

(Re)vivre après Ebola : bilan à un an et perspectives d'une étude d'évaluation et accompagnement des patients déclarés guéris d'une infection par le virus Ebola en Guinée (cohorte PostEboGui)

Revival after Ebola: Multidisciplinary Assessment at 1 year, Prospect and Follow-up Study of Surviving Patients from Ebola in Guinea (PostEboGui Cohort)

P. Msellati · A. Touré · M.S. Sow · K. Cécé · B. Taverne · A. Desclaux · M. Barry · J.-F. Etard · E. Delaporte · Groupe d'études PostEboGui

Reçu le 28 juin 2016; accepté le 13 septembre 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

Résumé L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui a sévi en Afrique de l'Ouest de fin 2013 à début 2016 a touché plus de personnes que toutes les épidémies précédentes. Au-delà de la prise en charge des malades en phase aiguë et du contrôle de l'épidémie, le devenir des guéris d'Ebola est apparu comme un sujet important à mesure que leur nombre augmentait. Un programme spécifique de prise en charge et d'évaluation en phase postcritique de l'infection à virus Ebola

a été mis en place par l'UMI 233 (Unité mixte internationale) de l'IRD (Institut de recherche pour le développement) et le service des maladies infectieuses de l'Hôpital national de Donka de Conakry afin de mieux connaître le devenir des patients au-delà de la phase aiguë de la maladie. Cet article présente le programme PostEboGui, les contraintes et ajustements du projet initial, les participants, les premiers résultats et questions émergentes, un an après son démarrage, dans une perspective descriptive et critique. Nous avons également entamé une réflexion sur des aspects éthiques en contexte de maladie épidémique et d'interventions massives pouvant entraîner une surinvestigation des patients.

P. Msellati (✉) · A. Touré · K. Cécé · B. Taverne · A. Desclaux · J.-F. Etard · E. Delaporte
TransVIHMI (UMI 233 IRD, U 1175 Inserm),
université de Montpellier, 34090 Montpellier, France
e-mail : philippe.msellati@ird.fr

A. Touré
Chaire de santé publique, département de pharmacie,
université de Conakry, Guinée

M.S. Sow · M. Barry
Service de maladies infectieuses et tropicales,
Hôpital national de Donka, CHU de Conakry, Conakry, Guinée

P. Msellati
PACCI, CHU de Treichville, 18 BP 1954, Abidjan, Côte-d'Ivoire

Groupe d'études PostEboGui
Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital national
Donka, CHU de Conakry, Quartier Cameroun, Conakry, Guinée

* Le groupe d'études PostEboGui : M. Barry, M. Cissé, M.S. Diallo, S.B. Diallo, D. Kassé, N.F. Magassouba et M.S. Sow (Hôpital national de Donka, Conakry), I. Savané (Hôpital préfectoral de Macenta), L. Koivugui (Institut national de santé publique, Conakry), A. Ayoub, E. Delaporte, A. Desclaux, J.-F. Etard, B. Granouillac, S. Izard, A.K. Keita, C. Kpamou, S. Leroy, L. March, P. Msellati, M. Peeters, B. Taverne, A. Touré (UMI 233 IRD), S. Baize (Institut Pasteur de Lyon), L. Abel, C. Delmas, C. Etienne, C. Lacabaratz, C. Lévy-Marchal, Y. Lévy et M.H. Raoul (Inserm Paris).

Mots clés Ebola · survivants · PostEboGui · Cohorte · Guinée · Afrique intertropicale

Abstract Ebola virus disease (EVD) epidemic that spread in West Africa from the end of 2013 to early 2016 has reached more people than all past epidemics. Beyond care management of acute phase ill patients and measures for the control of the epidemic, the outcome of Ebola survivors became an important question as their number increased and raised new issues. A multidisciplinary prospective cohort of survivors in Guinea has been launched by IRD UMI 233 and Donka National Hospital, Conakry, Guinea, to assess the long-term clinical, psychological, sociological, immunological, and viral outcomes potentially related to EVD. This paper describes PostEboGui Programme, constraints and changes to the initial proposal, participants, first results, and new issues, 1 year after its start, in a descriptive and critical view. We started also to work on ethical aspects in the context of epidemics and of mass interventions with a risk of overinvestigation of patients.

Keywords Ebola · Survivors · PostEboGui · Cohort · Guinea · Sub-Saharan Africa

Introduction

L'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest a débuté à la fin du mois de décembre 2013 et a été identifiée le 23 mars 2014 en Guinée [2]. Cette épidémie a produit plus de cas et de décès que toutes les précédentes flambées réunies. En Guinée, elle a touché plus de 3 800 personnes, dont plus de 2 500 sont décédées [6]. Pendant quelques mois, l'organisation non gouvernementale (ONG) Médecins sans frontières, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'État guinéen ont été les principaux acteurs de la lutte contre cette épidémie. Puis d'autres organismes internationaux et d'État sont intervenus. Cette épidémie a été déclarée éteinte fin 2015 dans les trois pays les plus touchés (Guinée, Liberia et Sierra Leone), mais depuis cette période, il est survenu quelques nouveaux cas dans les trois pays, à partir de personnes guéries d'Ebola, laissant craindre de possibles résurgences de l'épidémie.

