

des patients. Depuis lors, les connaissances concernant le mode de transmission se sont considérablement enrichies : il s'agit d'une transmission par exposition au sang, et les précautions standard appliquées systématiquement dans les hôpitaux des pays développés suffisent à éviter la transmission nosocomiale. Reste la question de savoir si le simple contact avec le sang d'un patient sur les muqueuses ou la peau non-lésée est à risque de transmission, ce qui impliquerait un isolement un peu différent des précautions standard. La protection respiratoire et oculaire pour les soignants permet de pallier ce risque. Dans le cas de Congo-Crimée importé à Rennes, aucune mesure particulière, autre que le respect des précautions standard renforcées par le port de masques chirurgicaux, n'a été prise. Aucune transmission secondaire n'a été observée.

Si le risque de transmission par inhalation d'aérosol est certain dans les laboratoires effectuant des cultures virales, le risque lié à la mise en suspension des virus lors de l'ouverture des tubes de sang ou de liquide biologique dans les laboratoires de routine est négligeable. Ce risque théorique peut là encore être pallié par des procédures et le port de masques adaptés.

Il est temps de disposer de recommandations spécifiques de prise en charge d'un cas suspect, effectivement utilisables dans tous les hôpitaux, comme le suggèrent P Tattevin et coll. Des documents existent mais ils ne sont ni opérationnels ni réalistes car incompatibles avec les conditions de travail des services hospitaliers et la fréquence élevée des cas possibles. Si les précautions standard suffisent, pourquoi développer des procédures spécifiques qui ne seront jamais appliquées correctement si l'alerte est rare ? Doit-on disposer de centres de référence clinique s'ils ne sont que rarement en première ligne ?

L'autre question, plus grave, reste celle de la prise en charge immédiate des cas et du risque de transmission secondaire sur les lieux mêmes de l'épidémie initiale. Ne faudrait-il pas imaginer une intervention auprès des populations sur les pratiques de manipulation des patients et des corps conduisant à une meilleure connaissance du risque infectieux : cela reviendrait à développer les précautions standard dans les pays où circulent ces virus, à l'heure où la préparation à une pandémie grippale amène à renforcer les systèmes de soin.

Les FHV dans le monde : le point des dix dernières années

Pierre Formenty (formentyp@who.int)

Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse

Résumé / Abstract

Les fièvres hémorragiques virales (FHV) forment un groupe très hétérogène de maladies. Depuis 10 ans, la surveillance des FHV s'est améliorée mais des progrès restent à faire en intensifiant la collaboration avec les programmes de surveillance de la santé animale et en perfectionnant les modèles prévisionnels basés sur l'étude des phénomènes météorologiques.

Le réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) de l'OMS fournit un cadre pour des interventions rapides et efficaces pendant les épidémies de FHV d'importance internationale. La préparation des équipes locales reste un élément déterminant pour le succès des activités de contrôle.

Le contrôle des flambées de FHV exige non seulement l'expertise épidémiologique et médicale mais également l'adhésion par les populations concernées aux mesures de contrôle. Cette acceptation des mesures de lutte, élément essentiel des opérations de contrôle, est le fruit d'une mobilisation sociale intense basée sur une technique appelée COMBI qui se concentre sur le changement de comportement au niveau de l'individu et de la communauté. Elle passe aussi par une prise en compte des réalités socio-anthropologiques locales.

L'absence de traitements efficaces ou de vaccins pour les filovirus limite sévèrement les opérations de contrôle. L'arrivée prochaine de vaccins post-exposition et de nouvelles possibilités thérapeutiques pourrait changer la donne et améliorer la perception du corps médical dans des zones du monde où la médecine moderne est souvent absente.

Viral haemorrhagic fevers in the world: review of the last ten years

Viral haemorrhagic fevers (VHF) form a very heterogeneous group of diseases. For the last 10 years, VHF surveillance has improved but progress remain to be made through intensified collaboration with animal health surveillance programmes and improved forecasting models based on meteorological phenomena.

The WHO Global Alert and Response Network (GOARN) provides a framework for rapid and efficient interventions during VHF outbreaks of international importance. Local epidemic preparedness remains the key for the success of the control activities.

Controlling VHF outbreaks requires not only medical expertise but also adherence to control measures by the concerned populations.

The acceptance of control measures, essential element of response operations, remains the fruit of an intense social mobilization based on a technique called COMBI which focuses on influencing behavior change at both individual and community levels. Taking into account the local socio-anthropological background also seems necessary.

