



UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017-2018

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES CHEZ LES SURVIVANTS AU
VIRUS EBOLA**

Présentée et soutenue publiquement le 6 décembre 2017 à Lille, Faculté
Henri de Warembourg
Au pôle Recherche
Par Esther HERETH – HÉBERT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame la Docteure Anne GOFFARD

Monsieur la Docteure Lucile GOGNEAUX

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

PCR	Polymerase Chain Reaction
CTE	Centre de Traitement d'Ebola
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OG	Œil gauche
OD	Œil droit
OCT	Tomographie en cohérence optique
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRD	Institut de la Recherche pour le Développement
CRP	Protéine C Réactive
TPHA-VRDL	Treponema Pallidum Haemagglutination Assay – Veneral Disease Research Laboratory
VIH	Virus de l'immunodéficience Humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
IFN I	Interféron de type I

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Rappels sur le virus Ebola de l'épidémie 2013 - 2016	3
II. L'épidémie de 2013 - 2016	3
III. Les manifestations cliniques du virus Ebola	5
IV. Physiopathologie de l'infection aiguë au virus Ebola	5
V. Les moyens thérapeutiques et préventifs contre l'infection au virus Ebola	7
VI. Ebola et les organes de privilège immunitaire : un possible réservoir viral après guérison ?	8
Matériels et méthodes	10
Résultats	13
Discussion	26
VII. Autres études – Apports de la notre	26
VIII. Limites : preuve biologique	29
IX. Hypothèses sur le mécanisme physiopathologique	29
X. Traitement des uvéites chez les survivants au virus	31
XI. Etudes pour meilleur niveau de preuve	32
XII. Persistance du virus chez les survivants	32
XIII. Problématiques liées au contexte de Pays à Ressources Limitées	33
XIV. Prise en charge ophtalmologique en cas d'infection aiguë symptomatique à Ebola	34
Conclusion.....	36
Références bibliographiques	37
Annexes	44
Annexe 1 : Carte des centres de recherche de Postebogui	44
Annexe 2 : Répartition des survivants au virus Ebola sur le territoire Guinéen (source coordination guinéenne nationale de lutte contre Ebola)	45
Annexe 3 : Uvéites et récurrences	46

RESUME

Contexte : L'épidémie d'Ebola de 2013-2016 a durement touché l'Afrique de l'Ouest et provoqué 11 323 décès dont la grande majorité se répartit entre la Guinée, la Sierra Leone et le Libéria. En Guinée, pays où elle a commencé, elle a provoqué 2 803 décès. On y compte à ce jour 1 270 survivants. Les virologues ont identifié le virus Ebola de la famille des filovirus, souche Zaïre dont la mortalité de 67 % pour cette épidémie peut aller jusqu'à 90 % en l'absence de prise en charge. L'absence de moyens diagnostiques efficaces associée à la faiblesse structurelle du système de santé local et la lenteur des processus décisionnels ont retardé la réponse à l'épidémie. Malgré son coût humain majeur, elle a été à l'origine d'un nombre jusqu'alors jamais atteint de survivants. Ces derniers, déclarés guéris après négativation de la PCR sanguine souffrent de complications somatiques générales, rhumatologiques, oto-rhino-laryngologiques, neurocognitives et ophtalmologiques survenant dans les suites de la guérison de l'infection aiguë.

Matériels et Méthodes : Le projet Postebogui, lancé en mars 2015 en Guinée, inclut sur la base du volontariat des survivants de l'infection aiguë symptomatique au virus Ebola âgés de plus d'un an (517 patients au 20/05/2016). Il comprend trois sites : Conakry, Nzérékoré et Forécariah. Cette étude a pour objectif de dépister et traiter les pathologies dont souffrent les survivants et d'étudier leur fréquence de survenue et leurs caractéristiques sémiologiques. La prise en charge pluridisciplinaire et gratuite comprend, entre autre, un examen ophtalmologique dans l'unité de soin rattachée au CHU de Donka à Conakry ou dans l'hôpital régional de Nzérékoré.

Résultats : L'examen systématique de 341 patients avait permis de mettre en évidence 46 uvéites (13,5 % IC95%=[11.6;15.3]), six épisclérites (1,8 % IC95 %=[1.1;2.5]) et trois kératites interstitielles (0,9 % IC95%=[0.4 ;1.4]). Les uvéites étaient davantage unilatérales (78,3 %) et antérieure (47,8 %) et survenaient le plus souvent dans les deux mois suivant la sortie du centre de traitement d'Ebola. De

plus, des récurrences d'uvéïte jusqu'à 13 mois après négatification de la PCR Ebola dans le sang sont apparues. Parmi les patients avec uvéïte, 10 (21,7 %) présentaient des cataractes et huit (17,3 %) présentaient une altération sévère de la fonction visuelle sur au moins un œil (acuité $\leq 1/10$). Le caractère sémiologique granulomateux a bien été constaté.

Conclusion : 16,1 % des patients guéris d'Ebola dans notre cohorte sont atteints ou gardent des séquelles de complications ophtalmologiques inflammatoires survenues au décours de l'infection et dans les suites précoces et tardives de la guérison impliquant la nécessité d'une prise en charge protocolisée pouvant être appliquée à tous patients pendant la phase aiguë ou après.

INTRODUCTION

I. Rappels sur le virus Ebola de l'épidémie 2013 - 2016

Le virus impliqué est le virus Ebola de la souche Zaïre¹ dont la mortalité peut atteindre 90 % en l'absence de traitement². Il s'agit d'une zoonose - maladie ou infection qui se transmet naturellement de l'animal à l'homme et vice versa - virale de l'ordre des Mononégavirus de la famille Filovirus, genre Ebola³. Les Mononégavirus sont des virus à ARN monocaténaire non segmenté à polarité négative. L'enveloppe lipidique constituée de protéines glycosylées reliées en trimères et le complexe ribonucléoprotidique central codant pour les neuf protéines du nouveau virion constituent ses deux éléments structuraux⁴.

Cet agent pathogène virulent tire son nom de la rivière Ebola en République Démocratique du Congo où il a été identifié la première fois en 1976. C'est une des causes de fièvre hémorragique africaine virale. On présume que les chauves-souris représentent les principaux hôtes réservoirs du virus⁵ c'est à dire qu'elles l'hébergent dans des conditions naturelles sans symptômes cliniques tout en pouvant le transmettre à d'autres hôtes intermédiaires ou en le laissant dans leur environnement à partir de leurs déjections. Une récente étude a modélisé et mis en évidence le rôle potentiel des facteurs environnementaux (climatiques et ressources alimentaires) dans les migrations de colonies de chauves souris infectées au virus Ebola⁶.

. Les grands singes, régulièrement victimes d'épidémies liées au virus mais aussi d'autres animaux de brousse ou même domestiques comme les chats ou les chiens pourraient être les hôtes intermédiaires. Ils présentent des symptômes bruyants et une forte mortalité en cas d'infection⁷. La contamination humaine s'effectuerait à travers eux³.

II. L'épidémie de 2013 - 2016

L'épidémie d'Ebola qui a commencé en décembre 2013 a été déclarée en mars 2014 en Guinée et a touché sévèrement l'Afrique de l'Ouest et particulièrement ce

pays avec 3 351 cas d'infections confirmées dont 1 270 survivants et 2 803 décès au total en juin 2016². La souche virale responsable de l'épidémie, normalement localisée en Afrique centrale⁸ est peut être arrivée en Guinée via les chauves-souris qui peuvent effectuer des migrations de plusieurs milliers de kilomètres⁶. Le cas index (c'est à dire premier patient atteint par le virus) est un enfant qui aurait joué sous un manguier les jours précédents l'infection faisant évoquer une possible contamination directe chauve-souris/humain sans certitude sur un hôte intermédiaire⁹.

Son ampleur inégalée s'explique en partie par la faible réactivité des institutions internationales et des pouvoirs publics locaux au début de l'épidémie, la faiblesse structurelle des systèmes de santé ouest-africains et plus spécifiquement guinéens, l'absence de moyens diagnostiques peu coûteux et facilement accessibles, l'attachement culturel aux soins mortuaires traditionnels vecteurs de contamination, la défiance des populations vis à vis de ceux-ci et des organisations non gouvernementales et la généralisation de mode de transports rapides^{8, 10}.

L'épidémie de 2013 - 2016, causée par un variant ayant divergé il y a 10 ans de la souche Zaïre, une des cinq souches du virus Ebola¹¹ était la plus importante rapportée à ce jour. Les 24 précédentes épidémies sporadiques recensées depuis 1976 n'ont jamais atteint cette ampleur², leur nombre de morts cumulés est inférieur à celui de celle-ci. En effet, elles restaient confinées aux zones rurales dans des régions aux moyens de transport limités ce qui restreignait leur propagation. La dernière épidémie a ainsi débuté en mars 2014 à Guéckédou, en Guinée forestière, non loin des régions minières à fort potentiel économique à la frontière avec le Libéria et la Sierra Leone, pays également fortement touchés¹.

La mortalité qui oscillait entre 25 et 90 % pour les précédentes épidémies se situait entre 40 et 67 % pour celle-ci². Aujourd'hui, une grande partie des survivants se concentre en Guinée Forestière (40 %) et le reste se répartit sur la Haute Guinée, la Guinée Maritime et la Moyenne Guinée (Annexe 1).

Les survivants à l'infection aiguë dont le nombre n'a dans l'histoire, jamais été aussi important ont été confrontés à une stigmatisation sociale voire à un rejet, une déstructuration du tissu familial et une baisse des ressources^{12, 13, 14, 15}. Les patients survivants ont été considérés comme « guéris » après la constatation de deux PCR Ebola (méthode Altona®, gold standard) successives dans le sang circulant négatives à 48 heures d'intervalle ce qui permettait leur sortie du centre de

traitement d'Ebola avec un certificat d'attestation de guérison. Cependant, les survivants de cette épidémie, comme ceux des épidémies précédentes souffraient de ce que les soignants ont nommé au début le « syndrome post-Ebola » qui comprenait une altération de l'état général, des algies articulaires, musculaires et thoraciques, des troubles oto-rhino-laryngologiques à type d'hypoacousie, de vertiges et d'acouphènes¹⁶, des troubles neurocognitifs et oculaires^{17, 18}.

III. Les manifestations cliniques du virus Ebola

La durée d'incubation du virus Ebola varie de deux à 21 jours et le patient est contagieux dans sa phase symptomatique. S'il décède son corps reste contagieux plusieurs jours. Les symptômes cliniques à la phase aiguë comportent de la fièvre (89 %), des céphalées (80 %), une altération de l'état général (66%), des nausées (60 %), une diarrhée (51%), des douleurs abdominales (40%), une dysphagie (34%), des vomissements (34%) et un érythème conjonctival (31%). Les facteurs de surmortalité identifiés étaient une charge virale haute ainsi que l'âge supérieur à 45 ans¹⁹. Le décès survenait en moyenne 10 jours après le début des symptômes cliniques²⁰.

IV. Physiopathologie de l'infection aiguë au virus Ebola

Bien que les mécanismes physiopathologiques du virus Ebola soient encore imparfaitement connus, il est fortement suspecté que la létalité importante du virus Ebola soit due à son action dévastatrice sur le système immunitaire. Le virus inhibe toute action potentiellement efficace contre lui tout en conduisant à un relargage massif de médiateurs de l'inflammation que les virologues ont appelé « la tempête immunitaire » ou « **cytokine storm** » pour les anglo-saxons. Le système immunitaire est alors incapable de juguler l'infection ce qui aboutit à une défaillance multiviscérale et à une dérégulation du système cardiovasculaire et de l'hémostase²¹. En effet, le virus Ebola infecte préférentiellement les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques²². De récentes études montrent également une action précoce sur les lymphocytes T sur des modèles animaux (souris)²³.

L'inhibition précoce du système immunitaire inné dans laquelle le virus est responsable d'une régulation négative de la voie de l'interféron de type 1 (qui normalement limite la réplication virale dans les cellules de l'hôte). Le masquage des épitopes viraux qui aurait pu permettre au système immunitaire adaptatif de l'hôte de déclencher une réponse à une reconnaissance du non-soi ainsi qu'une perturbation de la réponse humorale par la sécrétion de glycoprotéines virales tronquées contribuent également à la paralysie du système immunitaire de l'hôte^{20, 24}.

