

Questions soulevées par le premier cas d'importation de fièvre hémorragique virale en France (novembre 2004)

Issues raised by the first imported case of viral hemorrhagic fever in France (November 2004)

● A. Tarantola*, P. Tattevin**

RÉSUMÉ. Le premier cas importé de fièvre hémorragique virale (FHV) a été documenté en France en novembre 2004. En réanimation médicale, la patiente a été isolée en chambre seule, sans pression négative. Les précautions standard de soins ont été observées, associées au port de masques standard, mais sans contre-indication des visites ni précautions surajoutées vis-à-vis des prélèvements sanguins. Cependant, les mesures d'isolement ont-elles été suffisantes ?

Le risque, non pris en compte dans ce cas, est celui de la transmission du virus des FHV par les gouttelettes de sécrétions respiratoires, notamment en cas d'infection avancée. Aucun cas humain d'infection par ce mode de transmission n'a été documenté au cours des nombreuses épidémies étudiées depuis celle de Lassa, survenue dans un hôpital au Nigéria en 1970.

En France, le système d'alerte et de prise en charge médicalisée des cas prouvés ou suspects de FHV est bâti autour du nouveau système de déclaration obligatoire et d'un rapport du Haut Comité de Santé Publique de France (HCSPF) publié en 2001.

Les signes cliniques de FHV sont inconstants et aspécifiques au stade précoce, et un grand nombre de cas de FHV pourraient être asymptomatiques. En pratique, le strict respect des mesures préconisées par le rapport du HCSPF dans tous les cas où les FHV sont un des diagnostics possibles est difficilement applicable dans un service d'urgences ou dans les consultations des services de maladies infectieuses, qui sont surchargés et où sont vus des milliers de patients pouvant répondre à ces descriptions cliniques.

La virulence des pathogènes responsables des FHV laisse peu de place à l'erreur, et la prise en compte des données expérimentales sur la transmission aérienne chez le primate pour la prévention de la transmission interhumaine est une mesure de bon sens. Cependant, la lourdeur des procédures les rend inapplicables dans la plupart des cas où les FHV figurent parmi les diagnostics suspects. L'accumulation depuis dix ans de données sur les FHV importées et la confrontation des recommandations au premier cas d'importation de FHV justifie la réactualisation du rapport du HCSPF – comme cela avait d'ailleurs été très justement prévu. Les cliniciens bénéficieraient de recommandations claires et réalistes de prise en charge des cas suspects ou prouvés de FHV, comme il en existe dans d'autres pays européens.

Mots-clés : Maladies d'importation - Fièvre hémorragique virale - Fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

ABSTRACT. The first proven case of viral hemorrhagic fever imported in France was reported in november 2004. This patient with a Crimean-Congo hemorrhagic fever acquired in Senegal was isolated with no more than standard precautions. No secondary case occurred either in health care workers or visiting friends and relatives. Although there is a potential risk of transmission for viral hemorrhagic fever related viruses through respiratory droplets, no case of such a transmission has occurred since an outbreak of Lassa fever in an hospital in Nigeria in 1970. This case gives the authors the opportunity to discuss the usefulness and the feasibility of the ongoing French guidelines, edicted by the Ministry of Health, to deal with patients presenting with suspected or proven viral hemorrhagic fever. They recommend that these rules should be brushed up and rewritten to become as clear and feasible as they are in some other European countries.

Keywords: Imported diseases - Viral hemorrhagic fever - Crimean-Congo hemorrhagic fever.

* Département international et tropical, Institut de veille sanitaire, 94415 Saint-Maurice Cedex.

** Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex.

La description du premier cas de fièvre hémorragique virale importé en France en novembre 2004 fournit l'occasion de discuter les recommandations élaborées par les autorités sanitaires pour l'accueil de malades avec fièvre hémorragique virale. En effet, ces mesures apparaissent lourdes, difficiles à mettre en œuvre, et leur intérêt mérite d'être discuté.

