



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Qu'apprend-t-on de nouveau des épidémies émergentes ?

Denis Malvy^{1,2,3}, Bernard-Alex Gaüzère¹, René Migliani¹

Disponible sur internet le :
26 novembre 2019

1. Université de Bordeaux, centre René Labusquière, département universitaire de médecine tropicale et santé internationale clinique, 33000Bordeaux, France
2. Université de Bordeaux, Inserm 1219, 33000Bordeaux, France
3. CHU de Bordeaux, établissement de santé de référence risque épidémique et biologique Sud-Ouest, service des maladies infectieuses et tropicales, 33000Bordeaux, France

Correspondance :

Malvy Denis, CHU de Bordeaux, centre René Labusquière, département universitaire de médecine tropicale et santé internationale clinique, case 58, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.
denis.malvy@chu-bordeaux.fr

Correspondance :

Migliani René, Université de Bordeaux, centre René Labusquière, case 58, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.
migliani.rene@gmail.com

■ Points essentiels

L'Afrique et l'Asie du Sud-Est sont les épicentres des maladies infectieuses émergentes et des scénarios de menace épidémique menaçant les mégapoles de densité humaine élevée.

La mobilité massive et les réticences des populations exposées au risque de maladies infectieuses épidémiques, associées à un système de santé fragile sont les facteurs limitants le déploiement de l'alerte et le contrôle de leur émergence et de leur extension géographique.

La détection et la persistance d'un agent viral dans le fluide séminal sont de mise pour des raisons cliniques et de santé publique, chez le patient convalescent d'une infection causée par un virus émergent à propension épidémique ou menaçante.

Les structures de prise en charge des patients atteints de maladies infectieuses par agent hautement pathogène sur le terrain épidémique font l'objet de progrès innovants en matière d'architecture pour limiter le risque d'exposition au risque infectieux et améliorer l'ergonomie des professionnels de santé dédiés, et dans la perspective d'une densification de l'offre de soin de support sans poser de nouvelles contraintes au personnel dans l'exercice du soin.

Malgré de multiples défis et en premier éthiques et opérationnels à relever, il est nécessaire de déployer une activité de recherche clinique au cours des urgences épidémiques, et les produits candidats diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention prometteurs doivent faire l'objet d'essais d'évaluation rigoureux.

Les programmes multidisciplinaires de préparation et d'anticipation, y compris en vue de la gestion des crises humanitaires complexes avec scénario de résistance ou de défiance de la part des

communautés affectées, constituent la base de la riposte aux épidémies de maladies infectieuses émergentes à risque menaçant et imposent le renforcement des infrastructures d'intervention de santé publique et des systèmes d'alerte épidémique dans les régions à haut risque.

■ Key points

Epidemic and emerging prone-infectious diseases: Lessons learned and ways forward

Africa along side with south-east Asia are the epicentres of emerging and epidemic prone-infectious diseases and megacity biosecurity threat scenarios.

Massive mobility and reluctance in the populations exposed to epidemic and emerging prone-infectious diseases coupled by a weak health system made disease alert and control measures difficult to implement.

The investigation of virus detection and persistence in semen across a range of emerging viruses is useful for clinical and public health reasons, in particular for viruses that lead to high mortality or morbidity rates or to epidemics.

Innovating built facility to safely treat patients with highly pathogenic infectious diseases is urgently need, not only to prevent the spread of infection from patients to healthcare workers but also to offer provision of relatively invasive organ support, whenever considered appropriate, without posing additional risk to staff.

Despite multiple challenges, the need to conduct research during epidemics is inevitable, and candidate products must continue undergoing rigorous trials.

Preparedness including management of complex humanitarian crises with community distrust is a cornerstone in response to high consequence emerging infectious disease outbreaks and imposes strengthening of the public health response infrastructure and emergency outbreak systems in high-risk regions.

Introduction

La fin du 20^e siècle et le début du 21^e siècle ont confirmé le fardeau individuel et communautaire ainsi que les enjeux scientifiques et sociétaux liés aux maladies infectieuses émergentes (MIE). De nouveaux virus émergents ont été découverts parmi lesquels le virus Nipah, responsable de flambées épidémiques en Malaisie et dans le sous-continent indien ; le phlébovirus responsable du syndrome fébrile sévère avec thrombocytopenie qui a émergé dans les provinces centrales et du Nord-Est de la Chine et des îles méridionales du Japon ; le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [1,2]. Ces virus zoonotiques et hautement pathogènes chez l'homme sont responsables d'infections sévères entraînant une létalité élevée et sont dotés d'une grande capacité de transmission interhumaine. Leur identification est prise en défaut ou largement retardée en particulier dans les contextes d'accès aléatoire aux moyens diagnostiques, imposant parfois le recours à des laboratoires de confinement au niveau même des zones de foyers d'émergence.

Cette situation renvoie aux enjeux du traitement épidémiologique des signaux d'expression des chaînes de transmission inaugurales des réémergences de la fièvre hémorragique virale

de Crimée-Congo (CCHF), de la fièvre de Lassa, de la fièvre hémorragique à arénavirus Lujo, de la maladie à virus Marburg et de la maladie à virus Ebola (MVE). Leur phénotype clinique inaugural est proche de celui du paludisme grave, de la forme ictéro-hémorragique de la leptospirose, du choc septique bactérien ou de certaines arboviroses graves. Les émergences virales ont également une propension à exprimer les changements écologiques, démographiques et sociétaux d'un monde globalisé. Leur émergence rend compte de la rupture de niches écologiques et de leur expansion parfois intercontinentale, ainsi que de la multiplication des déplacements des populations humaines ou vectorielles [3-7].

Ainsi, le 21^e siècle marque la mondialisation de plusieurs arboviroses d'origine tropicale à l'exemple de la maladie du virus du Nil occidental dont l'agent s'est implanté dans les mégapoles d'Amérique du Nord ou de la dengue désormais vulnérable dans l'ensemble des zones tropicales et subtropicales de la planète et dont la recherche vaccinale est hoquetante, inaboutie et grevée d'espoirs déçus [8,9].

Dans cette revue, nous nous attacherons à décrire certains des aspects inédits ou d'intérêt pour les pays du Nord et les pays du Sud, des maladies virales émergentes à propension épidémique ou menaçante. À cet effet, à côté de thèmes d'importance tels

que le risque permanent lié aux infections à virus influenzae à propension pandémique ou le fardeau individuel et communautaire porté par les arboviroses à virus Chikungunya et Zika [10,11], nous avons consenti au choix du recours aux enseignements principalement portés par notre expérience de terrain de la MVE épidémique. Cette expérience a été réalisée sur deux terrains épidémiques : en Guinée au cours de la crise sanitaire mondiale représentée par l'épidémie d'Afrique de l'Ouest de 2013 à 2016 et en République Démocratique du Congo (RDC) dans le cadre de la réponse à la deuxième plus grande épidémie d'Ebola de l'histoire qui s'est déclarée en zone d'insécurité rurale montagnaise de la province du Nord-Kivu en août 2018. À partir de cette rubrique, nous développerons quatre leçons déclinables à d'autres maladies infectieuses émergentes à propension épidémique : la veille sanitaire à l'épreuve de la sécurité mondiale, le fardeau lié à la transmission sexuelle des virus émergents, les nouveaux paradigmes de la prise en charge clinique des patients atteints de maladie infectieuse par agent hautement pathogène sur le terrain épidémique, et la production de la recherche clinique en situation sanitaire extrême.

L'alerte dans les pays à ressources limitées

L'épidémie de MVE, parmi les principales MIE survenues depuis l'an 2000, est riche d'enseignements [2]. Elle confirme notamment les prédictions faites dès 1930 par Charles Nicolle concernant les difficultés à les identifier au tout début. Pour s'en convaincre il n'est pas inutile de prendre le temps de relire ce qu'il professait au Collège de France :

« Les essais de la nature dans la voie de la création de maladies infectieuses nouvelles sont aussi constants qu'ordinairement vains. Ce qui s'est passé aux époques anciennes où, par exception, la nature a réussi un essai, se répète à tous les instants présents et se répètera de même toujours. Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. [...] Comment les reconnaitrions-nous, ces maladies nouvelles, comment soupçonnerions-nous leur existence avant qu'elles aient revêtu leur costume de symptômes ? Il faut bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes et ce n'est qu'après une longue période de tâtonnements qu'on dégagera le nouveau type pathologique du tableau des affections déjà classées » [12].

Cette épidémie illustre parfaitement la difficulté à « dépister dès l'origine » une maladie émergente après son introduction dans une population. Cette difficulté est d'autant plus fréquente que l'émergence survient dans un pays non préparé et aux ressources sanitaires très limitées comme c'était le cas en Guinée [13],

au Liberia et en Sierra Leone et comme c'est actuellement le cas en RDC. Rappelons les faits concernant l'alerte initiale en Guinée. Les autorités sanitaires lancèrent l'alerte nationale le 13 mars 2014, plus de deux mois après le décès du cas index, le 23 décembre 2013, un enfant de 18 mois du village de Méliandou dans la préfecture de Guéckédou en Guinée forestière [13-15]. L'alerte internationale fut ensuite rapidement lancée le 23 mars 2014 après la confirmation biologique. Le virus était variant de l'espèce *Ebola Zaïre* (EBOV) dénommé Makona (EBOV-Mak) [16]. Les investigations rétrospectives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquèrent que la première alerte avait été effectuée le 24 janvier 2014 par le chef du poste de santé de Méliandou après le décès rapide de cinq patients dans un tableau de diarrhée sévère, comme cela est prévu en Guinée dans le cadre de la surveillance intégrée de la maladie et de la riposte (SIMR), approche préconisée par l'OMS depuis le début des années 2000 et adaptée pour l'Afrique aux modalités du règlement sanitaire international (RSI révisé 2005) [13,17-19]. Les enquêtes menées par les responsables sanitaires locaux, après ce signalement, conclurent que l'origine des décès était vraisemblablement due au choléra, présent dans cette région, sans que ne soient précisées les mesures de contrôle mises en œuvre [13,20]. Ce premier diagnostic suspecté a contribué à la poursuite de la diffusion de la MVE à bas bruit dans les populations des préfectures frontalières avant que l'alerte nationale ne soit lancée en mars. Par ailleurs une fois la riposte engagée, l'alerte précoce face à chaque nouveau cas suspect de MVE survenant dans la communauté pendant l'épidémie, n'a jamais été satisfaisante. Près de 12 % (456/3814) des cas de MVE en fin d'épidémie étaient en effet des décès communautaires probables, c'est-à-dire, liés à des cas confirmés, mais n'ayant pas bénéficié d'une inhumation digne et sécurisée, y compris lors de la résurgence de 2016 en Guinée forestière [15]. Ces cas ont contribué à la persistance de chaînes de transmission cachées.

