La recherche biomédicale en médecine des forces — Exemple de l'étude de l'infection par le virus Zika

H. d'Aubigny[a], T. Labrousse[b], E. Martinez-Lorenzi[b], N. André[b], N. Barthes[c], F-X. Le Flem[b], A-N. Ensargueix[b], D. Balmer[b], M. Okrutny[b], G. Thomas[b], D. Belleoud[d], F. Simon[e], S. Briolant[d, f], F. de Laval[d, g]

a Hôpital d'instruction des armées Saint-Anne, BCRM Toulon, BP 600 – 83800 Toulon Cedex 09.
b Centre médical interarmées de Cayenne, Base de défense de Guyane, CS56019 Quartier Madeleine – 97306 Cayenne Cedex.
c Centre médical interarmées de Kourou ; Quartier Forget, BP 727 – 97310 Kourou.
d Direction interarmées du Service de santé en Guyane, Base de défense de Guyane, CS56019 Quartier Madeleine – 97306 Cayenne Cedex.
e Hôpital d'instruction des armées Alphonse Laveran BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
f Unité parasitologie entomologie, Département des maladies infectieuses, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 60109 – 13262 Marseille Cedex 07.
g Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées, BP 40026 – 13568 Marseille Cedex 02.

Résumé

L'émergence du virus Zika en Guyane a soulevé plusieurs interrogations illustrant l'intérêt de la recherche biomédicale en médecine des forces. Quels retentissements sur la santé individuelle et sur la capacité opérationnelle ? Comment prévenir les transmissions vectorielle et sexuelle ? Comment améliorer le diagnostic ? À l'occasion de l'investigation de la première épidémie de Zika en Guyane les médecins des forces ont pu répondre à certaines interrogations : taux d'asymptomatiques, validité du diagnostic moléculaire sur les urines, spécificité et précocité de la réponse immune, absence de détection dans le sperme à quatre mois. Puis, ils ont mis en œuvre une étude de la maladie à virus Zika au sein de la communauté des forces armées en Guyane consistant en un suivi d'un an (clinique, qualité de vie, biologique, virologique et sérologique) des patients volontaires, infectés par Zika. La collaboration entre praticiens des forces et ceux des établissements spécialisés (Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées, Institut de recherche biomédical des armées, hôpitaux d'instruction des armées) constitue une réelle plus-value dans la recherche de terrain.

Mots-clés : Centre médical des armées. Guyane. Recherche biomédicale. Zika.

Abstract

BIOMEDICAL RESEARCH IN GENERAL MEDICINE AMONG THE ARMED FORCES– THE EXAMPLE OF THE ZIKA VIRUS INFECTION.

The emergence of the Zika virus (ZIKV) in French Guiana raised many questions and showed that military general practitioners should get involved in biomedical research to answer such questions as: What is the impact of the virus on people's health and operational capability? How can vector and sexual transmissions be prevented? How can diagnoses be improved? The investigation of the first ZIKV outbreak in Guiana yielded improved knowledge about the ZIKV infection: its asymptomatic rate is lower than expected; the molecular diagnosis validity on the urine is confirmed, so is the absence of detection in the semen four months after symptoms onset; the specificity and precocity of the immune response are identified. General practitioners performed a one year follow-up of every ZIKV infected patient (clinical examination, quality of life, biological, virological and serological tests). Forty eight patients have been monitored. The research carried out on Zika within French Armed Forces in Giana proved to be both necessary and efficient.

Keywords: Biomedical research, general practitioner, Guiana, Zika.

