

**HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE**

**INFECTIONS VIRALES AIGUËS,  
IMPORTÉES, HAUTEMENT  
CONTAGIEUSES,  
ET LEUR PRISE EN CHARGE**

**Décembre 2001**

## TABLE DES MATIERES

<b>Saisine ministérielle</b>		6
<b>Composition du groupe de travail et personnalités auditionnées</b>		8
<b>1. LE CONTEXTE</b>		9
<b>1.1. MALADIES INFECTIEUSES EMERGENTES ET REEMERGENTES</b>		
1.1.1. Rappel historique récent		
1.1.2. Concept de maladies infectieuses émergentes		
<b>1.2. FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES ET PANDEMIE GRIPPALE.</b>		
<b>1.3. MALADIES TRANSMISSIBLES ET CONTAGIOSITE</b>		
<b>1.4. MALADIES IMPORTEES</b>		
<b>1.5. RISQUES D’EMERGENCE OU DE REEMERGENCE DE MALADIES CONTAGIEUSES EN FRANCE</b>		
<b>2. FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES</b>		22
<b>2.1. LES PRINCIPALES INFECTIONS</b>		
<b>2.1.1. Caractères généraux</b>		
<b>2.1.2. Risques de transmission humaine</b>		
<b>2.2. LA PRISE EN CHARGE DE CAS IMPORTES</b>		
<b>2.2.1. Scénarios</b>		
. Personnes concernées (touristes, migrants, militaires, missions humanitaires, expatriés, etc.)		
. Circonstances de l’alerte		
. Définition des cas : confirmé, suspect, contact		
<b>2.2.2. Mesures et moyens mis en œuvre</b>		
2.2.2.1. Prise en charge clinique		

#### 2.2.2.2. Prise en charge des prélèvements biologiques

- Diagnostic virologique
- Prélèvements
- Sécurité des laboratoires

#### 2.2.2.3. En cas de décès

### 3. LA GRIPPE

47

**3.1. LES PANDEMIES GRIPPALES** (historique, modalités d'évolution, principales caractéristiques).

**3.2. RISQUE D'EMERGENCE D'UN VIRUS GRIPPAL NOUVEAU CHEZ L'HOMME :  
ROLE DE LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE**

**3.3. SCENARIOS DE L'EMERGENCE**

**3.3.1. Facteurs écologiques**

**3.3.2. Facteurs agro-pastoraux**

**3.3.3. Facteurs démographiques**

**3.3.4. Impasses**

**3.3.5. Résurgence de virus anciens appartenant à un sous-type de virus de grippe A circulant actuellement chez l'homme**

**3.3.6. Délais de détection d'un nouveau sous-type de virus de grippe A**

**3.4. PREVENTION VACCINALE**

**3.5. ANTIVIRAUX**

**3.5.1. Modalités de prise en charge thérapeutique**

**3.5.2. Chimio prophylaxie**

### 4. AUTRES SITUATIONS

61

**4.1. « LE MAL MYSTERIEUX »**

**4.2. SITUATIONS NON IDENTIFIEES**

## **5. ORGANISATION ET MISE EN ŒUVRE DE LA PRISE EN CHARGE** 62

### **5.1. LES INTERVENANTS**

#### **5.1.1. L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**

#### **5.1.2. L'EUROPE**

#### **5.1.3. LE MINISTERE DE LA SANTE**

#### **5.1.4. L'INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE**

#### **5.1.5. LES HOPITAUX**

#### **5.1.6. LE LABORATOIRE P4 DE LYON ET LES CNR**

#### **5.1.7. LES COMITES DE LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES**

#### **5.1.8. LES AEROPORTS**

#### **5.1.9. LES ARMEES**

### **5.2. LA MISE EN ŒUVRE**

### **5.3. CAS PARTICULIER DES ANIMAUX**

## **6. PROPOSITIONS ET RECOMMANDATIONS** 71

### **6.1. LE SYSTEME D'ALERTE EPIDEMIQUE**

### **6.2. LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS**

### **6.3. LA PRISE EN CHARGE DES PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES**

### **6.4. LA SURVEILLANCE DES SUJETS CONTACTS**

### **6.5. L'ORGANISATION ET LE FONCTIONNEMENT**

### **6.6. LES MESURES GENERALES DE FORMATION ET D'INFORMATION**

#### **6.6.1. *Former les professionnels de santé aux maladies infectieuses***

#### **6.6.2. *Préparer les personnels hospitaliers***

#### **6.6.3. *Informers les professionnels de santé en cas d'alerte épidémique***

**6.6.4. *Former des cliniciens spécialistes en maladies infectieuses et tropicales***

**6.6.5. *Informers l'opinion***

<b>CONCLUSIONS</b>	83
Annexes	85
Bibliographie	102
Liste des sigles	106

## REPUBLIQUE FRANCAISE

**La ministre de l'Emploi et de la Solidarité****Le Secrétaire d'État à la Santé  
et à l'Action sociale**

Paris, le 17 mai 1999

CAB/CC/SR

Monsieur le Président,

Alors que des maladies infectieuses que l'on croyait contrôlées, telles que la tuberculose, la diphtérie, la coqueluche, le choléra, la dengue, la fièvre jaune reviennent au premier plan des préoccupations de santé publique dans le monde, on assiste parallèlement à l'identification d'agents pathogènes nouveaux, responsables d'épidémies parfois meurtrières : virus de l'hépatite C, VIH, prions, virus Ebola, hantavirus, Escherichia coli enterohémorragique, légionelle...

Les bouleversements de l'environnement, naturels ou provoqués, les changements démographiques et sociaux, les mutations technologiques, et le recours inadapté à l'antibiothérapie concourent à l'émergence de ces maladies.

Face à cette situation épidémiologique fluctuante, il est fondamental de disposer des moyens de détection, de surveillance et d'évaluation nécessaires à une estimation fiable des probabilités de survenue d'une maladie de nature épidémique et à une gestion cohérente et adaptée du risque infectieux.

Vous analyserez les capacités du système français de veille sanitaire et d'alerte et du système de soins à répondre à deux types de risque particuliers :

- celui de la survenue en France d'un ou de plusieurs cas d'une maladie hautement contagieuse telle qu'une fièvre hémorragique virale ;
- celui de la survenue d'une pandémie brutale de maladies contagieuses telles que des formes graves de grippe ou maladies apparentées.

Vous proposerez, au vu de votre évaluation, les aménagements nécessaires de notre politique de santé publique, 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 éventuelle du système de veille sanitaire.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Martine AUBRY

Bernard KOUCHNER

Monsieur le Professeur Gilles Brückner  
Vice-Président du Haut Comité de la santé publique

## Composition du groupe de travail

**Président** René Roué, HCSP

François Bricaire, hôpital de la Salpêtrière, Paris  
 Gilles Brücker, HCSP  
 François Denis, hôpital Dupuytren, Limoges  
 Jean-Claude Désenclos, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice  
 Jean-Claude Manuguerra, CNR de la Grippe, Institut Pasteur, Paris  
 Dominique Peyramond, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon  
 Vincent Pierre, direction générale de la Santé, MES

**Coordination** Claudine Le Grand, Secrétariat général du HCSP

**Le groupe de travail remercie :**

Hervé Zeller (CNR des arbovirus et des fièvres hémorragiques virales, Institut Pasteur, Paris)  
 François Bonnaud (HCSP), pour leur contribution à ce rapport,  
 le Général Daniel Vilain et Jacky Panson, pour l'entretien qu'ils nous ont accordé dans le cadre de leurs fonctions auprès du Haut Fonctionnaire de Défense du ministère de l'Emploi et de la Solidarité,

Au cours de ses réunions, le groupe de travail a auditionné :

Michèle Aggoune, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris  
 Philippe Bargain, Aéroport de Roissy-Charles de Gaulle  
 Jean-François Caillard, Hôtel-Dieu  
 Dominique Dormont, Centre de recherches E. Pardé, CEA, Fontenay-aux-Roses  
 Françoise Héritier, Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, Paris  
 Annie Leprince et Isabelle Balty, Institut national de recherche et de sécurité, Paris  
 Michel Setbon, Grid, CNRS, Cachan



# 1 LE CONTEXTE

## 1.1 MALADIES INFECTIEUSES EMERGENTES ET REEMERGENTES

### 1.1.1. *Rappel historique récent*

La seconde moitié du 20<sup>e</sup> siècle a pu paraître à certains de ses contemporains comme la période de déclin des maladies infectieuses, laissant la place aux cancers, aux maladies métaboliques et dégénératives, aux maladies mentales et aux traumatismes, du fait de la disponibilité et du développement des antibiotiques, des progrès de l'hygiène collective et individuelle, de la mise au point de vaccins efficaces et de la mise en œuvre de politiques adaptées.

Force est de constater, de ce point de vue, la quasi disparition dans de nombreux pays industrialisés, dont la France par exemple, de la poliomyélite, du rhumatisme articulaire aigu, de la fièvre typhoïde, du tétanos. Des maladies infantiles, comme la scarlatine, la rougeole, la rubéole, les oreillons, la diphtérie, y sont en forte régression. La variole, fléau mondial viral, très contagieuse, à forte létalité est officiellement déclarée éradiquée de la planète, par l'OMS, en 1978, après une campagne de vaccination massive. Mais, alors que les armes, notamment vaccinales, sont efficaces, elles ne sont pas toujours mises en œuvre. En ex URSS, la **diphtérie** est réapparue en 1994 (45 000 cas en 1995).

C'est en 1976 que ce climat optimiste est troublé par l'explosion d'une épidémie de pneumonies graves survenues à Philadelphie, aux États-Unis, dans un centre de conférence, chez 4 500 vétérans de l'armée américaine. Cette épidémie fit 29 morts après que les sujets eurent quitté Philadelphie et furent dispersés dans de nombreuses villes des États-Unis. La cause de la "maladie mystérieuse" fut identifiée un an plus tard comme étant une bactérie, *Legionella pneumophila*, répandue dans l'eau, notamment des systèmes d'air conditionnés mal entretenus.

En 1981, une autre épidémie "mystérieuse" frappe à nouveau de grandes cités américaines, le sida. Très vite, elle est attribuée à des groupes à risques : homosexuels, héroïnomanes, haïtiens, hémophiles. Le virus responsable est rapidement isolé en 1983 à l'Institut Pasteur de Paris, mais il faut plusieurs années pour que la transmission, liée à des comportements et non à des groupes à risques, soit reconnue chez les hétérosexuels. L'expression de "porteur sain", au lieu de porteur asymptomatique, apparaît sous des plumes scientifiques. On sait aujourd'hui l'ampleur de cette épidémie mondiale.

A la même période, aux États-Unis encore, des mères de famille de la petite ville de **Lyme** (Connecticut) s'inquiètent de manifestations articulaires fébriles chez leurs enfants. Un dispositif de recherche multidisciplinaire adapté permet en 1982 d'identifier ***Borrelia burgdorferi*** comme la cause de la maladie, maintenant connue pour être endémique en Amérique du Nord et en Europe et pour être transmise par des tiques et autres insectes piqueurs.

Toujours en 1982, est détectée ***Escherichia coli 0157 : H7***. Transmise par des aliments contaminés, cette bactérie est à l'origine de poussées de syndrome hémolytique et urémique en Amérique du Nord, en Europe et au Japon (6 000 cas chez des écoliers, dont 2 mortels dans ce pays en 1996).

***Vibrio cholerae 0139*** est un nouveau sérotype détecté pour la première fois en Inde en 1992 ; il favorise la propagation de l'épidémie de choléra. Par poussées successives, le choléra a atteint les Amériques en 1991, alors qu'aucun cas n'y avait été enregistré depuis un siècle ; il s'est propagé en Afrique orientale et australe et de nouvelles flambées ont été observées en Amérique du Sud.

D'autres maladies bactériennes voient leur fréquence augmenter, sous l'influence de divers facteurs : **tuberculose, infections à pneumocoques et à staphylocoques, diarrhées épidémiques, infections à gonocoques, rickettsioses** (onze nouvelles infections décrites depuis 1974). Dans beaucoup de pays, industrialisés ou en développement, les antibiotiques de première intention, peu coûteux, ont de surcroît perdu leur efficacité sur ces bactéries, du fait de la **résistance acquise**, notamment sous la pression de sélection.

L'exemple de la tuberculose est particulièrement frappant. La chimiothérapie antituberculeuse en a radicalement transformé l'évolution ; avant son avènement, elle était mortelle dans 50 % des cas ; ce traitement représente d'autre part l'acte majeur de prévention des sujets sains. Lorsqu'il est mal conduit, quelles qu'en soient les causes, il favorise le développement de tuberculoses multirésistantes, à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux les plus puissants actuellement utilisés. La multirésistance primaire est la conséquence de la transmission à un patient jamais traité auparavant d'une souche bacillaire devenue multirésistante chez le contaminateur. La multirésistance secondaire ou acquise est induite par un traitement inadéquat chez un patient infecté par une souche sensible. Face aux problèmes posés par les épidémies de tuberculoses multirésistantes survenues d'abord aux États-Unis dans les hôpitaux, dans les prisons et dans des foyers pour personnes sans domicile fixe, puis dans certains pays d'Europe, l'OMS et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires ont initié un projet conjoint de surveillance globale de la multirésistance dans le monde depuis 1994.

La répartition géographique de la multirésistance primaire est variable au sein d'un même continent, d'une région à l'autre. En Europe de l'Ouest, la situation est beaucoup plus préoccupante (Fédération de Russie, Estonie, Lettonie) de l'ordre de 4 à 14,1 %. Au Mozambique et en Côte d'Ivoire elle est respectivement de 3,5 % et 5,3 %, plus élevée que dans les autres pays.

La situation de la multirésistance secondaire dans le monde est par contre beaucoup plus hétérogène ; elle fluctue entre 0 et 37,8 % en Europe, jusqu'à 48,2 % en Asie, 22,4 % en Amérique et 28,1 % en Afrique.

Il en résulte une inefficacité des traitements, le recours à des antituberculeux anciens, « historiques », plus toxiques et moins actifs ; la mortalité est élevée de l'ordre de 20 à 46 %. Ces malades et les survivants font courir le risque de dissémination de tuberculoses multirésistantes à l'hôpital et dans la communauté, qui justifie des mesures d'isolement draconiennes des malades atteints.

Les **infections pneumococciques** constituent désormais pour l'OMS « un problème majeur de santé publique à l'échelle planétaire », chez les jeunes enfants et les personnes âgées de plus de 65 ans, notamment du fait de la résistance qu'opposent les pneumocoques aux antibiotiques majeurs, posant un problème grave qui gagne rapidement l'ensemble du monde... » La faculté avec laquelle les souches résistantes se propagent à travers le monde met en relief la nécessité de lutter contre ces maladies par la vaccination », avec le vaccin polysaccharidique polyvalent à 23 valences chez l'adulte et les vaccins conjugués chez les jeunes enfants.

La stratégie de contrôle des **staphylocoques dorés** résistants à la pénicilline, en milieu hospitalier, n'a pas permis de maîtriser la diffusion de ces bactéries fréquentes au cours des infections nosocomiales, indique une étude réalisée entre 1995 et 1998 au sein d'un échantillon d'hôpitaux représentatifs du parc hospitalier français.

**L'infection à méningocoque**, dont l'évolution peut être rapidement foudroyante et qui peut déclencher de vives réactions de peur dans nos pays, prend depuis le milieu des années 90, en Afrique, une ampleur épidémique sans précédent. Une nouvelle souche de *Neisseria meningitidis* (séro groupe A clone III.1) y a été détectée, après avoir été observée pour la première fois au Népal et en Chine dans les années 80. En 2000, une flambée de méningococcie de portée internationale, due à un séro groupe peu commun, W 135, a atteint la France (2 cas proches contacts de pèlerins à La Mecque) et a nécessité la mise en œuvre rapide de mesures vaccinales adaptées avec un vaccin non commercialisé en France.

Les maladies parasitaires n'échappèrent pas au triomphalisme de la victoire promise sur les microbes. Dans les années 60, l'OMS proposa un programme mondial d'éradication du **paludisme**. Aujourd'hui cette infection est en recrudescence dans ses aires d'endémie, notamment des pays en développement des zones tropicales où elle est un souci majeur de santé publique. Les cas importés dans les pays du Nord sont en augmentation.

Récemment huit cas de trypanosomiase humaine africaine, ou maladie du sommeil, ont été authentifiés chez des touristes ayant séjourné dans la zone des grands parcs animaliers de Tanzanie. Cette maladie sévit de manière régulière dans cette région. Le fait nouveau est la survenue, exceptionnelle, de cas groupés dans le temps chez des touristes.

*Cryptosporidium parvum*, identifié en 1976, est une cause de diarrhées aiguës et chroniques ; véhiculé par les réseaux d'eau, elle a été la source d'épidémies, notamment aux États-Unis.

Parmi les maladies virales, le VIH fait irruption dans l'espèce humaine peu de temps après la disparition de la variole. Vingt ans plus tard, alors que la vaccination antivariolique est supprimée, une épidémie de **monkeypox** sévit en 1997 en République Démocratique du Congo. Elle se présente cliniquement comme la variole et les humains, notamment ceux qui ne sont plus vaccinés depuis 1980, la contractent auprès des singes par piqûre ou contact sanguin. Cette épidémie a changé de visage par rapport aux précédentes ; les cas de transmission interhumaine sont plus nombreux ainsi que les cas secondaires, entretenant ainsi l'épidémie. 511 cas ont ainsi été suspectés ; la mortalité, de 2 %, était inférieure à celle attendue. La question du stockage de la souche vaccinale et de vaccins contre la variole est ainsi posée au niveau de l'OMS ; l'Assemblée mondiale de la santé a décidé d'autoriser le maintien temporaire jusqu'en 2002, des stocks existants de virus variolique dans les sites actuels pour permettre la poursuite des travaux de recherche internationaux. Un nouveau groupe d'experts est chargé de décider des recherches à effectuer.

Comme la variole, la **fièvre jaune** est une maladie virale qui bénéficie d'un vaccin très efficace, d'administration simple (1 injection) conférant une immunité de longue durée (dix ans au moins). Elle continue à sévir en Afrique parce que le vaccin n'est pas largement administré dans de nombreuses régions exposées. Trente-trois pays d'Afrique et 8 pays d'Amérique du Sud en sont menacés. En Guinée, au 27 décembre 2000, 512 cas présumés dont 190 décès avaient été notifiés. Des cas urbains sont signalés au Brésil. Des cas mortels sont observés à leur retour chez des occidentaux se rendant dans ces pays, sans protection vaccinale.

A côté de ces virus anciennement connus, de nouveaux ont été identifiés. Outre le VIH en 1983, le **virus de l'hépatite C** est décrit en 1989. Silencieux dans sa transmission et dans l'évolution chronique de la maladie, il frapperait jusqu'à 3 % de la population mondiale ; 500 000 personnes en seraient porteuses en France. Le **virus de l'hépatite E**, à transmission digestive comme le VHA, est identifié en 1988. Son expression épidémique dans les pays industrialisés reste très faible.

Parmi les maladies infectieuses des 25 dernières années, les fièvres hémorragiques virales (FHV), dont certaines à arbovirus, ont tenu une place particulière. Certes, la **fièvre de la vallée du Rift** est une zoonose connue depuis 1931 ; transmissible à l'homme par contact avec des animaux malades, elle a sévi à la fin de 1997 et au début de 1998 sur de vastes territoires (Kenya, Somalie, Mauritanie) frappant le bétail et

provoquant des décès dans la population humaine. Elle est aujourd'hui présente en Arabie Saoudite et au Yemen.

La **dengue**, connue depuis 1944, sévit dans toutes les régions tropicales, notamment sous forme d'épidémies en Amérique centrale et du Sud ; elle est transmise par un moustique ; elle peut s'exprimer sous forme de fièvres hémorragiques qui ont fait leur apparition aux Antilles et en Guyane ainsi qu'en Afrique alors qu'elles sévissaient surtout en Asie du Sud-Est.

De même, la **fièvre hémorragique de Crimée-Congo** est connue depuis 1944 ; bénigne il y a quelques années encore, des cas mortels, dont certains nosocomiaux et d'autres importés, ont été observés en Afrique du Sud, en Mauritanie, au Kosovo, en Russie, au Moyen-Orient et en Asie.

Le premier cas de **fièvre de Lassa** est survenu en 1969 chez une sage-femme missionnaire au Nigeria, décédée. Deux infirmières américaines qui s'étaient occupées d'elle ont contracté la maladie ; l'une décède, l'autre guérit. Leurs cas permettent l'isolement du virus, mais sont à l'origine de deux contaminations de laboratoire, dont une mortelle. Le personnel hospitalier paiera un lourd tribut à cette infection, connue au Nigeria, au Liberia et en Sierra Leone.

En 1967, à **Marburg**, en Allemagne, et à Belgrade surviennent 25 cas de FHV dont 7 décès, à partir de singes venus d'Afrique. La contagiosité interhumaine se caractérise par la survenue de 6 cas secondaires. La **fièvre hémorragique à virus Ebola** s'est exprimée sous forme de flambée épidémique en 1976 au Zaïre (virus découvert en 1977), puis dans quatre autres pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Gabon, République démocratique du Congo et Soudan). Les épidémies de fièvres hémorragiques à virus Ebola ont connu une médiatisation extrême, faisant resurgir la peur des fléaux épidémiques, peur renforcée dans l'opinion par des films et des reportages montrant les mesures de protection dans des laboratoires de recherche sur ces virus. La dernière épidémie due à la souche Ebola-Soudan s'est déroulée dans trois districts de l'Ouganda, entre fin août 2000 et le 28 février 2001. Sur un total de 428 cas présumés (dont 63 % de femmes), 218 ont pu être confirmés en laboratoire. Vingt-neuf agents de santé ont été infectés. 224 personnes sont décédées.

La médiatisation des épidémies de maladies virales "nouvelles" s'amplifie d'autant mieux qu'elles touchent, mystérieusement dans un premier temps, des populations de pays jusque là indemnes, y compris développés, et qu'elles sont d'origine animale :

- syndrome pulmonaire aigu à **hantavirus** en 1993 aux États-Unis (Navajos), puis au Canada et en Amérique du Sud. Aux États-Unis, les premiers cas de la maladie, avant l'identification du virus en cause, firent craindre une transmission inter humaine alors que la maladie se contracte en fait par contact avec les rongeurs ou par les aérosols que ceux-ci ont contaminés ; la transmission de personne à personne ne peut être totalement exclue mais est très peu probable. Une ligne téléphonique directe permit de recevoir 21 443

appels en 6 mois et de collecter 280 échantillons de patients suspects d'être atteints, en dehors des États initialement concernés.

- méningo-encéphalite à virus **West-Nile** à New York en 1999 touchant 59 sujets. En Europe, les dernières manifestations les plus graves de la virose West-Nile remontent à l'été 1996 en Roumanie : 393 cas confirmés à forme méningoencéphalitique dont 73 % à Bucarest, avec une létalité voisine de 10 %. En 1998, 5 cas avaient aussi été observés en République tchèque. En 1999, une épidémie importante s'est développée à Volgograd (Russie) avec 40 décès, et en 2000 en Israël avec plus de 400 cas et 35 décès. En France, plus de 70 cas chez des chevaux en Camargue ont été détectés en septembre – novembre 2000 ; aucun cas humain avec symptomatologie clinique n'a été observé. Ce virus y avait été isolé dès l'été 1962 et des anticorps détectés chez quelques patients ainsi qu'une séroconversion pour un virus de ce type chez un jeune enfant atteint de méningite.
- encéphalites à **virus Nipah** (paramyxovirus) en Malaisie en 1999, parmi le personnel d'élevage porcin (plus de 250 cas, 30 % de létalité). Le projet ProMED, mis en œuvre pour gérer les maladies infectieuses émergentes, a été une source d'information inestimable au cours de cette épidémie où les comptes rendus de la presse et les rapports du ministère de la Santé de Malaisie étaient embrouillés en postulant, notamment précocement et de manière dogmatique qu'il s'agissait d'encéphalite japonaise.

La nouvelle variante de la maladie à prion (**Creutzfeldt-Jakob**), décrite pour la première fois au Royaume-Uni en 1996, montre le potentiel de certains agents pathogènes à franchir la barrière d'espèce et fait l'objet d'une préoccupation accrue, très médiatisée.

La **grippe**, par l'ampleur de sa diffusion et sa contagiosité, suscite les craintes les plus vives à l'idée de mutations virales, rappelant les épidémies de type "grippe espagnole" de 1918. Le **virus influenza A (H5N1)** bien connu chez les oiseaux a été isolé pour la première fois chez l'homme en 1997 à Hong Kong. Ces cas humains ont fait redouter la survenue d'une nouvelle pandémie, mais le virus s'est finalement peu transmis et sa propagation paraît avoir été contenue. Ce virus est à nouveau détecté en mai 2001 chez des volailles vivantes sur des marchés de Hong Kong entraînant la fermeture des marchés et la destruction des animaux. Les souches isolées sont génétiquement différentes du virus H5N1 responsable de maladie humaine en 1997. Aucun cas humain n'a été dépisté.

Si toutes ces infections sont de nature à inquiéter l'opinion publique et à alerter les pouvoirs publics, la connaissance des agents pathogènes en cause et des modalités de leur transmission aboutissent, dans bien des cas, à améliorer leur diagnostic, leur traitement et leur prévention ; ainsi, sans revenir sur les infections déjà mentionnées, citons comme exemples :

- l'identification des **rotavirus**, en 1973, qui a permis la mise au point d'un vaccin efficace, mais mal toléré et non commercialisé, contre cette cause majeure de diarrhée infantile dans le monde.
- la découverte d'**Helicobacter pylori** en 1983, et sa reconnaissance, assez surprenante, comme agent de l'ulcère gastroduodénal, faisant envisager un traitement antibiotique éradicateur dans de nombreux cas.

En définitive, l'ensemble des **connaissances acquises**, fondamentales et cliniques, sur ces pathologies, parfois dans de courts délais, rend possible un discours et un **comportement rationnel** face à des peurs individuelles et collectives entretenues par les zones d'incertitude.

La détection d'agents nouveaux, parfois révélés sous forme d'épidémies brutales à mortalité élevée, au cours des vingt-cinq dernières années, a fait naître les concepts de **maladies infectieuses émergentes et réémergentes**, au début des années 90. Elles prennent de l'acuité dans le contexte de la mondialisation.

### *1.1.2. Le concept de maladies infectieuses émergentes*

Il n'existe pas de **définition** univoque des maladies infectieuses émergentes, ce terme étant en effet utilisé de manière très large pour qualifier une maladie "dont on parle" ou "dont on souhaiterait que l'on parle". Selon le dictionnaire Larousse "l'émergence" est l'état de ce qui émerge à savoir "dépasse le niveau moyen, retient l'attention ou sort du lot...". Cette définition appliquée aux maladies infectieuses permet de circonscrire le champ de discussion. Il peut en effet s'agir : 1) d'une maladie qui apparaît de novo (elle n'existait pas avant, tel que le sida) ; 2) qui existait sans pouvoir être diagnostiquée de manière précise ou être rattachée à un agent infectieux donné (l'hépatite C avant la découverte du VHC ; 3) d'une infection connue, mais qui sort plus ou moins rapidement des fluctuations moyennes habituelles (épidémie de salmonellose, épidémie de grippe, recrudescence des infections à gonocoques...) et 4) d'une maladie infectieuse soudainement perçue comme grave ou menaçante sans que son incidence ou sa gravité soit à la hausse (l'hépatite C en participe de même que les infections à méningocoque...).

Cependant, cette définition est insuffisante car elle ne prend pas en compte des **modifications** de forme ou qualitatives de **certaines infections**, en particulier l'émergence d'agents infectieux variants qui peuvent concerner la sensibilité aux agents anti-infectieux (résistance aux antibiotiques, résistance aux antiviraux du VIH, du VHB et aussi du VHC), des modifications antigéniques qui pourraient amener une résistance aux vaccins (tel que pour le virus grippal lors de l'apparition d'une nouvelle souche, phénomène potentiel aussi discuté pour le vaccin contre l'hépatite B, la coqueluche...) ou une moins bonne détectabilité par les tests de dépistages sérologiques (VIH, VHB...) et enfin des modifications de pathogénie du fait d'une modification antigénique, ou de l'acquisition de nouveaux mécanismes pathogéniques (production de toxine...). Ces variants, du fait de leur échappement aux moyens thérapeutiques, de dépistage ou de prévention pouvant prendre rapidement le dessus sur la forme habituelle de la maladie

(résistance aux antibiotiques...) et mettre en défaut les moyens thérapeutiques, de dépistage ou de prévention.

On perçoit donc que le domaine de l'émergence en pathologie infectieuse embrasse un **champ très large et très complexe, incluant la dimension sociologique** (perception du danger et extrême rapidité de la circulation de l'information). Si l'on utilise souvent par excès le terme " émergent " il faut d'emblée reconnaître que la dimension sociale et la communication seront essentielles à prendre en compte dans la gestion par les professionnels de santé, les services de santé publique et l'autorité sanitaire de tels phénomènes qu'ils soient réellement émergents (réellement nouveaux) ou, comme c'est le cas le plus fréquent, qu'il s'agisse de sujets dont on parle ou qui suscitent des craintes.

Pour comprendre la **dynamique des infections** et leur capacité à évoluer et "émerger" sous une forme nouvelle ou inhabituelle il convient de prendre en compte le problème dans sa dimension globale à savoir non seulement l'agent infectieux mais aussi l'environnement (social et politique inclus), l'hôte qu'il soit animal ou humain et surtout les **interactions** entre ces trois éléments fondamentaux :

- L'émergence ou la réémergence peut être le fait de **modifications de l'agent infectieux** survenant aléatoirement (mutation ou réassortiments de matériel génétique) tel que pour le virus grippal ou sous une pression de sélection tel que celle exercée par l'utilisation des anti-infectieux.
- Elle résulte aussi de **causes environnementales** qui par des modifications du milieu, de l'écologie, des technologies, des conduites humaines, de l'interaction avec le milieu animal ou végétal peuvent créer des conditions biologiques favorables à la transmission à l'homme d'un agent infectieux connu ou nouveau. De nombreux exemples correspondent à cette catégorie, dont le déplacement de sujets non immuns en zone d'endémie ou inversement l'introduction de sujets infectieux dans une population n'ayant jamais été en contact avec l'agent, les voyages internationaux, le commerce des denrées alimentaires et des animaux, les modifications des technologies de l'alimentation (farine de viandes et d'os pour l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine, antibiotiques chez l'animal et résistance chez l'homme...), les changements climatiques, la déforestation, la guerre et ses conséquences, les difficultés socio-économiques. Le système de santé entre dans cette catégorie. Par ses développements, il peut favoriser la transmission d'agents infectieux (infection à VIH ou VHC et transfusion, infections nosocomiales et iatrogènes) ; mais surtout l'effondrement d'un système de santé public structuré (services de vaccination en particulier) du fait de difficultés ou troubles sociaux est un grand pourvoyeur de réémergence ou d'émergence grave (diphtérie en Russie, réémergence de certaines infections tropicales en Afrique (trypanosomiase, Kala-Azar, fièvre jaune...).

