



SURVEILLANCE DES FIEVRES A VIRUS EBOLA ET MARBURG

par le

Dr D. L. H. Simpson¹

A la suite des poussées importantes d'infection à virus Ebola survenues au Soudan et au Zaïre à la fin de 1976, les participants à une consultation informelle organisée par l'OMS pour faire le point des recherches épidémiologiques et des mesures de lutte entreprises à l'occasion de ces épidémies ont formulé les recommandations suivantes.

Tout plan d'intervention destiné à faire face à d'éventuelles poussées de maladies revêtant une importance internationale (telles les maladies à virus de type Marburg) doit prévoir des mécanismes pour l'identification immédiate des cas et/ou des poussées et leur notification rapide aux autorités sanitaires locales et nationales et à l'OMS. Des mécanismes particuliers pour la notification rapide des poussées épidémiques doivent donc être mis sur pied aux échelons local et national. Tout retard apporté à l'identification et à la notification de ces infections équivaut à favoriser la poursuite de la transmission et à proroger les recherches cliniques, épidémiologiques et de laboratoire qui s'imposent pour la mise au point des méthodes appropriées de prévention et de lutte. Etant donné que des maladies comme la fièvre de Lassa, l'infection à virus Marburg et les autres fièvres hémorragiques virales ne sont actuellement pas soumises à notification, il est indispensable d'instaurer la notification obligatoire de ces maladies et de créer un service spécial pour la notification à l'OMS des maladies qui nécessitent un examen attentif. Les autorités sanitaires de pays voisins devraient de même échanger des rapports sur la notification des cas survenus sur leurs territoires respectifs et maintenir des contacts.

L'OMS devrait coordonner les activités internationales visant à étudier et à combattre ces maladies. Dans la mesure où les poussées de ce type exigent souvent que soient coordonnés les efforts de nombreux pays et que les ressources de ces pays soient utilisées de la façon la plus efficace et la plus rationnelle possible, l'OMS devrait mettre sur pied et faire fonctionner un mécanisme de coordination internationale.

En cas de poussée de ce type, la fonction première de l'OMS serait de coordonner les demandes d'assistance émanant du pays touché, de définir les ressources nécessaires pour combattre l'épidémie et de désigner les pays aptes à fournir de telles ressources, lesquelles se présentent généralement sous la forme de personnels, d'équipements, de fournitures et de crédits. Les plans d'intervention mis sur pied à l'échelle internationale comporteraient une classification de l'aide nécessaire en rubriques ou éléments et des listes de contrôle pour chacune de ces rubriques. L'OMS pourrait faire alors fonction de centre de coordination et constituer une équipe internationale appelée à répondre à une demande d'assistance formulée par un pays touché ou faciliter et/ou coordonner des arrangements d'assistance bilatérale qui pourraient être directement conclus entre le pays touché et le pays prêt à fournir une aide. Pour ce qui est des personnels, il serait sans doute plus utile de conserver des listes des établissements et de leurs ressources en personnel que d'établir des listes d'individus dans la mesure où la désignation d'établissements permettrait essentiellement de désigner des équipes d'experts ayant l'habitude de travailler ensemble. En ce qui concerne les équipements

¹ Consultant Director, Special Pathogens Reference Laboratory - PHLS Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, Salisbury, Wilts, Angleterre.

et les fournitures, il est recommandé d'établir des listes mais il est par contre déconseillé de constituer des stocks car la rapidité avec laquelle se démodent les équipements rend cette solution onéreuse. Peut-être serait-il possible de conclure des contrats en vertu desquels les fabricants concernés fourniraient les équipements et fournitures demandés en cas de besoin. L'OMS devrait étudier la possibilité d'instituer un fonds pour dépenses imprévues dans lequel elle pourrait puiser en cas d'événements analogues aux poussées de fièvre hémorragique survenues au Soudan et au Zaïre. Peut-être pourrait-elle également envisager de coordonner à cet égard son action avec la Croix-Rouge internationale et le Fonds des Nations Unies pour les Secours en cas de Catastrophe.

Il paraît d'autre part indispensable de prévoir un système d'information qui servirait à alerter les populations par le biais des médias et fournirait des indications cliniques, épidémiologiques et autres aux personnels médicaux et hospitaliers afin que tous soient instruits de la nature de la maladie, de son mode de transmission et des mesures de prévention et de lutte à appliquer.

