



LE POINT SUR...

LE VIRUS EBOLA

La récente épidémie de Kikwit (Zaïre) survenant quelques semaines après la sortie d'un film : « Alerte » et du livre inspiré du même sujet, « Virus » a mis le virus Ebola à la une des médias. Les craintes d'extension en Afrique et hors d'Afrique, exprimées alors sont-elles justifiées ?

HISTORIQUE

Ce virus porte le nom d'une rivière proche de la ville de Yambuku dans la région de l'Équateur au Zaïre, car la souche prototype a été isolée lors de l'épidémie qui débuta le 1^{er} septembre 1976 à l'hôpital Mission de cette localité [1]. Entre cette date et le 5 novembre 1976, 318 personnes étaient touchées et 280 moururent (88 %) [2]. 2 mois plus tôt, à Nzara, ville soudanaise à la frontière du Zaïre, puis à Maridi, une première épidémie due à un virus de cette espèce avait touché 284 personnes dont 151 décédèrent (53 %) [3].

Depuis ces 2 épisodes initiaux, le virus a été rarement reconnu responsable de cas cliniques.

En 1989, une nouvelle souche de virus Ebola était identifiée lors d'une enquête sur les causes d'une mortalité anormale chez des singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*) importés des Philippines dans une animalerie de quarantaine à Reston, USA [4]. Aucun cas clinique humain n'était associé à cette souche.

En 1994, Ebola était isolé pour la première fois d'un prélèvement en provenance d'Afrique de l'Ouest [5]. Cette nouvelle souche était obtenue à partir du sérum d'une éthologue suisse travaillant en Côte-d'Ivoire. Elle s'était probablement contaminée lors de l'autopsie d'un chimpanzé et avait développé une forme non hémorragique mais suffisamment grave pour nécessiter son rapatriement. Aucun cas humain secondaire n'était diagnostiqué dans l'entourage de l'éthologue ni parmi la personne soignant ivoirien et suisse.

Kikwit 1995

Le 4 mai 1995 une épidémie de « diarrhée rouge » à Kikwit au Zaïre était signalée à l'O.M.S.

Le 12 mai, 105 cas dont 78 décès étaient recensés. L'hypothèse d'une résurgence d'Ebola était avancée puis confirmée grâce aux résultats de laboratoire [6].

L'enquête épidémiologique révélait rapidement que l'épidémie (fig. 1) avait débuté à partir d'un forestier préparant du charbon de bois, tombé malade en janvier et que l'hôpital de Kikwit II (KK2) avait servi d'amplificateur dès

le mois de mars. Cependant les vagues de cas groupés s'individualisaient uniquement depuis début avril avec un quadruplement tous les 10 jours. La quatrième vague d'environ 60 cas, début mai, laissait craindre une flambée dans les jours suivants. En fait, la prise de conscience par la population du danger que représentaient les soins donnés aux patients et la toilette des morts dès la première semaine de mai a fortement réduit cette « cinquième vague ». À partir du 11 mai, les recommandations officielles concernant les risques de transmission du virus Ebola vinrent conforter ce comportement. Certaines personnes refusant cependant de croire à la contamination virale et aux mesures préconisées, des cas sporadiques apparaissaient encore pendant 1 mois. Le dernier patient tombait malade le 20 juin 1995. Au total 296 cas, dont 233 morts (80 %), étaient dénombrés.

MODE DE TRANSMISSION ET FACTEURS DE RISQUE

L'épidémie de Kikwit n'a pu que confirmer les données acquises précédemment lors des différentes épidémies [7].

La contamination se fait à partir des fluides corporels d'un malade en phase clinique. Ce qui explique la transmission familiale et au personnel soignant.

Transmission familiale : dans les familles, les 2 risques majeurs ont été les soins aux malades et la toilette funéraire. Il a été possible de corréler le risque d'être infecté avec la relation familiale au malade. Une enquête a été menée dans plusieurs familles ayant eu de nombreux cas. Par l'interrogatoire des sujets survivants, les modes d'exposition au premier cas apparu ont été évalués dans 27 foyers. Sur les 173 personnes appartenant à ces foyers, 28 cas secondaires sont apparus. Seuls ont été contaminés les sujets ayant eu un contact étroit avec un malade à la phase symptomatique ou avec un mort.

