Présentation clinique, aspects pronostiques et principes thérapeutiques de la maladie à virus Ebola : l'essentiel pour le clinicien

M. Aletti[a], A. Cambon[b], H. Savini[c], M. Billhot[a], T. De Greslan[d], C. Ficko[e], T. Carmoi[b, f]

a Service de médecine interne, Hôpital d'instruction des armées Percy, 101 avenue Henri Barbusse – 92140 Clamart Cedex.
b Service de médecine interne, Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 73 boulevard de port Royal – 75230 Paris Cedex 05.
c Service de maladies de pathologies infectieuses et tropicales, Hôpital d'instruction des armées Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
d Service de neurologie, Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 73 boulevard de Port Royal – 75230 Paris Cedex 05.
e Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'instruction des armées Bégin, 69 avenue de Paris – 94163 Saint-Mandé Cedex.
f École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.

Résumé

La présentation de la maladie à virus Ebola est protéiforme. Le spectre clinique va de formes gravissimes avec défaillances polyviscérales et décès en quelques jours à des formes pauci-symptomatiques voire peut-être même asymptomatiques. Les auteurs proposent une synthèse centrée sur la symptomatologie clinique de la maladie à virus Ebola, sur son pronostic ainsi que sur les aspects thérapeutiques (hors réanimation) et vaccinaux. Ce travail reprend à partir de la littérature les principales données recueillies au cours de l'épidémie qui a sévit en Guinée Conakry et Sierra Leone puisque ces deux pays, même s'ils sont séparés par une frontière, ne forment qu'un seul et même bassin de population. Les caractéristiques de l'épidémie au Libéria n'ont pas été analysées. Les auteurs ont pris en charge des patients présentant une maladie à virus Ebola et enrichissent leur propos de leur expérience personnelle.

Mots-clés : Aspects cliniques. Ebola. Épidémie. Favipiravir. Pronostic.

Abstract

CLINICAL PRESENTATION, PROGNOSTIC AND TREATMENT OF EBOLA VIRUS DISEASE: WHAT CLINICIANS SHOULD KNOW.

Abstract: the clinical aspects of Ebola virus disease are varied. The clinical spectrum ranges from very serious forms, with organ failure and death within days, to pauci-symptomatic and sometimes even asymptomatic forms. The authors propose a focus on the clinical symptoms of Ebola virus disease (EVD), its prognosis, therapeutic aspects (excluding resuscitation) and vaccine. This work uses the main data gathered in the literature during the epidemic that raged in Guinea Conakry and Sierra Leone. These two countries, even if they are separated by a border, are one and the same population base. The characteristics of the epidemic in Liberia have not been analyzed yet. The authors have treated patients with EVD and enrich this work with their personal experience.

Keywords: Ebola. Clinical signs. Favipiravir. Prognosis. Outbreak.

Introduction

« Toute fièvre avec saignements devra faire évoquer une fièvre hémorragique virale en zone d'endémie ».

Nous savons maintenant que cette maxime est triplement fausse : pendant l'épidémie de Maladie à virus Ebola (MVE) qui a sévi en Afrique de l'Ouest en 2014 et 2015, 10 à 30 % des patients n'ont pas eu de fièvre (1), les signes hémorragiques ont été très inconstants (11 à 20 % des cas) (2) et enfin, jusqu'en 2014, la Guinée Conakry, la Sierra Leone et le Liberia n'étaient pas supposées être localisés dans une zone d'endémie avant que les premiers cas y soient déclarés. Un retard considérable a été déploré dans l'évocation du diagnostic puisqu'il existe beaucoup de raisons d'avoir un peu de fièvre, une asthénie et quelques courbatures quand on vit en

M. ALETTI, médecin en chef, praticien certifié. A. CAMBON, médecin (TA), praticien certifié. H. SAVINI, médecin en chef, praticien certifié. M. BILLHOT, médecin principal (TA), praticien certifié. T. De GRESLAN, médecin en chef, praticien certifié. C. FICKO, médecin en chef, praticien certifié. T. CARMOI, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce.
Correspondance : Monsieur le médecin en chef T. CARMOI, Service de médecine interne, Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 73 boulevard de Port Royal – 75230 Paris Cedex 05.
E-mail : dr.carmoi@gmail.com

Afrique. De nombreux soignants guinéens de première ligne se sont contaminés en examinant sans protection des patients contagieux sans avoir évoqué le diagnostic et l'ont payé de leur vie. L'objectif de ce travail est de rappeler des principaux aspects cliniques de la MVE et de réaliser une courte synthèse sur les options thérapeutiques.

Clinique

La maladie à virus Ebola : la théorie

La période d'incubation de la MVE est en moyenne de 8 jours (2 à 21 jours). Un sujet asymptomatique n'est pas contagieux. Le patient devient contagieux lorsque les symptômes apparaissent. Lors de la phase d'état, le malade va présenter au cours des cinq premiers jours de la phase virémique un cortège de signes aspécifiques associant fièvre, asthénie, arthromyalgies et céphalées. La phase suivante dure entre 2 et 3 jours, c'est le pivot de l'évolution car c'est à ce moment que s'installent les signes digestifs et les premières défaillances viscérales qui conditionnent le pronostic. Les signes digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie) engendrent des pertes hydriques parfois très importantes et une déshydratation. La symptomatologie pourra s'enrichir d'une éruption cutanée de type érythème ou exanthème papuleux, de conjonctivite, d'un hoquet, d'une odynophagie, d'une toux avec ou sans douleur thoracique.

Les patients qui passent le cap des 8 jours sans signe de gravité vont généralement vers la guérison, avec ou sans séquelle et les symptômes vont régresser progressivement entre le 10e et le 14e jour. On parle de forme résolutive. D'autres vont développer une forme grave marquée par la persistance des pertes hydriques massives liées aux vomissements et aux diarrhées, elles-mêmes sources d'hypoperfusion tissulaire et de troubles hydroélectrolytiques. Une défaillance multiviscérale se met en place associant à des degrés divers : rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, encéphalopathie, syndrome de fuite capillaire, collapsus cardiovasculaire et coagulopathie. Cette coagulopathie est à l'origine des hémorragies décrites dans les fièvres hémorragiques virales : elles peuvent être mineures (gingivorragies, saignement au point de ponction) majeures (rectorragies, mélénas, hémoptysies, ménorragies) ou cataclysmiques. Il faut rappeler que la contagiosité augmente avec la gravité. C'est d'ailleurs pourquoi, les rites funéraires de personnes infectées décédées représentent un risque de contamination très élevé.