- Les **modifications de l'hôte** sont tout aussi importantes, en particulier celles qui affectent sa susceptibilité aux infections soit du fait de l'âge, de maladies intercurrentes ou de traitements immunosuppresseurs..., soit aussi dans ses relations sociales et avec l'environnement. L'émergence d'un nouveau phénomène infectieux est très souvent le fait d'une conjonction de plusieurs facteurs. C'est ainsi que pour la résistance aux antibiotiques deux phénomènes sont nécessaires : l'émergence d'une souche avec un nouveau profil de résistance et ensuite la transmission de celle-ci entre les individus du fait du contact de personne à personne ou par l'intermédiaire de l'alimentation ou des soins (infections nosocomiales).

## 1.2 FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES ET PANDEMIE GRIPPALE

Les FHV et une pandémie grippale due à un virus mutant présentent globalement un certain nombre de points communs, au sein des maladies infectieuses émergentes et réémergentes : ce sont des **infections virales, aiguës**, dont l'**expression clinique initiale** peut présenter des similitudes ; elles peuvent être **hautement létales** ; **les moyens de prévention vaccinale sont très limités** (uniquement contre la fièvre jaune) jusqu'à la mise au point d'un nouveau vaccin grippal ; **les traitements curatifs sont quasi inexistants** pour les FHV et d'une efficacité non documentée, quant à la réduction de la gravité et à la diminution du risque de décès, pour les antiviraux de la grippe actuellement disponibles.

Les patients atteints de ces infections seraient initialement, pour la plupart, des **suspects** chez qui il conviendrait de mettre en œuvre les examens complémentaires adaptés en vue du diagnostic.

Ces infections sont considérées pour la plupart d'entre elles comme **hautement contagieuses**. Zoonoses, certaines sont susceptibles de **transmission interhumaine** et présentent un **risque nosocomial** pour les autres malades, mais surtout pour les **personnels de santé**.

Le diagnostic de certitude nécessitant un **délai de réponse**, des **mesures de sécurité** doivent être prises entre le moment de la suspicion clinique de l'infection, dont les critères sont à définir, et celui où le laboratoire confirme ou infirme le diagnostic.

Ces mesures de sécurité impliquent un **isolement technique et géographique**. Elles imposent que l'ensemble des **procédures de transport** et d'isolement du patient et des personnels soient **anticipées**, connues d'**équipes entraînées** amenées à les mettre en œuvre en **situation d'exception**, et que ces lieux d'isolement soient répertoriés et équipés.

Les examens biologiques pouvant apporter la preuve de l'origine de l'infection sont des examens spécialisés, non réalisables dans tous les laboratoires. Pour certains (FHV), il s'agit d'examens faisant appel à des techniques très spécialisées.

Les **conditions de transport et de traitement des prélèvements** posent des problèmes de sécurité pour les **personnels des laboratoires**.

Ces infections sont des **maladies initialement importées** : à ce titre, les cas suspects en provenance des zones où sévissent des cas authentifiés, doivent pouvoir être identifiés, et leur prise en charge bénéficier d'un système d'alerte épidémiologique efficace.

Ces infections virales, très **médiatisées**, sont à même de réveiller les **peurs ancestrales des grands fléaux sociaux**. Elles peuvent engendrer des **situations d'alerte ou de crise** que les **pouvoirs publics** auront à gérer. L'information et la communication vers les professionnels de santé et les journalistes sont essentiels à prendre en compte.

Un point majeur qui distingue les FHV d'une grippe à virus mutant est le **nombre de personnes susceptibles d'être atteintes**. Autant le risque d'épidémie de FHV est quasi-nul en France métropolitaine, à partir d'un cas importé, autant le risque de diffusion de la grippe dans la collectivité est majeur, en l'absence de moyens de prévention adaptés.

La prise en charge de patients atteints de FHV (cas isolé ou nombre limité, en principe) ou bien de patients atteints de grippe à virus mutant (nombre important) peut nécessiter des choix dans les moyens diagnostiques ou thérapeutiques, dans les décisions d'hospitalisation ou non (grippe) qui ne relèvent pas uniquement de **critères** médicaux, mais **éthiques**.

Les mesures de prise en charge concernent non seulement **les malades**, mais également **les personnels des laboratoires** (structures spécialisées ou d'établissements de soins) travaillant sur ces virus hautement contagieux et qui seraient soumis accidentellement à une contamination d'agents pathogènes, pouvant être massive.

Elles intéressent encore les personnes au contact d'**animaux de compagnie (importés légalement ou clandestinement) ou d'expérimentation**.

Elles seraient applicables devant tout phénomène épidémique d'allure infectieuse dont la cause ne serait pas connue dans des délais normaux. La question de l'origine, naturelle ou provoquée (**bioterrorisme**), serait alors posée. De nombreuses bactéries, virus et toxines, ont été mentionnés dans la littérature comme pouvant être utilisés en tant qu'armes biologiques ; les principaux sont *Bacillus anthracis* (charbon), *Yersinia pestis* (peste), les pox virus (dont la variole), *Francisella tularensis* (tularémie), certains virus des fièvres hémorragiques, dont Ebola, et la toxine botulinique. Ils ont pour caractère commun de pouvoir être dispersés facilement par aérosols de particules et d'être inhalés. La voie respiratoire est le mode privilégié d'utilisation de ces agents, même si d'autres voies sont possibles : contamination orale par pollution intentionnelle d'eau et d'aliments, voie percutanée. Certains agents ont un fort potentiel de transmission inter humaine (peste pulmonaire, variole, certaines fièvres hémorragiques

virales). Leur mortalité peut être élevée, et ils ont pour effet de susciter la panique et des perturbations sociales au sein des populations atteintes.

### 1.3. MALADIES TRANSMISSIBLES ET CONTAGIOSITE

“Contagieux : se dit d’une maladie qui se communique, se transmet par contagion.

Contagion : transmission d’une maladie d’un sujet malade à un sujet sain (synonymes : contagé, contamination). La contagion est *directe* quand elle se fait, sans intermédiaire, de la personne malade à la personne saine : par exemple, dans la syphilis, où le tréponème passe directement du syphilitique à la muqueuse ou à la peau saine d’un sujet sain. Elle est *indirecte* quand un intermédiaire est nécessaire : par exemple, dans le paludisme, où le moustique transmet à une personne saine, en la piquant, l’hématozoaire provenant du sang d’un paludéen. Le cas le plus fréquent est celui des contagions *mixtes* : la fièvre typhoïde peut être transmise par l’eau de boisson ou par des aliments contaminés.”

Ces définitions et les exemples qui les accompagnent sont extraits du Grand dictionnaire encyclopédique Larousse (édition complète 1985). Outre qu’elles font référence aux notions les plus classiques en épidémiologie, elles renvoient à celles **de maladies légalement réputées contagieuses** (MLRC) citées dans le Code rural et dans certains décrets pour l’art vétérinaire, à celles de maladies à déclaration obligatoire et à déclaration facultative en médecine humaine ; les maladies contagieuses y figurent dès 1902 ; une liste en fut fixée par décrets entre 1960 et 1973 ; ces maladies entraînent une éviction des écoles et, parfois, des frères et sœurs, pour une durée obligatoire fixée dans certains cas.

Depuis les années 1980, le mot “transmissible” a tendance à se substituer au mot “contagieux”, sous l’influence de l’expression anglaise dans “maladies sexuellement transmissibles” par exemple et plus particulièrement à propos de l’infection à VIH et du sida. Il a pris place dans le langage administratif officiel : circulaire relative à la déclaration obligatoire des maladies transmissibles (1986 et 1988) ; centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles (1996 et 1999) ; en même temps que le sens du mot évoluait, la liste des maladies faisant l’objet d’une transmission obligatoire de données individuelles à l’autorité sanitaire a été élargie dans le nouvel article L 3113-1 du Nouveau Code de la santé publique (ancien L 1.1. du Code de la santé publique) suite à la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 concernant le renforcement de la veille sanitaire.

L’usage du mot “transmissible” est devenu courant dans les publications et communications médicales ; le Dictionnaire médical (Masson, 7<sup>e</sup> édition, 1996) le reconnaît, le Dictionnaire des termes de médecine (Maloine, 25<sup>e</sup> édition, 1999) l’ignore encore.

Si certains ont voulu opposer ces deux adjectifs, contagieux et transmissible ont le même sens, mais aujourd'hui, contagieux a un usage plus restrictif. Il renvoie plutôt à la transmission par contact direct ou rapprochée, par l'air. Ainsi par exemple, la grippe, la rougeole ou la varicelle restent considérées comme des maladies contagieuses.

Il existe des degrés dans la contagiosité qui tiennent à de nombreux facteurs (virulence, inoculum, vecteur, terrain, etc.). Ainsi les infections à VIH, à VHB et à VHC ont les mêmes modes de transmission : sanguin, sexuel et materno-fœtal, mais chacun de ces virus n'a pas la même contagiosité pour un mode de transmission identique ; la transmission sexuelle sera plus élevée pour le VHB que pour le VIH et seulement possible pour le VHC.

Certaines infections virales se situent parmi les infections hautement contagieuses ; c'est le cas de certaines fièvres hémorragiques virales (Lassa, Ebola, Marburg) et de la grippe.

L'évolution du sens de ces mots et leur usage actuel doivent être précisés car ils peuvent être source de confusions et de malentendus entre les personnels sanitaires d'une part, dans les médias d'autre part.

Enfin une approche strictement réglementaire des questions de contagion (éviction, exemption) certes indispensable, pourrait biaiser la compréhension rationnelle de phénomènes complexes.

#### **1.4. MALADIES IMPORTEES**

Il s'agit d'une terminologie technique classique en épidémiologie pour désigner une maladie contagieuse ou transmissible introduite dans un pays ou une région différente de celui ou celle où elle a été contractée. C'est le cas, par exemple, du paludisme, habituellement contracté hors de France métropolitaine. Le cas importé est opposé au cas autochtone qui correspond par exemple au paludisme contracté exceptionnellement au voisinage d'un aéroport international sur le territoire hexagonal. L'expression ne préjuge pas de la propagation ou non de cas secondaire dans le pays ou la zone où le cas a été importé.

Il existe en France un Centre national de référence (CNR) des maladies d'importation. La majorité des FHV et une pandémie de grippe seraient en France des maladies importées ; seul un hantavirus responsable de fièvre hémorragique virale avec syndrome rénal sévit dans le Nord-Est de la France.

### **1.5. RISQUES D'EMERGENCE OU DE REEMERGENCES DE MALADIES CONTAGIEUSES EN FRANCE**

Pour le virus Ebola, bien que l'ensemble des connaissances sur les réservoirs de virus et son écologie ne soient pas encore élucidés, une conjonction de facteurs, principalement de nature environnementale est nécessaire à l'éclosion d'une épidémie et à son éventuelle introduction en Europe : contact avec le réservoir de virus, transmission au sein de la communauté par contact étroit, en particulier lors des rites funéraires, amplification lors des soins à l'hôpital sans respect des règles d'asepsie, transports internationaux qui peuvent permettre à des personnes contaminées de déclarer la maladie au retour...

Le risque de grippe pandémique résulte de l'interaction de facteurs impliquant l'agent, l'environnement et l'hôte : le risque d'apparition d'un variant est lié à la biologie du virus mais aussi à la probabilité de réassortiment de virus issus de plusieurs réservoirs (homme, volailles, porc...), donc aux contacts étroits entre l'homme et ces animaux, au voyages internationaux, et à l'absence d'immunité acquise naturellement ou par la vaccination...

## 2. FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES

### 2.1. LES PRINCIPALES INFECTIONS

Sous le terme fièvres hémorragiques virales (FHV) sont regroupées diverses infections potentiellement graves au cours desquelles un syndrome hémorragique a pu être observé selon une fréquence variable (5 à 70 % des patients), dont les agents étiologiques viraux sont très variés ; ce sont tous des virus à ARN. Certains ont un réservoir animal connu (rongeurs) ; ce sont les fièvres à arenavirus de l'ancien et du nouveau monde et les hantaviroses.

Les fièvres hémorragiques virales tirent leur dénomination des lieux où elles ont été initialement observées ; ainsi, Ebola est le nom d'une rivière d'Afrique centrale. Des classifications peuvent être établies selon :

- les familles des virus (Bunyaviridae, Arenaviridae, Filoviridae...) et leur genre ;
- les aires de distribution géographique (Ebola – Zaïre, Ebola – Soudan, etc.) ;
- les modes de transmission, indirecte par vecteur (arthropodes) ou directe par exposition aux produits biologiques provenant de l'animal réservoir de virus (rongeurs, singes) ou de l'homme malade (transmission interhumaine).

La diversité des appellations, des réservoirs et des modes de transmission ainsi que des manifestations cliniques, contribue à donner des fièvres hémorragiques virales une physionomie complexe et hétérogène qui n'améliore pas leur perception globale de maladies redoutables, ni leur compréhension.

Les tableaux I et II schématisent les principales caractéristiques des fièvres hémorragiques virales.

Les FHV ont un tableau clinique commun entre les arboviroses transmises par les arthropodes (moustiques ou tiques) et les infections non arbovirales. Les classifications entre ces deux groupes sont résumées dans les tableaux III et IV.

Maladies	Virus	Géographie	Réservoir/vecteur	Contagiosité interhumaine	Confinement
FIÈVRE DE LASSA	Arenavirus Lassa (LAS)	Afrique centrale et occidentale	Rongeurs : Mastomys sp.	+++ Sang et sécrétions	Labo P4
FH SUD-AMÉRICAINES  • FH ARGENTINE  • FH BOLIVIE  • FH VENEZUELA  • FH BRÉSIL	Arenavirus  Junin  Machupo  Guaranito  Sabia	Amérique du Sud	rongeurs :  <i>Calomys sp.</i> Calomys sp. Zygodotomys sp.	rare    Signalée pour Machupo	Labo P4
FH à FILOVIRUS  • FH de Marburg  • FH Ebola	Filovirus	Afrique centrale et australe	Inconnu	+++ Sang et sécrétions	Labo P4
FH CRIMÉE/CONGO (CCHF)	Nairovirus CCHF	Afrique, Sud Europe centrale, Russie Proche et Moyen Orient Chine	Tiques genre Ixodidae	Possible sang et sécrétions	Labo P4

FH à HANTAVIRUS <ul style="list-style-type: none"> <li>• HFRS</li> <li>• NE</li> <li>• HPS</li> </ul>	Bunyavirus Hantaan (HTN) Dobrava (DOB) Séoul Puumala(PUU)  Sin Nombre  Andes	Asie Balkans Asie Europe  Amérique du Nord  Amérique du Sud	rongeurs :  Muridae et Arvicolinae Apodemus, Rattus, Clethrionomys  Sigmodontinae Peromyscus, microtus Calomys, Oligoryzomys	Exceptionnel	Labo P3
---	--	--	---	--------------	---------

Maladies	Virus	Géographie	Réservoir/vecteur	Contagiosité interhumaine	Confinement
FIÈVRE JAUNE	Flavivirus : Amaril	Afrique sub-saharienne Amérique du Sud	Zoonose : singe Moustiques genre <i>Aedes, Haemagogus</i>	Non sauf labo : sang, aérosols	Labo P3
FIÈVRE d'OMSK	Flavivirus : OMSK	Sibérie Occidentale	Hommes Rongeurs ( <i>Ondatra</i> ) Tiques genre <i>Ixodidae</i> , <i>Dermacentor</i>	Non sauf labo : sang, aérosols	Labo P4
FIÈVRE de la forêt de KYASANUR	Flavivirus	Inde : Karnataka Mysore	Singes, musaraignes Écureuils, hommes Tiques genre <i>Haemaphysalis</i>	Non sauf labo : sang, aérosols	Labo P3
FIÈVRE de la VALLÉE du RIFT (RVF)	Bunyavirus genre Phlébovirus	Afrique	Moustiques genre  Aedes, Culex	Non sauf labo : sang, aérosols (++)	Labo P3

HFRS : Fièvre hémorragique avec syndrome rénal ; NE : néphropathie épidémique ; HPS : syndrome pulmonaire à hantavirus.

**Tableau I : Fièvres hémorragiques virales comportant un risque de transmission interhumaine, en particulier pour le personnel soignant : Épidémiologie**

Maladies	Incubation	Clinique Létalité	Diagnostic	Traitement	Prévention
FIÈVRE DE LASSA	10 j (3 – 21 j)	Fièvre, douleurs pharyngées, rétrosternales, abdominales, œdème cervico-facial, hémorragies cutanées et muqueuses, coma, convulsions, choc hémorragique. <b>†:15 – 20 %</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA Western-blot	Ribavirine 16 mg/kg/j x10 j	Ribavirine 2 g/j p.o. x 10 j pas de vaccin
FH SUD-AMÉRICAINES	7 à 16 j	Fièvres, maux de gorge, myalgies, diarrhées, convulsions, hémorragies <b>†:15 – 30 % sans traitement, 1 % avec Guaranita : 15 %</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA Western-blot	Ribavirine 16 mg/kg/j x 10 j	Ribavirine 2 g/j p.o. x 10 j pas de vaccin
FH MARBURG FH EBOLA	5 à 7 j (2 à 21 j)	Fièvre, myalgies, vomissements, diarrhées, érythème, hépatite, néphrite, hémorragies profuses, choc <b>†: Marburg : 30 %, Ebola : 50 % (40-80%)</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA	Symptomatique	Pas de vaccin

Maladies	Incubation	Clinique Létalité	Diagnostic	Traitement	Prévention
FH de CRIMEE- CONGO	2 à 9 j	Fièvre, congestion du visage et du cou, douleurs diffuses, rash pétéchial, conjonctivites, hépatomégalie, encéphalopathie, hémorragies profuses, hépatonéphrite, <b>† : 5 – 30 %</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA	Symptomatique	Pas de vaccin
FH à HANTAVIRUS	1 à 3 semaines jusqu'à 2 mois	HPRS et NE : fièvre, atteinte rénale et hémorragies <b>† : &lt; 1% en Europe, 5 % en Asie.</b> <b>HPS : SDRA. †: 50%</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA	Ribavirine 16 mg/kg/j x 10 j pour HFRS	Pas de vaccin
FIÈVRE JAUNE	3 à 6 j	Fièvre, algies, prostration, ictère, vomissements, hémorragies <b>† : 5 à 50 %</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA Neutralisation	Symptomatique	Vaccin vivant
FIÈVRE d'OMSK	2 à 7 j	Syndrome grippal, algies, congestion faciale, hémorragies, pneumopathie <b>† : 0,5 – 3%</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA	Symptomatique	Pas de vaccin
FIÈVRE de la forêt de KYASANUR	3 à 8 j	Synd. Grippal, algies intenses, diarrhées, bronchiolite, coma, hémorragies <b>† : 0,5 – 3 %</b>	RT – PCR Culture Elisa, ISA Neutralisation	Symptomatique	Vaccin sur cultures de tissu formolé

<b>Maladies</b>	<b>Incubation</b>	<b>Clinique Létalité</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Traitement</b>	<b>Prévention</b>
FIÈVRE de la VALLÉE du RIFT	2 à 3 j	Fièvre, hépatite, encéphalite, rétinite, cécité, hémorragies † : 5 – 10 %	RT – PCR Culture Elisa, ISA	Symptomatique	Vaccin non disponible

**Tableau II : Fièvres hémorragiques virales comportant un risque de transmission interhumaine, en particulier pour le personnel soignant : Clinique, létalité, diagnostic, traitement et prévention.**

**Tableau III : Arboviroses majeures**

Genre	Transmission	Maladie	FHV
Flavivirus	Moustiques	Fièvre jaune = virus amaril	Oui
		Dengue 1, 2, 3, 4	Oui
		Encéphalite japonaise	Non
		West-Nile	Non
		Murray Valley	Non
		Encéphalite de Saint-Louis	Non
	Tiques	Encéphalite à tiques	Non
		Maladie de la forêt de Kyasanur (Inde)	Oui
		Fièvre hémorragique d'Omsk (Russie)	Oui
Alphavirus	Moustiques	Chikungunya , O'Nyong Nyong , Mayaro Ross River	Non Non
Phlebovirus	Moustiques	Fièvre de la vallée du Rift	Oui
Nairovirus	Tiques	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Oui
Bunyavirus	Moustiques	Oropouche, Ilesha, Bunyamwera, La Crosse...	Non

**Tableau IV : Fièvres hémorragiques non arbovirales**

Genre	Transmission	Maladie	FHV
Arenavirus	Rongeurs	FH d'Argentine (virus Junin)	Oui
		FH de Bolivie (virus Machupo)	Oui
		Fièvre de Lassa	Oui
Filovirus		Ebola	Oui
		Marburg	Oui
Hantavirus	Rongeurs	Fièvre hémorragique à syndrome rénal (HRFS)	Oui
		Syndrome pulmonaire (HPS)	Oui

### 2.1.1. Caractères généraux

Quelques traits généraux caractérisent les fièvres hémorragiques virales.

Si certaines d'entre elles sont cosmopolites, y compris européennes, les plus répandues et les plus graves hormis la dengue, se trouvent sur le continent africain où elles sévissent surtout sous forme d'épidémies, parfois importantes, sur fond d'endémie comme la fièvre de Lassa.

Les aires de répartitions géographiques des FHV sont actuellement mieux connues mais leurs limites, notamment pour la fièvre hémorragique Ebola ont évolué au cours des dix dernières années (Congo, Gabon, Côte d'Ivoire, Ouganda). La fièvre de Lassa est cantonnée à l'Afrique de l'Ouest.

Les connaissances sur les zones de répartition des maladies et de circulation des virus sont susceptibles d'évoluer.

Au plan clinique, la durée moyenne d'incubation des FHV est d'une semaine, avec des écarts allant de 3 jours à 3 semaines. Les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques sont très fréquentes. Les signes cliniques du début de l'infection sont assez univoques (syndrome infectieux aigu, pseudo-grippal). Après quelques jours, d'autres signes peuvent s'exprimer et être des éléments d'orientation étiologique. Les manifestations hémorragiques ne sont pas constantes et sont souvent tardives dans l'évolution. Les données de la littérature sur les signes cliniques sont parfois recueillies rétrospectivement et dans des conditions de collecte liées aux circonstances. L'une des observations cliniques les plus précises est celle d'une éthologue suisse ayant contracté une fièvre d'Ebola en Côte d'Ivoire (1<sup>er</sup> cas) ; elle a été intégralement publiée et est résumée en annexe.

Le portage du virus peut se faire chez le convalescent pendant plusieurs semaines après la guérison, notamment dans les sécrétions génitales (1 cas de contamination rapporté avec le virus Marburg).

La létalité chiffrée sur des données hospitalières va jusqu'à 80 % dans certaines épidémies de fièvre à virus Ebola ; elle est moins élevée dans la fièvre de Lassa (20 %).

Les traitements antiviraux efficaces sont limités à la ribavirine, dans la fièvre de Lassa et les FHV sud-américaines, et celles à hantavirus avec syndrome rénal sous réserve d'une administration précoce à dose efficace dans les six premiers jours de l'infection.

Quant au diagnostic virologique, devant la multiplicité des étiologies des FHV, la rareté des demandes et l'absence dans la grande majorité des cas de réactifs standardisés avec des contrôles de qualité, les techniques mises en œuvre sont réalisées au coup par coup dans les laboratoires très spécialisés. Il n'existe pas de technique fiable, simple, de diagnostic précoce et rapide, applicable sur le terrain.

Habituellement, la détection d'IgM spécifiques est réalisée en première intention, mais leur apparition 5 à 6 jours après le début des signes cliniques est une limitation majeure. En phase de virémie, la détection directe du virus peut être réalisée par amplification génique et/ou culture.

### ***2.1.2. Les risques de transmission humaine***

#### **Exemples**

En août-septembre 1967, à Marburg (Allemagne) et Belgrade (ex-Yougoslavie), des travailleurs de laboratoire furent atteints d'une maladie aiguë fébrile, compliquée de manifestations hémorragiques graves ; il y eut 25 cas au total dont 5 décès. L'enquête montra que 20 de ces malades avaient été en contact avec les organes de singes ; 5 autres n'avaient été en contact qu'avec des cultures de cellules rénales de ces singes.

La contagiosité interhumaine de cette nouvelle infection se caractérisa par la survenue de 6 cas secondaires. L'infection avait été introduite chez les singes par deux ou trois singes récemment venus d'Afrique. Lors de l'épidémie à virus Marburg, de Durba (République démocratique du Congo – 1998-2000), 5 cas d'infection nosocomiale dont 4 décès, ont été répertoriés malgré les enseignements prodigués et les mesures d'hygiène prises.

A Lassa (Nigeria) en 1969, une volontaire américaine du PeaceCorps tomba malade, infectée par le virus de Lassa et mourut, après avoir infecté deux infirmières, dont l'une mourut également. Deux enquêtes épidémiologiques montrèrent ultérieurement que, dans cet hôpital, 17 des 25 personnes séropositives pour Lassa, donc infectées, avaient partagé la chambre de la volontaire du PeaceCorps décédée.

Lors des épidémies de FHV à virus Ebola :

- en République démocratique du Congo(ex Zaïre), en 1976, la transmission nosocomiale a pu être retenue pour 85 des 318 cas de Yambuku.
- à Kikwit (République démocratique du Congo), plus de 70 % des premiers patients étaient des personnels soignants. La transmission nosocomiale a joué un rôle d'amplificateur et les décès de personnel soignant (trois religieuses italiennes) ont alerté la communauté internationale.
- au Gabon, en 1995 et 1996, dans le nord-est du pays, le rôle de la transmission nosocomiale est parfaitement démontré, lors d'actes médicaux ou de l'intervention de sorciers.
- en Ouganda, les trois facteurs principaux qui ont déclenché la propagation de l'épidémie étaient la présence aux obsèques de personnes chez lesquelles la fièvre hémorragique Ebola était présumée et où les contacts rituels avec le défunt étaient la norme, la multiplicité des aides au sein de la famille et la transmission nosocomiale à partir de patients ou de membres du personnel hospitalier.

### **Modalités de la transmission**

Les virus des fièvres hémorragiques arbovirales sont par définition transmis par des arthropodes vecteurs (moustiques et tiques) ; pour la plupart, ils sont également transmissibles par aérosols, mais uniquement lors d'expériences ou d'accidents de laboratoire, ou encore par contact avec des animaux ou des tissus infectés (Omsk, Crimée-Congo). Des cas de contagiosité interhumaine directe ont été signalés (Crimée-Congo).

Pour les non-arbovirus, la transmission se fait soit à partir du réservoir s'il est connu (rongeurs), soit par contamination interhumaine, plus rare ou exceptionnelle.

Dans la fièvre de Lassa, la contamination humaine peut être primaire par contact avec les rongeurs (chasse, dépeçage), par voie respiratoire (aérosol infectieux à partir de l'urine des rongeurs ou de poussières souillées par leurs déjections), par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. La transmission peut également être secondaire interhumaine familiale lors de contacts étroits, et nosocomiale par le sang, les sécrétions et les excréta. Il n'y a pas de transmission secondaire lors de contacts occasionnels.

La contamination humaine par les hantavirus se fait par voie respiratoire lors d'expositions à des aérosols de poussières contaminés par les excréments de rongeurs infectés ; le virus est également présent dans les poumons de ces derniers. Une seule observation de transmission interhumaine a été signalée en Argentine avec le virus Andes.

La contamination primaire par les virus Ebola et Marburg fait souvent intervenir un contact avec les produits biologiques animaux. Dans le cas d'Ebola le cas initial ne pouvant être retrouvé, il est impossible d'effectuer des investigations poussées sur le réservoir éventuel du virus. La contamination secondaire interhumaine se fait par contact direct avec les liquides biologiques infectés (sang, salive, vomissements, selles) et également avec la peau et les muqueuses ; la transmission peut aussi être indirecte par les instruments de soins et les matériels contaminés.

Les **facteurs de risque connus** associés à la transmission interhumaine des virus des FH de Lassa, Marburg, Ebola et Crimée-Congo sont :

- ◆ la réutilisation d'aiguilles ou de seringues non stériles, en Afrique, ou la piqûre accidentelle à partir d'un sujet contaminé,
- ◆ l'absence, lors des soins, de mesures de protection contre l'exposition à du sang et d'autres liquides organiques contaminés,
- ◆ la toilette funéraire.

La méconnaissance du diagnostic de FHV ne fait qu'amplifier les risques. Il est à noter toutefois qu'à Gulu (Ouganda) lors de la dernière épidémie, 14 agents de santé sur 22 ont été infectés après la mise en place des unités d'isolement dans l'hôpital. Deux médecins sont décédés au cours d'épidémie de FHV :

- le docteur Bonzali, médecin de l'hôpital général de Watsa, au cours de l'épidémie de Durba à virus Marburg ; tombé malade le 10 avril, cinq mois après avoir suspecté les premiers cas et observé 74 dont 70 % de décès ; il décéda le 23 avril.
- le docteur Matthew Lukwiya, mort le 5 décembre 2000 d'une FHV à Ebola, trois mois après le début de l'épidémie en Ouganda. Connu dans son pays et à l'étranger, notamment pour sa lutte contre le sida ; originaire de Gulu, il œuvrait à l'hôpital Sainte-Marie à Lacor. Il avait été contaminé en soignant un membre du personnel hospitalier, lui-même atteint du virus.

On sait également qu'aucun cas de contamination n'a été observé au cours de la phase d'incubation et que **le risque augmente avec les stades ultimes de la maladie**. Le risque de **transmission aérienne** est ainsi formulé par un texte CDC-OMS (1995). « 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) ».

« En revanche, l'étude de cas de FHV survenus chez des primates (singes) laisse supposer une transmission possible par voie aérienne au sein de ces espèces. Il n'est pas certain que les observations sur la transmission chez les primates puissent être extrapolées à l'homme ; il faut néanmoins tenir compte des observations chez les primates pour déterminer les précautions à prendre, dans la mesure où les données disponibles sur l'exposition et la transmission chez l'homme sont limitées. »

La souche Ebola concernée dans l'épizootie était la souche Reston identifiée chez des macaques provenant des Philippines ; des animaux sont décédés ; quatre cas de séroconversion ont été observés chez l'homme mais sans signes cliniques.