LE PREMIER CAS DE FIÈVRE HÉMORRAGIQUE VIRALE IMPORTÉ EN FRANCE (ARRIVÉ À RENNES) EST UNE FIÈVRE HÉMORRAGIQUE DE CRIMÉE-CONGO

Le premier cas importé de fièvre hémorragique virale (FHV) a été documenté en France en novembre 2004.

La patiente, une femme de 61 ans, a présenté à J0, au Sénégal, une fièvre à 40 °C d'apparition brutale, avec frissons, céphalées, évoquant un paludisme. Le frottis était négatif, et la persistance de la fièvre ainsi que l'aggravation clinique et l'apparition d'un syndrome hémorragique ont justifié le transfert en soins intensifs à l'hôpital principal de Dakar à J6. Les équipes ont alors constaté des signes d'insuffisance circulatoire périphérique modérée, un purpura, des gingivorragies, des hématomes aux points de ponction et une hématurie. Deux hémocultures sont revenues positives, l'une à *Citrobacter* sp et l'autre à *Enterobacter* sp, motivant une antibiothérapie associant céphalosporine de troisième génération et fluoroquinolone. À J9, une chute tensionnelle brutale et l'apparition de vastes hématomes des deux bras ont imposé la transfusion de trois culots globulaires et un remplissage vasculaire.

La patiente a été transférée par avion sanitaire au CHU Pontchaillou de Rennes pour "septicémie avec syndrome hémorragique". Le transfert a été effectué sans précaution particulière. La patiente présentait alors de vastes hématomes des bras, des avant-bras, des cuisses et de l'abdomen, associés à des hémorragies conjonctivales et à des phlyctènes. Le bilan biologique retrouvait une thrombopénie avec lymphopénie et protéinurie. Un clinicien particulièrement judicieux a évoqué le diagnostic de FHV de Crimée-Congo malgré l'absence de notion d'épidémie au Sénégal. En réanimation médicale, la patiente a été isolée en chambre seule, sans pression négative. Les précautions standard de soins ont été observées, associées au port de masques standard, mais sans contre-indication des visites ni précautions surajoutées vis-à-vis des prélèvements sanguins. Le diagnostic a été confirmé 10 jours après son arrivée en France, justifiant une investigation rétrospective. Ce cas et l'investigation associée ont été décrits dans la littérature (1, 2).

La première observation, à propos de ce premier cas de FHV d'importation en France, est qu'il s'agissait d'une FH Crimée-

Congo, et non pas d'une FH de Lassa, maladie en cause dans la plupart des cas importés documentés dans les pays industrialisés (3).

La deuxième observation est que ce cas n'est pas arrivé en France là où on l'attendait : il a été documenté à Rennes et non pas à Paris ou Lyon, grands centres urbains disposant d'aéroports internationaux et dotés d'unités disposant de chambres d'isolement spécifiques pour gérer des cas suspects de FHV.

La troisième leçon à tirer de ce cas est que le diagnostic clinique n'avait pas été annoncé lors du transfert médicalisé. Il n'y a donc pas eu de précautions particulières pour la prise en charge. Malgré tout, il n'y a eu aucun cas secondaire identifié en France ou au Sénégal. Cependant, les mesures d'isolement ont-elles été suffisantes ?

QUELLES MESURES D'ISOLEMENT SONT VRAIMENT NÉCESSAIRES VIS-À-VIS DES CAS SUSPECTS DE FIÈVRE HÉMORRAGIQUE VIRALE ?

Recommandations actuelles pour la gestion des cas importés de FHV

Les recommandations les plus complètes pour la gestion des cas importés de FHV ont été édictées par le CDC d'Atlanta. Les premières datent de 1983 (4). En 1988, elles ont été allégées compte tenu de la meilleure connaissance des FHV (5), et ont encore été réactualisées en 1995 (6). Cette dernière version mentionne clairement que les données accumulées sont rassurantes. Curieusement, elle propose néanmoins un allourdissement des procédures d'isolement et de gestion. En effet, elle a été très inspirée de recommandations d'isolement de patients atteints de tuberculose multirésistante édictées par le CDC à la même période.

