



# 11<sup>ÈMES</sup> RENCONTRES NORD-SUD IMAE/IRD-UMI 233/EXPERTISE FRANCE/REACTING

23 novembre 2016, Paris

« VIH, EBOLA, ZIKA : »

*LATENCE, RESERVOIR, ÉPIDÉMIE*

*Comité scientifique :*

*Eric DELAPORTE, Jean-François DELFRAISSY, Serge EHOLIE, Jean-François ETARD,  
Pierre-Marie GIRARD, Ibra NDOYE, Martine PEETERS, Gilles RAGUIN, Yazdan YAZDANPANA*

## Session I : Maladies infectieuses émergentes : des phénomènes complexes

Modérateurs : Martine Peeters, Pierre-Marie Girard

### De Yambuku (1976) à Guéckedou (2014) : des épidémies sporadiques à virus Ebola à une crise sanitaire globale : réservoir et émergence

*J.J Muyembe (INRB/UNIKIN, Kinshasa, RDCongo)*

La RDC a connu 7 épidémies de maladies à virus Ebola entre 1976 et 2015.

Lors de la 1<sup>ère</sup> épidémie en 1976, la maladie était considérée comme « mystérieuse » et les médecins ont d'abord pensé à des cas de fièvre typhoïde ou de fièvre jaune. Face à cette maladie très grave (30 cas, 22 décès), une investigation rapide avec des prélèvements bactériologiques et des analyses histopathologiques a été menée. Au cours des épidémies survenues après 1976, plusieurs difficultés ont été soulignées comme la difficulté d'atteindre les régions enclavées, la difficulté de mener des activités de terrain en raison des distances à parcourir pour assurer le suivi des patients...

L'épidémie survenue en Afrique de l'Ouest a mis du temps à être limitée en raison de points faibles au niveau national et international. Il y a eu un retard à la détection et à la notification des cas, une absence de leadership national permettant de coordonner les équipes d'intervention et une prise de conscience tardive de la part de la communauté. Au niveau international, la réponse a également été tardive, la coordination des interventions des différents partenaires par l'OMS a été inadéquate et le « statut d'événement de santé publique de portée internationale » a été tardivement annoncé. La dernière épidémie en RDC a été plus rapidement limitée que celle survenue en Afrique de l'Ouest car la stratégie adoptée en RDC était basée sur une approche communautaire avec intervention d'équipes pluridisciplinaires (leader administratifs, politiques, relais communautaires et religieux)

avec un dialogue important avec la communauté. Les survivants de la maladie ont diffusé des messages de prévention et les médecins ont beaucoup dialogué avec les familles affectées.

Parmi les nouveaux défis qui ont émergé suite à ces épidémies, on note la détection précoce des épidémies, la recherche sur des vaccins et des traitements efficaces, l'identification de la source de contamination des cas index, du vecteur et des réservoirs d'Ebola, la sécurisation du personnel soignant et la prise en compte des aspects socio-culturels des différentes communautés.

En conclusion, pour que la lutte contre les épidémies soit efficace, il faut avoir un modèle de coopération internationale avec un renforcement du système de santé local (développement de la surveillance, investigation des épidémies, laboratoires performants, gestion des malades avec participation de la communauté) et une synergie d'action entre les différents intervenants.

### **Zika : vecteurs et émergence**

*F. Simard (IRD, Montpellier)*

Le virus Zika a été isolé pour la première fois en 1947, à partir d'un singe sentinelle, dans la forêt de Zika en Ouganda. Il a été ensuite identifié chez un moustique en 1948 et le premier cas humain a été recensé en 1954 au Nigéria. De 1950 à 2007, moins d'une vingtaine de cas humains ont été reportés dans la littérature, en Afrique ou en Asie, avant que le virus n'émerge massivement d'abord en Micronésie, puis en Polynésie, au Brésil, aux Caraïbes et au Mexique.

Le virus responsable est un flavivirus, virus ARN simple brin, apparenté à celui de West Nile, de l'encéphalite japonaise ou de la dengue. Dans les forêts d'Afrique ou d'Asie, il est naturellement transmis de singe à singe par différents types de moustiques sauvages (aedes, anophèles, culex...). L'homme, en pénétrant dans ces milieux naturels, s'expose à la piqure d'un moustique infecté. Une fois piqué, il va alors véhiculer le virus jusque dans les villages ou villes ou d'autres moustiques, domestiques, pourront assurer une transmission intense d'homme à homme.