La **transmission humaine à partir de cas importés d'un pays à l'autre**, reste exceptionnelle, mais l'hypothèse doit être envisagée :

- ◆ En 1994, l'évacuation sanitaire, depuis Abidjan, d'une zoologiste suisse vers son pays d'origine se fit pour suspicion de fièvre de Lassa, alors que l'on a diagnostiqué ultérieurement une fièvre d'Ebola, jusque là inconnue en Afrique de l'Ouest. Cette évacuation sanitaire se fit dans les conditions d'hygiène recommandées pour ce type de situation. Sur 55 personnes qui l'ont approchée, aucune n'a été infectée.
- ◆ En octobre 1996, un médecin gabonais pratiqua une endoscopie dans une clinique de Libreville sur un patient venant de la région de Boouée, où sévissait l'épidémie à virus Ebola ; il n'évoqua pas le diagnostic. Le 27 octobre 1996, il se rendit à Johannesburg pour y être traité, sans prendre en compte le diagnostic de FHV à virus Ebola. Une infirmière sud-africaine qui le soignait tomba malade le 2 novembre et mourut le 24 novembre de l'infection à Ebola.
- ◆ Depuis le début de l'année 2000, quatre cas de FHV ont été rapatriés sanitaires en Europe, où le diagnostic de fièvre de Lassa a été posé. Les quatre sont décédés alors qu'il existe un traitement actif, la ribavirine, à condition de l'administrer dans les six premiers jours de l'infection. Le dernier cas est celui d'un chirurgien néerlandais travaillant en Sierra Leone où sévit la fièvre de Lassa. Le 11 juillet, il présenta un syndrome fébrile ; à Freetown, on posa le diagnostic de paludisme. Le 15, il fut hospitalisé aux Pays-Bas ; le 20 juillet, le diagnostic virologique fut posé et un traitement par ribavirine instauré ; il décéda le 25 juillet. Aucun cas secondaire ne s'est déclaré en raison des précautions prises.
- ◆ Au cours de l'intervention militaire des Nations Unies en Sierra Leone, fin 2000, 6 militaires indiens ont été atteints de fièvre de Lassa ; un officier britannique a d'abord été traité pour un paludisme documenté ; plusieurs jours plus tard il a présenté des symptômes évocateurs de la fièvre de Lassa ; il fut mis aussitôt sous traitement par ribavirine et évacué sanitaire en Grande-Bretagne dans une unité mobile d'isolement en dépression, aérotransportée ; il a guéri. La PCR sur le sang fut positive et les sérologies négatives.

## 2.2. LA PRISE EN CHARGE DE CAS IMPORTES

### 2.2.1. Scénarios

Les **personnes susceptibles** d'être atteintes d'une FHV importée sont celles qui séjournent en zone d'endémie ou d'épidémie de l'infection concernée. Sans envisager tous les cas de figure, mais en tenant compte des descriptions des épidémies et des circonstances connues de contamination, il est possible d'affirmer que les voyageurs, en touristes ou pour affaires, se rendant dans les grandes agglomérations ou sur des sites de vacances, notamment en Afrique, ne courent pratiquement pas de risque de contracter une FHV.

D'autres, séjournant en zones rurales troublées par des conflits, sont plus exposés. Il s'agit d'abord de tous les personnels de santé, au contact direct des malades, médecins et infirmières, en mission dans des conditions de vie locales souvent précaires. On peut encore citer, sans être exhaustif, mais pour tenter de situer le profil du sujet potentiellement exposé : scientifique sur le terrain, journalistes, reporters, militaires en mission, aventuriers, migrants de retour de congés dans leurs pays d'origine avec séjour au village. L'hypothèse la plus probable, bien que très exceptionnelle reste celle de cas suspects de FHV, isolés ou sporadiques.

L'**alerte épidémiologique** tient d'abord à la connaissance de la situation dans le pays d'émergence. L'épidémie de FHV est identifiée ou pas. L'OMS tend désormais, grâce aux moyens techniques de communication moderne, à améliorer le dispositif d'alerte internationale, en particulier par le recueil et la vérification rapide des rumeurs dans les pays où des épidémies sont signalées. Elle en avise les États membres qui, eux-mêmes, diffusent l'information.

La réalité est aléatoire, dans la mesure où le délai entre l'apparition des premiers cas et le moment où ils sont reconnus comme suspects par les autorités sanitaires, peut atteindre plusieurs semaines ou mois. Les exemples d'épidémie de FHV à Filoviridae le montrent. Pour l'épidémie à virus Ebola, à Kikwit (plus de 200.000 habitants), en République Démocratique du Congo (1995) plus de quatre mois se sont écoulés entre le premier décès vraisemblablement par FHV et celui du début de l'enquête épidémiologique, après de nombreux décès. Dans le même pays, c'est une épidémie de FHV à virus Marburg qui a sévi à Durba ; le médecin de l'hôpital général de Watsa observa deux cas mortels de "diarrhée rouge" chez des mineurs, en novembre 1998. En janvier 1999, il avertit les autorités de tutelle de l'urgence d'une enquête épidémiologique approfondie, devant le nombre croissant de cas. Il envoya un nouveau message pressant le 12 mars 1999, quand plusieurs cas secondaires furent observés ; son décès le 23 avril, alerta la communauté internationale et finit par déclencher les mesures de santé publique.

Les premiers cas de la flambée de FHV à virus Ebola en Ouganda a débuté fin août 2000 par une maladie fébrile inhabituelle à l'évolution mortelle. Elle est signalée au ministère de la Santé, à Kampala, le 8 octobre 2000 à la fois par la responsable médicale de l'hôpital Sainte Marie à Lacor et par le directeur par intérim des services de santé du district de Gulu, après qu'une grappe de cas soit apparue notamment chez des élèves infirmiers. Présumée sur des arguments cliniques, la FHV a été confirmée le 15 octobre par le National Institute of Virology de

Johannesbourg (Afrique du Sud) : présence d'antigène viral et d'anticorps détectés par Elisa ainsi que par RT-PCR. L'OMS a alors coordonné l'intervention internationale.

Au Gabon, lors de la première épidémie de FHV à virus Ebola, l'hypothèse d'une intoxication mercurielle fut émise devant les facteurs de risque environnementaux et les symptômes présentés par les malades.

En Côte d'Ivoire, en 1994, le premier cas de FHV à virus Ebola est survenu chez une éthologue tombée malade dans ce pays puis rapatriée en Suisse (cf. annexe 1).

Ces exemples montrent que l'observation de cas importés en provenance de zones non identifiées comme infectées, en **phase de silence épidémiologique** de plusieurs semaines ou mois, reste une éventualité même si la probabilité est extrêmement faible.

Lorsque l'OMS ou les autorités sanitaires d'un autre pays informent la France d'une épidémie de FHV, cette information est aussitôt répercutée par la direction générale de la Santé (DGS) vers les préfets (Ddass) et vers les directeurs et directrices des hôpitaux, à l'attention des médecins chefs de service. Un communiqué de presse, une information ciblée vers les voyageurs concernés et des indications élémentaires sur la conduite à tenir devant un cas suspect sont également diffusés. La confirmation par l'OMS que l'épidémie de FHV déclarée en septembre 2000 dans le Nord de l'Ouganda était bien due au virus Ebola a fait diffuser cette information à l'attention des médecins chefs de service des urgences, des maladies infectieuses et des Comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), par la direction générale de la Santé.

La **gestion de cas importés en France** fait envisager schématiquement deux scénarios :

- ◆ le plus simple est celui où le diagnostic de suspicion de FHV est porté dans le pays d'émergence ; la prise en charge peut se dérouler, conformément aux recommandations, avec le maximum de sécurité. Les exemples en sont celui de l'éthologue suisse et de l'officier britannique.
- ◆ le plus complexe est celui où les symptômes apparaissent après le retour d'un pays où une épidémie de FHV est connue ou non. Le risque nosocomial est ici le plus élevé.

La prise en charge du patient (cas suspect, puis confirmé ou non) et des sujets contacts nécessite une **anticipation des risques** aux différents maillons de la chaîne sanitaire et aux diverses étapes du parcours du patient.

L'**alerte rapide et précoce** reste un élément fondamental du dispositif d'aide à la décision en santé publique. Les FHV africaines figurent dans la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire, ainsi que dans celle justifiant une intervention urgente locale, nationale ou internationale devant être signalée sans délai à l'autorité sanitaire (décret n° 99-363 du 6 mai 1999). Elles font partie des maladies graves présentant un risque pour autrui et il existe des mesures de maîtrise ou de prévention efficaces ; elles répondent aux critères proposés par le groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France – section prophylaxie des maladies transmissibles, sur la « Surveillance d'une maladie infectieuse par la déclaration obligatoire » (16 avril 1999).

Le cas de figure d'une **contamination accidentelle** dans un **laboratoire de recherche** est un autre scénario où le virus est connu, sa charge contaminante potentiellement élevée, et où la prise en charge porte sur la phase d'incubation de l'infection.

## 2.2.2. Mesures et moyens mis en œuvre

### 2.2.2.1. Prise en charge clinique

Le premier maillon de la chaîne est le clinicien.

L'objectif est d'assurer une prise en charge clinique précoce et efficace d'un **patient suspect**, dans un but diagnostique, thérapeutique et préventif.

Le diagnostic initial est celui d'une présomption basée sur des critères classiques en infectiologie clinique :

- séjour en zone d'endémie ou d'épidémie, connue ou présumée, actuelle ou passée ;
- exposition au risque (contact avec les malades, des primates non humains, des rongeurs, etc.) avérée ou possible, en zone rurale ou au laboratoire ;
- délai entre cette exposition et la date d'apparition des premiers symptômes à confronter à la durée maximale d'incubation de la FHV (trois semaines) ;
- signes cliniques évocateurs ou compatibles avec le diagnostic présumé de la FHV.

Chacun de ces paramètres a sa marge d'incertitude, notamment les signes cliniques qui n'ont pas de spécificité. Le début de l'infection en particulier est le plus souvent de type pseudo grippal ; les signes hémorragiques sont inconstants et différés. Des diagnostics différentiels doivent être posés, selon le stade de l'évolution. Parmi les principaux : paludisme, leptospirose, typhoïde, rickettsioses, septicémies dont les méningococcémies, autres viroses (VIH, hépatites virales), toxoplasmose disséminée, dysenterie et diarrhée bactérienne ou amibienne.

La littérature médicale incite à la prudence quant à la présomption clinique du diagnostic, dans l'attente de la preuve virologique :

- L'observation de l'éthologue suisse, résumée en annexe, montre le peu de spécificité des symptômes ; présumée atteinte d'une fièvre de Lassa pour des raisons géographiques elle était porteuse du premier cas ivoirien de fièvre d'Ebola.
- Parmi 62 patients atteints de FH Ebola confirmée en laboratoire admis à l'hôpital de Gulu (Ouganda) entre le 5 octobre et le 27 novembre 2000, la symptomatologie le plus souvent signalée à l'admission comprenait outre la fièvre, diarrhée (66 %), asthénie (64 %), anorexie (61 %), céphalées (63 %), nausées et vomissements (60 %), douleurs abdominales (55 %) et douleurs thoraciques (48 %). Les patients ont consulté en moyenne 4,2 jours après l'apparition des symptômes. On n'a noté d'hémorragie que chez 20 % environ des

patients, essentiellement une hémorragie digestive. Une analyse préliminaire de ces cas comparés à 92 cas négatifs aux examens de laboratoire a montré que les symptômes suivants étaient significativement plus courants ( $p < 0,05$ ) chez les sujets atteints de FH Ebola que chez ceux atteints d'une autre maladie : asthénie, anorexie, angine, hyperesthésie de l'hypochondre droit, injection ou hémorragie conjonctivale, légère éruption papuleuse et saignement gingival. Dans les cas d'évolution mortelle, on a généralement observé une progression rapide de l'état de choc, une augmentation des troubles de la coagulation et une perte de conscience.

Devant la suspicion d'une FHV, le patient doit pouvoir bénéficier de **l'avis d'un praticien compétent** pour :

- le choix judicieux des examens complémentaires indispensables : prélèvements biologiques à visée microbiologique et autre (biochimie, hématologie) mais également explorations (radiologiques, endoscopiques, etc.) pouvant entraîner des déplacements au sein des structures de soins et des contacts plus ou moins proches avec de nombreuses personnes (soignants ou non) ;
- la prescription éventuelle de traitements anti-infectieux probabilistes, notamment la ribavirine ;
- l'orientation vers le service clinique le mieux adapté ;
- la mise en œuvre immédiate des mesures d'hygiène (isolement et précautions universelles).

Dans les faits, cette prise en charge clinique exceptionnelle d'un cas suspect se ferait initialement là où le patient se présente. Les éventualités sont aussi diverses que les modes d'accès au système de soins : au cabinet du médecin généraliste, dans un service d'urgence ou dans un service de spécialité... et même à la descente d'avion, avec tous les aléas inévitables. Le risque majeur est que le suspect de FHV ait une prise en charge clinique sans qu'il soit identifié comme tel. Les étapes ultérieures sont tout aussi incertaines. La question posée est celle des niveaux de prise en charge en fonction des degrés de risque. Outre les paramètres épidémiologiques et cliniques concernant le patient lui-même et précédemment cités, il convient de prendre en compte :

- L'aptitude de tous les personnels d'une équipe hospitalière à prendre en charge des malades présumés hautement contagieux. Ces équipes doivent être formées et entraînées, disponibles pour des situations exceptionnelles, capables de surmonter des réactions de peur, dans un contexte d'urgence.
- Les moyens d'évacuations sanitaires adaptés, d'un aéroport à un autre puis à un hôpital ou d'un hôpital à un autre.
- L'infrastructure des lieux d'accueil et leur capacité d'isolement.

L'expérience de la prise en charge clinique des FHV est essentiellement africaine. Des équipes internationales ont participé au contrôle de ces épidémies ; des enseignements en ont été tirés et ont abouti à des **recommandations**.

Dès 1985, un rapport technique d'un Comité d'experts de l'OMS sur les « Fièvres hémorragiques virales » avait abordé, notamment les aspects de la prise en charge des patients suspects de FHV, soulignant la notion de « suspect » et l'importance des mesures d'isolement.

En 1995, un document du CDC sur la « Prise en charge des cas suspects » a mis à jour les recommandations applicables aux virus des FHV de Lassa, Marburg, Ebola et Crimée-Congo. Les principales recommandations portent sur :

- L'application des mesures de précaution standard, suffisantes pour la plupart des malades examinés et transportés aux premiers stades de la maladie.
- Le port de masques et lunettes de protection en cas de symptômes respiratoires.
- L'isolement dans une chambre individuelle dès l'hospitalisation, avec restriction et contrôle de l'accès.
- Une antichambre d'habillage et un sas d'accès.
- Le port de gants, masque respiratoire avec filtres à cartouches à haute efficacité (HEPA) ou des filtres plus protecteurs, blouses, lunettes de protection, et éventuellement de bottes pour les personnels venant à moins d'un mètre du malade.
- Le traitement des excréta et des déchets médicaux, la désinfection des matériels et des surfaces.

Concernant le **niveau de sécurité de l'isolement**, il est indiqué : « il n'est pas obligatoire de prévoir de chambre en pression négative aux premiers stades de la maladie, mais cette possibilité devrait être envisagée au moment de l'hospitalisation afin d'éviter un éventuel transfert ultérieur », puis : « Pour les cas suspects de FHV présentant une toux prononcée, des vomissements, de la diarrhée ou des hémorragies, des mesures de sécurité supplémentaires sont recommandées pour empêcher une exposition éventuelle à des particules présentes dans l'air et pouvant contenir le virus. Les malades présentant ces symptômes seront installés si possible dans des chambres en pression négative ».

Les mêmes organismes ont élaboré et diffusé un manuel sur le « Contrôle de l'infection en cas de fièvre hémorragique virale en milieu hospitalier africain », détaillant toutes les mesures à prendre, adaptées aux bouffées épidémiques dans les conditions socio-économiques locales.

En France, la « conduite à tenir devant un malade suspect de fièvre hémorragique virale » a fait l'objet d'une mise au point dans le BEH du 1<sup>er</sup> mai 1989, par le Centre national de référence pour les fièvres hémorragiques virales. Ce document a été adressé à toutes les Directions départementales des Affaires sanitaires et sociales, par la direction générale de la Santé, lors de l'épidémie de FHV à virus Ebola à Kikwit (1995).

Aucun cas de FHV importée n'a été diagnostiqué à ce jour en France.

L'expérience de la prise en charge de cas suspects reste limitée à quelques services hospitaliers. A titre d'exemple, les services des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, et de l'hôpital d'instruction des Armées Bégin ont reçu, ces dernières années, respectivement un et quatre cas suspects non confirmés. Ces services ont proposé chacun un projet structuré à leur autorité de tutelle, en vue d'une prise en charge des patients. Des services de maladies infectieuses et tropicales de CHU mettent en place des protocoles et des procédures

de prise en charge. A Lyon, le service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital de la Croix-Rousse est pourvu d'une chambre d'isolement en dépression, récemment créée en raison de la proximité du nouveau laboratoire de recherche P4 - Jean Mérieux dans l'éventualité d'une contamination accidentelle de laboratoire; il a établi des protocoles, pour la prise en charge d'un salarié accidenté du P4 en phase d'incubation éventuelle et également de patients soit suspect de FHV soit atteint de FHV en phase hémorragique.

Il existe d'autres chambres d'isolement en dépression, notamment pour des malades atteints de tuberculose à germes multirésistants, mais leur inventaire n'est pas connu.

Au plan **thérapeutique**, le seul traitement curatif antiviral efficace est la ribavirine, dans la fièvre de Lassa, la fièvre de Hantaan (HFRS) et les FH sud-américaines, sous réserve d'être prescrit dans les six premiers jours après le début de la fièvre. Il peut également être indiqué en prévention dans la fièvre de Lassa et la FH de Crimée-Congo. Sous forme IV (Virazole®), il est disponible en ATU nominative, en 24 heures ; son prix est élevé.

#### 2.2.2.2. Prise en charge des prélèvements biologiques

- **Diagnostic virologique des fièvres hémorragiques virales (FHV)**

Les avantages et inconvénients des différentes méthodes sont résumés ci-après :

##### **SEROLOGIE**

Inactivation des prélèvements :  $\beta$ -propiolactone ou irradiation.

- IgM par immuno-capture Elisa.
- IgG par Elisa.
- Immunofluorescence pour un diagnostic rétrospectif.
- Confirmation par une autre technique requise pour certains virus.

Avantages : rapidité de l'Elisa, méthode de choix.

Inconvénient : délai d'apparition des IgM ; demande d'un 2<sup>e</sup> prélèvement.

##### **DÉTECTION VIRALE**

RT-PCR (nested)

A partir du sang total, sérum, biopsie, liquide pleural, salive...

Avantages : sensibilité, assez rapide. Réalisable in situ ; importance en épidémiologie moléculaire.

Inconvénients : choix des amorces : faux négatifs ou positifs ; contaminations possibles, confirmations nécessaires.

##### **ANTIGÈNE-CAPTURE**

Technique Elisa.

Avantages : rapidité, permet de traiter de nombreux échantillons ; valable pour immunohistochimie, hybridation *in situ*.

Inconvénients : parfois peu sensible, absence de réactifs ; emploi limité à certains virus.

##### **ISOLEMENT**

sur cellules Vero E6 (ATCC 1008) et/ou de moustiques (C6/36).

Détection par immunofluorescence par anticorps polyclonaux, puis monoclonaux si nécessaire, microscopie électronique possible.

Avantages : permet l'isolement de souches.

Inconvénients : délai de réponse, très aléatoire pour certains virus.

Source : H. Zeller « Méthodes de diagnostic des FHV », in : *Revue française des laboratoires*, mars/avril 2000, 321 : 47-50.

### ***- Méthode de référence : la culture***

L'isolement du virus constitue le diagnostic de certitude, il est réalisé sur sang total ou sérum, éventuellement sur fragment de biopsies.

Il est obtenu sur les cellules Vero E6 (ATCC 1008), lignée qui peut permettre l'isolement de tous les virus de FH ; mais certaines lignées sont plus favorables que d'autres à la multiplication de certains virus (cellules SW13, C6/36, MA 104...).

L'isolement est plus ou moins facile selon les souches ; dans les meilleurs cas une culture peut être obtenue en 2 ou 4 jours. Mais le virus n'est pas cytopathique.

La démonstration de la positivité (culture positive) se fera généralement par réactivation d'antigènes en immunofluorescence (IFI) avec des sérums polyclonaux, voire si nécessaire monoclonaux. La microscopie électronique peut être utile si on suspecte de nouvelles souches pour lesquelles des réactions ne seraient pas disponibles.

Les techniques de biologie moléculaire avec amplification génique par RT-PCR suivie d'une révélation spécifique voire d'un séquençage, sont de plus en plus utilisées dans les laboratoires, tant pour caractériser le virus que pour déterminer sa phylogénie. Pour le diagnostic, on a recours à des primers universels pour les Filovirus qui permettent le diagnostic par PCR de toutes les souches connues de Marburg et d'Ebola.

Sur des prélèvements tardifs, le virus est rarement isolé, mais le génome viral peut être détecté par amplification génique à partir d'ARN extraits de cellules mononuclées (Hjelle et al.).

### ***- Autres méthodes de diagnostic direct***

Recherche d'antigènes : pour Ebola, le sérum des patients contient, outre le virus, de grandes quantités de la fraction de la glycoprotéine d'enveloppe sécrétée. La meilleure technique de détection d'antigènes spécifiques dans le sérum repose sur une capture d'antigène, rapide, fiable et qui peut être pratiquée sur des prélèvements inactivés par la chaleur, la bêta-propiolactone ou par irradiation. La capture d'antigènes est le seul test qui permet de diagnostiquer en quelques heures un cas de FH au stade de la virémie avant séroconversion.

Recherche de génome : on peut pratiquer la recherche de génome par RT-PCR avec des amorces multiples directement sur le sang ou sur les tissus sans passer par l'étape de culture. On peut aussi avoir une réponse en 24-48 heures ; le délai minimal peut être ramené à 6-8 heures.

L'abondance des antigènes dans les biopsies de peau a permis de proposer un diagnostic *post-mortem* par immunohistochimie, cette approche diagnostique a l'avantage d'être praticable sur prélèvements fixés au formol et donc sur échantillons expédiés sans danger au laboratoire spécialisé.

### - *Diagnostic indirect sérologique*

Dans les années 1980, seule l'immunofluorescence indirecte était utilisée pour rechercher les anticorps. Cette technique avait l'inconvénient de se positiver tardivement, et donnait lieu à de nombreux résultats faussement positifs. La recherche d'anticorps neutralisants est peu pratiquée ; ces anticorps sont très spécifiques, mais nécessitent des quantités importantes de virus dangereux. La capture d'IgM en Elisa est beaucoup plus fiable, elle permet un diagnostic précoce (positivité entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour pour certains auteurs, vers le 7<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> jour pour d'autres).

#### - Délais de positivité

La virémie et l'antigénémie sont très intenses à la phase aiguë. On peut trouver plus de 10<sup>6</sup> unités infectieuses/ml dans le sang lors des infections à virus Ebola. Le virus Marburg peut aussi être retrouvé (10<sup>3</sup> à 10<sup>6</sup>) dans la salive et les urines.

Une idée de la cinétique des marqueurs viraux a été récemment publiée pour le virus Ebola.

Les virus peuvent être isolés chez les patients au stade aigu de la maladie. Dans un petit nombre de cas, la virémie peut être décelée jusqu'à la mort, ou au plus durant une semaine après le début des symptômes. L'antigénémie est décelable durant une dizaine de jours.

Du virus viable peut être retrouvé en *post-mortem* et des cas ont été rapportés de contamination à la faveur des soins de corps des cadavres.

Pour détecter les anticorps, il faut bien sûr que le patient survive, si les IgM apparaissent précocement, elles persistent rarement plus de trois mois ; les IgG sont décelables durant plusieurs années.

#### - Limites

Pour la recherche tant des antigènes que des anticorps (par Elisa), il n'existe pas de réactifs commerciaux distribués. Chaque laboratoire de référence produit actuellement les siens et ces tests ne sont pas disponibles à large échelle. Dans un premier temps, on a utilisé comme source d'antigène des lysats de cellules Vero préparés en tampon borate/triton, mais pour obtenir des tests plus spécifiques on a eu recours à une purification virale à partir du surnageant, technique lourde et dangereuse.

Pour s'affranchir des cultures dangereuses, on a développé des expressions de protéines virales (essentiellement nucléoprotéine et glycoprotéine) exprimées dans des cellules d'eucaryotes ou de procaryotes, mais ces techniques n'ont pas à ce jour abouti à des troupes de diagnostic commercialisées ou même à large diffusion y compris au sein des centres de référence.

Pour l'amplification génique, il faut être prudent quant à l'interprétation de résultats négatifs, car il suffit d'une modification de la séquence dite conservée pour que les oligonucléotides n'hybrident plus. Pour Le Guenno et Bouloy, ceci s'applique principalement aux Filovirus dont seulement cinq représentants (le virus Marburg et les 4 sérotypes de virus Ebola) sont connus à ce jour.

### - *Diagnostic différentiel*

Parmi les diagnostics différentiels à évoquer, certains relèvent de la routine (virus des hépatites, paludisme, typhoïde, méningococcémies...), d'autres sont de diagnostic plus délicat et relèvent de centres de référence. Tous ces diagnostics doivent être évoqués mais en attendant de pouvoir trancher, il importe de prendre immédiatement les précautions maximales.

#### • *Prélèvements*

Il faut rappeler d'emblée que **le risque n'est pas lié à l'examen prescrit pour un prélèvement, mais au prélèvement lui-même**. Cela paraît évident mais doit être redit ; pour un échantillon donné, sanguin par exemple, il est inconcevable de prendre des précautions très strictes de transport et d'examen (hotte à flux, unité haute sécurité) quand on a prescrit une recherche de marqueurs spécifiques de virus transmissibles par le sang (tels VHB, VHC, VIH, arbovirus, virus de fièvre hémorragique) alors que le même échantillon part et est étudié sans précaution particulière dans le laboratoire d'hématologie et de coagulation ou de biochimie (pour urée, glycémie, ionogramme, transaminases, etc.). Les risques de contamination des personnes et de l'environnement sont supprimés, lors des prélèvements et des manipulations des échantillons au laboratoire de biologie clinique, si les précautions standard telles que celles prises pour le VHB et le VIH sont scrupuleusement respectées, avec port de double gants et masque.

#### - *Nature*

En fonction du contexte clinique :

- . fièvre d'étiologie inconnue : au moins 2 sérums prélevés à quelques jours d'intervalle (le délai de 15 jours n'est pas nécessaire),
- . affection respiratoire : sang, liquide pleural,
- . atteinte neuroméningée : sang, LCR.

Autres prélèvements possibles : urines, fécès, biopsie de peau (" skin-test " pour Ebola).

Échantillons *post-mortem* (poumons, reins, cerveau, rate, foie...).

Si les pièces anatomiques doivent être fixées, utiliser du formaldéhyde à 10 %.

#### - *Transport*

En règle générale, le service hospitalier entre en contact avec le laboratoire de référence, destinataire du prélèvement, et fait appel à une société privée spécialisée dans ce type de transport.

Emballage : utilisation d'un triple emballage (Normes ONU 2814 classe 6.2) en cas de suspicion de FHV :

- tube étanche contenant le prélèvement entouré d'une couche suffisante de matière absorbante et mis dans un second récipient étanche sur lequel seront portés les renseignements identifiant le prélèvement,

- emballage extérieur en matière isolante avec quantité suffisante de glace, sachets réfrigérants ou glace carbonique.

Déclaration obligatoire par l'expéditeur conforme au règlement IATA (Association du transport aérien international) pour les matières dangereuses.

Envoi à un laboratoire disposant d'installations de sécurité requise avec niveau de confinement L3 et L4 (Biosafety Laboratory : BSL-3 ; BSL-4).

Renseignements devant accompagner les prélèvements :

- identification du patient comprenant âge, sexe, adresse,
- diagnostic clinique,
- date de début des symptômes,
- déplacement du patient dans le pays ou à l'étranger dans le mois qui précède,
- identification et coordonnées (y compris téléphone, télécopie et mél) du prescripteur.

Conservation :

- . glace ou blocs réfrigérants pour les transports de courte durée.
- . neige carbonique pour les transports de longue durée.

Informations : les laboratoires doivent être informés à l'avance :

- . du caractère hautement contagieux des prélèvements qui leur seront adressés,
- . de la nature des recherches à effectuer,
- . du moment du départ du prélèvement du service clinique.

Il faut en effet que le laboratoire puisse se préparer à la réception de tels échantillons, au traitement de ceux-ci (tenues de protection hottes à flux, pièces de haute sécurité) avec désignation de personnes (limité au maximum) qui seront amenées à manipuler les prélèvements. Il est nécessaire aussi d'envisager à partir du laboratoire le ré-acheminement et les conditions de transport des prélèvements qui devraient être réexpédiés pour examens complémentaires dans des centres de référence.

- ***Sécurité des laboratoires***

Pour le CDC et l'OMS (1995), au niveau des laboratoires de biologie clinique :

- les échantillons cliniques seront déposés dans des récipients solides, étanches et clairement étiquetés jusqu'au laboratoire où ils seront traités.
- les surfaces externes du récipient ne devront pas être contaminées.
- les échantillons seront manipulés dans une enceinte de sécurité biologique de catégorie II selon les pratiques de sécurité biologique de niveau 3.

- le sérum utilisé pour les épreuves sera prétraité au Triton® x 100 à 10 % pour 1 ml de sérum pendant une heure qui fait baisser le titre des virus de la FH dans le sérum, mais l'efficacité de l'inactivation de ces virus ne peut être garantie à 100 %.
- les étalements de sang (pour le paludisme par exemple) ne sont pas infectieux après fixation.
- les procédures de routine peuvent être utilisées pour les analyseurs automatiques ; après usage, ces derniers seront désinfectés selon les instructions du fabricant ou à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel diluée à 1/100).

L'isolement et la culture des virus devront être effectués au niveau de sécurité biologique 4, c'est-à-dire que le laboratoire doit être en légère dépression afin qu'aucune particule potentiellement infectieuses puisse s'en échapper ; les virus sont eux-mêmes confinés dans des enceintes étanches où la pression est encore inférieure à celle qui règne dans le laboratoire.

C'est en 1969 qu'est parue aux États-Unis la première liste de laboratoires de sécurité, à l'initiative du CDC (Center for Diseases Control), Office of Biosafety. Cette liste est réactualisée régulièrement (la dernière en 1986). En Europe, la Fédération européenne des biotechnologies (FEB ou EFB, European Federation of Biotechnology), en prenant en compte l'existence de plusieurs listes, notamment au Royaume-Uni et en République fédérale d'Allemagne, a proposé une classification en 1985, reprise dans le guide AFNOR W 42 040 (Association française de normalisation). Par ailleurs, le Comité européen de normalisation étudie à l'heure actuelle une classification commune applicable aux laboratoires de microbiologie et aux biotechnologies.

Pour la classification, ont été pris en compte :

- Le risque pour la santé d'un individu :
  - . gravité de l'infection,
  - . contamination aisée par un germe virulent,
  - . existence de traitement ou vaccination.
- Les dangers pour la collectivité :
  - . facilité de contamination interhumaine,
  - . résistance de l'agent aux décontaminants,
  - . existence de vaccination et/ou traitement.

Les micro-organismes ont pu ainsi être classés en catégories de risque (de 1 à 4 par ordre croissant) :

**Classe 1** : micro-organismes qui n'ont jamais été décrits comme agent causal de maladie chez l'homme, et qui ne constituent pas une menace pour l'environnement. Elle correspond à la classe GILSP de l'OCDE (Good Industrial Large Scale Practice) ;

**Classe 2** : micro-organismes qui peuvent provoquer des maladies chez l'homme, et qui peuvent donc constituer un danger pour le personnel de laboratoire. La dissémination dans l'environnement est peu probable. Des moyens prophylactiques et/ou des traitements efficaces existent habituellement.