The absence of effective therapies or vaccines for filoviruses severely limits monitoring activities. The possible availability in the near future of post-exposure vaccines and new "treatments" could change the situation and improve the perception of the medical profession in areas of the world where modern medicine is often lacking.

Mots clés / Key words

Fièvres hémorragiques virales, organisation mondiale de la santé, Ebola, Marbourg, Lassa, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, maladies émergentes, épidémie / *Viral haemorrhagic fevers, world health organization, Ebola, Marburg, Lassa, Crimean-Congo haemorrhagic fever, emerging diseases, epidemic*

Introduction

Les fièvres hémorragiques virales (FHV) font partie des maladies les plus connues du grand public. Des virus comme Ebola ou Marburg ont la réputation

d'être excessivement contagieux et de tuer la plupart des victimes dans des circonstances dramatiques. Pourtant seuls 2 439 cas dont 1 783 décès d'Ebola ou de Marburg ont été rapportés depuis

40 ans (1967 étant l'année de leur découverte), alors que la majorité des cas de FHV dans le monde sont dus aux Hantavirus (2 millions de cas estimés par an dans le monde dont plus de 7 000 décès), au

virus Lassa (350 000 cas estimés par an dont 3 500 décès en Afrique de l'Ouest), au virus de la fièvre jaune (200 000 cas estimés par an dont 4 000 décès en Afrique et en Amérique du Sud) et à celui de la dengue (500 000 cas estimés de dengue hémorragique par an dont 12 000 décès).

Le terme de fièvre hémorragique virale (FHV) regroupe plusieurs infections virales produisant toutes un syndrome clinique grave associant de la fièvre et une diathèse hémorragique. Bien que les FHV soient toutes provoquées par des virus à ARN, elles forment un groupe de maladies hétérogènes sur le plan virologique (plusieurs familles virales sont impliquées), sur le plan épidémiologique (plusieurs vecteurs et mode de transmission) et clinique (tableau 1).

Certaines FHV, comme la fièvre jaune, sont connues depuis des siècles, mais la majorité ont émergé plus récemment soit à cause de leur nouveau potentiel épidémique soit parce qu'elles ont été nouvellement identifiées. Les flambées de FHV sont une menace pour les services de santé publique en raison de leur potentiel épidémique, de leur taux de mortalité élevé et des difficultés dans leur traitement et leur prévention. Elles constituent des Urgences de santé publique de portée internationale (USPPI) qui relèvent du nouveau règlement sanitaire international (RSI) adopté en mai 2005 par l'Assemblée mondiale de la santé (<http://www.who.int/csr/ihr/en/>) [1]. Cet article fait le point sur les flambées de FHV qui constituent des USPPI mais n'abordera pas certaines FHV importantes en terme de fréquence ou de santé publique (dengue, hantavirus).

Pour faire face à la menace des FHV et des autres maladies émergentes, l'OMS a mis en place un

système mondial capable de recueillir toutes les informations pertinentes sur les maladies infectieuses, de détecter rapidement les flambées et de coordonner la collaboration internationale des opérations de contrôle. Ce système est en place à l'OMS avec le réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie.

La veille internationale des FHV

En avril 2000, l'OMS a créé le réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (*Global Outbreak Alert and Response Network - GOARN*), un mécanisme dont l'objectif est de veiller à ce que les flambées de maladies émergentes soient rapidement détectées et contenues. Le GOARN permet à l'OMS d'assurer [1] la collecte systématique de rapports ou de rumeurs sur de nouvelles flambées, [2] la vérification de ces événements, [3] la communication des événements confirmés au réseau des partenaires, puis au monde, et [4] la coordination de l'aide internationale lors des opérations de contrôle si une intervention internationale est nécessaire. Ce « réseau des réseaux » lie, en temps réel, 110 réseaux existants qui, rassemblés, possèdent la plupart des données, l'expertise et les compétences nécessaires pour garder en alerte la communauté internationale et la tenir prête à répondre aux épidémies.

Plusieurs de ces réseaux sont spécifiques aux FHV. La veille internationale des FHV repose sur leur inter-connectivité : programmes nationaux de surveillance, bureaux régionaux de l'OMS, réseau des centres et laboratoires collaborateurs OMS sur les FHV, organisations internationales travaillant en santé animale (FAO, OIE, UICN)¹, organisations non-gouvernementales travaillant

en santé publique (Médecins sans frontières, etc.) ou en santé animale.