Les études portant sur les épidémies précédentes en Afrique centrale et plus récemment en Afrique de l'Ouest ont largement décrit les manifestations cliniques observées au cours de la phase aiguë de la maladie [1,3,8]. Cependant, en 2014, très peu de données étaient disponibles à propos des personnes guéries, en dehors des quelques études concernant l'épidémie de Kikwit en République démocratique du Congo réalisées auprès d'un petit groupe de personnes, suivies pendant seulement quelques mois [4,5,11].

En 2014, alors que toute l'attention était focalisée sur la maîtrise de l'épidémie et la prise en charge des personnes infectées en phase aiguë avec la recherche d'un traitement médical efficace (Zmap™, favipiravir, plasma de convalescent, vaccination), le devenir des personnes guéries d'Ebola apparaissait un peu moins prioritaire. Cependant, alors que le nombre de personnes guéries augmentait, celles-ci et les professionnels de santé qui les avaient accompagnées témoignaient de diverses plaintes révélant l'existence de nombreuses perturbations somatiques et psychosociales liées à la maladie à virus Ebola (MVE). Cela a conduit à la proposition d'un programme spécifique de prise en charge et d'évaluation en phase postcritique de l'infection à virus Ebola, sous la forme du suivi d'une cohorte de personnes guéries, intitulé « PostEboGui — Évaluation et accompagnement des patients déclarés guéris d'une infection par le virus Ebola en Guinée ». Élaboré au cours du dernier trimestre 2014, il a bénéficié du soutien de la force d'intervention française (Task Force Ebola France) et de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale français (Inserm). En mars 2015 ont débuté les premières inclusions à Conakry.

L'objectif de cet article est de présenter le programme PostEboGui, les contraintes et ajustements du projet initial, les participants, les premiers résultats et questions émergentes, un an après son démarrage, dans une perspective descriptive et critique.

Programme PostEboGui

Avant cette épidémie en Afrique de l'Ouest, les connaissances concernant les séquelles de la maladie chez les personnes guéries et celles sur la persistance de virus dans des « réservoirs » étaient imprécises, peu documentées et limitées dans la durée (90 jours après la guérison).

C'est en prenant en compte ces éléments que le programme a été élaboré conjointement par l'unité « recherches translationnelles sur le VIH et les maladies infectieuses » (TransVIHMI)/Institut de recherches pour le développement (IRD), unité mixte internationale (UMI) 233/Inserm U1175/université de Montpellier et le service des maladies infectieuses du centre hospitalier et universitaire (CHU) de Donka. Ce programme a été défini dans une perspective de recherche interventionnelle pour répondre à la fois à un ensemble de questions scientifiques (afin de mieux comprendre les conséquences à moyen et long termes de la maladie) et à une urgence de santé publique en permettant aux personnes sorties des centres de traitement Ebola (CTE) d'avoir accès à des soins après la phase aiguë. Il s'agissait aussi de renforcer les compétences des professionnels de santé et des chercheurs en sciences sociales impliqués dans la prise en charge des personnes guéries, et les infrastructures de soins et de recherche.

La recherche

Initialement, l'objectif principal était d'étudier les conséquences cliniques, immunovirologiques et psychosociales de la maladie sur une durée de 12 mois après la sortie du CTE.

Pour la composante clinique et immunovirologique, il s'agissait de décrire l'évolution clinique au-delà de la phase aiguë de la maladie chez les adultes et les enfants déclarés guéris et d'identifier les séquelles de la MVE (nature, conséquences, étiologies, traitements); de décrire l'évolution virologique, notamment la cinétique de l'élimination du virus Ebola (EBOV) dans différents fluides organiques (sang, urines, fèces, salive, lait, sécrétions génitales et sperme), ainsi que l'évolution immunologique et de l'inflammation, en particulier la cinétique des immunoglobulines G et M, des anticorps neutralisants, et le niveau des lymphocytes CD4.

La composante sciences sociales avait pour objectifs d'évaluer chez les adultes et les enfants les conséquences psychologiques de la MVE (souffrance psychique post-traumatique, pathologies de décompensation) et, d'un point de vue anthropologique, de décrire et analyser le vécu de la maladie (circonstances de contamination, itinéraire de soins avant la prise en charge dans le CTE et après) et de la guérison, les formes de désocialisation et resocialisation, la stigmatisation et les conséquences psychosociales individuelles et familiales, les perceptions et attitudes vis-à-vis du système de soins et de la recherche. Des entretiens avec

des personnes guéries et avec les différents acteurs sociaux impliqués dans ce domaine (responsables d'institutions nationales et internationales, associations, ONG, etc.) ont été conduits. Une enquête spécifique a été réalisée auprès des professionnels de santé guéris.