Trois des principaux problèmes qui se posent en cas de poussées de ce type concernent respectivement les communications, les transports et la diffusion des informations. Les problèmes à résoudre et les arrangements à conclure devraient être confiés à un spécialiste des questions de logistique. L'OMS devrait par conséquent envisager de désigner et de former des spécialistes de la coordination, de l'administration et des moyens logistiques qui pourraient ensuite être appelés à coordonner en cas d'urgence les activités nécessaires à l'échelon local et/ou national. Ces spécialistes devraient en outre être informés de la nécessité de s'assurer dans le pays touché du concours de responsables particulièrement au fait de la situation locale et nationale.

Il est évidemment de la plus haute importance de déceler à temps tous les cas de maladies de ce type et de les notifier aussi rapidement que possible au niveau national et international. Dans l'attente de nouvelles poussées, l'OMS devrait élaborer des plans opérationnels précis et détaillés pour les activités qui pourraient être nécessaires en matière de surveillance, d'études épidémiologiques, de travaux de laboratoire, de problèmes de logistique et de communication ainsi que de diffusion d'informations et d'utilisation des ressources disponibles dans les pays Membres.

I. Organisation et conduite des activités de surveillance

L'équipe de surveillance, dirigée par un épidémiologiste expérimenté, devrait comporter un ou plusieurs médecins capables de donner des conseils sur les caractéristiques cliniques de la maladie. Le reste de l'équipe pourrait être constitué de personnels recrutés localement, formés "sur le tas" et dirigés par un ou plusieurs épidémiologistes. Les membres de l'équipe devront être munis de formules standardisées pour l'observation des cas ainsi que pour les rapports de surveillance des villages. Il est indispensable que des moyens de transport efficaces et réguliers soient mis à la disposition des membres de l'équipe de surveillance.

II. Caractères cliniques

Au cours des premiers stades de l'infection, la symptomatologie n'est pas spécifique et il est difficile de poser 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.

La période d'incubation est comprise entre 3 et 9 jours pour les cas d'infections à virus Marburg alors que dans les épidémies bien plus étendues provoquées par le virus Ebola, la période d'incubation va de 4 à 16 jours avec une moyenne de 7 jours.

La maladie débute brusquement par une violente céphalée frontale et temporale, accompagnée d'un profond malaise. On observe couramment des douleurs généralisées, particulièrement marquées dans la région lombaire; les yeux sont extrêmement sensibles et douloureux à la pression. Dès le deuxième jour, la fièvre est généralement élevée et le malade s'affaiblit progressivement. Une violente diarrhée liquide, des crampes et des douleurs abdominales, des nausées et des

vomissements figurent parmi les premiers symptômes. On observe couramment une douleur thoracique en coup de couteau ou de type pleuritique, des maux de gorge et de la toux, la gêne pharyngée étant suffisamment importante pour que les malades hésitent à manger ou à boire. Une éruption maculo-papuleuse caractéristique apparaît sur tout le corps entre le 5ème et le 7ème jour. Elle dure 4 à 5 jours, n'est pas prurigineuse et est suivie par une fine desquamation. Sur les peaux noires, l'éruption, décrite comme "morbilliforme", n'est pas si évidente et reste souvent méconnue jusqu'à l'apparition de la desquamation. Une conjonctivite marquée peut se produire et l'on observe souvent un énanthème au niveau du palais accompagné par des lésions rappelant du tapioca sur les amygdales. Le malade peut être atteint de pharyngite et la gorge est souvent extrêmement sèche; la langue et les lèvres peuvent être fendillées et porter des lésions ouvertes. Lors de leur admission à l'hôpital, de nombreux malades peuvent présenter l'aspect d'un être "fantomatique" aux traits tirés, aux yeux enfoncés, au visage inexpressif et présentant une léthargie profonde. Le malade a l'air inquiet souvent morose. Une cachexie et une déshydratation rapides sont ensuite observées et l'on peut noter une bradycardie relative et une certaine adénopathie.

Une forte proportion des cas présentent de graves manifestations hémorragiques entre le 5ème et le 7ème jour. Dans tous les cas mortels, on observe une forme quelconque de saignement, souvent à des sièges multiples. L'appareil digestif et les poumons sont les plus fréquemment intéressés. Hématémèse et méléna, ainsi que parfois sang frais dans les selles, sont souvent accompagnés d'épistaxis, de saignements gingivaux et vaginaux; les hémorragies subconjonctivales sont courantes. On observe souvent des pétéchie, de l'hématurie et des saignements au siège des piqûres. Lorsqu'il y a décès, celui-ci survient généralement entre le 7ème et le 16ème jour après d'importantes pertes de sang et un choc.