Introduction

Les militaires sont exposés aux risques infectieux et environnementaux de la population générale et à un surplus de risques, lors de leur projection dans des territoires à fortes contraintes comme les zones tropicales. Pour répondre aux problématiques de santé rencontrées dans ce contexte, les médecins des forces ne peuvent pas

H. D'AUBIGNY, interne des hôpitaux des armées. T. LABROUSSE, médecin principal. E. MARTINEZ-LORENZI, médecin. N. ANDRÉ, médecin en chef. N. BARTHES, médecin en chef. F-X. LE FLEM, médecin principal (TA). A.-N. ENSARGUEIX, médecin. D. BALMER, infirmier en soins généraux de 1er grade. M. OKRUTNY, infirmier en soins généraux de 1er grade. G. THOMAS, pharmacien. D. BELLEOUD, médecin chef des services. F. SIMON, médecin en chef, professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce. S. BRIOLAND, médecin en chef. F. DE LAVAL, médecin en chef.
Correspondance : Monsieur le médecin en chef F. de LAVAL, DIASS Guyane, Base de défense de Guyane, CS56019 Quartier Madeleine – 97306 Cayenne Cedex.
E-mail : franck.de-laval@intradef.gouv.fr

se reposer uniquement sur la recherche réalisée en milieu hospitalier et civil. Ils doivent être capable de développer leurs propres projets de recherche pour prendre en compte des problématiques qui leurs sont spécifiques. Le projet SSA 2020 prévoit une restructuration de la médecine des forces, et souligne la nécessité d'y développer la recherche clinique, directement conduites au sein des Centres médicaux des armées (CMA), en collaboration avec d'autres établissements du Service de santé des armées (SSA) (1).

Historiquement, la problématique du paludisme a pris une grande place dans cette recherche, du fait de la létalité possible pour le militaire et de l'atteinte collective potentielle pour les forces (2, 3). Mais plusieurs émergences de maladies virales sont survenues ces dix dernières années, avec à chaque fois un retentissement possible sur les forces : Chikungunya en 2006, grippe A (H1N1) en 2009, Ebola en 2013 et Zika en 2015.

Le virus Zika (ZIKV), arbovirus découvert en 1947, a été peu étudié jusqu'à son émergence en 2007 dans le Pacifique, puis en 2015 en Amérique du Sud. Il est responsable d'un syndrome dengue-like (fièvre, exanthème, céphalées, arthralgies…) (4). Des complications neurologiques sont possibles (syndrome de Guillain-Barré, myélites, méningites, encéphalites…), ainsi qu'un syndrome malformatif congénital en cas d'infection pendant la grossesse.

Une épidémie de ZIKV est survenue au sein d'une compagnie du 3e Régiment étranger d'infanterie (3e REI) de Kourou au retour du Surinam en décembre 2015 (5). Il s'agissait des premiers cas d'importation de ZIKV en Guyane. Un dépistage systématique a été organisé par la Direction interarmées du service de santé (DIASS) de Guyane et le Centre médical interarmées (CMIA) de Kourou, pour établir le diagnostic de tous les cas, les prendre en charge de manière adaptée, et les isoler pour éviter l'apparition de cas secondaires. Le manque de connaissance sur l'infection par ZIKV a alors suscité de nombreuses interrogations et inquiétudes au sein des Forces armées en Guyane (FAG).

Quelle gravité potentielle pour le militaire et sa famille, quel impact sur leur qualité de vie ?

En effet dans des circonstances similaires, lors de l'émergence de Chikungunya à la Réunion en 2006, l'étude d'une cohorte de militaires a mis en évidence des atteintes articulaires chroniques et une dégradation de la qualité de vie à distance de l'infection aiguë (6). En outre, cette affection virale a été reconnue imputable au service.

Quel impact pour la capacité opérationnelle ?

La survenue d'une épidémie d'indisponibilité n'était pas compatible avec la réalisation des nombreuses missions des FAG (mission « Titan » pour sécuriser le centre spatial guyanais, opérations « Harpie » et « Polpèche » de lutte contre l'orpaillage et la pêche menés illégalement).

Comment prévenir la transmission ?