Pour la partie qualitative, les méthodes usuelles en anthropologie (entretiens individuels répétés, groupes de discussion, observation) ont été mises en œuvre.

Ces différents domaines devaient être investigués à travers une étude de cohorte dynamique, ouverte, multicentrique, multidisciplinaire, observationnelle de type descriptif et analytique, menée sur 18 mois (six mois de recrutement et 12 mois de suivi), chez des adultes et des enfants déclarés guéris d'une infection à virus Ebola à la sortie de leur centre de traitement et prévue initialement pour 450 personnes.

Prise en charge des personnes guéries

Deux sites de prise en charge ont été ouverts, l'un dans le service des maladies infectieuses de l'Hôpital national de Donka à Conakry en mars 2015 et l'autre au sein de l'Hôpital préfectoral de Macenta en mai 2015. L'idée principale était de renforcer des structures nationales de prise en charge existantes plutôt que d'en créer de nouvelles spécifiques. Le choix a reposé sur la présence d'une infrastructure et d'un personnel compétent, et d'une localisation géographique dans deux régions permettant de contacter le plus grand nombre de personnes guéries.

La prise en charge des patients est totalement gratuite (médicaments, consultations, y compris spécialisées, examens complémentaires, hospitalisations) et une indemnité de transport forfaitaire est versée lors de chaque visite protocolaire.

Comme nous l'anticipions en créant cette cohorte, la notion de « guéris » était initialement uniquement de nature virologique sur la base de deux tests sanguins négatifs (recherche de particules virales à l'aide d'une *polymerase chain reaction* — PCR) à 48 heures d'intervalle. Cependant, les patients sortant des CTE pouvaient être encore « malades » à des degrés divers ou présenter des séquelles graves de l'épisode aigu de MVE. Par ailleurs, les patients « guéris » d'Ebola nécessitant des soins importants après la sortie des CTE pouvaient être confrontés à une prise en charge insuffisante du fait de la réticence de professionnels de santé à effectuer des actes médicaux chez des patients déclarés guéris de MVE.

Renforcement des compétences et des infrastructures

Le renforcement des compétences visait d'abord les professionnels de santé (CHU de Donka) et les chercheurs en sciences sociales (laboratoire d'analyse socioanthropologique de Guinée – LASAG) impliqués dans la prise en charge des personnes guéries et l'étude des aspects socioculturels les concernant. L'implication de ces professionnels dans le dispositif de

recherche constitue une occasion privilégiée de formation à travers l'activité de recherche, à laquelle sont associés des enseignements théoriques et pratiques spécifiques. De même dans le domaine de la biologie, un partenariat avec l'INSP a été établi afin de permettre la mise en place d'une plateforme diagnostique de qualité et la formation de biologistes.

Dans le domaine des infrastructures, il s'agissait de développer les plateaux techniques en biologie et virologie des centres de soins associés au suivi des participants de la cohorte, mais aussi de construire un centre de recherche clinique sur les maladies infectieuses à Conakry, en partenariat avec l'université de Conakry et le CHU de Donka, financé par la Task Force Ebola France et l'IRD. L'objectif de ce centre est de favoriser l'émergence de compétences nationales dans le domaine de la recherche pluridisciplinaire sur les maladies infectieuses.

Critères de participation

Les critères d'inclusion dans la cohorte étaient : toute personne, âgée de plus d'un an, déclarée guérie d'un épisode aigu de MVE et sortie d'un CTE, ayant donné son consentement (ou le consentement des parents/tuteurs pour un enfant). Les patients éligibles étaient initialement ceux qui avaient été malades entre le 1^{er} septembre 2014 et le 30 juin 2015, afin que le délai entre l'épisode aigu et l'inclusion ne soit pas trop important, et dont la résidence était à proximité des sites de prise en charge de Conakry et de Macenta.

Modalités de suivi et de prise en charge

Les visites en lien avec le protocole étaient initialement au nombre de six, une à l'inclusion dans la cohorte puis à 1, 3, 6, 9 et 12 mois pour chaque personne.

À l'inclusion, après un interrogatoire approfondi et un examen clinique complet, les patients étaient soumis à un examen psychologique de dépistage des symptômes dépressifs et un entretien pour recueillir diverses informations sociodémographiques. Des examens sanguins étaient réalisés visant à établir un bilan de santé post-maladie aiguë (numération formule sanguine [NFS], glycémie, créatinémie, transaminases, sérologies VIH et hépatites) ainsi qu'un bilan Ebola (prélèvement de sang, salive, selles, urine, lait et sperme ou sécrétions vaginales chez les adultes). Une bandelette urinaire à la recherche d'albumine et une sérologie de la syphilis ont été ajoutées au bilan en 2016. Lors des visites de suivi, l'interrogatoire et l'examen clinique complet ont été renouvelés ainsi que l'examen psychologique (à M12). Le bilan sanguin a été refait sur une base trimestrielle (NFS, glycémie, créatininémie, transaminases) de même que le bilan Ebola.