Pour les programmes nationaux de surveillance des FHV, l'OMS, dans un souci d'alerte précoce, préconise une définition de cas basée sur une approche syndromique (fièvre brutale + hémorragies) sans attendre l'identification précise de l'agent causal qui peut, dans certains cas, prendre du temps. En effet, devant un syndrome de fièvre hémorragique aiguë, les FHV ne sont pas les seules étiologies possibles : d'autres maladies infectieuses virales, ou bactériennes (rickettsioses notamment), ou même des maladies non transmissibles (intoxication par produit chimique, médicaments périmés ou contaminés, etc.) peuvent être en cause avec un potentiel épidémique important.

D'autre part, la majorité des FHV sont des zoonoses, et comme souvent les épidémies animales précèdent les épidémies chez l'homme, la collaboration entre les ministères chargés de la santé, les réseaux de surveillance des organismes internationaux et les différents acteurs de la santé animale (FAO, OIE, services vétérinaires, responsables des parcs nationaux, ONG...) est indispensable pour optimiser la veille internationale. Le renforcement des programmes de surveillance de santé animale (domestique et sauvage) et le développement d'une collaboration opérationnelle entre la santé animale et la santé publique sont essentiels pour garantir une alerte précoce des épidémies de FHV chez l'homme. La détection des épidémies de FHV dans la population animale permet l'alerte des services de santé publique. C'est ainsi que depuis 2002 des ONG (Ecofac, WCS)² travaillant sur la santé de gorilles au Congo et au Gabon ont mis en place un système pour détecter les épidémies d'Ebola chez les animaux, ce qui leur permet de donner l'alerte aux autorités sanitaires pour prévenir les épidémies chez l'homme. De même, en Amérique du Sud, la détection des épidémies mortelles chez les singes de la forêt amazonienne sert de système d'alerte pour les flambées de fièvre jaune ; en Afrique et au Moyen-Orient, ce sont les épidémies d'avortement chez les ruminants qui servent d'alerte pour les épidémies de fièvre de la vallée du Rift. La collaboration entre santé animale et santé humaine à tous les niveaux est très importante pour assurer une veille internationale efficace des FHV.

La réponse aux épidémies : nouvelles stratégies de contrôle ?

Depuis l'épidémie d'Ebola à Kikwit en République démocratique du Congo (RDC) en 1995, les flambées les plus fréquemment notifiées étaient les épidémies d'Ebola, de Marburg et de Crimée-Congo (tableau 2). Ces épidémies de FHV ont été investiguées puis contrôlées par les autorités locales, aidées par des équipes pluridisciplinaires nationales et internationales. Au cours de ces opérations de nouvelles stratégies de lutte et de contrôle des

¹ FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, OIE : Office international des épizooties, UICN : Union internationale pour la conservation de la nature.

² Ecofac : Ecosystèmes Forestiers d'Afrique Centrale, WCS : Wildlife Conservation Society.

Tableau 1 Les différentes fièvres hémorragiques virales, distribution géographique et transmission à l'homme / Table 1 Viral haemorrhagic fevers, pathogens, geographical distribution and transmission to humans

Virus			Maladie		Distribution géographique	Transmission à l'homme
Famille	Genre	Espèce	Nom	1 ^{re} descript.		
Flaviviridae	Flavivirus	Yellow fever	Fièvre jaune	1600 (1927)*	Afrique, Amérique du Sud	Moustique
		Dengue	Dengue	1954	Asie du sud-est, Pacifique et Caraïbes	Moustique
		Omsk HF	FH d'Omsk	1945	Nord-ouest Sibérie	Tique
	Kyasanur forest disease	FH de la forêt de Kyasanur	1957	Indes occidentales	Tique	
Bunyaviridae	Phlebovirus	Rift Valley Fever	Fièvre de la vallée du Rift	1930 (1975)*	Afrique, Arabie Saoudite, Yemen	Moustique
	Nairovirus	Crimean-Congo HF	FH de Crimée Congo	1944	Russie, Balkans, Chine, Moyen-Orient, Afrique tropicale	Tique
	Hantavirus	Hantaan	FH à hantavirus	1911 (1976)*	Cosmopolite ?	Rongeur
Arenaviridae	Arenavirus	Lassa	Lassa	1969	Afrique de l'ouest	Rongeur
		Machupo	FH de Bolivie	1958	Bolivie	Rongeur
		Junin	FH d'Argentine	1953	Argentine	Rongeur
Filoviridae	Filovirus	Marburg	FH de Marbourg	1967	Afrique centrale et australe	Inconnu (singe, chauves-souris)
		Ebola	FH d'Ebola	1976	Afrique centrale et de l'ouest	Inconnu (chimpanzés, gorilles, singes, antilopes)

* Isolement de l'agent viral.