Par ailleurs, une étude sur des souris a récemment montré que l'activation non spécifique des lymphocytes T à travers une molécule Tim 1 qui interagit avec des protéines virales (une phosphatidylsérine) promouvrait l'infection et stimulerait la production non spécifique de cytokines pro-inflammatoires qui conduisent au dépassement du système immunitaire²³. La tempête immunitaire est également provoquée par la stimulation de la production excessive et inappropriée de NF- κ B médiée par la molécule de l'hôte BST2, elle-même activée par la protéine virale VP40 potentialisée par la présence de la glycoprotéine membranaire GP²⁵.

Le virus est également responsable de **coagulation intravasculaire disséminée** (CIVD) par un mécanisme physiopathologique qui ne semble pas lié uniquement à l'atteinte directe des cellules endothéliales par l'action du virus. Les cellules endothéliales seraient même protégées par un relargage massif de monoxyde d'azote qui survient au cours de l'infection. La CIVD serait médiée entre autre par le système immunitaire²².

En effet, c'est le facteur tissulaire exprimé à la surface des macrophages infectés par le virus qui contribuerait à la formation de thrombus dans l'infection au virus Ebola. Cette hypothèse est confortée par le fait que différentes protéines recombinantes inhibitrices du facteur tissulaire ont montré leur efficacité dans le traitement de l'infection chez les primates^{26, 27}.

Par ailleurs la nécrose hépatocytaire constatée dans l'infection conduit à une modification des fonctions hépatiques et donc au renouvellement plus lent des facteurs de coagulation qui aggrave les troubles de la coagulation²⁸.

Au moment de l'infection aiguë, la libération anarchique de cytokines notamment de TNF-alpha, un puissant activateur du facteur tissulaire contribue également à l'activation de la cascade de la coagulation²⁹.

L'action sur l'hémostase est également liée à l'importance de la charge virale. Cette action s'effectue par la forme soluble d'une glycoprotéine virale shedGP (qui augmente en parallèle à la charge virale) qui active la perméabilisation des cellules endothéliales et le récepteur TLR4 (Toll Like Receptor). Ce dernier induit la libération massive de cytokines inflammatoires impliquées dans les phénomènes hémorragiques³⁰.

V. Les moyens thérapeutiques et préventifs contre l'infection au virus Ebola

Il n'existe ce jour pas de traitement antiviral curatif spécifique validé et homologué. Bien que des molécules inhibitrices aient été mises en évidence, le développement d'un antiviral spécifique efficace n'a pas pu être réalisé^{31,32}. Le favipiravir^{33,34} et les échanges plasmatiques³⁵ n'ont pas conduit à une amélioration de la survie dans les études. Les mesures de traitement à la phase aiguë sont aujourd'hui toujours uniquement symptomatiques et s'apparentent à des mesures réanimatoires. La prise en charge est donc limitée dans ces pays où il n'existe pas de service de réanimation comportant un matériel permettant de prendre en charge un choc quel qu'il soit ou même une défaillance viscérale isolée.

Trois projets de recherche pour développer un vaccin contre le virus Ebola ont cependant été mis en place en Guinée, Libéria et Sierra Leone, ciblant tous la même glycoprotéine virale. Un seul s'est révélé efficace. Les phases I avaient été lancées en septembre 2014 et les phases II/III en février 2015. Les équipes de recherches ont bénéficié d'une dérogation afin d'accélérer les processus compte tenu de l'urgence de la situation^{36,37}. Le VSV-EBOV (recombinant vesicular stomatitis virus Zaïre ebolavirus), développé par le laboratoire national de microbiologie de l'agence de santé du Canada a permis de vacciner les cas contacts lors des dernières résurgences en Guinée en mars 2016 et a été commercialisé par la firme pharmaceutique américaine Merck. Suite à cette vaccination aucun cas d'Ebola n'a été observé chez les contacts. La vaccination a été réalisée selon un protocole particulier. En effet, elle s'effectuait à partir du cas infecté et concernait en premier lieu les contacts immédiats puis les contacts des contacts puis ainsi de suite selon la technique de « vaccination en anneaux ». Les effets indésirables principaux connus liés à cette vaccination sont un syndrome fébrile et un syndrome allergique³⁸. Le VSV - EBOV protégerait de la maladie dès le sixième jour après l'injection c'est à

dire avant que la réponse immunitaire humorale soit totalement efficace faisant suspecter la participation de l'immunité innée à la protection. Il persiste cependant de nombreuses questions concernant cette vaccination. D'une part, on ignore la durée de l'immunité qu'elle confère, les mécanismes immunitaires associés (bien qu'un article récent décrive une action via le récepteur TLR4), et la stratégie de vaccination la plus performante à adopter pour protéger les populations³⁹.

VI. Ebola et les organes de privilège immun : un possible réservoir viral après guérison ?

Une présence persistante du virus associée ou non à des dommages fonctionnels a été mise en évidence chez des survivants dans plusieurs organes de privilège immun dans leurs fluides biologiques. Du virus a été retrouvé dans le sperme 9 et 12 mois après la guérison^{40,41}. Des cas de transmissions sexuelles à partir des survivants sont suspectés par l'Organisation Mondiale de la Santé pour expliquer les résurgences de fin 2015 et début 2016^{42,43}. Des cas d'orchites tardives ont été rapportés chez les patients guéris lors des épidémies précédentes¹⁷. Des uvéites pouvant atteindre la chambre antérieure et la chambre postérieure de façon isolée ou simultanément ont été mises en évidence dans les suites de la guérison^{17,43,44}. La PCR et la culture virale de prélèvements intraoculaires (ponction de chambre antérieure et du vitré) au décours d'une uvéite survenue 14 semaines après le début de l'infection (et neuf semaines après que le patient ait été déclaré guéri) étaient positives au virus Ebola⁴⁴.

Les organes de privilège immun correspondent à des sites capables de tolérer l'introduction d'antigène sans générer une réponse inflammatoire immunitaire chez un individu immunocompétent. Cette caractéristique est indispensable à la préservation de la fonction de ces organes. Dans l'œil, comme dans les autres sites de privilège immunitaire comme le cerveau et les gonades, ce phénomène dynamique implique une immunosuppression locale et systémique. Dans l'œil, ces mécanismes d'immunosuppression mis en évidence sur des modèles animaux sont périphériques (cellules présentatrices d'antigènes qui migrent dans la rate, « Anterior Chamber Associated Immune Deviation »⁴⁵ et « Vitreous Cavity Associated Immune Deviation »⁴⁶) et centraux (régulation au niveau du thymus) et sont associés à la

présence de barrières anatomiques^{47, 48} et l'absence de système de drainage lymphatique⁴⁹.

Notre objectif était de décrire les caractéristiques sémiologiques précises de ces atteintes ophtalmiques, d'observer leur occurrence, leurs récurrences et de les traiter.

MATERIELS ET METHODES

Le projet Postebogui « re-vivre après Ebola » est une cohorte prospective lancée en mars 2015 en Guinée à Conakry par l'UMI233 de l'IRD. Il a été et reste financé majoritairement par la « Task force interministérielle Ebola » française via l'INSERM mais aussi par la Fondation de France (Fond Inkerman) pour les équipements ophtalmologiques. Ce projet avait pour objectif de suivre les survivants de l'épidémie pendant au moins un an après leur inclusion (changement de protocole au cours de l'étude pour suivi plus long de trois ans). Une prise en charge pluridisciplinaire gratuite comprenant entre autres, une consultation ophtalmologique systématique était proposée aux inclus. Cependant, les patients pouvaient en bénéficier même s'ils refusaient l'inclusion.

Les critères d'inclusion étaient d'une part l'apport par le patient ou son tuteur légal de la preuve de sa guérison à l'infection aiguë au virus Ebola qui correspondait à la présentation du certificat de sortie du centre de traitement d'Ebola et d'autre part de résider en Guinée Conakry. Les nouveaux nés de moins de 1 ans étaient exclus. La « guérison » des patients de l'infection au virus Ebola attestée par le certificat avait été déclarée sur des critères biologiques reconnus internationalement c'est à dire par la constatation de deux PCR négatives successives sur des échantillons de sang circulant à 48 heure d'intervalle.

Cette étude multicentrique comportait un site à Conakry, un à Forécariah et deux en Guinée Forestière à Nzérékoré et Macenta. Sur ce dernier site, aucun patient n'a été examiné par l'ophtalmologiste investigateur. À Conakry, le centre de recherche était situé dans les locaux du centre hospitalo-universitaire de Donka (délocalisé à 2 km pendant la durée de la réfection de celui-ci) où se trouvait le service d'ophtalmologie (Centre d'Application du Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Ophtalmologie - CADESSO). À Nzérékoré, il se trouvait dans l'hôpital régional à quelques mètres du service d'ophtalmologie. Les patients de Forécariah devaient se rendre à Conakry pour la consultation d'ophtalmologie par absence de matériel spécialisé sur place (Annexe 2).

La prise en charge des patients était multidisciplinaire et incluait des infectiologues, des virologues, des pédiatres, des rhumatologues, des ophtalmologues, des anthropologues ainsi que des associations de personnes déclarées guéries. Les patients étaient examinés à l'inclusion, à 1 mois de celle-ci, puis tous les 3 mois. Des visites intermédiaires supplémentaires étaient organisées si des signes fonctionnels survenaient. Les examens biologiques comprenaient une PCR Ebola (® Altona, gold standart), une numération formule sanguine, une CRP, un bilan lipidique, hépatique à chaque visite. Un bilan sérologique virologique de base (VIH, VHB, VHC) et une sérologie syphilitique (TPHA-VDRL) étaient réalisés à l'inclusion.

Sur les 517 inclus au jour du 20/05/2016 sur les sites de Conakry, Forécariah et Nzérékoré, 341 patients ont été examinés à titre systématique par un ophtalmologue à partir de juin 2015. Les patients n'étaient pas sélectionnés sur des plaintes ophtalmologiques et tous étaient convoqués pour un examen oculaire à l'occasion de leurs visites de contrôle ou spécialement pour une consultation dédiée. Certains étaient examinés directement à leur inclusion lorsque c'était possible.

L'examen ophtalmologique comportait une mesure de l'acuité visuelle maximale corrigée effectuée par un optométriste guinéen parlant couramment les dialectes locaux et formé à Bamako (Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique), un examen en lampe à fente avant et après dilatation pupillaire en ophtalmoscopie indirecte avec une lentille Volk Digital Wide Field. La dilatation était effectuée avec du Tropicamide 0,5 %. Les lésions du segment antérieur et du fond d'œil étaient photographiées (® Optomed Smartscope) à partir du moment où l'appareil a été disponible. Les photos étaient relues et validées par un ophtalmologue sénior spécialisé en inflammation oculaire.

La consultation était gratuite. Les transports pour arriver à la consultation ainsi que pour le retour à domicile étaient pris en charge, de même que les éventuels traitements. Les lunettes étaient également fournies à titre gratuit.

