonzalez J. P, Herbreteau V, Morvan J, et al. Ebola virus circulation in Africa : a balance between clinical expression and epidemiological silence. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, **2005**, 98 (3), 210-217.
95. Le monde. *Le virus Ebola « hors de contrôle » en Afrique de l'Ouest* [en ligne] http://www.lemonde.fr/planete/article/2014/07/30/le-virus-ebola-hors-de-controle-menace-de-s-etendre-en-afrique-de-l-ouest_4464511_3244.html, consulté le 17 octobre 2016.
96. Centers for Disease Control and Prevention. *Transmission* [en ligne] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/>, consulté le 17 octobre 2016.

97. Organisation Mondiale de la Santé. *Ce que l'on sait à propos de la transmission interhumaine du virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/06-october-2014/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
98. Organisation Mondiale de la Santé. *Maladie à virus Ebola : questions - réponses* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/faq-ebola/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
99. Rodriguez L. L, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *The Journal of Infectious Diseases*, **1999**, 179 (supp 1), S170-S176.
100. Organisation Mondiale de la Santé. *Recommandation intérimaire sur la transmission sexuelle de la maladie à virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/ebola-virus-semen/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
101. Centers for Disease Control and Prevention. *Outbreaks chronology. Ebola virus disease* [en ligne] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html#three>, consulté le 17 octobre 2016.
102. Emond R. T. D, Evans B, Bowen E. T. W, et al. A case of Ebola virus infection. *British Medical Journal*, **1977**, 2, 541-544.
103. Heymann D. L, Weisfeld J. S, Webb P. A, et al. Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire, 1977-1978. *The Journal of Infectious Diseases*, **1980**, 142 (3), 372-376.
104. Baron R. C, McCormick J. B, Zubeir O. A. Ebola virus disease in southern Sudan : hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bulletin of the World Health Organization*, **1983**, 61 (6), 997-1003.

105. Jahrling P. B, Geisbert T. W, Dalgard D. W, *et al.* Preliminary report : isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *The Lancet*, **1990**, 335, 502-505.
106. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiologic notes and reports update : filovirus infection in animal handlers* [en ligne] <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001593.htm>, consulté le 17 octobre 2016.
107. Hayes C. G, Burans J. P, Ksiazek T.G, *et al.* Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola-related filovirus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **1992**, 46 (6), 664-671.
108. Miranda M. E. G, White M. E, Dayrit M. M, *et al.* Seroepidemiological study of filovirus related to Ebola in the Philippines. *The Lancet*, **1991**, 337, 425-426.
109. Le Guenno B, Formenty P, Wyers M, *et al.* Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *The Lancet*, **1995**, 345, 1271-1274.
110. Georges A-J, Leroy E. M, Renaud A. A, *et al.* Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997 : epidemiologic and health control issues. *The Journal of Infectious Diseases*, **1999**, 179 (supp 1), S65-S75.
111. Mylne A, Brady O. J, Huang Z, *et al.* A comprehensive database of the geographic spread of past human Ebola outbreaks. *Scientific data*, **2014**, 42, 1-10.
112. Khan A. S, Tshioko F. K, Heymann D. L, *et al.* The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *The Journal of Infectious Diseases*, **1999**, 179 (supp 1), S76-S86.
113. Organisation mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. **1996**, 71 (47), 353-360.

114. Rollin P. E, Williams R. J, Bressler D.S, *et al.* Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, **1999**, 179 (supp 1), S108-S114.
115. Miranda M. E, Ksiazek T. G, Retuya T. J, *et al.* Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996. *The Journal of Infectious Diseases*, **1999**, 179 (supp 1), S115-S119.
116. George-Courbot M-C, Sanchez A, Lu C-Y, *et al.* Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different outbreaks in Gabon. *Emerging Infectious Diseases*, **1997**, 3 (1), 59-62.
117. Okware S. I, Omaswa F. G, Zaramba S, *et al.* An outbreak of Ebola in Uganda. *Tropical Medicine and International Health*, **2002**, 7 (12), 1068-1075.
118. Borchert M, Mutyaba I, Van Kerkhove M. D, *et al.* Ebola haemorrhagic fever outbreak in Masindi District, Uganda : outbreak description and lessons learned. *BMC Infectious Diseases*, **2011**, 11 (357), 1-17.
119. Organisation mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. **2003**, 26, 217-228.
120. Formenty P, Libama F, Epelboin A, *et al.* Outbreak of Ebola hemorrhagic fever in the Republic of the Congo, 2003: a new strategy? *Médecine tropicale*, **2003**, 63 (3), 291-295.
121. Organisation Mondiale de la Santé. *Fièvre hémorragique à virus Ebola dans la République du Congo : sixième bulletin [en ligne]* http://www.who.int/csr/don/2004_01_06/fr/, consulté le 17 octobre 2016.
122. Organisation mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. **2005**, 43, 369-376.