L'atteinte du système nerveux central peut être patente avec paresthésie, léthargie, confusion, irritabilité, manifestations d'agressivité et signes d'irritation méningée. D'autres signes peuvent être présents, parmi lesquels oligurie, oedème, pancréatite, myocardite et orchite.

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, diarrhée 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 maculo-papuleuse caractéristique et d'une cachexie rapide peut faire soupçonner l'infection à virus Marburg ou Ebola, ce que des manifestations hémorragiques pourront peut-être 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.

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.

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. 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 aux virus 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. L'isolement du virus et des études sérologiques permettront de distinguer ces virus. Des antécédents de vaccination anti-amarile peuvent aussi servir à éliminer un diagnostic de fièvre jaune.

Il faut également tenir compte, dans le diagnostic différentiel, d'autres infections bactériennes et en rechercher les sièges possibles. Il convient d'examiner des frottis sanguins, de pratiquer des hémocultures et de déterminer la formule sanguine. La présence d'une leucocytose aidera souvent à distinguer les infections bactériennes de celles qui sont dues aux virus de Lassa, Marburg ou Ebola, dans lesquels 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.

III. Caractères épidémiologiques

Les définitions suivantes devraient être adoptées aux fins des investigations épidémiologiques :

- 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 trois jours de la céphalée, des douleurs lombaires, une fièvre élevée, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des hémorragies mais 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 trois jours de la fièvre et une céphalée sans qu'aucun autre diagnostic n'ait pu être posé, ne répondant pas au traitement comme ci-dessus et ayant eu un contact avec un cas confirmé ou probable au cours des trois semaines précédentes;
- d) contact : personne ayant eu des contacts directs avec a), b) ou c) - c'est-à-dire ayant partagé la chambre ou les repas d'un malade, ou en ayant soigné un ou ayant participé à un enterrement, deux jours avant le début de la maladie, pendant celle-ci ou immédiatement après le décès.

La maladie frappe tous les groupes d'âge avec une préférence pour les adultes ainsi que les deux sexes avec une préférence pour les sujets de sexe masculin. On a constaté que le taux d'atteinte dans les collectivités infectées variait entre 3,5 pour mille et 15,3 pour mille au Soudan et entre 8 pour mille dans la collectivité infectée de Yandongi au Zaïre et moins d'un pour mille dans les collectivités avoisinantes. On peut en conclure que le virus ne se transmet pas aussi facilement que l'on a pu le penser à l'origine.

La transmission de la maladie d'individu à individu n'est pas fréquente et suppose des contacts extrêmement étroits. L'infection résulte du contact avec du sang ou des liquides organiques contenant une forte concentration de virus. L'entrée peut se faire par des lésions cutanées ou les membranes muqueuses. La transmission par des gouttelettes paraît improbable - certaines personnes ayant partagé la même chambre que des malades sans être infectées - mais ne peut être exclue. Les soins infirmiers, à domicile ou à l'hôpital, constituent de loin le moyen de contact le plus fréquent. Des seringues mal stérilisées ont peut-être joué un rôle. Aucune piqûre d'insecte n'a pu être incriminée.

Le taux d'atteinte secondaire s'est révélé être d'environ 15 % au Zaïre. Au Soudan, pour les cas actifs qui ont été étudiés, on a calculé un taux d'atteinte secondaire de 13 %, un taux d'atteinte tertiaire de 14 % et un taux d'atteinte quaternaire de 9 %. La transmission paraît s'être interrompue spontanément au bout de quatre "génération" mais dans certaines circonstances exceptionnelles on a pu dénombrer jusqu'à huit "génération".

On pense que la maladie pourrait être une zoonose. Il ne semble pas que des singes aient joué un rôle dans les épidémies qui ont été observées mais il est possible que des rongeurs ou peut-être des chauves-souris constituent le réservoir animal du virus. On peut supposer que des cas "sylvatiques" de maladies à virus de type Marburg se produisent de temps à autre puis disparaissent spontanément. Dans des circonstances exceptionnelles comme lors des poussées survenues au Soudan et au Zaïre, une contamination nosocomiale inhabituelle peut amplifier le cycle de la transmission et accroître l'importance du virus. Ce type de situation est analogue à l'épisode survenu en 1967 en République fédérale d'Allemagne alors que les cas décelés en 1975 en Afrique australe sont plus caractéristiques de la transmission "sylvatique".