Il est maintenant également prévu une visite semestrielle au-delà de la première année jusqu'à la fin du suivi pour les patients ne présentant aucune symptomatologie, et à la

demande pour les patients présentant une pathologie. Les hommes présentant un sperme positif en PCR pour Ebola sont suivis et prélevés mensuellement jusqu'à l'obtention de deux prélèvements consécutifs négatifs en PCR.

Contraintes et ajustements du programme

Adaptations du programme

Ce programme a été élaboré en concertation avec les différents acteurs de la riposte à l'épidémie, tant au niveau de la Coordination nationale de lutte contre Ebola que de diverses structures de soins impliquées dans la prise en charge des personnes malades et des personnes guéries (CTE, services des maladies infectieuses, service de pédiatrie, etc.), de différentes équipes de recherche (EbolaTx, favipiravir) et des associations de personnes guéries de MVE.

Ces rencontres ont conduit à divers ajustements du programme initial. Les questions les plus délicates ont été soulevées par les membres de l'Association des personnes guéries et affectées d'Ebola en Guinée (APEGUEAG). Le protocole initial prévoyait de ne pas inclure les personnes guéries qui avaient reçu du plasma de convalescent durant leur hospitalisation ; or, en mars 2015, toutes les personnes prises en charge dans les deux structures de Conakry (CTE de Donka et CTS de Conakry) recevaient un traitement à base de plasma de convalescent. Les membres de l'association ont jugé que l'application de ce critère allait pénaliser un grand nombre de personnes qui seraient de fait exclues du suivi. Le deuxième élément de discussion était lié à la sélection des participants sur la base de la date de leur maladie, car il avait été décidé de ne recruter que les personnes ayant été malades entre septembre 2014 et juin 2015. Cet intervalle excluait donc les personnes qui avaient été malades avant septembre 2014 ; or, les membres de l'association rapportaient des témoignages de personnes sorties du CTE avant septembre 2014 se plaignant de divers troubles. Face à une forte demande de leur part, la pertinence de ces critères a été reconsidérée avec les biologistes et les épidémiologistes, puis ils ont été finalement supprimés.

À la demande des responsables de la Coordination nationale de lutte contre Ebola, les investigateurs de PostEboGui, en accord avec la Coordination nationale de lutte contre Ebola et le promoteur de la recherche, ont alors décidé d'ouvrir la cohorte à toutes les personnes guéries quelle que soit leur date de sortie de CTE, y compris donc aux personnes ayant participé aux essais thérapeutiques (Jiki, favipiravir, Zmap™).

Réponse aux besoins socioéconomiques

Dès le démarrage, le programme PostEboGui a été confronté à des situations d'urgences sociales, documentées par les

chercheurs en sciences sociales et les acteurs communautaires. Un nombre élevé de personnes malades ou décédées dans une même famille ou la disparition de celles qui assuraient l'équilibre économique de la famille ont conduit certaines personnes guéries à des situations de grande précarité économique. En mars 2015, divers acteurs sociaux (publics et privés, nationaux et internationaux) envisageaient de proposer des actions de soutien aux familles démunies affectées par la MVE (distribution de nourriture et de biens de première nécessité, soutien financier, etc.), mais aucune n'était encore en place, au-delà de l'aide ponctuelle accordée aux personnes à leur sortie des CTE.

Pour faire face aux situations d'urgence sociale identifiées à l'occasion des enquêtes réalisées dans le cadre du programme PostEboGui, il a été décidé la constitution d'un fonds d'urgence sociale permettant de fournir un complément au remboursement des frais de transport au-delà du forfait initialement prévu et une aide financière immédiate de 250 000 GNF (un peu plus de 25 euros) renouvelable, sur la base de critères sociaux évalués par l'équipe médicale et sociale du programme (incluant les chercheurs anthropologues). Cette aide avait pour objectif de pallier les situations de dénuement majeur tout en orientant les personnes vers les dispositifs de soutien à moyen terme et aidait à maintenir un bon suivi dans la cohorte. Un financement spécifique a été accordé par l'Ambassade de France pour la constitution de ce fonds. Ce n'est que quelques mois plus tard que des dispositifs d'aide ont été mis en place par des agences des Nations unies et des ONG.

Élargissement du programme

En décembre 2015, la meilleure connaissance des besoins médicosociaux des personnes guéries et la prise en compte du risque de reviviscence de l'épidémie liée à des transmissions sexuelles à partir de personnes guéries ont confirmé la nécessité d'un suivi médical attentif des personnes guéries. À la demande de la Coordination nationale de lutte contre Ebola, la Task Force Ebola France et l'Inserm ont marqué leur accord pour ouvrir le programme PostEboGui, au-delà des 450 personnes initialement prévues, en ciblant le chiffre de 800 personnes guéries de MVE de Guinée (qui sont au nombre, théoriquement, de 1 270) [6], quelle que soit la date de leur guérison. L'ONG ALIMA qui assurait le suivi de personnes guéries à Nzérékoré, à l'Est de la Guinée forestière a demandé au projet PostEboGui de prendre la relève ; un autre site de prise en charge a été également ouvert à Forécariah, en Basse-Guinée dans la suite du retrait de la Croix-Rouge. Ces deux sites sont opérationnels depuis fin mars 2016. La cohorte PostEboGui est ainsi devenue le principal dispositif de suivi médical des personnes guéries de MVE de Guinée.