**Classe 3** : micro-organismes qui représentent une importante menace pour la santé du personnel de laboratoire, mais un risque mineur pour la population en général. Des moyens prophylactiques et/ou des traitements existent généralement.

**Classe 4** : agents qui causent des maladies graves chez l'homme et représentent un danger sérieux pour le personnel et la collectivité. On ne dispose pas habituellement de moyens prophylactiques et aucun traitement efficace n'est connu.

**Classe E** (risque pour l'environnement) : la menace est plus importante pour l'environnement que pour l'homme (des listes existent dans des domaines tels que les produits phytosanitaires).

Les virus de fièvres hémorragiques de Marburg, Ebola, Lassa sont en classe 4.

Un certain nombre de précautions à prendre selon la classe sont listées dans le tableau récapitulatif des différents niveaux de sécurité.

A noter que les virus des fièvres hémorragiques sont inactivés par les procédés classiques ; ils sont notamment sensibles à l'hypochlorite de sodium et détruits par autoclavage. Ils sont complètement inactivés par chauffages à 60° C durant 1 heure. Ils sont stables indéfiniment à – 70° C. et survivent plusieurs jours à 4° C et à température ambiante.

Tout le matériel doit être autoclavé et tout ce qui est jetable incinéré *in situ* en respectant les recommandations des guides de bonnes pratiques nationaux (désinfection des dispositifs médicaux) et des recommandations internationales.

### 2.2.2.3. En cas de décès

#### *Vérification anatomo-pathologique*

Dans le cas où un patient atteint de fièvre hémorragique virale décéderait, il peut paraître souhaitable d'avoir une vérification autopsique des lésions. Il faut être convaincu que cette manœuvre est dangereuse pour celui qui la pratique et nécessite de très grandes précautions en raison du risque de transmission soit par contact sanguin ou manipulations viscérales, soit par aérosols (à l'ouverture de la boîte crânienne, par exemple). Les auteurs de ce rapport ne recommandent pas effectuer de telles manœuvres.

En pratique, deux situations peuvent se présenter :

- soit le diagnostic du type de virus est établi *ante mortem* et il faut s'abstenir de vérification anatomique ;
- soit il ne l'est pas et la reconnaissance de l'agent viral est du plus grand intérêt épidémiologique. Dans ce cas, on peut préconiser que soient réalisés des prélèvements viscéraux par ponctions biopsies transcutanées (poumon, foie, ganglions, moelle sanguine ...) au moyen d'un trocart à biopsie approprié, le fragment permettant la mise en culture et l'identification par techniques spécifiques.

***La mise en bière*** doit faire l'objet de précautions particulières (arrêté du 17 novembre 1986 fixant la liste des maladies contagieuses portant interdiction de certaines opérations funéraires).

### 3. LA GRIPPE

#### 3.1. LES PANDEMIES GRIPPALES (historique, modalités d'évolution, principales caractéristiques)

La première description de ce qui pourrait être la grippe remonte aux environ de 400 avant Jésus Christ. Hippocrate a en effet décrit, au nord de la Grèce de jadis, une épidémie de toux, suivie notamment de pneumonie. Ce pourrait la grippe mais tout autant la coqueluche par exemple. Il faut attendre 1173-1174 pour trouver la première description convaincante d'une épidémie de grippe.

Les épidémies de fièvres catarrhales aiguës et de diffusion rapide qui ont été décrites au cours de ces cinq derniers siècles étaient très certainement des épidémies de grippe. Les premières études compilatrices sur les épidémies de grippe ont été réalisées par Thompson en 1852 et par Creighton en 1891. Selon eux et d'autres auteurs, il y aurait eu des pandémies grippales en 1510, 1557, 1729-1733, 1781-1782, 1829-1833 et 1889-1890. Il y a également eu une pandémie de grippe en l'an 1900. **Globalement, il y a eu entre deux et trois pandémies par siècle.**

**La pandémie de 1781-1782** est considérée comme l'une des plus sévères. Elle aurait touché les deux tiers de la population de Rome et une majorité de la population d'Angleterre. Cette pandémie a atteint l'Amérique du Nord et du Sud, y compris les Antilles. **La pandémie de 1829-1833** a débuté en Asie à la fin de l'année 1829. Elle s'est ensuite répandue jusqu'en Indonésie vers le mois de janvier 1831. Cette pandémie de grippe frappa la Russie au cours de l'hiver 1830-1831 avant de se répandre plus à l'ouest. Elle atteignit ensuite les États-Unis à l'automne (novembre) 1831. **En 1889-1890, une nouvelle pandémie** de grippe a démarré en Asie centrale au cours de l'été (1889). Elle s'est ensuite répandue vers la Russie au nord, la Chine à l'est et a fait son chemin vers l'ouest jusqu'en Europe.

La pandémie la plus meurtrière de tous les temps est **la pandémie dite de grippe espagnole** qui a sévi en 1918-1919. Elle fit entre 20 et 50 millions de morts, selon les estimations, et aurait touché au total environ la moitié de la population mondiale. En France, les premiers cas, identifiés à ce jour, ont été observés en avril 1918 dans les formations armées présentes en Normandie. La grippe s'est alors répandue à travers l'Europe, vers les États-Unis et l'Inde. Cette première vague s'est terminée en août 1918. Une deuxième vague débuta en septembre 1918 pour atteindre son pic à la fin d'octobre 1918 sauf en Australie où elle a culminé en janvier 1919.

Le chemin fut long pour aboutir à la connaissance de **l'agent étiologique** de cette maladie. C'est au lendemain de la Grande Guerre et de la première pandémie du vingtième siècle, que René Dujarric de la Rivière démontra que l'agent étiologique de la grippe était un "virus filtrable". Il a fallu attendre 1931 pour que Richard Shope, frappé par la concomitance de la *grippe espagnole* chez l'homme et d'une maladie similaire chez le porc vers 1918-1919, isolât le premier virus de grippe chez le porc. Ce n'est que deux ans plus tard, en 1933, à la faveur d'une

épidémie de grippe en Grande-Bretagne, que trois chercheurs du National Institute for Medical Research au nord de Londres (Wilson Smith, C.H. Andrewes et P.P. Laidlaw) isolèrent pour la première fois un virus de grippe humaine grâce à une espèce animale inattendue : le furet<sup>1</sup>. Depuis, deux autres types de virus grippaux humains ont été identifiés : en 1940, T. Francis Jr découvrit le virus de la grippe B<sup>2</sup>, et en 1947 R.M. Taylor isola le premier virus de grippe C, ces deux autres types viraux n'étant pas associés à des phénomènes pandémiques.

**En 1957**, un nouveau virus de grippe de type A émergea causant **la pandémie de grippe asiatique** : c'était un deuxième "genre" de virus de grippe A humain qui se différençait de ceux isolés précédemment par la nature de ses antigènes de surface. La pandémie a été décrite d'abord au sud de la Chine (province de la ville de Koueicho) en février 1957, ce qui explique son nom, mais il est possible que le virus soit apparu dès 1956. La *grippe asiatique* s'est ensuite étendue à la province du Yunnan, puis à Hong Kong en avril 1957, puis à Singapour, au Japon et dans le reste de l'extrême orient. Le Moyen Orient a été touché en juillet avant que l'épidémie ne touche l'Afrique. Le nouveau virus est peut-être arrivé durant l'été 1957 en Europe, mais la grippe due à ce virus n'a démarré qu'à l'automne. Le nombre de personnes atteintes lors de cette pandémie a été considérable mais la *grippe asiatique* n'a pas été particulièrement sévère.

**Plus tard en 1968**, ce virus, aujourd'hui désigné comme A(H2N2) fut supplanté par un troisième "genre" de virus de grippe A, résultat d'un réassortiment génétique qui aboutit, notamment, à la substitution de l'hémagglutinine (notée HA ou H) du virus A(H2N2) par une HA de virus aviaire, donnant naissance au sous-type A(H3N2). Cet événement fut à l'origine de la dernière pandémie en date, dite *grippe de Hong Kong*. C'est en effet là, qu'a été observé en juillet 1968 une flambée de syndromes grippaux due à un virus proche mais différent du virus A(H2N2). Cet épisode avait été précédé d'une flambée du même type en Chine du sud-est. Le déroulement géographique de la *grippe de Hong Kong* est assez semblable à celui de la précédente pandémie : Hong Kong (juillet 1968), puis Singapour, les Philippines, Taïwan, le Vietnam, la Malaisie (août 1968), enfin la Thaïlande, l'Inde et le nord de l'Australie (septembre 1968). Puis l'épidémie marqua une pause, sauf aux États-Unis où elle toucha d'abord la Californie en octobre puis l'ensemble du pays. Ce premier épisode cessa en avril 1969 et la saison grippale 1968-1969 a été globalement habituelle en Europe car elle était due au virus A(H2N2). Les pays tropicaux ont été touchés entre le dernier trimestre 1968 et le début de l'année 1969 : le Brésil, le Kenya, l'Indonésie. Les pays de l'hémisphère austral ont été touchés par des épidémies modérées entre mars et mai 1969. En revanche, l'épidémie de grippe qui a débuté en Europe de l'ouest, épargnée par le nouveau virus jusque là, fut plus sévère et atteignit son pic en décembre 1969 avant de s'éteindre complètement en mars 1970.

En 1977, les virus, aujourd'hui classés dans le sous-type A(H1N1), qui avaient été supplantés par le virus de la *grippe asiatique* en 1957 resurgirent, provoquant l'épidémie dite de "grippe russe". C'est ainsi qu'actuellement chez l'homme circulent deux sous-types de virus de grippe A : A(H1N1) et A(H3N2)) aux côtés des virus des gripes B et C.

1

2

**L'analyse des pandémies de grippe du passé nous permet de remarquer les faits suivants:**

1/ à part la grippe espagnole, l'émergence du nouveau virus et le début épidémique se situe à l'Est et plus particulièrement en Asie (Asie centrale ou Extrême Orient). L'arrivée en Europe s'est le plus souvent faite d'Est en Ouest ;

2/ la période qui sépare l'épisode épidémique princeps et la première manifestation pandémique en Europe est de plusieurs mois ;

3/ les pandémies se sont le plus souvent signalées par une première vague, moins intense et moins sévère que la deuxième ;

4/ le taux de morbidité associé aux pandémies était beaucoup plus élevé que ceux observés en période inter pandémique (de 25 à 50 %, jusqu'à 100 % dans les petites communautés contre 5 à 15 %). Le taux de létalité généralement situé autour de 0,1 % en moyenne en période inter pandémique a atteint 2,5 à 3 % au cours de la pandémie de grippe espagnole ;

5/ les segments de populations à risque de décès ou de complications graves de la grippe peuvent varier au moment des pandémies par rapport aux situations inter pandémiques ;

6/ enfin, les analyses sérologiques et virologiques permettent d'observer que les pandémies, au moins au cours du vingtième siècle, sont associées à l'émergence d'un nouveau sous-type de virus de grippe A chez l'homme, probablement par infusion de gènes à partir de réservoirs animaux.

### **3.2 RISQUE D'EMERGENCE D'UN VIRUS GRIPPAL NOUVEAU CHEZ L'HOMME : ROLE DE LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE**

L'épidémiologie de la grippe est dépendante de la nature de l'agent étiologique et de son mode de transmission. **Les virus grippaux**, comme beaucoup de virus à ARN, **sont variables**. Les mécanismes de variations des virus grippaux sont intimement liés à leur structure et à la nature de leur ARN polymérase. Il y a deux mécanismes principaux distincts: le premier est constant et s'appelle glissement antigénique, le deuxième est plus rare et s'est produit tous les dix à trente ans: c'est la cassure antigénique qui ne concerne que les virus de type A et qui a été impliqué au moins au cours des événements initiaux qui ont concouru à la genèse des deux dernières pandémies grippales en date.

La détection d'un événement annonciateur d'une éventuelle pandémie doit avant tout être virologique. En effet, une variation des indicateurs médicaux et sanitaires utilisés dans le cadre de la surveillance épidémiologique stricte ne permet pas de mettre en évidence l'événement central de la genèse d'une pandémie: l'introduction ou la réintroduction d'un nouveau sous-type de virus de grippe A chez l'homme.

Les virus infectent plusieurs espèces de **mammifères** plus ou moins proche de l'homme : les équidés (cheval, âne) et le porc avec lequel nous échangeons des virus grippaux. Des espèces marines, comme les baleines et les dauphins parmi les Cétacés et les phoques parmi les Pinnipèdes, sont également infectées par les virus grippaux. Cependant c'est chez les **oiseaux sauvages**, dont les canards migrateurs, et chez les oiseaux domestiques que l'on observe le plus grand nombre de sous-types de virus de grippe A. Alors que chez l'homme n'ont circulé que des virus portant à leur surface les hémagglutinines H0/H1, H2 et H3 (et ponctuellement seulement H5 et H9), des virus portant les hémagglutinines H1 à H15 circulent chez les oiseaux. Pareillement, les neuraminidases de virus humains n'appartiennent qu'aux types N1 et N2 alors que celles des virus aviaires appartiennent aux types N1 à N9. Les oiseaux constituent donc un véritable réservoir de virus de grippe A.

Cependant, les virus d'oiseaux, s'ils sont capables d'infecter les humains se répliquent souvent peu efficacement chez l'homme et se transmettent très difficilement d'un individu à l'autre. En effet, le déterminisme d'adaptation à l'hôte est multigénique et concerne notamment les gènes dits internes (par exemple, ceux qui codent la nucléoprotéine et les trois protéines du complexe réplicase/transcriptase). Il ne suffit donc pas à un virus aviaire d'être enveloppé d'antigènes inconnus par les populations humaines, faut-il encore qu'ils soient doués d'une bonne capacité à se répliquer chez leur nouvel hôte potentiel. C'est exactement ces deux propriétés que possèdent les virus hybrides issus d'un réassortiment entre deux virus parentaux: l'un humain et l'autre aviaire selon le principe suivant. A l'occasion d'une co-infection d'un porc, par exemple, avec un virus humain et un virus d'oiseau, comme les brins d'ARN sont physiquement indépendants, il peut se former une particule virale hybride. Ce **virus hybride**, ou **virus réassortant**, qui se forme au moment du bourgeonnement à la fin du cycle viral, peut emprunter les gènes " internes d'adaptation " à l'homme et les gènes H et/ou N de virus d'oiseau. Dans ce phénomène, il y a changement complet d'une molécule de surface telle que l'hémagglutinine. Ce virus réassortant, " humain " dedans et " oiseau " dehors, cumule l'avantage de pouvoir se répliquer chez l'homme et celui de ne pas rencontrer de défense spécifique contre lui car les H et N aviaires ne correspondent pas aux anticorps qui préexistent dans les populations humaines. C'est alors un virus nouveau chez l'homme qui est potentiellement capable de provoquer une épidémie majeure au niveau mondial ou pandémie.

La surveillance des épidémies de grippe permet de répondre à un certain nombre de questions essentielles. Quels sont les virus qui circulent ? Quand l'épidémie commence-t-elle et quand finit-elle ? Le virus est-il dangereux ? Nouveau ?

Le **réseau national des GROG** (Groupements régionaux d'observation de la grippe) représente l'exemple d'un réseau intégré qui fournit un ensemble d'informations dont la comparaison et la validation réciproque permet une interprétation complète de l'évolution des épidémies de grippe. La surveillance doit être organisée au niveau des soins primaires. C'est le médecin généraliste ou le pédiatre de quartier qui voit les premiers cas, avant même que l'épidémie ne soit signalée. Les observations faites à l'hôpital sont souvent trop tardives et trop peu représentatives des cas survenant dans la population. Aux indices recueillis chez les médecins praticiens, s'ajoutent des informations provenant d'autres sources qui renseignent sur l'activité des médecins d'urgence allant à domicile, sur la consommation de médicaments et sur les arrêts de travail.

Pour accomplir cette mission, les réseaux de surveillance recrutent des médecins volontaires qui communiquent chaque semaine un certain nombre de renseignements sur les cas de grippe qu'ils observent et qui récoltent aussi chez ces patients du matériel (écouvillons ou lavages de gorge ou de nez) destiné à la recherche du virus. Les laboratoires correspondants effectuent rapidement les examens appropriés et envoient un résultat rapide aux médecins sentinelles pour leur information. Les avantages de ce système sont nombreux: rapidité de communication des matériels et des résultats, détection précoce de la circulation sporadique ou épidémique des virus respiratoires, recueil d'informations épidémiologiques permettant de recouper les informations virologiques et de les valider, possibilité d'identifier l'agent en cause.

Parmi les **indicateurs hebdomadaires** recueillis par les GROG, on peut noter les suivants: nombre d'actes, nombre des visites à domicile, nombre des infections respiratoires aiguës (IRA) diagnostiquées ventilées par classes d'âges (0-4, 5-14, 15-64 et 65 ans et plus), nombre de bronchopneumopathies dyspnéisantes (BPD) diagnostiquées classées par tranche d'âge, nombre des arrêts de travail (AT) courts (<15 jours) prescrits, nombre de jours travaillés au cours de la semaine. Les données recueillies sont transmises à la coordination régionale puis à la coordination nationale (Open Rome).

Les médecins effectuent des **prélèvements rhino-pharyngés** sur des cas plus ou moins typiques, surtout en début et en fin d'épidémie.

En France, un réseau nord et un réseau sud d'une quarantaine de laboratoires hospitaliers envoient aux **Centres nationaux de référence** (CNR) de leur zone les résultats des analyses qu'ils ont effectuées la semaine précédente. Il s'agit du nombre des détections/isolements des agents responsables des infections respiratoires aiguës, avec mention du nombre total d'échantillons traités. Les résultats sérologiques (séroconversions et titres élevés) sont également communiqués et l'ensemble de ces données qui s'ajoutent à celles des GROG est pris en compte lors de la synthèse globale.

En France, les CNR sont désignés pour trois ans par arrêté du ministère chargé de la Santé. Partenaires de la direction générale de la Santé (DGS) et de l'Institut de Veille sanitaire (InVS), ils répondent aux objectifs de la surveillance de diverses maladies transmissibles en France. Leurs missions sont définies dans l'arrêté du 29 juin 2001 (JO du 11 juillet 2001). Les CNR de la grippe assurent le suivi du début et de l'évolution des épidémies de grippe, donnent l'alerte, vérifient l'adéquation de la composition vaccinale aux souches virales en circulation, participent, seuls ou en collaboration, aux enquêtes lors de phénomènes épidémiologiques particuliers, comme des épidémies d'infections respiratoires aiguës en collectivité. Les CNR analysent les souches virales qui leur sont adressées par les médecins sentinelles et les laboratoires hospitaliers puis sélectionnent les plus pertinentes pour les expédier vers les Centres mondiaux de référence dans le cadre de leur collaboration au réseau de l'OMS.

Pendant la "saison grippale", une synthèse des données est effectuée de façon hebdomadaire. La confrontation des données médicales fournies par les médecins sentinelles avec les données virologiques résultant de leurs prélèvements pour recherche de virus grippal donne toute sa puissance à ce type de système de surveillance de la grippe en médecine ambulatoire. Cette dualité des données recueillies est une des caractéristiques de base des nombreux systèmes

de surveillance de la grippe dans la population générale qui se mettent en place dans un nombre croissant de pays. En plus des données fournies par les praticiens sentinelles, les informations transmises par le réseau des laboratoires hospitaliers complètent l'analyse de la situation épidémiologique, tout comme les autres indicateurs de sources différentes (par exemple, les arrêts de travail enregistrés par les caisses régionales d'assurance maladie) qui permettent, dans une certaine mesure, de faire de la " recapture " d'informations.

L'objectif principal du **réseau de l'OMS** est la surveillance de l'apparition et des caractéristiques des virus en circulation. Ce réseau repose sur l'activité d'environ 110 Centres nationaux de la grippe, répartis dans quatre-vingt pays et de quatre Centres mondiaux de référence. Au sein de ce réseau, les missions attribuées aux CNR sont précisées par les contrats de reconnaissance de ces centres par l'OMS. Elles consistent à recueillir, à analyser et à communiquer les informations épidémiologiques concernant les virus respiratoires, à recueillir des prélèvements et les souches isolées pour l'identification précise des virus actifs et pour les comparer aux souches de référence reconnues par les instances internationales, de faire parvenir aux Centres mondiaux de la grippe des échantillons des souches isolées, en particulier les premières et les dernières de l'épidémie et, surtout, toute souche présentant des caractères anormaux lors des épreuves d'identification afin d'accélérer la détection de souches nouvelles pouvant représenter un danger épidémique ou pandémique.

La fonction essentielle des **centres mondiaux** est l'identification précise des souches de virus grippal adressées par les laboratoires nationaux. Ils centralisent les virus isolés, comparent leurs caractères antigéniques et effectuent des analyses génétiques. Il s'agit donc d'une fonction essentiellement virologique. Les conclusions sont capitales car elles conditionnent la prise de décisions importantes lorsqu'un nouveau variant à potentiel épidémique apparaît. Ces résultats constituent la base des recommandations de l'OMS pour la composition vaccinale lors de réunions annuelles en février, au siège de l'OMS à Genève. Les informations correspondantes sont diffusées par le canal du relevé hebdomadaire de l'OMS et de son site web (FluNet).

En **Europe**, le suivi synthétique de la situation épidémiologique de la grippe est réalisé tout au long de la saison grippale à partir des informations envoyées par télécopie ou courrier électronique pour la plupart, par les correspondants européens du CNR de la grippe France-Nord, à l'Institut Pasteur. Ce système baptisé EuroGROG, a une large couverture puisqu'il couvre environ vingt-quatre pays d'Europe occidentale et orientale. Contrairement au bulletin de l'OMS, le bulletin EuroGROG résume très rapidement les informations européennes de manière systématique, exhaustive, sous la responsabilité de ses auteurs. Il est distribué par courrier postal et par e-mail et est disponible sur le World Wide Web ([www.grog.org/EuroGROG1.htm](http://www.grog.org/EuroGROG1.htm)).

Alors qu'EuroGROG recueille les données de la surveillance de la grippe sous une forme très variable d'un pays à l'autre afin d'en faire une synthèse, le **système EISS** (European Influenza Surveillance Scheme) ([www.eiss.org](http://www.eiss.org)) a des ambitions plus précises. Actuellement, une petite vingtaine d'institutions réparties dans 12 pays européens adhère à ce système sous des conditions particulières: 1/ la surveillance doit reposer au moins sur un réseau de praticiens de ville; 2/ la surveillance au niveau de la médecine de ville doit, comme les GROG, reposer sur la complémentarité des données cliniques et virologiques provenant de la même population surveillée; 3/ ce réseau doit avoir au moins deux ans d'existence.

Les données sont saisies dans une base de données interactive, de manière hebdomadaire et décentralisée par les différents établissements où qu'ils se trouvent en Europe, *via* le réseau Internet. Ce système est très structuré et représente une étape plus aboutie de systèmes plus simples comme EuroGROG. C'est aussi un instrument de recherche et de standardisation au travers de systèmes de santé très divers sur le continent Européen. Il a fonctionné sous sa forme actuelle pour la première fois en service normal lors de l'hiver 1996-1997. Les pays représentés dans le réseau EISS sont, en 2000 : Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie, Pays-Bas, Portugal, République tchèque, Suède et Suisse.

### 3.3 SCENARIOS DE L'EMERGENCE

L'émergence d'une situation pandémique est liée à au moins cinq types de facteurs qui conditionnent, au moins partiellement, le lieu de l'émergence du phénomène, sa route d'expansion et nécessairement le temps dont il sera possible, en France, de disposer pour se préparer à la lutte contre la nouvelle grippe pandémique.

#### 3.3.1. *Facteurs écologiques*

De nombreux éléments indiquent que tous les virus portant les 15 types d'hémagglutinine circulent au sein des **populations d'oiseaux aquatiques sauvages**. En revanche, le mécanisme de maintien de ces virus dans les populations aviaires n'est pas clairement déterminé.

Des virus grippaux ont été isolés d'oiseaux aussi bien en Asie (Chine), en Océanie (Australie) qu'en Europe (France) et en Amérique du Nord. Ces oiseaux appartiennent à des ordres très divers. Certains de ces oiseaux **peuvent migrer sur de très grandes distances allant d'un hémisphère à l'autre**. Après la nidification dans leur patrie, les espèces migratrices commencent leur déplacement au cours duquel elles font des pauses. Ces pauses entraînent la rencontre de nombreuses espèces d'oiseaux aquatiques migrateurs et pour une même espèce, le passage par des points de repos communs favorise la concentration au même endroit d'oiseaux venant de lieux de nidification très variés. Au moment du début de la migration, une proportion importante des oiseaux migrateurs est constituée de jeunes oiseaux qui migrent pour la première fois. Ces jeunes oiseaux sont immunologiquement plus naïfs que leurs parents et représentent une population particulièrement sensible à l'infection par les virus grippaux. La transmission entre différents individus d'une même espèce venant de patries différentes ou de différentes espèces est donc facilitée. De plus, l'utilisation de points d'eau douce ou saumâtre de volume limité favorise la présence dans l'eau de virus de sous-types différents en fonction des virus éliminés dans leurs excréta par les oiseaux infectés. Pour les oiseaux d'une espèce donnée, l'arrêt temporaire d'individus migrateurs, dans des zones particulière comme la baie de la Somme en France, permet la rencontre entre ces derniers et des colonies sédentaires de la même espèce.

Les phénomènes migratoires sont largement répandus à la surface du globe et ne se limitent pas aux migrations depuis les pays froids vers les pays plus chauds: soit des pays du nord vers ceux du sud (et inversement pour l'hémisphère austral). Il existe de nombreuses migrations intertropicales même si elles sont d'ampleurs beaucoup moins grandes. Malgré la grande variété d'itinéraires, il existe des routes majeures de migrations des oiseaux. Plusieurs de ces routes passent par l'Europe et par la Chine par exemple.

### 3.3.2. *Facteurs agro-pastoraux*

Non seulement les migrations provoquent des "rassemblements cosmopolites" d'espèces très variées d'oiseaux, mais elles peuvent également permettre des contacts entre des animaux sauvages sédentaires ou domestiques et ces oiseaux sauvages. Ainsi, une hypothèse largement répandue fait des **oiseaux domestiques**, notamment des canards, les intermédiaires entre les oiseaux aquatiques migrateurs sauvages et les autres animaux domestiques comme les porcs.

Il a été démontré que le **porc** peut être infecté directement par des virus aviaires de façon naturelle ou de façon expérimentale, la contamination de l'homme par des virus aviaires avec apparition d'un syndrome grippal n'a que très rarement pu être démontrée, l'exemple le plus éclatant étant l'épisode dit de la "grippe du poulet" qui s'est déroulé à Hong Kong en 1997 et qui n'a heureusement pas été le prélude à une pandémie (voir ci-après). L'hypothèse la plus couramment admise à l'heure actuelle, malgré cet épisode au cours duquel l'homme a été directement contaminé par des volailles infectées, place l'espèce porcine au cœur des événements qui conduisent à l'émergence de nouveaux virus humains. Ce rôle de creuset de mélange que constituerait le porc n'est pas une certitude mais un faisceau d'arguments conforte cette hypothèse. C'est ainsi à cause du porc que serait apparu le sous-type A(H3N2) vers 1968 en Asie par remplacement notamment de la molécule H2 d'un virus humain A(H2N2) par une molécule de type H3 qui provient, selon une étude phylogénétique, d'un virus de canards sauvages.

La transmission de virus d'oiseaux vers d'autres espèces que le porc est possible. Ainsi, l'épizootie de grippe chez le **cheval** en 1989 en Chine a été provoqué par le passage d'un virus du même sous-type que les virus en circulation chez les équidés à cette époque mais phylogénétiquement et antigéniquement distinct. Ces virus équins dont la souche prototype est A/eq/Jilin/89(H3N8) n'ont pas subi de réassortiment et sont passés directement (et pour les huit gènes) de l'oiseau au cheval. Un deuxième exemple de passage de virus d'oiseaux aquatiques sauvages à des oiseaux domestiques est l'apparition chez les **poulets** au Mexique de virus A(H5N2) d'abord non pathogènes puis devenus hautement pathogènes. Enfin un troisième exemple d'introduction de virus d'oiseaux sauvages à des animaux domestiques est le suivant: entre 1985 et 1989, des porcs, en Italie, étaient infectés par des virus hybrides dont les antigènes de surface H1 et N1 étaient issus de virus aviaires A(H1N1) et dont les autres protéines provenaient de virus humains A(H3N2). Cette observation met en évidence, en dehors des transmissions de virus entre différentes espèces, l'existence de **réassortiments génétiques entre virus humains et virus aviaires chez le porc en Europe**.

### 3.3.3. *Facteurs démographiques*

Après son apparition, un virus d'un sous-type nouveau chez l'homme se transmet mal et doit s'adapter à son nouvel hôte. Cette **adaptation du nouvel hybride viral** nécessite un nombre important de cycles viraux et donc de passages d'individus à individus. Ainsi, pour contrebalancer le mauvais taux de transmission, l'implantation d'un nouveau virus chez l'homme a besoin d'un **taux de contact élevé entre individus sensibles et individus infectés**. Cette condition est rencontrée dans le cas de population humaines denses. C'est le cas notamment en Chine et notamment dans le sud-est de ce pays. Cependant, il existe d'autres régions du monde où la densité de population est forte.

Une fois qu'un nouveau virus s'est implanté chez l'homme dans une région donnée, il va diffuser de proche en proche localement. Il peut aussi voyager avec les déplacements des individus comme les virus grippaux le font avec les oiseaux migrateurs. Les individus infectés avec le nouvel agent grippal peuvent le transmettre à des individus sains sur un autre continent en seulement quelques heures. Lors de la pandémie de 1968, il a fallu cependant environ 7 mois entre le pic de l'épidémie due au nouveau virus à Hong Kong et le pic de l'épidémie en France. Compte tenu de l'évolution des échanges depuis lors, combien de temps aurions-nous dans une situation comparable ?

### 3.3.4. *Impasses*

Il suffit qu'un des facteurs ne soit pas réuni pour que l'introduction d'un virus nouveau pour l'espèce considérée ne conduise pas à une implantation durable marquée par une forte épidémie ou épidémie initiale. Plusieurs exemples illustrent de tels échecs.

Une étude, publiée en 1994, relate l'infection de deux enfants aux Pays-Bas par des virus porcins<sup>3</sup>. Ces derniers qui ont été analysés sur le plan antigénique résultaient du réassortiment entre des virus humains dont ils portaient les antigènes de surface H3 et N2 et des virus aviaires dont ils contenaient toutes les autres protéines. La transmission à ces deux enfants des virus hybrides n'a pas été suivie d'épidémie sans doute pour deux raisons liées à la combinaison et à la nature des différents gènes qui constituaient ces virus: 1/ les antigènes de surface appartenaient à des types moléculaires qui avaient déjà circulé chez l'homme, 2/ les gènes qui portent d'important déterminants d'adaptation à l'espèce hôte étaient d'origine aviaire et entraînaient une moins bonne compatibilité chez l'homme.