Les comités d'Éthique guinéens (Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé) et français (Comité d'Évaluation Éthique de l'INSERM et Comité Consultatif de Déontologie et d'Éthique pour l'IRD) avaient donné leur accord pour l'étude et validé le protocole. Le consentement éclairé (explications fournies par un guinéen maîtrisant le dialecte parlé par le ou la patiente) a été recueilli pour chaque

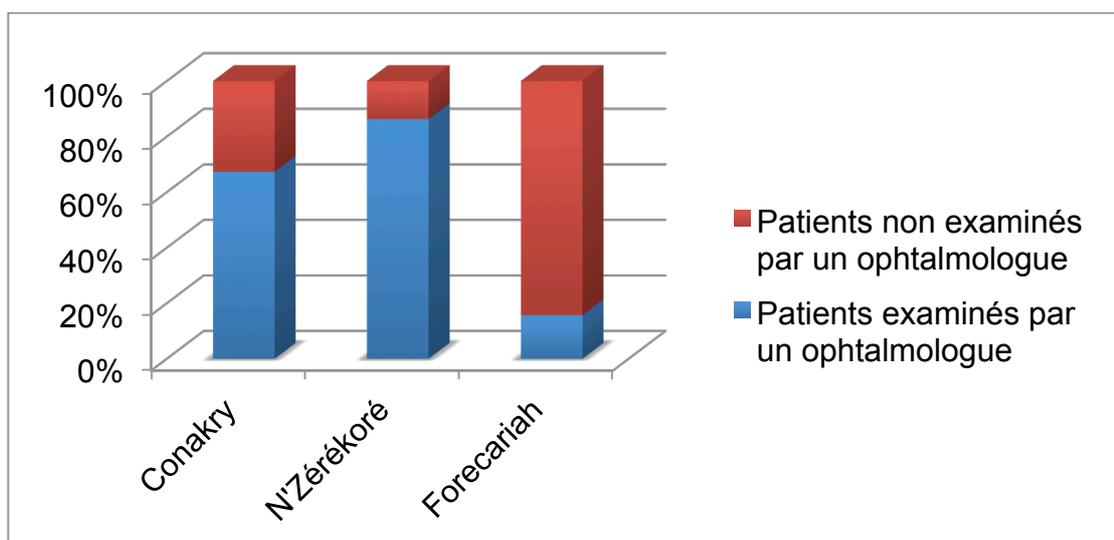
patient ou par son tuteur légal pour les enfants. Les patients qui ne souhaitaient pas être inclus pouvaient toutefois bénéficier de consultations.

RESULTATS

Au total, 341 survivants ont été examinés par un ophtalmologue de juin 2015 à mai 2016 dont 150 hommes (44,0 %) et 191 femmes (56,0 %). L'âge médian des patients examinés était de 26,9 [IQR=19,2;36,1]. Le patient le plus jeune était âgé de 1,6 ans et le plus âgé de 73,4 ans. Vingt cinq patients (7,3 %) avaient entre 0 et 9 ans, 69 (20,2 %) entre 10 et 19 ans, 107 (31,3 %) entre 20 et 29 ans, 67 (19,6 %) entre 30 et 39 ans, 46 (13,5 %) entre 40 et 49 ans, 17 (5,00 %) entre 50 et 59 ans et 10 (2,9 %) plus de 60 ans.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'âge, le sexe et l'intervalle entre la date de sortie du CTE et d'inclusion, le statut sérologique vis à vis du VIH ou du VHC entre la population examinée par un ophtalmologue et le reste de la cohorte de survivants. Le taux de couverture variait selon le site. Il était de 67,3 % (245/364) pour Conakry, 86,3 % (88/102) pour Nzérékoré et de 15,7 % (8/51) pour Forécariah.

Figure 1 : Taux de couverture selon le site



Quarante six survivants (13,5 %) présentait des uvéites, six (1,8 %) des épisclérites et trois (0,9 %) des kératites interstitielles. Au total, 55 patients (16,1%) présentait des complications ophtalmologiques inflammatoires toutes causes confondues dans les suites de l'infection aiguë.

Tableau 1 : Description de la population d'étude

N=341	
Données démographiques	
Âge, No (%)	
1-9 ans	25 (7.0%)
10-19 ans	69 (20.0%)
20-29 ans	107 (31.0%)
30-39 ans	67 (20.0%)
40-49 ans	46 (13.0%)
50-59 ans	17 (5.0%)
≥60 ans	10 (3.0%)
Âge (années), médiane [IQR]	26,9 [19.2;36.1]
Sexe, No (%)	
Hommes	150 (44.0%)
Femmes	191 (56.0%)
Diagnosics ophtalmologiques, No (%)	
Inflammation	
Uvéites	46 (13.5%)
Épisclérites	6 (1.8%)
Kératites interstitielles	3 (0.9%)
Tous phénomènes inflammatoires ophtalmologiques confondu	55 (16.1%)
Autre	
Cataractes	23 (6.7%)

Parmi les uvéites, 22 (47,8 %) étaient antérieures et 7 (15,2 %) au moins antérieures sans accès au fond d'œil de par la présence d'une cataracte totale donc sans possibilité de se prononcer avec certitude, compte tenu des moyens matériels sur place sur une atteinte potentielle de la chambre postérieure. Les uvéites étaient postérieures pour 13 (28,3 %) patients et totales (panuvéites) pour quatre (8,7 %) patients. Trente six (78,3 %) uvéites étaient unilatérales et 10 (21,7 %) bilatérales.

Vingt-sept (14,1%) des 191 femmes examinées et 19 (12,6 %) des 150 hommes examinés présentait une uvéite. Parmi les 46 uvéites, on comptait quatre patients (12,1%) qui avaient entre 0 et 9 ans, 10 (21,7 %) entre 10 et 19 ans, 14

(30,4%) entre 20 et 29 ans, sept (15,2 %) entre 30 et 39 ans, huit (17,4 %) entre 40 et 49 ans, et trois (6,5 %) entre 50 et 59 ans.

L'analyse du nombre d'uvéite par classe d'âge mettait en évidence que quatre (16,0 %) des patients entre 0 et 9 ans avaient une uvéite, 10 (14,5 %) des patients entre 10 et 19 ans avaient une uvéite, 14 (13,4 %) des patients entre 20 et 29 ans avaient une uvéite, 7 (10,4 %) des patients entre 30 et 39 ans avaient une uvéite, 8 (17,4 %) des patients entre 40 et 49 ans avaient une uvéite, 3 (17,6 %) entre 50 et 59 ans avaient une uvéite et aucun patient (0,0 %) de plus de 60 ans n'avait d'uvéite. Le sexe et l'âge n'étaient pas associés de façon statistiquement significative à la survenue d'une uvéite.

L'intervalle libre entre sortie du centre de traitement d'Ebola (CTE) et survenue de l'uvéite était nul pour 11 patients (45,8 %), entre 1 et 30 jours pour trois patients (12,5 %), entre 31 et 60 à jours pour cinq patients (20,8 %) et supérieur à 60 jours pour cinq patients (20,8 %). L'intervalle libre médian entre guérison et survenue de l'uvéite est de 16,5 jours (IQR=[0.0;55.5]) pour les 24 patients analysés. L'intervalle libre maximal observé est de 13 mois. L'information concernant la date de diagnostic initial de l'uvéite manquait pour 22 patients.

Tableau 2 : Caractéristiques des survivants au virus Ebola atteints d'uvéite

		All, N=46
Données démographiques		
Âge, No (%)		
	1-9 ans	4 (16.0%)
	10-19 ans	10 (14.5%)
	20-29 ans	14 (13.4%)
	30-39 ans	7 (10.4%)
	40-49 ans	8 (17.4%)
	50-59 ans	3 (6.5%)
	≥60 ans	0 (0.0%)
		26,1
Age (années), médiane [IQR]		[19.8;38.6]
Sexe, No (%)		
	Hommes	19 (41.3%)
	Femmes	27 (58.7%)
Caractéristiques des uvéites, No (%)		
Localisation		
	Antérieur	22 (47.8%)
	Postérieur	13 (28.3%)
	Panuvéite	4 (8.7%)
	Antérieur avec cataracte totale	7 (15.2%)
Caractère uni – ou bilatéral		
	Unilatéral	36 (78.3%)
	Bilatéral	10 (21.7%)
Intervalle entre sortie du CTE et uvéite ^{a)}		
	Présent à la sortie	11 (45.8%)
	1-30 jours	3 (12.5%)
	31-60 jours	5 (20.8%)
	>60 jours	5 (20.8%)

Abréviation : IQR = Interquartile Range

(a) Pour 22 patients, pas de données sur la date du premier épisode d'uvéite. Information uniquement disponible pour 24 patients

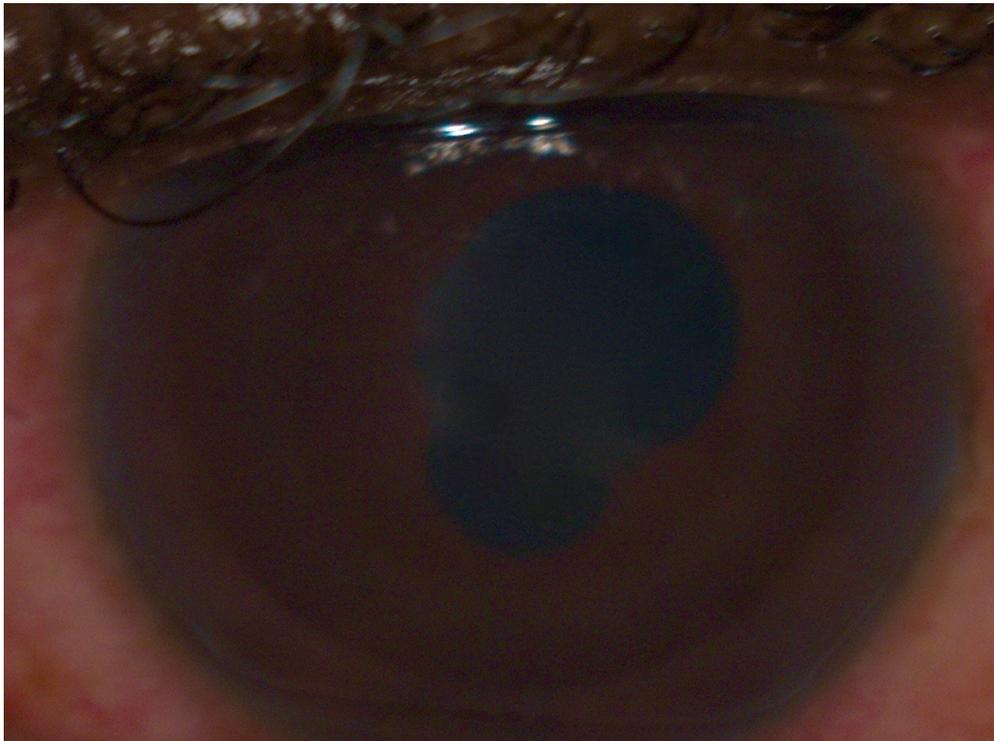
Par ailleurs, 10 patients (21,7 %) sur les 46 uvéites présentaient des cataractes dont sept (15,2 %) totales avec une baisse d'acuité visuelle inférieure à 1/10.

Parmi les 46 uvéites, des récives sont survenues chez quatre patients (8,7%) à 10 mois, 11 mois, 12 mois et 13 mois de la sortie du CTE et respectivement à un

mois, deux mois, trois mois et 12 mois du premier épisode d'uvéïte. Trois patients parmi ces quatre avaient été traités par corticothérapie topique dexaméthasone six fois/jour lors de leur premier épisode. Le même traitement a été utilisé efficacement pour les récurrences (l'efficacité étant définie par la diminution de l'inflammation en 48h).

Cinq uvéïtes ont été examinées à la phase active, 41 à l'état séquellaire. L'activité inflammatoire endo-oculaire était marquée par des précipités rétrodescemétiques en graisse de mouton chez deux patients avec des signes fonctionnels ophtalmologiques depuis plus de quatre jours. Un Tyndall cellulaire modéré était associé dans tous les yeux. Des synéchies postérieures existaient dans tous les yeux.

Photo 1 : Homme, 25 ans. Acuité visuelle 3/10. Œil droit (OD). Récidive d'uvéïte antérieure aiguë unilatérale synéchiante débutante (J2) avec Tyndall et précipités rétrodescemétiques fins non pigmentés. Photographiée 11 mois après la négativation de la PCR sanguine.