Comme toutes les pathologies infectieuses, l'intensité des symptômes et l'évolution de la MVE dépendent de la virulence de l'agent mais aussi de la réponse immunitaire de l'hôte. Un profil de réponse humorale précoce avec synthèse rapide d'IgM et apparition précoce d'IgG semble être un bon profil de contrôle de la virémie et conduire à une évolution favorable (3). Ces sérologies ne sont pas disponibles en routine sur le terrain et aucun modèle clinique ne permet de prédire quels patients vont développer des complications : une vigilance quotidienne s'impose chez tous les patients, même ceux qui semblent aller bien après le 8e jour.

Un travail a étudié les phénotypes HLA-B de patients survivants et décédés au décours d'une épidémie en Ouganda en 2000 (4). L'expression de l'allèle B*07 qui est associé à une meilleure survie confère un phénotype qui facilite l'activation des lymphocytes T et l'expansion de lymphocytes T cytotoxiques précocement dans l'évolution de la MVE. Les allèles les plus associés à un profil « non survivant » (par exemple B*67 et B*15) confèrent un phénotype non répondeur vis-à-vis du virus.

La maladie à virus Ebola : la pratique

Généralités

Le retour d'expérience concernant la prise en charge des patients infectés en Guinée et en Sierra Leone dans les Centres de traitement Ebola (CTE) pendant cette épidémie est intéressant car les données cliniques ont été notablement différentes de celles colligées dans les épidémies précédentes. Pour l'illustrer, nous nous appuierons sur une Cohorte guinéenne (CG) de 90 patients infectés par le virus Ebola et pris en charge au CTE de Conakry (capitale guinéenne) du 25 mars au 20 août 2014 (5) et sur une Cohorte sierra léonaise (CSL) de 489 patients infectés par le virus Ebola pris en charge au CTE de Kailahun (district rural) du 23 juin au 5 octobre 2014 (6).

Ces patients se sont présentés dans les CTE environ une semaine après le début des symptômes. La présentation clinique initiale ressemblait à n'importe quelle maladie infectieuse tropicale. Ainsi, il était difficile voire impossible au début, de différencier cliniquement une infection à virus Ebola, d'un accès palustre, d'une dengue, d'une fièvre typhoïde ou d'une autre infection virale.

Lors de leur admission, les patients dont le diagnostic de MVE était confirmé par RT-PCR présentaient de la fièvre dans moins de 90 % des cas (CG : 72 %, CSL : 87 %). Les patients avaient une altération de l'état général aussi bien dans la cohorte guinéenne (asthénie : 80 %) que sierra leonaise (asthénie : 77 %, anorexie : 72 %). Les patients étaient algiques se plaignant de céphalées (CG : 52 %, CSL : 73 %), d'arthromyalgies (CG : 20 %, CSL : 56 %), de douleurs abdominales (CG : 27 %, CSL : 51 %), de douleurs thoraciques (CSL : 44 %) et de douleurs rétro-orbitaires (CSL : 12 %). Les signes digestifs étaient inconstants à l'arrivée : diarrhées (CG : 34 %, CSL : 48 %) ou vomissements (CG : 60 %, CSL : 46 %). Le syndrome hémorragique n'était pas au premier plan, puisque dans la CG, 26 % des patients présentaient des signes hémorragiques et seulement 5 % dans la CSL. Dans ces cohortes, les patients étaient traités selon les recommandations OMS de façon symptomatique mais ne bénéficiaient pas de traitement antiviral à ce moment de l'épidémie.

Dans la CG, 44 % des patients décédaient en moyenne 3,5 jours (+/- 2,5) après leur admission dans

des tableaux de choc hypovolémique, de choc septique ou de choc cardiogénique. Les patients survivants et guéris (2 RT-PCR négatives à 48 h d'intervalle) restaient hospitalisés en moyenne 11,5 jours (+/- 5 jours) dans le CTE. Dans la CSL, 53 % des patients décédaient majoritairement dans les dix premiers jours de leur hospitalisation.

Quelques aspects cliniques particuliers de la phase aiguë

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques dans la MVE font partie des critères cliniques de diagnostic des cas suspects en période épidémique (7) mais sont très peu décrites dans la littérature. Cette atteinte passe souvent au second plan du fait de la gravité des autres signes, notamment hémorragiques. Aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement aux atteintes neurologiques liées à ce virus et il n'existe aucune preuve de sa toxicité directe sur le système nerveux central, même si sa présence dans le liquide céphalo-rachidien est désormais démontrée (8-10). Le neurotropisme des Filovirus a pourtant déjà été mis en évidence sous la forme d'une encéphalite, histologiquement confirmée chez l'homme, avec le virus de Marburg (11). D'autre part le virus Ebola a été identifié chez le macaque au niveau de l'endothélium des veinules et des capillaires cérébraux (12). Certaines de nos données non encore publiées confirment la présence de l'ARN viral dans le LCR de patients présentant des signes évocateurs d'encéphalite.

Les symptômes évocateurs d'atteinte neurologique centrale rapportés sont la confusion, l'obnubilation, la prostration, l'apathie, mais aussi des crises comitiales, des comas (13). Ils peuvent être en lien soit avec une encéphalopathie par troubles hydroélectrolytiques, sepsis sévère ou défaillance multi-viscérale, soit à une encéphalite liée à une neurotoxicité virale directe. Des atteintes plus focales ont également été décrites, avec ataxie, dysarthrie, déficits moteurs, syndrome méningé ou paresthésies (14). Il existe enfin des tableaux d'allure « psychiatrique », dominés par des troubles du comportement et de l'humeur, avec irritabilité, intolérance à la frustration, opposition aux personnels soignants, labilité émotionnelle (15).

De manière exceptionnelle, il a été décrit sur la première IRM crânio-encéphalique réalisée chez un patient du Centre de traitement des soignants de Conakry (CTS) juste après séro-négativation, un aspect de vascularite cérébrale, évoquant une possible atteinte auto-immune post-infectieuse (données non publiées).