L'épisode de la grippe dite du poulet à Hong Kong en 1997 n'a pas débouché sur la pandémie redoutée pour les raisons suivantes: les virus aviaires A(H5N1) passés directement des poulets vivants à l'homme étaient purement aviaires et peu adaptés à l'homme. Seules des sources très contaminantes comme les volailles vivantes étaient capables d'infecter des hommes. Les hommes entre eux étaient incapables de se contaminer. Les virus A(H5N1) n'ont ainsi pas réussi leur implantation chez l'homme et la suppression de la source contaminante a permis de faire disparaître le danger. Cet exemple, au delà de la contamination d'oiseaux domestiques par des oiseaux sauvages, de facteurs zootechniques et démographiques, souligne l'importance de comportements socioculturels dans la transmission d'un virus inconnu jusque la chez l'homme à

---

3

partir d'une espèce animale. En effet, seules les volailles vivantes étaient source de contamination et la vente de poulets vivants sur les marchés directement en contact avec la population générale à Hong Kong a été un élément indispensable à l'établissement du premier maillon de transmission interspécifique.

### ***3.3.5. Résurgence de virus anciens appartenant à un sous-type de virus de grippe A circulant actuellement chez l'homme***

Depuis leur apparition, des virus humains de sous-type A(H3N2) ont pu être isolés de porcs. Des études ont montré que la transmission aux porcs et la circulation au sein de cette espèce de virus humains A(H1N1)<sup>4</sup> et A(H3N2)<sup>5</sup> constituent un phénomène permanent et établi.

En dehors du rôle de creuset de mélange et de maillon de transmission interspécifique, le porc peut également constituer un “**conservatoire**” de virus humains. Quelques expériences récentes suggèrent même la possibilité de transmission verticale chez le porc, ce qui assurerait une persistance des virus grippaux au sein de l'espèce porcine. La réémergence éventuelle de virus humains disparus depuis longtemps pourrait conduire à une circulation de virus contre lesquels une partie importante des populations humaines serait dépourvue d'immunité humorale. Les antigènes de surface des virus hybrides mi-humains, mi-aviaires isolés en 1993 des deux enfants aux Pays-Bas étaient antigéniquement proches du variant humain A/Victoria/3/75(H3N2) qui n'avait plus circulé dans les populations humaines pendant dix-huit ans<sup>15</sup>. Ainsi, aujourd'hui, une part importante de la population, les jeunes de moins de vingt-quatre ans, sont immunologiquement vierge vis à vis de ces virus. De plus, les personnes plus âgées qui ont été infectées par ce variant vingt-quatre ans auparavant ont probablement une immunité résiduelle faible contre l'hémagglutinine et la neuraminidase de ces virus.

### ***3.3.6. Délais de détection d'un nouveau sous-type de virus de grippe A***

Fin Août 1997, stupéfaction dans le paysage de la grippe. Le virus isolé chez un enfant de trois ans, décédé à Hong Kong le 21 mai 1997 d'une pneumonie grippale associée à un syndrome de Reye est un virus de grippe A(H5N1). Jamais jusque là, un virus de ce sous-type n'avait été isolé d'un humain souffrant d'une infection respiratoire aiguë. Ce sous-type viral est bien connu chez les oiseaux, notamment les volailles, chez qui il est responsable d'infections associées à une forte létalité; c'est un des virus de la peste aviaire. Après ce premier cas survenu début mai 1997 et étiqueté grippe A(H5N1) seulement le 13 Août 1997, la tension était retombée car l'analyse du virus en cause avait révélé qu'il s'agissait d'un virus intégralement d'origine aviaire, peu susceptible de se transmettre facilement à l'homme et au sein de la population humaine. D'ailleurs, il n'y avait pas eu de cas secondaire autour de ce premier cas et aucun autre n'était apparu pendant plus de cinq mois. Pendant ce temps, le CNR de la grippe France-Nord s'était procuré du virus de poulet de même sous-type A(H5N1) [A/Scotland/1/59(H5N1)] auprès du laboratoire de la grippe aviaire du CNEVA (AFSSA) à Ploufragan afin de préparer des moyens de détection appropriés, notamment par RT-PCR. Le CNR avait également demandé à disposer de la souche humaine isolée de l'enfant décédé en mai 1997 pour valider ce qui avait été réalisé sur la souche aviaire écossaise. L'annonce d'un deuxième cas de grippe à virus A(H5N1) chez l'homme

---

4

à Hong Kong au cours de la première semaine de novembre 1997 a grondé comme un autre coup de tonnerre. L'inquiétude a grandi encore quinze jours plus tard quand deux autres cas dont un mortel ont été rapportés, toujours à Hong Kong. A partir de ce moment là, pas une semaine ne passait sans au moins un nouveau cas. L'OMS a alors décidé de classer les virus humains A(H5N1) en catégorie 3 (avancé) alors que les virus grippaux étaient toujours classés en catégorie 2 selon les directives européennes en vigueur et leurs transposition en droit français. La demande d'autorisation de manipulation de telles souches en France pour les deux CNR, appuyée par les ministères chargés de la Santé et de l'Agriculture a retardé de plusieurs semaines la mise au point d'outils fiables de détection en France. Le taux de létalité associé aux gripes humaines à virus A(H5N1) était particulièrement préoccupant puisque sur les dix-huit cas totaux confirmés jusqu'à la fin de décembre 1997, six avait succombé. Sur place, les autorités sanitaires ont pris des mesures immédiates comme par exemple l'information de la population et des acteurs de santé, la mise en place de protocoles pour la prise en charge des nouveaux cas et particulièrement de l'usage de l'amantadine, médicament antiviral. Elles ont également publié sur leur site web, toutes les informations nécessaires au suivi de la situation avec une mise à jour quotidienne.

L'OMS a également réagi dès le début de cet épisode et orchestré les actions menées par les **Centres mondiaux de la grippe** et surtout le **CDC d'Atlanta**. L'OMS a également tenu informés les Centres Nationaux de Référence de l'évolution de la situation.

En France, dès l'annonce du premier cas, la **cellule de lutte contre la grippe** a accéléré le rythme de ses réunions. Le plan de lutte qui avait été rédigé deux ans auparavant a pu être réévalué au regard d'une situation concrète et complété sur un certain nombre de points. Les autorités françaises chargées de la santé publique ont mis en œuvre des mesures concrètes très rapidement.

Pendant deux mois, la vigilance internationale a été à son maximum. Les résultats des analyses des virus en cause étaient attendus avec impatience car l'émergence d'un virus réassortant ou d'un mutant adapté à l'homme conditionnait la survenue d'une nouvelle pandémie grippale à partir du foyer de Hong Kong. La connaissance de la nature intime des virus, de leur capacité de transmission interhumaine était prioritaire et urgente pour que les autorités sanitaires de Hong Kong puissent élaborer un plan de lutte efficace. Le 27 décembre, les résultats de l'enquête sérologique menée par les Centers for Diseases Control autour du premier cas d'infection humaine par le virus aviaire A(H5N1) ont été rendus publics. Ils suggéraient très fortement que la source majeure sinon exclusive de l'infection de l'homme était constituée par des volailles vivantes infectées. Par ailleurs, l'analyse génétique des virus isolés des six premiers cas a montré que tous étaient exclusivement d'origine aviaire et donc qu'aucun réassortiment avec un virus de grippe de Mammifères n'avait eu lieu. Sur la base de ces données, les autorités sanitaires de Hong Kong ont décidé puis procédé à l'abattage total des volailles du territoire de la zone administrative spéciale. Cette opération a été commencée le 29 décembre. Depuis, aucun nouveau cas de grippe humaine à virus A(H5N1) n'a été observé. Le bilan de cet épisode de grippe dite " du poulet " est donc de dix-huit cas confirmés parmi lesquels six décès sont à déplorer.

La promptitude des actions des autorités sanitaires de Hong Kong a évité la co-circulation dans la population humaine de virus A(H5N1) et de virus de grippe A(H1N1) ou A(H3N2) qui faisait courir le risque d'un réassortiment viral à l'occasion de la saison de grippe dans cette partie du monde. L'épisode de la grippe " du poulet " a permis de tester l'efficacité de la mobilisation mondiale dans le cadre de la surveillance et de la lutte contre la grippe autour de l'OMS. Elle a également été un banc d'essai de la **réactivité des autorités chargées de la santé publique en France avec tous les acteurs de la surveillance**, notamment les médecins libéraux. Elle va permettre d'améliorer et de préciser les plans de lutte contre la pandémie grippale en France et dans d'autres pays. Il convient de remarquer en conclusion que la plupart de ces plans nationaux de lutte ont été initiés suite aux Neuvièmes rencontres européennes organisées à Berlin en 1993 par le GEIG qui ont attiré l'attention des autorités nationales chargées de la santé publique sur l'importance de mettre en place une cellule de réflexion et d'action pour lutter contre une pandémie grippale toujours possible.

### 3.4. PREVENTION VACCINALE

Selon les autorisations de mise sur le marché (AMM) validées en France, la seule prévention repose sur la vaccination classique à virus inactivé et sur l'amantadine (Mantadix ®). L'usage de vaccin vivants atténués actuellement développés et peut-être prochainement sur le marché des États-Unis ainsi que le recours en prophylaxie au Zanamivir voire à l'Oseltamivir nécessiterait des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) éventuelles. Il serait ainsi souhaitable de prévoir à l'avance le recours à des procédures accélérées.

**3.4.1. Les vaccins inactivés**, qu'ils soient à virus fragmentés ou sous-unitaires, nécessitent la production sur un nombre colossal d'œufs de poule embryonnés, ce qui suppose que la **logistique** soit maîtrisée et rapidement mise en place, ce qui selon les fabricants ne constitue pas un facteur réellement limitant et peut être sollicité du jour au lendemain. Il faut aussi savoir qui prend la décision et le risque financier de la mise en production d'un nouveau vaccin classique monovalent, si possible avant l'arrivée de la première vague pandémique hypothétique. Pour la production sur le sol français, il serait souhaitable de savoir si des doses seraient réquisitionnées par l'État français et ce qu'il adviendrait des pays de l'Union européenne ne disposant pas de fabricant de vaccin anti-grippal sur leur territoire. A Berlin, lors des rencontres européennes sur la grippe et sa prévention, le recours à la production sur cellules de lignée continue avait été avancé pour contourner la difficulté logistique imposée (mais maîtrisée) par la production sur œuf embryonné de poule.

L'usage hypothétique d'un vaccin nouveau à virus vivant atténué monovalent permettrait d'accroître le nombre de doses disponibles (il faut environ un œuf et demi pour une dose de vaccin inactivé alors qu'un œuf embryonné permet la production d'environ vingt doses de vaccin à virus vivants. Se pose alors le problème de la chaîne du froid à respecter ou de la quantité de doses à lyophiliser.

En fonction du sous-type viral nouveau, il peut être nécessaire de revoir la quantité minimale à introduire dans le vaccin anti-grippal classique (actuellement de 15 µg d'hémagglutinine par valence) pour entraîner une séroconversion compatible avec les exigences de la pharmacopée européenne.

**3.4.2. Le délai de fabrication du vaccin** ne peut être estimée que dans la mesure où l'on peut évaluer la durée de chacune des étapes. Ainsi, la durée minimale de 22 semaines détaillée dans le premier rapport du groupe de travail de la cellule de lutte contre la pandémie grippale (septembre 1995, p. 7) tenait compte : de la détection en deux semaines du virus nouveau par un laboratoire de référence national et de sa caractérisation antigénique par un centre mondial de l'OMS en une semaine (plus de 12 semaines dans le cas de l'épisode de " la grippe du poulet " à Hong Kong) ; de la préparation rapide (6 à 8 semaines) d'un virus réassortant adapté aux exigences industrielles (plus de 36 mois après la flambée locale de grippe A(H5N1), aucune souche vaccinale n'avait été obtenue, à cause de la virulence extrême des souches A(H5N1) isolées chez l'homme pour l'embryon de poulet). Il faut ajouter à ces délais celui de la fabrication des réactifs de contrôles (distribués en Europe par le National Institute for Biological Standards and Controls, NIBSC).

### **3.4.3. Production journalière de vaccins**

En France, le fabricant de vaccin anti-grippal peut produire de 250 000 à 500 000 doses de vaccin monovalent en flacons multidoses par jour.

### **3.4.4. Cibles à définir**

La cellule de lutte contre la pandémie grippale a déterminé que les cibles prioritaires devaient être définies sur des critères sociaux (individus les plus utiles à la société, choix qu'il faut pouvoir justifier vis à vis du grand public qui ne doit pas avoir l'impression que les corps médical et " administratif " se protègent en premier pour des raisons d'accès " au pouvoir ") et sur des critères médicaux (populations à risques à redéfinir au moment même en fonction des données disponibles à partir des premiers pays ou régions touchés par la pandémie). Une estimation peut être en partie réalisée à partir des données démographiques assemblées dans l'annexe 5 du rapport du groupe de travail de la cellule de lutte contre la pandémie grippale de septembre 1995.

### **3.4.5. Modalités de la distribution du vaccin en urgence et de la vaccination**

Ce point est abordé dans l'annexe 6 du rapport du groupe de travail de la cellule de lutte contre la pandémie grippale (septembre 1995) dont il ressort particulièrement les points suivants:

- une stratégie globale doit être définie: afficher dans les actes la volonté de vacciner en prenant en charge certains risques qu'il soit financiers comme la commande ferme de produit aux fabricants ou médicaux ;
- les groupes à vacciner doivent avoir été bien déterminés ;

- les procédures de vaccination doivent avoir été établies avant le début de la campagne et préciser notamment qui sont les vaccinateurs, etc.
- l'intervention directe de l'État doit avoir été envisagée: aide à la répartition/distribution des doses vaccinales, concours de l'Armée, etc.

### **3.4.6. Pharmacovigilance**

La nécessité de renforcer la pharmacovigilance pour un nouveau vaccin préparé dans l'urgence a été soulignée par la cellule de lutte contre la pandémie grippale afin de permettre de détecter en temps réel les effets indésirables rares, qui par définition n'auront pas été détectés dans les études de tolérance, et éventuellement de les attendre et de les gérer. L'exemple de l'épisode de Fort Dix et la campagne massive de vaccination qui a suivi aux États-Unis, au cours de laquelle le nombre absolu des syndromes de Guillain Barré a augmenté en relation avec la vaccination doit être gardé en mémoire. Pratiquement, la cellule de lutte contre la pandémie grippale propose de mettre en place une procédure de pharmacovigilance renforcée qui s'appuierait sur les trente centres régionaux de pharmacovigilance français.

## **3.5. LES ANTIVIRAUX**

### **3.5.1. Modalités de prise en charge thérapeutique**

A la demande du ministère chargé de la Santé, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a constitué un groupe de travail sur la grippe pour répondre au problème de la « Prise en charge ambulatoire et critères d'hospitalisation dans un contexte de pandémie grippale due à l'apparition ou à la réapparition d'un nouveau sous-type du virus grippal A chez l'homme ». Les recommandations de ce groupe de travail sur la grippe face à une pandémie grippale due à un virus non inclus dans le vaccin figurent en annexe 3.

### **3.5.2. Chimio prophylaxie**

Les bénéfices éventuels des antiviraux utilisés en prophylaxie de la grippe lors d'une pandémie ont été évalués par le même groupe de travail de la SPILF. Le groupe de travail souligne que deux molécules ont reçu une AMM dans la prophylaxie, la rimantadine et l'amantadine qui seule reste commercialisée en France. Cette remarque reste toujours valable à ce jour. L'efficacité de l'amantadine est discutée et les nombreux effets indésirables bien mentionnés tout comme l'apparition rapide de résistance. Le zanamivir a reçu une AMM dans le traitement, une fois l'infection contractée. Cependant, des études multicentriques internationales semblent indiquer une bonne voire très bonne efficacité de l'administration prophylactique des inhibiteurs de neuraminidase, le zanamivir tout comme l'oseltamivir. Comme cela a été évoqué pour le vaccin, le recours à une ATU pourrait être envisagé pour l'usage des inhibiteurs de la neuraminidase en prophylaxie. Cependant, il faudrait également mettre en place une pharmacovigilance renforcée afin de permettre de détecter en temps réel les effets indésirables rares, qui n'auront pas été détectés dans les études de tolérance.

## 4. AUTRES SITUATIONS

Parmi les maladies émergentes de caractère épidémique, deux situations doivent être repérées, comme pouvant mobiliser les pouvoirs publics :

- celles désignées comme un “ mal mystérieux ”,
- celles non identifiées au terme des enquêtes.

### 4.1. “ LE MAL MYSTERIEUX ”

Parfois, le caractère infectieux d'une succession de cas inhabituels, d'abord sporadiques mais rapidement répertoriés, paraît s'imposer d'emblée devant la nature des symptômes ; l'hypothèse de la maladie infectieuse contagieuse s'accroît avec la multiplication d'observations similaires. L'épidémie de légionellose de Philadelphie en 1976 débuta de cette manière jusqu'à l'identification de l'agent pathogène et de sa source. En 1981, en Espagne, un “ mal mystérieux ” atteint plus de 20 000 personnes, faisant 315 morts en un an, dans des tableaux de pneumonies fébriles accompagnées parfois de troubles digestifs et neuromusculaires ainsi que d'hyperéosinophilie. Vingt ans plus tard, le nombre de morts par manifestations aiguës ou complications tardives est de 1 600 ; ce fut le syndrome des huiles toxiques vendues illégalement, considéré initialement de nature infectieuse du fait des symptômes. L'hypothèse d'un acte de terrorisme fut soulevée, y compris dans les médias.

### 4.2. SITUATIONS NON IDENTIFIEES

Il est des cas où le “ mal mystérieux ” reste non identifié au terme d'investigations exhaustives. Ils ne font pas l'objet de titres de la presse mais n'en restent pas moins préoccupants par leur létalité. Le communiqué du Relevé Épidémiologique Hebdomadaire du 21 juillet 2000 est ici intégralement reproduit : « Syndrome de fièvre hémorragique aiguë, Afghanistan (mise à jour). A ce jour, on dénombre 27 cas présumés, dont 16 décès signalés dans un village isolé du district de Gulran, province de Herat. Une équipe internationale, comprenant des experts du centre collaborateur OMS au National Institute of Virology (NIV, Afrique du Sud), d'Epicentre et de l'OMS ont terminé leur enquête. L'agent étiologique n'a pas encore été identifié en dépit de la vaste gamme de tests virologiques et sérologiques entrepris, portant sur un grand nombre d'agents pathogènes. »

L'infection mystérieuse n'est pas sans rappeler ce qui s'est produit lors de l'émergence du sida, infection qui n'existait pas, qui est apparue sans que son origine soit encore aujourd'hui identifiée mais dont les paramètres étiologiques et épidémiologiques l'ont été rapidement ; l'alerte épidémique fut donnée en juin 1981 par l'observation anormale de cinq cas de pneumocystose chez les homosexuels de Los Angeles. Elle suscita des doutes ; sa cause fut affirmée par une équipe de virologues de l'Institut Pasteur à partir de la présomption d'un clinicien sur l'un de ses patients porteurs d'adénopathies.

## **5. ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE**

### **5.1 LES INTERVENANTS**

#### **5.1.1. L'Organisation mondiale de la santé**

L'action de l'OMS est limitée de fait par la nature même du Règlement sanitaire international (RSI) dont le but est de protéger les populations tout en étant à l'origine des entraves les plus faibles possibles aux échanges internationaux.

Le RSI ne prévoit, pour les pays qui y adhèrent, et chaque pays est libre d'y adhérer ou non, que les mesures maximales qui peuvent être mises en œuvre par les États, pour se protéger contre l'importation des trois maladies prévues au règlement : la peste, le choléra et la fièvre jaune.

Rien n'est prévu réglementairement pour les autres maladies.

L'OMS coordonne la réponse internationale à une épidémie à la demande du pays concerné. Cette action est menée grâce au réseau Global Alert and Response Network qu'elle anime ; ce fut le cas récemment en Ouganda, où elle a apporté un appui technologique, matériel et méthodologique. Mais cette aide est alors similaire à celle que pourrait apporter tout pays (le CDC était également présent en Ouganda).

En revanche, l'OMS est l'organisme international susceptible de fournir et de diffuser des données fiables sur les épidémies en cours, bien que certaines d'entre elles soient diffusées après un délai assez long.

Ceci devrait changer puisque l'OMS a souhaité modifier le RSI afin que tout événement, anormal ou inattendu qui, par sa gravité ou sa vitesse de diffusion, pourrait représenter une menace pour la santé publique, fasse l'objet d'une déclaration à l'OMS dès lors qu'il risque d'avoir une ampleur internationale.

L'OMS émet également des recommandations à la fois sur la conduite à tenir pour l'accueil et la prise en charge d'un cas suspect de FHV et sur les mesures qu'il convient ou non que les États adoptent lors d'épidémies à l'étranger, afin de se protéger contre tout risque d'introduction de cas. L'OMS avait en ce sens considéré que les mesures prises par la France lors de l'épidémie d'Ebola au Gabon en 1997 étaient exagérées : distribution d'une information dans les avions revenant du Gabon et questionnaire sur les coordonnées de chaque passager pour les 3 semaines suivant leur arrivée en France.

Concernant la grippe, l'OMS décide chaque année de la nature du vaccin qui doit être fabriqué. Par ailleurs, elle a également diffusé un guide de conduite à tenir en cas de pandémie de grippe et, le cas échéant, peut être l'organisme diffuseur d'informations sur les épidémies (grippe de Hong Kong en 1997-98). Elle peut jouer également un rôle dans la coordination des recherches. Dans le cas de la grippe de Hong Kong, c'est l'OMS qui avait considéré que le virus H5N1 devait être considéré comme un virus de classe 3 et ne pouvait donc être manipulé que dans des laboratoires de sécurité.

### 5.1.2. L'Europe

La décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 septembre 1998 instaure dans la Communauté un réseau de surveillance épidémiologique de maladies transmissibles, ainsi qu'un système d'alerte précoce et de réaction visant leur prévention et leur contrôle.

La Commission européenne n'a pas un rôle prépondérant dans l'organisation de la prise en charge de cas de FHV ou même en cas de pandémie de grippe.

Cependant, plusieurs réseaux d'information existent au niveau européen : le réseau "grippe" mais également un réseau européen d'alerte rapide ainsi qu'un réseau dédié aux maladies virales importées European Network for Diagnosis of Imported Viral Disease (ENIVD). Une réunion de ce réseau a eu lieu le 9 novembre 2000 à Luxembourg sur "l'échange d'informations au niveau européen en cas de FHV importée".

Par ailleurs, le Centre national de référence des arbovirus en France ne dispose pas d'un laboratoire de confinement adapté et ne peut donc actuellement manipuler de germes de classe 4. Les examens demandés à ce laboratoire sont traités à Hambourg. Ceci témoigne d'une collaboration au niveau européen entre les chercheurs qui complète le dispositif d'information qui, lui, concerne plus spécifiquement les autorités sanitaires de chaque pays.

### 5.1.3. Le ministère de la Santé

Au sein du ministère, la Direction générale de la santé définit la politique de santé publique et met en œuvre les mesures de gestion en cas d'alerte.

En cas d'épidémie de FHV dans un pays étranger elle détermine le niveau de réponse (information des hôpitaux, de la population, des voyageurs) qui lui paraît le plus adapté.

En cas de survenue d'un cas de FHV sur le territoire national, la DGS est immédiatement informée par la Ddass qui a reçu le signalement sans délai (les FHV sont des maladies à déclaration obligatoire « justifiant une intervention urgente locale, nationale ou internationale). L'intérêt de ce signalement est de pouvoir immédiatement mettre en œuvre des mesures d'information et de surveillance dans l'entourage du cas et de permettre également une prise en charge adaptée avec le moins de risque possible d'apparition de cas secondaires. La DGS est également chargée alors de l'information des partenaires européens.

La définition de structures d'accueil pour des cas suspects de FHV, est quant à elle du ressort de la direction de l'Hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) relayée au niveau régional par les Agences régionales de l'hospitalisation (ARH) et les Drass.

Par ailleurs, la DGS met en place et organise, le cas échéant, en collaboration avec les Ddass concernées, les services médicaux et certaines structures hospitalières, le rapatriement sanitaire de personnes suspectes d'avoir contracté une FHV. Cette organisation s'est, jusqu'à présent, toujours faite au coup par coup. En effet, les services médicaux susceptibles d'accueillir de tels malades n'étant pas équipés de locaux spécialement dédiés, ils ne peuvent être mis en alerte que pour une durée déterminée et courte.

Concernant la grippe, la DGS a mis en place, au milieu des années 90, une cellule de lutte contre la grippe associant des partenaires de diverses institutions (DHOS, InVS, AFSSAPS, AFSSA, DGAL, CNR, Service de santé des Armées...) qui réfléchit à des moyens de gestion de pandémie de grippe. C'est notamment cette cellule qui a été activée lors de l'épisode de la grippe de Hong Kong et qui a contribué aux décisions prises à cette époque (constitution d'un stock de médicaments, information des voyageurs, des médecins, recherche de virus chez les cas suspects, interdiction d'importation des oiseaux en provenance d'Asie...).

Par ailleurs, la DGS a demandé en 1998 à la Société de pathologie infectieuse de langue française d'élaborer des recommandations sur la prise en charge de nombreux cas de grippe dans le cadre d'une pandémie et de définir des critères d'hospitalisation (cf. annexe 3).

Au total, la DGS continue donc son travail sur la grippe, avec ses partenaires précités, afin de pouvoir disposer dans un avenir proche, de moyens tant logistiques que méthodologiques pour lutter contre une épidémie voire une pandémie de grippe (avec virus couvert par le vaccin ou non).

#### **5.1. 4. L'Institut de veille sanitaire**

Le rôle de l'Institut de veille sanitaire (InVS) est prévu par la loi sur la sécurité sanitaire de juillet 1998. Il consiste en une veille sanitaire et doit le conduire à alerter les autorités sanitaires en cas de survenue de phénomène important pouvant nécessiter une action des pouvoirs publics. Il peut également émettre des recommandations à l'intention des pouvoirs publics, dès lors que ces recommandations découlent de travaux scientifiques.

Lors de la survenue de cas de FHV, l'InVS contribuera soit directement, soit via une Cellule interrégionale d'épidémiologie et d'intervention (CIREI) aux enquêtes épidémiologiques qui pourraient s'avérer nécessaires, surtout si l'origine de la contamination n'apparaissait pas clairement. De la même manière, la nécessité de mettre en place une surveillance autour de cas de FHV et la nature de cette surveillance, devra impliquer l'InVS.

L'InVS a élaboré par ailleurs des stratégies de prévention et de contrôle des épidémies de grippe en France. Ce travail a été très largement repris par la cellule de lutte contre la grippe de la DGS. L'InVS est membre permanent de la cellule de lutte du fait des ses missions de surveillance, d'alerte et d'appui technique aux investigations. Par ailleurs l'InVS intervient dans la surveillance de la grippe par son rôle de coordination vis-à-vis des différents systèmes de surveillance en France (CNR, réseau des GROG et réseau Sentinelles).

En situation de menace pandémique, l'InVS pourra du jour au lendemain assurer, pour le ministère chargé de la santé, les synthèses épidémiologiques régulières nécessaires, coordonner les investigations épidémiologiques à mettre en œuvre (protocole, fiche de recueil...) et assurer l'interface avec les instituts de surveillance des autres pays, en particulier européens.

S'il est difficile de se prémunir de l'émergence d'un problème infectieux que l'on ne connaît pas, la compréhension de l'émergence ou de la réémergence des problèmes infectieux basées sur l'expérience des dernières décennies doit permettre d'orienter les mesures nécessaires pour y faire face au mieux. Il convient donc en tout premier lieu de disposer d'une infrastructure de santé publique performante et réactive dont la responsabilité incombe au ministère chargé de la Santé et de disposer d'une capacité de surveillance et d'investigation épidémiologique et microbiologique opérationnelle et à visée décisionnelle de haut niveau scientifique et mobilisable à tout moment.

Ce deuxième aspect est de la responsabilité de l'Institut de la veille sanitaire dont les missions sont de surveiller l'état de santé de la population et surtout d'alerter les pouvoirs publics de toute menace pour la santé de la population. Dans le domaine des maladies infectieuses, l'InVS coordonne la surveillance des maladies infectieuses en France, assure une veille prospective sur les risques infectieux émergents, met en œuvre des investigations d'épidémies ou de phénomènes inhabituels qui peuvent représenter un risque pour la santé. A partir de signaux issus soit de systèmes de surveillance, des directions départementales des Affaires sanitaires et sociales (Ddass), des Centres nationaux de référence, des cliniciens, des CCLIN, des centres de surveillance épidémiologique d'autres pays, de l'OMS... l'InVS met en œuvre des procédures d'alerte et d'investigation en collaboration étroite avec les Centres nationaux de références et, selon le cas, de nombreuses structures (services hospitaliers, ingénieurs sanitaires...). Les objectifs sont d'identifier la source, le mode de transmission et les facteurs de risque et l'évolutivité potentielle du problème afin de proposer à l'autorité sanitaire des mesures de prévention et de contrôle scientifiquement argumentées. Afin de détecter au plus tôt les nouvelles menaces infectieuses pour la santé publique, l'InVS met en œuvre un programme de développement d'une veille prospective de nature scientifique qui, outre le suivi de l'actualité scientifique du domaine, s'appuiera sur une collaboration étroite avec le monde de la recherche en infectiologie et microbiologie à la fois humaine et animale.

#### **5.1.5. Les hôpitaux**

Ils doivent être en mesure d'accueillir dans les meilleures conditions possibles des cas suspects de FHV, en limitant au maximum les risques d'infection secondaire. Cela nécessite qu'une information leur soit faite régulièrement sur les épidémies en cours, afin que ce diagnostic puisse être évoqué chez un voyageur en provenance d'une zone à risque. Cette information leur est, en pratique, faite par la DGS.

Les Samu des départements où se trouve un aéroport international devraient être en mesure de prendre en charge une personne suspecte de FHV rapatriée ou se déclarant malade à l'aéroport, afin de la conduire en toute sécurité à l'hôpital. Le Samu 93 (Roissy-Charles de Gaulle) a prévu cette éventualité et a déjà été mis en alerte à plusieurs reprises.

En ce qui concerne la grippe, le problème essentiel serait celui de l'accueil aux urgences, éventuellement d'arrivées massives.

### **5.1.6. Le laboratoire P4 de Lyon et les CNR**

Une convention a été passée entre la fondation Mérieux et l'Institut Pasteur. A terme, cette convention doit permettre l'installation du CNR des arbovirus et virus des fièvres hémorragiques à Lyon dans le Centre de recherche Mérieux - Pasteur. Il disposera ainsi d'un laboratoire moderne, de niveau biosécurité 4 afin de pouvoir réaliser des diagnostics d'agents viraux de classe 4 et autres (classe 3 ...).

Par ailleurs, l'OMS a demandé, lors de l'épisode de la grippe de Hong Kong, des garanties aux deux centres nationaux de référence (CNR) de la grippe sur les degrés de confinement de leurs laboratoires. Faute de laboratoire classé P3, l'OMS refusait de leur adresser la souche H5N1.