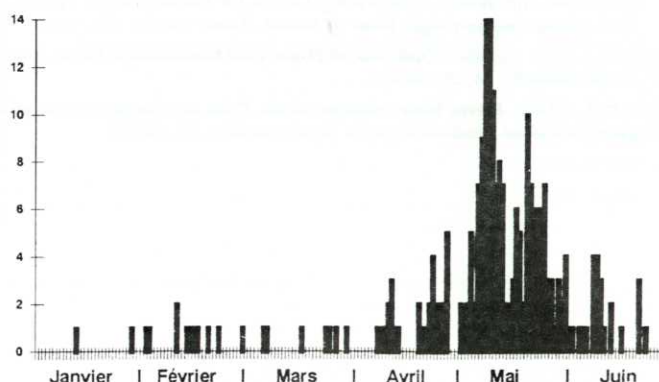
Transmission au personnel soignant : la transmission aérienne a été particulièrement étudiée dans l'enquête faite dans les familles des 34 cas de Nzara en 1979. Cette enquête a démontré l'absence de risque dû à une simple cohabitation dans la même pièce et un risque 5 fois plus élevé pour les personnes ayant des contacts physiques dus aux soins aux malades par rapport à ceux n'ayant que des contacts « familiaux ». Ceci impliquait comme mode de transmission principal le contact avec des fluides corporels lors de la phase clinique.

La dispersion des cas a été très limitée. Quelques villages dans un rayon de 100 km ont été touchés. Soit, des malades de Kikwit partaient dans leur village d'origine pour se faire soigner traditionnellement, soit, des parents étaient venus de ces villages pour prendre soin de malades à Kikwit, s'y étaient contaminés et avaient déclaré la maladie au retour. Aucun de ces foyers secondaires n'a pris d'ampleur.

CLINIQUE

Les tableaux cliniques rencontrés au cours des 3 épidémies sont proches. La durée d'incubation varie de 3 jours à 3 semaines, et la durée de la maladie est de 6 à 10 jours dans les formes mortelles. Comme pour beaucoup des maladies regroupées sous le vocable de « fièvres hémorragiques », si la fièvre est constante, les hémorragies peuvent être absentes, même dans les formes les plus graves. Dans la fièvre à virus Ebola, le signe majeur est la douleur abdominale généralement associée à des diarrhées. Les signes hémorragiques peuvent être extrêmement frustes à type d'injection conjonctivale ou profus, associant hématomèse et melaena. Cependant ces épisodes hémorragiques sont sporadiques, voire même uniques. L'infectiosité des patients sera donc extrêmement variable. Les anomalies de la coagulation probablement dues à une C.I.V.D. entraînent des saignements aux points d'in-

Figure 1. - Épidémie de Kikwit, janvier-juin 1995.
Distribution journalière des décès



jection. Les actes sanglants sont donc dangereux et à limiter au minimum. Le malade est extrêmement asthénique et présente rapidement un amaigrissement important, lié à la fois au défaut de nutrition dû à cette asthénie en l'absence d'alimentation I.V. et à la maladie elle-même (rôle du T.N.F. ?). Une dysphagie est fréquente, associée à une pharyngite, ce qui renforce les difficultés d'alimentation. Les publications de 1976 évoquaient des « visages de fantôme » (ghost faces). La fixité du regard associée à l'aspect décharné de la face est en effet frappante. La fièvre est souvent ondulante dans les premiers jours et peut disparaître à la phase terminale. La mort est précédée par l'apparition de tachypnée, hypotension, tachycardie et anurie. Les quelques données disponibles ne montrent pas d'atteinte pulmonaire expliquant la tachypnée, et la spoliation sanguine due aux hémorragies est toujours trop faible pour expliquer l'hypotension. Pour les patients qui survivent, la convalescence est accompagnée d'une asthénie intense et d'arthralgies souvent migrantes touchant les grosses articulations. Le maintien du virus dans le sperme pendant cette période de convalescence après disparition de la virémie a été démontré dans 1 cas contaminé lors d'un accident de laboratoire en Grande-Bretagne. La validité de ce risque sera peut-être vérifiée grâce aux prélèvements réalisés à Kikwit. La seule différence notable entre les épidémies est l'existence de douleurs thoraciques chez de nombreux malades du Soudan généralement associées à une toux et qui n'ont été retrouvées ni en 1976 ni en 1995 au Zaïre.

