

EBOLA

raisonnablement envisageable

Des manipulations très risquées sont effectuées dans la laboratoire de confinement physique de type 4 (laboratoire P4) ultra-sécurisé de Lyon. Ainsi, une dizaine d'antiviraux sont testés en tant que médicaments potentiels contre Ebola. On est encore loin de la ligne d'arrivée car la mise sur le marché d'un vaccin efficace pourrait prendre encore quelques mois, voire quelques années. Par ailleurs, c'est dans ce même laboratoire P4 que vient d'être validé un nouveau test de diagnostic d'Ebola où en moins de 15 minutes, une personne peut savoir si elle est oui ou non contaminée par le virus.

La recherche : réponse immune précoce et contrôle de l'infection

Le génome (patrimoine génétique) du virus Ebola étant très stable au fil du temps et des chaînes de transmission, un moyen de vaccination est donc envisageable.

Aussi, de nombreux modèles animaux (primates non humains, cobaye, souris) sont sensibles à l'infection par le virus Ebola et reproduisent une pathologie similaire à celle qui est observée chez l'homme. Cependant, la nécessité de manipuler ces modèles en laboratoire à sécurité maximale (laboratoire de confinement physique type 4 ou P4) a été un frein majeur aux études expérimentales et a limité la compréhension de la physiopathogénie (mécanismes de déclenchement d'une pathologie) de l'infection car l'utilisation expérimentale du virus tué ou atténué n'induit pas de réponse immunitaire. Il faudrait travailler avec du virus vivant.

Les macrophages (catégorie de globules blancs fonctionnant comme un cheval de Troie) sont les premières et principales cibles virales, permettant ainsi la dissémination du virus dans la rate, les ganglions lymphatiques, le foie et les poumons où il se réplique (multiplie) activement. La survenue des premiers symptômes est étroitement corrélée avec l'apparition de la virémie (présence de virus dans le sang). Ensuite, l'infection se généralise à d'autres cellules (fibroblastes, hépatocytes, cellules endothéliales) et induit des changements physiopathologiques sévères (atteinte hépatique, troubles de la coagulation, hypotension, choc hypovolémique et hémorragies multiples) aboutissant à la mort des patients. En fait, la vitesse des «dégâts» causés par le virus Ebola va plus vite que celle des cellules immunitaires.

Parallèlement aux effets cytopathogènes (lésions cellulaires causées directement par le virus) directement liés à la réplication virale, l'infection par le virus Ebola, lorsqu'elle est fatale, s'accompagne de profondes altérations du système immunitaire. Ainsi, il a été montré récemment que, dans le cas d'infections mortelles, seul un tiers des patients parvient à produire de faibles taux d'IgM (anticorps) spécifiques du virus Ebola et aucune réponse IgG spécifique n'est détectée jusqu'à la mort, suggérant que la réponse humorale est altérée chez ces patients.

L'amplitude et la durée des épidémies récentes dues au virus Ebola suggèrent un mode de transmission répété, peut-être une conséquence de la transformation des écosystèmes qui favorise le contact entre l'homme et le réservoir naturel encore inconnu.

Avec un tel tableau clinique et épidémiologique, la vaccination semble la stratégie de lutte la plus appropriée.

Déjà en 2000, deux équipes américaines (N.J. Sullivan et Nabel G) ont abordé avec succès la piste vaccin contre le virus Ebola. Ces chercheurs ont réussi à protéger des macaques cynomolgus contre le virus Ebola en leur injectant de l'ADN (génome) viral. Puis, dans une première injection de rappel, un vecteur adénoviral (virus du rhume utilisé pour véhiculer certains gènes du virus Ebola) codant pour des protéines virales. Ce procédé d'immunisation génétique, qui agit à la fois sur les réponses immunitaires cellulaires et humo-

rale, a déjà été testé avec plusieurs autres agents pathogènes. On pense que les cellules transfectées (cellules ayant incorporé un gène provenant d'un autre organisme) par l'ADN présentent au système immunitaire des protéines virales néosynthétisées (nouvellement fabriquées) comme s'il s'agissait d'une réelle infection et que cela s'effectue dans un contexte d'immunostimulation provoqué par la seule présence de l'ADN lui-même. L'injection de rappel avec un adénovirus recombinant (un virus du rhume dans lequel on a inséré des gènes du virus Ebola) incapable de se multiplier mais permettant la synthèse de la glycoprotéine d'Ebola a pour but de stimuler encore plus la production d'anticorps. En effet, la protection des rongeurs, comme le cobaye, contre le virus Ebola est proportionnelle à la quantité d'anticorps produits par les animaux. Les auteurs ont d'abord prouvé l'efficacité de leur stratégie vaccinale chez le cobaye avant

Il est sûr et attendu que des cas se déclareront dans un avenir proche dans notre pays. Aussi, il va falloir s'attendre à un effet de panique et de psychose chez la population. Les conséquences de cet effet peuvent échapper à une maîtrise des comportements de la population car non habituée à une culture des grandes épidémies dont l'Algérie a été jusque-là préservée.

de vacciner les primates (singes). En effet, les essais chez le macaque ont une meilleure valeur prédictive car ces singes peuvent être infectés directement avec les souches d'Ebola qui contaminent l'homme et la maladie se développe de manière assez comparable.

