

## Bilan d'activité du centre de traitement Ebola de Forécariah (Guinée) du 23 avril au 5 juin 2015 : analyse et réflexions

The Register of Activity at the Ebola Treatment Center in Forecariah (Guinea) from April 23 to June 5, 2015: Analysis and Thoughts

B.-A. Gaüzère · I. Ouellet · D. Nottebrock · J.-C. Nied · B. Beya-Kadiebwe · A.K. Camara · D. Camara · M.L.M. Camara · M.3 Camara · A. Soumah · M.K. Tounkara · V. Monteil · A. Camara · F. Bauffe · A. Camara · I.B. Camara · D. Sissoko · B. Simon · M. Jaspard · T. Tran-Minh · F. L'Héritau

Reçu le 2 septembre 2015 ; accepté le 22 décembre 2015  
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

**Résumé** Le bilan de l'activité du centre de traitement Ebola (CTE) de Forécariah (Guinée maritime) du 23 avril au 5 juin 2015 est ici présenté. La charge virale du virus Ebola a été évaluée par la mesure du *cycle threshold* (Ct). Cent trente personnes ont fait l'objet d'un triage, 24 (18,5 %) ne répondant pas aux critères de l'OMS d'une fièvre hémorragique n'ont pas été admises au CTE. Parmi les 106 patients admis au CTE, 72 (67,9 %) ont été déclarés non-cas à l'issue de la négativité de deux PCR pratiquées à 48 heures d'intervalle. Trente-quatre patients étaient atteints de maladie à virus Ebola (MVE) : 19 femmes et 15 hommes (sex-ratio : H/F = 0,78), âge moyen : 33,51 ± 20,1 ans (extrêmes 42 jours à 70 ans), dont six enfants de moins de huit ans. Leur Ct initial médian était de 21,6 ± 6,3 cycles. La notion de contact n'a été retrouvée que chez

20 d'entre eux (58,8 %). Treize patients ont guéri : six hommes et sept femmes, d'âge moyen 31,8 ans (extrêmes : 4–52 ans), présentant à l'admission un Ct médian égal à 21,88 ± 6,2 cycles (extrêmes : 17,6–31,7). Parmi les six enfants de moins de huit ans, un seul a survécu. Vingt et un patients avec MVE sont décédés (61,76 %) : 9 hommes et 12 femmes, d'âge moyen 34 ± 24 ans (extrêmes : 42 jours–70 ans), présentant à l'admission un Ct médian égal à 18 ± 7 cycles (extrêmes : 12–24). Le seul facteur associé à la mortalité était le Ct à l'admission ( $p = 0,0004$ ). Il ressort de cette analyse statistique que plus la charge virale est élevée, plus la probabilité d'avoir une forte létalité est présente. L'âge, le sexe, la notion de contact, le délai entre l'apparition des symptômes et l'admission n'étaient pas prédictifs de la survenue du décès dans cette série.

B.-A. Gaüzère (✉) · J.-C. Nied · B. Beya-Kadiebwe · A.K. Camara · D. Camara · M.L.M. Camara · M.3 Camara · A. Soumah · M.K. Tounkara · I.B. Camara · B. Simon · T. Tran-Minh · F. L'Héritau  
Croix-Rouge française, 98 rue Didot,  
75014 Paris, France  
e-mail : [bernard.gauzere@chu-reunion.fr](mailto:bernard.gauzere@chu-reunion.fr)

B.-A. Gaüzère  
Service de réanimation polyvalente,  
CHU de La Réunion,  
site centre hospitalier Félix-Guyon,  
97400 Saint-Denis, La Réunion, France

B.-A. Gaüzère · D. Sissoko  
Centre René-Labusquière, université de Bordeaux,  
33000 Bordeaux, France

I. Ouellet · D. Nottebrock  
Croix-Rouge canadienne,  
170 rue Metcalfe, Ottawa, Ontario,  
K2P 2P2, Canada

I. Ouellet  
Département de médecine de famille et de médecine d'urgence,  
Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé,  
Université de Sherbrooke et Service d'urgence, CHU Sherbrooke,  
3001, 12e av. Nord, Sherbrooke, Qc, Canada, J1H 5N4 T

D. Nottebrock  
UBC Department of Family Medicine,  
Kelowna General Hospital, Kelowna,  
2268 Pandosy street, BC, VTY 1T2, Canada

V. Monteil · A. Camara · F. Bauffe · A. Camara  
Expertise France, 73 rue de Vaugirard, 75006 Paris, France

M. Jaspard  
Service de maladies infectieuses et tropicales,  
hôpital de La Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

F. L'Héritau  
Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) de l'interrégion Paris-Nord,  
8, rue Maria-Helena-Vieira-da-Silva, 75014 Paris, France

**Mots clés** Ebola · RT-PCR · Taux de létalité · Centre de traitement Ebola · Croix-Rouge française · Guinée · Forécariah · Afrique intertropicale