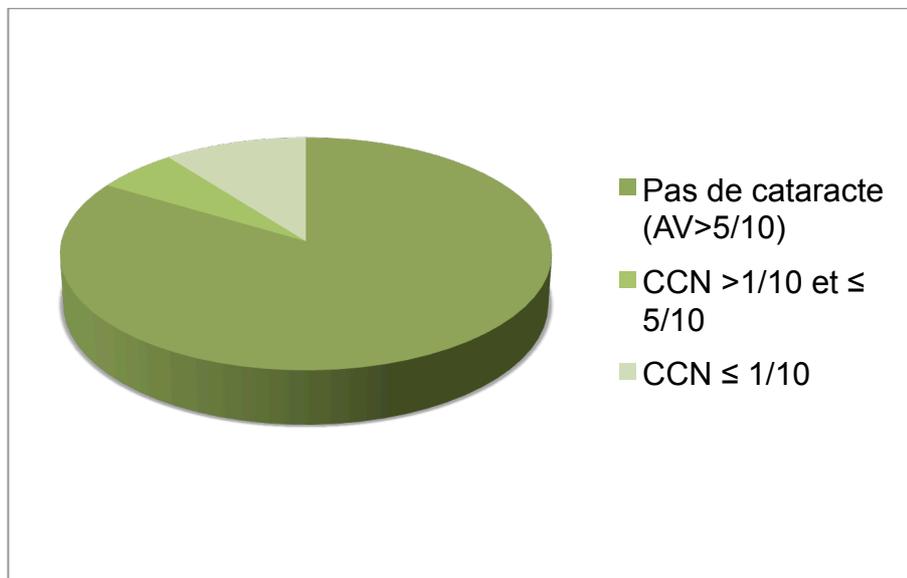


. Une hypertonie oculaire à 26 mmHg a été constatée dans un seul œil et jugulée par un traitement topique par B-bloquant et inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Les autres yeux avaient une PIO<21 mmHg. Un foyer actif de

choriorétinite avec un tyndall vitréen modéré a été constaté chez un patient qui a laissé une lésion cicatricielle pigmentée.

Le retentissement sur l'acuité visuelle dépendait du type d'atteinte. Sur 67 yeux avec une atteinte antérieure, 11 présentaient des cataractes (16,4 %) avec une acuité inférieure ou égale à 5/10. Parmi ces yeux, sept (10,4%) avaient une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10.

Figure 2 : atteinte de la fonction visuelle des 67 yeux avec inflammation antérieure (cataracte)



Des cicatrices chorio-rétiniennes partiellement pigmentées profondes et nécrosantes ont été constatées dans 21 yeux (Photos 2 à 10). L'acuité visuelle était conservée (supérieure ou égale à 8/10) pour huit yeux (38,1%), à 7/10 pour trois yeux (14,2 %) et inférieure ou égale à 5/10 pour 10 yeux (47,6 %) avec deux patients (9,52 %) pour lesquels l'acuité était réduite au décompte des doigts (cicatrice chorio-rétinienne centromaculaire).

Photo 2 : Femme, 50 ans. Acuité visuelle à 5/10. Œil gauche (OG). Snowballs, œuf de fourmis, volumineuse condensation vitrénne blanche et condensations linéaires blanchâtres plus fines inflammatoires du vitré associée à des cicatrices pigmentées multifocales évoluant depuis sa sortie du CTE (depuis 10 mois).



Photo 3 : Homme, 38 ans. Acuité visuelle 8/10. OG. Plusieurs foyers de cicatrices de chorioretinite nécrosante photographiés à 14 mois de la négativation de la PCR c'est à dire un mois après l'épisode ophtalmologique aigu.

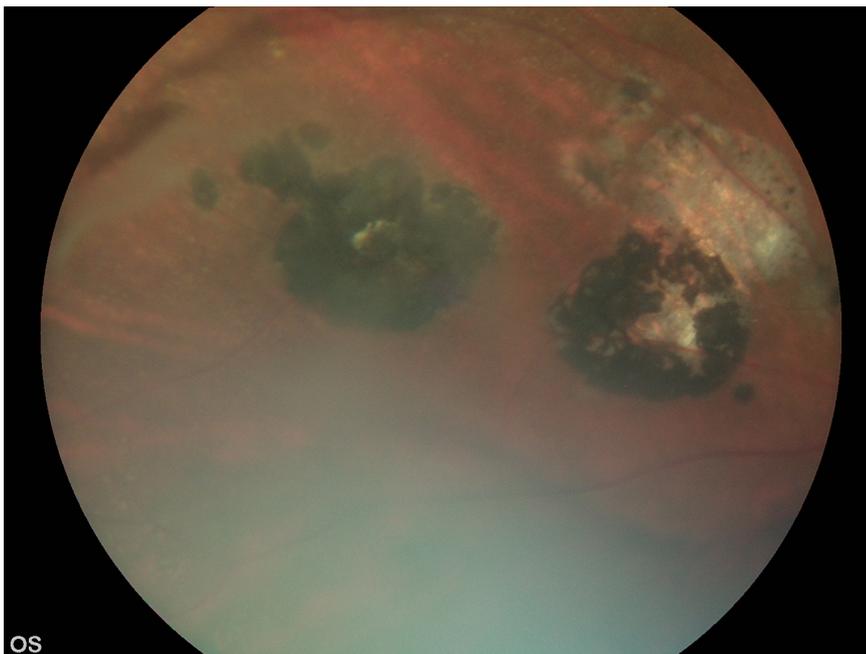


Photo 4 : Homme, 20 ans. Acuité visuelle 3/10. OD. Cicatrice de chorioretinite nécrosante périmaculaire unilatérale. Photographie prise 14 mois après négativation de la PCR sérique et l'épisode de chorioretinite.

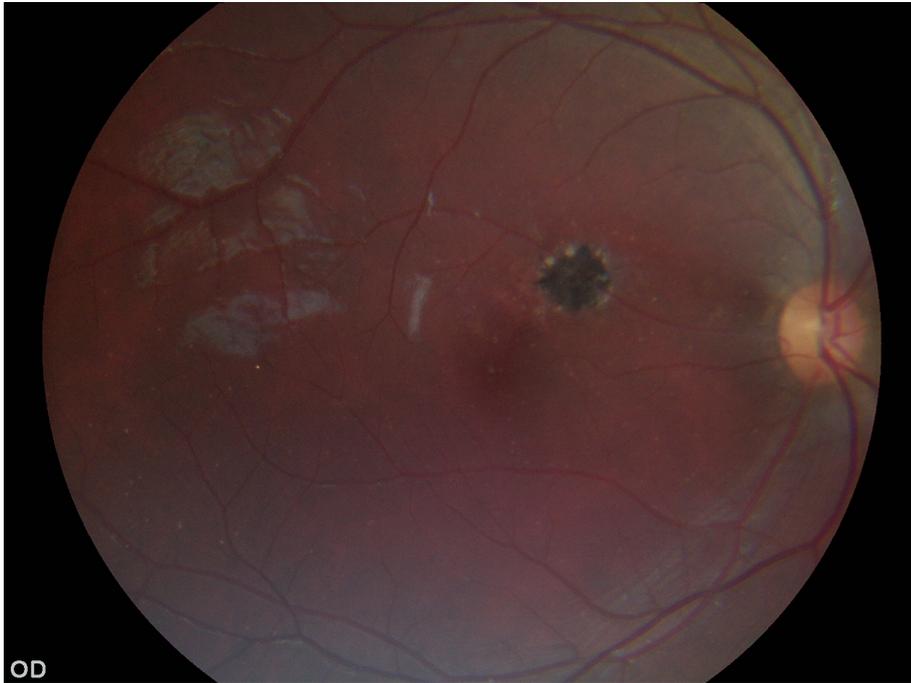


Photo 5 : Homme, 19 ans. Acuité visuelle 7/10. OG. Cicatrices pigmentées de chorioretinite nécrosante unilatérale supramaculaire et sous l'arcade temporale inférieure. Photographie réalisée à 14 mois de la négativation de la PCR sérique et à 5 mois de l'épisode aigu associant chorioretinite et hyalite.



Photo 6 (gauche) et 7 (droite) : Homme, 32 ans. Acuité visuelle 10/10 aux deux yeux. Photographies réalisées à 11 mois de la négativation de la PCR sérique Ebola et de l'épisode inflammatoire bilatéral traité par corticothérapie topique. Cicatrices pigmentées bilatérales multifocales.



Photo 8 et 9 : Femme, 50 ans. Acuité visuelle de l'OD 5/10 et 2/10 de l'OG. Myopie forte. Photographies réalisées à 10 mois de la négativation de la PCR sérique. Pas d'information sur la date de l'épisode aigu. Cicatrices pigmentées de chorioretinite multifocales à droite et unifocale à gauche

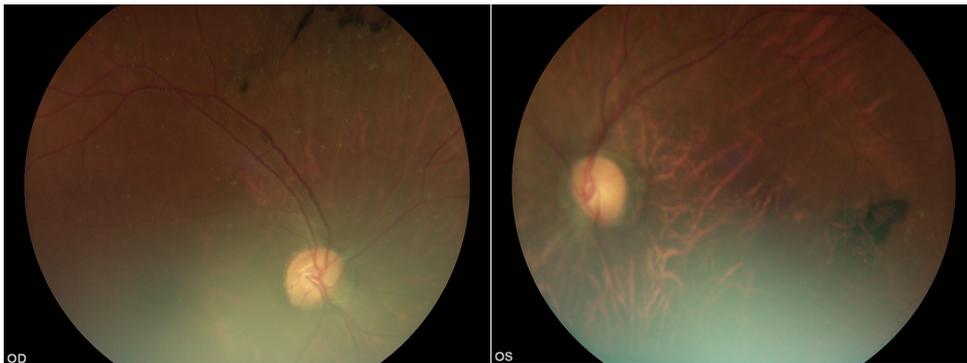


Photo 10 : Homme, 41 ans. Acuité visuelle 7/10. OG. Photographie réalisée 13 mois après négativation de la PCR sérique. Pas d'information concernant la date de l'uvéite. Cicatrices rétiniennes pigmentées et condensation vitréennes linéaires.



Photo 11 : Femme, 20 ans. Acuité visuelle de 1/10. OD. Cicatrices rétiniennes pigmentées dont une maculaire. Pas d'indication sur la date de début de l'uvéite. Photographie réalisée à 2 ans et 3 mois de la sortie du CTE.

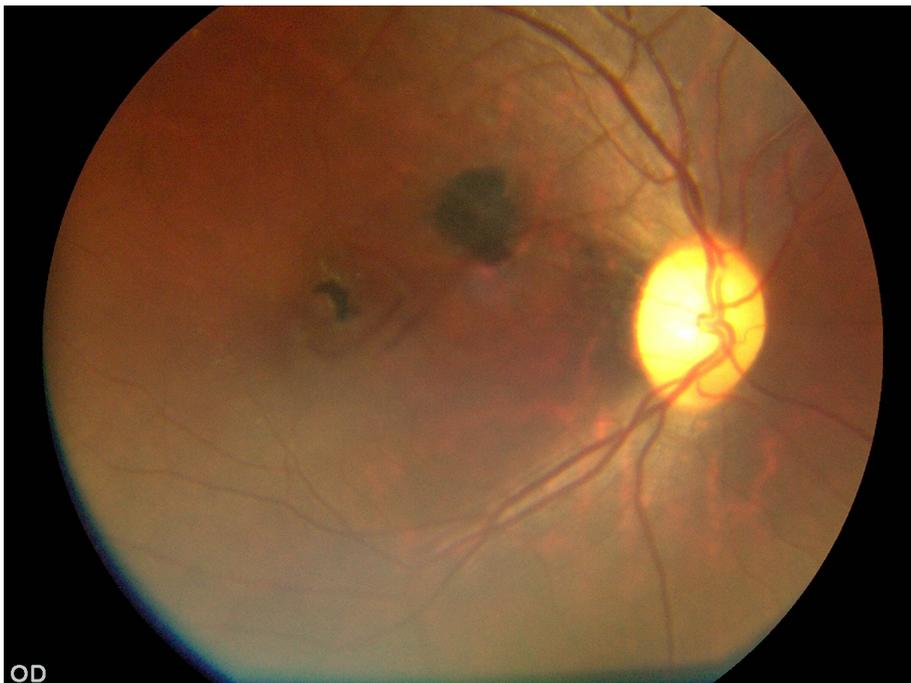


Photo 12 : Femme, 25 ans. Acuité visuelle 10/10. OD. Cicatrices rétiniennes pigmentées péripapillaires. Pas d'information concernant la date de début de l'uvéite. Photographie réalisée à 1 an et 6 mois de la sortie du CTE.