IV. Résultats de laboratoire

Les études effectuées dans des laboratoires cliniques ont nécessairement été limitées en raison du risque qu'elles faisaient courir au personnel. 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-Huët. En Afrique du Sud, les malades présentaient une grave coagulation intravasculaire disséminée, résultant probablement de l'incapacité du foie à 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 transaminases glutamique-oxalo-acétique et pyruvique. La première étant régulièrement élevée peut servir comme élément de diagnostic. L'amylase sérique était également plus élevée chez certains malades et en particulier dans un cas qui a présenté une pancréatite aiguë en Afrique du Sud. Plusieurs malades présentaient 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'oligodendrogliose. Un oedème cérébral a été constaté dans tout le matériel cérébral humain examiné.

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 des laboratoires de haute sécurité (par exemple ceux dotés de moyens de bioconfinement de la classe III) doivent effectuer les opérations d'isolement du virus.

V. Méthodes systématiques et actives de dépistage, y compris l'établissement et l'amélioration de systèmes de notification

et

VI. Conduite d'investigations sur les cas et les poussées, y compris la collecte d'échantillons, l'utilisation de formulaires, etc.

Dépistage des cas. Une fois établie une définition pratique des cas, il appartient aux épidémiologistes de se renseigner aussi rapidement et complètement que possible sur l'étendue de l'épidémie. Si celle-ci est en cours ou si l'on pense que des cas continuent de se produire, il faudra avoir recours à des méthodes de dépistage prospectif. En d'autres termes, l'épidémiologiste et ses collaborateurs effectueront des recherches actives en utilisant toute une gamme de méthodes, ces recherches se différenciant nettement de la surveillance passive illustrée par le système existant de notification systématique des cas de maladies transmissibles. Il faudra également recenser les malades guéris ou décédés avant le début des recherches épidémiologiques. Des méthodes de dépistage rétrospectif seront appliquées à cette fin, ce qui supposera là encore des recherches actives distinctes de l'utilisation de systèmes passifs de notification systématique.

Surveillance prospective. Au cours d'une poussée épidémique, les cas actifs doivent être dépistés sans retard et hospitalisés ou mis en isolement selon la gravité de l'infection et son mode de transmission. Le dépistage s'effectuera au moyen de visites dans les hôpitaux, les dispensaires, les cabinets des omnipraticiens, les polycliniques, etc. Une personne sera chargée chaque fois d'examiner les relevés des consultations, admissions, etc., et aura des contacts fréquents avec l'épidémiologiste. Cette personne pourra être un responsable des services de lutte contre les maladies infectieuses, un administrateur hospitalier, une infirmière, un médecin, un auxiliaire sanitaire, etc. Les laboratoires cliniques peuvent eux aussi fournir des renseignements utiles. Une autre méthode utile de dépistage consiste à examiner les relevés d'absence dans les écoles, les usines et les bureaux importants. Dans les secteurs éloignés, faute de services médicaux, la seule méthode consiste à faire du porte à porte. La mise sur pied de "dispensaires pour contagieux" peut également être utile pour le dépistage des cas.

La définition des cas pourra souvent se révéler trop spécifique, de sorte qu'il pourra être nécessaire de l'élargir. Il se peut par exemple que la fièvre jaune se présente simplement comme une maladie fébrile non spécifique, auquel cas il faudra examiner les relevés de tous les cas fébriles ainsi que toute personne atteinte de jaunisse, d'hémorragies, etc.

Dans les poussées de maladies qui se transmettent d'individu à individu, dès qu'un cas a été identifié, il est indispensable de déterminer avec qui le sujet atteint a été en contact immédiatement avant et pendant sa maladie. Ceci est particulièrement important dans les infections graves dues au virus Ebola par exemple car il est ainsi possible d'avoir une idée des cas qui risquent de se produire ultérieurement et d'agir en conséquence. Il importe de recueillir le maximum de renseignements sur le mode de contact, la durée de l'exposition, etc. Parallèlement, il faut rechercher les contacts rétrospectifs : comment le malade a-t-il contracté

l'infection, quand et où; avec qui a-t-il été en contact ? Ces renseignements permettront d'estimer avec précision la durée de la période d'incubation ce qui sera extrêmement utile pour prévoir les cas ultérieurs. Ils fourniront également des indications sur le mode de transmission de l'infection.