Le fait que le laboratoire P4 soit à Lyon où se situe également le CNR Grippe Sud et que le CNR Grippe Nord (IP) puisse profiter des installations P3+ de l'Institut Pasteur, devrait permettre à terme de pouvoir disposer sans délai de toute nouvelle souche du virus de la grippe afin de l'identifier le plus rapidement possible.

### **5.1.7. Les Comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN)**

Depuis 1999, chaque établissement hospitalier public et privé doit constituer un CLIN (Décret n° 99-1034 du 6/12/1999). Leur rôle est de veiller à limiter au maximum le risque d'infection à l'hôpital, que ces infections surviennent chez les personnes hospitalisées ou parmi le personnel soignant. Leur rôle est, à ce titre, fondamental dans la gestion de cas de FHV. C'est à lui de définir, en l'absence de circulaire ministérielle, avec, le cas échéant, un appui technique du CCLIN (instance régionale) les mesures techniques qu'il convient d'adopter pour limiter les risques de FHV secondaires à l'hôpital.

### **5.1.8. Les aéroports**

C'est un point d'entrée des personnes malades ou en incubation. C'est là, également que la Ddass peut exercer sa mission de Contrôle sanitaire aux frontières. C'est à ce niveau que l'information des voyageurs est faite par les autorités sanitaires lorsque cette mesure est jugée opportune par la DGS.

Le service médical des aéroports a également un rôle important, et doit être informé des épidémies dans la mesure où si un cas se déclarait au cours d'un vol ou dans l'aérogare, il puisse être pris en charge de manière adaptée, sur place, dans un premier temps. Le service médical des aéroports peut également être un relais d'information des personnels de l'aéroport, ainsi que des personnels de compagnies aériennes éventuellement, bien qu'alors cette information incombe à la médecine du travail.

Déjà confronté à des situations d'alerte à l'aéroport Charles de Gaulle, (fausse alerte ou choléra, méningite, tuberculose, grippe du poulet à Hong Kong, foyers épidémiques de fièvre Ebola en République démocratique du Congo et en Ouganda) le service médical d'urgence et soins des Aéroports de Paris applique des procédures éprouvées dans les situations précitées en relation avec la Ddass et le Samu de la Seine-Saint-Denis.

### **5.1.9. Les Armées**

Les maladies infectieuses sont un risque majeur dans les armées ; elles mettent en jeu la santé des personnes et la capacité opérationnelle des unités. Les infections émergentes sont une préoccupation constante du Service de santé des Armées, notamment dans ses missions extérieures, très diversifiées dans de nombreux pays, en particulier tropicaux. L'exposition aux risques peut y prendre des dimensions singulières.

Les infections virales, dont la grippe et les fièvres hémorragiques, considérées comme risques naturels ou provoqués, y sont l'objet d'une attention particulière. Un rapport technique sur les « Orientations prioritaires de la virologie dans les armées » présenté le 16 novembre 2000 devant le Comité consultatif de santé des Armées où des autorités civiles sont membres de droit, a apporté sur ces thèmes des éléments d'information et de réflexion.

Pour la grippe, deux points originaux sont à noter :

- La participation des médecins d'unité et des laboratoires de virologie des hôpitaux des armées aux GROG dans le réseau SMOG.
- La politique de vaccination triennale des effectifs.

Pour les FHV, il faut souligner :

- La contribution des médecins militaires sur le terrain à leur connaissance épidémiologique et virologique, en Afrique notamment.
- La vigilance du dispositif d'alerte épidémiologique et de prise en charge de patients suspects, dans les hôpitaux des armées, y compris au bénéfice des civils.
- La priorité de ces thèmes de recherche, notamment pour le diagnostic rapide et précoce.
- L'efficacité et la disponibilité des moyens matériels et humains (transport aérien, organisation et mise en œuvre des moyens de toute la chaîne logistique).

Outre ses missions dans le cadre de la Défense, le Service de santé des Armées participe au Service Public de la Santé et à ce titre, il est amené à collaborer pour l'expertise ou l'action, aux situations de crise, d'urgence ou d'exception.

## 5.2. LA MISE EN ŒUVRE DE LA PRISE EN CHARGE

A ce jour, en France, le système de santé n'a pas été confronté à des cas importés de fièvre hémorragique virale africaine ou de pandémie grippale. Sa mise à l'épreuve reste à faire. Il est donc confronté à une **anticipation de risques potentiels, exceptionnels**.

S'agissant d'infections importées, les pouvoirs publics sont tributaires, en amont, d'une information validée. Dans le cas de la grippe, l'alerte épidémique est fondée sur une surveillance attentive de la circulation des virus grippaux, notamment aviaires. Les épidémies récentes de fièvre hémorragique virale, notamment africaines, montrent quant à elles le retard d'intervention des équipes internationales par rapport à la survenue des cas index, laissant l'épidémie se développer, y compris sur le mode nosocomial.

En France, le circuit qui va de la connaissance du premier cas, suspect ou confirmé, à l'information des professionnels de santé concernés, sur l'existence d'une épidémie, comprend plusieurs maillons qui peuvent être chacun un frein à la **réactivité du système**. A titre d'exemple, une épidémie de légionellose est survenue à la fin du mois de juillet 2000 en Ile-et-Vilaine, 18 cas ont été recensés entraînant 5 décès. Les praticiens des hôpitaux publics n'en ont été informés par les médecins inspecteurs de santé publique qu'en décembre 2000, en même temps que la presse, alors que cette information aurait pu être utile, pour un diagnostic et une meilleure connaissance de cette épidémie.

Si l'échelon national reste le niveau normal de gestion de ces situations, les échelons européens et régionaux apparaissent comme insuffisamment développés et organisés pour répondre aux besoins, en terme d'action. Les CIREI ont été créées il y a quatre ans ; elles dépendent administrativement des Drass et scientifiquement de l'InVS. Au nombre de neuf actuellement, composées d'un médecin inspecteur de santé publique et d'un ingénieur sanitaire, les CIREI ont dans leur attribution une mission d'alerte et de soutien aux investigations épidémiologiques en cas d'épidémie ou d'alerte, mais leurs moyens restent limités.

La prise en charge des patients au cours d'une pandémie grippale doit faire anticiper des décisions difficiles dans les choix prioritaires pour l'accès aux vaccins, aux traitements et au système de santé, notamment aux services d'urgence. Dans le cas des fièvres hémorragiques virales, en dehors de la prise en charge de contaminations accidentelles au P4 de Lyon, il n'existe pas en France de chaîne logistique de prise en charge de cas suspect ou confirmé, depuis l'étranger ou en métropole ; cette chaîne doit prendre en compte des contraintes matérielles, techniques et humaines destinées à éliminer les risques nosocomiaux. Jusqu'à présent, les prises en charge de cas suspects ont pu comporter une part d'improvisation ; il a fallu faire face à des aléas dont certains bien connus des cliniciens, liés à l'arrivée d'un cas suspect de fièvre hémorragique virale un vendredi soir ...

## 5.3. CAS PARTICULIER DES ANIMAUX

L'importation d'animaux vivants sur le territoire de l'Union européenne à partir de pays tiers, de façon licite, relève du contrôle des douanes et des services vétérinaires aux frontières ; ces services disposent de logiciels leur permettant d'assurer leur fonction et de prendre des mesures : consigne, quarantaine, refoulement, mise à mort, destruction, etc.

En cas d'introduction clandestine et de découverte des animaux, souvent dissimulés dans des bagages à main restés en cabine, il n'y a aucun certificat sanitaire ; les douanes verbalisent dans tous les cas et font appel aux vétérinaires pour l'examen physique. Si les animaux apparaissent malades, les mêmes mesures que précédemment peuvent être mises en œuvre. Dans un poste d'inspection frontalier autorisé aux animaux vivants, il est prévu des locaux d'hébergement ; ailleurs, c'est l'improvisation. Dans tous les cas, se pose le problème de l'isolement des animaux avec le risque de contamination des autres animaux et des personnels chargés de la manutention, de la nourriture et de l'hébergement.

Certains pays de l'Union européenne sont moins répressifs à l'égard des importations clandestines d'animaux qui peuvent alors circuler sur toute l'Union, sans problème.

Il existe par ailleurs des dérogations à l'importation de certaines espèces de la faune sauvage dont on veut faire des animaux de compagnie.

## 6 - PROPOSITIONS ET RECOMMANDATIONS

### 6.1. LE SYSTEME D'ALERTE EPIDEMIQUE

La prévention et la prise en charge dépendent d'une alerte efficace, qui doit être précoce, rapide et fiable.

**6.1.1. Intégrer le système d'alerte dans un dispositif d'alerte continue** comprenant une surveillance à l'extérieur et à l'intérieur du pays. A l'extérieur, trois niveaux d'alerte devraient intervenir : l'OMS à l'échelon mondial, l'Europe (coordination européenne par la commission européenne), les aéroports internationaux et les passages aux frontières. A l'intérieur du pays, trois autres niveaux font partie du système d'intervention :

- l'InVS à l'échelon national, dans le cadre de ses missions définies par la loi, qui est un outil essentiel.
- les Drass et les Ddass en articulation avec les CHRU à l'échelon régional.
- les hôpitaux généraux et les médecins généralistes à l'échelon local.

**6.1.2. Evaluer régulièrement la capacité de fonctionnement d'un dispositif dont la plupart des éléments existent, mais dont la réactivité et les articulations doivent être testées.**

En ce qui concerne la **grippe**, les réseaux de l'OMS constituent un modèle de l'alerte épidémique moderne dans la surveillance de l'apparition des virus grippaux en circulation et dans leur identification. C'est à l'OMS que revient la déclaration officielle de la situation pandémique. L'Europe a demandé un rapport sur l'attitude et la réactivité des différents états membres et de l'Union elle-même lors de l'alerte de « la grippe du poulet » à Hong Kong en 1997.

En France, le ministère chargé de l'Agriculture et l'AFSSA sont associés aux réseaux de surveillance de la grippe ; les Armées et Aéroports de Paris participent aux GROG. Les réseaux de surveillance mettant à contribution des médecins généralistes cas (réseau des GROG et le réseau Sentinelles) permettent de détecter et d'identifier dans de courts délais les épidémies et les virus responsables des premiers, de les localiser géographiquement et de suivre leur diffusion temporo-spatiale.

Dans le cas des **fièvres hémorragiques virales africaines**, des épidémies récentes ont montré le retard important que pouvait prendre le déclenchement de l'alerte au sein du pays où émergeait l'épidémie. En 2000, les décès en Europe des quatre cas de fièvre de Lassa, après leur évacuation sanitaire d'Afrique, laissent perplexes quant à l'efficacité des systèmes d'alerte épidémique à l'échelon de ce continent.

**6.1.3. Etablir un organigramme du système d'alerte** précisant les intervenants, leur fonction et leurs liens, ainsi que les procédures d'urgence à mettre en œuvre ; la coordination opérationnelle de l'InVS avec les partenaires (cliniciens, laboratoires, centres nationaux de référence, OMS, etc.) devrait être mieux formalisée et connue des professionnels de santé.

**6.1.4. Créer un échelon interrégional d'alerte** incluant les Ddass, les Drass et les CHRU au sein d'un **réseau d'alerte épidémique**. Le niveau départemental apparaît aujourd'hui trop limitatif. Cette structure, anticipant les risques exceptionnels comme ceux des fièvres hémorragiques virales, devrait pouvoir gérer également des risques infectieux comme les méningites à méningocoques, rares mais toujours présentes, faisant elles aussi intervenir la notion de cas suspect, suscitant de vives réactions dans l'opinion publique du fait de leur contagiosité par voie aérienne et de leur gravité, et nécessitant une action urgente dans l'entourage du cas. Le regroupement des CIREI sur quatre ou cinq inter régions et le renforcement de leur moyens à la fois qualitatifs (méthodologie) et quantitatif (personnels) permettrait de mieux anticiper les menaces épidémiques de toute nature ; dans ce contexte elles doivent développer prioritairement des liens forts avec les cliniciens, les laboratoires et les structures d'expertise régionale, disposer d'une expertise dans le domaine de l'alerte et de l'investigation de terrain, enfin maintenir une liaison constante avec l'InVS.

**6.1.5. Prendre en compte les cas suspects et les rumeurs d'épidémie.** De nos jours, l'alerte n'est plus uniquement déclenchée sur l'identification d'une infection dont la cause est prouvée par la microbiologie ; elle peut l'être soit sur la notion d'un syndrome clinique associé à des facteurs de risque, soit sur la fréquence anormale d'un syndrome infectieux évocateur d'épidémie.

L'OMS envisage ces moyens d'alerte dans la révision en cours du Règlement Sanitaire International ; ainsi, en Afrique, lors d'épidémies de fièvres hémorragiques à virus Ebola, la « diarrhée rouge » aurait pu être un très bon signal d'alarme si le message avait été entendu. Un autre outil, lié au développement des moyens d'échanges d'information, est la prise en compte des rumeurs d'épidémie qui sont analysées et vérifiées, notamment en fonction de leurs implications internationales.

En France, les nouvelles modalités de la déclaration obligatoire des maladies transmissibles, pour les maladies rares en particulier, font obligation de signaler à l'autorité sanitaire non seulement un cas avéré mais également suspect de fièvre hémorragique virale, dans les plus brefs délais. Les critères de cas suspects de maladies rares hautement contagieuses, telles que les fièvres hémorragiques virales devraient être connus, en distinguant les cas avec et sans syndrome hémorragique. Ces infections relèvent d'une **alerte prioritaire**, selon une **procédure d'urgence**.

### **6.1.6. Diffuser une information vers les professionnels de santé, dès que l'alerte épidémique est connue des autorités sanitaires.**

A ce titre, le GROG hebdomadaire diffuse une information simple à partir des réseaux sentinelles et des isollements de virus des CNR ; cette information, sans caractère officiel, mais validée, est concise et de lecture accessible. L'annonce d'une pandémie mettrait en cause la capacité du système de soins devant une population non immunisée.

Dans le cas d'infections rares ou exceptionnelles, l'information reste plus ciblée. Si une épidémie de FHV africaine sévit, l'information est diffusée par la DGS vers les hôpitaux, les aéroports internationaux, certains vols considérés comme à risque. La juste mesure entre la nécessité d'informer ceux qui sont supposés être les plus exposés et le souci de ne pas créer de craintes inutiles pouvant aller jusqu'à la panique dans l'opinion, n'est pas aisée à établir.

Les objectifs et les moyens de cette communication vers les professionnels de santé devraient faire l'objet d'une réflexion et d'un débat qu'il est urgent de mener, notamment sur l'utilisation d'Internet comme moyen rapide d'information mais à terme potentiellement inefficace, s'il est encombré. La réflexion sur les cibles devrait porter non seulement sur les médecins hospitaliers, mais également sur le secteur libéral, les médecins généralistes en particulier.

**6.1.7. Valoriser la participation des professionnels de santé au dispositif d'alerte.**  
L'importance de la contribution des médecins hospitaliers à l'alerte, devant des maladies contagieuses graves et rares, à déclaration obligatoire, est à souligner ; mais leur rôle, pourtant essentiel, est encore trop souvent ressenti par certains comme une contrainte administrative qu'ils négligent ; il est également primordial de rappeler l'importance de signaler à la Ddass tout phénomène infectieux inhabituel, même si la maladie n'est pas à déclaration obligatoire.

De même, le rôle des médecins généralistes, qu'ils appartiennent à des réseaux de surveillance (réseau Sentinelles et réseau des GROG) ou non, et qui sont également amenés à surveiller d'autres infections épidémiques, doit-il être développé. Mais, il doit sortir d'un volontariat qui se confond avec le bénévolat.

Les pouvoirs publics devraient encourager le développement et la structuration, autour de l'InVS, de réseaux de partenaires où les cliniciens, hospitaliers et généralistes, trouveraient leur place, avec les laboratoires de biologie et les structures de santé publique, sur des thématiques de l'infectiologie.

## 6.2. LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

### 6.2.1 Mettre à jour périodiquement les stratégies de prévention et de contrôle, ainsi que les recommandations sur la grippe en cas de pandémie.

L'éventualité d'une **pandémie grippale** avait déjà été envisagée en 1995 au sein du groupe de travail du RNSP, pour l'élaboration de stratégies de prévention et de contrôle des épidémies de grippe en France. Le groupe de travail de la SPILF, précédemment cité, a émis des recommandations à l'attention des autorités (cf. annexe 3, question 8). Parmi les aspects les plus importants à prendre en compte dans la prise en charge des patients, figurent :

- les critères d'hospitalisation avec leurs conséquences sur les services d'urgence, puis les services hospitaliers ;
- les mesures d'isolement à prendre dans les structures hospitalières ;
- les priorités dans l'attribution d'abord des antiviraux, curatifs et prophylactiques, à des populations non immunisées, en attente de nouveaux vaccins, puis de ceux-ci au fur et à mesure de leur disponibilité ;
- les délais d'approvisionnement en vaccins et médicaments par des industriels qui, outre les contraintes de la fabrication, devraient faire face à des demandes de plusieurs pays ;
- les coûts des prises en charge ;
- l'information des professionnels de santé, avant la pandémie, puis en temps réel ;
- l'information de la population.

Dans l'éventualité de **cas importés isolés suspects de FHV de type Ebola**, la même anticipation doit porter principalement sur la gestion des risques nosocomiaux. La prise en charge concerne l'état de santé du patient et la maîtrise du risque de transmission à l'entourage.

### 6.2.2. Définir les cas suspects en s'appuyant sur les critères déjà adoptés par les cliniciens dans leur enseignement et leur pratique :

- séjour en zone d'endémie avec retour depuis moins de trois semaines ;
- exposition au risque en région rurale ou dans un laboratoire utilisant des singes ;
- signes d'orientation (pharyngite, conjonctivite, rash, hémorragies vers le 5<sup>e</sup> jour de la maladie) ;
- élimination en moins de 48 heures des principaux diagnostics différentiels.

L'absence de spécificité des signes de la phase initiale doit être soulignée ainsi que le caractère inconstant et tardif des signes hémorragiques. On doit éliminer notamment un paludisme, une fièvre typhoïde, une dengue, une rickettsiose, d'autant que la leucopénie avec thrombocytopénie sont fréquentes et communes à toutes ces infections.

### 6.2.3. Classer les structures de prise en charge des patients en deux niveaux :

- **niveau 1** : mettre en œuvre les mesures de sécurité de la prise en charge initiale, immédiate, dès que le patient répond aux critères du cas suspect :
  - application de toutes les mesures standard de protection individuelle (gants, blouses, masques, éventuellement lunettes et bottes) et d'isolement en chambre seule avec antichambre et / ou sas ;
  - désinfection et incinération du matériel jetable et des excréta ou autoclavage des matériels non jetables ;
  - appel à un praticien hospitalier référent pour les risques infectieux au retour d'un pays tropical ;

Ces mesures simples, mais exigeant du sang froid sont applicables dans toutes les structures hospitalières, y compris aux urgences.

L'autorité sanitaire est informée de l'application du dispositif ; les laboratoires recevant les prélèvements biologiques sont avisés de leur caractère potentiellement contagieux. Le transfert du patient vers une structure de niveau 2 (site pilote) doit être envisagé.

- **niveau 2** : créer des **sites pilotes** en 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, éliminant quasiment le risque de contamination nosocomiale par voie aérienne à partir de patients ayant des signes respiratoires, des diarrhées, des vomissements, des hémorragies ;
  - d'une réserve de ribavirine IV pour le traitement d'une personne pendant 48 heures. Cette disposition supposerait un mode d'attribution spécifique hors ATU nominative, justifié par l'urgence et l'efficacité prouvée de ce traitement dans les fièvres de Lassa et de Crimée-Congo (six premiers jours) ;
  - de capacités de réalisation de certains soins intensifs au sein de la structure d'isolement, en sachant leurs limites et les difficiles problèmes éthiques que pourraient poser leur pratique ;
  - de moyens de réalisation d'examen biologiques courants dans l'enceinte d'isolement, notamment biochimiques ;

- d'équipes médicales et paramédicales rompues à la pratique des maladies infectieuses et tropicales, régulièrement entraînées à la prise en charge de ces patients, rigoureuses dans leur pratique, capables de réagir dans l'urgence puis dans la durée tant aux plans technique que psychologique ;
- d'une organisation hospitalière pouvant assumer, d'une part la prise en charge technique notamment dans les laboratoires, et d'autre part la situation de crise éventuellement suscitée dans l'établissement et à l'extérieur (constitution d'une cellule opérationnelle) ;

En France, des sites pilotes de ce niveau, en milieu civil et militaire, compte tenu de l'usage très limité et des coûts, seront en nombre restreint (au maximum 3 à 4 sites de 2 chambres chacun) ; leur désignation et leur répartition relèveront d'un schéma d'organisation national validé, et ils bénéficieront d'une dotation en conséquence. Ces structures protégées seront destinées à fonctionner pour d'autres patients nécessitant un isolement (tuberculose multirésistante, zona, varicelle, etc.) ; elles seront activées en dépression selon les besoins. Ces pôles référents auront par ailleurs un rôle d'information vis-à-vis du corps médical, des personnels soignants et de la population. Ils joueront leur rôle de conseil des autorités sanitaires. Ils seront astreints à des contrôles périodiques sur leur capacité de fonctionnement pour leur homologation.

#### **6.2.4. Transporter les patients dans les conditions optimales de sécurité adaptées au risque de contagiosité.**

La première mesure, essentielle, est l'adoption des règles d'hygiène universelles.

La contamination potentielle par aérosols pour certains agents doit conduire à disposer d'un brancard d'isolement en pression négative, équipé de manchons étanches pour les soins, d'une ventilation avec filtres HEPA, pouvant être déplacé par des brancardiers et installé dans un véhicule de transport ; au moins une unité du même type, adaptée au transport aérien prolongé, de type Vickers, devrait être disponible pour l'évacuation sanitaire d'un cas suspect ou avéré, notamment depuis l'Afrique. L'usage et la maintenance d'un tel dispositif devraient être assurés par des équipes entraînées, désignées à l'avance et pouvant être rapidement mises en alerte. Ces systèmes sont employés dans les armées américaine et britannique. L'hypothèse du transport simultané de plusieurs personnes devant être soumises à ces mesures de sécurité, devrait faire envisager le développement, à l'échelon européen, militaire notamment, d'un avion sanitaire de transport (de type C 130 par exemple).

### 6.3. LA PRISE EN CHARGE DES PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES

**6.3.1. Mettre en œuvre des procédures sécurisées concernant les prélèvements biologiques** ; il s'agit d'un problème complexe du fait de la multiplicité des laboratoires destinataires des prélèvements (hémostasie, microbiologie, biochimie, etc.). Des procédures sécurisées mises en œuvre par des personnels formés doivent permettre la réalisation d'examens indispensables à un diagnostic rapide et à une prise en charge efficace du patient :

- Un responsable du laboratoire doit être prévenu par le médecin clinicien de la présomption de fièvre hémorragique virale pour tous les prélèvements concernant le patient, quel que soit l'examen demandé ; les bons de demandes d'examen, les tubes et les flacons sont identifiés par une pastille rouge et portent la mention « suspicion de fièvre hémorragique virale ». De même, l'envoi de prélèvements vers un autre laboratoire doit être précédé et accompagné d'informations précises sur les risques potentiels.
- Les examens sont limités au strict minimum. En pratique, dans les structures de niveau 1, seuls des examens biologiques pouvant être réalisés en urgence sous enceinte à flux laminaire de type II seront effectués, tant que les résultats virologiques du CNR ne sont pas connus : numération – formule sanguine – plaquettes – frottis sanguin – groupage – immunosérologie – hémocultures et étude du liquide céphalorachidien.
- L'impossibilité de travailler sur tube fermé non centrifugé et/ou de désinfection des automates de biochimie ou d'hémostasie, peut limiter certains examens d'hémostasie ou de biochimie sur automate.
- Des examens courants peuvent être réalisés dans des sites référents disposant de mini laboratoire en dépression, à proximité des chambres d'isolement de sécurité, avec des appareils de type DT60 OrthoDiagnostic manipulés par des personnels entraînés et ayant une protection vestimentaire adaptée.
- Le transport des prélèvements, quels que soient la nature et l'objet de la recherche, répond à des normes de sécurité renforcée (double emballage), d'abord au sein de l'établissement, depuis le prélèvement au lit du malade jusqu'au laboratoire. Lorsque le transport s'effectue d'un établissement à l'autre, le respect des règles internationales s'impose pour tout prélèvement biologique quelle que soit la présomption de l'agent pathogène.
- L'élimination des déchets et des matériels à usage unique doit être effectuée selon des procédures validées et écrites.

### **6.3.2. Désigner un laboratoire national de référence pour la première identification d'agents pathogènes exceptionnels**

**L'orientation des prélèvements biologiques vers les laboratoires spécialisés compétents** doit trouver une solution adaptée aux situations. La diversité des diagnostics différentiels peut amener à adresser à plusieurs centres nationaux de référence ou à d'autres laboratoires des prélèvements biologiques potentiellement contagieux pour lesquels ils ne disposent pas d'installations de niveau P4 ; ils pourraient donc être amenés à manipuler des échantillons biologiques pouvant contenir un virus de fièvre hémorragique virale par exemple, en dehors des normes de sécurité requises. Cette hypothèse serait renforcée devant l'émergence de plusieurs cas de maladies infectieuses aiguës atypiques (« mal mystérieux ») qui ne feraient pas rapidement la preuve de leur étiologie.

Dans ces situations où le clinicien et/ou le biologiste référents présument de la présence d'un agent biologique de niveau 4 dans les prélèvements, ceux-ci devraient pouvoir être adressés directement à une structure unique à l'échelon national travaillant dans des conditions de sécurité optimales, capable d'écarter le diagnostic ou de le suspecter pour les agents pathogènes les plus contagieux, quitte à en confier l'identification exacte à d'autres structures spécialisées et équipées à cette fin. Ce laboratoire, doté des outils modernes de la biologie moléculaire, devrait être fonctionnel 24 heures sur 24 et capable, sur des prélèvements biologiques, d'effectuer une première discrimination entre toxiques et agents microbiens (bactériens, viraux, etc.). L'avancement de ces méthodes d'identification au Cressa (Centre de recherche du Service de santé des Armées) à Grenoble et sa collaboration aux activités du laboratoire P4 à Lyon font proposer que ce rôle lui soit dévolu.

## **6.4. LA SURVEILLANCE DES SUJETS CONTACTS**

Les **sujets contacts** d'un cas suspect ou d'un cas confirmé, c'est à dire les personnels sanitaires (soignants ou non) ainsi que les personnes contacts au sein de la famille, de l'entourage professionnel ou social, nécessiteraient une surveillance clinique stricte pendant trois semaines.

## **6.5. L'ORGANISATION ET LE FONCTIONNEMENT**

### **6.5.1. Mettre en place des plans d'urgence**

L'importance et la multiplicité des aspects de l'alerte épidémique et de la prise en charge tant d'une pandémie grippale que de cas isolés de fièvres hémorragiques virales montrent la nécessité de **plans d'urgence** au niveau national, régional et local. L'évaluation du potentiel, des besoins et la capacité à intervenir doivent être connus de tous les intervenants. Que ces plans s'intègrent à un plan blanc des risques biologiques n'enlèvent rien aux particularités de la pandémie grippale et des cas de fièvres hémorragiques virales.

L'approche doit être interministérielle en raison de la diversité des intervenants et des problèmes de sécurité publique que posent ces infections, et le pilote doit être identifié.

#### **6.5.2. Charger un groupe de travail de la rédaction des procédures et des guides de bonne pratique.**

Les hôpitaux, les services hospitaliers et les laboratoires doivent mettre en place les **procédures** qu'ils pourraient être amenés à appliquer en situation épidémique.

Des **guides de bonnes pratiques** devraient être diffusés par les sociétés savantes en vue de l'établissement de **protocoles**.

**6.5.3. Prévoir la constitution de cellules de crise** à l'échelon national et interrégional, et également à l'échelon d'un établissement hospitalier, afin de gérer la situation dans ses aspects fonctionnels et humains.

#### **6.5.4. Evaluer périodiquement le fonctionnement du dispositif global**

Si la plupart des organes existent, il reste à en **évaluer le fonctionnement et la réactivité** périodiquement, soit par des exercices, soit en situations réelles.

### **6.6. LES MESURES GENERALES DE FORMATION ET D'INFORMATION**

#### **6.6.1. Former les professionnels de santé aux maladies infectieuses**

Les notions de transmission des maladies infectieuses et de contagiosité, parfois confondues, sont très souvent floues ou erronées chez les professionnels de santé, médecins ou paramédicaux. Elles mènent à des conduites aberrantes allant de la négligence coupable aux excès les plus absurdes, en général tous coûteux. Les notions établies devraient être mieux connues de tous. Les débuts de l'épidémie de sida ont montré, alors que les modes de transmission étaient bien identifiés, la persistance de comportements irrationnels. Ils se répètent pour d'autres infections : de nombreux exemples pourraient être cités uniquement à propos du lavage des mains ou de l'usage des gants.

Il importe que les notions essentielles sur les modes de transmission et la contagiosité des principaux microbes soient enseignées aux infirmières dans leur formation initiale. Pour celles qui acquièrent une compétence pratique au sein d'un service de maladies infectieuses, elles devraient pouvoir valider cette formation après un temps d'exercice défini (trois à quatre ans par exemple), et l'acquisition de connaissances théoriques en maladies infectieuses dans le même temps. La validation d'un module de maladies infectieuses, ainsi que d'autres spécialités, devrait être valorisée en termes de perspectives de carrière.

Sur l'ensemble des questions de maladies infectieuses, les professionnels de santé, plus particulièrement les médecins, quel que soit leur mode d'exercice ou leur spécialité, souhaitent avoir une **information fiable**, concise, compréhensible, qui réponde à leurs questions et à celles de leurs patients, notamment devant un phénomène épidémique ou dans une situation de crise.

Le phénomène est certes plus complexe qu'il pourrait paraître au premier abord car la confiance dans une information qui serait " officielle " ne serait pas pour autant admise d'emblée, sans critique. Mais force est de constater la difficulté qu'ont la plupart des médecins à avoir accès à des informations de qualité, dont le niveau de pertinence soit affiché ; celles-ci, y compris les communiqués officiels leur parviennent par les médias, souvent tronquées. La dramatisation médiatique amplifie la cacophonie dans l'opinion où, pour tout un chacun, le médecin quel qu'il soit, est supposé avoir la connaissance sur le problème infectieux évoqué.

Le **degré de contagiosité** et pas seulement le mode de transmission, devraient être systématiquement rappelés dans toutes les situations épidémiques (méningocoque, grippe, légionellose, listéria). A titre d'exemple, si les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) et le VIH répondent tous trois à la transmission parentérale (sang et dérivés, injections, toxicomanie IV, matériel médical contaminé), sexuelle et materno-fœtale, le risque moyen de transmission par exposition à du sang porteur du virus, suite à un accident percutané, n'est pas équivalent : celui du VHB est dix fois supérieur à celui du VHC et cent fois supérieur à celui du VIH.