Avant l'épidémie guinéenne, quatorze épidémies de MVE dues à l'espèce EBOV étaient survenues entre 1976 et 2009 en Afrique centrale. Le délai moyen de l'alerte au niveau national de ces épisodes avait été égal à 39 jours avec des extrêmes compris entre 9 et 115 jours [15]. Cette difficulté à identifier rapidement les premiers cas de MVE n'était donc pas rare, contribuant à la diffusion des MIE en particulier celles, comme la MVE, à transmission interhumaine, à incubation longue, avec un tableau clinique initial non spécifique simulant des infections endémiques de ces régions, retardant ainsi la riposte [21].

D'autres facteurs, parmi lesquels « le manque d'engagement politique des pays en faveur de la sécurité sanitaire mondiale », ont favorisé la survenue en Afrique de l'Ouest d'une crise sanitaire sévère, durable et géographiquement dispersée liée à la MVE, apparue en Guinée où elle n'avait jamais été observée [7,13,15]. Cette crise a confirmé qu'il restait encore « beaucoup trop d'angles aveugles » dans la mise en œuvre de la SIMR. Les

insuffisances existaient avant l'émergence dans tous les domaines que ce soit dans les fonctions principales (détection, enregistrement, confirmation et notification des cas ; gestion et analyse des données ; préparation aux éclosions ; détection et réponse aux épidémies ; retour d'information) et dans les fonctions de soutien (supervision ; formation ; fonctionnement des laboratoires ; ressources financières, humaines, logistiques et matérielles ; coordination et qualité de la surveillance) [22]. La *figure 1*, qui présente les scores capacitaires évalués par l'OMS dans le cadre de la mise en œuvre du RSI, illustre ces insuffisances [23].

Cette épidémie a donc eu le mérite, au-delà du simple constat de retard d'alerte, de souligner l'urgence à renforcer la veille sanitaire et la SIMR dans les pays à ressources limitées. La Guinée, comme d'autres pays africains, n'a pas attendu pour réagir. Ainsi y a été créée dès 2016 une Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSS), directement issue de la coordination nationale pour la lutte contre Ebola [14,15]. L'ANSS est chargée d'élaborer et de mettre en œuvre les orientations stratégiques du ministère de la santé en matière de sécurité sanitaire [24]. Une cartographie des risques a été réalisée. Plusieurs structures en charge de l'alerte et de la réponse ont été mises en place dans l'ensemble du pays, qui sont fonctionnelles en 2019 : centres opérationnels d'urgences (38), équipes régionales (8) et préfectorales (33) pour l'alerte et la riposte aux épidémies et centres de traitement des épidémies (38) disposant de laboratoires. La mise à disposition de tests rapides pour le diagnostic de première ligne dans ces structures,

comme celui qui vient d'être validé pour différencier infection palustre et infection à virus Ebola [25], devrait contribuer à raccourcir les délais de mise en alerte. Des actions de formation en Guinée avec l'aide des partenaires financiers sont menées pour les besoins de la veille humaine (épidémiologistes de terrain, gestionnaires de données, acteurs de santé de première ligne) ainsi que ceux de la veille animale (secteur de l'élevage) et des écosystèmes pour prendre en compte le concept « Une seule santé — *One Health* » adopté en 2007 par la communauté internationale [26,27,28]. La *figure 1* montre le niveau capacitaire de la Guinée en 2017, qui s'est sans doute amélioré après la fin de l'épidémie de MVE en avril 2016, même si aucune information n'est disponible pour l'année 2013 [15,23].

La mise en place dans les pays à ressources limitées d'un système de veille sanitaire capable de détecter rapidement, voire de prédire des MIE, proche du modèle des pays développés (*figure 2*), peut désormais être envisagée grâce notamment aux technologies d'information et de communication [29-38]. La solidarité internationale, dont bénéficient ces pays pour la restauration de leurs systèmes de santé, doit aider à la mise en place ou le renforcement d'une veille de qualité et adaptée afin de préserver leur propre sécurité sanitaire et celle du reste du monde [39]. Par ailleurs, dans ce cadre la surveillance des voyageurs apparaît comme un élément important et complémentaire pour renforcer l'alerte précoce et la sécurité sanitaire mondiale. C'est l'objectif du réseau « GeoSentinel » depuis 1995 (<http://www.istm.org/geosentinel>), qui est constitué d'établissements

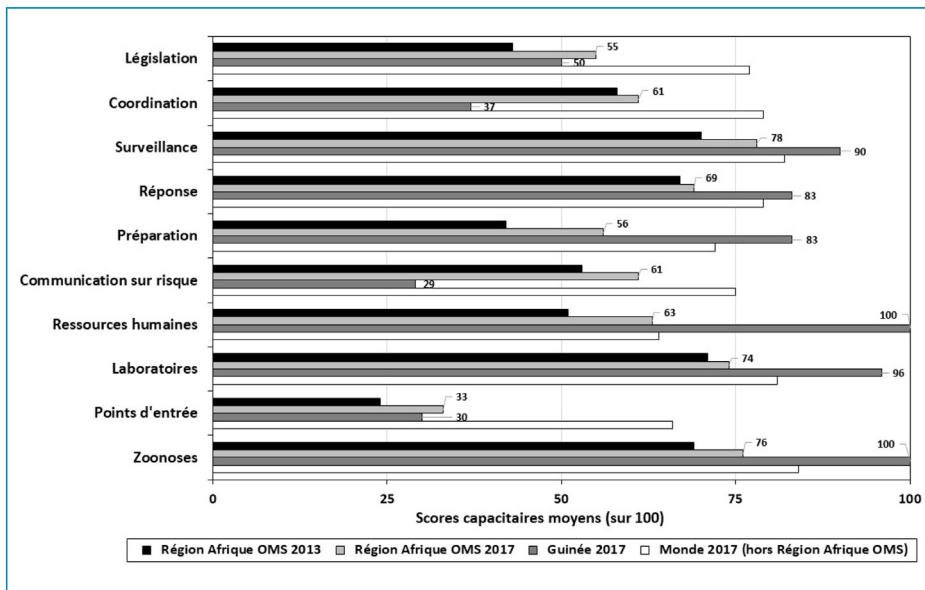


FIGURE 1 Scores moyens des capacités de base du règlement sanitaire international (RSI) dans les pays de la région Afrique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2013 et 2017, en Guinée en 2017* et dans le monde (hors région Afrique) en 2017 [23]

Absence d'information en 2013.

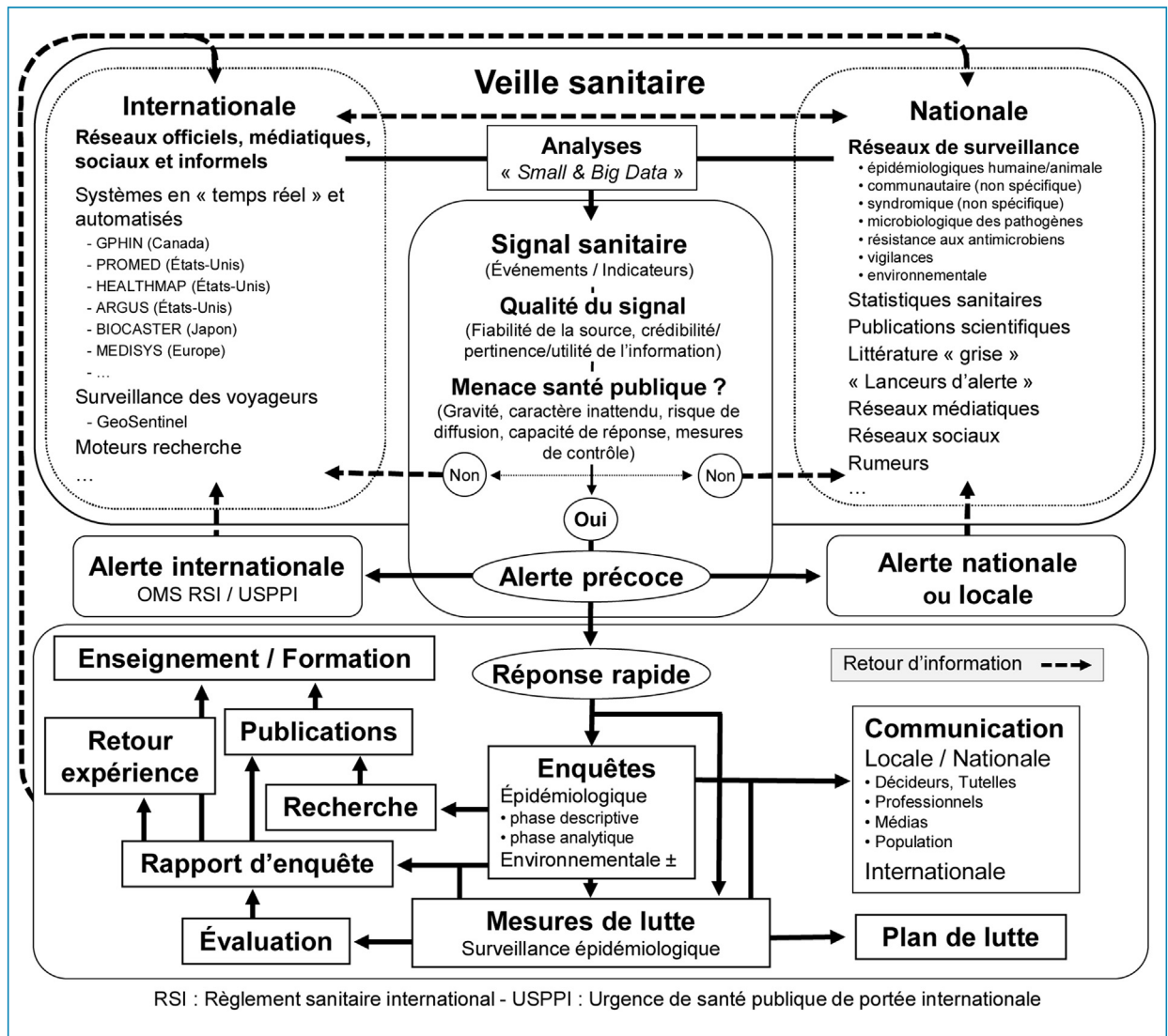


FIGURE 2
Schéma global de veille sanitaire pour l'alerte précoce et la réponse rapide (APR) [28-32]

de médecine tropicale clinique répartis dans plus de 30 pays sur tous les continents, principalement des pays développés et dans peu de pays des zones tropicales pour le moment [40]. Ce réseau produit des signaux contributifs en tant que système d'information centré sur le patient atteint de pathologie d'importation intervenant comme acteur sentinelle lors d'émergences récentes comme l'infection à virus Chikungunya, la MVE et l'infection à virus Zika [41-44].