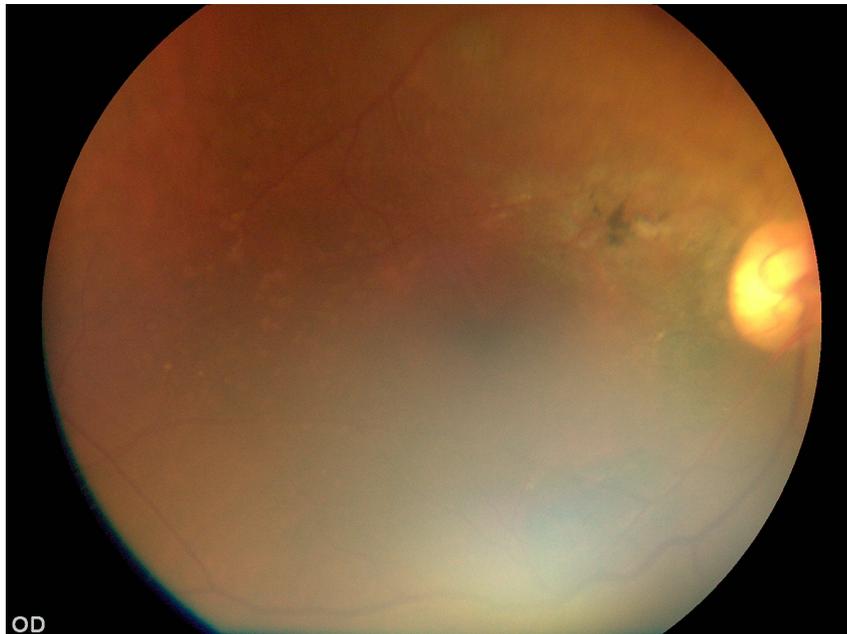
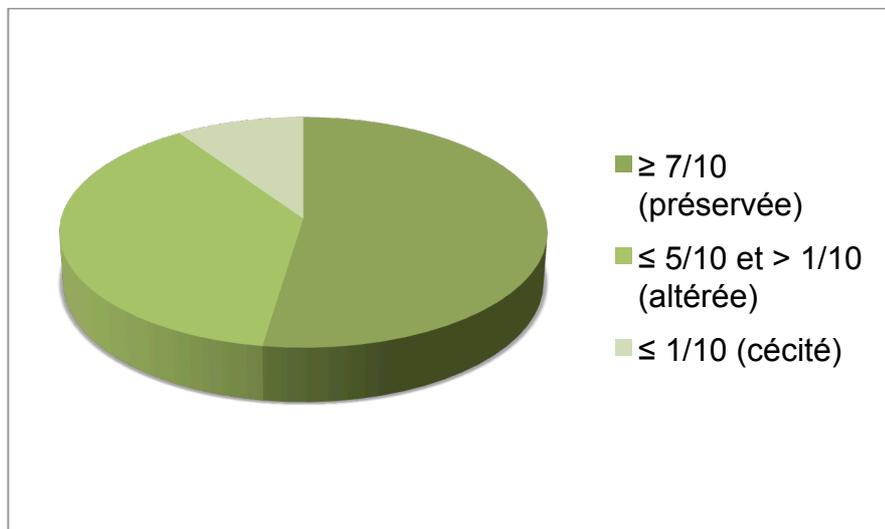
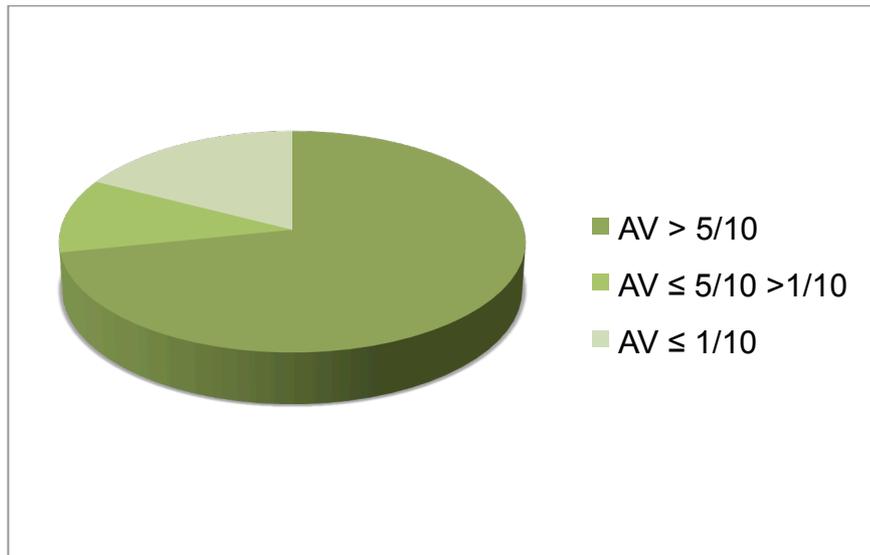


Figure 3 : atteinte de la fonction visuelle des 21 yeux avec atteinte inflammatoire postérieure (cicatrices chorioretiniennes).



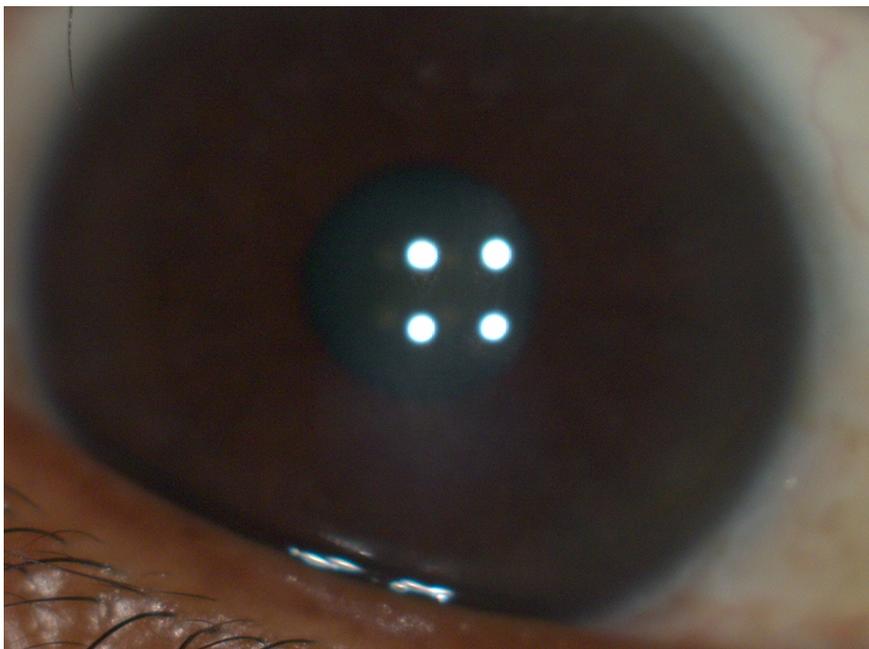
Sur 341 patients, 16 (4,7 %) présentait au moins sur un œil une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 secondaire à des phénomènes inflammatoires. Ainsi, sur 46 patients avec une uvéite, 13 (28,2 %) présentait une fonction visuelle altérée inférieure ou égale à 5/10 à cause de phénomènes inflammatoires. Pour huit d'entre eux (17,3 %) l'acuité était inférieure ou égale à 1/10.

Figure 4 : Atteinte de la fonction visuelle, toutes atteintes confondues (antérieure et postérieure) chez les survivants avec uvéite.



Trois patients (une femme et deux hommes) présentaient des kératites interstitielles. Pour deux d'entre eux, les lésions étaient bilatérales, discrètement asymétriques. Ces deux patients ont rapporté une baisse d'acuité visuelle immédiatement à leur sortie du CTE sans d'autres signes d'inflammation intraoculaire et sans arguments pour une kératite d'exposition. Une régression partielle a été observée sur 6 mois pour un des patients.

Photo 13 : Femme de 45 ans. Acuité visuelle 5/10, opacité stromale. OD. Photographie prise 12 mois après la sortie du CTE.



La cohorte comportait aussi six patients souffrant d'épisclérite isolée (trois femmes, trois hommes) dont trois bilatérales, apparues au décours de l'infection à virus Ebola et persistant jusqu'à neuf mois après sortie du centre de traitement d'Ebola. Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques est resté inefficace et n'a pas conduit à l'amélioration clinique escomptée. Un traitement par corticoïde topique (dexaméthasone 3 fois/jour avec décroissance pendant 21 jours) a du être mis en place.

DISCUSSION

VII. Autres études – Apports de la notre

Tout d'abord il est intéressant d'analyser les caractéristiques de la population incluse. Il s'agit d'une population jeune car globalement la population d'Afrique noire est jeune et que l'âge supérieur à 45 ans était un facteur de mortalité donc on compte plus de jeunes parmi les survivants¹⁹. Il s'agit également d'une population légèrement plus féminine car les femmes ont été davantage contaminées car dédiées culturellement aux soins^{50,51}. Par ailleurs, il faut savoir que l'évaluation précise de l'âge en Afrique de l'Ouest est difficile car de nombreux enfants sont déclarés tardivement à l'état civil et les parents ne se souviennent pas du jour exact de naissance.

Notre étude est l'une des premières rapportant les résultats d'examen ophtalmologiques systématiques sur les survivants au virus Ebola. Il s'agit de la cohorte de patients survivants la plus importante à ce jour. Elle permet de préciser les caractéristiques des uvéites qui surviennent dans les suites de la guérison à l'infection aiguë, leur fréquence et leur mode d'apparition. Elle permet aussi de mettre en évidence d'autres pathologies telles que les épisclérites et les kératites interstitielles qui n'avaient jusqu'alors jamais été décrites chez les survivants au virus.

Notre étude suggère des complications ophtalmologiques à type d'uvéite pour 13,5 % des survivants à l'infection au virus Ebola et pour 16,1 % des survivants pour tout type de pathologies ophtalmiques confondues.

Dans une cohorte de 20 patients survivants en République Démocratique du Congo en 1995, on relevait trois uvéites (15 %)⁵². Sur 277 patients examinés en Sierra Leone en 2015, 50 (18 %) présentaient des uvéites dont 46 % d'uvéites antérieures et 26 % d'uvéites postérieures ce qui est proche de nos résultats⁴³. Au

Libéria, sur 96 survivants au virus, 26 (21,8 %) ont présenté des uvéites et trois des neuropathies optiques que les auteurs ont attribué à Ebola^{53, 54}.

Cependant, notre étude ne met pas en évidence d'uvéite intermédiaire isolée et les panuvéites sont apparues moins fréquentes (8,7 % contre 25 %). Cela peut être dû au fait que nos examens ophtalmologiques ont eu lieu plus tardivement après la sortie du CTE et probablement après résorption de la hyalite, ce qui conduit à sous diagnostiquer les uvéites intermédiaires. Par ailleurs, si l'inflammation en chambre antérieure a été minime et n'a pas laissé de séquelles à type de synéchies, la présence de cicatrices chorio-rétiniennes isolées a conduit à classer la pathologie comme uvéite postérieure.

Nous diagnostiquons comme dans l'étude réalisée au Sierra Leone une prédominance d'uvéites unilatérales.

Par ailleurs, il est possible que l'incidence de ces uvéites ait été sous-évaluée dans notre étude car les patients ont été vus pour certains un an après guérison. On suspecte cette sous-évaluation pour les cas où l'inflammation était minime et n'a pas laissé de séquelles identifiables a posteriori. Nous ignorons aujourd'hui le pourcentage d'uvéites survenues dans les suites de l'infection aiguë au virus Ebola qui ne laissent pas de séquelles ophtalmiques.

À notre connaissance, les récurrences de ces uvéites sont décrites pour la première fois grâce aux données à plus d'un an de la guérison. De plus notre étude met en évidence la possibilité de survenue tardive d'uvéites chez les survivants. Cependant, selon nos résultats une grande majorité, soit 75 % des uvéites, survenait dans les 2 mois suivant la déclaration de la guérison de l'infection systémique. L'intervalle libre médian entre sortie du CTE et survenue de l'uvéite est de 16,5 jours dans notre étude - 21 jours pour l'étude réalisée au Sierra Leone⁻⁴³. La survenue d'uvéites et de récurrences tardives, c'est-à-dire 13 mois après guérison, pourrait suggérer une viabilité persistante du virus dans l'œil tout comme celle observée dans le sperme.

Le délai retardé du début des examens ophtalmologiques a mis en évidence des uvéites, plus souvent séquellaires, qu'en phase active. Cependant, le caractère granulomateux a été bien constaté dans notre étude.