Lors des épidémies de 1976, les enquêtes sérologiques révélèrent très peu de cas asymptomatiques.

Dans les années 1980, de nombreuses enquêtes sérologiques réalisées en Afrique tropicale et équatoriale, ont montré des prévalences de 1 à 30 % dans des populations qui ne se souvenaient pas avoir été confrontées à des cas de fièvres hémorragiques. La technique utilisée était l'immunofluorescence indirecte (I.F.I.) avec parfois des seuils de dilution très faible (1/8^e). La conjonction de ces 2 données explique de nombreux résultats faussement positifs. Cependant, ces résultats ne sont pas à rejeter en bloc. Il est certain qu'Ebola et d'autres filovirus circulent en permanence dans ces régions et que des infections inapparentes existent à côté de cas cliniques sporadiques et baptisés diarrhées, paludisme, fièvre jaune ou dengue.

LE VIRUS

C'est le plus long virus connu, pouvant atteindre 8 µm, pour un diamètre de 100 nm. Cette forme de fil a donné le nom de *Filoviridae* à sa famille qui inclue également le virus Marburg. Ce sont des virus à A.R.N. monobrin non segmenté, de polarité négative, enveloppés. L'enveloppe lipidique les rend sensibles aux agents décontaminants classiques, détergents, alcool, eau de Javel.

DIAGNOSTIC

Mise en évidence du virus

L'isolement est aisé sur cellule Vero, mais nécessite au moins 3 jours dans les meilleures conditions avant de pouvoir détecter l'antigène soit par immunofluorescence sur les cellules, soit par antigène capture sur le surnageant. 2 autres techniques de mise en évidence directe du virus sont l'antigène capture et l'amplification génique.

Compte tenu de la pathogénicité de ce virus et de la contamination aisée à partir des prélèvements biologiques, seuls des laboratoires de niveau de sécurité 4 sont habilités à pratiquer ces tests.

Sérologie

La technique d'immunocapture des IgM permet un diagnostic précoce, cependant la séroconversion peut n'apparaître que plusieurs jours après le début des signes cliniques. D'autre part une spécificité de souche a été démontrée lors de l'épidémie de Reston et dans le cas de la Côte-d'Ivoire. Les résultats peuvent donc être faussement négatifs en cas d'émergence d'une souche nouvelle. Cette technique d'immunocapture des IgM doit donc être utilisée en complément de l'antigène capture.

La plupart des enquêtes sérologiques ont été réalisées en immunofluorescence indirecte (I.F.I.), or, on sait aujourd'hui que cette technique ne peut être utilisée seule en dépistage, de nombreuses fausses réactions positives ayant été obtenues avec les sérums africains, probablement dues à des réactions croisées avec des paramyxovirus. La méthode reposera donc sur un dépistage des IgG par ELISA direct suivi d'une confirmation en I.F.I. sur les différentes souches disponibles.

Un réservoir encore inconnu...

La principale question que pose ce virus est celle de son réservoir. Tant les singes que les hommes meurent après infection. Un primate n'est probablement pas l'hôte naturel d'Ebola ou de Marburg dans la nature. Le seul élément dont on dispose est la proximité des cas index humains et simiens avec les forêts primaires, africaines ou des Philippines. Le faible nombre de cas humains rapportés prouve que le réservoir est soit rare, soit n'a que très peu de probabilité de venir au contact de l'homme. L'hypothèse des chauves-souris avait été avancée après les 2 épidémies de Nzara dont les cas index étaient des ouvriers de la cotonnerie qui hébergeaient ces animaux dans les hangars. Par analogie avec les autres fièvres hémorragiques, les autres réservoirs suspectés sont en priorité les rongeurs, déjà réservoirs des arbovirus et des hantavirus et les arthropodes réservoirs de certaines d'arbovirus. À Kikwit, de nombreuses captures d'insectes, rongeurs, oiseaux et chauves-souris ont été réalisées, dans la zone où le cas index préparait le charbon de bois mais les résultats ne sont pas disponibles pour le moment. Cependant, aucune hypothèse ne doit être écartée et Karl Johnson a évoqué la possibilité d'un virus de plante.