La transmission sexuelle des virus émergents à potentiel épidémique

Parmi les MIE du début du 21^e siècle classées comme Urgence de santé publique de portée internationale (USPPi), l'une, la

MVE [45-47] a confirmé sa capacité à être transmise par voie sexuelle et l'autre, l'infection par l'arbovirus Zika, ont démontré leur capacité à être transmise par voie sexuelle [48-52]. Leurs agents pathogènes respectifs sont principalement transmis à partir du sperme de patients convalescents au cours des semaines suivant la résolution de la phase aiguë de la maladie virale. Cette situation atteste la capacité de ces pathogènes à persister dans le tractus génital masculin qui représente un sanctuaire ou un site immunologiquement préservé à partir duquel le virus infectant pourra être produit de manière intermittente et au cours d'une période plus ou moins prolongée. Ce phénomène rend compte en particulier de l'histoire naturelle de la MVE compte tenu du caractère en règle sévère et empêchant

de l'expression clinique de la phase aiguë y compris chez le patient ayant un profil de survivant. Il en est moins la règle dans le cas de l'infection par le virus Zika, à cause du caractère paradoxalement insidieux de l'expression paucisymptomatique ou même infraclinique de l'infection aiguë, souvent réduite à un exanthème non fébrile fugace, et donc propice au risque de transmission sexuelle au cours d'une maladie virale aiguë non repérée [53].

Par rapport aux exemples classiques de pathogènes conventionnels responsables d'infections sexuellement transmissibles (tels que les agents de chlamydioses, gonococcie, syphilis, et herpès ano-génital et le virus de l'immunodéficience humaine), la voie sexuelle n'est qu'ancillaire par rapport aux modes de transmission principaux respectifs des virus Ebola et Zika. À savoir, d'une part, le contact direct de personne à personne à partir d'excrétas hautement virémiques de patient-source atteint de MVE aiguë, et d'autre part, la transmission vectorielle de l'arbovirus Zika par piqûre d'un moustique compétent (*Aedes aegypti*, vecteur de la fièvre jaune, de la dengue, du Chikungunya) infecté à la suite du repas sanguin réalisé chez un patient virémique. La conséquence de la transmission sexuelle de ces deux agents viraux émergents n'en est pas moins dramatique et interroge tant cliniciens, épidémiologistes que décideurs de santé publique. La part de la transmission sexuelle sur la dynamique et l'adaptation de la riposte aux épidémies d'Ebola et de Zika n'est pas clairement déclinée [54].

L'investigation épidémiologique a attesté la contribution de la transmission sexuelle du virus Ebola dans la constitution de nouvelles chaînes de transmission en période postépidémique au décours de l'épidémie de 2103 à 2016 qui a sévi en Afrique de l'ouest, à partir d'un survivant ayant résolu une MVE aiguë plus de 500 jours avant le contagement sexuel dont il était patient-source [55]. Le matériel génétique du virus responsable de cette transmission secondaire affichait une signature identique à celui du virus responsable de sa maladie aiguë et un niveau de multiplication le cas échéant peu élevé au sein du sanctuaire. Il n'avait été retrouvé que de manière intermittente au cours de la surveillance du patient-source. Le virus infectif a quoi qu'il en soit exprimé une virulence et une pathogénicité remarquable chez les patients secondaires constitutifs de ces cas groupés postépidémiques.

Le virus Zika, découvert en 1947 en Ouganda, s'exprima lors d'une première épidémie en 2007 en Micronésie avec un taux d'attaque élevé, une faible magnitude et un caractère très bénin de l'infection (rash cutané non fébrile lorsque la maladie est symptomatique). Il ré-émergea en Polynésie française en 2014 sous une autre forme, un taux d'attaque moyen, une forte magnitude et avec l'émergence de formes graves d'expression neurologique et de cas de transmission non vectorielle, sexuelle. Le génotype qui a diffusé dans le Pacifique a été introduit ultérieurement au Brésil à la faveur de la Coupe de confédérations (juin 2013) avant d'y circuler activement en

2015 puis devenir pandémique en 2016. L'épidémie du Brésil fut déclarée USPPi et a permis de retenir le caractère causal du Zika dans la pathogenèse des microcéphalies primitives et des autres malformations congénitales cérébrales, ainsi que son rôle dans celle du syndrome de Guillain-Barré [56-59].

S'agissant de l'infection par le virus Zika, la conséquence individuelle de la transmission sexuelle chez une femme enceinte ou en âge de procréation reste la même que la transmission vectorielle opérant en contexte d'expansion épidémique. Cette conséquence est faite de complications redoutables de l'infection virale survenant au décours de la grossesse et rend compte du tropisme du virus Zika pour le système nerveux central. Elle renvoie à l'infection placentaire et surtout fœtale responsable des séquelles sévères qui a fait de Zika une USPPi, à savoir la constitution d'une microcéphalie primitive ou secondaire retardée en périnatalité, d'anomalies neurosensorielles principalement visuelles et auditives ou d'un impact neuro-développemental exprimé au cours de l'enfance de fardeau encore inconnu [60].

L'enjeu de santé publique ou individuel réside dans la nécessité de produire une stratégie de dépistage ou le cas échéant de surveillance et de conseil, à l'endroit de patients masculins à risque de portage de ce type de virus émergent au niveau du sperme. À cette fin, les outils disponibles et leur procédure de déploiement restent un enjeu important compte tenu de leur aléa de performance et de contrainte. La contrainte est en partie liée à la période de surveillance ou d'indication d'exclusion ou de protection de rapports sexuels. Plusieurs travaux d'épidémiologie clinique ont produit des estimations du décretement puis de l'abolition (clairance) de la production virale dans le sperme de survivants de MVE ou de convalescents d'infection par le virus Zika. Les autorités nationales et internationales édictent des mises à jour successives de recommandations [61,62].

En 2018, les Centers Diseases Control and Prevention (CDC) d'Atlanta, aux États-Unis d'Amérique, ont proposé de diminuer de six à trois mois la période d'adoption de rapports sexuels protégés chez des sujets masculins ayant séjourné en zone de circulation épidémique de Zika et inscrits dans un désir d'enfant ou un projet de procréation médicale assistée [63,64]. Cette situation est fréquemment rencontrée au retour de pays dans lesquels la transmission vectorielle de Zika est très improbable, comme les pays de l'Europe de l'ouest [65].

En 2019, l'autre aléa lié aux mesures de réponse individuelle et communautaire adaptée renvoie à la performance des outils d'aide à la décision disponibles. Pour Ebola comme pour Zika, outre l'intermittence de la production virale dans les fluides de l'organisme comme le sperme, les outils moléculaires de *polymerase chain reaction* (PCR), dont le GenExpert à disposition permettent l'identification et l'estimation de la quantification de l'ARN viral sans que l'on puisse établir le caractère infectif ou déficient du matériel génétique [66]. En l'état, le rendu négatif de deux tests successifs au terme d'un délai raisonnable plus ou moins consensuel entre experts est considéré comme indicateur

de l'épuisement de la production virale et d'achèvement de la levée des mesures d'éviction du risque viral [54].

Pour Zika, l'infécondité du sperme est rendue d'autant plus difficile à qualifier que la culture virale, qui en représente le test de référence, est techniquement compliquée, non rentable et prise en défaut [67,68]. À ce point s'ajoute la performance aléatoire des tests de dépistage sérologique accessibles à ce jour de l'infection par le virus Zika et dont la positivité conduit à la prise en charge de la surveillance moléculaire de la production virale dans le sperme. À titre d'exemple, un sujet masculin en phase aiguë d'une infection par le virus Zika a été source d'une transmission sexuelle virale avérée chez sa conjointe enceinte au cours du premier trimestre de grossesse. Au décours de sa surveillance, il conserva au-delà de quatre mois suivant la maladie aiguë une production de matériel génétique d'ARN viral dans le fluide séminal sans produire de séroconversion documentée par la répétition régulière de deux types de tests sérologiques Elisa commerciaux ou disponibles en structure de référence. Dans ce cas, seule la recherche d'anticorps neutralisants, lourde et non adaptée au dépistage ou diagnostic de proximité, avait rendu a posteriori un résultat positif chez le patient-source. En 2019, plusieurs tests candidats à la qualification de l'infécondité du virus Zika dans les fluides, déclinés à partir de l'expertise de l'évaluation de l'infécondité d'autres arbovirus d'importance humaine, sont attendus pour compléter l'arsenal des outils et méthodes pour la prévention et la prise en charge de la transmission sexuelle, marginale, mais emblématique des virus émergents à potentiel épidémique et menaçant [50].

Le périmètre de la prise en charge du patient atteint de maladie infectieuse par agent hautement pathogène sur le terrain épidémique

Une évolution architecturale majeure des centres de traitement

La prise en charge du patient suspect ou confirmé de MVE est réalisée sur le terrain des urgences épidémiques au sein de structures dénommées Centre de traitement Ebola (CTE), en règle dirigés par quelques rares organisations non gouvernementales (ONG) humanitaires (Médecins sans frontières [MSF], Alliance for International Medical Action [ALIMA], Croix-rouge française [CRF]). Le CTE a pour objectif :

- d'accueillir le patient potentiellement excréteur dans une unité d'isolement dans le délai le plus rapproché suivant l'apparition de symptômes en vue de limiter la transmission par son contact direct avec la communauté ;
- et d'offrir une prise en charge individuelle permettant la résolution de la phase aiguë de la maladie, c'est-à-dire, sa survie. Le CTE doit donc être porteur d'attractivité et garant d'un projet de soin reçu par le patient, son entourage et une communauté exprimant en règle défiance, incrédulité, résistance, voire franche hostilité [69].