Surveillance rétrospective. La recherche des cas survenus avant le début de l'enquête épidémiologique peut être effectuée par les méthodes suivantes :

1. Examen des dossiers dans les hôpitaux, les dispensaires, les cabinets des médecins, etc. Souvent, il sera possible de trier uniquement les dossiers en fonction du diagnostic d'admission ou de sortie ou du principal symptôme et l'épidémiologiste devra être prêt à mettre de côté les dossiers portant de nombreux diagnostics ou symptômes différents car ceux-ci pourraient correspondre à la définition des cas après un examen plus attentif.
2. Enquêtes directes effectuées dans le cadre de visites à domicile (éventuellement sur les bases d'un sondage aléatoire) qui permettront d'interroger les habitants sur les cas de maladies ou de décès survenus chez eux et correspondant peut-être à la définition clinique des cas. On pourra profiter de ces visites pour prélever des échantillons aux fins d'un diagnostic rétrospectif au laboratoire, éventuellement sur le ou les cas survivant(s), les contacts et des sujets témoins appariés (voir aussi plus loin).
3. Enquêtes sérologiques. Celles-ci offrent un moyen utile de déterminer le taux de prévalence et d'évaluer le taux d'incidence au cours d'une épidémie antérieure. Elles constituent également le seul moyen de déceler des affections inapparentes au sein d'une population. L'idéal serait d'effectuer les enquêtes sérologiques dans un échantillon aléatoire grâce auquel pourraient être examinés des échantillons provenant de chaque groupe d'âge et de chaque sexe et qui permettrait une stratification géographique si celle-ci était indiquée compte tenu de la distribution des cas ou d'autres facteurs. Malheureusement, il n'est souvent pas possible d'appliquer des techniques aussi raffinées et il sera souvent nécessaire de choisir une technique d'échantillonnage mieux adaptée à la situation sur le terrain.

Echantillons devant être recueillis

Sang total de phase aiguë, prélevé sur les malades dans les sept jours après le début de la maladie. Le sang sera recueilli dans des récipients stériles et expédié dans de l'azote liquide (ce qui exige des tubes spéciaux de matière plastique avec couvercle à vis), ou dans de la neige carbonique, ou bien refroidi par des sachets réfrigérants. Il n'est pas recommandé de séparer les sérums des caillots à moins que l'on ne dispose de moyens pour protéger les travailleurs de laboratoire des aérosols infectants.

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 des caillots et expédiés à l'état congelé comme ci-dessus.

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

Des renseignements appropriés doivent être joints aux échantillons : localité, nom du malade, âge, sexe, date de prélèvement de l'échantillon, date du début de la maladie, résumé des constatations cliniques et 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 à des laboratoires à l'étranger doivent être emballés conformément aux règlements internationaux. Ils seront envoyés à des laboratoires de haute sécurité lesquels seront informés à l'avance par télégramme du numéro

de la lettre de transport, du numéro du vol (ou des vols, en cas de correspondance) ainsi que du moment probable de l'arrivée. Une copie du télégramme devra être adressée à l'OMS, au Chef du service des Maladies à virus.

A ce stade, il est indispensable de poser rapidement un diagnostic différentiel pour éliminer la salmonellose qui constitue la principale cause d'infection aiguë évoquant une fièvre hémorragique virale. Un traitement à la chloroquine, à la tétracycline ou au chloramphénicol (chloromycetin) permettra d'éliminer un diagnostic de paludisme et d'infection bactérienne. Il pourra être utile, pour s'assurer du concours de la population, de constituer des réserves d'aspirine, de comprimés polyvitaminés et de comprimés de fer.

Il n'est généralement pas possible de mettre sur pied des services de diagnostic virologique sur le terrain à l'endroit où s'est produite une poussée épidémique. Toutefois, s'il y a l'électricité, certaines techniques poussées peuvent être utilisées comme on a pu le voir au Zaïre. Les anticorps pourront être mis en évidence par la technique de l'immunofluorescence. Il devrait également être possible, du moins en théorie, de déceler les antigènes viraux au moyen d'épreuves d'immunofluorescence appliquées à des cellules prélevées sur des malades à la phase aiguë (leucocytes, moelle osseuse, écouvillonnages de gorge et de conjonctive et sédiments urinaires).