Manifestations ophtalmologiques

L'hyperhémie conjonctivale ou bien une conjonctivite avec un larmoiement non purulent sont les atteintes oculaires les plus fréquemment rapportées au cours de l'infection aiguë. L'atteinte est bilatérale et survient assez précocement au cours de l'infection. Chez un patient dont le diagnostic est compatible avec une MVE et qui se présente avec une hyperhémie conjonctivale, le risque relatif d'être finalement classé en cas « confirmé » est multiplié respectivement par 11, ce qui fait de ce signe un marqueur intéressant du diagnostic clinique (16). À la phase aiguë, les larmes, comme tout liquide biologique de patient atteint de MVE, peuvent être contaminantes (17). Des conjonctivites hémorragiques et des hémorragies sous-conjonctivales ont également été rapportées (18). La fréquence de la conjonctivite varie selon les séries de 2 à 58 % (6, 19). D'autres signes oculaires ont été rapportés à la phase aiguë : des épisodes de flou visuel ou de cécité brusque. Nous avons pu constater chez au moins un patient du CTS ayant initialement présenté une hyperhémie conjonctivale typique (fig. 1), l'apparition à distance au cours de l'évolution d'un œil rouge, douloureux, associé à une photophobie, l'ensemble étant compatible avec une uvéite. Les uvéites sont rapportées comme des séquelles précoces (débutant parfois avant la sortie du CTE) de la MVE (20).



Figure 1. Hyperhémie conjonctivale. © ECPAD ;

Manifestations rhumatologiques

En moyenne 40 % des patients atteints de MVE se plaignent d'arthralgies, de myalgies et de rachialgies (5, 21). En phase aiguë, les manifestations rhumatologiques sont « noyées » dans un cortège d'autres symptômes, elles sont probablement sous-estimées et sous-diagnostiquées, d'autant plus que l'examen clinique en équipement de protection individuel est difficile. Chez certains patients du CTS nous avons pu observer des oligoarthrites et des polyarthrites aiguës comme on le voit pendant la phase virémique de nombreuses infections virales (chikungunya, dengue). Il existe aussi des myalgies qui participent au tableau douloureux et une rhabdomyolyse avec une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) (21).

Pronostic

Pronostic à court terme

Le pronostic à court terme de la MVE est conditionné par des défaillances d'organe bien décrites par tous les

auteurs (1, 2, 5, 6). Ces signes de gravité sont parfois présents au diagnostic lorsque les patients consultent tardivement ou apparaissent au cours de l'évolution. Ces défaillances viscérales sont détaillées dans le travail de Cotte et al dans ce numéro : détresse respiratoire, hémorragies, tableau digestif grave (70 à 94 % de mortalité selon les séries (22) avec une signification statistique comparée aux survivants). Lorsque les signes digestifs sont intenses, il y a en plus un risque important de bactériémie à bacille à Gram négatif à point de départ digestif qui aggrave encore la situation.

L'insuffisance rénale est une défaillance fréquente et conditionne le pronostic. Au début de l'épidémie en Guinée, peu de structures primaires (CTE) disposaient de laboratoire. Cette donnée pourtant reconnue assez tôt dans l'épidémie en Sierra Leone (22) n'a pu être vérifiée que tardivement au cours de l'épidémie de Guinée, en particulier par le laboratoire du CTS qui était un des très rares centres à disposer en routine d'examens biologiques dont la créatininémie et le ionogramme. Le monitorage au plus près des anomalies biologiques est sans doute aussi un des facteurs expliquant le faible taux de mortalité des patients admis au CTS.

Tous les auteurs s'accordent sur d'autres facteurs de mauvais pronostic : un âge supérieur à 40 ans et une charge virale haute à l'admission qui reflète probablement un retard à la consultation et donc à la prise en charge mais surtout une absence de contrôle immunologique de la maladie par le patient. Sur une première série guinéenne (1, 5), un retard à la consultation n'était pas associé à une mortalité accrue. Une autre étude plus robuste sur 699 patients confirme que le niveau de charge virale est clairement corrélé à la mortalité. Il est surtout prouvé – de manière contradictoire mais intuitivement plus juste – qu'un délai supérieur à 7 jours entre les premiers symptômes et le premier prélèvement diagnostique par RT-PCR est significativement associé à une surmortalité (23).

L'existence de comorbidités et de pathologies associées (diabète, maladies cardiovasculaires) sont aussi facteurs de mauvais pronostic. Certains symptômes plus insolites ont été corrélés à un pronostic défavorable : hoquet (5) et dysphagie (2). Les myalgies ont été associées à un pronostic plus mauvais (5). Plusieurs travaux ont été menés à partir des données biologiques des patients du CTS et ont permis de confirmer que des anomalies biologiques sont corrélées au pronostic. Un premier travail (21) a montré chez les patients les plus graves un taux de CPK très élevé (supérieur à 5 000 UI/l, limite de la méthode utilisée au CTS). Cette rhabdomyolyse participe sans doute à l'insuffisance rénale. Un autre travail (24) a montré qu'un taux d'ASAT très élevé, expliqué également par la rhabdomyolyse associée à une probable hépatite biologique, est corrélé à une charge virale élevée et donc à un pronostic défavorable.

Le taux de mortalité global est difficile à apprécier car il est variable selon les séries. Il a aussi varié pendant l'épidémie du fait de l'apport de monitorage biologique qui a amélioré la prise en charge mais aussi du fait de la diffusion de recommandations standardisées de prise en charge (réhydratation agressive, antibiothérapie systématique en cas de signes digestifs par exemple). Les taux de mortalité rapportés varient de 70 % dans les séries de Sierra Leone à 43 % en Guinée (1, 5) et 30 % pour les 28 patients pris en charge au CTS.

Pronostic à moyen terme

Lorsque les patients guérissent de la MVE, leur histoire clinique n'est pas terminée pour autant. L'existence de séquelles est connue depuis les premières épidémies. Cependant l'évaluation précise de l'incidence et de la nature des séquelles est très complexe car les méthodes utilisées dans les principaux travaux actuellement publiés sont très hétérogènes et présentent de nombreux biais. L'ensemble des auteurs s'accordent sur le fait que les patients ayant fait les formes les plus graves avec les plus fortes charges virales sont probablement ceux qui auront le plus de séquelles.