Au terme des quatre années séparant la fin de l'épidémie d'Ebola d'Afrique de l'ouest et celle déclarée en août 2018 en contexte de conflit armé dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri en RDC, le fait le plus frappant est l'évolution de la conception architecturale des CTE. Nous sommes passés des tentes lointaines hébergeant plusieurs patients au statut diagnostique virologique souvent non défini (cas suspects, cas probables), partageant les mêmes installations sanitaires (et donc les risques de contamination croisée), à des chambres individuelles avec toilettes, ouvertes en permanence à la vue des soignants par une vaste baie de plexiglas de 2 m sur 1,50 m. Le mode de soin de proximité se voit affranchi de la privation du personnel soignant de tout contact visuel permanent avec le patient, en dehors de visites faites souvent à la hâte et dans la pénibilité et l'inconfort des équipements de protection individuelle (EPI): chaleur, transpiration abondante, buée sur les lunettes, carbonarose. Ainsi les visites médicales et paramédicales peuvent être effectuées pour partie de l'extérieur de la zone dite à « haut risque », tout en dialoguant avec le patient lorsque son état le permet, et avec les personnels soignants en cours de leur visite à l'intérieur, lors du recueil des paramètres vitaux ou des soins.

Qui dit « chambre individuelle » signifie également la possibilité de redimensionner en permanence les zones hébergeant les cas suspects et les cas confirmés, selon le nombre et le flux de patients.

Dans certains CTE, des manches munies de gants, à l'image de celles qui équipent les couveuses de réanimation pédiatrique, permettent d'accéder depuis l'extérieur au patient, voire parfois de poser une voie veineuse, de changer une poche de perfusion vide, de faire passer et distribuer de la nourriture ou des médicaments, sans avoir à revêtir un (EPI) contraignant et coûteux (environ 30 dollars par EPI), limitant ainsi l'exposition du personnel soignant au risque viral, tout en ménageant son énergie et améliorant donc son ergonomie et sa réactivité vis-à-vis des fluctuations cliniques de l'état du patient.

Des Chambres d'urgence biosécurisées pour épidémies

La quintessence la plus aboutie de cette nouvelle façon de soigner quasiment sans EPI, est représentée par les Chambres d'urgence biosécurisées pour épidémies (CUBE) qui sont des prototypes basés sur le constat que les CTE sont trop longs à déployer et très coûteux ; que la prise en charge des patients requiert un grand nombre de ressources médicales qualifiées et expérimentées ; que les conditions habituelles sont inadaptées pour effectuer une surveillance de qualité ; que les patients sont séparés de leur famille, de leur entourage et de leur communauté et sont souvent réticents à se faire soigner. D'où l'idée d'une unité de traitement autonome, transparente, facilement transportable et démontable, pour les maladies infectieuses hautement transmissibles.

La structuration (parois transparentes, bras externes) permet aux équipes médicales, d'assurer, de l'extérieur (via un demi-EPI incrusté dans la paroi en matière plastique souple et transparente) une surveillance continue du malade en réduisant le risque de contamination, de contrôler visuellement les paramètres vitaux, d'administrer des solutés et adapter le traitement depuis l'extérieur sans avoir à porter un EPI conventionnel pour la plupart des actes courants de surveillance, de soins et d'alimentation. La famille reste également en contact visuel, gestuel et auditif avec son patient grâce aux parois transparentes sans risque de contamination, réduisant ainsi le lot de rumeurs sur « ce que les Blancs font aux malades dans les CTE ». En octobre 2019, quinze CUBE sont actuellement déployées au CTE de Béni (Province du Nord-Kivu, RDC) par l'ONG ALIMA, promoteur de cette nouvelle prise en charge, dans l'enceinte de l'hôpital général de référence de la région (figure 3). À la même date et toujours sous l'émulation de l'ONG ALIMA, quatorze CUBE sont déployées au CTE de Katwa (Province du Nord-Kivu) et six CUBE au CTE de Mambassa (Province de l'Ituri), lequel est installé dans le cadre de la riposte à un récent foyer épidémique particulièrement producteur. Il est prévu que les CTE tenus par MSF, s'équipent prochainement de CUBE. Chaque CUBE représente une surface au sol de 9 m², est facilement transportable (290 kg en plusieurs éléments séparés), est rapidement déployable en 72 h et installée en 90 min au plus près du foyer épidémique. Une CUBE est réutilisable jusqu'à 10 fois pour un coût unitaire d'environ 15 000 euros, amorti

par un coût d'intervention réduit de 75 % par une importante économie de EPI. Une CUBE présente une totale adaptabilité au contexte avec possibilité d'assemblage en extérieur sous une tente ou en intérieur. Au plan de la sécurité des agents de santé, le niveau de biosécurité est équivalent à un laboratoire de biosécurité de niveau 4, avec près de 80 % des actes médicaux réalisables de l'extérieur en zone dite à « bas risque ». La CUBE qui nécessite toutefois un système de climatisation et de mise en pression négative très consommateur en énergie, peut également héberger, au plus près de l'épidémie, un laboratoire de niveau 4, à visée diagnostique et de recherche.

Un renforcement des activités communautaires

Au sein des ONG intervenant sur le terrain, le renforcement des activités communautaires afin de remonter au plus près, sur les chaînes de transmission communautaires en temps réel, est une priorité et une préoccupation de chaque instant.

Exercé par des personnels originaires de la région touchée, le soutien psycho-social se fait en temps réel afin d'adoucir les relations et les incompréhensions entre patients, familles et soignants, tant au sein du CTE qu'à l'extérieur, seule mesure vraiment efficace pour contrôler une épidémie.

Également composées de personnels locaux, les Health Promotion Teams, assurent la prise en charge extramédicale des patients (distribution de vêtements, de jouets pour les enfants, besoins autres, sortie des patients non cas, c'est-à-dire, avec



FIGURE 3

Chambres d'urgence biosécurisées pour épidémies (CUBE), centre de traitement ebola de Béni (Alliance for International Medical Action, ALIMA), province du Nord-Kivu, République Démocratique du Congo, février 2019 (Photo ALIMA)

diagnostic Ebola infirmé et cas confirmés guéris. . .), ainsi que les liens avec la communauté : retour accompagné des guéris (dénommés « survivants » ou « vainqueurs ») à leur domicile, visite du CTE par les écoles, les chefs traditionnels, les personnalités locales.

Les membres de la Rapid Response Team (RRT) interviennent, ainsi que les infirmières missionnées Infection Prevention Control (IPC) dans la communauté, auprès des centaines de structures de santé officielles qui habituellement jouent le rôle néfaste d'amplificateur de l'épidémie, ainsi qu'auprès des tradipraticiens officiels. Ainsi, un CTE n'est plus qu'une structure parmi tant d'autres, au milieu d'une vaste toile maillée de partenaires et d'intervenants.

L'implication croissante des partenaires nationaux

En RDC, l'Institut national de la recherche biomédicale (INRB) est impliqué dans la réalisation ou la promotion des examens de laboratoire (PCR, examens biochimiques sur Piccolo Xpress®) au plus près des CTE, au sein de ses laboratoires mobiles. Exit donc la dépendance vis-à-vis d'expatriés hautement spécialisés en charge du déploiement et du fonctionnement des laboratoires spécialisés de haute technologie. L'INRB reste également identifié comme investigateur principal de l'essai clinique randomisé visant l'évaluation des traitements curatifs spécifiques prometteurs de la MVE (un antiviral et trois traitements à base d'anticorps dont les premières conclusions ont été rendues en septembre 2019, suggérant la mise à l'écart de deux des quatre traitements) et est régulièrement représenté chaque jour dans les CTE, par l'un de ses médecins.

L'uniformisation des plateformes de diagnostic virologique

Une des difficultés rencontrées lors de la grande épidémie d'Afrique de l'ouest avait été la disparité des méthodes de RT-PCR utilisées et donc des seuils de positivité et de négativité, donnant lieu à des rappels de patients sortis « trop tôt » des CTE sur la foi d'un *Ct* (pour *cycle threshold*, nombre de cycles pour obtenir un signal par méthode moléculaire) rendu négatif par un laboratoire, puis encore positif par un autre laboratoire, dit de référence et vice-versa. Au Nord-Kivu, ne sont en service, tant à Beni, qu'à Katwa et Butembo, au sein des laboratoires mobiles de l'INRB, que des appareils de type GenExpert® pratiquant simultanément deux tests par PCR ciblant les ARN spécifiques de la GP (glycoprotéine d'enveloppe) et de la NP (nucléoprotéine) virales. En pratique clinique, seuls les résultats des PCR ciblant l'ARN de la NP sont utilisés, leurs niveaux de valeur étant plus bas de 4 à 5 unités que ceux de ciblant l'ARN de la GP virale [69].

De nouvelles techniques médicales

Saturomètres, extracteurs d'oxygène (d'un débit pouvant aller jusqu'à 10 L/mn), sondages urinaires, bandelettes urinaires, mesures au doigt de la glycémie et de la créatininémie, mise en place de dispositifs intra-osseux chez les patients en état de choc hypovolémique après échec de mise en place d'une voie

veineuse, sont désormais de pratique courante, sans pour autant avoir, à ce jour, amélioré le pronostic catastrophique des patients dont la charge virale initiale est élevée (c'est à dire avec un nombre de cycles [*Ct*] < 20) [70,71].

L'omniprésence de l'OMS sur le terrain

Très critiquée, notamment par la MSF, lors de l'épidémie en Afrique de l'Ouest pour la lenteur de sa réaction et pour n'avoir pas mesuré l'ampleur de la crise avant qu'elle n'explose, lors de l'alerte Ebola de la grande épidémie d'Afrique de l'Ouest, l'OMS a depuis entrepris une profonde réforme de son fonctionnement et est désormais très présente (WHO Emergency Programme, Clinical Management Team, WHO Emerging Disease Clinical and Research Network) que ce soit dans le déploiement des essais cliniques (en premier l'essai clinique randomisé en cours de déploiement en RDC) ou dans les CTE dans les aires de triage des patients pour le recueil de données épidémiologiques auprès des cas suspects ainsi que pour des actions de formation des personnels de santé.