123. Centers for Disease Control and Prevention. *Afro Memorandum : Déclaration de son Excellence Monsieur le Ministre de la Santé Publique annonçant la fin de l'épidémie de FHV à virus Ebola dans les zones de santé de Mweka, Luebo et Bulape dans la province du Kasai occidental* (20 novembre 2007) [en ligne] disponible sur <http://www.cdc.gov>, consulté le 17 octobre 2016.
124. MacNeil A, Farnon E.C, Morgan O. W, et al. Filovirus outbreak detection and surveillance : lessons from Bundibugyo. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 204 (supp 3), S761-S767.
125. Organisation mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2009, 7, 49-56.
126. Organisation Mondiale de la Santé. *Fin de la flambée de fièvre à virus Ebola en République démocratique du Congo* [en ligne] http://www.who.int/csr/don/2009_02_17/fr/, consulté le 17 octobre 2016.
127. Shoemaker T, MacNeil A, Balinandi S, et al. Reemerging Sudan Ebola virus disease in Uganda, 2011. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18 (9), 1480-1483.
128. Albariño C. G, Shoemaker T, Khristova M. L, et al. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology*, 2013, 442, 97-100.
129. Organisation Mondiale de la Santé. *Carte de la précédente flambée de maladie à virus Ebola en 2009 - en anglais* [en ligne] disponible sur <http://www.who.int/csr/disease/ebola/maps/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
130. Alexander K. A, Sanderson C. E, Marathe M, et al. What factors might have led to the emergence of Ebola in West Africa ? *Public Library Of Science Neglected Tropical Diseases*, 2015, 1-26.

131. Pinzon J.E, Wilson J. M, Tucker C. J, *et al.* Trigger events : enviroclimatic coupling of Ebola hemorrhagic fever outbreaks. *The American Journal Of Tropical Medicine and Hygiene*, **2004**, 71 (5), 664-674.
132. Centre National de la Recherche Scientifique - Muséum National d'Histoire Naturelle Paris et Organisation Mondiale de la Santé. Rapport de mission anthropologique sur l'épidémie d'Ebola, Isiro R.D Congo, 4 au 30 septembre 2012. **2012**. 55p.
133. Manguvo A, Mafuvadze B. The impact of traditional and religious practices on the spread of Ebola in West Africa : time for a strategic shift. *The Pan African Medical Journal*, **2015**, 22 (supp 1), 1-4.
134. *La Bible - Deutéronome*, [en ligne] disponible sur <http://www.info-bible.org>, consulté le 17 octobre 2016.
135. Hewlett B. S, Epelboin A, Hexlett B. L, *et al.* Medical anthropology and Ebola in Congo : cultral models and humanistic care. *Bulletin de la Société de Pathologies Exotiques*, **2005**, 98 (3), 230-236.
136. Georges-Courbot M. C, Leroy E, Zeller H. Ebola : un virus endémique en Afrique centrale? *Médecine Tropicale*, **2002**, 62, 295-300.
137. Milleliri J-M, Tévi-Benissan C, Baize S, *et al.* Les épidémies de fièvre hémorragique due au virus Ebola au Gabon (1994-2002) : aspects épidémiologiques et réflexions sur les mesures de contrôle. *Bulletin de la Société de Pathologies Exotiques*, **2004**, 97 (3), 199-205.
138. Cheikh Ibrahima Niang. *Ebola : une épidémie postcoloniale*, [en ligne] <http://www.cairn.info/revue-politique-etrangere-2014-4-page-97.htm>, consulté le 17 octobre 2016.