L'augmentation rapide et sans précédent des échanges internationaux favorise la diffusion des virus et facilite l'expansion géographique de leurs vecteurs, véritables passagers clandestins de la mondialisation. C'est ainsi que le moustique tigre, *Aedes albopictus*, originaire d'Asie, a envahi l'ensemble des continents en moins de 30 ans. Avec *Aedes aegypti*, présent dans toutes les métropoles de la zone intertropicale, ces deux moustiques font aujourd'hui planer un risque réellement mondialisé de transmission de Zika et d'autres arboviroses, à des populations humaines et urbaines, souvent naïves sur le plan immunitaire et chez qui des complications telles que celles observées pour le Zika peuvent survenir.

### **L'exemple de l'ulcère de Buruli et l'approche globale « One Health- Eco health »**

*J.F Guegan (IRD, Montpellier, programme FutureEarth/OneHealth des Nations-Unies)*

L'agent de l'ulcère de Buruli est *Mycobacterium ulcerans*. Le mode de transmission aujourd'hui accepté est celui par une punaise aquatique, mais ceci reste très discuté. Les signes cliniques sont une ulcération extensive. Le traitement est chirurgical ou antibiotique.

L'analyse de plus de 30 sites au Cameroun et en Guyane française sur une année a montré que les mycobactéries étaient présentes chez un très grand nombre d'animaux aquatiques, et non seulement chez les punaises. Cette mycobactérie s'accroche sur des molécules carbohydrates, donc tout constituant contenant de la cellulose et de la chitine plus particulièrement.

Un grand nombre d'agent infectieux circulent chez de multiples espèces hôtes au sein de communautés d'espèces. La mycobactérie causant l'ulcère de Buruli est beaucoup plus largement distribuée qu'on ne le pensait auparavant, et est aussi présente dans les écosystèmes aquatiques même lorsqu'il n'y a pas de cas en population. La dynamique saisonnière de la mycobactérie dans les écosystèmes tropicaux permet aujourd'hui de rendre compte pour la première fois d'une saisonnalité dans l'apparition des cas humains (Garchitorena et al., eLife, 2015). La dynamique de population de cette mycobactérie et sa transmission à l'humain peut être perturbée par certaines activités humaines (déforestation, modification d'usage des sols qui modifient la composition et la structure des communautés d'organismes hôtes et non-hôtes) (Morris et al., Science Advances, 2016). La transmission de cette infection se fait alors préférentiellement par un portage environnemental saisonnier plutôt que par un insecte vecteur, mais une voie d'intrusion reste nécessaire (Garchitorena et al., Scientific Reports, 2016). L'exposition humaine au travers des activités agricole, de pêche ou de loisir accroît alors le risque microbiologique et infectieux à partir de cet environnement contaminé.

Plus largement, ce modèle d'étude montre que les notions d'hôtes réservoirs et de vecteurs ont évolué ces dernières années, et que la caractérisation de présence d'ADN ou de fragments d'ADN à l'aide des outils moléculaires n'indique pas le rôle exact joué par l'organisme en question dans la transmission infectieuse (Ezenwa et al., PLoS Pathogens, 2015). Comme avec l'exemple de la mycobactérie responsable de l'ulcère de Buruli, des populations d'espèces hôtes peuvent intervenir comme des relais ou des amplificateurs/concentrateurs dans la transmission tout en n'étant ni des réservoirs ni des vecteurs à proprement parlé (Morris et al., Science Advances, 2016).

La modélisation épidémiologique permet en testant différents scénarios de transmission plausibles d'écarter le(s) moins probable(s) et de retenir celui ou ceux, qui sont en fonction des connaissances dont on dispose à un moment donnée, les plus probables car, en effet, plusieurs voies de transmission peuvent aussi coexister. Les outils de modélisation statistico-mathématiques doivent aujourd'hui servir en amont des recherches de terrain en infectiologie pour écarter des hypothèses de travail peu probables, comme illustré ici avec l'exemple d'une transmission vectorielle du bacille causant l'ulcère de Buruli.

### **Retour sur l'épidémie de Fièvre Jaune en Afrique Centrale de 2016**

***S. Ahuka-Mundeye (INRB, Kinshasa)***

La fièvre jaune (FJ) est une fièvre hémorragique virale d'origine zoonotique. Le réservoir est le singe. Selon l'OMS, la FJ touche chaque année 200 000 personnes et est responsable de 44 000 décès, 90% des cas étant en Afrique. Les zones d'endémie de FJ sont l'Afrique et l'Amérique du Sud mais les zones à risque sont toutes les zones tropicales puisqu'on y trouve les aedes aegypti et albopictus.