**Abstract** The register of activity at the Ebola Treatment Center (ETC) in Forécariah (Guinea), from April 23 to June 5, 2015 is presented for analysis. The viral load of each patient is evaluated by the cycle threshold (Ct). One hundred and thirty patients were seen in Triage at the ETC, of which 24 (18.5%) patients who failed to meet the WHO case criteria for viral hemorrhagic fever were excluded from admission to the ETC. Of the 106 patients admitted in the ETC, 72 (67.9%) were declared non-cases after the results of their two PCR (drawn 48 hours apart) tests were negative. Thirty-four patients were tested positive for Ebola virus disease (EVD): 19 women and 15 men (sex ratio: male/female = 0.78), mean age of  $33.51 \pm 20.1$  years (extremes of 42 days to 70 years), of which six children were aged below 8 years. The median initial Ct value was  $21.6 \pm 6.3$  cycles in this group. Enquiry into patient contacts was only able to identify actual contacts in 20 of these patients (58.8%). Thirteen patients were ultimately cured of EVD (six men and seven women) — with a median age of 31.8 years (extremes of 4 to 54 years). These patients presented on admission with a median Ct value of  $21.88 \pm 6.2$  cycles (extremes of 17.6 to 31.7). Of the six children aged below 8 years, only one survived. Twenty-one patients (61.76%) with EVD died (9 men and 12 women) — median age,  $34 \pm 21$  years (extremes of 42 days to 70 years). They presented on admission with a median Ct value of  $18 \pm 7$  cycles (extremes of 12 to 24). The single most important factor associated with lethality was the Ct value at the time of admission to the ETC ( $P = 0.0004$ ), i.e., the lower the Ct value, the higher the lethality rate or simply stated, the higher the viral load, the greater the lethality. Age, sex, identification of contact, and delay between the onset of symptoms and admission did not prove to be predictive of death outcome in our series.

**Keywords** Ebola · RT-PCR · Case fatality rates · French Red Cross · Forécariah · Guinea · Sub-Saharan Africa

## Contexte

La maladie à virus Ebola (MVE) est, comme la fièvre de Marburg, une infection due à un filovirus transmise par contact interhumain, notamment lors de transmissions intra-familiale ou intrahospitalière. Après une durée d'incubation de huit à dix jours (extrêmes : 2 à 21 jours), les signes inauguraux sont le plus souvent une fièvre aiguë associée à des symptômes d'allure grippale (céphalées, asthénie, anorexie, myalgies). Les signes digestifs apparaissent trois

à cinq jours plus tard sous forme de vomissements et de diarrhée qui peuvent être responsables d'une déshydratation et de troubles électrolytiques sévères. La présence de signes cutanés et muqueux à type d'odynophagie, de conjonctivite ou d'exanthème est évocatrice. Dans les formes sévères, lors de la deuxième semaine d'évolution, les manifestations hémorragiques sont inconstantes (15 à 20 % des cas) ; le choc hypovolémique et/ou septique entraîne une défaillance multiviscérale avec hypotension, troubles de la coagulation, insuffisance rénale, détresse respiratoire et encéphalopathie à l'origine de nombreux décès [1,3,5,14]. Des critères de gravité ont été mis en évidence : l'âge (enfants de moins de cinq ans, adultes âgés de plus de 40 ans), l'importance de la charge virale plasmatique, l'élévation de la créatinine plasmatique, une hypertransaminasémie avec un ratio ASAT supérieur à ALAT, la présence de manifestations hémorragiques et de troubles respiratoires, tous éléments péjoratifs.

Des infections asymptomatiques ont été rapportées en Afrique centrale chez des sujets ayant été infectés, mais restant indemnes de tout symptôme. Des infections récurrentes ont été rapportées chez deux personnels soignants (un médecin américain et une infirmière anglaise) ayant guéri une première fois de la MVE. Le virus semble capable de subsister plusieurs mois dans l'organisme.

La MVE a été révélée en 1976 par des épidémies en République démocratique du Congo (RDC) et au Soudan. Elle n'a sévi jusqu'en 2013 qu'en Afrique équatoriale, les épidémies se succédant de 1976 à 2012 dans cinq pays de cette région : la RDC, le Soudan, le Gabon, l'Ouganda et le Congo-Brazzaville. Par ailleurs, une autre souche a été responsable d'une épidémie plus limitée en Côte-d'Ivoire en 1994 [4]. L'épidémie actuelle en Afrique de l'Ouest a débuté fin décembre 2013 en Guinée [2,8,12], puis a gagné deux pays limitrophes : la Sierra Leone et le Liberia. Depuis le début de l'épidémie et jusqu'à la date du 27 septembre 2015, 2 533 personnes étaient décédées de MVE en Guinée parmi les 3 805 malades confirmés. En Sierra Leone voisine, l'épidémie a tué 3 955 personnes. Une autre épidémie, indépendante de celle sévissant en Afrique de l'Ouest, s'est déclarée en juillet 2014 en RDC [6].

Dans le cadre de la réponse à l'épidémie de MVE en Afrique de l'Ouest, la Croix-Rouge française (CRF) est présente à Forécariah, préfecture de la Guinée maritime, depuis le 25 octobre 2014 (Fig. 1).