139. La Banque Mondiale. *PIB par habitant (\$ US courants)*, [en ligne] <http://donnees.banquemonde.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?end=2014&start=1960&view=map&year=2014>, consulté le 17 octobre 2016.
140. Organisation Mondiale de la Santé. *Les facteurs qui ont contribué à la propagation cachée du virus Ebola et empêché son confinement rapide* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/factors/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
141. Radio France Internationale. *JF Guégan : le lien entre déforestation et propagation du virus Ebola* [en ligne] <http://www.rfi.fr/emission/20141115-ird-ebola-guegan-deforestation-causes-ebola>, consulté le 17 octobre 2016.
142. Organisation Mondiale de la Santé. *Les origines de l'épidémie d'Ebola 2014* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/virus-origin/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
143. Organisation Mondiale de la Santé. *Tout a commencé en Guinée: l'épidémie a continué à couver - sans être détectée - pendant plus de trois mois* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/ebola-6-months/guinea/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
144. Organisation Mondiale de la Santé. *Le journal d'Ebola : les premiers signes en mars 2014* [en ligne] <http://www.who.int/features/2015/ebola-diaries-formenty/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
145. Bausch D. G, Schwarz L. Outbreak of Ebola virus disease in Guinea : where ecology meets economy. *Public Library Of Sciences Neglected Tropical Diseases*, **2014**, 8 (7), e3056.
146. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *The New England Journal of Medicine*, **2014**, 371 (15), 1418-1425.

147. Organisation Mondiale de la Santé. *Maladie à virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/ebola/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
148. Centers for Disease Control and Prevention. *Rapport hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité (Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR) : Épidémie de maladie à virus Ébola - Afrique de l'Ouest, 2014* [en ligne] http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6325a4_french.htm, consulté le 17 octobre 2016.
149. Organisation Mondiale de la Santé. *Feuille de route pour la riposte au virus Ebola : rapports de situation* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
150. Nations Unies - Commission économique pour l'Afrique. Incidences socio-économiques d'Ebola sur l'Afrique, édition révisée, **2015**. 101p.
151. UNICEF France. *Fin d'Ebola en Afrique de l'Ouest... mais 23 000 orphelins* [en ligne] <https://www.unicef.fr/article/fin-d-ebola-en-afrigue-de-l-ouest-mais-23-000-orphelins>, consulté le 17 octobre 2016.
152. Organisation Mondiale de la Santé. Plan de riposte stratégique de l'OMS - Flambée de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, **2015**, 33p.
153. Organisation Mondiale de la Santé. *Flambée de maladie à virus Ebola: une riposte en trois phases* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/response/phases/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
154. Organisation Mondiale de la Santé. Feuille de route pour la riposte au virus Ebola, **2014**, 18p.

155. Organisation Mondiale de la Santé. *Aider les survivants au virus Ebola à retrouver leur vie et leurs moyens de subsistance* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/survivors/caring-for-survivors/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
156. Organisation Mondiale de la Santé. *État de la riposte à la flambée de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/response/infographic/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
157. Organisation Mondiale de la Santé. Prise en charge clinique des cas de fièvre hémorragique virale - Guide de poche pour l'agent de santé en première ligne, **2014**, 113p.
158. Médecins sans frontières. *Epidémie d'Ebola en Guinée : MSF envoie en urgence des spécialistes et du matériel* [en ligne] <http://www.msf.fr/actualite/articles/epidemie-ebola-en-guinee-msf-envoie-en-urgence-specialistes-et-materiel>, consulté le 17 octobre 2016.
159. Organisation Mondiale de la Santé. Manuel pour les soins et la prise en charge des patients dans les centres de soins communautaires, **2015**, 60p.
160. Médecins Sans Frontière. *Dossier >> Urgence Ebola* [en ligne] <http://www.msf.fr/actualite/dossiers/urgence-ebola>, consulté le 17 octobre 2016.
161. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations transitoires - Comment collecter sans risque des échantillons de sang par phlébotomie chez un patient suspect d'être infecté par le virus Ebola ?, **2014**, 7p.
162. Organisation Mondiale de la Santé. *Emergency treatment and management of severely ill patients with respiratory distress or shock : Quick check training video* [en ligne] disponible sur http://www.who.int/influenza/patient_care/en/, consulté le 17 octobre 2016.