On peut regretter le peu de données sur l'intervalle entre sortie du CTE et apparition de l'uvéite. De nombreux patients n'ont pas consulté à la phase aiguë et/ou ne se rappellent pas avec précision de la date des symptômes. Il n'y avait donc

pas de moyens objectifs (ordonnance, dossier de consultation) qui auraient pu permettre d'établir clairement la date d'apparition de l'uvéite. Les exclure dans l'analyse de cet intervalle permettait d'éviter les biais de mémorisation.

Des kératites interstitielles survenues de façon concomitante à l'infection au virus Ebola sont retrouvées dans notre étude. Dans la population générale, ces atteintes sont causées dans 40 % des cas par des virus comme l'Herpès simplex virus, le virus du Zona, l'Ebstein Barr virus, le paramyxovirus influenzae (rougeole), le paramyxovirus des oreillons et l'Human T cell Lymphoma Virus de type 1⁵⁵. On peut suspecter ce type de lésions pour d'autres virus. La chronologie de l'atteinte pour deux patients est évocatrice d'un lien avec le virus Ebola (concomitance avec l'infection aiguë puis régression partielle au cours du temps) mais on ne peut exclure une réactivation d'un autre virus ou une étiologie différente sans preuve biologique.

L'association entre épisclérite et infection au virus Ebola est la plus discutable. En effet, ce type d'inflammation est plus souvent idiopathique ou secondaire à une irritation locale. Nous n'avons pas non plus comparé l'incidence des épisclérites dans notre cohorte avec un groupe témoin mais dans la littérature on retrouve une incidence à 41/100 000 avec davantage de cas pour les femmes et les personnes âgées⁵⁶. Il s'agit cependant d'études réalisées en Amérique du Nord où les pathologies ne sont pas comparables. L'incidence est donc difficilement extrapolable.

Par ailleurs, si le matériel avait été disponible, il aurait été intéressant d'effectuer des OCT (tomographie en cohérence optique) rétiniens au niveau des lésions afin de définir quelles étaient les couches atteintes ainsi que des angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. Dans une étude récente, les lésions observées chez les survivants et considérées comme spécifique des uvéites associées au virus Ebola par les investigateurs concernent uniquement les couches internes de la rétine en OCT sans atteinte de l'épithélium pigmenté⁵⁷. Par ailleurs, compte tenu du tropisme neurologique du virus Ebola, la réalisation d'OCT papillaires aurait peut être pu permettre de rechercher des lésions à ce niveau. A défaut, la réalisation d'un champ visuel statique automatisé aurait pu être contributive. Ce matériel fait cependant défaut dans le pays.

VIII. Limites : preuve biologique

L'œil, de part sa structure anatomique et la régulation particulière de son immunité locale, constitue un organe de privilège immun (de même que le cerveau et les gonades). Pourvu de barrières hémato-oculaires antérieure, rétinienne et sous rétinienne, il pourrait être un organe réservoir pour le virus Ebola à distance de la guérison de l'infection systémique. La présence de virus vivant au sein du vitré et de l'humeur aqueuse à une valeur de 18,7 CT en PCR quantitative (14 semaines après le diagnostic d'infection au virus Ebola et 9 semaines après guérison constatée par négativation de la PCR sanguine) a été constatée chez un survivant⁴⁴. La PCR et la culture virale étaient positives au virus Ebola pour les deux segments. Par ailleurs, de l'ARN de virus Ebola a été retrouvé dans un échantillon de larmes d'un patient guéri de l'infection à Ebola (cependant sans parvenir à isoler le virus en culture)^{52, 58}. Les gonades, autre site de privilège humain sont également envisagées comme organes réservoirs. Le virus a été retrouvé dans le sperme (PCR mais pas de culture) jusqu'à 12 mois après guérison et pourrait potentiellement se transmettre par voie sexuelle^{40, 42, 58, 59}. Il pourrait être responsable d'orchites tardives¹⁷.

Les limites de notre étude sont donc constituées par l'absence de prélèvements intra oculaires qui ont été refusés par les comités d'éthique sollicités. Nous savons que la présence de virus est possible mais sans avoir pu le mettre en évidence. La culture virale n'était pas réalisable sur place. Les raisons de ce refus étaient l'absence de plateau technique et de personnel formé sur place, le potentiel risque de contamination pour le personnel et le préleveur, le fait qu'à l'époque où l'étude a été initiée, il persistait une grande méfiance des populations vis à vis des équipes de recherches occidentales et que la réalisation de prélèvements intra-oculaires aurait pu être culturellement très mal perçue par les populations locales.

IX. Hypothèses sur le mécanisme physiopathologique

Le mécanisme de ces uvéites qu'on pense associées à Ebola n'est pas connu ce jour. On ignore s'il s'agit d'un effet cytopathogène du virus ou d'une réaction immunitaire à celui ci ou encore d'un mécanisme mixte. L'hypothèse d'un mécanisme immunitaire a été avancée dans une étude précédente montrant un lien

statistiquement significatif entre charge virale haute et uvéite⁴³. Nous n'avons pas pu confirmer cette relation n'ayant pas accès aux charges virales de ces patients. Une charge virale haute est un facteur statistique de mortalité durant la phase aiguë par dépassement du système immunitaire du patient⁶⁰. L'uvéite s'apparente sur des modèles animaux à une rupture du privilège immun oculaire⁶¹, ce qui pourrait être le cas ici avec un dépassement des capacités de l'œil à maintenir l'environnement immunosuppresseur secondaire à la présence persistante de particules virales d'Ebola vivantes ou non.

Dans la cyclite hétérochromique de Fuchs, uvéite chronique étiquetée initialement idiopathique (et dans laquelle la corticothérapie est très partiellement efficace), on a évoqué le rôle du virus de la rubéole à distance de l'infection systémique virale aiguë⁶². Quand on analyse l'humeur aqueuse dans ces uvéites, on constate une concentration accrue d'IgG1 en faveur d'une synthèse intraoculaire réactionnelle à un antigène étranger impliquant une réponse immunologique T, mécanisme qui pourrait être impliqué dans les uvéites associées à Ebola⁶³. Il aurait été particulièrement utile d'effectuer un prélèvement intra-oculaire avec PCR et dosage d'antigènes spécifiques au moment des récurrences afin de déterminer s'il s'agissait bien d'une réaction associée à la présence du virus Ebola et si elle était plutôt liée à un mécanisme immunitaire ou à une action cytopathogène directe du virus. La confirmation de cette dernière hypothèse aurait imposé de faire une biopsie, ce qui ne peut être pas considéré comme une option acceptable pour le patient.

Un effet cytopathogène direct peut être avancé sur plusieurs arguments. Sur des modèles animaux de souris immunodéprimées, on a mis en évidence des infections chroniques initialement asymptomatiques mais qui développent des symptômes tardifs avec un virus Ebola modifié⁶⁴. Or, l'œil qui nécessite pour la préservation de sa fonction un environnement immunosuppresseur anatomiquement isolé pourrait être un lieu idéal pour le développement de pathologies à virus Ebola d'apparition retardée par rapport à l'infection systémique.

Une étude cas témoin comparant les lésions rétinienne chez des témoins et des survivants au virus (mais avec 14 années d'écart d'âge entre les deux bras) avance que le virus Ebola diffuserait dans l'œil à partir du nerf optique et détruirait ensuite les cellules ganglionnaires rétinienne intra-rétinienne. Cela corroborerait leur affirmation selon laquelle, seules les lésions d'aspect plutôt losangiques qui se

répartissent le long des arcades vasculaires suivant le trajet les fibres nerveuses ganglionnaires seraient réellement dues à Ebola. Ce type de lésions rétiniennes ont été retrouvées dans le groupe survivant (14%) mais pas dans le groupe témoin. Ebola est en effet d'un virus neurotrope et, selon les auteurs, il détruirait sélectivement les fibres ganglionnaires⁵⁷. L'absence d'excavation ou de pâleur papillaire n'est cependant pas en faveur de cette hypothèse. Par ailleurs, le seul cas rapporté avec une preuve biologique de la présence de virus vivant dans l'œil a présenté des lésions rétiniennes pigmentées ne suivant pas la distribution et l'aspect décrits dans l'article défendant l'hypothèse de la propagation à partir du nerf optique. En outre, compte tenu du fait que le virus infecte préférentiellement les monocytes, on peut suspecter une contamination à travers ces cellules immunitaires migratrices qui iraient se localiser dans le globe après avoir été infectées.

D'autres chercheurs, plutôt en faveur de l'hypothèse cytopathogène, ont évoqué la possibilité que le virus Ebola survive au sein de certains tissus qui constitueraient pour lui une forme de réservoir avec notamment le développement d'infections chroniques au virus suivant la période d'infection aiguë dont les manifestations oculaires seraient un témoin. En effet Le virus Ebola serait capable de survivre dans les cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine. Dans leur étude, le virus Ebola souche Zaïre a été inoculé dans des cellules de l'épithélium pigmentaire afin d'évaluer son comportement. Les auteurs ont ainsi observé une réplication suivie d'un relargage de virions en quantité beaucoup plus importante que ce qui avait été inoculé. Contrairement à ce qui était attendu, les cellules infectées ont pour 30 % d'entre elles développé une forte réponse immunitaire par la voie IFN I⁶⁵ alors qu'une partie de l'action dévastatrice de ce virus est imputée au blocage de cette voie.

X. Traitement des uvéites chez les survivants au virus

La corticothérapie topique a été utilisée chez de nombreux patients dans les trois pays les plus touchés par l'épidémie bien que l'uvéite survienne dans le cadre d'une infection par virus à action cytopathogène⁵³. Aucun événement indésirable n'a été reporté avec ce traitement dans notre cohorte. Les traitements symptomatiques

classiques de l'uvéïte notamment l'atropine restent indiqués. Le traitement des troubles de la tension oculaire comprenait des B bloquants et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

L'équipe américaine d'Emory Eye Center a proposé un protocole à base de corticoïdes topiques et per os associés à des cycloplégiques et un traitement des troubles de la tension oculaire selon la clinique et la gravité de l'atteinte. Il est utilisé en Sierra Leone et au Liberia et a été validé par l'OMS. Actuellement, dans les uvéïtes d'origine virale comme pour l'herpès, l'utilisation des corticoïdes seuls reste le traitement de l'inflammation mais la prévention des réactivations implique la prise d'un antiviral. Pour le moment, aucune molécule antivirale contre le virus Ebola que nous pourrions associer au traitement par corticoïde n'a fait preuve d'une efficacité établie par un essai clinique.

XI. Etudes pour meilleur niveau de preuve

Dans notre étude, l'évaluation de la fréquence de survenue d'uvéïtes chez un groupe témoin a été mise en place secondairement (cohorte contactbogui et controlbogui) mais une autre équipe de recherche a publié une étude cas témoin (avec des grandes différences d'âge cas et témoin certainement liées à une absence d'appariement) montrant 26 % de cicatrices chorioretiniennes chez les cas et 24% chez les témoins.

À défaut d'avoir les résultats de l'incidence ou la prévalence des uvéïtes dans le groupe « témoin » on aurait pu comparer avec l'incidence des uvéïtes rapportées dans la littérature dans les pays occidentaux (Etats Unis d'Amérique) qui se situe entre 17 et 52,4 / 100 000 donc bien inférieure à celle de notre étude mais difficilement extrapolable car les patients occidentaux sont exposés à un nombre de pathogènes susceptibles d'induire des uvéïtes bien inférieur aux patients africains⁶⁶.

XII. Persistance du virus chez les survivants

On sait donc aujourd'hui que du virus peut persister chez les survivants bien que ceux-ci ne présentent plus de symptômes d'infection aiguë. En effet, le patient américain avant de déclencher une uvéïte ne présentait aucun signe clinique ophtalmique qui laissait suspecter la présence du virus⁴⁴. On constate que 21,7 % des patients qui ont eu une uvéïte souffrent d'une cataracte. La chirurgie a été considérée comme potentiellement dangereuse dans les suites de la guérison dans

la mesure où l'opérateur était susceptible de s'exposer à une contamination. La consigne donnée par la coordination nationale et l'OMS était de ne pas opérer de cataracte chez les survivants à l'infection au virus Ebola même en l'absence de symptomatologie inflammatoire. Dans une étude récente, des prélèvements intra-oculaires chez deux patients survivants ont été réalisés et sont revenus négatifs en PCR, autorisant une chirurgie de la cataracte⁵⁷.