La CRF a tout d'abord été en charge d'un centre de transit médicalisé (CTM) et d'activités de sensibilisation communautaires. Sis dans une ancienne léproserie à l'écart de la ville et en face d'un cimetière, le CTM avait pour vocation de trier puis de référer les patients dont le diagnostic de MVE était confirmé par une RT-PCR réalisée par le centre de traitement d'Ebola (CTE) de Coyah, situé à deux heures de route, à mi-chemin entre Forécariah et Conakry. En raison de la

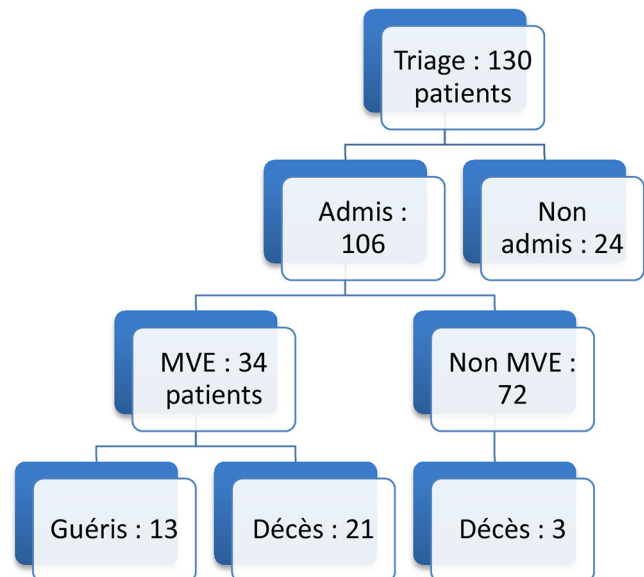


**Fig. 1** Haie d'honneur lors de la sortie de la zone à haut risque d'une patiente guérie de la MVE au CTE de Forécariah en mai 2015 (Photo : B.-A. Gaüzère) / Guard of honor at the exit of the high risk zone of a patient cured of the Ebola virus disease at the Forecariah Ebola Treatment Center (Guinea) [Photo: B.-A. Gaüzère]

persistance de l'épidémie dans la préfecture de Forécariah, le CTM a été converti en CTE en date du 23 avril 2015, avec la possibilité d'y confirmer localement le diagnostic (Figure 2) et de traiter sur place des patients atteints de MVE et non plus seulement de les référer une fois le diagnostic confirmé au CTE de Coyah.

Le 4 avril 2015, un laboratoire de diagnostic aux normes BSL3 a été installé dans le CTE. Ce laboratoire a permis de réaliser la RT-PCR Ebola (méthode TaqMan, RealStar® Filovirus Screen RT-PCR Kit 1.0 et RealStar® Ebolavirus RT-PCR Kit 1.0 [Altona Diagnostics], des tests de diagnostic rapide du paludisme (PALUTOP+4 OPTIMA® [ALL.DIAG]), de doser 13 paramètres biochimiques par un automate (Piccolo Xpress, AmLite 13 Panel kit) : glucose, urée, créatininémie, bilirubine totale, albumine, ALAT, ASAT, CPK, amylase, sodium, potassium, calcium, protéine C réactive et de réaliser des numérations formules sanguines (pocH-100i, Sysmex). Ces examens biologiques ont permis de guider la prise en charge des patients dans l'espoir de réduire la forte létalité qui entache la MVE.

Ce travail se propose de faire un premier bilan de l'activité du CTE de Forécariah (Guinée) du 23 avril au 5 juin 2015 (date de présence au CTE de l'auteur principal de l'article, en qualité de soignant) et d'en dégager les facteurs liés à un mauvais pronostic de la maladie.



**Fig. 2** Distribution des patients se présentant au triage du CTE de Forécariah (Guinée) du 23 avril au 5 juin 2015 pour suspicion de maladie à virus Ebola / Distribution of patients presenting to the triage at the Forecariah Ebola Treatment Center (Guinea) from 23 April to 5 June 2015 for suspected Ebola disease

## Patients et méthodes

Pour des raisons de biosécurité, l'accès aux patients situés dans la zone à haut risque nécessitait le port d'un équipement de protection individuelle (EPI). Cet EPI comporte une combinaison, trois paires de gants superposés, une cagoule au double masque (masque chirurgical intégré à la cagoule et masque de protection respiratoire FFP2), des lunettes de type pratique du ski, un épais tablier en forme de baudrier et une paire de bottes en caoutchouc. Le port de l'EPI ajoute à l'inconfort thermique et limite à une heure maximum la visite médicale, pendant laquelle un médecin doit examiner cinq à six patients. Toutefois, en additionnant les temps d'habillage et de déshabillage, la tenue était portée pendant une heure et quinze minutes.

Le recueil de sang par ponction veineuse constitue une étape à risque de contamination pour les soignants, malgré le port de l'EPI et des trois paires de gants. Les lunettes, parfois embuées, limitent le confort visuel du geste, en particulier chez des patients au réseau veineux peu accessible en raison de l'état de déshydratation ou de l'état de choc, ou chez les jeunes enfants. Celui-ci est exclusivement effectué par deux infirmiers guinéens, dénommés les préleveurs, particulièrement habiles en matière de ponction veineuse périphérique. Ces difficultés techniques expliquent que les ponctions veineuses (prélèvement ou pose de voie veineuse périphérique) sont évitées la nuit dans les tentes hébergeant les patients, malgré un éclairage artificiel.

La manipulation des échantillons sanguins recueillis constitue une autre étape à risque de contamination. Les tubes libellés, aux nom et numéro d'identifiant du patient, sont passés dans une solution chlorée à 0,5 %, puis enfermés dans deux séries de containers, lesquels sont également passés par la solution chlorée.

### Patients

Tous les patients se présentant au triage du CTE ont été répertoriés qu'ils s'y soient présentés d'eux-mêmes ou qu'ils y aient été conduits via le système d'alerte de la coordination préfecturale.