Depuis ces dernières années, les épidémies ont surtout été notifiées en Afrique (OMS, 2016) : entre 1965 et 1990 en Afrique de l'Ouest, et depuis 1990 en Afrique Centrale (RDC et Angola notamment).

Ceci s'explique en partie par des campagnes de vaccinations de masse en Afrique de l'Ouest avec plus de 90 millions de personnes vaccinées avec une très bonne couverture vaccinale (entre 83% et 100% selon les pays).

En Angola, une épidémie urbaine de FJ est survenue fin 2015. Deux mois après la notification des premiers cas, on dénombrait 164 cas et 37 décès. Une campagne de vaccination de masse a été lancée mais malgré cela de nombreux cas et décès sont survenus et l'épidémie s'est propagée à d'autres provinces, et à d'autres pays (RDC, Chine...). Il faut noter que la couverture vaccinale au moment de l'épidémie était faible en Angola (65% en 2014) avec une faible immunité de la population. Au cours de cette épidémie a été soulevé le problème de la pénurie de vaccin et les patients ont reçu 0,1 ml au lieu de 0,5 ml requis ce qui a permis de vacciner 8 millions de personnes. L'évaluation de l'efficacité des doses fractionnées sur l'immunogénicité à long terme va être évaluée avec un contrôle post vaccinal à 1 mois et 1 an et par classe d'âge.

Cette épidémie a souligné l'importance du maintien de la surveillance même en l'absence d'épidémie, de la lutte antivectorielle et de la bonne couverture vaccinale.

### **Dynamique évolutive du VIH**

***A. Ayouba (IRD Montpellier)***

Les premiers cas de Sida ont été décrits en 1981 aux USA. Le nombre de cas a ensuite augmenté puis s'est stabilisé à partir des années 1990 avec l'arrivée des trithérapies antirétrovirales. En 2015, l'OMS estime qu'il y a environ 37 millions de personnes infectées par le VIH et qu'il y a eu 30 millions de décès liés au VIH.

Il existe deux types d'infection VIH : VIH-1 avec une distribution mondiale (94 à 97%) et VIH-2 essentiellement en Afrique de l'Ouest (3 à 6%). Ces infections présentent une grande diversité puisqu'au sein du VIH-1, on compte 4 groupes (M, N, O, P), 10 sous types et 79 CRF et au sein du VIH-2, il y a 9 groupes.

La diversité du VIH et la dynamique du VIH s'expliquent par :

- les propriétés intrinsèques du virus (taux de mutation du VIH très élevé)
- le brassage des populations humaines. L'épidémie du VIH/ SIDA a commencé à Kinshasa (actuelle République Démocratique du Congo) au début du 20ème siècle avant de diffuser en Afrique, à Haiti, New York, San Francisco et ailleurs dans le monde grâce aux migrations de population (Faria et al, Science 2014).
- la diversité des origines du virus. Le SIVcpz a d'abord été identifié chez des chimpanzés en captivité. Grâce à des méthodes non-invasives utilisant des échantillons fécaux des grands singes sauvages, des analyses phylogénétiques ont ensuite montré que le réservoir de VIH1 M et N étaient dans 2 communautés de chimpanzés au Cameroun et celui de VIH-1 O et P chez 2 communautés de gorilles du Cameroun (Keele et al, Science 2006 et D'Arc et, PNAS 2015). Le VIH-1 et le VIH-2 sont donc d'origine zoonotique, correspondant à des transmissions inter-espèces ayant eu lieu il y a de nombreuses années. Seules le SIV de 3 espèces de primates non humains (chimpanzé, gorille et mangabé enfumé) sont passés du singe à l'homme, alors que plus de 45 espèces de singes sont infectés par un SIV. Parmi les explications, on peut noter un problème d'adaptation du virus à l'homme, un manque d'opportunité pour certains SIV ou des transmissions inter-espèces passées inaperçues.

## Session II : Epidémies et nouvelles connaissances

Modérateurs : Thierry Debord, Arnaud Fontanet

### La maladie à virus Ebola : Réservoir et Syndrome Post Ebola

*S. Sow (CHU Donka, Conakry) et le groupe d'études PostEboGui*

Entre 2014 et 2016, l'épidémie d'Ebola en Guinée a touché 3 811 patients et a causé 2 536 décès. Le projet Post EboGui a plusieurs volets : suivi des patients après l'infection Ebola, projet de recherche sur les sujets contacts et sur les réservoirs. Ce projet a une composante clinique (description des différents signes cliniques à la phase post aiguë), biologique (problème de clearance virale) et psychosociale (description des conséquences psychosociales au niveau individuel et familial).