ZIKV est transmis principalement par la piqûre d'*Aedes* mais la durée réelle d'infectiosité d'un malade était insuffisamment connue pour pouvoir prendre les mesures de protection adéquates (insectifuge, vêtements longs imprégnés, moustiquaire). D'autre part la transmission sexuelle n'était alors qu'évoquée, la durée de contagiosité du sperme était méconnue, et rendait difficile l'établissement de recommandations quant à la durée du port du préservatif au retour en métropole pour les militaires en mission courte durée (7). Il s'agissait d'une de leurs préoccupations majeures du fait de la possibilité d'infection de la conjointe, avec le cas échéant un risque de grossesse compliquée.

Comment améliorer la prise en charge des femmes enceintes en Guyane ?

Cette prise en charge suivait les recommandations émises par le Haut conseil de santé publique (HCSP) et le réseau périnatalité (8, 9) : information, prévention adaptée notamment contre les vecteurs, suivi médical, sérologique et échographique en milieu obstétrical. Le HCSP soulignait également la difficulté du diagnostic sérologique d'infection par ZIKV du fait des réactions croisées avec la dengue (8). De plus les cinétiques d'apparition et de disparition des immunoglobulines M et G n'étaient pas encore parfaitement connues.

Dans ce contexte, il était envisageable de satisfaire à la demande du commandement qui voulait prendre en compte ces problématiques afin d'apaiser les inquiétudes légitimes des militaires. Dans les suites de l'investigation de l'épidémie de Kourou, la DIASS Guyane a décidé de soumettre un projet de recherche clinique dénommé ZIFAG ayant pour objectifs principaux : i) la description du tableau clinique et biologique de la phase aiguë puis la recherche d'une éventuelle phase chronique et d'une altération de la qualité de vie à distance ; ii) la détermination de la durée d'infectiosité d'un malade dans le sang et le sperme ; iii) l'établissement de la cinétique de la réponse humorale (IgM et IgG).

Matériels et méthode

Schémas d'étude

Premièrement, pour l'investigation de l'épidémie de Zika au 3e REI de Kourou, la totalité de la compagnie concernée a bénéficié d'une information sur Zika, puis chaque militaire volontaire était examiné et prélevé (sang veineux et urine) pour réaliser une recherche du ZIKV par RT-PCR et par sérologie (avec séroneutralisation), le jour du retour du Surinam, puis 8 et 30 jours plus tard (5). Il ne s'agissait pas ici d'un projet de recherche clinique soumis à autorisation d'un comité de protection des personnes mais d'une démarche de dépistage individuel dans le cadre de l'investigation d'une épidémie.

Deuxièmement, le projet de recherche clinique ZIFAG (étude descriptive prospective de la maladie à virus Zika

au sein de la communauté de défense des Forces armées en Guyane), mené au sein des CMIA de Cayenne et Kourou, propose à chaque consultation pour éruption cutanée et après consentement du patient, la réalisation d'une RT-PCR diagnostique ZIKV dans le sérum et les urines. En cas de positivité, un suivi clinique, biologique, virologique et sérologique d'un an lui est proposé (tab. I).

Moyens

La DIASS de Guyane dispose de deux médecins, l'un spécialiste en santé publique et l'autre en recherche. Ces derniers ont ainsi pu soutenir les sept médecins et les huit infirmiers des deux CMIA participant aux activités d'investigation et de recherche, notamment dans leur élaboration scientifique, la demande de financement et de toutes les démarches réglementaires auprès des différentes autorités : bureau recherche de la Direction centrale du Service de santé des armées (DCSSA), puis comité de protection des personnes, puis Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Un interne de médecine générale a également participé à ce projet à travers le suivi des patients, la gestion et l'analyse des données, pour en faire son sujet de thèse d'exercice. Le CMIA de Cayenne a également reçu l'accréditation de l'Agence régionale de santé et de la DCSSA pour devenir un lieu de recherche biomédicale.