Les paramètres suivants ont été colligés chez tous les patients se présentant au triage : âge, sexe, notion de contact avec un patient porteur de la MVE, début des symptômes.

Les patients, en fonction de leur symptomatologie et de leur exposition, ont ensuite été classés dans l'une des trois catégories suivantes : patient non admis, cas suspect, cas probable. Chez les deux dernières catégories de patients (cas suspects ou probables) qui étaient seules admises au CTE, les éléments suivants ont été également colligés au cours du temps : date d'admission au CTE, durée d'hospitalisation, date et mode de sortie (non-cas, guéri, décès), ainsi que des données de laboratoire, dont le résultat de la PCR et

la valeur du Ct, ionogramme et numération formule sanguine. Selon les résultats de PCR, les patients ont été classés secondairement en cas de MVE ou en non-cas.

S'agissant d'un suivi de cohorte, le statut définitif de chaque patient atteint de MVE, y compris de ceux encore hospitalisés en date du 5 juin a été pris en compte : guéri, décédé.

### Définition d'un cas contact avec un patient atteint de MVE

Était cas contact une personne qui a dormi dans le même foyer que le cas dans le mois précédant le début des symptômes ou a eu un contact physique direct avec le cas (vivant ou décédé) pendant sa maladie ou a touché les fluides corporels pendant sa maladie, ou a manipulé les vêtements ou linges du patient ou a été allaitée au sein.

Un cas probable se distingue d'un cas suspect, par la notion de contact, soit avec une personne vivante ayant développé une MVE, soit par la notion de la présence active à un enterrement non sécurisé.

### Définition d'un cas suspect

Selon les critères de l'OMS [19] d'une fièvre hémorragique, était considérée comme cas suspect une personne entrant dans l'une des quatre catégories suivantes :

- patient présentant une fièvre élevée (soit une température supérieure ou égale à 38,5 °C apparue brutalement) avec au moins trois signes ou symptômes parmi : céphalées, anorexie, asthénie, myalgies, arthralgies, dyspnée, nausées ou vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, douleurs thoraciques, toux, mal à la gorge, dysphagie, hoquet ;
- tout patient présentant une fièvre élevée (soit une température supérieure à égale à 38,5 °C apparue brutalement) plus un contact avec une personne atteinte ou décédée de MVE ;
- tout patient avec un contact, plus au moins trois signes ou symptômes parmi : céphalées, anorexie, asthénie, myalgies, arthralgies, dyspnée, nausées ou vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, douleurs thoraciques, toux, mal à la gorge, dysphagie, hoquet ;
- tout patient présentant une hémorragie inexpliquée.

### PCR Ebola

La charge virale a été évaluée par la mesure du *cycle threshold* ou cycle seuil plus communément appelé Ct qui est le nombre de cycles de PCR [16] nécessaire à la détection (indirecte via la quantité de fluorescence émise) de l'ADN amplifié par le Light Cycler Nano (Roche). Cette valeur permet de définir de façon relative la quantité d'ADN amplifié vs la charge virale estimative. Plus le Ct est bas, plus la

charge virale est élevée. C'est le troisième variant du virus Ebola (SLE-GUI-3) qui a été détecté à Conakry et dans des villes voisines (Forécariah, Dubréka, Coyah) [15].

### Classement des patients après résultat de la PCR : cas vs non-cas de MVE et évolution

Ont été définis comme cas confirmés de MVE tous les patients dont la PCR Ebola (sang) a été positive.

Ont été définis comme cas guéris de MVE tous les patients dont la PCR Ebola (sang) a été positive et dont la guérison clinique s'est accompagnée de deux PCR négatives à 48 heures d'intervalle.

Ont été définis comme non-cas de MVE tous les patients admis, mais dont les deux PCR étaient négatives à 48 heures d'intervalle. Ces patients ont alors été réorientés vers les services de santé locaux.

Une analyse statistique à la recherche des données associées à la mortalité a été conduite.

Les résultats sont exprimés en médiane [25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile] pour les variables continues et en  $n$  (%) pour les variables qualitatives. Les variables continues sont comparées par le test non paramétrique de Mann-Whitney et les variables qualitatives par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test de Fisher. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0,05$ . Les facteurs associés à la mortalité en analyse univariée (avec  $p < 0,20$ ) ont été analysés en analyse multivariée par régression logistique.

Dès confirmation du diagnostic de MVE ou dès l'admission, les patients étaient réhydratés au moindre doute par voie intraveineuse (déshydratation de type C de l'OMS, intolérance digestive avec diarrhées et vomissements, troubles de la conscience contre-indiquant toute prise per os, etc.). De plus, dès confirmation du diagnostic de MVE et après recueil de leur consentement ou de celui d'un proche le cas échéant, tous les patients ont reçu du favipiravir per os, sauf contre-indication ou décès survenu avant le résultat de la PCR, selon la posologie suivante :

- adultes : jour 0 : 2 400 mg à h0, 2 400 mg à h8 et 1 200 mg à h16, puis 1 200 mg deux fois par jour pendant neuf jours ;
- enfants : doses adaptées au poids.

## Résultats

### Résultats globaux

En date du 5 juin 2015, 130 personnes avaient fait l'objet d'un triage par des personnels soignants et hygiénistes, vêtus d'un EPI. Vingt-quatre des 130 personnes (18,5 %) ne répondant pas aux critères de l'OMS d'une fièvre hémorragique n'avaient pas été admises au CTE, et parmi les

106 patients admis, 34 patients (26,2 %) étaient porteurs de la MVE.