Les résultats sont spectaculaires. L'immunisation génétique, avec de l'ADN d'Ebola codant pour les protéines structurales de plusieurs isolats viraux issus de régions géographiques différentes, engendre une forte réponse immunitaire chez les primates traités qui survivent à l'injection d'une dose létale de la souche Ebola Zaïre issue du sous-type viral qui entraîne le plus fort taux de mortalité pour l'homme. Cela est très encourageant même si les auteurs n'ont pas étudié en détail les mécanismes de la protection et si la dose test utilisée lors de l'infection post-vaccinale est faible. On ne sait pas en effet si les animaux auraient survécu à une dose infectante plus forte, proche de celle des conditions présumées de l'infection humaine. Aujourd'hui, on sait que les fièvres hémorragiques virales ont une dose infectieuse de 1 à 10 organismes aérosolisés (particules virales mises en suspension et propulsées dans l'air par l'intermédiaire d'un aérosol) chez les primates non humains. Malgré l'extrême pathogénicité (pouvoir d'un micro-organisme à causer une maladie) du virus Ebola, 25% à 35% des patients survivent à l'épisode aigu et guérissent de l'infection en l'absence de tout traitement. Chez ces patients, le mode de contamination et la période d'incubation sont semblables à ceux des sujets qui succombent. Ces patients ne se distinguent pas non plus sur le plan clinique au début de la maladie. En effet, durant cette période, ils présentent les mêmes symptômes que les patients décédés (fièvre, asthénie, diarrhée, douleurs et vomissements), tandis que certains signes hémorragiques (hématurie, méléna ou évacuation dans les fèces de sang noir) sont souvent observés. Il en est de même sur le plan virologique, puisque l'antigénémie (présence d'antigènes viraux dans le sang) et la virémie (présence de virus dans le sang) sont semblables les deux premiers jours de la phase symptomatique. Cependant, 3 à 5 jours après l'apparition des symptômes, l'antigénémie et la charge virale circulante commencent à diminuer pour devenir indétectables au moment de la convalescence. Ces observations, associées à l'extrême stabilité génétique du virus entre les différents types de patients et au cours du temps, suggèrent que la protection résulterait d'une réaction de l'hôte plutôt que de l'infection par une souche vira-

le défectueuse ou atténuée. Il a été montré que ces patients, en convalescence, présentent une réponse immune radicalement différente de celle qui est observée si l'infection était fatale. La réponse humorale (réponse par les anticorps) se met en place très précocement, puisque des taux significatifs d'IgM spécifiques du virus Ebola sont présents dès l'apparition des symptômes. Les IgG spécifiques apparaissent également dès le début de la phase symptomatique et atteignent rapidement des titres élevés.

Quant à la réponse cellulaire, elle se distingue de celle observée lors de l'infection fatale par son apparition plus tardive et l'absence de sécrétion massive d'interféron gamma (puissant antiviral sécrété par les cellules immunitaires). La chute de l'antigénémie étant corrélée à l'apparition des IgG spécifiques (réponse immune humorale), ces anticorps semblent avoir un rôle primordial dans

le contrôle de l'infection, tandis que la réponse immune cellulaire serait probablement impliquée dans l'élimination des cellules infectées.

Contrôle et prévention

En l'absence de traitement et de vaccin, les mesures d'hygiène générale représentent la seule arme des personnels de santé pour lutter contre la progression d'une épidémie.

Dans un premier temps, un cordon sanitaire est mis en place autour des foyers épidémiques afin de limiter au maximum la contamination des personnes extérieures au cours d'échanges entre les populations touchées des foyers épidémiques primaires et celles des zones extérieures saines.

Dans un second temps, la stratégie de prévention est basée sur le diagnostic rapide des cas et l'isolement des malades afin de briser les chaînes de transmission.