Un travail récent reprend les séquelles observées après une épidémie ayant sévi en Ouganda en 2007 (25). Les auteurs comparent 70 patients ayant présenté une MVE à une population témoin de 223 sujets identifiés comme contacts non malades. Ils rapportent une surreprésentation d'asthénie, d'arthralgies, de perte auditive, d'anomalies ophtalmologiques (vision trouble) et de troubles neurologiques (confusion, perte de mémoire) chez les patients guéris.

Plus récemment, une équipe de Sierra Leone a analysé les séquelles précoces de la MVE en recueillant les données cliniques de 277 survivants qui consultent en moyenne 121 jours après la sortie du CTE mais qui rapportent des symptômes pouvant avoir débuté avant la sortie du CTE (20). Les principaux résultats sont résumés dans le tableau I. Cette équipe (centre national de référence des maladies ophtalmologiques du ministère de la Santé de Sierra Leone) ne répertorie pas

Tableau I. Séquelles de la MVE à la première visite de convalescence (début des symptômes au CTE ou après la sortie) chez 277 survivants (20).

Symptômes	Nombre de survivants, n (%)
Arthralgies	210 (76 %)
Signes auditifs (acouphènes, perte auditive…)	67 (24 %)
Symptômes oculaires	167 (60 %)
Vision trouble	104 (38 %)
Photophobie	86 (31 %)
Prurit oculaire	86 (31 %)
Larmoiement	79 (29 %)
Douleur	72 (26 %)
Sensation de corps étranger	68 (25 %)
Uvéite diagnostiquée à la lampe à fente (68 yeux/50 patients)	50 (18 %)
Uvéite antérieure	31 (46 %)
Uvéite postérieure	18 (26 %)
Panuvéite	17 (25 %)

de signes neurologiques ou de signes généraux et réduit quasi exclusivement la discussion à la symptomatologie ophtalmologique.

Un travail a été réalisé en Guinée auprès de 105 survivants via un questionnaire à distance de la sortie (4 mois) administré par contact téléphonique ou présentiel (26). Contrairement au travail précédent, il n'est pas rapporté de séquelles ophtalmologiques ni auditives ce qui est surprenant. Une anorexie est notée dans 60 % des cas, des arthralgies résiduelles sont décrites à 86 %, des troubles de mémoire et de concentration sont présents dans respectivement 43 % et 34 % des cas. Une majorité de patients auraient toutefois globalement récupéré au point de pouvoir reprendre leurs activités initiales.

Chez les survivants, des séquelles neurologiques sont parfois constatées. Il existe dans notre expérience une atteinte cognitive de type frontal avec trouble du comportement rendant le « retour à la vie normale » difficile, parfois une réelle perte d'autonomie. Une étude récente rapporte aussi des cas d'épilepsie chez cinq patients convalescents, sans antécédent de pathologie comitiale ou neurologique (27).

La problématique des séquelles de la MVE est actuellement au cœur des préoccupations en Guinée Conakry et fait l'objet d'un projet de recherche collaboratif entre l'INSERM et l'université de Conakry. Le projet « PostEboGui » (http://postebogui.wordpress.com) vise à décrire et analyser les conséquences cliniques, immuno-virologiques, psychologiques et socio-anthropologiques de la maladie sur une durée de douze mois après la sortie des Centre de traitement Ebola. Les conclusions de cette étude constitueront une base de données solide pour appréhender précisément les séquelles de la MVE.

La problématique des sanctuaires viraux

Ce point rejoint celui des séquelles par la discussion des mécanismes physiopathologiques en cause.

En cas de guérison, le virus est rapidement éliminé de la plupart des fluides corporels après la phase aiguë mais peut parfois persister dans des sanctuaires immunologiques. La vitalité du virus peut être difficile à prouver. Les méthodes moléculaires de RT-PCR se positivent lors de la présence d'ARN viral mais ne sont pas la preuve qu'un virus vivant soit présent : il peut s'agir de fragments d'ARN résiduels. À titre d'exemple, des RT-PCR sont restées positives dans la sueur d'un patient jusqu'à plus de 40 jours après le début des symptômes sans que le virus vivant ne soit jamais détecté (28).

Toutefois la persistance virale est au cœur du débat car elle conditionne la contagiosité résiduelle des patients guéris. Quelques observations de la présence prolongée d'un virus viable sont rapportées :

– dans l'humeur aqueuse : un virus vivant a été isolé dans l'humeur aqueuse d'un patient développant une uvéite neuf semaines après sa guérison d'une forme clinique grave de MVE (29). La persistance du virus dans l'œil pourrait expliquer la fréquence des séquelles ophtalmologiques rapportées dans certains travaux (20) ;

– dans le sperme : au Liberia, le sperme d'un survivant a été retrouvé positif en RT-PCR 199 jours après le début des symptômes : sa femme venait de déclarer la MVE sans qu'aucune autre voie de contamination que sexuelle n'ait été identifiée (28). En Sierra Leone, une équipe a effectué une recherche RT-PCR Ebola sur le sperme de 93 patients survivants (30) : 49 % des sujets avaient des RT-PCR positives de manière décroissante dans le temps : 100 % au 2e-3e mois, 65 % entre 4 et 6 mois et 26 % entre 7 et 9 mois après le début de la maladie. Les CT (cycles threshold) étaient très élevés (CT de 33 à 37) ce qui témoigne de concentrations virales très faibles dans le sperme. Ces valeurs de CT sont une bonne approximation de la concentration virale (valeur inversement proportionnelle) mais un seul travail a étudié la relation entre la valeur du niveau de CT dans le sang et la présence de virus vivant (31) : dans ce travail, au-delà d'un CT de 35,5 il était impossible de mettre en évidence un virus viable dans le sang. Il est donc possible que les spermes des patients survivants étudiés dans ce travail n'aient plus été infectants compte tenu des faibles niveaux de charge virale observés. Néanmoins, plusieurs cas de transmission sexuelle de MVE à partir de survivants ont été rapportés au cours de cette épidémie ;

– le liquide cérébrospinal : plus récemment, des symptômes neurologiques (méningite) sont réapparus chez une infirmière anglaise, plusieurs mois après sa guérison d'une forme sévère de MVE. Le virus viable était détecté dans le sang et dans le LCR. Une patiente de Sierra Leone a présenté une forme prolongée de MVE avec une encéphalite apparue au 20e jour après une amélioration transitoire (32). Son état de santé s'est amélioré et a permis la réalisation d'une ponction lombaire 41 jours après le début des symptômes : la RT-PCR était positive dans le LCR alors que la virémie sanguine était négative. Le système nerveux central est peut-être aussi un sanctuaire viral.