Etudes cliniques et de laboratoire. L'équipe épidémiologique comprendra le cas échéant un ou plusieurs médecins qui donneront des consultations et conseilleront le personnel chargé d'assurer des soins cliniques sur les sujets suivants : 1) caractères cliniques, complications possibles, séquelles, soins intensifs, traitement symptomatique et spécifique des malades; 2) isolement des malades et méthodes de quarantaine; 3) désinfection des articles contaminés par des sécrétions et excréments des malades, évacuation de l'urine et des selles; 4) services d'ambulances et autres moyens pouvant être utilisés pour le transport des malades afin de réduire au minimum la fatigue du voyage et les contacts avec d'autres personnes; 5) nature des échantillons devant être prélevés pour le diagnostic et le traitement clinique, méthodes de collecte, de manutention, de stockage et de transport des échantillons; 6) précautions à prendre pour les autopsies et la manipulation des cadavres. Les besoins précis à satisfaire dans chacun de ces domaines seront définis en fonction des conditions de l'épidémie et des ressources locales disponibles; il conviendra également de procéder de façon systématique par une répartition des tâches (accompagnée éventuellement d'une formation) entre les personnels locaux, les infirmières, les inspecteurs sanitaires, les techniciens de l'assainissement, etc.

Prélèvement d'échantillons de laboratoire aux fins d'un diagnostic étiologique spécifique. Il appartient à l'épidémiologiste ou à son collaborateur de veiller à ce que les échantillons soient prélevés et traités de telle manière qu'ils parviennent au laboratoire de microbiologie en bon état, accompagnés d'une documentation appropriée, et de telle sorte que le risque d'exposition accidentelle au matériel contaminé soit réduit au minimum. Tous les échantillons doivent être recueillis dans des récipients stériles sur lesquels seront apposées des étiquettes portant toutes les indications nécessaires. Si quelques échantillons seulement peuvent être prélevés, chacun d'eux sera accompagné d'une étiquette portant le nom du malade, son âge, son sexe et la date du prélèvement. Si les échantillons sont nombreux, on utilisera un système de numérotation. On préparera d'autre part un document distinct (dont un double sera tiré sur papier carbone) qui portera le numéro attribué ainsi que les renseignements suivants : nom, âge, sexe, adresse, nom de l'hôpital, date du prélèvement, date de début des symptômes et, le cas échéant, antécédents vaccinaux. Les étiquettes seront étanches à l'eau et les indications seront notées à l'aide d'un stylo à encre indélébile ou d'un crayon à mine douce.

Le sang sera recueilli avec ou sans anticoagulant par ponction aseptique, effectuée de préférence à l'aide d'un veintube (vacutainer) ou d'une seringue et aiguille à jeter. Pour l'isolement du virus, on prélèvera 10 ml de sang et l'on séparera rapidement le sérum dans des conditions d'asepsie. Le caillot pourra également être conservé pour des tentatives d'isolement ou des cultures. Pour les cultures bactériennes, on placera 5 à 10 ml de sang total dans un milieu de culture approprié.

Echantillons post-mortem. Des échantillons de tissus seront prélevés pour des tentatives d'isolement ou des cultures et placés dans du fixateur (formol, glutaraldéhyde) pour les examens histologiques.

Tous les échantillons recueillis pour des tentatives d'isolement ou des cultures doivent être immédiatement traités ou conservés à basse température avant d'être expédiés au laboratoire. Un stockage ou un transport à 4°C (glace fondante, sachets réfrigérants, réfrigérateur) n'est acceptable que pendant quelques (2-3) heures seulement, après quoi il est indispensable de congeler le matériel à des températures ultra-basses (neige carbonique, azote liquide). Certains virus (les cytomégalovirus par exemple) ne résistent pas à la congélation et les échantillons supposés contenir ces agents doivent être conservés à 4°C.

Echantillons de sérum. La confirmation du diagnostic par des épreuves sérologiques exige que des échantillons de sérum soient recueillis aux moments appropriés. Il convient de prélever du sérum le plus tôt possible au cours de la phase aiguë de la maladie depuis 10 à 14 jours plus tard. Dans les fièvres hémorragiques non transmises par des vecteurs où l'élévation du taux des anticorps peut être lente, un troisième échantillon sera prélevé trois à quatre semaines après le début de la maladie. De même, dans beaucoup d'infections, un échantillon de convalescent recueilli quatre à huit semaines ou plus après le début de la maladie pourra servir à mettre en évidence une diminution du titre des anticorps lorsque le premier échantillon aura été recueilli au début de la phase de convalescence plutôt qu'au cours de la phase aiguë.