Les recommandations pratiques les plus précises élaborées dans un pays européen ont été émises au Royaume-Uni par l'*Advisory Committee on Dangerous Pathogens* (7). Plusieurs pays européens s'en sont inspirés lorsqu'ils ont été confrontés à des cas d'importation (8-12).

En France, le système d'alerte et de prise en charge médicalisée des cas prouvés ou suspects de FHV est bâti autour du nouveau système de déclaration obligatoire (13) et d'un rapport du Haut Comité de santé publique de France (HCSPF), publié en 2001 (14). Ce rapport très complet n'avait pas pour but de définir les modalités de prise en charge des cas suspects ou confirmés de FHV en France. Son objectif était d'identifier "les aménagements nécessaires de notre politique de santé publique, notamment l'amélioration ou la création des infrastructures adaptées à la prise en charge de ces pathologies, le développement de programmes de recherche ciblés et l'adaptation éven-

tuelle du système de veille sanitaire". Il fait un point très complet sur les connaissances épidémiologiques de l'époque et émet des suggestions pour la maîtrise du risque nosocomial. Il mentionne clairement qu'en l'absence de cas importé à sa date de rédaction, le système préconisé n'a jamais été mis à l'épreuve et devra être reconsidéré au vu des leçons apprises au cours de la gestion du ou des premier(s) cas.

Ce rapport précise que "le risque d'épidémie de FHV est quasi nul en France métropolitaine, à partir d'un cas importé". Le risque est celui de la transmission du virus des FHV par le contact avec le sang ou les gouttelettes de sécrétions respiratoires, notamment en cas d'infection avancée. Le risque de transmission respiratoire existerait pour les animaux de laboratoire (14, 15) et ce risque chez l'homme a seulement été évoqué pour Lassa dans un hôpital au Nigéria en 1970 (16). Aucun cas humain d'infection par ce mode de transmission n'a été documenté au cours des nombreuses épidémies investiguées depuis (14, 17). Les recommandations de 1995 du CDC précisent d'ailleurs : "L'infection ne se transmet pas facilement de personne à personne par voie aérienne. Ce type de transmission n'a jamais été rapporté chez l'homme et n'est considéré comme une possibilité que dans de rares cas concernant des individus à des stades avancés de la maladie (par exemple, chez un malade souffrant de fièvre de Lassa qui présentait une atteinte pulmonaire importante)". Le contrôle efficace des épidémies en zone de circulation de ces virus ne repose d'ailleurs que sur l'isolement respiratoire et le respect strict des précautions standard.

Selon le rapport HCSPF 2001, la gestion de cas importés en France nécessite d'identifier deux niveaux de soins, les "Structures niveaux 1 et 2". Le premier niveau permet la prise en charge immédiate des cas suspects, avec application de toutes les mesures standard de protection individuelle, d'isolement en chambre seule avec antichambre et/ou sas, de désinfection et d'incinération du matériel jetable et des excréta, autoclavage des matériels non jetables, en faisant appel à un praticien hospitalier référent pour les risques infectieux au retour d'un pays tropical. Selon ce rapport, ces mesures simples sont considérées comme applicables dans toutes les structures hospitalières, y compris aux urgences.

Le rapport stipule que le transfert du patient vers une structure de niveau 2 (site pilote) doit être envisagé, mais ne précise pas dans quel cas le transfert doit être organisé. Ces structures pilotes sont des services de maladies infectieuses et tropicales pour l'accueil de patients fortement suspects ou dont le diagnostic est confirmé, disposant de chambre(s) d'isolement en pression négative, d'une réserve de ribavirine intraveineuse, de capacités de réalisation de certains soins intensifs au sein de la structure d'isolement (en soulignant leurs limites et les diffi-

ciles problèmes éthiques que peut poser leur pratique), de moyens de réalisation d'examen biologiques courants, notamment biochimiques, dans l'enceinte d'isolement, d'équipes médicales et paramédicales rompues à la pratique des maladies infectieuses et tropicales et d'une organisation hospitalière adaptée. Des recommandations spécifiques et strictes indiquent également les conditions de transport aérien et la nécessité de disposer d'un brancard d'isolement en pression négative, équipé de manchons étanches pour les soins et d'une ventilation avec filtres HEPA pour l'évacuation sanitaire d'un cas suspect ou avéré, notamment depuis l'Afrique.