Enfin, face à l'ampleur de la demande médicosociale des personnes guéries et à la révélation progressive de l'apport

scientifique du suivi, en particulier en ce qui concerne la persistance de séquelles cliniques et du virus au-delà des 90 jours précédemment décrits, il a été décidé de prolonger cette cohorte au-delà de la première année de suivi, pour au moins 24 mois.

Dispositif local et institutionnel

Au total, en juin 2016, l'équipe du programme PostEboGui compte une trentaine de personnes : des investigateurs cliniciens des services de pédiatrie et de maladies infectieuses à Conakry et des différents hôpitaux (Forécariah, Macenta et Nzérékoré) sous la coordination d'un investigateur clinicien ; une équipe de coordination scientifique (chef de projet, gestionnaire de données, moniteurs d'études, enquêteurs, etc.) et administrative à Conakry ; sur chaque site sont associées des personnes guéries qui ont un rôle de médiateur(trice) et d'agent d'accueil.

L'unité TransVIHMI de l'IRD est le partenaire Nord de ce projet et différents chercheurs viennent en missions brèves ou de longue durée depuis novembre 2014, selon les besoins, pour apporter leur expertise. Les autres partenaires sont les services de maladies infectieuses et de pédiatrie du CHU de Donka, le Laboratoire national de santé publique, les hôpitaux préfectoraux de Macenta et de Forécariah et l'hôpital régional de Nzérékoré, l'Institut Pasteur de Lyon,

l'Inserm à Paris pour les diverses composantes biomédicales et les chercheurs du Centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique de Fann (CRCF) — site de l'ANRS de Dakar pour les aspects anthropologiques.

Plusieurs laboratoires sont impliqués à Conakry (Laboratoire national de santé publique, laboratoire des fièvres hémorragiques, laboratoire du centre de traitement ambulatoire du CHU) et à Macenta (laboratoire de l'hôpital préfectoral, de la Mission philafricaine et de la Croix-Rouge française). Sur les sites de Forécariah et Nzérékoré, ce sont les laboratoires des hôpitaux qui sont impliqués, avec le soutien de l'ONG ALIMA dans cette dernière localité.

Participants de la cohorte PostEboGui

Profil des participants

Le Tableau 1 présente quelques caractéristiques des personnes guéries d'Ebola incluses et suivies dans la cohorte PostEboGui à la date du 11 juillet 2016. La cohorte, dont les inclusions se sont achevées à cette date, compte 802 personnes, âgées de 1 à 80 ans, dont 128 ont 15 ans ou moins, soit 16 % de la cohorte.

Le tableau révèle la prédominance des femmes dans tous les sites, 54 % des participants au total, sauf le centre de

Tableau 1 Effectifs, âge, provenance et devenir des participants par site au 11 juillet 2016, Cohorte PostEboGui, Guinée / *Number, age, origin and follow-up of participants by site at July the 11th 2016, PostEboGui cohort, Guinea.*

	Conakry		Macenta		Nzérékoré		Forécariah		Total		
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	
Effectif	173	209	115	135	49	67	21	33	358	444	802
Âge :											
– Médian	27	25	33	35	27,5	29	29	28	28	29	28
– Moyen	27	28	34	33	30	30	30	28	30	30	30
Étendue	3–70	1–61	2–80	1–65	3–73	6–70	10–55	3–60	2–80	1–70	1–80
Délai CTE-inclusion (jours)	246	248	443	433	505	508	324	338	349	349	349
CTE d'origine											
Coyah	41	45	0	0	0	0	7	15	48	60	108
CTS	8	3	0	0	0	0	0	0	8	3	11
Donka	114	141	0	1	0	0	4	8	118	150	268
Forécariah	0	3	1	0	0	0	9	10	10	13	23
Guéckédou	2	5	107	126	35	50	1	0	145	181	326
Kindia	3	9	0	0	0	0	0	0	3	9	12
Macenta	0	0	6	7	0	1	0	0	6	8	14
Nzérékoré	1	0	1	1	14	16	0	0	16	17	33
Autres	4	3	0	0	0	0	0	0	4	3	7
Devenir											
PDV	3	2	1	0	0	0	0	0	4	2	6
Refus	5	6	0	0	0	0	0	0	5	6	11
Décès	3	0	1	0	0	0	0	0	4	0	4

traitement des soignants de Conakry, géré par l'armée française. Il montre la différence en termes de délai entre la sortie du CTE et l'inclusion dans PostEboGui selon les sites de recrutement, ce qui est en relation directe avec l'histoire de l'épidémie dans la région concernée et l'accès aux différents sites au cours du temps.