On recueillera 10 ml de sang dans des conditions d'asepsie sans anticoagulant. On laissera le caillot se rétracter à la température ambiante puis le sérum séparé sera recueilli dans un récipient stérile avec couvercle à vis, étiqueté comme indiqué plus haut. Les sérums stériles peuvent être conservés ou transportés à la température ambiante pendant plusieurs jours si nécessaire, mais il est toujours préférable de les conserver à 4°C ou congelés (dans un congélateur, de la neige carbonique ou de l'azote liquide).

Précautions. Tous les échantillons doivent être considérés comme potentiellement infectants et dangereux. Toute personne chargée de les prélever ou de les traiter sur le terrain ou dans un laboratoire clinique doit être informée des mesures à prendre pour réduire à un minimum le risque d'exposition et supervisée en conséquence. Selon la situation, il sera peut-être nécessaire de porter des vêtements protecteurs (gants, blouses, masques, etc.) à toutes les étapes de la manipulation des échantillons. Il est essentiel de réduire à un minimum la production d'aérosols, d'assurer l'évacuation ou la désinfection adéquates du matériel ou des équipements contaminés et de procéder avec le plus grand soin (éviter si possible de renverser du liquide, d'utiliser des instruments tranchants, ne pas fumer et ne pas manger dans les locaux où sont traités les échantillons, ne pas aspirer avec la bouche sur des pipettes, etc.). En cas d'agents pathogènes particulièrement dangereux (par exemple Marburg, Ebola, Lassa), les personnes chargées de manipuler les échantillons sur le terrain et au laboratoire seront des volontaires et recevront toutes les informations voulues.

Toutes les précautions seront prises pour jeter dans les règles les aiguilles, seringues, instruments, etc. contaminés.

En cas d'infections causées par des virus extrêmement dangereux, les aiguilles, seringues, etc. seront placées dans un récipient étanche contenant une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 % (dilution à 1,5 % de décolorant ménager). Les tubes contenant les échantillons seront rincés à l'extérieur avec du désinfectant et introduits dans des sacs doubles de matière plastique pour être transportés jusqu'au laboratoire où ils seront traités et conservés.

La centrifugation et la séparation des échantillons de sang présentent des dangers particuliers. On utilisera si possible des centrifugeuses à couvercles hermétiquement clos. Après la centrifugation, les tubes seront ouverts avec beaucoup de soin et le sérum sera recueilli à l'aide d'une pipette munie d'une poire en caoutchouc. En cas de virus extrêmement dangereux, les échantillons seront centrifugés dans un sac double en matière plastique. La séparation des sérums et toutes les autres manipulations effectuées dans des récipients ouverts devront être faites dans un isolateur en matière plastique ou confiées à des personnels équipés de vêtements protecteurs et de masques. Les tubes et flacons seront en matière plastique plutôt qu'en verre afin de réduire les risques de bris.

Les mesures de précaution à prendre dans les laboratoires cliniques posent des problèmes particuliers. Là encore, il est très important d'assurer la formation et la supervision du personnel. Il pourra être nécessaire de recourir dans certaines circonstances au port de vêtements protecteurs, à un isolateur ou à une cellule de haute sécurité. Les instruments (analyseurs à écoulement continu par exemple) pourront être désinfectés à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 %. La verrerie et les autres matériels contaminés devront être évacués correctement ou stérilisés à l'autoclave.

Transport. La nécessité d'expédier sans délai et dans de bonnes conditions de sécurité des échantillons prélevés sur le terrain à un laboratoire de diagnostic pose un problème logistique d'autant plus difficile que la poussée survient dans une zone isolée; la mise au point d'une méthode de transport adéquate sera donc l'une des premières tâches de l'équipe épidémiologique. Il est généralement préférable de transporter et de livrer à la main les échantillons dont l'importance est capitale ou qui contiennent des agents particulièrement dangereux plutôt que de les confier à un transporteur intermédiaire sur lequel il est difficile d'exercer un contrôle (la poste, les transports publics, etc.).

