

**INFECTIONS À  
VIRUS MARBURG ET EBOLA:**  
**Guide pour leur diagnostic, leur traitement  
et leur prophylaxie**

**D. I. H. SIMPSON**

*Department of Medical Microbiology  
London School of Hygiene and Tropical Medicine,  
Londres, Angleterre*



**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
**GENÈVE**  
**1977**



## TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
Avant-propos .....	5
1. Historique et épidémiologie .....	7
2. Agents infectieux .....	10
3. Diagnostic .....	10
4. Isolement du malade .....	19
5. Traitement symptomatique .....	23
6. Traitement spécifique .....	26
7. Recherches épidémiologiques et mesures d'endigement .....	27
8. Evacuation des malades et création de centres de traitement dans les zones d'endémie soupçonnées ....	29
9. Transport international des malades .....	30
10. Immunisation .....	30



#### AVANT-PROPOS

L'infection à virus Marburg était inconnue jusqu'en 1967, année où elle fit son apparition en foyers circonscrits parmi des travailleurs de laboratoire dans deux pays d'Europe; ensuite elle disparut, pour refaire une brève apparition en 1975 en Afrique du Sud. L'infection due au virus Ebola, virus qu'on a trouvé d'aspect semblable au précédent mais distinct antigéniquement, a surgi en 1976, causant des épidémies étendues et presque simultanées dans deux régions d'Afrique, éloignées l'une de l'autre. Depuis lors, à part une infection accidentelle de laboratoire en Angleterre, aucune de ces maladies n'a frappé quelqu'un où que ce soit dans le monde, mais il n'y a aucune raison de supposer qu'elles ne puissent le faire à n'importe quel moment, ou que quelque autre virus provoquant une fièvre hémorragique n'apparaisse et ne crée des épisodes également énigmatiques et dangereux.

Ces deux maladies ont des origines et des réservoirs de virus mal connus; elles sont difficiles à différencier cliniquement l'une de l'autre et aussi d'un certain nombre d'autres affections hémorragiques fébriles; toutes deux sont hautement virulentes et se transmettent très facilement d'homme à homme : en effet, même les épidémies de fièvre de Lassa n'ont pas atteint l'intensité de celles qu'à causées le virus Ebola, particulièrement parmi le personnel des dispensaires et des hôpitaux. Il est donc essentiel d'être prêt à faire face à ces maladies si elles réapparaissent, ou à des épidémies de fièvres hémorragiques similaires, d'origine virale probable.

Sous l'égide de l'Organisation mondiale de la Santé, des équipes médicales internationales ont été rapidement envoyées sur les lieux afin d'effectuer des recherches approfondies sur les épidémies de 1976 d'infections à virus Ebola, en collaboration avec les gouvernements intéressés. Le chef d'une de ces équipes, le Dr D. I. H. Simpson de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, a bien voulu rédiger le présent travail, pour lequel il s'est inspiré aussi de l'expérience acquise par des scientifiques de nombreux pays en ce qui concerne le diagnostic des infections à virus Marburg et Ebola, leur transmission et leur prévention, ainsi que la conduite à tenir envers les malades et les contacts.

Ce travail ne se propose pas de répondre à toutes les questions soulevées par ces maladies; d'ailleurs, à certaines de ces questions, il n'existe pas encore de réponse et à d'autres, on ne peut faire que les réponses banales applicables à presque toute épidémie d'une maladie hautement transmissible. Cette publication a été faite néanmoins dans l'espoir qu'elle constituera un guide

pratique pour ceux qui, dans les ministères, dans les hôpitaux et sur le terrain, peuvent être confrontés aux problèmes créés par des infections virales hautement létales du type de celles qui sont décrites dans les pages suivantes.

L'Organisation mondiale de la Santé est responsable d'un projet de secours d'urgence destiné à fournir du personnel et du matériel en vue d'aider à combattre des épidémies de fièvres hémorragiques d'origine virale soupçonnée. Les demandes d'assistance dans le cadre de ce projet doivent être adressées au Siège de l'OMS ou aux bureaux régionaux ou encore au représentant de l'OMS dans les divers pays.

Dr P. Brès  
Chef du service des Maladies à Virus  
Division des Maladies transmissibles  
Genève, Suisse  
Août 1977

## 1. HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE

L'infection à virus Marburg, se traduisant par une maladie fébrile aiguë accompagnée de graves manifestations hémorragiques, a été individualisée pour la première fois en 1967 lorsqu'elle a provoqué trois épidémies simultanées parmi des travailleurs de laboratoire dans la République fédérale d'Allemagne (Marburg et Francfort-sur-le-Main) et en Yougoslavie.<sup>1</sup> On sait que le virus a été introduit dans les deux pays avec des lots de singes grivets d'Afrique (*Cercopithecus aethiops*), importés de la même source en Ouganda, à quelques jours d'intervalle. Le virus a été isolé du sang et des tissus de quelques-uns de ces singes. En tout, il y a eu 25 infections humaines primaires avec 7 décès, et 6 cas secondaires, sans décès. Les malades infectés en premier ont été exposés au virus Marburg alors qu'ils travaillaient sur les singes ou des tissus de singes (autopsies, néphrectomies et préparations de cultures cellulaires). La voie d'infection n'a pas été complètement élucidée; il peut s'agir d'une infection à travers la peau intacte mais on ne peut exclure l'infection par voie respiratoire ou conjonctivale. Les infections secondaires, nosocomiales ont touché deux médecins, une infirmière, un garçon de salle d'autopsie, et la femme d'un vétérinaire. Tous les malades secondaires avaient eu un contact direct avec un cas primaire, généralement par l'intermédiaire de sang. Les deux médecins s'étaient infectés en se piquant accidentellement avec une aiguille hypodermique utilisée pour prélever du sang à partir des malades. La femme du vétérinaire a été infectée au cours de la phase aiguë de la maladie de son mari, par un contact avec du sang. Une autre infection secondaire s'est produite chez la femme d'un des malades, 83 jours après le début de la maladie du mari, et l'on pense qu'elle a été contractée par des rapports sexuels; le virus a été mis en évidence dans le sperme du mari qui possédait pourtant des anticorps circulants.

Les études effectuées en Ouganda, dans la région du lac Kyoga, où les grivets avaient été capturés, n'ont révélé aucun signe d'épizootie et aucune maladie n'a été détectée parmi les personnes qui capturaient les singes. Certains ont avancé que des anticorps naturels à l'égard du virus Marburg ont été mis en évidence chez certains primates d'Afrique, mais cette affirmation n'est pas généralement acceptée. L'infection expérimentale au laboratoire de plusieurs espèces de primates a constamment produit des infections fatales et une maladie similaire à celle de l'homme.

---

<sup>1</sup> Martini, G. A. & Siegert, R., ed. Marburg virus disease, Berlin, Springer-Verlag, 1971.

Aucun autre cas d'infection à virus Marburg n'a été signalé dans le monde jusqu'à février 1975, moment où un sujet atteint d'une maladie aiguë a été admis dans un hôpital à Johannesburg (Afrique du Sud) et y est mort peu après son admission.<sup>1</sup> Il s'agissait d'un jeune Australien qui avait fait du tourisme en Rhodésie du Sud, dormant souvent à la belle étoile. Peu après son décès, sa compagne de voyage tomba malade à son tour et peu après encore, une infirmière qui avait soigné les deux sujets contracta aussi l'infection. Les deux femmes ont guéri de leur infection secondaire, bien que la compagne de voyage ait présenté une pancréatite aiguë au cours de la maladie, et que l'infirmière ait eu une uvéite douloureuse à la fin de la convalescence (le virus Marburg a ensuite été isolé de la chambre antérieure de son oeil malade).