Tableau 2 Principales épidémies de fièvres hémorragiques dans le monde depuis 1996
Table 2 Main haemorrhagic fevers outbreaks worldwide since 1996

Années	Maladie	Pays	Cas déclarés	Décès	Cas estimés
1996-97	Ebola	Gabon	93	68	
1997-98	F. de la vallée du Rift	Kenya, Somalie, Tanzanie	231	170	89 000
1998	F. de la vallée du Rift	Mauritanie	150	7	300
1999	Marbourg	RDC	154	128	
2000	F. de la vallée du Rift	Arabie Saoudite	516	87	1 500
2000	F. de la vallée du Rift	Yemen	1 087	121	2 000
2000-01	Ebola	Ouganda	425	224	
2001-02	Ebola	Gabon, Congo	124	97	
2001	FH Crimée Congo	Kosovo	114	7	
2003	Ebola	Congo	178	157	
2003	FH Crimée Congo	Mauritanie	38	11	
2003	FH Crimée Congo	Turquie	133	6	
2004	Ebola	Soudan	17	7	
2004	Lassa	Sierra Leone	95	30	
2005	Marbourg	Angola	374*	329*	
2005	Ebola	Congo	12	10	

* Données provisoires.

flambées de FHV ont été définies. Elles s'appuient sur cinq points principaux (figure 1) :

- des mécanismes de coordination cohérents reconnus par tous les intervenants ;
- une mobilisation sociale intense ;
- une prise en charge des malades par des soins protégés dans le respect de la dignité des patients ;
- un système performant de recherche active des cas et de suivi de leurs contacts, pour couper les chaînes de transmission ;
- un support logistique organisé qui garantit les conditions de sécurité nécessaires au bon fonctionnement des opérations.

Depuis les premières épidémies d'Ebola en 1976, les principes de lutte contre les épidémies de FHV restent les mêmes. Cependant, lors des dernières flambées où les difficultés de contrôle ont été en partie imputables à une prise en compte inadéquate des réalités sociales locales, une importance particulière a été donnée à la mobilisa-

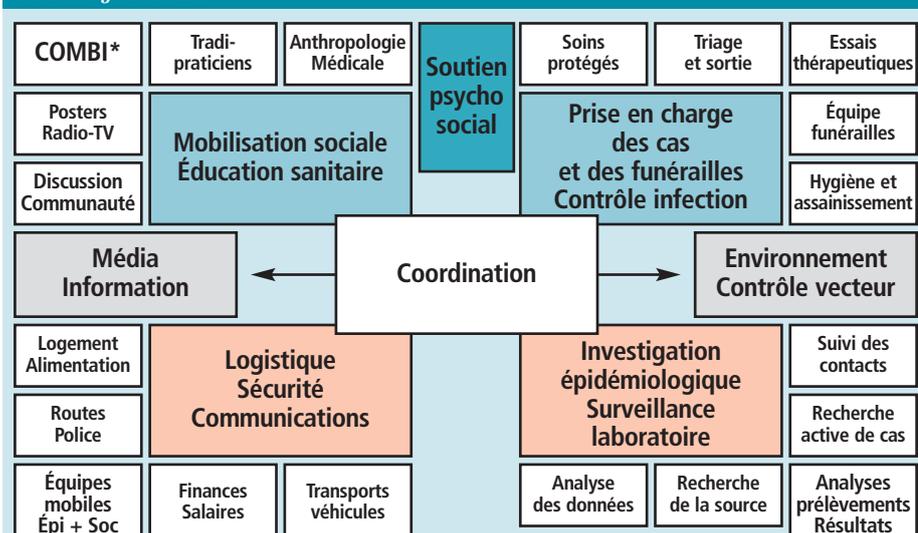
tion sociale et à la prise en charge des cas. La mise en place d'un programme de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire est une phase essentielle du processus de contrôle des épidémies de FHV. L'objectif principal est d'informer le public et les communautés locales et de promouvoir les pratiques qui diminuent la transmission communautaire de la maladie : prévenir les contacts avec les animaux malades ou morts, prévenir les piqûres par les vecteurs arthropodes, prévenir la transmission lors des soins à domicile ou lors de la toilette mortuaire, etc. L'action sociale s'appuie sur l'intervention d'experts en anthropologie médicale qui analysent les modèles explicatifs locaux du malheur mais aide également les équipes médicales à adapter leurs actions aux cultures locales. Une méthode de mobilisation sociale connue sous le nom de « communication pour agir sur les comportements » (COMBI) qui vise à modifier les comportements individuels et ceux de la communauté sert de straté-