Il s'agit d'une étude multicentrique menée en Guinée et incluant tout patient de plus d'un an avec un certificat de guérison (2 PCR négatives à 48h d'intervalle). 802 patients ont été inclus et suivis à J0, M1, M3, puis tous les 3 mois jusqu'à M24. Le suivi comprenait un examen clinique (y compris ophtalmologique, psychiatrique et rhumatologique), une évaluation psychologique, une biologie standard et des examens virologiques (PCR sang, salive, lait maternel, sécrétions vaginales et sperme). Tous les patients bénéficiaient de transports et soins gratuits. L'âge médian des patients inclus était de 28 ans, 45% étaient des hommes et 20% des enfants. 7% ont été inclus dans l'essai Favipiravir, 5% dans les essais de plasmaphèreses. 74% étaient symptomatiques au diagnostic (69% douleurs abdominales, 39% myalgies). En comparant les phases aiguës et post aiguës, les patients présentaient plus souvent de fatigue, de douleurs abdominales, de myalgies et de troubles oculaires à la phase aiguë. Parmi les patients examinés, 16% avaient une anomalie dont 13% une uvéite et 2% une épisclérite. Les troubles psychiques étaient plus fréquents chez les enfants (jusqu'à 25%). Sur le plan biologique, 23% avaient une anémie. Le virus a été retrouvé dans le sperme jusqu'à 15 mois après la guérison. Sur le plan psychologique, 26% des patients se sont sentis stigmatisés.

Les limites de cette étude sont qu'il n'y a pas eu de cas contrôles donc il y a difficulté d'interpréter les signes cliniques et que tous les survivants n'ont pas été inclus. Néanmoins, de nombreuses données ont pu être collectées dans un contexte difficile de post-urgence.

En conclusion, cette étude a permis de caractériser le syndrome post Ebola et de montrer la persistance de signes cliniques après la phase aiguë, les conséquences psychologiques et la persistance du virus dans le sperme longtemps après la guérison. Il est donc important de prendre en charge les patients en post Ebola et de maintenir la surveillance.

### Ebola, qu'avons-nous appris pour sa prise en charge ?

*D. Malvy (CHU de Bordeaux & INSERM 1219, Université de Bordeaux)*

Les taux de létalité de la maladie à virus Ebola (MVE) ont atteint des valeurs estimées jusqu'à 90% au cours d'épidémies historiques concernant des foyers relativement isolés et rapidement circonscrits d'Afrique centrale et qui ont précédé l'épidémie de 2014-2016 qui a affecté les trois pays d'Afrique de l'ouest, Guinée, Liberia et Sierra Leone. Au cours de la MVE épidémique d'Afrique de l'ouest, le taux de létalité cumulé concernant les patients internationaux évacués et pris en charge dans leur pays d'origine en Europe ou aux Etats-Unis s'est avéré inférieur à 20%, alors qu'il a pu atteindre 75% en zone épidémique au cours de la période de Septembre à Décembre 2014, avant de diminuer à moins de 40% (en l'occurrence en Mai 2015). Cette fluctuation s'est produite en l'absence d'argument objectivé en faveur de nouvelle mutation du virus Ebola Makona responsable de