Une fois le diagnostic clinique établi, les cas suspects sont isolés et reçoivent dans la mesure du possible des traitements palliatifs prophylactiques et curatifs. Le traitement des symptômes inclus du paracétamol, des antiémétiques, des antispasmodiques et des antipsychotiques. En l'absence de confirmation en laboratoire, les patients reçoivent également des antibiotiques et un traitement antipaludéen. Le personnel de santé est formé sur le terrain pour l'utilisation correcte des équipements de protection. Les soins aux malades se donnent en étant équipé de blouse, gants, masque et surchaussures jetables. Le matériel médical, les vêtements, déchets et locaux souillés sont systématiquement désinfectés avec une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel).

Quant à sa sensibilité aux produits désinfectants, le virus Ebola est sensible à l'acide acétique à 3%, au glutaraldéhyde à 1%, aux produits à base d'alcool, à des dilutions d'eau de Javel à 5,25% pendant au moins 10 minutes et à l'hypochlorite de calcium (poudre de blanchiment). Selon les recommandations de l'OMS concernant le nettoyage des déversements de sang ou de liquides corporels, lorsque les surfaces contaminées peuvent tolérer un contact avec de puissants agents de blanchiment (comme les surfaces en ciment ou en métal), il faut les mouiller abondamment avec une solution d'eau de Javel à 5,25% diluée à 1/10 et laisser agir 10 minutes. Enfin, un réseau de surveillance des individus ayant eu un contact avec un malade et de l'apparition de nouveaux cas est mis en place par les médecins présents sur place assistés par les volontaires des organismes humani-

taires (Croissant-Rouge, Croix-Rouge, etc.)

Pour en savoir plus sur le laboratoire P4

Les recherches sur le virus Ebola et organismes similaires doivent obligatoirement être effectuées au sein d'un laboratoire de type P4. Le laboratoire P4 est un laboratoire de haut confinement dédié à l'étude des agents hautement pathogènes (de classe 4*). Le niveau de sécurité biologique qui y est appliqué est de 4, niveau le plus élevé. Les chercheurs y travaillent équipés d'un scaphandre maintenu en surpression pour les protéger de toute contamination. Le laboratoire est lui-même maintenu en dépression afin de protéger l'environnement. De plus, tous les déchets produits sont totalement inactivés et l'air extrait est purifié par un système de double filtration absolue. Ce laboratoire est encore aujourd'hui la structure de ce niveau de confinement offrant la plus grande capacité d'expérimentation dans le monde.

(*) Les agents pathogènes de classe 4 (ou de groupe de risque 4) sont des micro-organismes hautement pathogènes caractérisés par un taux de mortalité très élevé, l'absence d'outils prophylactiques ou thérapeutiques pour s'en protéger et leur facilité de transmission. Les agents pathogènes de classe 4 connus à ce jour sont tous des virus responsables notamment de fièvres hémorragiques ou d'encéphalites. On compte parmi eux les virus Ebola, Marburg, Lassa, Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, Crimée-Congo, Nipah et Hendra.

Nul n'est à l'abri : s'y préparer

L'épidémie peut être maîtrisée. Elle touche de vastes régions africaines peuplées, démunies et à très faible densité médicale. Le risque de propagation aux pays limitrophes est élevé. Il faut composer avec une difficulté majeure d'accès aux soins, un système de surveillance très insuffisant et une capacité de réponse modeste des pays touchés. En effet, de nombreux points faibles plus ou moins identifiés existent. Notre pays n'est pas à l'abri d'une contamination.

En effet, les récents cas d'Ebola en France et en Espagne sonnent plus que jamais le tocsin. Un danger imminent guette le territoire algérien car il est cerné, au sud, par l'Afrique sub-saharienne très touchée et, au nord, par les rives de la Méditerranée, touchée à son tour par des cas en augmentation croissante des cas de contamination. Il est sûr et attendu que des cas se déclareront dans un avenir proche dans notre pays. Aussi, il va falloir s'attendre à un effet de panique et de psychose chez la population. Les conséquences de cet effet peuvent échapper à une maîtrise des comportements de la population car non habituée à une culture des grandes épidémies dont l'Algérie a été jusque-là préservée. Il serait donc impératif de rassurer la population selon un schéma efficace et probant : une prise en charge des patients sous-tendue par une recherche scientifique et médicale pouvant offrir des moyens de lutte et des traitements. Cette procédure est prise en charge primo par les services publics en charge de la santé et de la population préparés à accueillir les premiers malades contaminés et secundo par les instances en charge de la recherche scientifique et médicale aux fins d'identifier, de diagnostiquer et de mettre au point les moyens de lutte contre ces agents infectieux émergents. A ce propos, ces études et recherches, si complexes soient-elles, constitueront des modèles pour faire face à d'autres éventuels agents émergents nouveaux qui pourraient surgir pour causer de nouvelles pathologies graves.

K. S.
*** Professeur des universités, directeur de recherches, service d'immunologie des transplantations CHU de Lyon, France.**