Entre juillet et novembre 1976, deux épidémies très étendues et presque simultanées d'une maladie similaire se sont produites à une distance d'environ 1000 km l'une de l'autre, dans le sud du Soudan et le nord du Zaïre. Des infections secondaires et tertiaires contractées par propagation d'homme à homme, surtout parmi le personnel hospitalier, constituaient un caractère particulier de ces épidémies. Dans certains cas, au Soudan, on a pu reconnaître jusqu'à huit "générations" d'infections, mais cela était exceptionnel. On pense qu'il y a eu plus de 300 cas, avec 151 décès au Soudan, et environ 237 cas, avec 211 issues fatales, ont été enregistrés au Zaïre; les nombres réels sont peut-être supérieurs. Dans un hôpital du Soudan, sur 230 membres du personnel, 76 ont été infectés et 44 sont décédés. Pendant toute l'épidémie zaïroise et au cours des premiers stades de celle du Soudan, le taux de létalité a été de l'ordre de 90 %, ce qui a jeté la panique dans les populations locales. Ces chiffres alarmants montrent bien l'énorme importance de cette maladie en santé publique.

Les souches de virus isolées des malades au Soudan et au Zaïre se sont révélées avoir une structure très semblable à celle des souches du virus Marburg isolées en République fédérale d'Allemagne et en Afrique du Sud, mais antigéniquement elles étaient tout à fait distinctes.<sup>2,3,4</sup> Le nom de virus Ebola (d'après le nom d'une rivière du Zaïre) a été proposé pour la souche prototype.

---

<sup>1</sup> Gear, J. S. et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg, British medical Journal, 4:489-493 (1975).

<sup>2</sup> Johnson, K. M. et al. Isolation and partial characterisation of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaïre, Lancet, 1:569-571 (1977).

<sup>3</sup> Bowen, E. T. W. et al. Viral haemorrhagic fever in southern Sudan and northern Zaïre, Lancet, 1:571-573 (1977).

<sup>4</sup> Pattyn, S. Isolation of Marburg-like virus from a case of haemorrhagic fever in Zaïre, Lancet, 1:573-574 (1977).

On pense que l'épidémie du Soudan a commencé au cours de la première semaine de juillet 1976 par la maladie d'un magasinier dans une fabrique de cotonnades à Nzara (province de Western Equatoria). Deux semaines après, un deuxième magasinier tomba malade à son tour, puis au bout de 15 jours encore un autre employé de la fabrique. Un de ses contacts introduisit la maladie à Maridi, à une certaine distance à l'est de Nzara. La source de l'infection initiale n'a toujours pas été déterminée. L'infection se répandit rapidement mais seulement par contact étroit et prolongé avec un cas actif au foyer. Le personnel de santé, en particulier, a contracté l'infection par contact avec le sang des malades et l'hôpital de Maridi a joué le rôle d'un amplificateur de la maladie. Lorsqu'on a introduit de bonnes techniques de soins infirmiers et le port de vêtements protecteurs, le nombre d'infections chez les contacts est tombé de façon spectaculaire.

Au Zaïre, le premier cas reconnu s'est produit au cours de la première semaine de septembre 1976, probablement dans un petit hôpital de mission à Yambuku, juste au nord de Yandonge, région de l'Equateur. On pense que des injections peuvent avoir joué un rôle dans la transmission. Les malades infectés dans l'environnement hospitalier ont probablement transporté l'infection dans leurs villages d'origine, créant de nouvelles poches de maladie dans leurs ménages. La source de l'infection au Zaïre reste inconnue, mais la maladie peut avoir été introduite à Yambuku par un malade venu à la consultation externe d'un dispensaire avec une maladie fébrile non spécifique.

Il est indéniable que, dans des conditions bien définies, les singes interviennent directement dans la transmission du virus Marburg, mais il est moins certain qu'ils soient le réservoir naturel du virus, bien que les investigations écologiques en vue de découvrir d'autres animaux susceptibles de servir de réservoirs ou de vecteurs aux virus Marburg et Ebola n'aient pas encore fourni d'indice positif. Néanmoins, le nombre de spécimens d'arthropodes (insectes), de rongeurs et d'autres animaux examinés jusqu'ici est trop faible si bien qu'on ne peut exclure la probabilité qu'une ou plusieurs autres espèces jouent également un rôle. Il faut se rappeler qu'on a découvert qu'un rongeur péridomestique, Mastomys natalensis, était le réservoir et le vecteur de la fièvre de Lassa en Afrique et que d'autres rongeurs sont les vecteurs connus des virus des fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie.

## 2. AGENTS INFECTIEUX

Les virus Marburg et Ebola contiennent de l'acide ribonucléique; au microscope électronique leurs structures sont virtuellement identiques, et tout à fait différentes de celle de tous les autres virus animaux, bien qu'une certaine relation avec les Rhabdoviridae ait été évoquée. Ils apparaissent comme des particules allongées ou filamenteuses, souvent enroulées ou ramifiées, et parfois on peut voir des structures d'aspect vésiculeux.

## 3. DIAGNOSTIC

### 3.1 Caractères cliniques

Au cours des premiers stades de l'infection, la symptomatologie n'est pas spécifique et il est difficile d'établir un diagnostic clinique avant que n'apparaissent des signes plus caractéristiques de la maladie, ou bien que d'autres cas similaires ne se produisent au cours d'une épidémie.

Période d'incubation. Les épidémies à virus Marburg en République fédérale d'Allemagne ont eu une période d'incubation comprise entre 3 et 9 jours, alors qu'en Afrique du Sud cette période était de 7 à 8 jours. Dans les épidémies bien plus étendues provoquées par le virus Ebola, les périodes d'incubation allaient de 4 à 16 jours, avec une moyenne de 7 jours.

Début. Dans toutes les épidémies, la maladie a débuté brusquement par une violente céphalée frontale et temporale, accompagnée d'un grave malaise. Il existait des algies généralisées, particulièrement marquées dans la région lombaire, et plusieurs malades ont noté une extrême sensibilité oculaire et une douleur à la pression.

Phase aiguë. Dès le deuxième jour de la maladie, la fièvre était généralement élevée et les malades s'affaiblissaient progressivement au cours des premiers jours de l'affection. Une violente diarrhée très liquide, des crampes et des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements apparaissaient vers le troisième jour et la diarrhée persistait parfois pendant une semaine. Dans l'épidémie du Soudan, une douleur thoracique en coup de couteau ou de type pleuritique constituait un symptôme précoce et de nombreux malades se plaignaient d'une sécheresse marquée (plutôt que de douleur) de la gorge, accompagnée par une toux sèche. La gêne pharyngée était suffisamment importante pour que les malades hésitent à manger ou à boire. Sur les peaux blanches, une éruption maculopapuleuse caractéristique apparaissait entre le 5ème et le 7ème jour.