Parmi les 106 patients admis au CTE, 72 (67,9 %) ont été déclarés non-cas à l'issue de la négativité de la deuxième PCR pratiquée à 48 heures d'intervalle de la première : ils ont donc potentiellement été exposés au virus dans la zone à haut risque (zone de triage, hospitalisation de 48 heures). Au total, 34 (26,2 %) des 130 personnes vues au triage étaient porteuses de la MVE, dont 32 ont été placées sous perfusion intraveineuse. La distribution des patients est expliquée sur la Figure 2. Trente patients ont reçu du favipiravir per os, sauf le nouveau-né, les deux patients décédés peu après l'admission avant le résultat de la PCR et un autre décédé avant la première prise.

Parmi les 106 patients admis, 24 sont décédés. Il s'agissait de 21 des 34 porteurs de MVE (létalité 61,8 %), dont les caractéristiques apparaissent dans le Tableau 1 et de trois patients non cas : une enfant de trois ans de paludisme, une femme âgée de 26 ans d'AVC du post-partum et un enfant de marasme, âgé de six ans. Par ailleurs, un homme adulte atteint de MVE est décédé d'occlusion intestinale aiguë, peu après son transfert en milieu chirurgical. Cette occlusion étant survenue au décours de la négativation de ses deux dernières PCR, nous ne l'avons donc pas comptabilisé parmi les décès en relation avec la MVE.

Deux employés guinéens fébriles travaillant au CTE ont été évacués au centre de traitement des soignants (CTS) de Conakry tenu par le service de santé des armées françaises : le diagnostic final a été celui de paludisme.

Deux patients sont sortis par fugue : un patient guéri avec deux PCR négatives et un patient « cas suspect », dont la première PCR était négative et que nous avons considéré comme non-MVE.

### Résultats pour la MVE

En date du 7 juin 2015, le nombre de cas cumulés confirmés dans la préfecture de Forécariah était de 446, soit une incidence de cas de 182,3 pour 100 000 habitants [7].

Les 34 patients atteints de la MVE vus au CTE de Forécariah, dont 19 femmes et 15 hommes (sex-ratio H/F = 0,78), avaient un âge moyen de  $33,51 \pm 20,1$  ans, avec des extrêmes de 42 jours et 70 ans. Six étaient des enfants de moins de huit ans. La médiane en Ct initial des cas confirmés était de  $21,6 \pm 6,3$  cycles. La notion de contact n'a été retrouvée que chez 20 des 34 patients (58,8 %).

Treize patients guéris, dont six hommes et sept femmes, d'âge moyen 31,8 ans (extrêmes : 4 et 52 ans), présentaient à l'admission un Ct médian égal à  $21,88 \pm 6,2$  cycles (extrêmes : 17,6 et 31,7).

Vingt et un patients décédés (61,8 %), dont 9 hommes et 12 femmes, d'âge moyen :  $34 \pm 24$  ans (extrêmes 42 jours et 70 ans), présentaient à l'admission un Ct médian égal à

**Tableau 1** Caractéristiques des patients atteints de MVE au CTE de Forécariah (Guinée) du 23 avril au 5 juin 2015 / *Characteristics of patients with Ebola virus disease at the Forécariah Ebola treatment Center (Guinea) from 23 April to 5 June 2015.*

	Âge	Sexe	Contact	DDS	Date admission	Délai DDS — admission (jours)	Date sortie	DMS (jours)	Guérison	Ct initial (cycles)
1	50	F	+	18/04/15	22/04/15	4	28/04/15	6	—	17
2	70	F	—	18/04/15	22/04/15	4	27/04/15	5	—	17,368
3	34	F	—	22/04/15	22/04/15	0	23/04/15	1	—	22,17
4	42	F	—	16/04/15	23/04/15	7	07/05/15	14	+	28,05
5	25	F	—	16/04/15	23/04/15	7	27/04/15	4	—	18,367
6	23	F	—	22/04/15	23/04/15	1	06/05/15	13	+	30,67
7	35	F	+	10/04/15	24/04/15	14	07/05/15	13	+	31,66
8	52	H	—	24/04/15	29/04/15	5	10/05/15	11	+	33
9	45	H	+	23/04/15	25/04/15	2	07/05/15	12	+	24,598
10	22	F	+	25/04/15	27/04/15	2	12/05/15	15	+	18,49
11	60	F	+	30/04/15	02/05/15	3	08/05/15	6	—	21,971
12	38	F	+	30/04/15	02/05/15	3	15/05/15	13	+	18,735
13	25	H	+	16/05/15	17/05/15	1	23/05/15	6	+	35
14	55	F	+	30/04/15	03/05/15	3	09/05/15	6	—	17,75
15	32	H	+	04/04/15	04/05/15	0	17/05/15	13	—	17,2
16	35	F	—	04/05/15	07/05/15	3	19/05/15	12	+	28,1
17	30	F	+	08/05/15	11/05/15	3	15/05/15	4	—	16,4
18	36	H	+	10/05/15	13/05/15	3	21/05/15	8	—	16
19	70	F	—	15/05/15	15/05/15	0	20/05/15	5	—	23
20	28	F	—	15/05/15	16/05/15	1	30/05/15	14	+	17,6
21	40	H	—	15/05/15	17/05/15	2	22/05/15	5	+	30,5
22	55	F	+	15/05/15	17/05/15	2	21/05/15	4	—	16
23	8	H	+	16/05/15	17/05/15	1	21/05/15	4	—	24
24	55	H	+	23/05/15	24/05/15	1	24/05/15	1	—	12
25	17	F	—	21/05/15	24/05/15	3	27/05/15	3	—	20
26	25	H	—	19/05/15	26/05/15	7	14/06/15	19	—	27
27	0,2	F	+	19/05/15	26/05/15	7	29/05/15	3	—	22
28	28	H	+	01/06/15	02/06/15	1	16/06/15	14	+	21,7
29	5	H	+	01/06/15	02/06/15	1	02/06/15	1	—	17,8
30	20	H	+	01/06/15	02/06/15	1	07/06/15	5	—	14,9
31	1	H	+	25/05/15	06/02/15	12	16/06/15	10	—	14
32	4	F	+	03/06/15	03/06/15	0	09/06/15	6	—	24
33	70	H	+	01/06/15	04/06/15	3	06/07/15	2	—	14
34	4	H	+	03/06/15	03/06/15	0	22/06/15	19	+	24