Plus que l'effet cytopathique direct du virus comme en phase aiguë, l'activation immunitaire persistante liée à ces sanctuaires viraux pourrait être à l'origine des séquelles, indépendamment de la question de la contagiosité prolongée de certains patients survivants.

Traitement curatif et préventif

Soins de support

En l'absence de traitement spécifique validé, la prise en charge des précédentes épidémies de MVE, contenues et rurales, était limitée à l'isolement des cas et à la mise en place de soins de support.

Durant toute la durée de l'épidémie de 2014, ces soins de support ont été la base du traitement de la MVE et ont été secondairement optimisés. Ils reposent principalement sur le remplissage vasculaire et la correction des troubles hydro-électrolytes liés aux troubles digestifs et au syndrome de fuite capillaire. Les apports par voie parentérale sont nécessaires si la voie orale est impossible ou si le déficit en eau ou

électrolytes est trop important. Dans les CTE, il s'agit essentiellement d'un abord veineux périphérique. En cas de tableau clinique sévère, les voies veineuses centrales ont été privilégiées dans les pays occidentaux ainsi qu'au CTS (33), afin d'optimiser la prise en charge réanimatoire. La voie intra-osseuse et la voie sous-cutanée ont également été utilisées, notamment dans la population pédiatrique (34). La possibilité de disposer de données biochimiques (fonction rénale, ionogramme) est indispensable pour proposer des apports personnalisés et adaptés.

Les traitements symptomatiques (antidiarrhéiques et antiémétiques) sont associés dans la majorité des cas où les signes digestifs sont présents, afin de limiter les pertes en eau ou électrolytes et permettre des apports oraux optimaux (35).

L'antibiothérapie systématique fait partie des protocoles internationaux de prise en charge des CTE et sont prescrits dans la grande majorité des cas (1, 22). Les antibiotiques les plus souvent prescrits, dirigés contre les bactéries de la flore digestive, sont les fluoroquinolones ou les céphalosporines de troisième génération. La réalisation de prélèvements bactériologiques étant difficiles dans ce contexte de biosécurité maximale, il est difficile de juger de l'intérêt de cette mesure. Certains cas de surinfection bactérienne ont été décrits (36, 37) sans doute favorisés par l'immunodépression liée à l'infection virale. Cependant, sur 18 patients hospitalisés dans un centre de traitement en Sierra Léone, pour lesquels une hémoculture a été prélevée systématiquement, une seule était positive à staphylocoque à coagulase négative et considérée comme une contamination du prélèvement (38). L'indication d'une antibiothérapie systématique mérite donc d'être évaluée et discutée à la lumière des données de cette épidémie.

Dans la plupart des centres de traitement, y compris au CTS, le traitement anti-paludique n'est pas systématique mais adapté au résultat du test antigénique immunochromatographique. En effet, la réalisation d'un frottis sanguin ou d'une goutte épaisse est, dans la majorité des cas, impossible du fait des contraintes de biosécurité (1, 22).

La nutrition, parfois impossible dans la phase aiguë du fait de l'intolérance digestive, repose sur des plats adaptés aux goûts et habitudes alimentaires associés à des compléments hyperprotidiques (de type PLUMPY NUT) et vitaminiques. Le soutien psychologique était un axe majeur de la prise en charge au CTS mais a dû être adapté aux valeurs ethno-culturelles des patients guinéens.

Lorsque des patients atteints de MVE étaient traités dans des pays occidentalisés, des techniques de réanimation intensives ont été utilisées : amines vasopressives, ventilation mécanique, dialyse rénale (39, 40). Au sein du CTS, des transfusions de concentrés de globules rouges ont été réalisées. L'administration de plasma cryodesséché (PLYO) associé à de la vitamine K intraveineuse pour tenter de contrôler des syndromes hémorragiques majeurs a semblé sans efficacité significative sur la coagulation (INR) ni sur le pronostic (données non publiées).

Traitements spécifiques curatifs

Avant 2014, les données factuelles concernant des thérapeutiques spécifiques contre le virus Ebola restaient réduites et aucune molécule n'avait clairement prouvé son efficacité sur l'homme malgré des résultats prometteurs in vitro et sur l'animal, notamment sur le primate non humain (41, 42). L'épidémie de 2014-2015, exceptionnelle par son importance et son extension géographique, a soulevé l'inquiétude de la communauté internationale scientifique. Peu après la proclamation d'un état d'urgence de santé publique de portée mondiale en août 2014 par l'OMS, un groupe d'experts a jugé éthique, dans les circonstances exceptionnelles de cette épidémie et sous réserve de certaines conditions, de proposer comme traitement ou prophylaxie potentielle des interventions qui n'avaient pas encore fait leurs preuves et dont l'efficacité et les effets indésirables sont encore inconnus (43).

Ainsi, plusieurs essais cliniques de phase II et III évaluant l'efficacité de molécules pharmacologiques ont été menés en Guinée, en Sierra Leone et au Liberia (tab. II). Dans certains cas, leur méthodologie se caractérise par l'absence de groupe contrôle, l'administration d'un placebo n'étant pas éthiquement acceptable dans ce contexte épidémique. L'efficacité de la molécule est donc évaluée en comparant l'évolution des patients actuellement traités avec celle des patients pris en charge les derniers mois dans le même centre, avant l'introduction de traitement à évaluer. C'est le cas de l'étude guinéenne JIKI, dont les résultats préliminaires montrent une efficacité du favipiravir, antigrippal utilisé au Japon, sur la diminution de la mortalité chez les patients avec des charges virales modérées. Par contre, aucune diminution de la mortalité n'a été observée chez les patients inclus avec une charge virale élevée (44). Tous les patients confirmés pris en charge au CTS ont pu bénéficier de cette molécule après consentement éclairé. L'étude sur le brincidofovir, reposant sur la même méthodologie, débutée le 1er janvier 2015 au Liberia a été précocement interrompue devant la diminution du nombre de cas et le retrait du laboratoire. Depuis, une autre molécule, un analogue nucléotidique le GS-5734 a été testé sur modèle animal et a été utilisé à titre compassionnel chez deux patients.