Elle débutait à la face et au tronc et s'étendait rapidement, de manière centrifuge, pour atteindre les bras et les jambes. Elle était souvent visible sur un fond d'érythème prononcé au dos, à la face et aux bras. L'éruption n'était pas prurigineuse, et elle était suivie par une fine desquamation au bout de 3 à 4 jours. Sur les peaux noires, l'éruption, souvent décrite comme "morbilliforme", n'était pas si évidente et souvent elle était méconnue jusqu'à l'apparition de la desquamation. Cette desquamation cutanée se produisait chez tous les malades ayant eu une éruption et elle commençait 4 à 5 jours après l'apparition de cette dernière. En République fédérale d'Allemagne, on a signalé une conjonctivite et un énanthème au niveau du palais accompagné par des lésions rappelant du tapioca sur les amygdales, mais l'énanthème faisait défaut dans les cas survenus en Afrique du Sud. Au Soudan, on a noté une pharyngite, la gorge étant extrêmement sèche; la langue et les lèvres étaient fendillées et portaient des lésions ouvertes. Dans ce dernier pays, l'admission à l'hôpital se faisait en moyenne au 5ème jour et à ce moment-là, l'aspect typique du malade était celui d'un être "fantomatique" aux traits tirés, aux yeux enfoncés, au visage inexpressif, et présentant une léthargie profonde. Des expressions moroses et inquiètes constituaient un caractère de la maladie à Marburg et à Francfort. Une cachexie et une déshydratation rapides étaient observées chez tous les malades. On notait également une bradycardie relative et une certaine adénopathie.

Une proportion très élevée des malades ont présenté de graves manifestations hémorragiques entre le 5ème et le 7ème jour, et dans tous les cas mortels il y avait une forme quelconque de saignement souvent à des sièges multiples. L'appareil digestif et les poumons étaient le plus fréquemment intéressés. Hématémèse et mélena, ainsi que parfois sang frais dans les selles, étaient souvent accompagnés d'épistaxis, des saignements gingivaux et vaginaux; les hémorragies subconjonctivales étaient courantes. L'avortement et une métrorragie massive ont fréquemment été observés chez les femmes enceintes au Zaïre. Chez les malades allemands, on voyait plus souvent des pétéchies, de l'hématurie et des saignements au siège des piqûres. Au Zaïre, presque tous les malades présentaient une forme ou une autre de saignement grave. C'était également vrai pour les premiers cas au Soudan; ceux qui ont été observés plus tardivement au cours de l'épidémie soudanaise présentaient moins d'hémorragies franches, bien que de nombreux malades aient eu du mélena. Dans les deux épidémies, le décès survenait entre le 7ème et le 16ème jour (chez la plupart des malades entre le 8ème et le 9ème), généralement après d'importantes pertes de sang et un choc.

L'atteinte du système nerveux central était patente et la gravité des troubles reflétait souvent celle de la maladie. On a vu parfois : paresthésie, léthargie, confusion, irritabilité,

stupeur, manifestations d'agressivité, et des signes d'irritation méningée. Un petit nombre de malades ont présenté un comportement bizarre et violent.

Autres signes. Une hépatite était observée chez les malades d'Afrique du Sud et chez certains en Allemagne, mais il n'y a pas eu d'ictère clinique. Une oligurie accompagnée de protéinurie était fréquente, et certains des malades allemands ont présenté de l'ascite et de l'oedème notamment au niveau de la face. L'hématurie n'était pas fréquente. Une malade d'Afrique du Sud a eu une pancréatite aiguë, et plusieurs malades allemands, une dermatite scrotale. Les complications comprenaient : pneumonie bactérienne, orchite et strophie testiculaire.

Phase de convalescence. La phase fébrile aiguë durait généralement 14 à 16 jours et était suivie, chez les survivants, par une phase prolongée de lente guérison accompagnée de céphalées périodiques, de douleurs thoraciques, de crampes abdominales et de fatigue marquée. Une cachexie extrême et une allure voutée étaient des caractères notables; l'anorexie persistait souvent pendant 3 à 4 semaines après la guérison. L'alopécie était une complication assez fréquente au cours de la convalescence dans l'épidémie survenue en Allemagne; certains sujets ont conservé des troubles psychotiques prolongés.

### 3.2 Diagnostic clinique et différentiel

Les virus Marburg et Ebola se transmettant facilement de personne à personne, particulièrement au personnel médical et infirmier et à ceux qui s'occupent des malades, il est essentiel de pouvoir poser un diagnostic précoce et d'isoler les malades. Il faut envisager ce diagnostic chez tous les malades fébriles dans les régions d'Afrique où ces virus sont endémiques ou soupçonnés de l'être, ainsi que chez les malades y ayant voyagé.

L'apparition brusque de fièvre, de céphalée et de malaise puis, après un court intervalle de temps, de douleurs thoraciques, diarrhées et vomissements ainsi qu'une cachexie rapide, devraient alerter les médecins quant à la possibilité d'une infection à virus Marburg ou Ebola. Il convient alors d'étudier soigneusement les antécédents, les résultats de l'examen physique et les données épidémiologiques. L'apparition d'une éruption maculopapuleuse caractéristique et d'une cachexie rapide peut faire soupçonner l'infection à virus Marburg ou Ebola, ce que la survenue de manifestations hémorragiques est susceptible de confirmer.

Le diagnostic différentiel peut être difficile. La fièvre de Lassa doit être envisagée, mais elle se distingue par un début généralement plus insidieux, un mal de gorge, une pharyngite et, aux stades avancés, un oedème facial.<sup>1</sup>

Le paludisme comporte généralement aussi de la fièvre et une céphalée. Il convient d'examiner les étalements de sang pour rechercher les Plasmodium, mais la présence de ces parasites n'exclut pas une infection virale concomitante. Des antipaludiques doivent être administrés systématiquement en tant qu'épreuve thérapeutique (voir aussi section 5.4).

La typhoïde peut comporter de la fièvre, une céphalée, une éruption, des symptômes gastro-intestinaux souvent accompagnés d'adénopathie, une bradycardie relative, de la toux et une leucopénie, ainsi que parfois un mal de gorge. C'est peut-être la maladie qui est la plus difficile à distinguer des infections soit à virus de Lassa, soit à virus Marburg ou Ebola. Une épreuve thérapeutique par le chloramphénicol ou la tétracycline est susceptible d'aider à différencier la maladie (voir également section 5.4). L'hémoculture, quand elle peut être effectuée au cours des tout premiers jours de la maladie, permet souvent de mettre en évidence l'agent bactérien.

Il existe des complications hémorragiques dues au virus amaril et à d'autres flavivirus tels que ceux de la dengue et du groupe des fièvres hémorragiques de Crimée-Congo. Une investigation épidémiologique minutieuse peut révéler les indices d'une transmission par des moustiques ou des tiques; en revanche, l'infection à virus Ebola a présenté nettement l'allure d'une transmission d'homme à homme. L'isolement du virus et les études sérologiques permettront de distinguer ces virus. Des antécédents de vaccination antiamarile peuvent aussi servir à éliminer un diagnostic de fièvre jaune. D'autre part, les fièvres hémorragiques d'Amérique du Sud comme celles qui sont causées par les virus Junin<sup>2</sup> et Machupo doivent être envisagées dans certains cas.

Il faut également tenir compte, dans le diagnostic différentiel, d'infections bactériennes autres que la typhoïde et en rechercher les sièges possibles. Il convient d'examiner des frottis sanguins, pratiquer des hémocultures et déterminer la formule sanguine. La présence d'une leucocytose aidera souvent à

---

<sup>1</sup> Monath, T. P. & Casals, J. Diagnosis of Lassa fever and the isolation and management of patients, Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 52:707-714 (1975).

<sup>2</sup> Maiztegui, J. I. Clinical and epidemiological patterns of Argentine haemorrhagic fever, Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 52:567-575 (1975).

distinguer les infections bactériennes de celles qui sont dues aux virus de Lassa, Marburg ou Ebola, dans lesquelles la leucopénie est constante.