gie de base aux actions de mobilisation sociale [2]. En ce qui concerne les FHV dont la transmission de personne à personne a été documentée (Crimée-Congo, Junin, Machupo, Lassa, Ebola et Marburg), il est souvent nécessaire d'aménager un pavillon d'isolement pour éviter que les malades ne contaminent leurs proches. L'installation d'un pavillon d'isolement doit permettre la prise en charge des patients et la mise en place des règles de soins protégés pour éviter une contamination des agents de santé. Les équipes médicales doivent aussi garantir le bien-être des patients hospitalisés. C'est aussi à ces équipes qu'il revient de veiller à l'application des procédures de protection lors des cérémonies funéraires (préparation des corps, enterrements...) tout en tenant compte des coutumes et traditions locales. L'absence de prise en compte de cette réalité sociale expose à un obstacle au travail de deuil des familles avec le risque de se couper de la communauté voire d'évoluer vers une opposition. Pour la majorité des FHV, nous n'avons ni vaccin ni traitement spécifique. Cependant les mesures de contrôle à mettre en place pour lutter contre les épidémies sont assez simples et se révèlent très efficaces si elles sont pleinement acceptées par les populations touchées. La mobilisation de ces populations est donc une des missions les plus importantes des équipes de réponse aux épidémies. Certains médias, romans ou films ont rapporté, parfois de façon exagérée, le risque lié à l'importation de cas importés de FHV dans les pays développés. L'expérience des 10 dernières années nous montre a) que les cas importés de FHV sont très rares (environ 6 cas de fièvre de Lassa ; 4 cas de fièvre jaune ; 2 cas de fièvre de Crimée-Congo, 2 cas de fièvre Ebola) ; b) que seuls de rares cas de contamination secondaire ont pu être documentés lors de ces importations [3] ; et c) que les mesures standard de protection des soins semblent suffisantes pour empêcher la dissémination de ces virus (encadré).

La fièvre jaune ré-émerge en milieu urbain

La fièvre jaune (FJ) est la seule FHV pour laquelle nous disposons d'un vaccin très efficace. La vaccination contre la FJ fait partie des programmes nationaux de vaccination de nombreux pays où elle est endémique. La principale stratégie pour la réponse aux épidémies de FJ en milieu rural est la mise en place de campagnes de vaccination réactives qui limitent la transmission du virus et l'extension des foyers. Cependant, depuis quelques années on a rapporté des flambées de FJ en milieu urbain dans plusieurs grandes villes africaines (Kano au Nigéria en 2000, Abidjan en 2001, Conakry en 2002, Touba et Dakar en 2002, Bobo Dioulasso au Burkina Faso en 2004) nécessitant la mise en place de campagnes de vaccination de grande ampleur, ciblant à chaque fois plusieurs millions de personnes. Le risque de flambées de FJ en milieu urbain grandit en Afrique. Les pouvoirs publics et les organisations internationales concernées doivent rapidement s'organiser pour prévenir cette menace.

Figure 1 Stratégie générale pour les activités de contrôle des épidémies / Figure 1 General strategy for controlling outbreaks



*COMBI : communication pour agir sur les comportements.

Les avancées des 10 dernières années

Prévision des épidémies de fièvre de la vallée du Rift : utopie ou réalité ?

Des systèmes de prévision et de détection précoce des épidémies basés sur des modèles de prévision climatique ont été développés avec succès pour la fièvre de la vallée du Rift (FVR), une FHV transmise par des moustiques [4]. Des chercheurs ont montré que les épidémies de FVR en Afrique étaient étroitement liées avec des périodes de fortes précipitations et à la survenue de la phase chaude du phénomène *El Niño* ou du phénomène méridional d'oscillation (ENSO). Ce constat a permis de développer des modèles mathématiques prédictifs utilisant des données de série chronologique d'index de végétation et des données de prévision climatiques. En Afrique et au Moyen-Orient, une collaboration avec les états concernés, des agences spatiales, la FAO et l'OMS a permis de dresser une cartographie mensuelle des zones à risque de flambées de FVR. Cela permet, en cas d'alerte, d'informer les pays concernés pour qu'ils intensifient la surveillance et la préparation à l'épidémie potentielle. Bien qu'aucune flambée de FVR n'ait été rapportée jusqu'à ce jour dans les zones à risque d'émergence, des épidémies d'arboviroses (dengue, fièvre jaune, fièvre West Nile) ont été identifiées dans ces zones. Ce résultat laisse penser que les modèles actuels doivent être améliorés pour la FVR mais peuvent d'ores et déjà être utilisés pour la prévision et l'alerte des flambées d'arboviroses.