DDS : date de début des signes ; DMS : durée moyenne de séjour ; Ct : *cycle threshold*.

18 ± 7 cycles (extrêmes : 12 et 24). Parmi les décès, notons ceux d'un homme âgé de 55 ans, décédé deux heures après son admission et d'un enfant de cinq ans, décédé dans la demi-heure suivant l'admission, avec des valeurs de Ct connues après leurs décès, de respectivement 12 et 17,8 cycles. Parmi les six enfants de moins de huit ans, un seul a survécu.

Le seul facteur associé au décès était la valeur du Ct à l'admission ( $p = 0,0004$ ), avec une différence significative entre le groupe des patients guéris et celui des décédés. Autre-

ment dit, plus la charge virale était élevée, plus la probabilité de décès était élevée. L'âge, le sexe, la notion de contact, le délai entre l'apparition des symptômes et l'admission n'étaient pas prédictifs de la survenue du décès (Tableau 2).

## Discussion

Nous n'avons retrouvé la notion de contact que chez 58,8 % des cas de MVE, alors que par définition, il ne peut y avoir

**Tableau 2** Facteurs associés à la létalité dans la MVE au CTE de Forécariah (Guinée) du 23 avril au 5 juin 2015 / *Mortality associated factors in the Ebola virus disease at the Forecariah Ebola Treatment Center (Guinea) from 23 April to 5 June 2015.*

	Total (n = 34)	Vivants (n = 13)	Décédés (n = 21)	p
Âge médian (année)	33 [22–50]	35 [24,5–50]	32 [14,8–55]	0,887
Ct médian initial (cycles)	20,9 [17,2–24,6]	28,1 [21–30,9]	17,8 [16–22]	0,0004
Délai d'apparition des symptômes (jours)	2 [1–4]	2 [1–3,5]	3 [1–4]	0,846
Contact	24	9	15	0,643

Ct : *cycle threshold.*

de MVE sans contact très proche. Chez les décédés, la notion de contact a été retrouvée 11 fois sur 18 vs 5 fois sur 11 chez les guéris. L'existence de cas pour lesquels aucun contact n'est retrouvé pourrait rendre compte de la persistance de la circulation du virus dans la communauté. Cette situation pourrait témoigner de l'existence de contacts dissimulés par les patients, de contacts passés inaperçus (notamment lors de la forte promiscuité et de la surcharge dans les taxis-brousse ou lors des actes de la vie courante) ou enfin de la difficulté de suivi des contacts en raison de la forte mobilité de la population. Par ailleurs, la dissimulation de contacts peut être motivée par la participation à un enterrement non sécurisé, actuellement punie par les autorités. Dans notre étude, la prédominance féminine pourrait être expliquée par le rôle prépondérant des femmes dans les ménages et dans les soins des malades.

La proportion des patients indemnes de la MVE (diagnostic rétrospectif), parmi ceux qui ont été adressés au triage du CTE ou qui y ont été admis pour des signes pouvant évoquer la MVE, est importante, soit 96 patients (73,8 % de l'ensemble), témoignant de la difficulté du diagnostic dans un contexte de terrain.

Parmi ceux admis au triage, plus des deux tiers (67,9 %) se sont avérés être des non-cas, témoignant de la limite des critères cliniques de sélection. Ces difficultés posent le problème d'exposer de tels patients (les admis dans la zone des confirmés et à un moindre degré les non-admis qui ont transité en zone de triage) au contact de patients porteurs du virus Ebola. Afin de minimiser ce risque de transmission nosocomiale, les interventions des personnels soignants allaient du secteur cas suspects au secteur cas probables, puis au secteur cas confirmés. Par ailleurs, ces patients sont exposés au risque de perte de chance en ce qui concerne le traitement de la pathologie les ayant amenés à consulter (paludisme, diarrhée infectieuse, urgence chirurgicale abdominale, etc.). Toutefois, en termes de santé publique, le risque de laisser un patient porteur de la MVE en dehors d'un CTE est élevé en matière de transmission.

Dans une méta-analyse établie sur des données de l'OMS [9,10,17], portant sur 20 épidémies dues aux types viraux

Zaïre, Soudan et Bundibugyo, le taux de létalité a été de 65,4 % (IC 95 % : [54,6–75,5 %]) et variait entre les épisodes et les souches virales. Le taux de létalité était initialement plus élevé pour les MVE dues à la souche Zaïre, mais décroissait avec le temps.