l'épidémie, susceptible de voir modifié la pathogénicité de l'agent au cours de l'épidémie. Dans le contexte de cette épidémie sans précédent, la diminution rapportée du taux de létalité est considérée rendre compte en premier lieu de l'amélioration de la prise en charge du patient atteint de MVE aiguë. L'expérience réalisée dans ce cadre a montré que le déploiement d'un standard de soins de support qualifié d'optimisé (acronyme oSOC, pour l'expression anglaise optimized standard of care), associé à des mesures de soins intensifs si elles sont disponibles et comprenant le recours systématique à des moyens de diagnostic et de suivi biologique de proximité (en anglais point-of-care) dans les centres de traitement Ebola, est un enjeu réalisable même si parfois de l'ordre du défi. De fait, le déploiement d'un oSOC est apparu comme pivot de l'amélioration de la survie des patients atteints de MVE aiguë. Par ailleurs, l'expérience issue de cette épidémie a démontré qu'une activité de recherche clinique en situation sanitaire extrême peut être réalisée, moyennant son intégration dans le standard de soin, en vue de l'évaluation de stratégies thérapeutiques spécifiques de maladies infectieuses hautement pathogènes, comme la MVE. En 2017, aucune des stratégies thérapeutiques prometteuses (en particulier composées de médicaments candidats) ayant fait l'objet d'une évaluation se sont avérées définitivement supérieures au seul oSOC (van Griensven et al, NEJM, 2016, Sissoko et al, Plos Med 2015, Preveil II writing & study Groups, NEJM 2016), et certaines molécules ou classes médicamenteuses initialement prometteuses ont pu être disqualifiées (Dunning et al, Plos Med, 2016). Néanmoins, les données de tolérance et d'efficacité préliminaire de certains agents encouragent la poursuite de leur évaluation, en particulier dans le cadre de combinaisons thérapeutiques. Il s'agit en l'occurrence du ZMapp, un cocktail de trois anticorps monoclonaux neutralisants administrés par voie parentérale (Preveil II writing & study Groups, NEJM 2016), et du favipiravir, une petite molécule antivirale à ce jour administrée per os, moyennant pour cette dernière le recours à des doses plus élevées que celles utilisées dans l'essai clinique pionnier l'ayant évalué (Sissoko et al, Plos Med 2015). En regard des promesses désormais portées par le développement des vaccins contre le virus Ebola, l'identification et l'homologation de traitements spécifiques de la MVE reste un enjeu crucial, à la fois en vue de la prise en charge des cas de MVE aiguë, de même dans le contexte des manifestations cliniques rendant compte du syndrome post-Ébola et de la persistance du virus dans la population des survivants ayant développé la forme résolutive de la MVE aiguë. Par ailleurs, la structuration des mécanismes permettant le renforcement des systèmes de santé locaux est la condition sine qua non du déploiement de ce type d'intervention par des équipes nationales en cas de survenue ou de résurgence de phénomènes épidémiques. Enfin, au cours de la période inter-épidémique actuelle inaugurée en 2016, un enjeu à relever renvoie au développement et à l'adaptation de designs d'essai clinique éthiquement acceptables et performants dans l'objectif d'explorer le bénéfice de molécules au cours des formes aiguës et chroniques de telles maladies hautement pathogènes, mortelles ou incapacitantes.

### **Zika une maladie bénigne ?**

***André Cabié (CHU de la Martinique, Fort De France)***

Les premières descriptions cliniques de l'infection à Zika datent de 1962-1963 où la maladie est présentée comme une maladie bénigne.

En 2008, les premiers cas de transmissions sexuelles ont été identifiés (Foyd et al, Emerg Infect Dis, 2011). Il faut noter que Zika est le seul flavivirus à transmission sexuelle.

En 2013, 2014, une épidémie en Polynésie a permis de mettre en évidence des cas groupés de Guillain Barré et une étude épidémiologique a démontré le lien entre Zika et Guillain Barré (Cao Lormeau et al, Lancet 2016). Ces syndromes touchaient plus souvent les hommes avec un délai court entre le début des signes et la survenue du GB (5 jours environ).

En 2015/2016, l'épidémie de Zika survenue en Amérique du Sud et notamment au Brésil a permis de mettre en évidence un lien de causalité entre infection à virus Zika virus et cas de microcéphalie (Rasmussen et al, NEJM, 2016).

L'histoire naturelle de l'infection à virus Zika est : (Hamel et al, J Virol, 2015) une transmission par piqure de moustique puis une réplication dans la peau, une dissémination par voie sanguine avec virémie courte (3 à 5j) et peu intense et enfin un contrôle de l'infection par immunité innée et adaptative durable. Cependant, le virus peut diffuser à tout l'organisme : système nerveux central, placenta, organes génitaux, œil, reins, muscles, liquides biologiques. Dans certains cas, la virémie peut être prolongée (jusqu'à 70 jours) ainsi que l'excrétion (jusqu'à 188 jours dans le sperme). La transmission sexuelle se fait le plus souvent à partir de personnes symptomatiques, surtout lors de rapports vaginaux réceptifs. Le délai entre les signes cliniques et la transmission est de 41 jours maximum. Bien que le risque ne soit à ce jour pas quantifié, des recommandations sur la prévention de la transmission sexuelle du Zika ont été émises (OMS, CDC, HCSP) mais sont difficiles à mettre en œuvre sur le terrain.