Dans le contexte du nouveau RSI et de la surveillance des FHV, la prévision et la détection précoce des épidémies de FHV, de même que l'analyse de leurs possibilités de diffusion à de nouvelles régions est un outil nécessaire et essentiel pour la mise en place de mesures de contrôle efficaces. De nouveaux progrès sont nécessaires dans ce domaine mais l'utilisation de la climatologie prédictive dans la surveillance des arboviroses doit être encouragée.

Progrès dans la connaissance du réservoir du virus Ebola

Ebola est un des agents pathogènes les plus virulents que l'on connaisse pour l'homme car il entraîne la mort d'environ 50 à 90 % des sujets infectés. En l'absence de vaccin et de traitement, l'identification de son (ou de ses) réservoirs apparaît essentiel pour contrôler les flambées dans le futur. En dépit de recherches intensives, le réservoir naturel du virus Ebola était toujours inconnu au début des années 1990.

A partir de 1994, des enquêtes épidémiologiques approfondies ont pu documenter le mode de contamination des cas index humains : contact avec des gorilles, des chimpanzés, des singes, des antilopes de forêt ou des porcs-épics trouvés morts dans la forêt tropicale. De plus, le virus Ebola était isolé chez des chimpanzés, gorilles et antilopes de forêt trouvés morts dans les forêts de Côte-d'Ivoire, du Gabon et de la République du Congo. Bien que les singes aient été la source principale d'infection pour les hommes, on ne pense pas qu'ils soient le réservoir naturel du virus. Ils s'infectent sans doute par

contact direct avec le réservoir ou bien par contact avec d'autres animaux victimes du virus.

Des inoculations expérimentales du virus Ebola, menées en laboratoire de haute sécurité, ont montré que chez plusieurs espèces animales et végétales le virus ne se répliquait pas. Ces espèces étaient par conséquent de très mauvais candidats pour le rôle de réservoir à l'inverse de chauves-souris qui, infectées par le virus Ebola, ne mourraient pas, ouvrant la voie à l'hypothèse qu'elles pourraient jouer un rôle de réservoir voire d'amplification virale dans la forêt tropicale.

Plus récemment, une équipe de chercheurs travaillant au Gabon a mis en évidence des traces du virus Ebola chez trois espèces de chauves-souris frugivores [5]. Cependant, l'absence d'isolement du virus à partir de ces animaux peut laisser penser que d'autres animaux devraient être impliqués et que les chauves-souris frugivores ne joueraient qu'un rôle d'hôte intermédiaire et/ou d'hôte amplificateur. De nouvelles études écologiques et virologiques seront nécessaires pour confirmer ou expliquer ces résultats.

Ces avancées dans la connaissance des hôtes naturels du virus sont encourageantes. Elles permettent de mieux cibler les campagnes de prévention et elles aident au développement de modèles prédictifs. Enfin, l'étude des mécanismes immunitaires qui permettent à l'animal hôte d'héberger un filovirus, pourrait conduire la recherche thérapeutique vers de nouveaux espoirs pour le traitement de la maladie.

Les vaccins et les nouveaux traitements contre les virus Ebola et Marburg

Ces dernières années, plusieurs types de vaccins expérimentaux ont été développés avec succès pour protéger des singes contre le virus Ebola. Cependant pour conférer une immunité protectrice les protocoles vaccinaux nécessitent plusieurs injections réparties sur plus de six mois. En 2003, un groupe de chercheurs [6] publiait le développement d'un protocole vaccinal accéléré contre le virus Ebola utilisant un vecteur adénoviral Adénovirus type 5 (ADV) codant la glycoprotéine (GP) et la nucléoprotéine (NP) d'Ebola. La protection était efficace à 100 % même lorsque les animaux étaient immunisés une seule fois avec ADV-GP/NP et inoculés 28 jours plus tard avec une dose létale du virus. Aux États-Unis, ce dernier vaccin a commencé à être administré à des volontaires pour évaluer ses éventuels effets secondaires. Il faut noter que les personnes ayant déjà des anticorps anti-adénovirus ne répondront pas à ce vaccin car leurs anticorps stopperont le vaccin ADV. Ainsi de fortes prévalences vis-à-vis des adénovirus pourraient être un frein à l'utilisation de ce vaccin.

En avril 2006, des vaccins contre les virus Ebola et Marburg utilisant comme vecteur le virus atténué de la stomatite vésiculeuse (VSV) étaient rapportés [7]. Le vaccin exprimait soit la glycoprotéine du virus Ebola soit celle du virus Marburg. Une seule injection du vaccin protégeait à 100 % des macaques inoculés, 28 jours après la vaccination, avec une dose létale du virus correspondant. Le vaccin VSV-Marburg fut administré avec succès à cinq

singes qui avaient reçu une dose létale du virus 30 minutes auparavant. Ce dernier résultat laisse présager que l'on pourrait sans doute utiliser ce type de vaccins dans un protocole post-exposition chez des personnes contacts ou chez des professionnels de santé mis en contact de façon accidentelle avec le virus.