**6.6.2. Préparer les personnels hospitaliers** à l'accueil de patients suspects de FHV, ce qui relève non seulement des services hospitaliers susceptibles de les recevoir, mais également des CLIN, dans leur aptitude à gérer l'isolement, et des médecins du travail ; tous devraient inclure ce type de prise en charge dans leurs programmes de formation, pour rester efficace et dédramatiser les situations.

Au niveau des sites pilotes, les personnels des services cliniques et des laboratoires devraient recevoir une formation spécifique adaptée à la prise en charge des fièvres hémorragiques virales, répétée périodiquement et lors des renouvellements des personnels, adaptée aux agents pathogènes présumés en cause.

La formation doit être étendue à toutes les personnes susceptibles d'intervenir dans la chaîne de prise en charge, notamment au cours du transport du patient ou des prélèvements biologiques.

### **6.6.3. Informer les professionnels de santé en cas d'alerte épidémique**

En situation épidémique, dès l'alerte, des réseaux destinés aux professionnels de santé, différents de ceux du grand public, devraient délivrer une information adaptée selon les besoins, par exemple soit vers les médecins généralistes, soit vers les médecins des services d'urgence ou spécifiquement vers des services spécialisés. Cette information émanant soit de la DGS soit de l'InVS devrait pouvoir atteindre directement les intéressés, en dehors des circuits administratifs. L'utilisation du courrier électronique avec procédure d'urgence devrait être étudiée en ce sens.

#### 6.6.4. Former des cliniciens spécialistes en maladies infectieuses et tropicales

L'augmentation et la multiplicité des risques infectieux, leur diversité et leur impact sur la santé publique et l'opinion nécessitent leur prise en charge adaptée. L'une des solutions passe par la formation de professionnels compétents. Pendant longtemps, l'usage des anti-infectieux a été restreint à quelques antibiotiques efficaces sans diagnostic précis. L'évolution actuelle des connaissances, tant dans les indications des examens complémentaires que dans les thérapeutiques anti-infectieuses, font de l'infectiologie clinique une discipline à part entière et une spécialité pratiquée dans tous les CHU et certains hôpitaux généraux.

L'acquisition de la compétence se fait par l'obtention d'un Diplôme d'études spéciales (DES) au cours de l'internat puis d'un Diplôme d'études spéciales complémentaires (DESC) de maladies infectieuses et tropicales, enfin, éventuellement par un concours de praticien hospitalier dans la discipline. Ce cursus, innové voici près de vingt ans, a atteint aujourd'hui ses limites devant l'ampleur des problèmes apparus en deux décennies.

Il est recommandé de **créer un DES de maladies infectieuses et tropicales** au sein des spécialités médicales, dans le but de rendre efficace, au lit du malade et dans son entourage, la politique de lutte contre les maladies infectieuses. La formation théorique et pratique pourrait comprendre, outre les stages cliniques essentiels, des stages en épidémiologie, santé publique, hygiène et microbiologie. La durée du cursus actuel ne permet pas de donner la formation minimale suffisante à des praticiens qui seraient préparés à exercer au sein de tous les hôpitaux généraux et dont la fonction pourrait s'articuler autour des activités suivantes :

- ◆ Prise en charge diagnostique et thérapeutique des maladies infectieuses.
- ◆ Conseils en antibiothérapie, notamment probabiliste, la plus fréquente, au bénéfice de tous les services hospitaliers dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales et de la rationalisation des prescriptions des anti-infectieux.
- ◆ Conseils aux voyageurs et vaccinations.
- ◆ Recueil de données épidémiologiques en maladies infectieuses dans le cadre d'enquêtes ou de la surveillance épidémiologique ; responsabilité de la Déclaration obligatoire des maladies infectieuses.
- ◆ Formation des personnels en hygiène hospitalière et évaluation des mesures, à l'échelon du patient.

La prise en charge de malades atteints d'infections pourrait s'envisager soit dans le cadre de services, de départements ou de fédérations déjà existantes, soit par la création de la structure adaptée, permettant le regroupement de lits de spécialités d'appareil. Ces priorités ont leur place dans la **politique des projets d'établissement** et celle des **procédures d'accréditation**.

Les rôles qui seraient ainsi dévolus à l'infectiologue dans l'établissement sont aujourd'hui fréquemment exercés, s'ils le sont, par des acteurs différents, parfois éloignés des réalités cliniques, alors qu'il ont une unité dont le fil conducteur est la maladie infectieuse depuis sa prévention jusqu'à son traitement. Ces activités, déjà exercées par des infectiologues cliniciens en CHU ou dans certains hôpitaux généraux, devraient être généralisées à raison de un spécialiste de

maladies infectieuses pour 150 lits et même étendues au secteur extra hospitalier ; cliniques, maisons de retraites médicalisées, centres de convalescences, etc. doivent faire face aujourd'hui à des problèmes infectieux, notamment nosocomiaux, pour lesquels la contribution d'infectiologues cliniciens compétents paraît indispensable.

La réforme du 3<sup>e</sup> cycle des études médicales devrait être l'occasion de placer parmi les priorités la formation d'infectiologues cliniciens dans un DES de maladies infectieuses et tropicales.

Une telle mesure aurait un coût, qui reste à évaluer et elle entraînerait certainement des changements dans les rapports entre les professionnels de santé hospitaliers.

#### **6.6.5. Informer l'opinion**

La **peur** du nucléaire dans l'**opinion publique** a aujourd'hui laissé en partie la place au biologique, même s'il s'agit toujours d'une crainte, parfois justifiée, d'un dérèglement dans la nature provoqué par l'Homme.

Toutes les maladies infectieuses sont le lot du monde vivant, y compris animal, mais elles apparaissent à beaucoup comme incongrues dans un monde qui se voudrait, sur ce chapitre, définitivement aseptisé. Les risques liés à l'introduction clandestine d'animaux devraient entre autres être rappelés.

La médiatisation, la mondialisation et l'intensification d'échanges rapides concernent aujourd'hui les maladies infectieuses. Une information adaptée doit être donnée à l'opinion publique.

L'un des axes à privilégier est de passer par les **professionnels de santé de proximité** (pharmaciens, infirmières, etc.) qui sont des relais de l'information sanitaire dans la population.

Le Comité français d'éducation pour la santé (CFES) devrait trouver sa place dans la politique d'information sur les risques infectieux rares ou exceptionnels. Le développement de son action pourrait s'inscrire dans le cadre d'un **Institut de prévention et de promotion de la santé** qui sans improvisation ni amalgame, serait capable de répondre par des messages clairs et fiables à la multiplicité des demandes de l'actualité, qu'il s'agisse des risques infectieux ou toxiques. Des délégations régionales de cet institut seraient en mesure d'apporter des réponses aux questions posées dans des contextes loco-régionaux.

## CONCLUSIONS

Les vingt-cinq dernières années ont vu se développer de nombreuses maladies infectieuses anciennes ou nouvelles. L'explosion de l'épidémie de sida dans le monde entier en est l'exemple le plus explicite et le plus dramatique, tant il condense sur un court laps de temps la multiplicité des aspects d'une maladie émergente.

La croyance dans la victoire sur les maladies infectieuses, liées aux succès spectaculaires des antibiotiques, des progrès de l'hygiène et de la vaccination, en est ébranlée. De nombreux facteurs de comportement, des modifications de l'environnement et les conflits régionaux contribuent à l'émergence d'infections, notamment virales ; la mondialisation est ici un concept qui peut trouver sa place dans la mesure où il exprime les transformations incessantes du milieu, le dynamisme des échanges et des activités, la rapidité des déplacements humains. Au plan de la santé, il suggère la capacité d'émergence ou de réémergence d'infections où la notion de frontières peut devenir illusoire. Parmi ces infections, une pandémie grippale et certaines fièvres hémorragiques virales à haut potentiel contagieux sont des hypothèses dont la probabilité de survenue en France ne peut être écartée devant, d'une part deux alertes récentes à Hong Kong avec l'émergence d'un nouveau virus grippal, et d'autre part les épidémies de fièvre à virus Ebola, Lassa et Marburg en Afrique dans les cinq dernières années, avec importation de cas en Europe.

La France a un système de santé dont les dispositifs et les structures devraient permettre de faire face aux risques d'importation de ces infections ; parmi les plus récents, la création de l'InVS et du laboratoire P4 à Lyon en sont des éléments essentiels. L'apparition brutale de ces infections pourrait par contre soumettre le système à l'épreuve de la réactivité et de l'efficacité. Il y a donc lieu d'anticiper les risques en adaptant les moyens, en identifiant tous les maillons de la chaîne et en évaluant la cohérence de l'ensemble, depuis l'alerte épidémique jusqu'à l'exécution des décisions.

Dans le cas de la pandémie grippale, c'est l'OMS qui déclenche l'alerte. L'ampleur de l'épidémie serait un facteur majeur. L'anticipation doit porter sur la définition des priorités dans l'accès aux services de soins, aux médicaments antiviraux et aux nouveaux vaccins.

Les fièvres hémorragiques virales, notamment africaines, posent principalement le problème des risques d'infections nosocomiales autour d'un cas suspect ou confirmé. L'alerte épidémique à partir de la déclaration obligatoire d'un cas suspect est ici fondamentale ; elle pourrait être défailante ; à l'échelon international, les épidémies récentes montrent que l'alerte souffre d'une phase silencieuse prolongée sur plusieurs semaines ou mois. La prise en charge du patient et de ses prélèvements biologiques doit être formalisée. La sécurité se fonde d'abord sur l'application par tous des mesures de sécurité standard de protection individuelle et des mesures de désinfection. Quelques structures pilotes, pôles de référence, devraient être mises en place.

Dans tous les cas, il apparaît indispensable :

- de développer l'échelon européen et l'échelon régional pour les systèmes d'alerte, les réseaux de surveillance et les modalités de prise en charge.
- de préparer les personnels de santé à des situations auxquelles la plupart n'a pas été confronté.
- d'anticiper l'information de l'opinion sur ces infections dont la médiatisation réveille des peurs et qui sont susceptibles de créer des situations de crise.

## LISTE DES ANNEXES

<b>Annexe 1</b>	<b>Evolution clinique d'un cas de FHV à virus Ebola</b>	<b>86</b>
<b>Annexe 2</b>	<b>Tableau récapitulatif des niveaux de confinement minimum à mettre en œuvre dans les laboratoires</b>	<b>88</b>
<b>Annexe 3</b>	<b>Recommandations du groupe de travail « grippe » face à une pandémie grippale due à virus non inclus dans le vaccin</b>	<b>90</b>

## ANNEXE 1

### EVOLUTION CLINIQUE D'UN CAS DE FHV A VIRUS EBOLA

Depuis 1979, le comportement de chimpanzés en liberté est étudié dans le Parc National Taï. Début novembre 1994, plusieurs corps décomposés sont retrouvés. Le 16 novembre 1994, trois chercheurs dissèquent un chimpanzé décédé depuis moins de douze heures et atteint de lésions hémorragiques. Huit jours plus tard, l'un des chercheurs, une jeune femme de 34 ans, tombe malade.

Le 24 novembre 1994, fébrile, elle est traitée par halofantrine pour suspicion de paludisme. Au 3<sup>e</sup> jour, en l'absence d'amélioration, elle est transportée en car à Abidjan (600 km) et admise en clinique. Malgré la persistance de la fièvre, de céphalées, de myalgies et de frissons, son état général reste satisfaisant. L'examen clinique est normal.

Le 4<sup>e</sup> jour, elle reçoit un autre antipaludique (quinine intraveineuse), interrompue pour intolérance. Le 5<sup>e</sup> jour, apparaissent une diarrhée (7 selles par jour) sans traces de sang, puis des nausées, des vomissements et une anorexie. Un rash sans prurit se généralise. Des troubles du système nerveux se manifestent (perte de mémoire, anxiété, confusion, irritabilité), ainsi qu'une oligurie. Les recherches répétées de parasites dans le sang, ainsi que les hémocultures, restent négatives. Elle est réhydratée et reçoit deux antibiotiques successifs par voie intraveineuse. La radiographie thoracique est normale.

Le 7<sup>e</sup> jour, en l'absence d'amélioration, elle est évacuée en Suisse par avion sanitaire ; elle avait un masque, de même que le médecin et l'infirmière qui portaient des gants et une blouse, en raison de la suspicion d'une fièvre de Lassa contractée dans le parc Taï à proximité du Liberia.

Le 8<sup>e</sup> jour, elle est admise à l'hôpital de Bâle dans une chambre individuelle avec sas, à pression négative. Les personnels soignants portaient gants, masques et blouses. Elle était fatiguée, mais consciente. A l'examen clinique, le foie et la rate étaient sensibles. Les diagnostics différentiels ont été la dengue, les hépatites B, C et E, une rickettsiose, une fièvre à Hantavirus, une leptospirose, une fièvre typhoïde, un paludisme. Une forme de FH à virus Lassa ou Ebola était considérée comme peu probable. La patiente est à nouveau traitée par deux antibiotiques pour suspicion de septicémie à Gram négatif, de leptospirose et de rickettsiose.

Le 9<sup>e</sup> jour, elle est apyrétique pendant deux jours. Au 11<sup>e</sup> jour, la fièvre réapparaît au moment de la réduction des mesures d'isolement. Elle sort le 15<sup>e</sup> jour, après avoir perdu 6 kg. A la 6<sup>e</sup> semaine, elle avait retrouvé son état habituel, mais elle perdit ses cheveux en quantité pendant trois mois.

L'hémogramme a révélé une thrombocytopénie, une lymphopénie initiale, puis une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Les transaminases ASAT et ALAT ont été élevées pendant les dix premiers jours, ainsi que la  $\gamma$  GT et les phosphatases alcalines dans un deuxième temps. Les examens microbiologiques ont été négatifs ; en l'absence de saignement, les tests pour les virus Lassa et Ebola n'ont pas été demandés.

Le diagnostic a été porté rétrospectivement le 14 décembre 1994 à l'Institut Pasteur, sur un sérum prélevé au 3<sup>e</sup> jour de la maladie et conservé à Abidjan ; il s'agissait d'un nouveau sous-type de virus Ebola.

### **Tableau de la courbe thermique et de la chronologie des signes cliniques**

## ANNEXE 2

**TABLEAU RECAPITULATIF DES NIVEAUX DE CONFINEMENT MINIMUM  
A METTRE EN ŒUVRE DANS LES INDUSTRIES ET LES LABORATOIRES (\*)**

	1	2	3	4
Aménagement du laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surface de 9m<sup>2</sup> au sol par personne</li> <li>- Laboratoire facilement nettoyable (surface lisse)</li> <li>- Vestiaire et salle de repos à l'extérieur</li> <li>- Paillasse imperméable</li> <li>- Lavabo à l'intérieur du sas</li> <li>- Fenêtres scellées</li> <li>- Zone d'accès contrôlée (balisage)</li> <li>- Accès du laboratoire limité</li> </ul>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoclave dans le bâtiment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoclave dans le laboratoire</li> <li>- 1 sas d'accès</li> <li>- Air renouvelé et contrôlé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoclave à double entrée</li> <li>- Double sas</li> <li>- Pas de raccordement de gaz ou vide centralisé</li> <li>- Effluents de lavabo décontaminés</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Labo en dépression (6mm CE) air filtré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensemble des pièces en dépression (6 mm colonne d'eau air filtré)</li> <li>- Vestiaires avec douche</li> <li>- Effluents douche</li> <li>- Local isolé du bâtiment.</li> </ul>
Équipement spécial de confinement	Aucun	PSM type 1 ou II	PSM type I, II, III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolateur PSMI et II</li> <li>- avec manipulateurs équipés de vêtement isolants</li> </ul>
Techniques de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paillasses décontaminées régulièrement</li> <li>- Mode d'emploi des désinfectants</li> <li>- Décontamination des déchets</li> <li>- Pas de pipetage à la bouche</li> <li>- Eviter l'utilisation d'objet tranchant, coupant</li> <li>- Interdiction de boire, fumer, manger, se maquiller dans le local</li> <li>- Eviter la création d'aérosols</li> <li>- Port de blouse ou de vêtements spéciaux obligatoire</li> <li>- Port de gants appropriés obligatoire</li> <li>- Manipulation créant des aérosols sous PSM</li> </ul>			

Pratiques spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extermination des insectes et rongeurs</li> <li>- Vêtements de travail spécifiques à ces niveaux et quittés ensuite</li> </ul>	
	Sac étanche pour décontaminer le matériel ou les déchets hors du laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- déchets et matériels décontaminés avant la sortie du laboratoire</li> <li>Douche obligatoire en sortie.</li> </ul>

(\*) Arrêté du 13/08/1996, JO du 7/09/1996.

## ANNEXE 3

### RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL « GRIPPE » FACE A UNE PANDEMIE GRIPPALE DUE A VIRUS NON INCLUS DANS LE VACCIN

Y. Mouton, Société de pathologie infectieuse de langue française (coordinateur)  
et le groupe de travail « grippe » de la direction générale de la Santé

#### Objectifs :

- Proposer aux professionnels des soins primaires des éléments d'aide à la décision, fondée sur les données actuelles de la science et portant sur :
  - . Les options thérapeutiques, préventives et curatives ;
  - . Le choix des critères permettant le maintien à domicile ou l'hospitalisation des malades infectés par le virus pandémique.
- Recommander aux autorités sanitaires :
  - . des axes de travail pour les instances publiques, notamment la cellule pandémie-grippe ;
  - . des actions à mettre en œuvre avant et pendant une pandémie grippale.

#### QUESTION 1 – Prise en charge type enfant sain

Au cours d'une pandémie la virulence de l'agent infectieux est majeure, avec morbidité et mortalité élevées (tous âges confondus et quels que soient les facteurs de risque). L'accès à l'hôpital devra impérativement être réservé aux formes graves. La grande majorité des enfants atteints sera prise en charge par le médecin traitant et soignée à domicile.

Le diagnostic est le plus souvent facile, sauf chez le nourrisson. La symptomatologie varie en fonction de l'âge. Les manifestations extraréspiratoires (gastrointestinales, convulsions fébriles) sont plus fréquentes chez l'enfant. Les principales complications de la grippe sont les surinfections bactériennes du tractus respiratoire : rhinosinusites, otites moyennes aiguës et pneumonies.

*Aucun examen complémentaire n'a sa place dans les formes typiques simples.* Dans les autres formes, des examens complémentaires simples (en priorité numération formule sanguine, protéine C réactive, examen cyto bactériologique des urines, radiographie thoracique) permettent, le plus souvent, de préciser le diagnostic de surinfection ou d'une autre pathologie. L'intérêt des tests de diagnostic rapide de la grippe est particulièrement net chez le nourrisson. Leur intérêt essentiel est lié à la mise à disposition d'une forme galénique d'un antiviral adaptée à l'enfant.

Le traitement sera symptomatique et au mieux spécifique, si on dispose d'antiviraux efficaces. Le traitement de la fièvre, symptôme majeur, potentiellement grave avant 4 ans (risque de convulsion, d'hyperthermie majeure) est bien codifié et comporte deux volets. Les mesures physiques respectent le bien-être de l'enfant et associent le repos au lit, le déshabillage, l'aération et le contrôle de la température de la chambre, le bain (qui doit rester une détente pour l'enfant) ou la ventilation du visage, la compensation des pertes d'eau par une hydratation correcte. Le traitement médicamenteux, seul

régulateur du thermostat central, a une place prépondérante. Le paracétamol est la molécule de choix (à la posologie de 60 mg/kg/24 heures répartie en 4 prises de 15 mg/kg toutes les 6 heures) en termes de bénéfice-risque. En cas de réponse insuffisante à la dose optima de paracétamol, le second choix ira à l'ibuprofène (chez l'enfant de plus de 6 mois, à la posologie de 20 à 30 mg/kg/24 heures, répartie en 3 ou 4 prises, soit 6 à 7 mg/kg toutes les 6 à 8 heures). L'usage de l'aspirine est déconseillé dans les fièvres d'origine grippale chez l'enfant. L'administration de l'antithermique sera systématique pendant les trois premiers jours de la maladie chez les enfants de moins de 4 ans.

L'usage des antibiotiques est réservé aux surinfections bactériennes patentes dont la plus fréquente est l'otite. Le plus souvent probabiliste en ambulatoire, elle répondra à l'écologie habituelle des infections concernées. On peut conseiller, en s'orientant sur la symptomatologie clinique :

- l'amoxicilline à dose antipneumococcique (100 à 150 mg/kg/24 heures en trois prises)
- l'association amoxicilline-acide clavulanique (80 mg/kg/24 heures en trois prises)
- le cefpodoxime (8 mg/kg/24 heures en deux prises)
- le céfuroxime (30 mg/kg/24 heures en deux prises)
- le ceftriaxone (50 mg/kg/24 heures en une seule injection) réservée à l'indication pour laquelle elle a reçu l'AMM : l'otite moyenne aiguë. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, le pédiazole (50 mg/kg/24 heures d'érythromicine associé à 150 mg/kg/24 heures de sulfafurazole) est une alternative.

Le reste du traitement symptomatique est guidé par la clinique (toux sèche, catarrhe des voies aériennes supérieures, encombrement bronchique, traitement d'une crise d'asthme, troubles digestifs).

La règle sera de prescrire au minimum. Dans tous les cas, pour prévenir la diffusion de la pandémie, le praticien conseillera l'isolement du malade, en particulier vis-à-vis des sujets à risque. Les mesures à prendre vis-à-vis de la collectivité (isolement familial, fermeture des crèches, des écoles, des internats) sont du domaine de la santé publique.

## **QUESTION 2 – Prise en charge en médecine générale (antiviraux exclus) en cas de grippe non compliquée chez l'adulte sain**

Si une pandémie grippale touche notre pays, les médecins généralistes français auront à soigner et à suivre des millions de malades en un temps très court. Au début de la pandémie, en l'absence d'un vaccin adapté, la dangerosité prévisible d'un virus grippal pandémique provoquera une morbi-mortalité importante et spectaculaire.

Dans un tel contexte, les médecins de la « première ligne de soins » travailleront intensément dans des conditions très difficiles. A la lueur des données de la science disponibles en mai 1999, il paraît raisonnable de conseiller l'attitude suivante en cas de grippe non compliquée chez un adulte sain auparavant :

- pour lutter contre les symptômes de la grippe, privilégier le traitement non médicamenteux (boissons abondantes, repos) ;
- pour lutter contre les symptômes de la grippe, mieux vaut prescrire le plus petit nombre possible de médicaments ;
- en cas de traitement médicamenteux, il n'a pas été trouvé dans la littérature d'éléments permettant, dans la lutte contre la fièvre et les douleurs, de recommander le paracétamol plus que les salicylés ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En raison de leur risque d'effets secondaires, en particulier pour les AINS, ils doivent être considérés comme une alternative en cas de pénurie. Si ces produits sont prescrits, il faut en respecter les règles habituelles ;

- en cas de pénurie de certains médicaments, paracétamol, aspirine et AINS sont probablement interchangeables dans la plupart des cas, en monothérapie et aux doses recommandées dans le traitement symptomatique de la fièvre.

Remarque : s'agissant de grippe non compliquée, il n'y a aucune justification à une quelconque antibiothérapie.

Pendant une pandémie, même un « adulte sain » peut être victime d'une complication de la grippe. L'aggravation clinique trois ou quatre jours après le début de la grippe justifie un nouveau recours au médecin. La grippe n'explique pas tout. Certains symptômes peuvent être dus à d'autres maladies ou aux effets indésirables des traitements de la grippe.

### **QUESTION 3 – Bénéfice éventuel d'une antibiothérapie prophylactique de surinfection bactérienne respiratoire chez des patients à risque dans le contexte d'une pandémie grippale non vaccinale**

La réponse à cette question est : il n'y a pas dans la littérature d'étude randomisée ayant démontré et chiffré l'existence ou non de ce bénéfice. Le niveau de preuves est faible et les recommandations reposent sur un consensus professionnel fort : *la recommandation est négative quant à l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique de pneumonie bactérienne en cas de pandémie non vaccinale*. Cette recommandation négative est basée sur les éléments suivants :

- en cas de pandémie grippale non vaccinale, les populations touchées par les complications bactériennes pulmonaires per et post grippales dépassent largement les groupes à risque retenus habituellement pour la vaccination antigrippale ;
- il n'existe aucun moyen clinique simple pour le généraliste, en première ligne dans l'hypothèse d'une telle prescription, de reconnaître qui fera ou non une pneumonie bactérienne et quand celle-ci se manifestera. Cela conduirait à prescrire une antibiothérapie prophylactique à toute personne présentant une symptomatologie grippale. Compte tenu du taux d'attaque élevé en cas de pandémie grippale non vaccinale et du poids économique considérable que cela supposerait, la mise à disposition dans un temps court d'une telle quantité d'antibiotiques est irréaliste ;
- pour des infections à virus pneumotropes non grippaux, il n'y a pas de bénéfice démontré d'une antibiothérapie à visée prophylactique des pneumonies bactériennes ;
- outre les risques individuels liés aux effets indésirables, une telle prescription à très grande échelle entrerait dans le cadre des facteurs de risque de sélection de souche résistante, serait contraire aux recommandations de bon usage et risquerait de poser à terme de sérieux problèmes de traitement curatif pour les patients présentant effectivement une pneumonie bactérienne.

### **QUESTION 4 – Bénéfice éventuel d'une antibiothérapie curative des surinfections bactériennes respiratoires**

Bien que leur incidence directe soit inconnue, les surinfections bactériennes bronchopulmonaires semblent fréquentes au cours de la grippe. Il n'existe pas de données suffisantes permettant d'isoler une population à risque. Le diagnostic des surinfections bronchiques est clinique. Celui des pneumonies passe obligatoirement par la réalisation d'un cliché thoracique. Parmi les germes responsables de ces surinfections, il faut retenir les germes usuels tels que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus*

*influenzae*, mais aussi *Staphylococcus aureus*. Au vu des recommandations usuellement reconnues et des particularités spécifiques à l'infection grippale, les propositions des experts sont les suivantes :

- bronchite aiguë du sujet sain : abstention de toute antibiothérapie ;
- surinfection des bronchites chroniques : administration orale aux posologies recommandées dans le Vidal d'amoxicilline – acide clavulanique (Augmentin®, Ciblor®), céfuroxime – axetil (Zinnat®, Cépazine®), pristinamycine (Pyostacine®) ;
- pneumonie : le traitement antibiotique devra être rapidement instauré. Pour faire face aux contraintes de l'infection staphylococcique potentielle et éviter l'afflux de patients en milieu hospitalier, les molécules suivantes ont été retenues : amoxicilline – acide clavulanique (3 à 4 g/j en deux à trois injections par voie intraveineuse), céfuroxime (750 mg/12 heures par voie intramusculaire). Leur administration se fera par voie parentérale et cela pendant une durée conseillée de dix jours. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, le meilleur choix serait l'hospitalisation. Toutefois, si celle-ci est impossible pour des raisons matérielles, le recours à la pristinamycine par voie orale, à posologie suffisante (3 g/j), peut être retenu. Dans tous les cas, la réévaluation à la 72<sup>e</sup> heure est impérative.

#### **QUESTION 5 – Recommandations pour l'emploi curatif des antiviraux de la grippe lors d'une « pandémie non vaccinale »**

Ces recommandations ne s'appliquent que pour une pandémie et ne peuvent en aucun cas être extrapolées aux périodes interpandémiques.

#### **Y a-t-il une population à traiter en priorité pour le risque médical ?**

Il n'y a pas de réponse objective documentée à cette question. En l'absence de texte référencé, nous considérerons comme plus à risque les populations suivantes :

- sujets âgés de plus de 65 ans ;
- patients vivant en institution ;
- pathologie bronchopulmonaire ou cérébrovasculaire sous-jacente ;
- insuffisance cardiaque ;
- néoplasie sous-jacente ;
- hépatopathie ;
- insuffisance rénale chronique ;
- diabète.

#### **Les antiviraux peuvent-ils être utilisés massivement en curatif ? Si oui, lesquels ?**

En préambule, on notera l'absence de bibliographie basée sur des publications avec méthodologie fiable. Sont envisageables :

- la rimantadine (plus que l'amantadine en raison des effets indésirables très supérieurs de cette dernière) ;
- parmi les inhibiteurs de la neuraminidase, seul le zanamivir a fait l'objet, à la date de septembre 1999, d'un développement suffisant, mais il n'y a aucune expérience d'utilisation large.

#### **Bénéfices éventuels de produits antiviraux en curatif**

- Amantadine et rimantadine ne sont actives que sur le virus grippal A. Ces deux molécules sont reconnues d'efficacité équivalente, mais la tolérance de la rimantadine est très supérieure :

- la rimantadine n'a pas d'AMM curatif et n'est plus disponible à la pharmacopée française (elle est commercialisée aux États-Unis par Forest Pharmaceuticals, Saint-Louis, Missouri, sous le nom de Flumadine®) ;
- l'amantadine est disponible au titre d'antiparkinsonien (stock limité) et conserve son AMM curatif de grippe.

Ces deux produits ont été utilisés en traitement curatif : on admet que la réduction de la durée des symptômes peut atteindre un à deux jours. En dehors de l'épisode de 1997 de Hong Kong, un effet sur la réduction de la mortalité chez les sujets à risque ou sur le nombre et la gravité des complications n'est pas documenté. Ces effets, lorsqu'ils sont avancés, sont extrapolés des données expérimentales et du raccourcissement clinique de l'évolution de la grippe.

- Les inhibiteurs de la neuraminidase, actifs sur les virus de la grippe A et B, ne constituent encore qu'une famille à promesses :
  - le Ro 640802 (Roche) fait l'objet d'études de phase III ;
  - seul le zanamivir (Relenza® développé par Glaxo Wellcome) par voie inhalée a fait à la date de septembre 1999 l'objet d'essais cliniques suffisants et obtenu un enregistrement. Globalement il existerait une réduction de la durée des symptômes de un à trois jours :
    - chez les patients dont il est prouvé qu'il s'agit bien d'une infection à virus grippal,
    - chez les patients fébriles au moment de l'inclusion, mais pas chez ceux qui n'ont pas de fièvre,
    - lorsque le traitement (pour cinq jours) est débuté moins de 36 heures après le début des symptômes (au-delà il n'y a plus de différence, que les patients reçoivent ou non du zanamivir),
    - une réduction de la charge virale nasopharyngée a également été obtenue.

#### **Quelles indications pourraient être retenues pour les antiviraux en curatif ?**

- en période pandémique,
- chez les sujets fébriles,
- 36 heures au maximum après le début des symptômes.

#### **Quels bénéfices ?**

- réduction de la durée des symptômes : à peu près documentée
- réduction de leur gravité : avancée, mais non documentée
- diminution du risque de décès : possible, mais non documentée
- diminution du risque de surinfection : non documentée
- diminution du coût de l'hospitalisation : aucune information

#### **Problèmes d'émergence de résistance**

- Oui pour amantadine et rimantadine lors d'utilisation clinique extensive
- Documentation clinique très limitée pour les inhibiteurs de la neuraminidase
- Des essais *in vitro* et sur modèles animaux font état d'un risque faible : à vérifier.