On notera qu'une étude libérienne a montré une diminution de 31 % de la mortalité chez les patients ayant bénéficié d'un traitement anti-paludique par artésunate-amodiaquine par rapport à ceux ayant bénéficié d'une association par artémether-luméfantrine même si cette étude ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de ces molécules sur le virus Ebola (45). L'essai portant sur l'efficacité de l'amodiaquine n'a pu être finalisé.

La thérapie génique contre le virus Ebola a été également développée au cours de cette épidémie. L'efficacité des SiRNA (small interfering RNA, TKM Ebola) qui permettent de bloquer spécifiquement la traduction de certaines protéines aboutissant à une incapacité de reproduction virale a été démontrée sur les primates non humains (46) et ce traitement a été utilisé à but compassionnel chez plusieurs patients pris en

Tableau II. Principales molécules thérapeutiques en développement contre la MVE.

Molécules (mécanisme d'action)	Laboratoire	Voie	Phase de développement clinique
T-705 Favipiravir (analogue nucléotidique inhibiteur de l'ARN polymérase)	Toyama chemical (Japon)	Orale	II en cours d'analyse
GS-5734 (analogue nucléotidique inhibiteur de l'ARN polymérase)	Gilead (USA)	Parentéral	I
CMX001 Brincidofovir (analogue nucléotidique inhibiteur de l'ARN polymérase)	Chimerix (USA)	Orale	II interrompue (épuisement de l'épidémie)
BCX4430 (analogue de l'adénosine inhibiteur de l'ARN polymérase)	Biocryst (USA)	IM ou orale	Aucune donnée chez l'homme
TKM Ebola (SiRNA)	Tekmira (Canada)	IM	II interrompue (absence de bénéfice)
AVI-6002 (SiRNA)	Sarepta Therapeutic (USA)		I terminée
Plasma de convalescent (immunothérapie)	-	IV	II/III terminée
ZMapp (anticorps monoclonaux)	Mapp Biopharmaceutica et Leafbio (USA)	IV	I/II en cours

IV = intra-veineuse, IM = intra-musculaire (53).

charge dans des pays occidentaux. Cependant, une étude non randomisée de phase II, débutée en Sierra Leone en mars 2015, a été interrompue précocement devant l'absence de bénéfice observé aux points intermédiaires.

L'immunothérapie constitue la dernière classe étudiée au cours de cette épidémie. Elle repose sur les immunoglobulines intraveineuses et surtout les anticorps monoclonaux dirigé contre le virus, beaucoup plus spécifiques. Dix patients hospitalisés au CTS ont reçu des transfusions de plasma de convalescents dans le cadre d'une étude randomisée guinéenne qui n'a pas pu mettre en évidence de diminution de la mortalité après transfusion de plasma convalescent (47). Cette absence d'efficacité peut s'expliquer par la précocité des prélèvements réalisés sur les donneurs et donc l'immaturité probable de leurs anticorps. Le Zmapp est une association de trois anticorps monoclonaux humanisés spécifiques de trois protéines de surface virale. Après avoir fourni des résultats encourageants sur les primates non humains (48), il a été utilisé à but compassionnel chez 25 patients hospitalisés dans des pays occidentaux dont 3 patients sont décédés. L'efficacité de la molécule est cependant difficile à évaluer car d'autres thérapeutiques ainsi que des soins de réanimation optimisés avaient été débutés simultanément. Une étude randomisée de phase I/II, débutée en février 2015, est actuellement en cours en Guinée, en Sierra Leone et au Liberia afin de préciser le bénéfice de cette association. L'obstacle majeur de l'utilisation des anticorps monoclonaux reste sa difficulté et son coût de production.

D'autres molécules non spécifiques ont pu montrer une efficacité antivirale in vitro ou sur un modèle animal mais ne peuvent s'envisager en monothérapie du fait de leur faible activité contre le virus Ebola : interféron, protéine C activée…

Traitements post exposition

La plupart des traitements curatifs peuvent être utilisés également dans le cadre du traitement préventif post-exposition. Le favipiravir et les anticorps monoclonaux (Zmapp ou Zmab) ont ainsi été utilisés lors d'accident d'exposition à haut risque chez les personnels de santé sans que leur efficacité dans cette stratégie soit démontrée (49). Les protocoles du CTS s'appuyaient sur l'utilisation du favipiravir mais aucun accident d'exposition virale de haut risque justifiant sa prescription n'a été déploré durant les trois mandats de la mission Tamarin.

De nombreux candidats vaccins existent (tab. III), de type différent, dont le plus avancé dans la recherche clinique est le rVSV-ZEBOV. Il s'agit d'une forme recombinante atténuée du virus de la stomatite vésiculeuse dirigée contre une glycoprotéine de surface du virus Ebola. Dans une étude ouverte, randomisée réalisée en Guinée, sur 7 651 cas contacts de patients présentant une MVE confirmée (sur un modèle de vaccination en ceinture), ce vaccin a prouvé son efficacité lorsqu'il était administré précocement, avec un bon profil de tolérance (50). La durée de la réponse obtenue après vaccination reste pour l'instant inconnue.

Ainsi, même si de nombreuses incertitudes perdurent quant à l'efficacité des différentes molécules thérapeutiques utilisées au cours de cette épidémie, des avancées majeures ont été menées, notamment en ce qui concerne l'élaboration de vaccins préventifs.

Tableau III. Vaccins actifs contre le virus Ebola, en actuel développement clinique.

Candidat vaccin	Type	Antigène	Souche	Phase de développement clinique
rVSV-.EBOV	Vaccin recombinant	GP	Kikwit EBOV	III
ChAd3.EBOV	Vaccin recombinant	GP	Mayinga 1976 EBOV Gulu 1977 SUDV	IIb/III
Ad26.ZEBOV	vaccin recombinant	GP	Mayinga 1976 EBOV	IIb
MVA BN Filo	Vaccin recombinant	GP NP	EBOV SUDV Marburg TAFV	IIb
MVA.EBOZ	Vaccin recombiant	GP	Mayinga EBOV	I
GP VLP	Virus like particules	GP	Makona 2014 EBOV	I
rAd5.EBOV	Vaccin recombinant	GP	Guinea 2014 EBOV	Ib
DNA plasmid (EBODNA023-00-VP)	Vaccin à ADN	GP	Mayinga 1976 EBOV Gulu 1977 SUDV	Ib

GP=glycoprotéine, NP=nucléoproteine, SUDV= Espèce Ebola Sudan, TAFV= Taï Forest virus (51).