D'autres chercheurs américains sont partis du constat que l'infection par le virus Ebola induit une surexpression du facteur de pré-coagulation chez les monocytes et les macrophages des primates, ce qui suggère que l'inhibition de la voie de synthèse du facteur de pré-coagulation pourrait minimiser les effets de la fièvre Ebola [8]. Ils ont administré la protéine de recombinaison C2 (rNAPc2) – (un anticoagulant produit naturellement par certains nématodes) –, qui est un inhibiteur efficace du facteur d'initiation de la coagulation de sang, à des macaques 10 minutes (n=6) ou 24 h (n=3) après une injection mortelle du virus d'Ebola. Ces deux régimes de traitement ont permis un taux de survie de 33 % dans chaque groupe traité. La protection post-exposition contre le virus Ebola avec le rNAPc2 chez les primates fournit une nouvelle base pour des traitements qui visent le processus de la maladie plutôt que la réplication virale. Le rNAPc2, bien qu'il soit assez délicat d'utilisation (voie veineuse lente obligatoire), pourrait être utilisé dans un protocole post-exposition ou au cours d'un traitement compassionnel.

Alors que le développement de vaccins suit son cours et que l'on peut envisager de disposer d'un vaccin efficace contre les virus Ebola et Marburg dans les prochaines années, le débat est ouvert pour réfléchir au mode d'utilisation de ces vaccins et savoir quelles populations pourraient être protégées. Il semble souhaitable d'envisager en priorité la protection de certains groupes cibles comme le personnel de santé travaillant dans les zones d'endémie et les équipes médicales œuvrant au contrôle des épidémies.

En revanche, les vaccins et les médicaments qui sont actuellement développés pour une utilisation dans un protocole post-exposition pourraient être utilisés dans les opérations de contrôle des épidémies.

Conclusion

Si on analyse les épidémies de FHV des 10 dernières années on peut dire que, de façon générale, la surveillance des FHV est meilleure que par le passé : la détection des épidémies est plus précoce qu'auparavant. Pourtant la détection des flambées pourrait être améliorée en intensifiant la collaboration avec les programmes de surveillance de la santé animale et en améliorant les modèles prévisionnels basés sur l'étude des phénomènes météorologiques. De gros progrès ont été faits pour donner l'alerte mais aussi pour répondre au plus vite. Pourtant il est parfois difficile de mettre en place rapidement les mesures de contrôle adéquates. C'est au niveau de la qualité des opérations de contrôle des flambées (comportement relationnel avec les patients, respect des coutumes dans l'organisation des funérailles, etc.) et de leur acceptation par les populations concernées que les progrès restent à faire. L'arrivée prochaine de vaccins post-exposition et

de nouveaux « traitements » pourrait également changer la donne et améliorer la perception du corps médical dans des zones du monde où la médecine moderne est souvent absente.

Références

[1] Formenty P, Roth CE, Gonzalez-Martin F, Grein T, Ryan M, Drury P, Kindhauser MK, et Rodier G. Les pathogènes émergents, la veille internationale et le Règlement sanitaire international (2005). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2006; 36(1):9-15.

[2] Renganathan E, Everold H, Parks W, Lloyd L, Railisuhaili M, Odugleh A. Communication-for-Behavioral-Impact (COMBI): A Review of WHO's Experiences with Strategic Social Mobilization

and Communication in the Prevention and Control of Communicable Diseases. In « Global Public Health Communications: Challenges, Perspectives, and Strategies », Edited by Muhiuddin Haider, Ph.D with Everett M. Rogers. Jones and Bartlett, 2005.

[3] Richards GA, Murphy S, Jobson R, Mer M, Zinman C, Taylor R, Swanepoel R and all. Unexpected Ebola virus in a tertiary setting: clinical and epidemiologic aspects. *Crit Care Med*. 2000; 28(1):240-4.

[4] Anyamba A, Chretien JP, Formenty P, Small J, Tucker CJ, Malone JL, El Bushra H and all. Rift Valley Fever potential, Arabian Peninsula. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:518-520.

[5] Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Delicat A and all. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*. 2005; 438(7068):575-6.

[6] Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, Xu L, Yang ZY, Roederer M, Koup RA and all. Accelerated vaccination for Ebola virus haemorrhagic fever in non-human primates. *Nature*. 2003; 424(6949):681-4.