Les analyses biologiques, virologiques et sérologiques, sont réalisées en collaboration avec l'Institut Pasteur de la Guyane (laboratoire associé du Centre national de référence des arbovirus) et l'Institut de recherche biomédicale des armées (Centre national de référence des arbovirus, hôpital d'instruction des armées (HIA) Laveran, Marseille).

Résultats

Concernant l'investigation de l'épidémie princeps au 3e REI de Kourou, 136 militaires (soit tous les exposés) ont été dépistés en moins de 24 heures puis suivis pendant 1 mois (5). Au total, 12 cas d'infection à ZIKV ont été diagnostiqués (taux d'attaque = 8 %), pris en charge et protégés des piqûres de moustiques. Dans le même temps des équipes de démoustication intervenaient sur le régiment. Aucun cas secondaire n'a été à déplorer.

Seulement quatre personnes infectées étaient asymptomatiques (27 %, IC-95 : 6-61). La durée médiane d'incubation était de 9,5 jours (IQR : 7,5-11). Les huit patients symptomatiques présentaient les signes suivants : exanthème morbiliforme généralisé (100 %), fièvre (88 %), myalgies (50 %), asthénie (50 %), arthralgies (38 %), céphalées (38 %), conjonctivite (25 %), prurit (25 %), diarrhée (13 %), douleur-rétro-orbitaire (13 %), adénopathies (13 %). Un patient présentait une thrombopénie modérée.

Dix patients étaient positifs pour ZIKV dans les urines (médiane = 13 jours après le début des signes, minimum = -1, maximum = 16) contre seulement deux dans le sérum. Concernant la sérologie, les IgM apparaissaient précocement avec une faible prévalence des réactions croisées entre ZIKV et le virus de la dengue (1/12).

Enfin, dix patients ont été volontaires pour réaliser une recherche virale par RT-PCR ZIKV sur un prélèvement de sperme à quatre mois du début des signes. Tous étaient négatifs.

Concernant les résultats de l'étude ZIFAG, 49 patients ont étés inclus à ce jour et sont toujours en cours de suivi. Une première analyse intermédiaire sera réalisée lorsque tous les sujets inclus seront à trois mois de suivi.

Discussion/Conclusion

Les travaux de recherche sur l'infection à ZIKV menés au sein des FAG ont permis de discuter le taux d'asymptomatiques de 81 % (IC-95 : 77–85) admis jusqu'à présent et tiré d'une étude de séroprévalence rétrospective (10), par rapport aux 27 % (IC-95 : 6–61) retrouvés dans la cohorte prospective et exhaustive du 3e REI, sans biais de mémorisation. Concernant le diagnostic, il a été confirmé l'intérêt du prélèvement d'urine par rapport au sérum dans le diagnostic moléculaire de ZIKV quatre jours à deux semaines après l'apparition des symptômes (11-13). D'autre part, le peu de réactions croisées des IgM Zika avec la dengue, et la précocité de leur apparition, est de nature à faciliter ce diagnostic sérologique. Concernant la transmisssion, l'absence de détection de ZIKV dans les prélèvements de sperme de dix patients à quatre mois des symptômes permettra en cas de confirmation sur d'autres patients,

Tableau I. Suivis clinique, biologique, virologique et sérologique proposés dans le cadre du protocole de recherche ZIFAG.

J0 = date de début des signes	1re visite J0 - J3	Visite J 5	Visite J7	Visite J 15	Visite J 21	Visite J 28	Visite M 2	Visite M 3	Visite M 6	Visite M 9	Visite M 12
Information du patient et recueil du consentement	✓										
Examen clinique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Questionnaire qualité de vie	✓			✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique de soin courant	✓	puis jusqu'à normalisation									
Sérologie IgM et IgG	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
RT-PCR sur sérum et urine (diagnostic initial)	✓	✓									
RT-PCR sur sang capillaire	✓	✓	✓								
RT-PCR sur sperme (sur volontariat)		✓		✓		✓	puis tous les 15 jours jusqu'à négativation				
Recueil des effets indésirables		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