Les survivants bénéficient d'une immunité secondaire avec des anticorps persistants dans le sérum jusqu'à au moins 12 ans après l'infection aiguë qui sont encore capables de neutraliser les particules virales d'Ebola *in vivo*⁶⁷. On peut donc être rassuré quant à la réactivation potentielle du virus chez les survivants lors de l'opération car si le virus est encore présent dans l'œil on peut présumer que le système immunitaire ne perd pas sa capacité à le neutraliser.

La nécessité d'un protocole pré per et post opératoire comportant des mesures spécifiques aux survivants du virus Ebola calquées sur les prises en charge dans les centres de traitement d'Ebola est réelle et devra être mis en place notamment afin d'éviter une potentielle contamination peropératoire. Pour le moment, aucun cas de contamination à partir des fluides oculaires d'un patient guéri n'a été rapporté.

XIII. Problématiques liées au contexte de Pays à Ressources Limitées

Un suivi ophtalmologique des survivants pendant au moins un an et demi semble indiqué pour les survivants. Il s'avère cependant difficile à organiser en Guinée. Dans un contexte de pays en voie de développement l'isolement géographique qui implique des durées de transports de plusieurs heures voire plusieurs jours, constitue un frein réel à la consultation. La gratuité des soins et des transports pour accéder au centre de santé dans notre étude a permis d'augmenter la couverture du suivi ophtalmologique sans la rendre complète. En outre, le problème sur le long terme persiste car cette gratuité reste dépendante de l'aide internationale et la faiblesse structurelle de leur système de santé les rend plus vulnérables aux épidémies⁶⁸.

Par ailleurs, une bonne partie des patients ne consulte pas soit par manque de connaissance des acteurs locaux spécialisés dans leur prise en charge et soit par peur de la stigmatisation en cas de consultation dans des structures de suivi étiquetées « survivants à Ebola ». Le premier recours reste le tradipraticien qui n'est

pour le moment pas associé aux prises en charge. De nombreuses actions de sensibilisation ont dues être menées par l'équipe pour atteindre un maximum de survivants.

Pour le moment aucune formation des ophtalmologues aux pathologies oculaires associées à Ebola n'a eu lieu et la diffusion de l'information s'est effectuée lentement. Par ailleurs, il n'y a que 34 ophtalmologues dans tous le pays dont seuls 14 pratiquent des opérations. Nous avons collaboré avec le point focal pour l'ophtalmologie (ophtalmologue référent dans le pays) du Ministère de la Santé en Guinée, des ONG actives dans le domaine des soins oculaires en Guinée et des personnalités de l'OMS.

XIV. Prise en charge ophtalmologique en cas d'infection aiguë symptomatique à Ebola

Une prise en charge précoce des pathologies ophtalmiques pendant l'infection aiguë au virus Ebola semble indiquée notamment car 45,8 % des uvéites de notre série débutent pendant la phase aiguë. En effet, une régression rapide de l'inflammation sous corticothérapie réduit la probabilité d'apparition d'une cataracte et l'apparition de lésions irréversibles dommageables pour la fonction visuelle comme les synéchies irido cristalliniennes, irido-cornéennes et les chorioretinites extensives. Il est bien évidemment certain que cette prise en charge ophtalmique ne doit en aucun cas retarder la prise en charge de l'urgence vitale.

Si l'examen au décours de l'infection aiguë présente trop de risques pour l'examineur ou n'est pas possible compte tenu du manque de matériels et de moyens humain, un examen ophtalmique systématique à la sortie du centre de traitement d'Ebola reste pertinent.

L'intégration de la problématique ophtalmologique aux protocoles de prise en charge de l'infection aiguë au virus Ebola contribuerait à l'amélioration de la qualité de vie sur le moyen et long terme des survivants. Cependant la question centrale lors de l'infection aiguë reste bien évidemment celle de la survie.

Par ailleurs une éducation thérapeutique doit être dispensée afin de sensibiliser les survivants aux signes devant les conduire à consulter en urgence, même en cas d'absence de trouble ophtalmologique diagnostiqué directement à la sortie du centre

de traitement d'Ebola. Elle peut être associée à l'éducation indispensable concernant la nécessité de se protéger lors des rapports sexuels.

CONCLUSION

Cette étude est l'une des premières à avoir évalué la fréquence et la nature des complications ophtalmologiques chez les survivants de l'infection au virus Ebola. La fréquence des pathologies ophtalmiques dans cette population s'élève à 16,1 % dans notre étude ce qui confirme la nécessité de mettre en place un suivi ophtalmique dès la phase d'infection aiguë, voire directement après leur sortie. Par ailleurs, la durée du suivi initialement suggérée pourrait s'avérer plus longue que prévue avec la découverte d'uvéïtes et de récurrences tardives (13 mois). La prise en charge des cataractes chez les survivants semble aujourd'hui possible, à distance de l'infection mais la prudence et le peu de connaissances disponibles sur le sujet devraient imposer la mise en place d'un protocole spécifique visant à prévenir un risque infectieux potentiel. La formation des ophtalmologues et des techniciens supérieurs en ophtalmologie locaux à la prise en charge de ces pathologies constitue une priorité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1418-1425. doi:10.1056/NEJMoa1404505.
2. WHO Ebola Virus Disease Fact Sheet 103, 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/.
3. Pigott DM, Golding N, Mylne A, et al. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *eLife*. 2014;3:e04395. doi:10.7554/eLife.04395.
4. Sanchez A, Kiley MP, Holloway BP, Auperin DD. Sequence analysis of the Ebola virus genome: organization, genetic elements, and comparison with the genome of Marburg virus. *Virus Res*. 1993;29(3):215-240. doi:10.1016/0168-1702(93)90063-S.
5. Olival KJ, Hayman DTS. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses*. 2014;6(4):1759-1788. doi:10.3390/v6041759.
6. Buceta J, Johnson K. Modeling the Ebola zoonotic dynamics: Interplay between enviroclimatic factors and bat ecology. *PloS One*. 2017;12(6):e0179559. doi:10.1371/journal.pone.0179559.
7. Ogawa H, Miyamoto H, Nakayama E, et al. Seroepidemiological Prevalence of Multiple Species of Filoviruses in Fruit Bats (*Eidolon helvum*) Migrating in Africa. *J Infect Dis*. 2015;212 Suppl 2:S101-S108. doi:10.1093/infdis/jiv063.
8. Bausch DG, Schwarz L. Outbreak of Ebola Virus Disease in Guinea: Where Ecology Meets Economy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e3056. doi:10.1371/journal.pntd.0003056.
9. Marí Saéz A, Weiss S, Nowak K, et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol Med*. 2015;7(1):17-23. doi:10.15252/emmm.201404792.
10. Tiffany A, Dalziel BD, Kagume Njenge H, et al. Estimating the number of secondary Ebola cases resulting from an unsafe burial and risk factors for transmission during the West Africa Ebola epidemic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(6):e0005491. doi:10.1371/journal.pntd.0005491.

11. Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. August 2014;1259657. doi:10.1126/science.1259657.
12. Omidian P, Tehoungue K, Monger J. Medical anthropology study of the ebola virus disease (evd) outbreak in liberia/west africa. *WHO Field Rep Monrovia Liberia*. 2014. <http://medbox-stage.uscreen.net/medical-anthropology-study-of-the-ebola-virus-disease-evd-outbreak-in-liberiawest-africa/download.pdf>. Accessed February 16, 2016.
13. Abramowitz SA, McLean KE, McKune SL, et al. Community-Centered Responses to Ebola in Urban Liberia: The View from Below. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4). doi:10.1371/journal.pntd.0003706.
14. Cheung EY. An outbreak of fear, rumours and stigma: psychosocial support for the Ebola Virus Disease outbreak in West Africa. *Intervention*. 2015;13(1):70-76.
15. Hewlett BS, Hewlett BL. *Ebola, Culture and Politics: The Anthropology of an Emerging Disease*. Cengage Learning; 2007.
16. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *The Lancet*. 2011;377(9768):849-862. doi:10.1016/S0140-6736(10)60667-8.
17. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 1:S1-S7. doi:10.1086/514308.
18. Etard J-F, Sow MS, Leroy S, et al. Multidisciplinary assessment of post-Ebola sequelae in Guinea (Postebogui): an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):545-552. doi:10.1016/S1473-3099(16)30516-3.
19. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical Illness and Outcomes in Patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2092-2100. doi:10.1056/NEJMoa1411680.
20. Wong G, Kobinger GP, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(6):781-790. doi:10.1586/1744666X.2014.908705.
21. Aleksandrowicz P, Wolf K, Falzarano D, Feldmann H, Seebach J, Schnittler H. Viral haemorrhagic fever and vascular alterations. *Hamostaseologie*. 2008;28(1-2):77-84.
22. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-

- induced cytolysis of endothelial cells. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2371-2382. doi:10.1016/S0002-9440(10)63592-4.
23. Younan P, Lampietro M, Nishida A, et al. Ebola Virus Binding to Tim-1 on T Lymphocytes Induces a Cytokine Storm. *mBio*. 2017;8(5). doi:10.1128/mBio.00845-17.
24. Krause PR, Bryant PR, Clark T, et al. Immunology of protection from Ebola virus infection. *Sci Transl Med*. 2015;7(286):286ps11-ps286ps11. doi:10.1126/scitranslmed.aaa8202.
25. Rizk MG, Basler CF, Guatelli J. Cooperation of the Ebola proteins VP40 and GP1,2 with BST2 to activate NF- κ B independently of virus-like particle trapping. *J Virol*. September 2017. doi:10.1128/JVI.01308-17.
26. Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet Lond Engl*. 2003;362(9400):1953-1958. doi:10.1016/S0140-6736(03)15012-X.
27. Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, et al. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2007;196 Suppl 2:S390-S399. doi:10.1086/520598.
28. Reynard O, Escudero-Perez B, Volchkov V. Dérégulation de l'hémostase dans les infections à filovirus. *médecine/sciences*. 2015;31(2):143-150. doi:10.1051/medsci/20153102010.
29. Ignatiev GM, Dadaeva AA, Luchko SV, Chepurnov AA. Immune and pathophysiological processes in baboons experimentally infected with Ebola virus adapted to guinea pigs. *Immunol Lett*. 2000;71(2):131-140.
30. Escudero-Pérez B, Volchkova VA, Dolnik O, Lawrence P, Volchkov VE. Shed GP of Ebola Virus Triggers Immune Activation and Increased Vascular Permeability. *PLoS Pathog*. 2014;10(11). doi:10.1371/journal.ppat.1004509.
31. Basu A, Mills DM, Mitchell D, et al. Novel Small Molecule Entry Inhibitors of Ebola Virus. *J Infect Dis*. 2015;212 Suppl 2:S425-S434. doi:10.1093/infdis/jiv223.
32. Chesarino NM, Compton AA, McMichael TM, et al. IFITM3 requires an amphipathic helix for antiviral activity. *EMBO Rep*. 2017;18(10):1740-1751. doi:10.15252/embr.201744100.
33. PREVAIL II Writing Group, Multi-National PREVAIL II Study Team, Davey RT, et al. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J*

- Med.* 2016;375(15):1448-1456. doi:10.1056/NEJMoa1604330.
34. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967. doi:10.1371/journal.pmed.1001967.
35. Mendoza EJ, Racine T, Kobinger GP. The ongoing evolution of antibody-based treatments for Ebola virus infection. *Immunotherapy.* 2017;9(5):435-450. doi:10.2217/imt-2017-0010.
36. Higgs ES, Dubey SA, Collier BAG, et al. Accelerating Vaccine Development During the 2013-2016 West African Ebola Virus Disease Outbreak. *Curr Top Microbiol Immunol.* September 2017. doi:10.1007/82_2017_53.
37. Walldorf JA, Cloessner EA, Hyde TB, MacNeil A, CDC Emergency Ebola Vaccine Taskforce. Considerations for use of Ebola vaccine during an emergency response. *Vaccine.* September 2017. doi:10.1016/j.vaccine.2017.08.058.
38. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *The Lancet.* 2016;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(16)32621-6.
39. Venkatraman N, Silman D, Folegatti PM, Hill AVS. Vaccines against Ebola virus. *Vaccine.* August 2017. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.054.
40. Deen GF, Knust B, Broutet N, et al. Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2015;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa1511410.
41. Sow MS, Etard J-F, Baize S, et al. New Evidence of Long-lasting Persistence of Ebola Virus Genetic Material in Semen of Survivors. *J Infect Dis.* May 2016;jiw078. doi:10.1093/infdis/jiw078.
42. A Christie, GJ Davies-W, T Cordier-Lassalle et al. Possible sexual transmission of Ebola virus - Liberia, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(17):479-481.
43. Mattia JG, Vandy MJ, Chang JC, et al. Early clinical sequelae of Ebola virus disease in Sierra Leone: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* December 2015. doi:10.1016/S1473-3099(15)00489-2.
44. Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2423-2427. doi:10.1056/NEJMoa1500306.