Le strict respect des mesures préconisées en France dans tous les cas suspects de FHV est difficilement applicable et peu justifiable

Les signes cliniques de FHV sont inconstants et aspécifiques au stade précoce. Un grand nombre de cas de FHV sont asymptomatiques. Dans les formes symptomatiques, le principal diagnostic différentiel est le paludisme.

En pratique, le strict respect des mesures préconisées par le rapport du HCSPF dans tous les cas où les FHV sont un des diagnostics possibles est difficilement applicable dans un service des urgences ou dans les consultations de services de maladies infectieuses, qui sont surchargés et où sont vus des milliers de patients pouvant répondre à ces descriptions cliniques. Les éléments épidémiologiques qui se sont accumulés ces dernières années ne justifient pas le transfert vers une unité de niveau 2 une fois le diagnostic posé lorsque les précautions standard et l'isolement respiratoire sont bien respectés. Rappelons que le rapport ne fait qu'évoquer la *possibilité* de transférer par précaution un cas confirmé ou fortement suspect vers une structure de niveau 2. Par ailleurs, il existe 70 chambres à pression négative en France. Aucune n'est en fonctionnement en Ile-de-France et il n'en existera bientôt plus en Rhône-Alpes, ce qui complique l'observance de ces recommandations (source : DHOS/Cellule de Gestion des Risques, le 18 mai 2006).

Sur le plan des examens biologiques, le recours à un laboratoire BSL-4 est indispensable pour l'isolement du virus (un BSL-3 suffit pour l'identification du virus par des méthodes indirectes). En revanche, les examens permettant de guider la prise en charge clinique du patient peuvent tout à fait être réalisés dans des laboratoires BSL-2 en appliquant des procédures BSL-3.

Dans l'exemple d'un frottis-goutte épaisse répété pour écarter le diagnostic de paludisme, le simple fait de fixer l'étalement à l'éthanol met un terme à son infectiosité, ainsi que le rappelle le rapport du Haut Comité et d'autres sources comme l'ENIVD. Le recours à des analyseurs automatiques, à l'inactivation de sérum par du Triton XR-100®, l'inactivation par la chaleur ou l'acide acétique sont autant de solutions techniques

permettant de répondre au légitime désir de sécurité des personnels de laboratoire. Il n'y a donc pas lieu de prévoir un laboratoire adapté, mais plutôt des indications et des protocoles très précis à élaborer sur les types d'examens réalisables après inactivation par des moyens physicochimiques et le recours aux automates.

Vers des recommandations claires et réalistes de prise en charge des cas suspects ou prouvés de FHV

Au cours de la dernière décennie, le respect des précautions standard s'est grandement amélioré, et l'incidence des accidents exposant au sang (AES) a diminué fortement dans les services de soins des hôpitaux français (18, 19). Par ailleurs, l'amélioration des procédures et de la traçabilité a également contribué à limiter le risque nosocomial, malgré la multiplicité des gestes et des intervenants lors des soins de haute technicité devenus quotidiens dans ces hôpitaux. L'isolement et la gestion médicale du premier cas importé de FH Crimée-Congo en France paraissent donc tout à fait adéquats au vu des données dont nous disposons concernant le risque de transmission.

La virulence des pathogènes responsables des FHV laisse peu de place à l'erreur et la prise en compte des données sur la transmission par voie respiratoire chez le primate pour la prévention de la transmission interhumaine est une mesure de bon sens. De plus, une épidémie nosocomiale de FH Crimée-Congo survenue récemment en Mauritanie montre clairement le potentiel épidémique de cette FHV (20). Cependant, l'observance de mesures de prévention de base aurait probablement suffi à empêcher les cas secondaires décrits à l'époque.