La recherche clinique en urgence sanitaire épidémique

L'USPPI représentée par l'épidémie de MVE qui a ravagé l'Afrique de l'ouest de 2013 à 2016 a donné lieu au déploiement d'une activité de recherche clinique inédite. La recherche clinique en situation sanitaire extrême a été constitutive de la riposte à l'état de crise sanitaire. Cette riposte a consisté en la réponse internationale de grande ampleur qui a suivi la déclaration de l'état d'USPPI au terme de plusieurs mois de tergiversation de la part des autorités internationales devant une situation sanitaire épidémique extrême, c'est-à-dire, devenue hors de contrôle. La recherche clinique a visé l'évaluation de stratégies de prise en charge de personnes et populations exposées à un agent hautement pathogène dans un contexte épidémique régional non contrôlé et marqué par un contexte hostile de terreur, de rumeurs, et de résistances, de violence envers les équipes médicales. Cette activité se décline en trois axes indissociables ou complémentaires.

La recherche d'un vaccin efficace en prophylaxie post-exposition en vue de la rupture de chaîne de transmission communautaire par la protection précoce de contacts et de contacts de contacts de personnes infectées (stratégie de vaccination dite en « ceinture » ou « anneau ») en a été un succès marquant. Le vaccin rVSV-Ebov-GP a été évalué en Guinée maritime entre avril et juillet 2015 dans un essai comparatif en population baptisé « Ebola-ça-suffit », et a impliqué 7500 participants, avec des résultats ayant emporté la conviction des décideurs internationaux [72], même si une part d'incertitude demeure s'agissant l'ampleur de son efficacité. Des experts ont exprimé à ce sujet des réserves s'agissant de la levée précoce de la randomisation sur la base de résultats d'analyse intermédiaire très prometteurs

et bien que l'analyse en intention de traiter n'ait pas attesté de différence significative [73].

Ce candidat vaccin, toujours considéré du point de vue réglementaire comme expérimental, car non homologué, est déployé depuis septembre 2018 dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri du Nord-Est de la RDC où la X^e épidémie de MVE de ce pays a été déclarée en août 2018 dans un contexte hautement critique de conflit civils, d'insécurité, d'instabilité politique et de déplacement de populations en masse à la frontière entre plusieurs pays: RDC, Ouganda, Rwanda et Burundi. À la date d'octobre 2019, même si plus de 240 000 personnes ont été vaccinées l'épidémie reste non contrôlée. L'accès à ce vaccin est régi par le cadre réglementaire du protocole d'usage étendu produit par la Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) et relayé par l'OMS (Annexe en complément électronique). Par ailleurs en 2019, la garantie de pérennité de la réponse immunitaire adaptative vaccinale associée à un corrélat de protection individuelle n'est pas établie, comme attendu dans une stratégie de prophylaxie pré-exposition, c'est d'ailleurs pour cela que la recherche vaccinale de la MVE reste extrêmement active [74,75]. Ce point est d'importance en termes d'information en direction de l'usager de ce vaccin (en particulier, dans la stratégie actuelle d'administration, unique) en particulier à l'endroit des professionnels de santé directement exposés au risque viral de manière prolongée ou répétée dans le temps en vue du maintien de mesures de protection individuelle optimales et de vigilance en situation d'expression clinique fébrile compatible avec la suspicion de MVE nonobstant le statut vaccinal ; et en termes de communication globale afin d'éviter un discrédit immérité et le cas échéant désastreux de la vaccination. En ce mois d'octobre 2019, alors que l'on dénombre plus de 2 200 morts dues à la MVE qui sévit en RDC, les autorités congolaises vont recourir à un second vaccin de l'entreprise pharmaceutique américaine Johnson & Johnson qui sera administré à des populations à risque ciblées dans des régions où il n'y a pas encore de transmission active repérée du virus Ebola.

La recherche de facteurs pronostiques cliniques et biologiques de proximité a été produite avec l'objectif d'améliorer et densifier le niveau de standard de traitement symptomatique du patient (encore dénommée standard de soin de support, acronyme consacré par l'usage SOC, de l'anglais *Standard of Care*). Le SOC est la mesure anticipant la survenue ou la mesure de prise en charge supplétive des défaillances d'organes qui constituent la forme d'évolution péjorative et létale de la MVE [76]. Ces procédures sont développées dans le cadre du suivi de patients en phase aiguë. Elles ont été enrichies par la mise à disposition de marqueurs biologiques de proximité compatible avec le niveau de sécurité et de gestion du risque de transmission professionnelle dans les CTE déployés par les ONG humanitaires pour la prise en charge des patients suspects et confirmés. Les marqueurs biologiques ont en premier concerné l'accès à la valeur de la charge virale dans le sang (estimée par le Ct ou nombre de cycles

indiquant un signal par RT-PCR [*Reverse transcriptase* — PCR] à l'admission et les indicateurs biochimiques d'atteinte viscérale (enzymologie hépatique, fonction rénale, électrolytes sanguins, numération formule sanguine). Par ailleurs, ces marqueurs devraient participer à la construction de critères de jugement composites en adossement au seul critère de létalité dans la perspective des essais cliniques concernant l'évaluation de stratégies spécifiques de traitement de la MVE. En 2019, la même démarche est adoptée au Nigéria dans le cadre de la documentation de la Fièvre de Lassa, une zoonose endémo-épidémique négligée causée par un virus hautement pathogène, avec le recueil systématique et longitudinal de données cliniques et biologiques produites dans le cadre inédit d'une cohorte prospective [77]. Les essais cliniques devraient dans le meilleur des cas être les plus informatifs lorsque l'amélioration de l'accès à la filière de soin et de la densité du SOC permettra de diminuer en soi la létalité. La valeur de ces marqueurs a été confortée par l'évaluation de marqueurs solubles immunologiques documentant l'orage inflammatoire et cytokinique inauguré par l'expansion virale et associé à la destruction tissulaire et à la défaillance systémique [78]. Ces données sont confortées par les recherches conduites dans le périmètre du suivi construit dans les cohortes de survivants visant à qualifier et appréhender les manifestations séquellaires de la MVE chronique. Dans ce cadre, l'identification de facteurs spécifiques (dont des facteurs immunogénétiques) de l'évolution favorable et résolutive de la MVE aiguë est de mise en vue de clarifier l'histoire naturelle de la maladie ainsi que les facteurs liés à l'hôte et d'acquisition d'un corrélat de protection au cours de la MVE et d'autres infections sévères par agents viraux hautement pathogènes [79]. Ainsi, il est établi en 2019 que la présentation inaugurale d'un patient référé avec délai avec la conjonction corolaire d'une charge virale sanguine très élevée et de la contribution de marqueurs biologiques de destruction tissulaire (CPK et transaminases ASAT) et d'une défaillance rénale aiguë organique (directe ou prérénale) non anticipée est considérée comme une situation d'évolution très rapidement défavorable. Paradoxalement et malgré la mise en place anticipée ou précoce du SOC, l'évolution défavorable de certains patients a pu être objectivée autant sur le terrain que dans le suivi et la prise en charge de patients internationaux rapatriés et pris en charge en condition de soins intensifs du nord. Par exemple des personnes-contacts à risque très élevé gardées en observation rapprochée en CTE avec une première évaluation virologique de l'infection (par la charge virale sanguine) négative ont été confirmées par une seconde évaluation virologique douze heures plus tard rendue positive, mais d'emblée avec une charge virale très élevée avec présence de marqueurs systémiques défavorables et une issue fatale rapide prenant de courts un bénéfice du soin de support. Par ailleurs, ces observations posent le cadre et la pertinence du recours à des chimioprophylaxies post-exposition des personnes à haut risque viral chez lesquelles la durée incompressible de la réponse vaccinale individuelle sera prise en défaut

par la durée de l'incubation et l'échéance de l'expression de la maladie. En contexte de rapatriement sanitaire, des patients ont connu une phase aiguë excrétrice intense avec défaillances multiviscérales successives et constitution très tardive d'une réponse immunitaire adaptative nécessaire à la résolution de la maladie. Une issue favorable leur sera finalement accessible par une prise en charge de niveau élevé de réanimation dans les pays du nord. Ce cadre ouvre le prisme de l'évaluation de la place des traitements spécifiques de la MVE en contexte d'un niveau de SOC représentée par le standard de soin du meilleur niveau possible (et qualifié d'optimisé). Son objectif général est d'identifier la meilleure stratégie thérapeutique spécifique (par médicament antiviral, immunothérapie, en monothérapie ou en combinaison) permettant d'offrir le bénéfice direct à un patient ayant un profil péjoratif de voir son évolution infléchie vers un profil résolutif. Son objectif principal est de limiter l'expansion virale au-dessous d'un seuil (repérable à partir de la mesure de la charge virale dans le sang) en vue d'empêcher, limiter ou abroger la constitution de l'orage immunitaire incomplet, de caractère paradoxal et inabouti responsable de l'atteinte cellulaire et de la destruction tissulaire (exclusion structurale et fonctionnelle des muqueuses, fuite plasmatisque, défaillance d'organes et immunoparalyse). Le principe est de considérer des interventions idéalement précoces dans l'histoire de la maladie, à des posologies optimales et ciblant plusieurs sites du cycle viral. En 2019, l'enjeu à relever rend compte du fait que nous ne disposons toujours pas de médicaments homologués dans l'indication de la MVE, qu'il s'agisse de médicaments repositionnés à partir d'autres indications ou d'agents thérapeutiques n'ayant jamais été administrés chez l'humain. Leur évaluation dans l'urgence a rendu compte que pour la plupart de ces agents prometteurs, nous ne disposons pas de données de sécurité et d'estimation de la dose optimale issues d'essais de phase 1 conduits chez le volontaire sain, ni de données expérimentales préalables consolidées chez le modèle primate non humain. À défaut, leur évaluation comptait sur un prérequis issu de données *in vitro* ou de modèles préliminaires murins. Cette évaluation par des essais cliniques a été inaugurée au cours de la deuxième phase de l'épidémie de l'Afrique de l'ouest à compter de septembre 2014 dans un contexte international propre à la réponse tardive à l'épidémie, à savoir mouvant et marqué par une concurrence notoire [80]. Un enjeu emblématique de controverse scientifique, mais aussi éthique, a concerné l'élaboration d'essais cliniques qui soient appropriés pour l'évaluation d'un traitement prometteur bien qu'expérimental, dans un contexte de crise humanitaire sans précédent [81]. Le débat portait sur une évaluation qui serait réalisée par essai contrôlé randomisé sous-tendant un tirage au sort entre groupe traité et groupe comparateur témoin, ce dernier ne recevant que le SOC du meilleur niveau possible qualifié d'optimisé [76].