#### **Cas particuliers : enfants**

A ce jour, chez l'enfant, un seul médicament est disponible : le Mantadix®. Exclusivement pour les gripes A. Il n'y a pas de présentation pédiatrique. De ce fait, l'utilisation avant 6 ans est impossible. Après l'âge de 6 ans, elle est délicate compte tenu de la dose quotidienne optimale (150 mg/j) et de la présentation en capsules non sécables de 100 mg. Il doit être prescrit avant 48 heures après le début des

symptômes. Lors du traitement curatif, les effets indésirables sont de l'ordre de 10 % et le risque de résistance est élevé dès la fin de celui-ci.

Les pédiatres demandent le développement d'une forme pédiatrique adaptée d'antineuraminidases.

### **Au total**

En France, en septembre 1999 :

- rimantadine : non, car pas d'AMM dans cette indication ;
- amantadine : oui, AMM mais limites : toxicité, potentiel de résistance, stock disponible ;
- zanamivir : oui, AMM mais limites : quantité disponible.

En pratique :

- si les stocks sont suffisants : indications en curatif pour toute grippe ;
- si les stocks sont limités : offrir la priorité à ceux qui médicalement pour cette pandémie auront été définis à risque dominant pour ce variant (informations télématiques).

Ce document devra être actualisé dès publication des résultats des autres inhibiteurs de neuraminidase et dès obtention de leur AMM.

## **QUESTION 6 – Bénéfices éventuels des antiviraux utilisés en prophylaxie de la grippe lors d'une pandémie non vaccinale**

La prophylaxie médicamenteuse prend alors toute son importance soit isolément, soit en précédant la vaccination. Deux molécules ont reçu une AMM dans la prophylaxie, la rimantadine et l'amentadine qui reste seule commercialisé en France. Les inhibiteurs de la neuraminidase n'ont pas encore d'autorisation en prophylaxie.

### **Les études cliniques**

L'amentadine et la rimantadine, en traitement préventif de 7 à 11 jours ont, dans l'infection grippale expérimentale, montré pour un traitement de 7 à 11 jours une réduction du risque grippal de 50 à 90 %. En prophylaxie de l'infection grippale naturelle (traitement de 30 à 42 jours), l'amentadine diminue le risque de grippe de 50 à 100 %, y compris chez l'enfant et en collectivité. La prophylaxie médicamenteuse n'empêche pas le contagage et l'apparition des anticorps.

Des effets indésirables interviennent avec l'amentadine dans 20 à 50 % des cas. Ils peuvent limiter l'utilisation du produit. Ils sont responsables d'arrêt prématuré du traitement dans un pourcentage variant de 7 à 37 %. Ils peuvent survenir chez les sujets âgés, malgré la réduction de la posologie à 100 mg/j. Les effets graves sont surtout neuropsychiatriques.

### **Précautions d'emploi**

Pour l'amentadine, il est impératif d'adapter les posologies en cas d'altération de la fonction rénale et chez le sujet âgé car les effets indésirables sont en partie dose-dépendants. D'après le dictionnaire Vidal 1999 :

- Enfant de plus de 1 an, théoriquement : 5 mg/kg/j, sans dépasser 150 mg en deux prises par jour ; on rappelle qu'il n'y a pas de présentation pédiatrique, ce qui rend l'utilisation impossible avant 6 ans.
- Adulte : 200 mg/j en une ou deux prises (avant 16 heures en raison du risque d'insomnie).
- Plus de 65 ans ou clairance de la créatinine à 40-50 ml/min. : une dose de 100 mg/j.

- Clairance de la créatinine à 30ml/min. : 200 mg x 2 par semaine , et à 20ml/min. : 100 mg x 3 par semaine.
- Clairance à 10 ml/min. ou hémodialyse : 100 mg en alternance avec 200 mg tous les 7 jours.

### **Inhibiteurs de la neuraminidase**

Le zanamivir et le GS4104 sont des molécules en cours de développement. Analogues de l'acide sialique, ils inhibent la neuraminidase des virus grippaux :

- l'absorption digestive du zanamivir est médiocre, rendant nécessaire le spray endonasal ou la voie inhalée endobuccale ;
- le GS4104 qui a le même mode d'action est une prodrogue dont l'absorption est majorée par l'alimentation et habituellement bien tolérée.

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont donc prometteurs, mais n'ont pas encore d'indication officielle en prophylaxie (mai 1999).

### **Résistance du virus grippal A en pratique clinique**

L'émergence d'une souche résistante à l'amantadine en cours de traitement en curatif est possible. Elle n'est pas synonyme d'échec mais est à l'origine d'une possible dissémination qui peut mettre en cause l'efficacité d'une prophylaxie en collectivité. Mais le risque de transmission de souches mutées lors de traitements préventifs semble faible, et n'est pas connu en situation de traitement à grande échelle. Avec les inhibiteurs de la neuraminidase, leur utilisation en prophylaxie de masse s'accompagnera de la sélection de souches résistantes. En mai 1999, les stratégies de prophylaxie médicamenteuse doivent être analysées en fonction du bénéfice individuel, en considérant les facteurs de risque particuliers à un ou des individus, ou du bénéfice collectif (économie, rapport bénéfice/risque, avec possibilité d'effet indésirable et d'émergence de résistance). *Il n'est pas possible de considérer la prophylaxie médicamenteuse sans envisager les mesures d'hygiène, la limitation des visites, le confinement des patients grippés dans des unités désignées à cet effet, ou à leur domicile, selon les recommandations des autorités ministérielles.*

### **Propositions d'indications de prophylaxie médicamenteuse dans un pandémie grippale non vaccinale**

La circulation du nouveau virus ayant été détectée en France par les systèmes de veille sanitaire, et le seuil épidémique franchi, la prophylaxie antivirale peut être prescrite. Elle s'adresse à une large population dans l'attente d'un vaccin correspondant à la souche reconnue. L'approvisionnement en médicaments (amantadine) est un élément essentiel de la prophylaxie. Les stocks risquent d'être insuffisants en cas de prescriptions étendues et la capacité de production insuffisante pour répondre à la demande.

De plus, les problèmes de tolérance doivent faire considérer le rapport bénéfice/risque avec les produits disponibles dans l'attente des nouvelles molécules. Les recommandations des CDC d'Atlanta définissent les patients à risque qui à titre personnel peuvent tirer bénéfice d'une prophylaxie, et les personnes au contact des sujets malades qu'il faudra traiter dans le but de limiter la dissémination dans la collectivité. En mai 1999, le seul médicament disponible dans cette indication est l'amantadine.

La prophylaxie sera débutée obligatoirement en l'absence de tout signe clinique. Elle sera administrée aux posologies usuelles. Elle pourra être proposée :

- aux personnes vivant sous le même toit que les malades, ou à leur contact direct, pour une durée de 10 jours en sachant qu'il n'y a pas de prophylaxie possible avant l'âge de 6 ans ;
- aux personnels de santé exposés au contact avec les grippés, pour une durée de 4 à 6 semaines, en fonction de la durée de l'épidémie ;
- aux patients en institution, au contact des malades, pour une durée de 4 à 6 semaines ;
- en cas de vaccination adaptée au nouveau virus, la prophylaxie médicamenteuse devra être poursuivie 2 à 3 semaines après l'injection. Chez l'enfant, pour couvrir l'efficacité jusqu'à la deuxième injection, la prophylaxie sera poursuivie pendant 4 à 6 semaines ;
- l'extension de la prophylaxie à d'autres groupes relève des autorités.

### **Conclusion**

Le survenue d'une pandémie grippale à virus non vaccinal rend nécessaire l'utilisation d'une prophylaxie médicamenteuse antivirale en raison d'un délai de fabrication de plusieurs mois d'un vaccin adapté. L'amantadine est actuellement la seule molécule disponible en France mais en faible quantité. Elle entraîne des effets secondaires qui en limitent l'utilisation. De nouvelles molécules prometteuses (inhibiteurs de la neuraminidase) sont encore en développement et ont prouvé leur efficacité en curatif. Leur indication n'est pas validée en prophylaxie.

Il existe des limites à la prescription élargie d'une telle prophylaxie, en particulier :

- la toxicité du traitement dont il faut adapter la posologie ;
- l'éventuelle sélection de souches résistantes.

Une prophylaxie pourrait être orientée initialement vers des sujets contacts et les personnels de santé et ciblée secondairement, en fonction des groupes à risque identifiés au début de la pandémie.

### **QUESTION 7 - Critères de décision d'hospitalisation**

Une pandémie de grippe non vaccinale conduirait à de nombreuses hospitalisations et consultations d'urgence, soit du fait d'une gravité réelle, soit du fait de la seule présence de signes fonctionnels gênants, mais sans gravité réelle. C'est pourquoi, et dans le but de répartir la prise en charge des malades entre le médecin généraliste et l'hôpital, puis à l'intérieur de l'hôpital, le groupe de travail propose :

- une définition des groupes à risque de mortalité élevée ;
- un rappel des signes de gravité communs à toutes les infections des voies respiratoires basses.

### **Définition de groupes à risque de complication**

Il n'existe aucune donnée pertinente dans la littérature permettant d'identifier à l'avance quels seraient les groupes de patients les plus à risque de développer des complications menaçant le pronostic vital au cours d'une pandémie grippale. Cette information devrait pouvoir être obtenue rapidement en cas de pandémie par le biais des structures nationales ou internationales de veille sanitaire. A ce jour, les données issues des travaux consacrés aux pneumonies communautaires en périodes interpandémiques permettent néanmoins de qualifier les groupes suivants :

- sujets âgés de plus de 65 ans,
- patients vivant en institution,
- pathologie bronchopulmonaire ou cérébrovasculaire sous-jacente,
- insuffisance cardiaque,

- néoplasie sous-jacente,
- hépatopathie,
- insuffisance rénale chronique,
- diabète,

auxquels il convient d'ajouter l'immunodépression (y compris les transplantés), la grossesse (en particulier au troisième trimestre), les mucoviscidoses et les hémoglobinopathies. L'appartenance du patient à l'un de ces groupes ne conduit pas nécessairement à l'hospitalisation, mais l'attention du médecin généraliste doit être renforcée à la recherche de signes de gravité présents ou à venir.

### **Les signes de gravité**

Les signes qui doivent être recherchés et qui conduisent à l'hospitalisation sont avant tout cliniques et doivent être identifiés par le médecin généraliste :

- un trouble de la vigilance, une désorientation, voire une confusion aiguë ;
- une fréquence respiratoire supérieure à 30/min. ;
- une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, ou inférieure de 40 mmHg et plus par rapport à la pression artérielle systolique habituelle du patient ;
- température inférieure à 35° C ou supérieure ou égale à 40° C ;
- fréquence cardiaque supérieure à 120/min.

Les études disponibles (groupe I de Fine) conduisent à recommander la prise en charge ambulatoire intégrale (mortalité prévisible < 0,5 %) si le patient répond aux critères suivants :

- âge < 50 ans,
- absence de comorbidité,
- absence de signe de gravité.

### **Propositions du groupe de travail**

Le recours à un système hospitalier de prise en charge (en pratique le SAU) pourrait être régulé par les propositions suivantes du groupe de travail :

#### ***Organisation des filières de soins***

Une pandémie devrait conduire nécessairement à l'information du grand public : non-utilisation des structures d'urgence pour des consultations mineures compte tenu de l'afflux prévisible ; renouvellement automatique, et à titre exceptionnel, des traitements au long cours ; et d'une façon générale, optimisation du recours aux structures de soins hospitalières publiques ou privées (« plan ORSEC-Grippe »), ainsi qu'aux structures d'alternative à l'hospitalisation partout où elles existent. Le recours en ambulatoire aux examens complémentaires devra être mesuré. Pour la radiographie pulmonaire, celle-ci ne sera indiquée qu'en cas de suspicion clinique de pneumopathie bactérienne (primitive ou de surinfection).

#### ***Classement des structures de soins selon leur niveau technique de prise en charge***

- Niveau 1 : surveillance clinique simple, permettant de s'assurer de l'observance du traitement, mais capable de dépister l'apparition d'un signe de gravité.
- Niveau 2 : oxymétrie de pouls souhaitable, et possibilité d'une oxygénothérapie, d'une aérosol thérapie et d'une antibiothérapie parentérale.

Pour ces deux niveaux, une réévaluation clinique à j3 conduira soit au retour à domicile, soit au recours à une structure de niveau 3.

- Niveau 3 : structures pouvant évaluer complètement le patient en urgence (radiographie, gazométrie artérielle) et disposant de lits de soins intensifs ou de réanimation.

### ***Mobilisation des ressources interhospitalières***

Le renforcement des zones d'accueil de niveau 2 à l'intérieur des hôpitaux pourrait être décidé par la transformation provisoire des hôpitaux de jour en zones d'hospitalisation de courte durée venant renforcer le service porte de SAU.

### ***Autres suggestions relatives à la communication des informations***

Un site officiel télématique d'information sur la pandémie devrait être créé et testé en période interpandémique.

Une fiche d'observation préformatée comportant l'ensemble des paramètres cliniques (facteurs de risque, signes de gravité) devrait être disponible pour assurer la continuité des soins entre le médecin généraliste et l'hôpital. Son modèle devrait être disponible sur le site télématique.

### ***Orientation à l'intérieur de l'hôpital***

Il n'existe aucune donnée disponible spécifique à la grippe permettant de contribuer à répondre à cette question. Les propositions suivantes s'appuient donc sur les recommandations construites à partir des données recueillies dans les pneumonies communautaires ou les infections à VRS. L'infection respiratoire aiguë spécifique de la grippe peut aller de la simple gêne fonctionnelle à la détresse respiratoire sévère avec hypoxémie. Parmi les examens complémentaires qu'il semble nécessaire de réaliser en urgence, la radiographie pulmonaire est justifiée devant l'existence de signes respiratoires permettant de suspecter une pneumonie de surinfection. La gazométrie artérielle est justifiée par un rythme respiratoire  $\geq 30/\text{min}$ . et/ou une saturation SpO2  $\leq 95\%$ .

L'orientation secondaire du patient à partir du SAU devra tenir compte :

- de l'existence ou non de signes cliniques de gravité : en leur absence, la possibilité d'un retour à domicile tiendra compte de la présence d'un médecin traitant pouvant assurer la surveillance dans les jours qui suivent ;
- du contexte social (grand âge, isolement) ;
- de l'existence de signes paracliniques orientant vers les soins intensifs ou la réanimation (RR  $> 30/\text{min}$  ; PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>  $< 250$  mmHg ; nécessité d'une ventilation assistée par ventilation non invasive ou intubation ; PAM  $< 70$  mmHg ou PAS  $< 90$  mmHg, ou indication de drogue vasoactive pendant plus de 4 heures ; diurèse  $< 30$  ml en 4 heures ; indication d'épuration extrarénale).

### ***Les critères d'hospitalisation chez l'enfant***

Chez l'enfant, il n'y a pas de score d'hospitalisation publié dans la littérature mondiale. L'expérience pratique repose sur l'identification de facteurs de gravité conduisant à l'hospitalisation :

- signes de détresse respiratoire, *a fortiori* la survenue d'apnées ou l'existence de troubles de la vigilance ;
- difficultés alimentaires ;
- tolérance clinique médiocre de la fièvre, malgré les mesures adaptées ;
- signes de déshydratation aigus associés éventuels ;

- contexte particulier : très jeune âge (inférieur à 3 mois), antécédents de prématurité et/ou situations à risque connues, précarité familiale.
- Un seul facteur présent suffit à justifier l'hospitalisation.

## QUESTION 8 – Recommandations générales au niveau des autorités

### Dès 1999

- Pour permettre aux médecins généralistes de remplir leur rôle lors d'une future pandémie grippale, nous recommandons aux autorités sanitaires de :
  - promouvoir les études cliniques sur les bénéfices symptomatiques des traitements non médicamenteux (hydratation, repos, etc.) ;
  - développer l'éducation pour la santé sur l'usage des médicaments dans la grippe non compliquée, en dédramatisant la grippe aiguë non compliquée, en commençant par l'exemple de l'antibiothérapie inutile ;
  - favoriser la réalisation d'études sur les moyens de réduire la durée d'alitement (et d'arrêt de travail) ;
  - promouvoir la réflexion sur les méthodes de lutte contre la transmission interhumaine des virus grippaux ;
  - améliorer ou raccourcir les délais de réponse des filières de diagnostic virologique de la grippe pour obtenir une réponse en 24 heures (utilité de la prophylaxie dans les 48 heures, voire 36 heures). Actuellement, en pratique, la réponse virologue revient à j3. Il serait souhaitable de rendre la filière opérationnelle avant la survenue de la pandémie. Le test de diagnostic rapide pourrait être un complément en pédiatrie, moins coûteux que les autres examens complémentaires, mais il nécessite une formation préalable, nécessaire même si minimale, et la levée des problèmes de non-remboursement lorsqu'il est effectué par un non-biologiste.
- Les pédiatres demandent le développement d'une forme pédiatrique adaptée d'inhibiteurs des neuraminidases. Si, dans un avenir proche, ces médicaments étaient mis à disposition chez les enfants de moins de 12 ans, dans le contexte d'une pandémie, le ratio volume de médicaments disponibles/nombre d'enfants à traiter serait en faveur de l'identification des groupes à risque médical et des groupes cibles.
- Un site officiel télématique d'information sur la pandémie devrait être créé et testé en période interpandémique. Une fiche d'observation préformatée comportant l'ensemble des paramètres cliniques (facteurs de risque, signes de gravité) devrait être disponible pour assurer la continuité des soins entre le médecin généraliste et l'hôpital. Son modèle devrait être disponible sur le site télématique.
- Le calendrier vaccinal est à maintenir dans les limites des contraintes professionnelles liées à la pandémie. L'objectif principal est d'éviter des ruptures du programme français et l'émergence d'épidémies de maladies virales (la rougeole notamment). Dans la mesure des stocks disponibles, le vaccin antigrippal trivalent en cours peut être utilisé dans les groupes à risque tels qu'ils ont été

définis en période interpandémique. Parmi les vaccinations recommandées, le vaccin antipneumococcique peut être particulièrement utile.

L'intérêt du vaccin antigrippal trivalent est lié à son efficacité sur la circulation résiduelle de virus de type B ou d'un autre sous-type de virus A. Le nouveau virus de la pandémie est susceptible de précéder ou d'accompagner leur circulation. Il n'est pas exclu que les patients vaccinés avec le vaccin en cours puissent bénéficier malgré tout d'une protection croisée au moins partielle portant sur des antigènes communs aux anciens et au nouveau virus (par exemple protéine M2 ou neuraminidase si elle est commune...).

- Ce texte court doit être diffusé dès à présent, le plus largement possible, pour que chaque praticien puisse connaître à l'avance la conduite à tenir en cas de pandémie.

### **Lors de la pandémie**

- Il est probable qu'une telle pandémie évoluerait en deux vagues séparées de quelques mois. Il ne faudra pas se rassurer du niveau de la première pour minorer l'ampleur et les risques de la seconde.
- Dès le début de la pandémie, stimuler le dispositif de pharmacovigilance pour détecter les effets indésirables des traitements à visée symptomatique de la grippe, renforcer le dispositif de rétro-information en direction des prescripteurs et des urgentistes, pour les avertir des pièges diagnostiques liés aux effets indésirables médicamenteux méconnus.
- Lorsque sera reconnu à l'échelon mondial une pandémie à virus grippal non vaccinal, il faudra :
  - définir, le plus tôt possible, les populations à risque en fonction des données recueillies par le ministère avec ce nouveau virus ;
  - dénombrer le volume de chaque population à risque ;
  - établir le rapport bénéfice/risque des antiviraux en prophylaxie pour chaque population ;
  - établir le rapport bénéfice/risque des antiviraux en curatif pour chaque population ;
  - évaluer les conséquences psychologiques et sociales de l'exclusion ou de l'absence de prophylaxie médicamenteuse.

## BIBLIOGRAPHIE

**Fièvres hémorragiques virales**

1. Anonyme  
Virus des fièvres hémorragiques (hors arbovirus). In *Le Revir*, Référentiel en virologie médicale (SFM). Montmorency : 2M2, 1<sup>ère</sup> édition, 2000, p. 137-139.
2. BAXTER AG. Symptomless infection with Ebola virus. *Lancet*, 2000 ; 355 : 2178 – 79.
3. BERTHERAT E, TALARMIN A, ZELLER H et al. République démocratique du Congo : entre guerre civile et virus Marburg. *Med Trop.* 1999 ; 59 : 201 - 204.
4. GEORGES AJ, BAIZE S, LEROY EM, GEORGES – COURBOT MC. Virus Ebola : l'essentiel pour le praticien. *Med Trop.*, 1998 ; 58 : 177 – 185.
5. GEORGES AJ, GEORGES – COURBOT MC. Fièvres hémorragiques virales : historique et enseignement des quarante dernières années. *Med. Trop.* 2000 ; 60, suppl. 2 : 5 – 19.
6. GEORGES – COURBOT MC, VALLET T, FISHER – HOCH S. Le laboratoire P4 Jean Mérieux de Lyon. *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 2000 ; 15 : 169 – 74.
7. JAAX N, JAHRLING P, GEISBERT T et al. Transmission of Ebola virus (Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory. *Lancet*, 1995 ; 346 : 1669 – 71.
8. LE GUENNO B. Fièvres hémorragiques virales. In : *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Maladies infectieuses, 8-063, A10. Paris : Elsevier, 1998.
9. MORVAN JM, NAKOUNÉ E, DEUBEL V, COLYN M. Ecosystèmes forestiers et virus Ebola. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2000 ; 93, 3 : 172 – 175.
10. OMS. Fièvre hémorragique virale. Prise en charge des cas suspects. *Rel. Epidemiol. Hebdo*, 1995, 70 : 249-252.
11. OMS – CDC Ebola : the Virus and the Disease. *J. Infect Dis.*, 1999 ; Suppl. 1 ; S1 – S288.
12. OMS Flambée de fièvre hémorragique à virus Ebola, Ouganda, août 2000 – janvier 2001. *Rel. Epidémiol Hebdo*, 2001 ; 6 : 41 – 46.
13. PETERS CJ. Are hemorrhagic fever viruses practical agents for biological terrorism? In : *Emerging Infections*. Scheld WM, Craig WA, Hughes JM Ed. ASM Press, Washington DC, 2000 : 201 – 209.
14. SHOPE R.E., MEEGAN J.M. African hemorrhagic fevers caused by Marburg and Ebola Viruses. In : *Viral infections of humans. Epidemiology and control*. New York, AS Evans and RA Kaslow Ed., Plenum Medical Book Company, 1997, Fourth Ed. Chapter 5, 139-150.

15. ZELLER H. Les fièvres hémorragiques virales : précautions et diagnostic de laboratoire. *Revue française des laboratoires*, 2000 ; 321 : 47 – 50.
16. ZELLER H. Les leçons de l'épidémie à virus Marburg à Durba, République démocratique du Congo (1998 – 2000). *Med. Trop.* 2000 ; 60, Suppl. 2 : 23 –26.

## Grippe

1. CLAAS EC, OSTERHAUS AD, VAN BEEK R, De JONG JC, RIMMELZWAAN GF, SENNE DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1998 Apr 25;351(9111):1292]. *Lancet* 1998;351(9101):472-7
2. CLAAS EC, KAWAOKA Y, de JONG JC, MASUREL N, WEBSTER RG. Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. *Virology* 1994;204(1):453-7.
3. CASTRUCCI MR, DONATELLI I, SIDOLI L, BARIGAZZI G, KAWAOKA Y, WEBSTER RG. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology* 1993;193(1):503-6.
4. FOURNIER-CARUANA J, FUCHS F. Le vaccin antigrippal: chronologie d'une campagne annuelle de vaccination et aspect réglementaire européen. *Virologie* 1999;3:323-328
5. FRANCIS TJ. A new type of virus from epidemic influenza. *Science* 1940;92(2392):405-408.
6. GOURREAU JM, HANNOUN C, KAISER C, JESTIN A. [Excretion of human influenza virus by experimentally infected pigs (author's transl)]. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 1980;3(1-2):137-46.
7. GUO Y, WANG M, KAWAOKA Y, GORMAN O, ITO T, SAITO T, et al. Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology* 1992;188(1):245-55.
8. GUO Y, WANG M, ZHENG GS, LI WK, KAWAOKA Y, WEBSTER RG. Seroepidemiological and molecular evidence for the presence of two H3N8 equine influenza viruses in China in 1993-94. *Journal of General Virology* 1995;76(Pt 8):2009-14.
9. HANNOUN C. Role of international networks for the surveillance of influenza. *European Journal of Epidemiology* 1994;10(4):459-61.
10. HANNOUN C. Europe preparing to face an influenza pandemic. *European Journal of Epidemiology* 1994;10(4):449-50.
11. HORIMOTO T, RIVERA E, PEARSON J, SENNE D, KRAUSS S, KAWAOKA Y, et al. Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. *Virology* 1995;213(1):223-30.
12. KATSUDA K, SATO S, SHIRAHATA T, LINDSTROM S, NEROME R, ISHIDA M, et al. Antigenic and genetic characteristics of H1N1 human influenza virus isolated from pigs in Japan. *Journal of General Virology* 1995;76(Pt 5):1247-9.

13. KATSUDA K, SHIRAHATA T, KIDA H, GOTO H. Antigenic and genetic analyses of the hemagglutinin of influenza viruses isolated from pigs in 1993. *Journal of Veterinary Medical Science* 1995;57(6):1023-7.
14. POTTER C, W. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998. p. 3-18.
15. SCHOLTISSEK C, BURGER H, BACHMANN PA, HANNOUN C. Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. *Virology* 1983;129(2):521-3.
16. SCHOLTISSEK C. Source for influenza pandemics. *European Journal of Epidemiology* 1994;10(4):455-8.
17. SNACKEN R, MANUGUERRA JC, TAYLOR P. European Influenza Surveillance Scheme on the Internet. *Methods of Information in Medicine* 1998;37(3):266-70.
18. SMITH W, ANDREWS CH, LAIDLAW PP. A virus from influenza patients. *Lancet* 1933;ii:66-68.
19. SUBBARAO K, KLIMOV A, KATZ J, REGNERY H, LIM W, HALL H, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness [see comments]. *Science* 1998;279(5349):393-6.
20. TAYLOR RM. Studies on survival of influenza virus between epidemics and antigenic variants of the virus. *American Journal of Public Health* 1949;39:171-178.
21. WEBSTER RG, SHARP GB, CLAAS EC. Interspecies transmission of influenza viruses. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1995;152(4 Pt 2):S25-30.
22. YASUDA J, SHORTRIDGE KF, SHIMIZU Y, KIDA H. Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *Journal of General Virology* 1991;72(Pt 8):2007-10.

### Autres

1. ABAITUA BORDA I, PHILEN RM, POSADA DE LA PAZ M et al. Toxic oil syndrome mortality : the first 13 years. *Int. J. Epidemiol.* 1998 ; 27 (6) : 1057 – 63.
2. BAUBEAU D, DEVILLE A, JOUBERT M et al. Les passages aux urgences de 1990 à 1998 : une demande croissante de soins non programmés. Drees, *Etudes et résultats*, 2000 ; 72.
3. BOUVET E, BRUCKER G. L'isolement en pratique hospitalière. *Med Mal Infect.*, 1998 ; 28, N° spécial : 485 – 91.
4. CHASTEL C. Virus et civilisations. *Med. Trop.*, 1999 ; 59 : 425 – 429.
5. CHUA KB, GOH KJ, WONG KT et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet*, 1999 ; 354 : 1257 – 59.

6. DEBORD T, BINDER P, SALOMON J, ROUÉ R. Les armes biologiques. *Med. Mal. Inf.* ; 27, N° spécial : 548 – 51.
7. DENIS F. , BARIN F., LUNEL F. Surveillance des virus émergents vis-à-vis du risque transfusionnel. In : *Transfusion sanguine : une approche sécuritaire*, J.J. Lefevre, P. Rouger. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2000, p. 85-108.
8. DUCOURTIEUX C. Rien n'arrête la rumeur sur la Toile. *Le Monde Interactif*, 23 mai 2001.
9. FARRAR JJ. Nepal-virus encephalitis – investigation of a new infection. *Lancet*, 1999 ; 354 : 1222 – 23.
10. FAVELIER J., LACROUX F., MURANYT-KOVACS I., PAUL J., RENAUD F. *Manuel de prévention des risques associés aux techniques biologiques*. Paris : Elsevier Ed., Coll. Option Bio, 1995, 1 vol., 367 p.
11. GOH KJ, TAN CT, CHEW NK et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N. Engl. J. Med.* 2000 ; 342 : 1229 – 1235.
12. GREIN TW, KAMARA KO, RODIER G et al. Rumors of disease in the global village : outbreak verification. *Emerg Infect. Dis.* 2000 ; 6 : 97 – 102.
13. HOFFMAN RE, MORTON JE. Lessons learned from a full – scale bioterrorism exercise. *Emerg. Infect Dis.*, 2000 ; 6 : 652 – 3.
14. LE DUC JW, OSTROFF SM, Mc DADE et al. The role of the Public Health Community in detecting and responding to domestic terrorism involving infectious agents. In : *Emerging Infections*, Scheld WM, Craig WA, Hughes JM Ed., ASM Press, Washington DC, 1999 : 219 – 230.
15. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. *Élimination des déchets d'activité de soins à risques*. Guide technique, 1999, 50 p.
16. NASH D, MOSTASHARI F, FINE A et al. The Oubreak of West Nile virus infections in the New-York city area in 1999. *N. Engl. J. Med.*, 2001 ; 344 : 1807 – 1814.
17. OMS. Exposition accidentelle au vaccin antivariolique, Fédération de Russie. *Rel. Epidémiol. Hebdo*, 2000 ; 25 : 202 – 3.
18. OSTER HOLM MT. Emerging infections – another warning. *N. Engl. J. Med.*, 2000 ; 342 : 1280 – 81.
19. SIMONS J. , SOTTY P. *Risques biologiques*. Paris : CNRS, INRA, INSERM Ed., 1991, 1 vol., 248 p.
20. TYLER KL. West Nile virus encephalitis in America. *N. Engl. J. Med.*, 2001 ; 344 : 1858 – 1859.
21. ZELLER H G. West nile : une arbovirose migrante d'actualité. *Med. Trop.* 1999 ; 59 : 490 – 494.
22. ZILBERTIN O. Sur les traces d'une rumeur électronique. *Le Monde Intéreactif*, 23 mai 2001.



## LISTE DES SIGLES

AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CDC	Center for disease control and prevention
CIREI	Cellule interrégionale d'épidémiologie et d'intervention
CLIN	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CNR	Centre national de référence
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DGAL	Direction générale de l'Alimentation
DGS	Direction générale de la Santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
EFB	European federation of biotechnology
ENIVD	European network for diagnosis of imported viral disease
FHV	Fièvre hémorragique virale
GROG	Groupe régional d'observation de la grippe
InVS	Institut de veille sanitaire
NIV	National institute of virology
OMS	Organisation mondiale de la santé
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
SSA	Service de santé des Armées