L'infection est asymptomatique dans 50 à 80% des cas. L'incubation dure environ 5 jours, suivie d'un syndrome viral aigu à début non brutal (contrairement à la dengue et au chikungunya) avec comme caractéristiques une conjonctivite fréquente et un œdème des mains et des chevilles. L'évolution est le plus souvent favorable en 1 semaine avec parfois une asthénie persistante et parfois une « récurrence » du syndrome viral quelques semaines après.

Les risques principaux du Zika sont :

- Risque de complications neurologiques : Guillain Barré, myélite, encéphalite...
- Risque de Zika congénital ou néonatal (anomalies craniennes, ophtalmiques, cérébrales...) quel que soit le stade de la grossesse. Le pronostic à long terme n'est pas encore connu (Moore et al, Jama, 2016).

En conclusion, Zika est une maladie le plus souvent bénigne qui confère une immunité définitive (1 seul sérotype). Cependant, les complications neurologiques et les embryofetopathies risquent d'avoir un impact sanitaire et sociétal : contraception, interruption de grossesse, pression médiatique...

### **Produire des connaissances sur les réactions sociales : d'Ebola au Zika**

*J Anoko (Consultante, Dakar)*

Au cours des épidémies des maladies à virus Ebola et Zika, la connaissance du contexte est fondamentale pour comprendre les perceptions locales, les stratégies endogènes de gestion de la maladie, du malheur et de la mort, afin de permettre aux communautés de s'engager à combattre l'épidémie aux côtés des équipes biomédicales et réduire l'impact social de la maladie.

En Guinée et au Cabo Verde, la non prise en compte du contexte a généré la faible perception du risque par rapport à la maladie à virus Zika avec comme conséquences l'indifférence sociale des capverdiens; elle a provoqué en Guinée des réactions sociales très violentes avec parfois des issues dramatiques. L'intervention des chercheurs en sciences sociales a permis d'identifier et analyser les réactions sociales et les comportements des populations locales dans leur diversité psychologique, sociale, historique et culturelle; de comprendre les causes profondes justifiant ces réactions sociales et enfin de (re) gagner la confiance des communautés et leur engagement dans la riposte à travers des mesures d'humanisation.

La recherche-action dans une optique de pluridisciplinarité (ethnographie, éco-anthropologie, ethno-linguistique, histoire, histoires des sciences, accompagnement, écoute, observation participante, focus groupes, questionnaires quantitatifs et qualitatifs, entretiens en situation, résolution des conflits in situ, etc.) a été la principale méthode adoptée.

Au Cabo Verde, la faible perception populaire du risque par rapport à Zika est corrélée à celle des autorités sanitaires "Zika est une maladie légère; à peine 1 personne infectée sur 4 développe des symptômes"; La confiance des populations en des autorités sanitaires peu concernées a dès lors entraîné l'indifférence des populations ( y compris des personnes à haut risque comme les femmes enceintes et celles en âge de procréer) culturellement habituées à s'habiller légèrement à cause du climat, à se protéger contre les piqûres du moustique *Aedes egyptii*, transmetteur du virus; Une communication « Top-down », des interventions éparées, des messages non harmonisés et pas ciblés à la jeunesse (plus à risque à cause de la transmission sexuelle et la précocité des rapports sexuels) ne sont pas arrivés à les inquiéter dans une moindre mesure. La conviction que Zika ne tue pas, a contribué à renforcer l'indifférence.

En Guinée, les rumeurs folles ("Ebola n'existe pas; Ebola est une invention des blancs pour finir avec les Africains » etc.) dues à l'absence de solutions médicales et au manque de confiance des populations en leurs autorités ont entraîné des réticences à l'issue parfois tragique; En grande partie véhiculées par la diaspora urbaine vers les villages et souvent à travers les téléphones portables, les rumeurs ont instauré la peur, la terreur et la révolte face aux mesures drastiques de biosécurité, non expliquées et mal vécues par les communautés, car n'offrant pas d'alternatives à l'humanisation (par exemple, permettre la participation des familles aux funérailles une fois le corps sécurisé).

Sous prétexte de l'urgence et du « manque de temps », la tendance à appliquer des solutions homogènes à des communautés hétérogènes (avec dans certains cas, des conflits générationnels évidents et un protagonisme inhabituel des jeunes et des femmes exerçant le pouvoir dans un contexte de patriarcat) a renforcé la révolte contre les mesures de riposte non adaptées.