163. Organisation Mondiale de la Santé. Soins hospitaliers pédiatriques - Prise en charge des affections courantes dans les petits hôpitaux, **2005**, 378p.
164. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations transitoires - Comment expédier sans risque des échantillons de sang humain provenant de cas suspects de maladie à virus Ebola à l'intérieur d'un pays par la route, le rail ou la mer, **2014**, 5p.
165. Organisation Mondiale de la Santé. Module 2 : Catégorisation et identification des matières infectieuses, **2015-2016**, 19p.
166. Organisation Mondiale de la Santé. Guide provisoire - Soins cliniques pour les survivants de la maladie à virus Ebola, **2016**, 32p.
167. Ministère des affaires sociales et de la santé - République française. Réponse de la France à la crise Ebola, **2014**, 16p.
168. Ministère de l'intérieur. *Le préfet Lieutaud coordonnateur délégué de la task-force Ebola* [en ligne] <http://www.interieur.gouv.fr/fr/Actualites/Dossiers/La-securite-civile-engagee-dans-la-lutte-contre-Ebola-en-Guinee/Le-prefet-Lieutaud-coordonnateur-delegué-de-la-task-force-Ebola>, consulté le 17 octobre 2016.
169. Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale - République française. Plan national de prévention et de lutte « maladie à virus Ebola » - Document d'aire à la préparation et à la décision, **2014**, 62p.
170. Ministère des affaires sociales et de la santé. *Nous agissons contre Ebola* [en ligne] <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/ebola/article/nous-agissons-contre-ebola>, consulté le 17 octobre 2016.

171. Ministère de l'Intérieur. Recommandations concernant les mesures d'hygiène, les équipements de protection, les procédures de désinfection et de gestion des déchets d'activités de soins à risque infectieux, en cas de prise en charge d'un patient se révélant, à posteriori « cas possible » de maladie à virus Ebola par les Services d'Incendie et de Secours, 20 octobre **2014**, 12p.
172. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie Ebola, **2014**, 18p.
173. Ministère des affaires sociales et de la santé. *Professionnels de santé* [en ligne] <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies-maladies-infectieuses/ebola/article/professionnels-de-sante>, consulté le 17 octobre 2016.
174. Ministère de l'intérieur. Note d'information sur la conduite à tenir en cas de prise en charge d'un patient « suspect » de maladie à virus Ebola, 14 avril **2014**, 2p.
175. Ministère des affaires sociales et de la santé. *Une française travaillant pour MSF au Libéria touchée par le virus Ebola va être rapatriée en France* [en ligne] <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/annee-2014/article/une-francaise-travaillant-pour-msf-au-liberia-touchee-par-le-virus-ebola-va>, consulté le 17 octobre 2016.
176. Ministère des affaires sociales et de la santé. *Guérison de la jeune infirmière française contaminée par le virus Ebola* [en ligne] <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/annee-2014/article/guerison-de-la-jeune-infirmiere-francaise-contaminee-par-le-virus-ebola>, consulté le 17 octobre 2016.
177. Le Monde. *La première française touchée par Ebola est arrivée en France* [en ligne] http://www.lemonde.fr/planete/article/2014/09/18/msf-s-efforce-de-rapatrier-la-premiere-francaise-touchee-par-ebola_4490133_3244.html, consulté le 17 octobre 2016.

178. Bruyand M, Tourdjman M, Noël H, et al. Maladie à virus Ebola : dispositif de surveillance renforcée en France et caractéristiques des signalements reçus, mars-décembre 2014. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2014, 36, 584-591.
179. Organisation Mondiale de la Santé. Prévention et contrôle de l'infection pour les soins aux cas suspects ou confirmés de fièvre hémorragique à filovirus dans les établissements de santé, avec un accent particulier sur le virus Ebola (Guide provisoire), 2014, 25p.
180. Organisation Mondiale de la Santé. Maladie à virus Ebola : Principales questions - réponses concernant l'eau, l'assainissement et l'hygiène, 2014, 6p.
181. Organisation Mondiale de la Santé. Comment inhumer sans risque et dans la dignité les personnes décédées de maladie à virus Ebola suspectée ou confirmée, 2014, 17p.
182. Centers for Disease Control and Prevention. *Questions et réponses : contrôle de l'infection dans les établissements de santé des pays massivement touchés par la transmission du virus Ebola* [en ligne] <http://francais.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/qa-infection-control-general-healthcare-widespread-ebola-transmission.html>, consulté le 17 octobre 2016.
183. Organisation Mondiale de la Santé. *Afrique de l'Ouest - Maladie à virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/ith/updates/20140421/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
184. Organisation Mondiale de la Santé. *Ebola : mesures de protection pour tous. Brochure : conseils aux voyageurs* [en ligne] disponible sur <http://www.who.int/csr/disease/ebola/what-you-need-to-know/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.