En date du 7 juin 2015, dans la préfecture de Forécariah, le nombre de décès lié à MVE s'élevait à 304, soit une létalité de 68,2 % [7]. La létalité des cas confirmés traités dans les CTE de Guinée est de 62 % [17]. Ces chiffres sont comparables à ceux observés dans notre étude (61,76 % ± 16).

Par comparaison, le CTS de Conakry qui a assuré la prise en charge des personnels soignants atteints de la MVE du mois de janvier à juillet 2015 n'a décompté que huit décès chez 26 patients atteints de MVE (28,6 % ± 16). Cette différence de létalité ( $p < 0,01$ ) pourrait relever de plusieurs facteurs : probable meilleur état de santé et nutritionnel sous-jacent des soignants admis au CTS et moindre déshydratation que les populations vues au CTE ; prise en charge très précoce de ces personnels soignants particulièrement sensibilisés aux signes précoces de la MVE ; recours plus précoce et plus massif à la rééquilibration hydroélectrolytique, notamment par l'utilisation de voies veineuses centrales, possibles dans ce contexte particulier, mais non réalisables dans le cadre du CTE. Par opposition, la réticence de la population locale à consulter retarde souvent la prise en charge. Cette réticence se manifeste aussi vis-à-vis des mesures prises pour lutter contre la transmission de la MVE : interdiction des enterrements non sécurisés, suivi quotidien des sujets contacts, destruction des effets personnels des sujets infectés. De plus, de nombreuses rumeurs circulent à propos des CTE, notamment d'expérimentation sur les patients. Des rumeurs de commerce du sang prélevé aux patients expliquent peut-être en partie aussi la réticence d'une partie de la population vis-à-vis des prélèvements sanguins. Toutes ces considérations expliquent le caractère souvent très tardif de la consultation au CTE.

Les âges moyens des décédés et des guéris ne différaient pas significativement, mais vraisemblablement en raison des décès plus fréquents des enfants dans notre série. Un âge « élevé » a déjà été retrouvé significativement associé au

décès au cours de la même épidémie. Le seuil était de 30 [11], 40 [1] ou 45 ans [14,18] selon les études. Pour mémoire, l'espérance de vie à la naissance est de 60 ans en Guinée.

Dans notre série, le pronostic de la MVE chez les enfants est redoutable avec sept décès parmi les huit enfants de moins de huit ans malgré la présence permanente d'anciens patients recrutés comme auxiliaires de vie, parce que immunisés contre le virus Ebola, à leur côté afin de les surveiller et d'assurer la réhydratation orale lorsque celle-ci est possible et malgré le recours systématique à la voie veineuse pour la réhydratation. Une moindre expérience de notre équipe en matière de pédiatrie pourrait y être associée. La mortalité infantile est de 53 ‰ en Guinée [11].

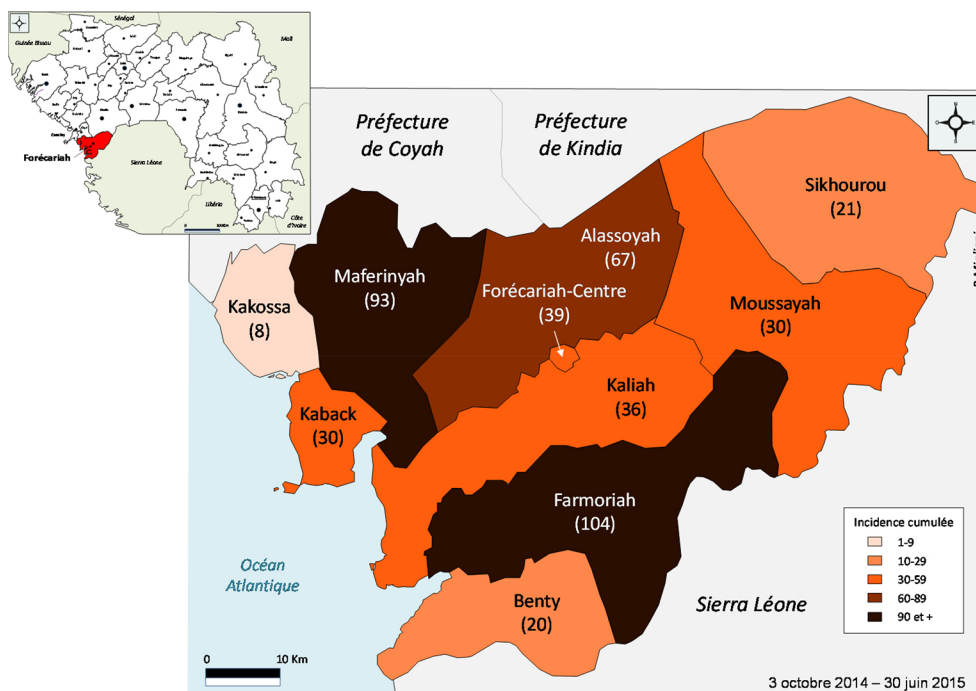
La date de début des signes est souvent imprécise en raison de facteurs confondants. La notion du temps est parfois vague pour les patients. La confusion, voire l'association des symptômes avec ceux du paludisme (nous avons dénombré quatre cas de co-infections MVE–paludisme) à transmission pérenne toute l'année en Guinée maritime avec une recrudescence pendant l'hivernage de mai à novembre, peut également confondre certains patients.