Au moment du pic épidémique, la mise en place d'un essai randomisé avec tirage au sort, considéré comme le plus adapté

afin de produire le niveau de preuve le plus élevé, ne s'est pas imposée en première intention pour qualifier l'efficacité d'un médicament expérimental prometteur. Cette posture, pragmatique, était liée au contexte du terrain avec :

- l'absence d'expériences préalables de conduite d'un essai au cours de la MVE ;
- la violence de l'expression épidémiologique, avec un nombre élevé de personnes atteintes qui étaient terrifiées, mais, surtout, qui se présentaient simultanément et par vagues, issues du même village et des mêmes familles ;
- les rumeurs et l'hostilité à l'endroit des humanitaires internationaux qui dirigeaient les CTE, et ;
- le risque de refus des patients à la propension au soin lié à la perspective d'un tirage au sort dans leur parcours de prise en charge.

Il était également lié à une réalité scientifique qui posait la légitimité de la production de données concernant en premier une phase d'évaluation de la dose optimale tolérée et compatible avec un bénéfice escompté chez le patient, dans la mesure où pour la plupart des candidats n'avaient pas fait l'objet de travaux expérimentaux chez le primate non humain ou encore d'étude de phase 1 chez le volontaire sain. Cet objectif était accessible moyennant la production d'un essai de preuve de concept avec groupe comparatif historique ou concurrent comme préalable à une comparaison avec un groupe sans intervention thérapeutique spécifique issu d'un tirage au sort. L'exemple en a été fourni avec l'évaluation de l'antiviral direct favipiravir, repositionné depuis son homologation au Japon à des doses établies dans l'indication de la grippe sévère ou pandémique [82]. La modélisation initiale du choix de la dose à administrer pour Ebola a été construite avec la contrainte de l'indisponibilité de données chez le modèle primate non humain dans cette indication. Cette modélisation était en faveur du recours à des doses augmentées à plus de une fois et demi la dose recommandée au cours de la grippe pandémique, et donc d'un niveau de tolérance non connu chez l'humain. L'essai pionnier de preuve de concept (dénommé Jiki) a établi que cette dose restait inadaptée pour un positionnement comme antiviral dans l'indication de la MVE et cette information a été confirmée à la suite de l'essai expérimental ultérieurement conduit dans le modèle singe permissif [83]. En l'état des connaissances, l'évaluation clinique dans un essai avec conception imposant un tirage au sort avec participants ne recevant pas le produit n'était pas inconditionnelle [81,82]. Fort d'une expérience dans l'acceptation d'une recherche résolument inscrite dans le soin, les investigateurs de cet essai ont conduit en mars 2015 le déploiement de l'ensemble des procédures (suivi longitudinal, constitution biothèque séquentielle) du bras guinéen de l'essai PREVAIL II, encore décliné sous le terme MCM (Ebola medical countermeasures study) au sein du CTE de Forecariah dirigé par la Croix-rouge française [84]. Cet essai fut le dernier des trois grands essais cliniques déployés au cours de l'épidémie d'Afrique de

l'ouest. Il a évalué le Zmapp (une immunothérapie composée de trois anticorps monoclonaux), un produit de santé prometteur dans la prise en charge spécifique de la MVE épidémique ([Annexe en complément électronique](#)). Il s'agissait d'un essai multisites, comparatif, contrôlé, et randomisé. Sa conception comprenait une composante adaptative illustrée par une approche de type bayésien offrant une part de flexibilité dans la conduite de l'essai. Cette approche représentait un compromis qui, tout en comprenant une randomisation, permettait l'interruption précoce et exceptionnelle de l'essai si le traitement expérimental se révélait rapidement associé à un niveau d'efficacité dépassant largement celui qui avait été anticipé. Cette approche paraissait bien adaptée au contexte de la MVE épidémique ([Annexe en complément électronique](#)). Il s'agit, en effet, d'une maladie avec létalité très élevée.

En 2019, l'agenda de la X^e épidémie de MVE en RDC comporte le déploiement de l'évaluation de plusieurs stratégies curatives candidates spécifiques dans un contexte d'instabilité et de violence. L'évaluation des contre-mesures médicales a pu compter sur des informations préliminaires inédites issues de l'accès préalable d'usage compassionnel (MEURI pour Monitored Emergency Use of Unregistered and Experimental Interventions) propre à la situation d'un terrain épidémique en situation (au moins provisoire) d'incapacité ou indisponibilité de l'accès à un essai clinique. Le design de l'essai clinique a prévu certes la constitution de plusieurs groupes d'intervention et d'un groupe comparateur issu d'un tirage au sort. Mais la conception consentie pour ce dernier correspond à un groupe recevant le niveau de SOC optimisé disponible et l'administration de l'agent ayant offert au moins à titre provisoire le meilleur niveau d'efficacité préliminaire ([Annexe en complément électronique](#)).

La production de la conception de l'essai le plus adapté à la situation d'une maladie virale épidémique et émergente comme la MVE n'est en 2019 ni aboutie ni définitive. Elle invite à une démarche idéalement collaborative, clairement pragmatique et résolument innovante, garantissant l'inscription dans le soin et centrée sur le patient, capable de se projeter à travers les sites, les régions et pays exposés au risque, une durée indéterminée construite sur plusieurs périodes successives au cours des années à venir, et l'évolution du niveau de capacité de prise en charge symptomatique et de connaissance multidisciplinaire sur le traitement des maladies infectieuses hautement menaçantes. À cet effet, certains prérequis sont attendus, comme l'estimation de différents niveaux de doses de médicament évaluables en comparaison rigoureuse, la capacité de changement de priorisation dans le choix des candidats les plus robustes (c'est-à-dire, prometteurs) tributaires de la production de connaissance ou encore l'adoption de critères de jugement faits de marqueurs de substitution (corrélats d'efficacité) composites avec variables constitutives biologiques. Ces critères sont portés à la sagacité des institutions et partenaires en vue d'une approche d'évaluation interventionnelle adaptative. À ce sujet, la

conception multiétats et multibras apparaît offrir les perspectives pour concilier rigueur, réalisme et émulation en conciliation avec la réalité des systèmes de santé des pays vulnérables.

Le déploiement de la recherche clinique de la MVE épidémique répond à une nécessité scientifique et une obligation morale. Sa mise en place a décliné l'adossement à une exigence éthique [85,86]. Deux exemples en sont l'illustration, celui de :

- l'administration de la note d'information et de la réception du consentement éclairé et ;
- celui de la faisabilité (en contexte hostile et d'urgence sanitaire) de la réalisation du tirage au sort entre groupe intervention et groupe comparateur sans intervention au cours d'un essai comparatif randomisé et sans dérogation exceptionnelle de recours au médicament évalué hors essai.

L'un et l'autre de ces exemples restent porteurs de leçons à adresser et des enjeux à considérer à ce jour dans le cadre de la recherche clinique appliquée aux maladies infectieuses émergentes hautement menaçantes. Quoi qu'il en soit, malgré la défiance de la population, depuis le début de l'épidémie du Nord-Kivu, l'immense majorité des patients confirmés porteurs de la MVE et leurs familles ont accepté de recevoir les traitements expérimentaux. En octobre 2019, la perspective d'un traitement spécifique de la maladie à virus Ebola se dessine dans la mesure où deux médicaments à base d'anticorps monoclonaux (REGN-EB3 et mAb114) ont été associés à une augmentation significative du taux de survie de patients participants à l'essai clinique actuellement mené en RDC. Cet essai, appelé PALM (une abréviation pour la phrase en Swahili signifiant « ensemble nous sauvons les vies ») a évalué le REGN-EB3 (Regeneron), une combinaison de trois anticorps monoclonaux humanisés, l'anticorps monoclonal unique mAb114 (Ridgeback Biotherapeutics), l'antiviral analogue nucléotidique remdesivir (Gilead Sciences) et le ZMapp (Mapp biopharmaceutical), un cocktail d'anticorps monoclonaux dirigés contre la glycoprotéine virale. ZMapp, le seul candidat préalablement étudié chez le patient atteint de MVE avait été utilisé comme bras comparateur dans la mesure où il avait montré une tendance favorable à une efficacité préliminaire au cours de l'essai contrôlé randomisé PREVAILIII achevé en 2015 à la fin de l'épidémie d'Afrique de l'ouest. Parmi les 500 personnes dont les données ont été analysées en octobre 2019 sur un total de 681 participants, la mortalité a chuté à 29% avec le REGN-EB3 et à 34% avec le mAb114, alors que chez les patients ne recevant aucun traitement, le taux de mortalité était compris entre 60 et 67% et que les taux de mortalité des patients recevant ZMapp et Remdesivir ont été respectivement de 49 à 53%.

Conclusion

L'émergence de nouvelles pathologies infectieuses est au moins aussi ancienne que l'humanité, renforçant et enrichissant son patrimoine immunitaire et épigénétique, en cas de survie. Les épidémies récentes, fortement médiatisées, survenant dans les

pays à ressources limitées dans lesquels les structures de santé en difficulté et peu équipées jouent le rôle d'amplificateur et dans lesquels l'insécurité interdit l'accès à une population dont les préoccupations sont toutes autres que celles liées à un nouveau fléau, présentent un redoutable défi, dont le moindre n'est pas celui parfois reçue par les communautés exposées au risque infectieux comme l'irruption brutale d'une médecine futuriste exercée par des « protagonistes étrangers affublés » au sein d'un espace culturel et sociologique pétri de défiances et frappé par la pauvreté extrême et l'incurie.