185. Organisation Mondiale de la Santé. *Consultation sur les traitements et vaccins potentiels contre le virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2014/ebola-interventions/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
186. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations transitoires - Traitements et vaccins potentiels contre le virus Ebola, **2014**, 35p.
187. Malvy D, JIKI group. Evaluation des antiviraux dans la maladie à virus Ebola, Guinée 2014-2015 : enjeux et perspectives. *Bulletin National de l'Académie de Médecine*, **2014**, 198 (8), 1515-1527.
188. Iversen P. L, Warren T. K, Wells J. B, *et al.* Discovery and early development of AVI-7537 and AVI-7288 for the treatment of Ebola virus and Marburg virus infections. *Viruses*, **2012**, 4, 2806-2830.
189. Arrêté du 18 septembre 2014 relatif à l'utilisation de traitements pour les patients contaminés par le virus Ebola. *Journal Officiel de la République Française*. **2014**. n°38. p.15326.
190. Organisation Mondiale de la Santé. *Réunion de haut niveau de l'OMS sur l'accès aux vaccins contre la maladie à virus Ebola et le financement de ces vaccins* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/23-october-2014/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
191. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Ebola & Marburg* [en ligne] <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/ebola-marburg>, consulté le 17 octobre 2016.
192. EbolaVac. *Development of a chimpanzee adenovirus type 3 Ebolavirus zaire vaccine* [en ligne] <http://ebolavac.eu/index.html>, consulté le 17 octobre 2016.
193. GlasgowSmithKline. GSK/NIH Ebola vaccine development, **2015**, 12p.

194. Organisation Mondiale de la Santé. *L'OMS se félicite de l'approbation par Swissmedic de l'essai d'un vaccin anti-Ebola à l'hôpital universitaire de Lausanne* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/swissmedic-ebola-vaccine/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
195. Centre hospitalier universitaire vaudois. Communiqué de presse : vaccin contre le virus Ebola : les résultats prometteurs de l'étude menée à Lausanne sont publiés par le CHUV et la PMU, **2015**, 2p.
196. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Ebola vaccine trial opens in Liberia [en ligne] <https://www.niaid.nih.gov/news-events/ebola-vaccine-trial-opens-liberia>, consulté le 17 octobre 2016.
197. GlasgowSmithKline. Industry perspective : how to adapt the Ebola vaccine development programme within short timelines and address practical issues to speed access ?, **2015**, 14p.
198. Merck & Company. rVSV-ZEBOV-GP vaccine (V920) : Development update, **2015**, 16p.
199. Sciences et Avenir. *Ebola : comment fonctionne le vaccin ?* [en ligne] <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20150731.OBS3532/ebola-comment-fonctionne-le-vaccin.html>, consulté le 17 octobre 2016.
200. Organisation Mondiale de la Santé. *Un vaccin efficace contre le virus Ebola est à portée de main* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/effective-ebola-vaccine/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
201. Centers for Disease Control and Prevention. *Q/R projet STRIVE (essai en Sierra Leone portant sur un vaccin contre Ebola)* [en ligne] <http://francais.cdc.gov/vhf/ebola/strive/qa.html>, consulté le 17 octobre 2016.

202. Global Alliance for Vaccines and Immunization. *Préparation contre le risque de nouvelles épidémies d'Ebola : la garantie d'achat de vaccin par Gavi* [en ligne] <http://www.gavi.org/librairie/actualites/communiques-de-presse/2016/preparation-contre-le-risque-de-nouvelles-epidemies-ebola-garantie-achat-vaccin-par-gavi/>, consulté le 17 octobre 2016.
203. Bavarian Nordic. MVA-BN-Filo - Ebola and Marburg vaccines candidate - phase 3 [en ligne] <http://www.bavarian-nordic.com/pipeline/mva-bn-filo.aspx>, consulté le 17 octobre 2016.
204. World Health Organization. WHO technical consultation : heterologous prime-boost immunization in Ebola vaccine development and testing, licensure and use, **2014**, 2p.
205. Ebovac projects. *The vaccines* [en ligne] <http://www.ebovac.org/the-vaccines/>, consulté le 17 octobre 2016.
206. Janssen. Janssen Ebola vaccine - Emergency track program (Review of Ebola vaccines in phase 1 clinical evaluation), **2015**, 16p.
207. Ebovac projects. *The Trials - phase 1* [en ligne] <http://www.ebovac.org/the-trials/the-trials-phase-1/>, consulté le 17 octobre 2016.
208. Milligan I. D, Gibani M. M, Sewell R, et al. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26 - and modified vaccinia Ankara - vectored Ebola vaccines - A randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*, **2016**, 315 (5), 1610-1623.
209. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. *L'Inserm lance un programme de développement d'une stratégie vaccinale de nouvelle génération contre le virus Ebola* [en ligne] <http://presse.inserm.fr/linserm-collabore-a-un-programme-de-developpement-dune-strategie-vaccinale-de-nouvelle-generation-contre-le-virus-ebola/17481/>, consulté le 17 octobre 2016.