Conclusion

Cette épidémie nous a appris que la MVE présente de multiples facettes cliniques parfois trompeuses : dans les premiers jours les signes peuvent être très aspécifiques, 10 à 25 % de patients sont apyrétiques et peu de formes hémorragiques ont été rapportées (10 à 20 % des cas). Le terme de fièvre hémorragique virale a donc été logiquement été remplacé par celui de maladie à virus Ebola.

Les critères de classification des cas (suspect, probable) ont évolué au fil du temps et même au cours de l'épidémie. En appliquant les critères édictés par l'Organisation mondiale de la santé et adaptés selon les pays, jusqu'à 20 % des patients ne seraient pas détectés comme cas de MVE (52). L'hyperhémie conjonctivale est assez spécifique même si elle semble inconstante (30 % en moyenne des patients (2 ,22)) Il est très discutable de l'inclure dans les signes hémorragiques. Par contre, sa valeur prédictive positive (80 % dans la série de Lado et col. de 464 patients (52)) pourrait en faire un signe d'alerte assez simple dans une zone d'Afrique forestière : « devant tout syndrome algo-fébrile avec des signes digestifs et des « yeux rouges » : penser à la MVE ».

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêt avec les données citées dans ce texte.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, Brett-Major DM, Sall AA, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. New Eng J Med 2015 ; (372) : 40-7.
2. Li J, Duan HJ, Chen HY, Ji YJ, Zhang X, Rong YH, et al. Age and Ebola viral load correlate with mortality and survival time in 288 Ebola virus disease patients. Int J Inf Dis 2016 ; (42) : 34-9.
3. Baize S. Réponse immune précoce et contrôle de l'infection par le virus Ebola. Med Sc 1999 ; (15) : 1168-72.
4. Sanchez A, Wagoner KE, Rollin PE. Sequence-based human leukocyte antigen-B typing of patients infected with Ebola virus in Uganda in 2000: identification of alleles associated with fatal and nonfatal disease outcomes. J Infect Dis. 2007 ; (196) : S329-36.
5. Barry M, Traoré FA, Sako FB, et al. Ebola outbreak in Conakry, Guinea : Epidemiological, clinical, and outcome features. Med Mal Infect. 2014 ; 44 (11-12) : 491-4.
6. Dallatomasina S, Crestani R, Sylvester Squire J, et al Ebola outbreak in rural West Africa : epidemiology, clinical features and outcomes. Trop Med Int Health. 2015 ; 20 (4) : 448-54.
7. WHO. Cases definition recommendations for Ebola or Marburg Virus Diseases. 9 Aug 2014.
8. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo : clinical observations in 103 patients.. The Journal of infectious Diseases 1999 Feb ; 179 Suppl 1 S1-7.
9. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R, Sprecher A Ebola virus disease in West Africa – clinical manifestations and management. The New England Journal of Medicine 2014 Nov 27 ; 371 (22 : 2054-7.
10. Sagui E, Janvier F, Baize S, Foissaud V, et al. Severe Ebola virus infection with encephalopathy. Evidence for direct virus involvement. Clinical infectious Diseases 2015 Oct ; 61 (10) : 1627-8.
11. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models : evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. The American journal of Pathology 2003 Dec ; 163 (6) : 2371-82.
12. Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, et al. Ebola hemorragic fever