Peu d'études ont tenté de corréler la létalité avec les paramètres biologiques. Une étude menée en Ouganda en 2000, auprès de patients porteurs de la souche EBOV, a recherché les valeurs biologiques sanguines associées à la

létalité [13]. La létalité était associée à des niveaux plus élevés d'aspartate-aminotransférase, d'amylase, d'urée, de créatinine, de D-dimères et des taux abaissés d'albumine et de calcium, traduisant une défaillance multiviscérale. Cette étude ne portait pas sur les charges virales. Une autre étude menée d'août 2000 à janvier 2001 en Ouganda chez un millier de patients [16] a utilisé la RT-PCR quantitative pour déterminer la charge virale. Les patients décédés avaient des niveaux d'ARN en moyenne 2 log<sub>10</sub> plus élevés que ceux chez les patients qui ont survécu.

Au cours de l'épidémie actuelle, la charge virale était corrélée à la létalité en Sierra Leone [14] et en Guinée à Conakry, avec un effet lié à quelques patients à la charge virale très élevée pour cette dernière étude [1]. Nos données confirment cette corrélation entre la charge virale et le pronostic vital. Un Ct inférieur à 20 cycles est fortement corrélé à la mortalité. Une forte charge virale peut témoigner soit d'une mauvaise réponse immunitaire du patient, tout comme d'un recours tardif aux soins.

Cette étude est entachée de faiblesses, dont la principale est la modestie des effectifs, rendant difficile l'application des tests statistiques. Elle n'en constitue pas moins un plaidoyer pour une action de sensibilisation renforcée pour que la population consulte le système de santé rapidement en cas de signes évoquant de près ou de loin la MVE et laisse pratiquer les enterrements dignes et sécurisés.



**Fig. 3** Distribution de l'incidence cumulée des cas confirmés et probables de la maladie à virus Ebola dans les sous-préfectures de Forécariah depuis le premier cas (3 octobre 2014) jusqu'au 30 juin 2015 (courtoisie de René Migliani) / *Distribution of the cumulative incidence of confirmed and probable cases of Ebola virus disease in the sub-prefectures of Forécariah since the first case (3 October 2014) until 30 June 2015 (Courtesy of René Migliani).*



## Conclusion

Notre expérience confirme la corrélation entre la charge virale et le pronostic vital, observée dans d'autres études.

Le contexte local, lié aux conditions précaires de l'exercice de la médecine dans les pays en développement, est alourdi par les contraintes imposées par les mesures de bio-sécurité : isolement des cas suspects et confirmés en zone à haut risque, limitation du temps de soins, port des EPI... Ces contraintes limitent les possibilités thérapeutiques et l'accès aux patients et peuvent expliquer pour partie la lourde létalité de la MVE dans ce contexte ainsi que l'absence de recours à des techniques modernes de soins, comme la ventilation mécanique, l'oxygénothérapie, l'épuration extrarénale, les transfusions de produits sanguins.

Dans l'attente des résultats de la PCR, la non-connaissance de la notion de contact peut avoir eu pour effet d'exposer inutilement des patients « cas suspects » à des patients « cas probables » à une contamination croisée.

Enfin, il est nécessaire de renforcer le dépistage précoce et le suivi systématique des cas contacts.

**Remerciements** Les auteurs remercient le Dr Nicolas Allou pour son expertise en matière de statistiques.

**Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al (2015) Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 372:40–7
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al (2014) Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 371:1418–25
- Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al (1999) Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 179:S1–S7
- Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, et al (1999) Human infection due to Ebola virus, subtype Côte-d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J Infect Dis* 179:S48–S53
- Georges AJ, Georges-Courbot MC (2000) Fièvres hémorragiques virales : historique et enseignements des quarante dernières années. *Med Trop Rev* 60:5–19
- Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, et al (2014) Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med* 371:2083–91
- Migliani R (2015) Situation de l'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) en Guinée. Bilan des données disponibles le 21 juin 2015, 53 p
- Milleliri JM (2014) Ebola : une opportunité pour les systèmes de santé ? *Med Trop* 24:341–2
- OMS (2013) Statistiques sanitaires mondiales 2013. 168 p
- OMS (2015) Rapport de situation sur la flambée de maladie à virus Ebola — 17 juin. 19 p
- Qin E, Bi J, Zhao M, et al (2015) Clinical features of patients with Ebola virus disease in Sierra Leone. *Clin Infect Dis* 61:491–5
- Rapp C (2014) Épidémie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest : réalités et perspectives. *Med Trop* 24:229–31
- Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A (2007) Blood chemistry measurements and D-Dimer levels associated with fatal and non-fatal outcomes in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis* 196:S364–S71
- Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al (2014) Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med* 371:2092–100
- Simon-Loriere E, Faye O, Faye O, et al (2015) Distinct lineages of Ebola virus in Guinea during the 2014 West African epidemic. *Nature* 524:102–4
- Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, et al (2004) Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 78:4330–41
- WHO (2015) Ebola situation report 22 July 2015. 16 p
- WHO Ebola Response Team (2014) Ebola virus disease in West Africa: the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 371:1481–95
- WHO, HSE, PED, AIP (2014) Prise en charge clinique des cas de fièvre hémorragique virale. Guide de poche pour l'agent de santé en première ligne, 104 p