La cohorte est constituée de personnes guéries à différents moments du suivi post-MVE aiguë puisque le délai entre la sortie du CTE et l'inclusion va de 1 à 810 jours. Le tableau montre également la mobilité relativement réduite des guéris de Guinée forestière au moment de leur MVE et l'accès limité aux CTE puisqu'ils n'ont fréquenté que les sites de Guéckédou, Macenta et Nzérékoré qui étaient les seuls existants à proximité. En Guinée maritime, l'épidémie a duré plus longtemps, les CTE se sont multipliés et les patients ont eu une plus grande mobilité, par ailleurs, les enfants, par exemple, étaient systématiquement adressés au CTE de Conakry.

Acceptabilité du programme par les participants

Initialement, nous craignons que les personnes guéries de MVE soient réticentes à participer à un tel programme compte tenu de leur expérience (visites dans une structure de soins, rappel de la pathologie, craintes de réactivation de la stigmatisation), des réticences envers les structures de soins largement répandues dans la population guinéenne et de leurs perceptions face à une activité de recherche. Les premières rencontres et discussions avec les associations de guéris soulevaient ces problèmes et faisaient craindre un recrutement très lent et modeste. Mais dans un contexte de cherté et d'accès difficile aux soins, la qualité et la gratuité des soins fournis et un accueil compréhensif des patients, en particulier par des soignants eux-mêmes guéris d'Ebola, ont permis d'établir une relation de confiance entre les personnes guéries et l'équipe et d'avoir un rythme de recrutement soutenu. Le fait que le suivi soit initialement réalisé dans des structures de soins a de plus permis de diminuer le risque d'une identification des personnes guéries d'Ebola par le reste de la population.

Une autre crainte initiale était la difficulté d'obtention des excréta, nécessaires à la recherche du virus, et en particulier les prélèvements de sperme. De fait, les débuts furent difficiles, et une partie seulement des hommes ont donné du sperme dans un premier temps. L'équipe n'était pas très à l'aise avec cette demande, et il n'y avait pas initialement d'aménagement d'une salle discrète facilitant le recueil. La situation s'est progressivement améliorée, et les dons de sperme ont été plus nombreux lorsque la présence tardive de particules virales dans le sperme a été connue : les participants ont voulu connaître leurs résultats personnels, et les explications et conseils fournis par les médiateurs en matière de prévention de la transmission sexuelle ont été appréciés.

Comme nous pouvions nous y attendre, les prélèvements gynécologiques de sécrétions vaginales, pratiqués beaucoup plus fréquemment en routine dans le système de santé, n'ont pas soulevé de problème particulier de la part des participantes et du personnel soignant et ont pu être recueillis aisément dès le début de l'étude.

Premiers résultats scientifiques et nouvelles questions

Premiers résultats

Une des données les plus importantes obtenues au cours de la première année du projet est la mise en évidence d'échantillons de sperme positifs pour le virus Ebola en PCR et en ARN jusqu'à neuf mois après le début de la MVE [12]. Quatre-vingt-dix-huit échantillons de sperme ont été testés pour le virus Ebola en ARN, obtenus de 68 hommes déclarés guéris de MVE. Dix échantillons de huit hommes se sont révélés positifs pour le virus Ebola avec une tendance à la décroissance du niveau de charge virale en ARN avec le temps. Le fait que les échantillons soient positifs en ARN n'implique pas nécessairement que le virus Ebola soit vivant et fonctionnel. Des analyses virologiques sont en cours pour le déterminer. Mais cela conduit à recommander l'usage du préservatif chez les hommes déclarés guéris d'Ebola, au-delà de la période initialement recommandée de trois mois, au moins jusqu'à ce que deux prélèvements de sperme soient négatifs successivement en PCR.

Les premières études anthropologiques ont permis de montrer que le devenir des personnes guéries dépendait d'une combinaison de différents éléments en lien avec leur statut social (sexe et âge), du nombre de personnes atteintes dans l'unité domestique et la famille, de la nature et de la gravité des troubles somatiques persistants.

Il a été ainsi possible de repérer cinq grands types de devenir :

- le retour à une « vie normale » pour des personnes, pour lesquelles la maladie a eu une expression clinique modérée, qui ne présentent aucune séquelle (ni somatique ni psychique) et désirent seulement « oublier cette maladie et tourner la page » ;
- le retour à une vie dominée par les séquelles somatiques (troubles de la vision, de l'audition, douleurs ostéoarticulaires, troubles de la mémoire, etc.) ;
- le retour à une vie dominée par la souffrance psychique, liée à la perte de proches et à des séquelles somatiques ;
- une vie dominée par les difficultés économiques à cause de la perte d'un parent ou d'un conjoint qui assurait des revenus réguliers ou bien du fait de la perte de l'emploi ;
- l'entrée dans une grande précarité (situation des veuves, orphelins, transfert des charges familiales à de jeunes

adultes) avec des formes sociales d'abandon ou d'exclusion, qui, associées à des séquelles de la maladie, produisent des situations d'urgence sociale.