L'hépatite virale, la leptospirose, le rhumatisme articulaire aigu, le typhus et la mononucléose sont aussi des maladies comportant des signes et symptômes susceptibles d'être confondus avec ceux que cause, aux stades précoces, l'infection à virus Marburg ou Ebola.

### 3.3 Résultats de laboratoire

Les études effectuées dans des laboratoires cliniques ont nécessairement été limitées en raison du risque qu'elles faisaient courir au personnel. Comme on l'a dit ci-dessus, une leucopénie précoce a été un caractère constant, de même qu'une vitesse de sédimentation globulaire faiblement accélérée. On a noté une altération de la série granulocytaire, et l'apparition de lymphocytes plasmacytoïdes atypiques et de neutrophiles présentant l'anomalie de Pelger-Huet. En Afrique du Sud, les malades présentaient une grave coagulation intravasculaire disséminée, résultant probablement de l'incapacité du foie de synthétiser les facteurs de coagulation, et de la dépression de la moelle osseuse. Ces caractères n'étaient pas évidents chez les malades allemands, bien que chez ces derniers il y ait eu une chute des thrombocytes, sans que soient modifiés nettement les temps de Quick et de thrombine ainsi que le temps de céphaline et les taux de fibrinogène.

Un autre résultat constant était une élévation notable des enzymes sériques aspartate-aminotransférase (transaminase glutamique-oxalo-acétique) et alanine-aminotransférase (transaminase pyruvique). La première étant régulièrement élevée, peut servir comme élément de diagnostic. L'amylase sérique était également augmentée chez certains malades et en particulier chez celle qui a présenté une pancréatite aiguë, en Afrique du Sud. Plusieurs malades avaient une hypoprotéïnémie qui se traduisait par divers degrés d'oedème.

Anatomopathologie. Les virus Marburg et Ebola sont pantropes et produisent des lésions dans presque tous les organes, mais les dommages les plus évidents s'observaient dans le foie et la rate. Une dégénérescence prononcée du tissu lymphoïde de la rate et du foie entraînait d'importantes accumulations de débris cellulaires et nucléaires. La maladie se caractérisait par une stimulation du système réticulo-endothélial, une inhibition du système lymphoïde et des altérations vasculaires aboutissant à l'oblitération des vaisseaux et à la formation de thrombi et d'hémorragies.

Au point de vue macroscopique, le foie et la rate étaient hypertrophiés et de couleur sombre. Sur les coupes, la rate révélait l'absence de follicules et la pulpe était molle et spongieuse. Le foie était extrêmement friable et lorsqu'on le sectionnait, le sang s'en écoulait librement, laissant l'organe d'une couleur jaune clair.

Histologiquement, on notait une congestion et une stase importantes dans la rate. Il y avait une prolifération des éléments réticulo-endothéliaux dans la pulpe rouge et la formation d'un grand nombre de macrophages. La nécrose de la pulpe rouge s'accompagnait de la destruction d'éléments lymphoïdes. Dans les corpuscules de Malpighi, il y avait une nette raréfaction des lymphocytes.

On observait une dégénérescence étendue et une nécrose des hépatocytes et, fréquemment, des altérations hyalines. On a vu à plusieurs reprises des corps hyalins nécrotiques éosinophiles semblables aux corps hyalins de Councilman observés dans la fièvre jaune. Les cellules de Kupffer étaient gonflées, bombées et pleines de débris cellulaires et d'érythrocytes. Les sinusoides étaient également remplis de débris et l'on observait des accumulations de mononucléaires dans les espaces périportaux. Même à l'acmé du processus nécrotique dans le foie, il y avait des signes de régénération des hépatocytes.

La transformation des mononucléaires du tissu lymphoïde, de même que les lésions nécrotiques n'étaient pas limitées au foie et à la rate, mais se voyaient également dans le pancréas, les gonades, les surrénales, l'hypophyse, la thyroïde, les reins et la peau.

Les poumons présentaient peu de lésions sinon des hémorragies circonscrites et des signes d'endartérite, en particulier dans les petites artérioles.

Les altérations neuropathologiques étaient limitées principalement aux éléments gliaux dispersés dans tout l'encéphale. On n'observait pas de réaction lymphocytaire mais des hémorragies multiples dans la substance cérébrale. Les lésions gliales étaient soit prolifératives notamment sous forme de nodules et rosettes, ou dégénératives sous forme de pycnose nucléaire ou de caryorrhexie. Tous les éléments gliaux étaient intéressés, y compris les astrocytes, la microglie et l'oligodendroglie. Un oedème cérébral a été constaté dans tout le matériel cérébral humain examiné.

#### 3.4 Diagnostic virologique et sérologique

Le diagnostic spécifique exige l'isolement et l'identification du virus ou bien la mise en évidence de l'augmentation des titres des anticorps dans des paires d'échantillons de sérums.

Seuls les laboratoires de haute sécurité, dotés des moyens optimaux de bioconfinement<sup>1,2</sup> doivent effectuer les opérations d'isolement du virus.

Prélèvement des échantillons pour un diagnostic rapide.

Trois types d'échantillons doivent être recueillis :

a) Sang total de phase aiguë, prélevé sur les malades dans les 7 jours après le début de la maladie; l'opérateur doit prendre toutes les précautions utiles pour assurer sa protection (c'est-à-dire porter une blouse, des gants, un masque, des lunettes protectrices ou une visière, un bonnet, des bottes). Le sang sera recueilli dans des récipients stériles fermant hermétiquement, et expédié dans de l'azote liquide (ce qui exige des récipients de matière plastique spéciaux) ou dans de la glace carbonique, ou

<sup>1</sup> Voir par exemple :

Hellman, A. et al. ed. Biohazards of biological research, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1973);

Ad Hoc Committee on the Safe Shipment and Handling of Etiologic Agents. Classification of etiological Agents on the basis of hazard, 4th ed., US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Disease Control, Atlanta, GA (1974).

<sup>2</sup> Les laboratoires ci-après ont indiqué qu'ils possèdent des moyens appropriés de bioconfinement :

Institut de Médecine tropicale Prince Léopold  
Nationalestraat 155  
Antwerp B-2000  
Belgique

Head, Special Pathogens Unit  
Microbiological Research Establishment  
Porton Down  
Salisbury, Wilts., SP4 OJG, Royaume-Uni

Chief, Special Pathogens Branch  
Virology Division, Center for Disease Control  
Atlanta, Georgia 30333, Etats-Unis d'Amérique  
(Les expéditions au Center for Disease Control doivent être adressées à : Officer in Charge, United States Public Health Service, Room 2339, International Arrivals Building, Kennedy International Airport, Jamaica, NY 11430, Etats-Unis d'Amérique)

Institut de la Poliomyélite et des Encéphalites à virus  
B.P. Institut de la Poliomyélite  
Moscou Oblast 142 782  
URSS

bien refroidi par des sachets réfrigérants ou de la glace fondante. Il n'est pas recommandé de séparer les sérums de phase aiguë des caillots à moins qu'on ne dispose de moyens pour protéger les travailleurs de laboratoire des aérosols infectants.

b) Les sérums de convalescents seront recueillis sur les sujets au moins 14 jours après le début de la maladie. S'il est souhaitable d'obtenir une paire d'échantillons de sérum du même malade, les sérums de convalescents à eux seuls sont souvent précieux et doivent être prélevés dans la mesure du possible. Ces sérums seront séparés du caillot et expédiés comme ci-dessus, de préférence à l'état congelé. En raison de l'incertitude quant à l'infectivité du sang, il convient d'observer les mêmes précautions que ci-dessus pour manipuler ce sérum.

c) Echantillons de foie prélevés post mortem avec une aiguille à biopsie. Il est fortement contre-indiqué de pratiquer une biopsie de foie sur le malade vivant car elle peut entraîner de sérieuses hémorragies dans cet organe. Chaque échantillon recueilli sur le cadavre doit être divisé en deux parties, l'une étant placée dans du formol à 10 % tamponné et l'autre sera manipulée comme les échantillons de sang de la phase aiguë, avec les précautions mentionnées ci-dessus.