Risque de transmission en dehors des zones d'endémie

Les mesures à prendre viennent d'être réactualisées [8].

La contamination se faisant à partir des fluides corporels d'un malade en phase clinique, le risque d'une épidémie dans un pays développé est extrêmement faible. L'importation du virus pourrait se faire soit par un malade venant se faire soigner en Europe, soit par une personne ayant eu un contact étroit avec un malade en Afrique et qui déclarerait sa maladie après son retour, enfin par l'importation de singes en période d'incubation.

En période épidémique les 2 premières hypothèses aboutiraient à l'isolement du malade et la mise en place de précautions pour le personnel soignant éliminant tout risque de transmission. Les mesures de quarantaine prises après les épidémies de Marburg et de Reston interdisent que des primates soient à l'origine de cas humains.

Le seul risque est le cas unique infecté au contact du réservoir ou d'un hôte sauvage et suspecté « paludisme » ou « dengue » à son arrivée à l'hôpital. Il pourrait entraîner des cas dans le personnel soignant ou de laboratoire. Ce risque est extrêmement faible, ainsi que l'a montré l'éthologue suisse contaminée en Côte-d'Ivoire. Elle a été hospitalisée 5 jours à Abidjan puis 10 jours en Suisse avec des précautions habituelles sans qu'aucune des 55 personnes qui l'ont approchée ne soit infectée. De même, à Kikwit nous avons la preuve que plusieurs malades ont été hospitalisés à l'Hôpital général dès le mois de janvier et aucun cas n'a été rapporté dans le personnel soignant avant avril. Les risques majeurs apparaissent quand le patient vomit, a la diarrhée ou saigne mais sont limités par une hygiène hospitalière ou de bonnes pratiques de laboratoire « standard ».

Malgré une létalité très élevée, la fièvre à virus Ebola n'est ni un problème de santé publique en Afrique ni une menace épidémique pour les pays extérieurs à la zone d'endémie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] JOHNSON K., WEBB P., LANGE J., MURPHY F. – 1977. *Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaïre*. *Lancet*, i, 569-71.
- [2] Report of an international commission. – 1978. *Ebola haemorrhagic fever in Zaïre*. 1976. – *Bull WHO*, 56 : 271-93.
- [3] Report of an international commission. – 1978. *Ebola haemorrhagic fever in Sudan*. 1976. – *Bull WHO*, 56 : 247-70.
- [4] JAHRLING P., GEISBERT T., DALGARD D., JOHNSON E., KSIAZEK T., HALL W., PETERS C. J. – 1990. *Preliminary report : isolation of Ebola virus from monkeys imported to U.S.A.* – *Lancet*, i, 502-505.
- [5] LE GUENNO B., FORMENTY P., WYERS M., GOUNON P., WALKER F., BOESCH C. – 1995. *Isolation and partial characterization of a new strain of Ebola virus*. – *The Lancet*, 345, 1271-74.
- [6] MUYEMBE T., KIPASA M. – The International Scientific and Technical Committee and WHO Collaborating Centre for Haemorrhagic Fevers. – 1995. *Ebola haemorrhagic fever in Kikwit, Zaïre*. *Lancet*, 345, 1448.
- [7] CDC. – 1995. Update : *Outbreak of Ebola Viral hemorrhagic Fever, Zaïre*. – 1995 MMWR, 44, 25, 468-79.
- [8] O.M.S. – 1995. *Fièvre hémorragique virale. Prise en charge des cas suspects*. – *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 35, 249-52.