Une étude spécifique auprès des professionnels de santé guéris a documenté les formes de stigmatisation qu'ils rencontrent. Elle a montré qu'elles comprennent principalement l'évitement, le rejet, le refus de réintégration au poste de travail, le déni de la maladie. Cette stigmatisation semble due à la peur de la contagion et à des conceptions divergentes de la maladie, sources de conflits. Elle est le plus souvent limitée du fait des attitudes solidaires et transitoires, car les survivants mettent en place des stratégies pour éviter le stigmatisé. Cette recherche montre que le milieu médical perpétue le stigmate vis-à-vis d'agents qui ont été exposés dans le cadre de leur rôle professionnel [13].

Nouvelles questions scientifiques et contribution à l'intervention

À mesure que la cohorte progresse et que les connaissances s'affinent sur les séquelles de la maladie aiguë Ebola, des sous-projets cliniques et immunologiques ont été développés afin de mieux cerner les aspects les plus saillants de la maladie Ebola chronique : les aspects neurologiques, ophtalmologiques et rhumatologiques en particulier. Dans ces trois cas précis, un spécialiste est venu de France afin de préciser les pathologies rencontrées dans sa spécialité et pour former l'équipe clinique à un recueil plus précis des pathologies rencontrées. De même, dans le domaine immunologique, une étude ancillaire, « PostEboGui immuno » a été construite avec une unité Inserm.

Deux autres projets ont été montés par l'unité TransVIHMI de Montpellier dans l'environnement de PostEboGui, l'un concerne les sujets contacts asymptomatiques des personnes guéries au moment de leur MVE (programme ContactEboGui). Il est prévu de conduire un entretien auprès de 2 000 personnes qui ont vécu à proximité d'une personne malade et de réaliser une recherche d'anticorps anti-Ebola chez ces personnes. Une autre recherche, toujours nécessaire, consiste dans l'identification des réservoirs animaux du virus Ebola (programme Réservoir essentiellement au niveau des chauves-souris, des singes et de la viande de brousse présente sur les marchés).

Les connaissances acquises à travers le programme PostEboGui sont communiquées au fur et à mesure aux autorités sanitaires nationales pour ajuster au mieux les décisions de santé publique. Ainsi, les premiers résultats ont été présentés lors de l'Atelier national de planification stratégique de gestion des survivants de la MVE en Guinée (Kindia, 5 et 7 octobre 2015). De plus, l'équipe de recherche participe régulièrement aux réunions hebdomadaires de la Coordination nationale et fait valoir, chaque fois que pertinent, divers

aspects médicaux et sociaux concernant les patients « guéris », issus de la connaissance de leur situation acquise au cours des rencontres quotidiennes et des analyses de données intermédiaires, notamment afin d'ajuster les nouvelles interventions définies à leur égard au niveau national.

Nouvelles questions éthiques

Notre équipe a une longue expérience de la conduite de recherche interventionnelle et du suivi de cohorte acquise sur près de 20 ans dans le domaine du VIH, dans plusieurs pays d'Afrique [7,9,10], notamment sur la prise en compte des vulnérabilités contextuelles, l'implication des populations dans le processus de recherche, le partenariat scientifique et les dimensions politiques de la recherche. L'intervention visant à améliorer les conditions de prise en charge des patients dans des contextes sanitaires précaires, de la formation du personnel médical et de la recherche, et le renforcement des infrastructures relèvent à la fois d'une orientation stratégique de recherche en santé publique et d'un engagement éthique.

Le programme PostEboGui a obtenu avant son démarrage les accords éthiques du Comité national d'éthique de la recherche en santé de Guinée, du comité d'évaluation éthique de l'Inserm et du Comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'IRD. Les avis reconnaissent la pertinence scientifique du programme et l'adéquation du protocole à l'éthique formelle de la recherche en santé selon le code de la santé publique de la République de Guinée et de la déclaration d'Helsinki.

Plusieurs questions éthiques ont été rencontrées — certaines déjà posées dans d'autres projets de recherche, d'autres spécifiques à ce projet ou à ce contexte — combinées de manière inédite autour de ce programme. Elles ont trait notamment aux réponses à apporter aux demandes des autorités sanitaires nationales soucieuses de renforcer leurs actions de santé publique, qui peuvent entrer en conflit avec la confidentialité si des informations nominatives sont sollicitées, ou avec l'équilibre budgétaire du projet si les demandes en termes de nombre de participants à inclure dépassent les limites des financements obtenus dans un cadre de recherche et exigent des réaménagements du fonctionnement. D'autres questions ont trait à la définition des responsabilités respectives face aux besoins socio-économiques des patients lorsqu'ils sont insuffisamment pris en compte par les acteurs de l'aide sociale ou de l'action humanitaire, qui interrogent sur un standard social minimal acceptable pour qu'une recherche puisse être menée. Enfin, un problème inédit est issu de la multiplication des projets de recherche réalisés par divers promoteurs et mis en place successivement et a posteriori de PostEboGui sans nécessairement tenir compte des projets déjà en cours. Ces situations génèrent une surinvestigation des « guéris », mettant en jeu l'acceptabilité de la