210. Ebovac2. *Phase 2 trials* [en ligne] <http://www.ebovac2.com/the-project/phase-2-trials>, consulté le 17 octobre 2016.
211. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. *L'Inserm recrute environ 300 volontaires pour un essai vaccinal contre le virus Ebola* [en ligne] <http://presse.inserm.fr/linserm-recrute-environ-300-volontaires-pour-un-essai-vaccinal-contre-le-virus-ebola/21714/>, consulté le 17 octobre 2016.
212. Sciences et Avenir. *Interruption d'un essai clinique pour un vaccin contre Ebola* [en ligne] <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20160517.OBS0710/interruption-d-un-essai-clinique-pour-un-vaccin-contre-ebola.html>, consulté le 17 octobre 2016.
213. Organisation Mondiale de la Santé. *L'OMS convoque des experts pour un examen éthique du traitement expérimental contre le virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ethical-review-ebola/fr/>, consulté le 17 octobre 2016.
214. Organisation Mondiale de la Santé. Considérations éthiques liées à l'utilisation d'interventions non homologuées contre la maladie à virus Ebola, **2014**, 13p.
215. Fédération Internationale Pharmaceutique. Avis de santé publique de la FIP - Maladie à virus Ebola : information et directives aux pharmaciens et au personnel pharmaceutique, **2014**, 17p.
216. La lettre de l'Ordre National des Pharmaciens. *Ebola : une boîte aux lettres électronique pour les professionnels de santé* [en ligne] <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-48/Ebola-une-boite-aux-lettres-electronique-pour-les-professionnels-de-sante>, consulté le 17 octobre 2016.
217. Haut Conseil de la Santé Publique. *Maladie à virus Ebola - Nettoyage et désinfection des surfaces* [en ligne] avis disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=478>, consulté le 17 octobre 2016.

218. Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française. *Ebola : la conduite à tenir face à tout patient fébrile* [en ligne] <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/2014/Ebola-la-conduite-a-tenir-face-a-tout-patient-febrile>, consulté le 17 octobre 2016.

RÉSUMÉ

Cela fait 40 ans que le virus Ebola a été découvert. Classé dans la grande famille des *Filoviridae*, il se décline en cinq espèces : Zaïre, Soudan, Reston, Forêt de Taï et Bundibugyo. Il est connu pour son caractère extrêmement pathogène et sa réplication unique et atypique. La physiopathologie est aujourd’hui formellement identifiée et la détection de ce virus est possible grâce à des outils diagnostiques fiables. Responsable de fièvre hémorragique virulente, le virus Ebola prend son origine, selon les hypothèses actuelles, dans les populations de chauves-souris frugivores de la famille *Pteropodidae*. De nombreuses épidémies à virus Ebola ont été décrites entre 1976 et 2012 à travers le monde. Mais c'est en décembre 2013, que la plus grande épidémie à virus Ebola, encore jamais recensée, vit le jour en Afrique de l'Ouest. L'objectif de cette thèse est de retracer l'histoire du virus Ebola en la confrontant à cette récente épidémie de grande ampleur et d'en analyser la riposte ainsi que les avancées médicales faites sur le virus Ebola.

Mots-clés : Ebola, Filoviridae, fièvre hémorragique, chauves-souris frugivores, épidémies, Afrique de l'Ouest

ABSTRACT

It has been 40 years since the Ebola virus was discovered. Ranked in the family *Filoviridae* it comes in five species : Zaire, Sudan, Reston, Tai Forest and Bundibugyo. It is known for its extremely pathogenic nature and its unique and unusual replication. The pathophysiology is now formally identified and the detection of the virus by diagnostic tools is reliable. Responsible for virulent hemorrhagic fever, it originates based on current assumptions in populations of fruit bats of the *Pteropodidae* family. Many Ebola virus epidemics have been reported between 1976 and 2012 worldwide. However in December 2013, the largest outbreak of Ebola virus ever identified was born in West Africa. The objective of this thesis is to trace the history of the Ebola virus in confronting this recent large epidemic and to analyze the response and medical advances made on the Ebola virus.

Keywords : Ebola, Filoviridae, hemorrhagic fever, fruit bats, epidemics, West Africa