La solidarité internationale, dont bénéficient ces pays pour la restauration de leurs systèmes de santé, doit, d'une part, aider à la mise en place ou au renforcement d'une veille de qualité et adaptée et, d'autre part, renforcer la recherche et développement pour la mise au point d'outils de diagnostic, de traitements et de vaccins efficaces, sûrs, et simples d'utilisation, notamment dans les zones les plus reculées afin de préserver leur propre sécurité sanitaire et celle du reste du monde.

Enfin, l'émergence des maladies infectieuses à propension menaçante et épidémique en situation d'urgence sanitaire nous adresse une leçon sur la doctrine transposable à la gestion des situations épidémiques au Nord, comme celle des recrudescences annuelles de grippe épidémique saisonnière en Europe et dans notre pays; à savoir que le vaccin (disponible, expérimental ou homologué) 'ne fait pas' la vaccination; mais que les mesures de contrôle de l'expression d'une maladie épidémique sont composées par le déploiement flexible et évolutif d'un ensemble d'outils de cible et de niveau d'activité et de service rendu complémentaire pour la personne et la communauté. Les invariants de ces interventions agrègent : le vaccin (avec son profil spécifique et son niveau d'efficacité attendu ou consenti) ; l'adoption de mesures-barrière pour prévenir la transmission (protection individuelle et également protection de l'entourage) et la référence précoce des patients symptomatiques pour établir le meilleur niveau de soin supplétif (éventuellement hospitalier et intensif) et administrer un traitement antiviral spécifique afin de diminuer (au-delà du portage du pathogène) le risque d'évolution vers une forme sévère et donc de contrôler la létalité de la maladie. L'exposition du fondé de cette doctrine devrait en terme de communication, et en premier lieu en direction du groupe emblématique vulnérable et exemplariste représenté par les professionnels de santé, contribuer à anticiper

les résistances, faire œuvre de conviction à l'endroit des sceptiques et des hésitants, et affermir la faisabilité et l'obligation éthique du déploiement des moyens attendus pour *in fine* concilier bénéfice individuel et responsabilité sociétale.

Remerciements : Plusieurs travaux cités dans ce document sont l'expression d'un consortium construit sous l'égide du réseau collaboratif multidisciplinaire REACTing (*Research & Action targeting emerging infectious diseases*) coordonné par l'institut I3M de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), de l'université de Bordeaux, Inserm 1219, et du CHU de Bordeaux, ESR zonal Sud-Ouest risque épidémique et biologique. Ces travaux et les retours d'expérience qui ont contribué à cette mise au point ont été réalisés en partie dans le périmètre des projets Européens REACTION et ZIKAlliance qui ont reçu une subvention octroyée par le programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 déployé sous l'égide de l'Union européenne (numéros d'agrément 666092 et 734548); du projet African Coalition for Epidemic Research, Response and Training (ALERTT) qui a reçu une subvention octroyée par le « programme European & developing countries clinical trials partnership » (EDCTP) déployé sous l'égide de l'Union européenne (numéro d'agrément RIA2016E-1612) et du réseau international de surveillance GeoSentinel. Ce consortium est construit par l'émulation d'un partenariat entre équipes académiques et institutionnelles européennes, nord-américaines et africaines, les organisations non gouvernementales humanitaires Croix-rouge française (CRF), Médecins sans frontières (MSF) et Alliance for intercontinental medical action (ALIMA), le personnel de centres de traitement Ebola déployés de 2014 à 2016 en Guinée et dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri, République démocratique du Congo depuis 2018, et du centre de traitement et recherche opérationnelle fièvre de Lassa du centre hospitalier d'Owo, Nigéria depuis 2018, les patients, leurs familles et leur entourage. Les auteurs remercient l'ensemble des personnes et des partenaires impliqués.

Déclaration de liens d'intérêts : D. M. : réunion de la Task Force Ebola organisée en 2018 par Giléad et essais thérapeutiques déployés dans le cadre de Reacting/Inserm sans recevoir aucune rémunération.
B-A. G. : missions humanitaires lors des épidémies de fièvres virales hémorragiques, en qualité de médecin volontaire avec la Croix-Rouge française, ALIMA et MSF.
R.M. : conseiller du ministère des Affaires Étrangères Français auprès du coordinateur national de la lutte contre Ebola en Guinée d'octobre 2014 à juin 2015.



Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.036>.

Références

- [1] Horvat B, Guillaume V, Wild TF. Les virus Nipah et Hendra : des agents pathogènes zoonotiques émergents. *Virologie* 2007;11 (5):351-60.
- [2] Sands P, Mundaca-Shah C, Dzau VJ. The neglected dimension of global security – A framework for countering infectious-disease crises. *N Engl J Med* 2016;374:1281-7.
- [3] Papa A, Weber F, Hewson R, Weidmann M, Koksai I, Korukluoglu G, et al. Meeting report: First International Conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res* 2015;120:57-65.

- [4] Ogbu O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ. Lassa fever in West African sub-region: an overview. *J Vect Borne Dis* 2007;44:1-11.
- [5] Paweska JT, Sewall NH, Ksiazek TG, Blumberg LH, Hale MJ, Lipkin WI, et al. Nosocomial outbreak of novel arenavirus infection, Southern Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1598-602.
- [6] Nyakarahuka L, Skejerve E, Nabadda D, Sitali DC, Mumba C, Mwiine FN, et al. Knowledge and attitude towards Ebola and Marburg virus diseases in Uganda using quantitative and participatory epidemiology techniques. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(9):e0005907.
- [7] Heymann DL, Chen L, Takemi K, Fidler DP, Tappero JW, Thomas MJ, et al. Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic. *Lancet* 2015;385:1884-901.
- [8] Fall G, Di Paola N, Faye M, Dia M, Freire CCM, Loucoubar C, et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(11):e0006078.
- [9] World Health Organization. Dengue vaccines: WHO position – September 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018;36:457-76.
- [10] Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:e389.
- [11] Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Chikungunya arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management 2018;70:484-95.
- [12] Nicolle C. Naissance, vie et mort des maladies infectieuses. Paris: Éd. Félix Alcan; 1930p. 129-30.
- [13] Organisation mondiale de la santé. Une année d'épidémie d'Ébola : un virus mortel, tenace et impitoyable; 2015 [Disponible sur : <http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/introduction/fr/>].
- [14] Migliani R, Keita S, Diallo B, Rodier G, Perea W, Dahl B. Maladie à virus Ebola en Guinée : évolution de l'épidémie de son émergence en décembre 2013 à novembre 2015. *Med Armees* 2016;44:149-60.
- [15] Migliani R, Keita S, Diallo B, Mesfin S, Perea W, Dahl B, et al. Aspects épidémiologiques de la maladie à virus Ébola en Guinée (décembre 2013-avril 2016). *Bull Soc Pathol Exot* 2016;109:218-35.
- [16] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea – Preliminary report. *N Engl J Med* 2014;371:1418-25.
- [17] Organisation mondiale de la santé. Guide technique pour la surveillance intégrée de la maladie et la réponse dans la région africaine. 2^e éd. 2011 [Version française février 2011].
- [18] Organisation mondiale de la santé. Surveillance intégrée des maladies et riposte dans la région africaine. Manuel de formation à la surveillance à base communautaire; 2015.
- [19] Organisation mondiale de la santé. Règlement sanitaire international (2005). 3^e éd. Genève; 2016.
- [20] Mamady K, Mafoule S. Cholera in Guinea: the implication for safe water sources and sanitations. *Open J Prev Med* 2014;4:535-44. <http://dx.doi.org/10.4236/ojpm.2014.47064s>.
- [21] Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011;377:849-62.
- [22] Phalkey RK, Yamamoto S, Awate P, Marx M. Challenges with the implementation of an Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) system: systematic review of the lessons learned. *Health Policy Plan* 2015;30:131-43.
- [23] World Health Organisation. International Health Regulations (2005) monitoring framework. [Disponible sur : <http://apps.who.int/gho/data/node.main.IHR?lang=en>]
- [24] Site de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de Guinée. [Disponible sur : <https://anss-guinee.org/>]
- [25] Sebba D, Lastovich AG, Kuroda M, Fallows E, Johnson J, Ahouidi A, et al. A point-of-care diagnostic for differentiating Ebola from endemic febrile diseases. *Sci Transl Med* 2018;10(471). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0944> [pii: eaat0944].
- [26] Meda N, Dabis F, Desenclos JC, Crespin X, Delfraissy JF. Network for strong, national, public health institutes in west Africa. *Lancet* 2016;387(10034):2196-7.
- [27] Bénie Bi Vroh J, Seck I. La mise en œuvre du concept One Health est-elle une réalité en Afrique ? *Sante Publique* 2016;28:283-5.
- [28] Barry M, Segot-Chicq S, Sako FB, Keita S. Mise en œuvre du concept One Health dans un centre de traitement des épidémies (CT-EPI): expérience de la Guinée. *XXVes Actualités du Pharo. One Health-Vers une seule santé* 2019. Communication affichée CA-OneHealth 6.
- [29] Migliani R, Meynard JB, Cavallo JD. Actualités de la veille et de l'alerte dans le cadre du bioterrorisme. *Urgence Prat* 2011;106:39-44.
- [30] Desenclos JC. Surveillance et veille : concepts, définition et organisation. In: Dabis F, Desenclos JC, editors. *Épidémiologie de terrain. Méthodes et applications*. 1^{re} éd., France: John Libbey Eurotext; 2012.
- [31] Ogdén NH, AbdelMalik P, Pulliam JRC. Emerging infectious diseases: prediction and detection. *Can Commun Dis Rep* 2017;43(10):206-11.
- [32] Boutin JP, Ribière O, Van Cuyck H, Malosse D. Pour une veille sanitaire de défense. *Med Armees* 2004;32:366-72.
- [33] Tanti M. Technologies d'exploitation du big data dans les organisations et transformations organisationnelles : une étude de cas au sein du Service de santé des armées françaises. *Doc Bibliothèques* 2017;63(4):46-58.
- [34] Alajouanine G, Grebot E. Les nouvelles technologies de l'information au service de la santé en Afrique. Paris: Presses Universitaires de France; 2003.
- [35] Sylvester J, Kazoori H, Park M, Gitta S, Haile BH, McNabb SJ. African one health e-surveillance initiative. *Online J Public Health Inform* 2016;8(1):e41.
- [36] Dia N, Sarr FD, Thiam D, Faye Sarr T, Espié E, OmarBa I, et al. Like illnesses in Senegal: not only focus on influenza viruses. *PLoS ONE* 2014;9(3):e93227.
- [37] La surveillance de base communautaire au Sénégal. Guide de formation; 2018;p. 70-115 [Disponible sur : <https://www.measureevaluation.org/resources/publications/ms-18-133>].
- [38] World Vision Mali. Les leçons apprises du projet EWEA/FIS au Mali (cercles de Kolokani et de Diema) 2015-2018. [Disponible sur : <https://www.apcam.org/index.php/documents/rapports-divers/165-les-lecons-apprises-du-projet-ewea-fis-au-mali-cercles-de-kolokani-et-de-diema/file>]
- [39] Armstrong-Mensah EA, Ndiaye SM. Global Health Security Agenda implementation: a case for community engagement. *Health Secur* 2018;16(4):217-23.
- [40] Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007;44:1560-8.
- [41] Pistone T, Ezzedine K, Schuffenecker I, Receveur MC, Malvy D. An imported case of Chikungunya fever from Madagascar: use of the sentinel traveller for detecting emerging arboviral infections in tropical and European countries. *Travel Med Infect Dis* 2009;7:52-4.
- [42] Pistone T, Ezzedine K, Boisvert M, Receveur MC, Schuffenecker I, Zeller H, et al. Cluster of chikungunya virus infection in travelers returning from Senegal, 2006. *J Travel Med* 2009;16:286-8.
- [43] Boggild AK, Esposito DH, Kozarsky PE, Ansdell V, Beeching NJ, Campion D, et al. Differential diagnosis of illness in travelers arriving from Sierra Leone, Liberia, or Guinea: a cross-sectional study from the GeoSentinel Surveillance Network. *Ann Intern Med* 2015;162:757-64.
- [44] Leder K, Grobusch MP, Gautret P, Chen LH, Kuhn S, Lim PL, et al. Zika beyond the Americas: travelers as sentinels of Zika virus transmission. *A GeoSentinel analysis, 2012 to 2016*. *PLoS One* 2017;12:e0185689.
- [45] Thorson A, Formenty P, Lofthouse C, Broutet N. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered Ebola survivors: evidence and recommendations. *BMJ Open* 2016;6(1):e008859.
- [46] Deen GF, Broutet N, Xu W, Knust B, Sesay FR, McDonald SLR, et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors – final report. *N Engl J Med* 2017;377:1428-37.