recherche en général et de la cohorte PostEboGui, en particulier, avec un impact potentiel sur la qualité des données lorsque des prélèvements et questionnaires ou examens similaires sont réalisés en plus de ceux déjà prévus dans ce protocole. Enfin, la multiplication des études et interventions génère des confusions chez les participants qui ont un impact sur les perceptions de la recherche et de ses modalités éthiques. Ces situations conduisent à discuter la possibilité de considérer les aspects éthiques de la recherche de manière globale en référence à un site ou à une population plutôt qu'à propos d'un seul projet et de son rapport entre risque et bénéfice. L'intérêt serait de pouvoir éviter les surinvestissements et les interférences, voire de répartir la charge de la prise en charge (sociale et médicale) entre les différents projets qui mettent cette prise en charge à profit pour réaliser des investigations.

Conclusion

Si les personnes guéries d'Ebola ne figuraient pas dans le Plan national stratégique guinéen initial, le projet PostEboGui que nous avons proposé est vite apparu comme étant la pièce manquante du dispositif de prise en charge de la MVE en Guinée. Centrée sur les besoins de santé individuels et collectifs des participants, cette recherche — menée non seulement avec, mais au cœur, des institutions sanitaires du Sud — combine recueil de données, pour produire des connaissances fondamentales et appliquées, et prise en charge des personnes (pour répondre aux besoins non couverts par le système de soins). L'exercice est difficile, exigeant une attention particulière à l'interface entre soins et recherche, des ajustements récurrents de l'offre de services, une capacité à faire évoluer les questions de recherche tout en restant fidèle au projet initial. Il oblige les chercheurs à dépasser leur domaine disciplinaire pour faire face à des besoins ou enjeux prioritaires. Aux questions éthiques usuelles dans la recherche au Sud s'ajoutent des questions propres à l'intervention de santé publique comme celle des standards de soins à adopter dans les services offerts, ou celle de la levée, pour des mesures de santé publique ciblées, de l'anonymat exigé pour la recherche.

Ce type de projet peut être difficile à comprendre par les partenaires, certains le considérant comme réduit à la prise en charge, d'autres comme réduit à la recherche parfois simultanément. Il l'est aussi pour les scientifiques, certains dépréciant une apparente subordination de la recherche à l'intervention médicale, d'autres considérant ce projet comme un « filet de sécurité éthique » qui assure pour tous le devoir de soins. Conçus là où ni les systèmes de soins ni les humanitaires ne répondent de manière suffisante à des

besoins que la recherche dévoile progressivement, le programme PostEboGui et les projets associés sont menés dans l'optique que la composante prise en charge soit reprise dès que possible par le système de soins appuyé par des ONG, avec les clés de compréhension et d'intervention fournies par la recherche.

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

Références

1. 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
2. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al (2014) Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. Preliminary report. *N Engl J Med* 371:1418–25
3. Barry M, Traoré FA, Sako FB, et al (2014) Ebola outbreak in Conakry, Guinea: Epidemiological, clinical, and outcome features. *Med Mal Infect* 44:491–4
4. 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
5. Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, et al (1999) Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 179: S13–S4
6. Migliani R, Keita S, Diallo B, et al (2016) Maladie à virus Ebola en Guinée : évolution de l'épidémie de son émergence en décembre 2013 à novembre 2015. *Médecine et Armées* 44:149–60
7. Taverne B, Desclaux A, Ndoye I (eds) (2014) Suivi médicoanthropologique de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) traitées par ARV à Dakar (1999–2010). N° spécial du Bulletin de la société de pathologie exotique. *Bull Soc Pathol Exot* 107: 213–95 [http://www.pathexo.fr/bull_bulletin.php?id_bull=130&id_volume=331&L=1]
8. OMS (2014) Maladie à virus Ebola. Aide-mémoire n° 103. Janvier 2016 [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/fr/>]
9. Ouvrage collectif (2001) L'accès aux traitements du VIH/sida en Côte-d'Ivoire. Évaluation de l'initiative Onusida/ministère de la Santé publique. Aspects économiques, sociaux et comportementaux. Msellati P, Vidal L, Moatti JP (eds) Collection Sciences Sociales et sida, ANRS, Paris, 327p
10. Ouvrage collectif (2010) Accès décentralisé au traitement du VIH/sida. Évaluation de l'expérience camerounaise. Eboko F, Abé C, Laurent C (eds) Collection Sciences Sociales et sida. ANRS, Paris, 345 p
11. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al (1999) Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. Commission de Lutte contre les épidémies à Kikwit. *J Infect Dis* 179:S28–S35
12. Sow MS, Etard JF, Baize S, et al (2016) New evidence of long lasting persistence of Ebola virus genetic material in semen of survivors. *J Infect Dis* pii:jiw078
13. Sow S, Desclaux A, Taverne B (2016) Ebola en Guinée : formes de la stigmatisation des agents de santé survivants. Accepté pour publication in *Bull Soc Pathol Exo* 109(4) (in press)