En outre, l'urine et les écouvillonnages de gorge (ou les produits de lavage de gorge) obtenus au cours des tout premiers jours de la maladie peuvent aussi être d'une certaine utilité pour l'isolement du virus et doivent être manipulés avec les mêmes précautions que les échantillons de sang de la phase aiguë.

Dans tous les cas où des échantillons sont envoyés pour diagnostic, il convient d'y joindre autant de renseignements appropriés que possible : nom du malade, localité, âge, sexe, date de prélèvement de l'échantillon, date du début de la maladie, résumé des constatations cliniques et des renseignements épidémiologiques pertinents (par exemple nombre de cas similaires, cas similaires antérieurs, antécédents de contact, et survenue de la maladie parmi le personnel de l'hôpital).

Les échantillons à envoyer aux laboratoires de haute sécurité doivent être emballés et expédiés conformément aux règlements internationaux.<sup>1</sup> Il convient d'avertir ces laboratoires à l'avance par un télégramme fournissant des détails de la lettre de transport et indiquant le numéro du vol (ou des vols, en cas de

---

<sup>1</sup> A cet égard, consulter : Madeley, C. R. Guide pour le prélèvement et le transport des échantillons dans les maladies à virus, rickettsiae et chlamydiae, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1977.

correspondances) ainsi que le moment probable de l'arrivée. Une copie du télégramme devra être adressée à l'Organisation mondiale de la Santé<sup>1</sup> afin que soient prises les mesures de sécurité et de surveillance épidémiologique internationale.

Diagnostic sérologique. Le résultat sérologique le plus fiable est la conversion de négatif à positif sur une paire d'échantillons de sérum en immunofluorescence. Les épreuves de fixation du complément sont beaucoup moins sûres et aucune épreuve de neutralisation satisfaisante n'existe encore pour ces virus.

Généralement, la mise en place de moyens permettant le diagnostic virologique n'est pas réalisable sur le terrain au lieu de l'épidémie, mais des épreuves d'immunofluorescence ont été effectuées avec succès au cours de l'épidémie du Zaïre.

Diagnostic virologique. Un diagnostic positif par isolement du virus demande généralement 5 à 7 jours au minimum. Les méthodes les plus utiles sont l'inoculation d'échantillons de phase aiguë dans des cultures de cellules Vero, ou à des cobayes par voie intrapéritonéale. Dans les divers systèmes de cultures tissulaires, on n'observe généralement pas d'effet cytopathogène, mais on peut détecter des accumulations intracytoplasmiques d'antigène viral par immunofluorescence ou coloration histopathologique. L'examen du liquide de culture au microscope électronique révèle souvent des structures virales typiques. Les cobayes présentent une grave maladie fébrile et le virus est décelable en microscopie électronique dans leur foie et leur sang prélevés au cours de la phase fébrile. (Les premiers passages de matériel provenant de malades humains ne tuent pas nécessairement les cobayes, même s'ils entraînent une maladie fébrile; des passages répétés sont parfois indispensables pour provoquer uniformément une issue fatale.)

L'essai de détection rapide du virus a connu un succès limité grâce à l'examen en microscopie électronique du sérum ultracentrifugé, prélevé sur des malades en phase aiguë, aux stades précoces de la maladie.

---

<sup>1</sup> Plus précisément au : Chef du service des Maladies à Virus, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, (adresse télégraphique : UNISANTE, GENEVE).

#### 4. ISOLEMENT DU MALADE

Dès que le diagnostic d'infection à virus Marburg ou Ebola est suspecté, il faut, pour prévenir l'infection secondaire par transmission directe du virus ou propagation par l'air, instituer immédiatement les mesures strictes d'isolement décrites ci-après; tous les échantillons diagnostiques, les excreta du malade et tout matériel ayant été en contact avec lui doivent être considérés comme infectants et manipulés ainsi que décontaminés en conséquence.

Les centres médicaux dotés des moyens permettant d'assurer l'isolement et les stricts soins infirmiers appropriés doivent suivre les méthodes décrites en 1974 dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS pour la fièvre de Lassa,<sup>1</sup> ou dans Isolation techniques for use in hospitals.<sup>2</sup>

Dans la plupart des régions de l'Afrique, on ne dispose pas des moyens hautement spécialisés d'isolement, c'est pourquoi les méthodes décrites ci-dessous tiennent compte des conditions locales probables.

##### 4.1 Local d'isolement

Dans la mesure du possible, on utilisera un bâtiment séparé pour assurer l'isolement complet des malades atteints d'infection à virus Marburg ou Ebola par rapport aux secteurs occupés par d'autres malades. Si ce n'est pas possible, on utilisera une chambre individuelle ou une salle d'isolement auxquelles l'accès peut être strictement contrôlé et limité. Il ne doit pas y avoir d'échange de personnel ou de matériel entre le local d'isolement et les autres secteurs de l'hôpital. Une bonne ventilation assurée à travers des portes et des fenêtres munies d'un grillage est essentielle. Il faut éviter l'usage de ventilateurs, susceptibles de soulever et de transporter la poussière et les gouttelettes. Des mises en garde contre le danger biologique doivent être placardées de manière très apparente.

##### 4.2 Personnel

Le soin de ces malades sera confié à un groupe restreint de personnel infirmier confirmé qui aura été pleinement instruit des

<sup>1</sup> Relevé épidémiologique hebdomadaire, 49, N° 41, pp. 341-343 (1974).

<sup>2</sup> United States Department of Health, Education, and Welfare; Center for Disease Control, Isolation techniques for use in hospitals, Washington, DC, US Government Printing Office, 2nd ed., 1975 (DHEW publication N° (CDC) 76-8314).

techniques d'isolement et aura des connaissances de base sur les caractères cliniques et sur l'épidémiologie des infections à virus Marburg et Ebola. Aucun personnel sans formation ne sera employé dans le secteur d'isolement. L'infirmière en chef sera chargée de contrôler strictement l'accès à ce secteur. Aucun visiteur ne doit y être admis; si une exception se révèle indispensable, la personne admise sera soumise aux mesures de confinement destinées aux contacts, et décrites à la section 7. ci-après.

#### 4.3 Vêtements de protection

Comme on l'a déjà dit, les blouses, gants, masques, lunettes spéciales ou visières, bonnets et bottes sont essentiels et devraient être portés par tout le personnel hospitalier. Il serait souhaitable que ces vêtements et accessoires ne soient pas réutilisables et qu'après usage le porteur les jette dans un récipient muni d'un couvercle et doublé d'un grand sac de matière plastique, au moment où il quitte le local d'isolement. Faute d'articles jetables, ces objets seront utilisés une seule fois, puis seront stérilisés et lavés avant de resservir. Si l'on ne dispose que d'une quantité très limitée de vêtements protecteurs, il sera nécessaire de modifier ces méthodes, mais les objets potentiellement contaminés devront être laissés dans le secteur d'isolement après usage. Ils ne doivent en sortir que dans des sacs de matière plastique bien fermés, pour être stérilisés par autoclavage ou ébullition, ou incinérés.