Il est extrêmement important que les échantillons à transporter soient correctement emballés et réfrigérés afin d'éviter toute perte et tout risque d'exposition au cours du transport. On trouvera à cet égard des indications précises dans le "Guide pour le prélèvement et le transport des échantillons dans les maladies à virus, rickettsiae et chlamydiae", OMS, Genève 1977.

Si l'on constatait qu'une épidémie est précédée ou accompagnée de cas de maladie ou de mort chez des animaux sauvages ou domestiques, rongeurs ou oiseaux, un médecin vétérinaire sera invité à recueillir des échantillons de sang, des écouvillonnages de gorge et des échantillons de selles chez les animaux malades, ainsi que du matériel d'autopsie chez des animaux morts depuis peu, soit notamment du sang, des poils, des fragments de rate, de cerveau, de coeur, de poumons et d'os. Les précautions prises pour la collecte, l'étiquetage, la manipulation et l'expédition de ces échantillons au laboratoire seront identiques à celles qui viennent d'être décrites.

VII. Méthodes de lutte

Il importe de faire la distinction entre contacts primaires et secondaires. Un contact primaire est une personne qui a soigné ou enseveli un cas confirmé ou probable, a passé une nuit sous le même toit, a pris un repas à la même table que le malade ou encore a eu avec ce dernier un contact direct à un moment quelconque d'une période commençant deux jours avant le début de la maladie. Un contact secondaire est une personne qui, à un moment quelconque de la même période, a passé une nuit sous le même toit qu'un contact primaire, partagé un repas ou eu un contact direct avec lui.

De stricts soins infirmiers doivent être institués pour le traitement des cas confirmés ou probables. Les contacts primaires doivent être isolés et leur température sera prise deux fois par jour. Les contacts secondaires ne nécessitent pas d'isolement. On leur enjoindra de se présenter à certains centres médicaux en cas de fièvre ou encore ces centres médicaux seront avisés de l'identité des contacts secondaires. Un contact peut être considéré comme un cas probable lorsqu'il a de la fièvre pendant 48 heures, qu'aucun parasite de paludisme n'est observé dans son sang périphérique et qu'il ne réagit pas au traitement antipaludique.

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

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

- 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 l'idéal; 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 car les cas hospitalisés attirent inévitablement de nombreux visiteurs.
- A domicile, le malade sera isolé dans une maison ou une pièce et soigné par une seule personne. Cette dernière devra recevoir des vêtements protecteurs.
- Dans tous les cas, il faut donner des instructions précises pour l'ensevelissement des malades décédés.
- Des mesures de quarantaine internationale 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.

Selon leurs fonctions, les membres des équipes médicales pourront être considérés comme des contacts primaires ou secondaires et isolés en conséquence. La décision de soigner un malade dans un centre local et d'envoyer dans ce centre une équipe spécialisée ou d'évacuer au contraire le malade vers un centre spécialement équipé sera prise en fonction des conditions locales.

Mesures de sécurité. Au cours d'une poussée épidémique, il est important de limiter au minimum le nombre des personnes exposées. Ces dernières seront vaccinées contre la fièvre jaune, bénéficieront d'un traitement antipaludique prophylactique et recevront des gammaglobulines comme protection contre l'hépatite virale. Le personnel soignant évitera la contamination par des lésions cutanées, les conjonctives ou la bouche et portera en conséquence des gants, des blouses protectrices, des calots, des bottes ou couvre-chaussures et des masques. Des lunettes à coque et des masques respiratoires couvrant les yeux et la bouche sont nécessaires pour l'examen des malades. Les masques respiratoires couvrant tout le visage ne s'imposent que pour le travail de laboratoire et les autopsies. Des désinfectants, hypochlorite de sodium ou formol par exemple, seront utilisés pour la décontamination. Une cocotte minute pourra servir d'autoclave portatif pour la stérilisation.

VIII. Motivations nécessaires pour stimuler la surveillance (bulletins d'information, récompenses, etc.)

IX. Conduite d'enquêtes spéciales

Les enquêtes menées au Soudan et au Zaïre au cours de la poussée d'infection à virus Ebola et les études effectuées au Kenya à la suite des cas à virus Marburg survenus à Nairobi feront l'objet de discussions lors de la réunion.

X. Progrès récents des recherches

Les progrès les plus récents des recherches sur les virus Marburg et Ebola seront également décrits lors de la réunion, notamment les méthodes d'isolement et de diagnostic rapide.