outbreaks in Gabon, 1994-1997 : epidemiologic and health control issues. J Infect Dis 1999 ; 179 : Suppl 1 : S65-75.
13. Beeching NJ, Fenech M, Houlihan CF. Ebola virus disease. BMJ 2014 ; 349 : 3748.
14. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. N Engl J Med 2014 ; 371 (25) : 2402-9.
15. Ndambi R, Akamituna P, Bonnet MJ, Tukadila AM, Muembe-Tamfun JJ, Colebunders R. Epidemiologic and clinical aspects of the Ebola virus epidemic in Mosango, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999 ; 179 : Suppl 1 : S8-10.
16. Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Kebela Ilunga B, Kabange F, Mbala Kingebeni P, et al. Ebola virus disease in the DemocraticRepublic of Congo. N Engl J Med 2014 ; 371 : 2083-9.
17. Bausch DG et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. J Infect Dis 2007 ; 196 : S142-7.
18. Moshirfar M, Fenzl C, Li Z. What we know about ocular manifestations of Ebola. Clin Ophtalmol 2014 ; 8 : 2355-7.
19. Piot P, Bureau P, Breman G, Heymann D. Clinical aspects of Ebola virus infection in Yambuku area, Zaire, 1976. Elsevier/North-Holland Biomedical Press ; 1978.
20. Mattia J, Vandy M, Chang J, Platt D, Dierberg K. Early clinical sequelae of Ebola virus disease in Sierra Leone : a cross-sectional study. Lancet inf Dis 2015 (15) 489-92.
21. Cournac JM, Karkowski L, Bordes J, Aletti M, Duron S, Janvier F, et al. Rhabdomyolysis in Ebola Virus Disease. Results of an Observational Study in a Treatment Center in Guinea. Clin Inf Dis 2015 (62) 19-23.
Schieffelin, J.S., Shaffer, J.G., Goba, A., Gbakie, M., Gire, S.K., Colubri, A. et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. N Engl J Med 2014 (22) 2092-2100
22. Faye O, Andronico A, Faye O, Salje H, Boëlle PY, et al. Use of Viremia to Evaluate the Baseline Case Fatality Ratio of Ebola Virus Disease and Inform Treatment Studies : A Retrospective Cohort Study. PLoS Med 2015 ; 12 (12) : e1001908.
23. Janvier F, Foissaud V, Cotte J, Aletti M, Savini H, Yves Cordier P, et al. Monitoring of Prognostic Laboratory Markers in Ebola Virus Disease. J Inf Dis 2015 (sous presse).
24. Clark D, Kibuuka H, Millard M, Wakabi S, Lukwago L. Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda : a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015 (8) : 905-12.
25. Qureshi A, Chughtai M, Tokpagnan O et al. Study of Ebola Virus Disease Survivors in Guinea. Clin Infect Dis. 2015 (7) : 1035-42.
26. Diallo LL, Camara K, Yanko F, Diallo IM, Doukouré M, Kourouma L, Sylla F. Epilepsies symptomatiques à virus Ebola : 5 observations en Guinée. Rev Neurol 2015 ; 171 Suppl 1.
27. Thorson A. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered Ebola survivors : evidence and recommendations. BMJ Open 2016 (6) : e008859.
28. Varkey J, Shantha J, Crozier I, Kraft C. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. N Engl J Med 2015 (372) : 2423-7.
29. Deen G, Knust B, Broutet N, Sesay F, Formenty P, Ross C, M.D. Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors. New Engl J Med 2015 (sous presse).
30. Spengler JR, McElroy AK, Harmon JR, Ströher U, Nichol ST, Spiropoulou C. Relationship Between Ebola Virus Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction-Based Threshold Cycle Value and Virus Isolation From Human Plasma. J Infect Dis. 2015 2 : S346-9.
31. Howlett P, Brown C, Helderman T, Brooks T, Lisk D, Ebola Virus Disease Complicated by Late-Onset Encephalitis and Polyarthritis, Sierra Leone. Emerg Inf Dis 2016 (1) : 150-2.
32. Cotte J, Cordier PY, Bordes J, Janvier F, Esnault P, Kaiser E, et al. Fluid resuscitation in Ebola Virus Disease : A comparison of peripheral and central venous accesses. Anaesth Crit Care Pain Med. 2015 Dec ; 34 (6) : 317-20.
33. Ker K, Tansley G, Beecher D, Perner A, Shakur H, Harris, et al. Comparison of routes for achieving parenteral access with a focus on the management of patients with Ebola virus disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
34. Kendall RE, Gosser RA, Schulz LT, Trapskin PJ, Caponi B, Safdar N. Anti-diarrheal medication use in the treatment of Ebola virus-induced diarrhea. Travel Med Infect Dis. 2015 Mar-Apr ; 13 (2) : 205-6.
35. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, de Heer G, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. N Engl J Med. 2014 ; 371 : 2394 – 401.
36. Plachouras D, Monnet DL, Catchpole M, et al. Severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. N Engl J Med. 2015 Apr 2 ; 372 (14) : 1376-7.
37. Lamb L, Robson J, Ardley C, Bailey M, Dickson S, Fletcher T, et al. Bacterial co-infection is rare in patients with Ebola virus disease in a military Ebola virus disease treatment unit in Sierra Leone. J Infect. 2015 Sep ; 71 (3) : 406-7.
38. Wolf T, Kann G, Becker S, Stephan C, Brodt HR, de Leuw P, et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure : treatment of a patient in intensive care. Lancet. 2015:1428-35.
39. Liddell AM, Davey RT Jr, Mehta AK, Varkey JB, Kraft CS, Tseggay GK. Characteristics and Clinical Management of a Cluster of 3 Patients With Ebola Virus Disease, Including the First Domestically Acquired Cases in the United States. Ann Intern Med. 2015,163 (2) : 81-90.
40. Mitka M. Experimental RNA therapy shows promise against Ebola virus in monkey studies. JAMA. 2010 Jul 7 ; 304 (1) : 31.
41. Huggins J, Zhang ZX, Bray M. Antiviral drug therapy of filovirus infections : S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors inhibit Ebola virus in vitro and in a lethal mouse model. J Infect Dis. 1999 (179) Suppl 1 : S240-7.
42. World Health Organization. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease (EVD) : summary of the panel discussion. WHO statement. 12 August 2014. www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-reviewsummary/en/
43. issoko D, Folkesson E, Abdoul M, Abdoul Habib Beavogui4, Gunther S, et al. Favipiravir in Patients with Ebola Virus Disease : Early Results of the JIKI trial in Guinea. CROI 2015 ; Abstract 103A LB.
44. Gignoux E, Azman AS, de Smet M, Azuma P, Massaquoi M, Job D, et al. Effect of Artesunate-Amodiaquine on Mortality Related to Ebola Virus Disease. N Engl J Med. 2016 Jan 7 ; 374 (1) : 23-32.
45. Thi E, Mire C, Lee A, Geisbert JB, Zhou J. Lipid nanoparticle siRNA treatment of Ebola-virus-Makona-infected non-human primates. Nature. 2015. 521, 362-5.
46. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. N Engl J Med. 2016 Jan 7 ; 374 (1) : 33-42.
47. Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. Nature. 2014 Oct 2 ; 514 (7520) : 47-53.
48. Jacobs M, Aarons E, Bhagani S, Buchanan R, Cropley I, Hopkins S, et al. Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents : a case-series of health-care workers. Lancet Infect Dis. 2015 Nov ; 15 (11) : 1300-4.
49. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein : interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. Lancet. 2015 Aug 29 ; 386 (9996) : 857-66.
50. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines. Ther Adv Vaccines. 2015 Sep ; 3 (5-6) : 125-38
51. Lado M, Walker NF, Baker P, Haroon S, Brown CS, Youkee D, Studd N. Clinical features of patients isolated for suspected Ebola virus disease at Connaught hospital, Freetown, Sierra Leone : a retrospective cohort study. Lancet infectious disease 2015 (15) 1024-33.
52. Martínez MJ, Salim AM, Hurtado JC. Ebola virus infection : overview and update on prevention and treatment. Inf Dis Ther. 2015 (4) : 365-90.

4e Congrès Pan-européen du CIMM

23-26 mai 2016
PARIS Ve
École du Val-de-Grâce



Congrès international de la médecine militaire

blessés de guerre • épidémie et catastrophes • droit international • exposition technique autour de la médecine en opérations • sur un site historique au cœur de Paris



© Photos : ECPAD - Sirpa terre

Programme et inscriptions :
www.cimm-icmm.org
date limite des inscriptions : 31 mars 2016

4th ICMM
Pan European Congress on Military Medicine
PARIS • École du Val-de-Grâce • 23rd - 26th May 2016

Service de santé des armées