d'adapter la durée recommandée du port du préservatif dans la prévention de la transmission sexuelle de ZIKV (14, 15). Ces résultats, mis en évidence sur 12 cas infectés représentant déjà une des premières séries pour l'infection à ZIKV (5), seront précisés et complétés avec les patients inclus dans l'étude ZIFAG. Ils répondent à certaines problématiques concrètes du commandement des FAG. La collaboration entre les différentes entités du SSA (CMA, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées, Institut de recherche biomédicale des armées, hôpitaux d'instruction des armées) permet de réaliser des investigations d'épidémies ou des projets de recherche clinique en s'appuyant sur des études de cohorte rigoureuses et de haut niveau scientifique. Le domaine des pathologies infectieuses est très riche en Guyane (16), mais ses problématiques peuvent se retrouver également en opérations extérieures, ce qui fait que chaque praticien peut y être confronté. Il existe un continuum entre la prise en charge du patient, la déclaration à la surveillance épidémiologique, l'analyse des données de surveillance et la détection d'anomalies, l'investigation, la mise en évidence de problématiques et enfin la recherche clinique. L'activité médicale en CMA peut être valorisée dès lors que les médecins et infirmiers des forces s'inscrivent dans cette démarche globale.

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt concernant les données présentées dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Le modèle SSA2020. Document N°500154/DEF/DCSSA/PS du 4 janvier 2016. Accessible sur http://portail.sante.defense.gouv.fr/images/INTRASAN/PDF/DOSSIERS/SSA-2020/20160104-Modele-SSA-2020.pdf
2. Migliani R, Meynard JB, Milleliri JM, Verret C, Rapp C. History of malaria control in the French armed forces : from Algeria to the Macedonian front during the first World War. Med Sante Trop. 2014 ; 24 (4) : 349-61.
3. Briolant S, Pommier de Santi V. Projet de Recherches sur le paludisme à Plasmodium vivax dans les Forces armées en Guyane. Document n°1995/IMTSSA/DIT du 15 novembre 2011.
4. de Laval F, Leparc-Goffart I, Meynard JB, Daubigny H, Simon F, Briolant S. Zika virus infections. Med Sante Trop. 2016 ; 26 (2) : 145-50.
5. de Laval F, Matheus S, Maquart M, Yvrard E, Barthes N, Combes C, et al. Prospective Zika virus disease cohort : systematic screening. Lancet. 2016 ; 388 (10047) : 868.
6. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection : self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. Clin Microbiol Infect. 2015 ; 21 (7) : 688-93.
7. Brooks JT, Friedman A, Kachur RE, LaFlam M, Peters PJ, Jamieson DJ. Update : Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus — United States, July 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 ; 65 (29) : 745-7.
8. Haut conseil de la santé publique (rapport). Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. Juillet 2015. Accessible sur www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=518
9. Haut conseil de la santé publique (avis). Relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. Janvier 2016. Accessible sur www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532
10. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med. 2009 ; 360 : 2536-43.
11. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerg Infect Dis. 2008 ; 14 : 1232-39.
12. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine Emerg Infect Dis. 2015 ; 21 : 84-6.
13. de MCR, Cirne-Santos C, Meira GL, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. J Clin Virol. 2016 ; 77 : 69-70.
14. Haut conseil de la santé publique (avis). Relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 8 février 2016 relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle. Juin 2016. Accessible sur www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=565
15. Petersen EE, Meaney-Delman D, Neblett-Fanfair R, Havers F, Oduyebo T, Hills SL, et al. Update : interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure — United States, September 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 ; 65 (39) : 1077-81.
16. Lorvellec MA (2016). Étude rétrospective descriptive des infections fébriles déclarées à la Surveillance épidémiologique des armées en Guyane de 1997 à 2013 (thèse de doctorat en médecine non publiée). Faculté de médecine de Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France.