Les mesures d'humanisation mise en œuvre par les chercheurs en sciences sociales ont notamment permis l'augmentation de la perception du risque par les autorités et les communautés à travers une communication « bottom-up » au Cabo Verde ; en Guinée, les chercheurs en sciences sociales ont engagé les communautés à travers l'engagement de leurs leaders crédibles et influents, et se sont engagés avec elles pour l'écoute et la compréhension des communautés, l'élaboration des messages qui soient entendus et compris, l'amélioration des conditions de prise en charge dans les centres de traitements et de gestion des funérailles (parler les langues locales, , donner des informations aux familles des malades et permettre aux malades de communiquer par téléphone avec leurs familles, permettre les repas faits à la maison dans les centres de traitements Ebola, introduire les objets



rituels dans les sacs mortuaires, permettre à la famille de choisir le lieu d'enterrement et de prier sur la dépouille mortuaire, organiser des rituels de réparation, résoudre les conflits in situ, entre autres.

En conclusion, dans la gestion des épidémies, il est fondamental d'associer étroitement les paradigmes biomédicaux aux paradigmes culturels, afin de replacer l'humain au cœur des interventions.

## Session III : Impact et réponse

Modérateurs : Safiatou Thiam, Eric Delaporte

### **Structuration de la réponse française. Task Force Ebola et REACTing**

*JF Delfraissy (AVIESAN/INSERM, Paris)*

La réponse à la recherche dans une situation de crise est souvent décalée et il faudrait pouvoir anticiper davantage. Une structure informelle, soutenue par le ministère de la santé et de la recherche et l'INSERM a donc été créée : REACTing (REsearch and ACtion targeting emergING infectious diseases) depuis 2013. Son objectif est de réagir et de poser les questions avant les crises en préparant les outils de recherche (identification des bases de données, des cohortes, des centres de méthodologie), en cherchant les financements. Cette structure n'est pas ciblée sur une maladie ni sur une zone géographique. Pendant la crise, REACTing définit les priorités de recherche, assure la coordination entre les différents intervenants, notamment internationaux, assure un appui méthodologique et informe la population des actions menées. Elle a aussi un rôle de gestion intercrise pour gérer les problèmes administratifs entre les crises car même si la crise sanitaire est terminée, des questions persistent (Delfraissy et al, Lancet 2016).

Durant l'épidémie de Chikungunya en 2013, plusieurs projets de recherche ont été menés dans le cadre de REACTing : CHIKIVIG-01 par B Hoen, DAG-2 par A Cabié, CHIKHITA par S Abel.

Au moment où est survenue l'épidémie Ebola en 2014, il a fallu se poser très rapidement les bonnes questions. Une Task force a été mise en place (médecin, diplomatie, santé, recherche). Le but était de coordonner avec un support politique, une activité de recherche, diagnostique et de traitement et de mener des actions de prévention et d'éducation, de proposer des mesures de contrôle. La Task force a permis de :

- mener des actions dans le domaine de la recherche thérapeutique car il n'y avait pas de molécules (favipiravir, Brincidofovir, Zmapp, TKM, IFN, plasma de convalescent),
- mener des travaux de recherche sur les réservoirs et de mettre en évidence la transmission sexuelle
- mettre en place une cohorte post ebogui (données cliniques, virologiques, sociales)
- travailler sur les candidats vaccins de GSK, Merck, Janssen (avec l'OMS)

Pour le Zika, des travaux de recherches ont été effectués pour mettre en évidence le lien entre zika et survenue de GB ou microcéphalie par exemple. Un consortium interdisciplinaire (Zikalliance) a été créé pour mener différentes recherches.

Reacting est donc un projet de réponse française aux crises sanitaires infectieuses qui se prépare pendant les périodes d'intercrise et qui nécessite des budgets importants de différentes provenances (OMS, Europe...). JF Delfraissy a enfin souligné l'importance de la collaboration étroite entre les différentes structures y compris les ONG.

## **Structuration de la recherche sur le VIH au Sud et réponse aux épidémies**

***R Moh (CHU de Treichville, Abidjan)***

La recherche clinique, fortement impulsée par l'infection VIH, s'est développée dans les pays du Sud durant les vingt dernières années et a participé à la mise au point de nouvelles réponses thérapeutiques et de mesures préventives par rapport à des maladies endémiques (paludisme, tuberculose, VIH...).