#### 4.4 Lavage des mains

Il faut toujours procéder à un lavage des mains après contact avec un malade ou du matériel contaminé. Du désinfectant et des installations pour ce lavage doivent être placés à un endroit commode juste au-dehors du local d'isolement. Les mains peuvent être rincées dans du désinfectant puis lavées au savon et à l'eau. Il est recommandé d'utiliser des distributeurs automatiques de savon et des serviettes de papier jetables. S'il n'existe pas de système d'égout, les eaux usées seront évacuées dans les latrines.

#### 4.5 Instruments et pansements

Chaque malade doit avoir son thermomètre individuel, marqué à son nom et conservé à son chevet dans un récipient contenant du désinfectant (alcool iodé). Les stéthoscopes et sphygmomanomètres doivent rester dans le secteur d'isolement. Le stéthoscope et la manchette du sphygmomanomètre peuvent être décontaminés par rinçage dans une solution de désinfectant. Les autres instruments réutilisables seront déposés dans un récipient contenant du désinfectant et régulièrement retirés pour stérilisation.

#### 4.6 Linge

Toute la literie et le reste du linge seront placés dans des sacs de matière plastique et envoyés à la stérilisation par autoclavage ou ébullition avant blanchissage.

#### 4.7 Evacuation des excreta

Il faut que des toilettes séparées soient installées dans le local d'isolement. Si c'est impossible, les malades doivent pouvoir se servir d'une chaise percée ou d'un bassin.

Chaque bassin sera étiqueté au nom du malade et ne sera pas utilisé par d'autres avant d'avoir été stérilisé. Un bassin ayant servi ne doit pas être laissé dans le local d'isolement : il convient de le remplir immédiatement de désinfectant et de l'introduire dans un sac de matière plastique; après l'y avoir maintenu le temps nécessaire pour que le désinfectant agisse, on l'en retirera et on le videra dans des toilettes ou des latrines séparées du secteur occupé par les autres malades. Le sac et le bassin doivent être rincés à fond avec du désinfectant et rapportés dans le secteur d'isolement. Le sac, qui ne doit pas resservir, sera placé dans un récipient approprié pour l'incinération. Il serait souhaitable d'avoir des bassins jetables qui puissent être incinérés après utilisation. Les récipients ayant reçu des vomissements doivent être traités comme les bassins.

#### 4.8 Approvisionnement en aliments

Dans la mesure du possible, les familles ne doivent pas préparer de la nourriture pour les malades dans l'hôpital, et ce dernier s'organisera de manière à fournir à manger et à boire aux sujets occupant les locaux d'isolement.

Les ustensiles de table, y compris assiettes et plats, seront utilisés seulement par le malade et ils seront lavés et traités par un désinfectant à l'intérieur du secteur d'isolement. Les restes d'aliments doivent être considérés comme infectants et évacués en conséquence.

#### 4.9 Echantillons pour le laboratoire

Tous les échantillons, provenant de cas ou de sujets suspects, et destinés à être examinés au laboratoire virologique, sérologique ou clinique, doivent être considérés comme infectants. Il convient de les recueillir dans des récipients munis de bouchons à vis et fermant hermétiquement; ces récipients seront plongés dans du désinfectant avant de quitter la chambre du malade, puis introduits dans des sacs de matière plastique à l'intérieur d'un récipient fermé, pour être transportés au laboratoire.

#### 4.10 Feuilles de température, graphiques et dossiers

Aucune feuille, note et aucun dossier ne doivent être introduits dans le local d'isolement.

#### 4.11 Solutions de désinfectants

Divers désinfectants peuvent être utilisés. Les solutions qu'on peut se procurer facilement sont, par exemple :

- hypochlorite de sodium à 1:500 dans de l'eau;
- phénol à 2 % dans l'eau; ajouter 0,5 % de bicarbonate de sodium pour empêcher la corrosion des instruments métalliques;
- iodophor<sup>1</sup> (0,045 d'iode disponible); ajouter 0,2 % de nitrate de sodium pour empêcher la corrosion;
- formol (solution à 2 %) mélangé à une solution de bromure de cétrimonium; ce produit peut servir quand on ne dispose pas d'autres désinfectants.

#### 4.12 Période d'isolement

Il serait souhaitable que les malades soient isolés jusqu'à ce que les études virologiques aient montré qu'ils sont débarrassés du virus. La mise en évidence d'anticorps par les épreuves de fixation du complément ou d'immunofluorescence ne signifie pas que l'excrétion de virus a cessé. Quand on ne dispose pas de résultats de laboratoire, il faut décider de la durée de l'isolement sur la base de la guérison clinique et compte tenu de la possibilité d'une période prolongée d'excrétion du virus. Avant qu'une décision de sortie puisse être prise, il est indispensable, au minimum, que la fièvre ait disparu depuis 7 jours au moins et qu'il se soit écoulé un total de 21 jours après le début de la maladie. Il convient de se rappeler que les virus Marburg et Ebola ont été détectés dans le liquide séminal et dans la chambre antérieure de l'oeil chez 3 convalescents, respectivement 61, 80 et 83 jours après le début de la maladie, malgré la présence d'anticorps dans leur sang.

#### 4.13 Méthodes d'autopsie

Si une autopsie est pratiquée, des précautions extrêmement strictes doivent être observées. L'anatomopathologiste, les assistants et toute personne présente dans le local doivent porter

---

<sup>1</sup> NdT. Tout produit dans lequel des agents tensio-actifs servent de véhicule et d'agent solubilisant pour l'iode.

l'équipement protecteur complet : blouse, masque,<sup>1</sup> gants, bonnet et bottes ou couvre-chaussures de caoutchouc. Il faut éviter d'asperger les cavités corporelles ou de rincer les tissus; les liquides organiques seront épongés avec un matériel absorbant qui sera laissé dans les cavités du corps. Les fragments de tissus prélevés pour examen histologique doivent être immédiatement immergés dans le fixateur (formol, solution de Zenker ou, pour la microscopie électronique, glutaraldéhyde). Les échantillons destinés à l'étude virologique seront déposés directement dans des récipients munis de bouchons à vis qui seront ensuite lavés dans une solution de formol et emportés immédiatement hors du local.

Une fois l'autopsie achevée, le local sera lavé à fond avec une solution d'hypochlorite ou de phénol; si possible, il ne sera pas utilisé pendant 3 à 4 jours, durant lesquels la ventilation sera maximale.

Les cadavres doivent être enveloppés dans de la toile imbibée de solution de désinfectant puis enroulés dans de la matière plastique avant d'être enterrés; aucun contact avec la dépouille du défunt ne sera permis aux parents et aux amis.

## 5. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

### 5.1 Soins et thérapeutique de soutien

Il faut encourager l'hospitalisation des malades le plus tôt possible au cours de la maladie. Les sujets resteront alités; on réduira au minimum leurs mouvements et on s'efforcera de leur éviter toute fatigue. Les sédatifs, particulièrement ceux qui sont dénués d'effets hypotenseurs, peuvent être utiles. On a obtenu de bons résultats avec l'hydroxyzine administrée à la fois comme sédatif et comme anti-émétique. Le diazépam, le chlordiazépoxide et les barbituriques, par exemple, sont aussi des médicaments appropriés. Chez les malades dont l'état est grave ou qui présentent des signes toxiques, on peut abaisser la température du corps par des compresses tièdes ou l'administration d'un anti-pyrétique tel que le paracétamol pour réduire le métabolisme.