45. Wilbanks GA, Mammolenti M, Streilein JW. Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). III. Induction of ACAID depends upon intraocular transforming growth factor-beta. *Eur J Immunol.* 1992;22(1):165-173. doi:10.1002/eji.1830220125.
46. Sonoda K-H, Sakamoto T, Qiao H, et al. The analysis of systemic tolerance elicited by antigen inoculation into the vitreous cavity: vitreous cavity-associated immune deviation. *Immunology.* 2005;116(3):390-399. doi:10.1111/j.1365-2567.2005.02239.x.
47. Nussenblatt RB, Caspi RR, Mahdi R, et al. Inhibition of S-antigen induced experimental autoimmune uveoretinitis by oral induction of tolerance with S-antigen. *J Immunol.* 1990;144(5):1689-1695.
48. Adamus G, Chan C-C. Experimental autoimmune uveitides: multiple antigens, diverse diseases. *Int Rev Immunol.* 2002;21(2-3):209-229.
49. Streilein JW. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2003;74(2):179-185.
50. Ingelbeen B, Bah EI, Decroo T, et al. Mortality among PCR negative admitted Ebola suspects during the 2014/15 outbreak in Conakry, Guinea: A retrospective cohort study. *PloS One.* 2017;12(6):e0180070. doi:10.1371/journal.pone.0180070.
51. Garske T, Cori A, Ariyaratnam A, et al. Heterogeneities in the case fatality ratio in the West African Ebola outbreak 2013-2016. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1721). doi:10.1098/rstb.2016.0308.
52. Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, et al. Late Ophthalmologic Manifestations in Survivors of the 1995 Ebola Virus Epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis.* 1999;179(Supplement 1):S13-S14. doi:10.1086/514288.
53. Shantha JG, Crozier I, Hayek BR, et al. Ophthalmic Manifestations and Causes of Vision Impairment in Ebola Virus Disease Survivors in Monrovia, Liberia. *Ophthalmology.* 2017;124(2):170-177. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.011.
54. Shantha JG, Crozier I, Yeh S. An update on ocular complications of Ebola virus disease. *Curr Opin Ophthalmol.* September 2017. doi:10.1097/ICU.0000000000000426.
55. Schwartz GS, Harrison AR, Holland EJ. Etiology of immune stromal (interstitial) keratitis. *Cornea.* 1998;17(3):278-281.
56. Honik G, Wong IG, Gritz DC. Incidence and prevalence of episcleritis and scleritis in Northern California. *Cornea.* 2013;32(12):1562-1566.

doi:10.1097/ICO.0b013e3182a407c3.

57. Steptoe PJ, Scott JT, Baxter JM, et al. Novel Retinal Lesion in Ebola Survivors, Sierra Leone, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1102-1109.

doi:10.3201/eid2307.161608.

58. Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, et al. Assessment of the Risk of Ebola Virus Transmission from Bodily Fluids and Fomites. *J Infect Dis*. 2007;196(Supplement 2):S142-S147. doi:10.1086/520545.

59. Mackay IM, Arden KE. Ebola virus in the semen of convalescent men. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):149-150. doi:10.1016/S1473-3099(14)71033-3.

60. Li J, Duan H-J, Chen H-Y, et al. Age and Ebola viral load correlate with mortality and survival time in 288 Ebola virus disease patients. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2016;42:34-39. doi:10.1016/j.ijid.2015.10.021.

61. Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nat Immunol*. 2006;7(4):354-359. doi:10.1038/ni1328.

62. Ruokonen PC, Metzner S, Ucer A, Torun N, Hofmann J, Pleyer U. Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2010;248(4):565-571. doi:10.1007/s00417-009-1239-7.

63. Stunf S, Petrovec M, Žigon N, et al. High concordance of intraocular antibody synthesis against the rubella virus and Fuchs heterochromic uveitis syndrome in Slovenia. *Mol Vis*. 2012;18:2909-2914.

64. Gupta M, Mahanty S, Greer P, et al. Persistent Infection with Ebola Virus under Conditions of Partial Immunity. *J Virol*. 2004;78(2):958-967. doi:10.1128/JVI.78.2.958-967.2004.

65. Smith JR, Todd S, Ashander LM, et al. Retinal Pigment Epithelial Cells are a Potential Reservoir for Ebola Virus in the Human Eye. *Transl Vis Sci Technol*. 2017;6(4):12. doi:10.1167/tvst.6.4.12.

66. Gritz D. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 2004;111(3):491-500. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.014.

67. Sobarzo A, Ochayon DE, Lutwama JJ, et al. Persistent immune responses after Ebola virus infection. *N Engl J Med*. 2013;369(5):492-493. doi:10.1056/NEJMc1300266.

68. Check Hayden E. Ebola outbreak in Africa ends - but gaps in public health

leave region vulnerable. *Nature*. 2017;547(7661):14-15.
doi:10.1038/nature.2017.22227.

ANNEXES

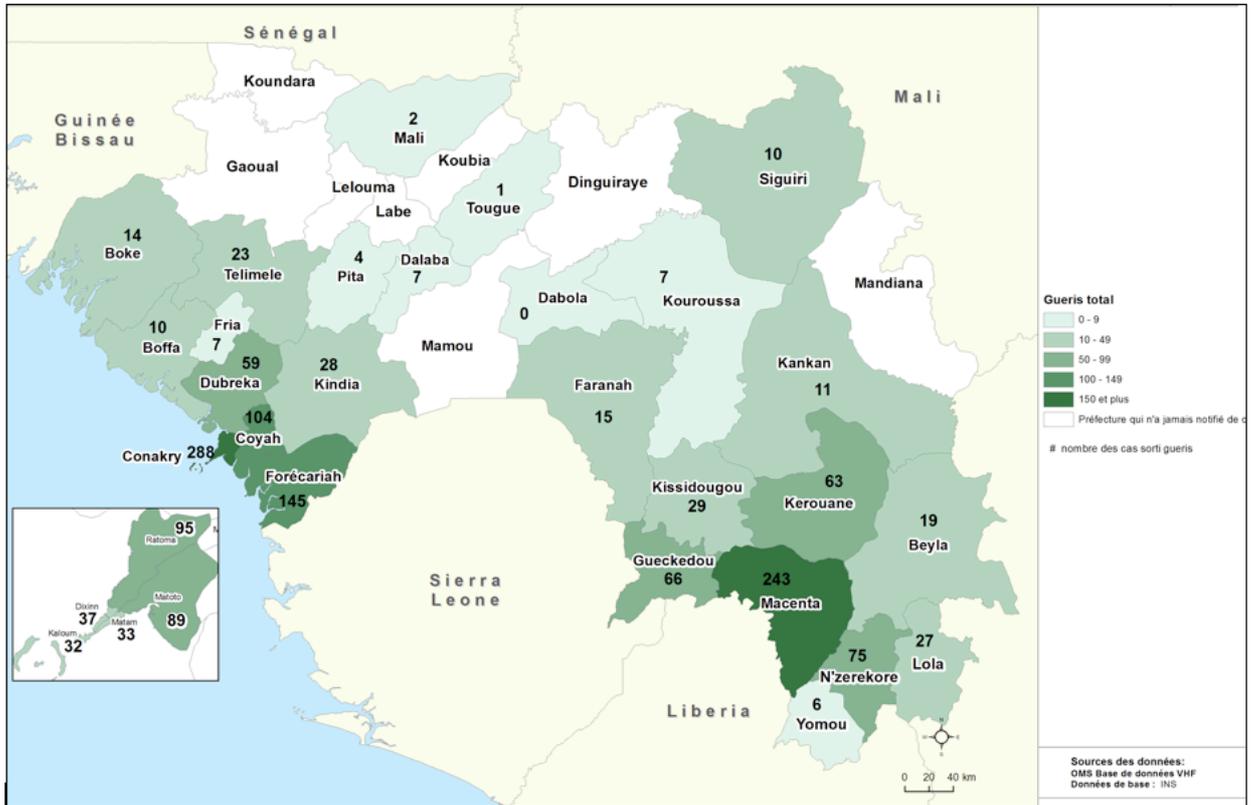
Annexe 1 : Carte des centres de recherche de Postebogui



Légende :

- cercle rouge : centre de recherche
- étoile rouge : début de l'épidémie

Annexe 2 : Répartition des survivants au virus Ebola sur le territoire Guinéen (source coordination guinéenne nationale de lutte contre Ebola)



Annexe 3 : Uvéites et récurrences



AUTEUR : HERETH – HÉBERT Esther

Date de Soutenance : 6 décembre 2017

Titre de la Thèse : COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES CHEZ LES SURVIVANTS AU VIRUS EBOLA

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : OPHTALMOLOGIE

DES + spécialité : OPHTALMOLOGIE

Mots-clés : Ebola, Maladies infectieuses et tropicales, virus, uvéite, kératite, épisclérite

Résumé :

Contexte: L'épidémie liée au virus Ebola de 2013 – 2016 a généré le plus grand nombre de décès mais aussi de survivants jamais atteints. Les soignants se sont retrouvés confrontés à des plaintes ophtalmologiques multiples émanant des patients considérés comme guéris. Au moment du lancement de notre étude, seul un article rapportait 3 cas d'uvéites dans une cohorte de 15 survivants en 1995. Notre étude avait pour objectif de dépister et de traiter les pathologies oculaires dont souffraient les survivants, d'étudier leur fréquence de survenue et leurs caractéristiques sémiologiques.

Méthode : Le projet Postebogui, lancé en mars 2015 en Guinée, incluait sur la base du volontariat des survivants de l'infection aiguë symptomatique au virus Ebola âgés de plus d'un an (517 patients au 20/05/2016). Il comprenait trois sites : Conakry, Nzérékoré et Forécariah. La prise en charge pluridisciplinaire et gratuite comprenait, entre autre, un examen ophtalmologique dans l'unité de soin rattachée au CHU de Donka à Conakry ou dans l'hôpital régional de Nzérékoré.

Résultats : L'examen systématique de 341 patients avait permis de mettre en évidence 46 uvéites (13,5 % IC95%=[11.6;15.3]), 6 épisclérites (1,8 % IC95 %=[1.1;2.5]) et 3 kératites interstitielles (0,9 % IC95%=[0.4 ;1.4]). Les uvéites étaient davantage unilatérales (78,3 %) et antérieure (47,8 %) et survenaient le plus souvent dans les 2 mois suivant la sortie du centre de traitement d'Ebola. De plus, des récurrences d'uvéites jusqu'à 13 mois après négativation de la PCR Ebola dans le sang ont été décrites. Parmi les uvéites, 10 (21,7 %) de cataractes et 8 (17,3 %) présentaient une altération sévère de la fonction visuelle sur au moins un œil (acuité $\leq 1/10$). Le caractère sémiologique granulomateux a bien été constaté.

Conclusion : 16,1 % des patients guéris d'Ebola de notre cohorte étaient atteints ou présentaient des séquelles de complications ophtalmologiques inflammatoires survenues au décours de l'infection et dans les suites de la guérison impliquant la nécessité d'une prise en charge protocolisée pouvant être appliquée à tous patients pendant la phase aiguë ou après.

Composition du Jury :

Président : Jean – François Rouland

Assesseurs : Pierre Labalette, Anne Goffard, Lucile Gogneaux