[7] Jones SM, Feldmann H, Stroher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, Klenk HD and all. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med*. 2005; 11(7):786-90.

[8] Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, Young HA and all. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet*. 2003; 362(9400):1953-8.

Réponse aux crises sanitaires internationales : épidémie de fièvre hémorragique Marburg, Province de Uíge, Angola, 2005

Philippe Barboza (p.barboza@invs.sante.fr)

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Au 23 août 2005, le ministère de la santé d'Angola rapportait 374 cas (329 décès) de fièvre hémorragique Marburg dont 368 cas dans la province de Uíge située au nord du pays. La riposte à cette épidémie a été mise en place par le Ministère de la Santé avec l'appui d'équipes internationales. La réponse internationale déployée au travers du Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) de l'Organisation mondiale de la santé a nécessité la participation de plus de 20 organisations partenaires pendant près de six mois. L'ampleur de cette épidémie, la plus grande jamais décrite, illustre la complexité des mesures de contrôle et de leur mise en œuvre. Comme pour Ebola, ce type d'épidémie est particulièrement traumatisant pour les populations concernées. L'amplification nosocomiale et la nature même des mesures de contrôle à mettre en œuvre contribuent à détériorer profondément la confiance des populations vis-à-vis des structures de soins et plus généralement le système déployé pour contrôler l'épidémie. La réponse à ces crises sanitaires nécessite donc une approche multidisciplinaire qui, outre les aspects tels que l'identification des cas, la prise en charge médicale et la réduction des infections, doit associer un volet mobilisation sociale dès la mise en place de la réponse. La compréhension du contexte local est en effet indispensable pour élaborer et adapter les messages de prévention et les mesures de contrôle et rendre ces dernières acceptables pour les populations.

A l'issue de près de 30 ans de guerre civile, le tissu sanitaire du pays a été durablement déstructuré. Seul, l'Angola aurait difficilement pu faire face à une épidémie de cette ampleur. En l'absence de la mise à disposition de moyens adéquats, cette épidémie aurait pu se propager très rapidement à d'autres provinces angolaises ou aux pays voisins. Cette épidémie, comme d'autres avant elle, illustre l'importance d'appréhender ces crises dans un contexte global et de la nécessité de disposer, au niveau mondial, d'un réseau structuré de réponse aux crises sanitaires internationales.

Response to international health crises: Marburg haemorrhagic fever, Province of Uíge, Angola, 2005

On the 23rd of August, the Ministry of Health of Angola reported 374 cases (329 deaths) of Marburg hemorrhagic fever, of which 368 occurred in the Northern Province of Uíge. The response to this outbreak was implemented by the Ministry of Health with the support of international teams. The international response, deployed out by the World Health Organization global outbreak alert and response network (GOARN), required the contribution of more than 20 participating organisations for nearly six months. The scope of this outbreak, the largest ever described, underlines the complexity of the control measures and of their implementation. As for Ebola, this type of epidemic is especially traumatising for the affected population. The outbreak amplification by nosocomial transmission and the nature of the control measures contribute to alter the population's trust in healthcare structures, particularly the system which implements the control measures. The response to this type of outbreak requires a multidisciplinary approach including cases identification and management, and infections control but also a social mobilisation to be implemented at the very first stage of the response. Understanding the local context is essential to develop and adapt prevention messages and control measures and to make them acceptable for the affected population. The nearly 30 years of civil war have disorganised the healthcare network durably. Alone, Angola was not likely to cope with such a large outbreak. Without the deployment of appropriate means of control, this outbreak could have spread to other Angolan Provinces and even to neighbouring countries. This outbreak, as other before, highlights the importance of considering such crises in a global context and the need of a worldwide access to an organised international response.

Mots clés / Key words

Angola, fièvres hémorragiques, Marburg, mobilisation sociale, réponse internationale / Angola, haemorrhagic fever, Marburg, Social mobilisation, International response

Introduction

Cet article n'a pas pour objectif la description épidémiologique d'un épisode de fièvre hémorragique mais s'attache à présenter la problématique de la prise en charge. Il s'agit d'un retour d'expérience qui n'engage donc que son auteur.

Créé en 2000 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie : le GOARN (*Global Outbreak Alert and Response Network*) est un dispositif technique de collaboration regroupant plus de 110 organisations présentes sur

tous les continents (Instituts de santé publique, laboratoires, organisations non gouvernementales, etc.) [1]. Le GOARN constitue un cadre opérationnel permettant une mise à disposition rapide de ressources humaines et techniques afin d'identifier, de confirmer et de