Une céphalée et des myalgies violentes étant de règle au début de la maladie, il est recommandé de donner un analgésique. La pentazocine et le dextropropoxyphène se sont révélés utiles à cet égard.

---

<sup>1</sup> Il y a un grave risque de contamination par aérosols et un masque du type "masque à gaz" muni d'un filtre bactériologique offrira une plus grande protection qu'un masque de chirurgien et des lunettes ou une visière.

Nausées, vomissements et diarrhée profuse sont des symptômes constants de cette affection. Il convient donc d'instituer aussi précocement que possible des mesures pour soulager le malade et pour réduire la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. Il faut éviter la voie buccale et corriger les pertes par voie intraveineuse. Des anti-émétiques, surtout ceux qui ont peu d'effets hypotenseurs (par exemple, prochlorpérazine, hydroxyzine), peuvent être nécessaires. Chez les sujets présentant de graves nausées, vomissements et douleurs abdominales, il faut pratiquer une intubation nasogastrique, avec aspiration.

### 5.2 Equilibre liquidien

La perte rapide de liquide organique est un trait distinctif de cette maladie et il est essentiel de la corriger ainsi que de maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique. Comme peu d'hôpitaux disposent de services de laboratoire appropriés, le type et le volume du liquide à administrer par voie intraveineuse devront être déterminés d'après l'observation clinique. Les sujets visiblement déshydratés (peau sèche et peu élastique, yeux enfoncés, hypotension posturale, oligurie et augmentation de l'hématocrite) recevront du soluté salin en quantité suffisante pour corriger ces anomalies. En cas de vomissements et de diarrhée sévères, il peut y avoir un déficit de potassium qu'il faudra remplacer avec les précautions habituelles. On s'abstiendra d'utiliser des solutions de lactate en raison du risque d'acidose.

S'il apparaît des signes d'oedème, d'épanchements ou de choc, on réduira les perfusions d'électrolytes, et le traitement visera à faciliter la circulation et à diminuer la rétention saline.

### 5.3 Valeurs à enregistrer

La température, le pouls, la tension ainsi que les apports et les pertes de liquides doivent être régulièrement enregistrés. Avec des moyens de laboratoire appropriés, mais simples, on peut mesurer et surveiller l'évolution du poids spécifique de l'urine et de sa teneur en protéines et en autres constituants, à l'intérieur même du secteur d'isolement. C'est également vrai pour la mesure de l'hématocrite qui peut être utile pour évaluer les dommages rénaux et l'hémoconcentration. Lorsqu'on dispose de bons services de laboratoire, il serait très précieux de connaître les valeurs des électrolytes du sang ou des enzymes sériques, par exemple, mais il est douteux qu'il faille faire faire ces épreuves car la manipulation de ces matériels potentiellement infectants ferait courir un grave risque au personnel de laboratoire.

#### 5.4 Thérapeutique antibiotique et antipaludique

En raison de la difficulté du diagnostic différentiel entre infection à virus Marburg ou Ebola et la fièvre typhoïde ou le paludisme aux stades précoces de la maladie, il est indiqué de procéder à une épreuve thérapeutique. Si l'on suspecte la typhoïde, on administrera du chloramphénicol (50 mg/kg/24 h fractionnés en 4 doses) ou une association de chloramphénicol et d'érythromycine ou de pénicilline par voie intraveineuse. On prélèvera les échantillons de sang ou autres pour les cultures avant d'instituer l'antibiothérapie. Cette dernière sera poursuivie pendant 3 à 5 jours au minimum.

Quand on soupçonne le paludisme, on donnera de la chloroquine par voie intramusculaire. Il faut noter que des Plasmodium ont souvent été découverts dans les étalements de sang provenant de malades atteints d'infection à virus Ebola au Soudan, ce qui montre que la présence d'une parasitémie ne prouve pas nécessairement que le paludisme est la cause principale de la maladie.

#### 5.5 Traitement des formes graves de la maladie

Hémorragie. Une hémorragie abondante, en particulier d'origine intestinale, a été une constatation de règle dans les infections graves à virus Marburg et Ebola. L'intensification de l'hémorragie a été la cause directe du décès dans bien des cas. On a noté une thrombocytopénie marquée chez les sujets allemands atteints de maladie de Marburg et il n'y avait pas de signe certain de coagulation intravasculaire disséminée.

On a utilisé du sang frais, des concentrés plaquettaires, du fibrinogène, de la vitamine K et de l'acide aminocaproïque pour lutter contre la tendance aux hémorragies. Des concentrés de prothrombine et les Facteurs VII, IX et X ont été administrés avec succès dans certains cas. Néanmoins, il faut se montrer prudent car en Afrique du Sud, on a observé des signes de coagulation intravasculaire disséminée. On a donné de l'héparine à titre prophylactique pour empêcher l'apparition d'une coagulopathie de consommation. Une dose d'attaque de 2000 unités internationales d'héparine était administrée par voie intraveineuse, suivie d'une perfusion continue de 10 000 UI sur 24 heures. Ensuite, la posologie était déterminée d'après le temps de Quick.

Il faut souligner qu'on ne doit pas envisager un traitement par l'héparine, si l'on ne peut surveiller les facteurs de coagulation. On pourra transfuser des concentrés plaquettaires frais ou même du sang frais à condition qu'on dispose des moyens pour faire des épreuves de compatibilité.

Autres complications. Au cours des épidémies d'infections à virus Marburg comme à virus Ebola, on a enregistré diverses complications, notamment : pancréatite aiguë, bronchopneumonie, pleurésie avec épanchement, péricardite, oligurie et anurie. Le traitement spécifique qu'elles ont exigé ne sera pas traité ici.

## 6. TRAITEMENT SPECIFIQUE

### 6.1 Plasma de convalescent

Du plasma contenant des anticorps spécifiques du virus Ebola n'a été administré qu'à un seul cas confirmé d'infection par ce virus, et la virémie s'est considérablement abaissée dans les 12 heures qui ont suivi cette administration. Pour bien déterminer la valeur de la sérothérapie dans cette maladie, d'autres essais sont nécessaires.

Cependant, il convient d'injecter du plasma à tout malade chez qui le diagnostic est raisonnablement sûr et dont la maladie est assez grave pour qu'une telle mesure soit conseillable. Du fait des différences antigéniques entre le virus Marburg et le virus Ebola, seul le plasma de convalescent spécifique est actif dans chacune des maladies; avant d'utiliser du plasma, il est donc indispensable de caractériser antigéniquement le virus en cause chez le malade. Le plasma doit être administré aussi précocement que possible, en perfusion intraveineuse rapide de 200 à 500 ml, selon les quantités disponibles. Si la fièvre et d'autres symptômes persistent, il peut être indiqué de répéter la transfusion.

### 6.2 Approvisionnement en plasma de convalescent

Plus de 100 litres de plasma humain de convalescent d'infection à virus Ebola ont été recueillis au Zaïre et au Soudan. En revanche, il ne reste plus en réserve que quelques litres de plasma de convalescent de la maladie de Marburg. Tous ces stocks ont été éprouvés : on y a vérifié l'absence du virus, déterminé le titre d'anticorps et recherché la présence de l'antigène de l'hépatite B et de l'anticorps correspondant. Les stocks de plasma sont conservés à l'état congelé à  $-20^{\circ}\text{C}$ .<sup>1</sup> Pour faciliter le stockage, on a envisagé la lyophilisation ou le fractionnement, mais ces opérations risquent d'entraîner une perte d'activité.