CONCLUSION

La lourdeur des procédures de prise en charge des cas suspects ou prouvés de FHV en France les rend inapplicables dans la plupart des cas où les FHV figurent parmi les diagnostics suspects. Une enquête serait utile pour déterminer combien de patients répondraient à cette définition chaque jour dans les hôpitaux français, au bout de combien de temps le diagnostic est éliminé, ainsi que la nature de la prise en charge pendant ce temps et son coût. L'accumulation depuis dix ans de données sur les FHV importées et la confrontation des recommandations au premier cas d'importation de FHV justifie la réactualisation du rapport du HCSPF – comme il l'avait d'ailleurs très justement prévu. Les cliniciens bénéficieraient de recommandations claires et réalistes de prise en charge des cas suspects ou prouvés de FHV, comme il en existe dans d'autres pays européens. ■

R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Le Groupe d'investigation de l'incident. Investigation autour d'un cas importé de fièvre hémorragique Crimée-Congo en France, novembre 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2005;16:61-2.
2. Jaureguiberry S, Tattevin P, Tarantola A et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4905-7.
3. Editorial team. Lassa fever in a UK soldier recently returned from Sierra Leone. *Eurosurveillance Wkly* 2003;7(6). Available at <http://www.eurosurveillance.org/eur/2003/030206.asp#1>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hemorrhagic fever: initial management of suspected and confirmed cases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983;32(Suppl.2):27S-38S.
5. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37(Suppl.3):1-16.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States. *JAMA* 1995;274(5):374-5.
7. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Management and control of viral haemorrhagic fevers – December 1996. 2005. London, The Stationery Office. Ref Type: Report
8. Hugonnet S, Sax H, Pittet D. Management of viral haemorrhagic fevers in Switzerland. *Euro Surveill* 2002;7(3):42-4.
9. Wirtz A, Niedrig M, Fock R. Management of patients in Germany with suspected viral haemorrhagic fever and other potentially lethal contagious infections. *Euro Surveill* 2002;7(3):36-42.
10. Crowcroft N, Brown D, Gopal R, Morgan D. Current management of patients with viral haemorrhagic fevers in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2002;7(3):44-8.
11. Crowcroft NS, Morgan D, Brown D. Viral haemorrhagic fevers in Europe – effective control requires a coordinated response. *Euro Surveill* 2002;7(3):31-2.
12. Swaan CM, van den Brooke PJ, Wijnands S, van Steenberghe JE. Management of viral haemorrhagic fever in the Netherlands. *Euro Surveill* 2002;7(3):48-50.
13. République française. Décret 99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire et modifiant le code de la santé publique. 6-5-1999. Ref Type: Statute
14. Haut Comité de la santé publique de France. Infections virales aiguës, importées, hautement contagieuses, et leur prise en charge – Décembre 2001. 1-12-2001. Ref Type: Report
15. Peters CJ, Jahrling PB, Liu CT, Kenyon RH, McKee KT, Jr, Barrera Oro JG. Experimental studies of arenaviral hemorrhagic fevers. *Curr Top Microbiol Immunol* 1987;134:5-68.
16. Carey DE, Kemp GE, White HA, Pinneo L et al. Lassa fever. Epidemiological aspects of the 1970 epidemic, Jos, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972;66(3):402-8.
17. Haas WH, Breuer T, Pfaff G et al. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1254-8.
18. Tarantola A, Fleury L, Astagneau P et al. Surveillance des accidents exposant au sang : résultats du réseau AES Interrégion Nord entre 1995 et 1997. *Bull Epidemiol Hebd* 1999;25:105-6.
19. Tarantola A, Golliot F, Astagneau P et al. Occupational blood and body fluids exposures in health care workers: four-year surveillance from the Northern France Network. *Am J Infect Control* 2003;31:357-63.
20. Nabeth P, Cheikh D, Lo B, Faye O, Vall I, Niang M. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2143-9.