L'état des lieux montre qu'il existe :

- Des sites de recherche performants ANRS (Abidjan, Bobo-Dioulasso, Yaoundé, Dakar) avec des indicateurs de qualité comparables à ceux du Nord
- Des ressources humaines formées avec échanges Nord/Sud
- Une production scientifique soutenue et de qualité
- Une appropriation des résultats par les acteurs de soins
- Une collaboration renforcée avec les institutions de santé, d'enseignement et de recherche
- Des centres de méthodologie et de gestion performants
- Un label "laboratoire International Associé" à Abidjan (site ANRS de Côte d'Ivoire) Des réseaux de chercheurs
- Une charte éthique pour pays en développement, écrite en 2002 et amendée en 2008. Cette charte s'adresse aux recherches dans les pays en développement et non à toutes les recherches menées par l'ANRS ; elle est très importante là où la protection des sujets n'est pas encadrée par une législation.
- Une plateforme d'instituts de recherche (exemple groupe AVIESAN Sud)

Lors de l'épidémie d'Ebola, dès juin 2014, à partir de Reacting et sous l'égide d'AVIESAN, des priorités de recherche ont été identifiées (test diagnostic, traitement, vaccin, aspect socio-anthropologique) et le travail s'est ensuite fait en collaboration avec les réseaux des recherche (équipes INSERM, ANRS, pour les essais thérapeutiques et vaccinaux et IRD pour le suivi de la cohorte des survivants, les études de réservoir et les sciences sociales).

Pour l'épidémie à zika, la mobilisation a été rapide initiée par Reacting et coordonnée par l'INSERM. Un consortium international (zikalliance) piloté par l'INSERM a permis de mener des études épidémiologiques, cliniques, virologiques et thérapeutiques. La communauté des neuroscientifiques s'est également mobilisée pour étudier le neurotropisme de zika.

Tous ces programmes ont bénéficié du savoir faire acquis grâce au VIH.

## **Impact de l'épidémie Ebola sur les autres endémies**

### **L'exemple du VIH**

***P Loubet (CHU Bichat Claude Bernard, Paris)***

L'épidémie d'Ebola a entraîné une déstabilisation des systèmes de santé des pays touchés (atteinte du personnel médical, fermeture de certains centres de santé, peur des populations).

L'étude de Loubet et al (AIDS, 2015) a évalué l'impact d'Ebola sur la prise en charge des PVVIH à Monrovia, au Liberia dans 2 hôpitaux (John Kennedy et Redemption) avec des données de suivi pour

près de 6000 patients, collectées à partir d'une base électronique. Cette étude avant après le pic de cas d'Ebola à Monrovia a montré la diminution du nombre moyen de visites, l'augmentation du nombre moyen de perdus de vue et la diminution du nombre moyen de nouveaux patients hebdomadaires.

D'autres études menées en Guinée Conakry ont montré une diminution du nombre de patients venant chercher leurs ARV (Ndawinz, Lancet 2015), une diminution du nombre de tests VIH réalisés et du nombre de patients VIH inclus dans les soins (Leuenberger, AIDS, 2015).

En conclusion, cette épidémie a eu un impact immédiat sur la prise en charge des PVVIH. L'impact à plus long terme (décès, dépistages à des stades plus avancés du VIH, résistance aux ARV, système sanitaire) reste à évaluer.

### **Exemple de la maladie du sommeil en Guinée**

*B Bucheton (IRD, Conakry)*

La trypanosomiase est transmise par un protozoaire transmis par la mouche tsé tsé infectée avec un réservoir humain exclusif, surtout au niveau des mangroves. Le diagnostic de la maladie est complexe et il n'y a pas de vaccin ni de traitement prophylactique de masse. Le traitement par perfusion est long et nécessite une hospitalisation prolongée d'au moins 10j. La trypanosomiase est une maladie rare : <4000 cas en 2015 dont 90% en RDC et la Guinée est la plus touchée en Afrique de l'Ouest.

La principale méthode de lutte consiste en

- Une campagne de masse de dépistage, notamment avec des tests rapides puisque l'homme est le réservoir exclusif du trypanosome.
- La lutte antivectorielle pour diminuer le contact homme/glossine avec mise en place d'écrans imprégnés qui devrait être étendue à tous les foyers actifs du littoral.

Avec l'arrivée d'Ebola, les ressources ont été mobilisées pour Ebola et les prospections médicales (OMS) ont diminué. Seules la surveillance passive et la lutte antivectorielle ont pu se poursuivre avec un risque réel de flambée épidémique en cas de rupture du système. L'épidémie d'Ebola a par contre permis de relancer et de restructurer le système de santé avec notamment un renforcement du système sanitaire au niveau communautaire.

Synthèse des présentations rédigée par le Dr Nadia Valin, Service des Maladies infectieuses et Tropicales, Hôpital St Antoine et IMEA, Paris