---

<sup>1</sup> Des demandes dûment justifiées de plasma de convalescent, dans les limites des quantités disponibles, peuvent être adressées au Chef du service des Maladies à Virus, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

### 6.3 Sélection des donneurs

Dans une situation d'épidémie, on peut penser à utiliser du plasma de convalescent d'activité et d'innocuité indéterminées. Le danger principal, et qui ne doit pas être sous-estimé, est de transfuser du plasma contenant encore du virus libre à un sujet soupçonné, d'après des arguments cliniques seulement, d'être atteint de la maladie. Dans le cas des infections à virus Marburg et Ebola, la durée de la virémie n'a pas été déterminée, mais l'excrétion du virus par diverses voies peut persister jusqu'à 3 mois. On peut proposer le principe directeur suivant : aucun plasma destiné à la transfusion ne doit être prélevé chez un convalescent avant que ne se soient écoulées 5 à 6 semaines après le début de la maladie.

### 6.4 Isolement des malades après transfusion de plasma

Les malades qui ont reçu du plasma de convalescent sont susceptibles de continuer à excréter du virus et doivent donc rester soumis aux mesures d'isolement jusqu'à ce que le virus ne puisse plus être détecté dans le sang ou l'urine. Il peut persister dans le liquide séminal pendant plusieurs semaines, mais ces porteurs n'exigent pas un isolement strict; cependant il faut les avertir du danger qu'ils peuvent faire courir à leur partenaire en cas de rapports sexuels.

### 6.5 Utilisation d'interféron

Un malade a reçu 80 millions d'unités d'interféron humain en 14 jours à raison de 2 injections intramusculaires par jour, aux doses de 3 millions d'unités, mais comme il a également reçu du plasma immun, on ne peut savoir si l'interféron a contribué à sa guérison.

## 7. RECHERCHES EPIDEMIOLOGIQUES ET MESURES D'ENDIGUEMENT

La révélation précoce de l'activité de la maladie et de son étendue ainsi qu'une prompt notification permettant de prendre des mesures d'endigement appropriées, sont d'une importance capitale. Il convient de créer rapidement des équipes de surveillance, constituées de personnel recruté localement et formé "sur le tas", et dirigées par un ou plusieurs épidémiologistes. Tous les membres de l'équipe doivent être parfaitement informés des mesures qu'ils ont à prendre pour se protéger et être munis de l'équipement protecteur. Leur tâche consiste à trouver les cas et leurs contacts, à prélever les échantillons appropriés qui seront envoyés au laboratoire pour confirmation d'un diagnostic présomptif, et à prescrire les mesures d'isolement à prendre d'urgence. Les membres de l'équipe doivent être munis de formules standardisées pour

l'observation des cas et pour l'évaluation des mesures de lutte ainsi que pour les rapports de surveillance des villages. Des moyens convenables de transport et de communication rapide sont indispensables pour enquêter sur les épidémies et pour les combattre.

Pour que les mesures d'endiguement soient efficaces, il convient d'appliquer une définition claire des cas et des contacts, qu'on trouvera ci-dessous :

a) cas confirmé : personne présentant des symptômes cliniques aigus et chez qui l'on a isolé le virus ou décelé la présence d'anticorps spécifiques;

b) cas probable : personne présentant depuis 3 jours une fièvre élevée, de la céphalée, des douleurs lombaires, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée et des hémorragies, chez qui aucun autre diagnostic spécifique n'a pu être posé, et chez qui le traitement antibiotique ou antipaludique n'a apporté aucune amélioration; la notion d'un contact avec un cas confirmé ou un autre cas probable est essentielle;

c) cas possible : personne présentant depuis 3 jours de la fièvre et une céphalée, chez qui aucun autre diagnostic n'a pu être posé, ne répondant au traitement, comme ci-dessus, et ayant eu un contact avec un cas confirmé ou probable au cours des 3 semaines précédentes;

d) contact : personne ne présentant même aucun symptôme, ayant eu un contact direct avec a), b), ou c) - c'est-à-dire ayant partagé la chambre d'un malade, ou en ayant soigné un, ou bien ayant participé à un ensevelissement - 2 jours avant le début de la maladie, pendant celle-ci ou immédiatement après le décès de ce malade.

Les contacts primaires doivent être isolés et leur température sera prise 2 fois par jour. Les contacts secondaires (c'est-à-dire ceux qui ont été en contact avec un contact primaire) ne nécessitent pas d'isolement. On leur enjoindra de se présenter à un des centres médicaux désignés en cas de fièvre; ces centres médicaux doivent être avisés de l'identité des contacts secondaires.

#### 7.1 Surveillance active

La surveillance est le fondement des mesures rationnelles qu'il convient de prendre à 4 niveaux :

a) L'isolement de la zone doit être imposé pendant une période égale au double de la période d'incubation présumée (soit deux fois 14 jours) à compter après le dernier cas. Du fait des

conséquences économiques de cette mesure, elle sera régulièrement réexaminée et adaptée à la situation. Cette mesure n'est jamais d'une efficacité absolue, mais elle diminue considérablement les voyages lointains.

b) L'isolement du village doit être complété par une éducation sanitaire visant à réduire les contacts avec les malades. Le transfert des malades à l'hôpital n'est pas nécessairement la meilleure chose; selon les conditions locales, il peut arriver que l'isolement à domicile soit préférable. Si l'isolement hospitalier est jugé nécessaire, il devra être très strict et aucun visiteur ne sera admis.

c) A domicile, le malade sera isolé dans une maison ou une pièce et soigné par une seule personne, laquelle doit être traitée comme un contact primaire (voir ci-dessus). Ceux qui soignent des malades doivent recevoir des vêtements protecteurs.

d) Des mesures internationales ne sont nécessaires que si les cas se produisent dans des villes possédant des moyens de transport internationaux et si les contacts primaires ne sont pas identifiés et isolés.

L'isolement individuel doit durer pendant 14 jours; on tient ainsi compte du fait que la période d'incubation peut dépasser la durée moyenne de 7 jours.

Il faut donner des instructions précises pour l'ensevelissement des malades décédés (voir section 4.13).

#### 8. EVACUATION DES MALADES ET CREATION DE CENTRES DE TRAITEMENT DANS LES ZONES D'ENDEMIE SOUPÇONNÉES

Le traitement des malades atteints d'infection à virus Marburg ou Ebola demande des moyens convenables d'isolement et les ressources d'un centre médical bien équipé; c'est pourquoi l'évacuation à partir des centres de cas primaires ruraux peut être souhaitable. Des hôpitaux régionaux doivent être choisis comme centres de traitement spécialisés. Il convient de les doter d'un équipement approprié et de former le personnel aux techniques d'isolement.

9. TRANSPORT INTERNATIONAL DES MALADES

En général, il faut s'abstenir d'évacuer hors des zones d'endémie les cas confirmés ou suspects. Néanmoins, il arrivera inévitablement que de tels sujets doivent être l'objet d'un transport international. A cet effet, on devra organiser un vol spécial et envisager d'utiliser une cellule d'isolement transportable conçue pour cela. Avant d'entreprendre une telle évacuation, il est indispensable d'obtenir l'accord préalable des autorités sanitaires du pays d'accueil. Il est fortement recommandé aux centres qui accueilleront ces malades d'établir des plans d'urgence.

10. IMMUNISATION

A l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin contre le virus Marburg ou le virus Ebola.

---