- [47] Den Boon S, Marston BJ, Nyenswah TG, Jambai A, Barry M, Keita S, et al. Ebola Virus infection associated with transmission from survivors. *Emerg Infect Dis* 2019;25(2):240-6.
- [48] Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission – Continental United States, 2016. *MMWR* 2016;65:215-6.
- [49] Russell K, Hills SL, Oster AM, Porse CC, Danyluk G, Cone M, et al. Male-to-female sexual transmission of Zika virus – United States, January-April 2016. *Clin Infect Dis* 2017;64:211-3.
- [50] Desclaux A, de Lamballerie X, Leparc-Goffart I, Vilain-Parcé A, Coatleven F, Fleury H, et al. Probable sexually transmitted Zika virus infection in a pregnant woman. *N Engl J Med* 2018;378:1458-60.
- [51] Sakkas H, Bozidis P, Giannakopoulos X, Sofikitis N, Papadopoulou C. An update on sexual transmission of Zika virus. *Pathogens* 2018;7:66.
- [52] Bujan L. ZIKA virus, voies génitales et transmission sexuelle. *Bull Acad Natle Med* 2018;202:255-74.
- [53] Moghadas SM, Shoukat A, Espindola AL, Pereira RS, Abdirizak F, Laskowski M, et al. Asymptomatic transmission and the dynamics of Zika infection. *Sci Rep* 2017;7:5829.
- [54] Fischer WA, Wohl DA. Confronting Ebola as a sexually transmitted infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:1272-6.
- [55] Diallo B, Sissoko D, Loman NJ, Bah HA, Bah H, Worrell MC, et al. Resurgence of Ebola virus disease in Guinea linked to a survivor with virus persistence in seminal fluid for more than 500 days. *Clin Infect Dis* 2016;6:1353-6.
- [56] Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ* 2016;94:675-86.
- [57] Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, et al. The Zika virus epidemic in Brazil: from discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:96.
- [58] Faria NR, Azevedo Rdo S, Kraemer MU, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016;352:345-9.
- [59] Roos RP. Zika virus – A public health emergency of international concern. *JAMA Neurol* 2016;73:1395-6.
- [60] Barreto de Araújo TV, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Souza WV, Montarroyos UR, Lopes de Melo AP, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:328-36.
- [61] Subtil F, Delaunay C, Keita AK, Sow M, Touré AI, Leroy S, et al. Dynamics of Ebola RNA persistence in semen: report from the Postebogui cohort in Guinea. *Clin Infect Dis* 2017;64:1788-90.
- [62] Sissoko D, Duraffour S, Kerber R, Kolie JS, Beavogui AH, Camara AM, et al. Persistence and clearance of Ebola virus RNA from seminal fluid of Ebola virus disease survivors: a longitudinal analysis and modelling study. *Lancet Glob Health* 2017;5:e80-8.
- [63] Polen KD, Gilboa SM, Hills S, Oduyebo T, Kohl KS, Brooks JT, et al. Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure – United States, August 2018. *MMWR* 2018;67:868-71.
- [64] Vouga M, Musso D, Goorhuis A, Freedman DO, Baud D. Updated Zika virus recommendations are needed. *Lancet* 2018;392:818-9.
- [65] Spiteri G, Sudre B, Septfons A, Beauté J, on behalf of the European Zika surveillance Network. Surveillance of Zika virus infection in the EU/EEA, June 2015 to January 2017. *Euro Surveill* 2017;22(41) [pii = 17-00254].
- [66] Pettitt J, Higgs ES, Adams RD, Jahrling PB, Hensley LE. Use of existing diagnostic reverse-transcription polymerase chain reaction assays for detection of Ebola virus RNA in Semen. *J Infect Dis* 2016;213:1237-9.
- [67] Singh RK, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Khandia R, Munjal A, et al. Advances in diagnosis, surveillance, and monitoring of Zika Virus: an update. *Front Microbiol* 2017;8:2677. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.02677>.
- [68] Huits R, De Smet B, Ariën KK, Van Esbroeck M, Bottieau E, Cnops L. Zika virus in semen: a prospective cohort study of symptomatic travellers returning to Belgium. *Bull World Health Organ* 2017;95(12):802-9.
- [69] Malvy D, Mc Elroy A, De Clerck H, Gunther S, van Griensven J. Ebola virus disease. *Lancet* 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33132-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33132-5) [Article sous presse. Publié en ligne 15 février 2019].
- [70] Legrand M, Kellum JA. Serum creatinine in the critically ill patient with sepsis. *JAMA* 2018;320:2369-70.
- [71] Epstein D, Petersiel N, Klein E, Marcusohn E, Aviran E, Harel R, et al. Pocket-size point-of-care ultrasound in rural Uganda – A unique opportunity "to see", where no imaging facilities are available. *Travel Med Infect Dis* 2018;23:87-93.
- [72] Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit !). *Lancet* 2017;389:505-18.
- [73] Keusch G, McAdam K, Cuff PA, Mancher M, Busta ER. Integrating clinical research into epidemic response: the Ebola experience. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
- [74] Huttner A, Agnandji ST, Combesure C, Fernandes JF, Bache Bache E, Kabwende L, et al. Determinants of antibody persistence across doses and continents after single-dose rVSV-ZEBOV vaccination for Ebola virus disease: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:738-48 [Supplementary appendix published online April 4].
- [75] Metzger WG, Vivas-Martínez S. Questionable efficacy of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. *Lancet* 2018;391(10125):1021.
- [76] Duraffour S, Malvy D, Sissoko D. How to treat Ebola virus infections? A lesson from the field. *Curr Opin Virol* 2017;24:9-15.
- [77] Duvignaud A, Jaspard M, Etafo I, Douchi M, Serra B, Abejegah C, et al. Observational cohort study of Lassa fever clinical course and prognostic factors in an epidemic context in Nigeria, 2018-ongoing-LASCOPE. 50 years of Lassa fever: rising to the challenge-Lassa fever international conference; 2019 [Abuja, Nigeria. Communication affichée. Disponible sur : lic.ncdc.gov.ng].
- [78] Kerber R, Krumkamp R, Korva M, Rieger T, Wurr S, Duraffour S, et al. Kinetics of soluble mediators of the host response in Ebola virus disease. *J Infect Dis* 2018;218(5):S496-503.
- [79] Leligdowicz A, Conroy AL, Hawkes M, Zhong K, Lebovic G, Matthay MA, et al. Validation of two multiplex platforms to quantify markers of inflammation and endothelial injury in severe infection. *PLOS One* 2017;12:e0175130.
- [80] Malvy D. Évaluation des antiviraux dans la maladie à virus Ébola, Guinée, 2014-2015 : enjeux et perspectives. *Bull Acad Natl Med* 2014;198:1515-27.
- [81] Carazo Perez S, Folkesson E, Anglaret X, Beavogui AH, Berbain E, Camara AM, et al. Challenges in preparing and implementing a clinical trial at field level in an Ebola emergency: a case study in Guinea, West Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005545.
- [82] Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med* 2016;13(3):e1001967.
- [83] Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, Laouénan C, Madelain V, Taburet AM, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005389.
- [84] Davey Jr RT, Dodd L, Proschan MA, Neaton J, Neuhaus Nordwall J, Koopmeiners JS, et al. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med* 2016;375:1448-56.
- [85] Folyan MO, Brown B, Haire B, Yakubu A, Peterson K, Tegli J. Stakeholders' engagement with Ebola therapy research in resource limited settings. *BMC Infect Dis* 2015;15:242.
- [86] Kombe F, Folyan MO, Ambe JA, Igonoh A, Abayomi A, GET members. Taking the bull by the horns: ethical considerations in the design and implementation of an Ebola virus therapy trial. *Soc Sci Med* 2016;148:163-70.