

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 82

**MALADIE A VIRUS EBOLA
L'EPIDEMIE LA PLUS EPROUVANTE DEPUIS 40 ANS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mr. Zakariaa HAYTOM

Né le 08 Février 1988

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Maladie à Virus Ebola – Epidémie – Fièvre hémorragique – Filovirus.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ
أُجِيبُ دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَانِ
فَلَيْسَتْ جِيبُوا لِي وَلِيُؤْمِنُوا بِي
لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ ﴿١٨٦﴾

البقرة: ١٨٦

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussein*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anesthésie réanimation *Directeur ERSM*
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale

Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

[^]Enseignants Militaires



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ✍

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

le respect, la reconnaissance... ✍

Aussi, c'est tout simplement que... ✍



Je dédie cette thèse

A ALLAH

Le Très-Miséricordieux

L'Audient

Le Tout Puissant qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Qui a exaucé mes prières de devenir un jour

« Un Docteur Pharmacien »

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A ma très chère mère Amina

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait
remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré
sa vie à parfaire l'éducation de son enfant.*

*Je sais que tu es fière et heureuse de voir le fruit
de tes efforts, de longues années de sacrifices
auxquels, tu as su jouer aussi bien le rôle
d'une affectueuse mère et d'un rigoureux père.*

*Puisse ALLAH m'aider à rendre un peu soit-il
de ce que tu m'as donné*

Et de ce que tu m'offres encore.

Qu'ALLAH t'accorde santé,

bonheur et longue vie.

A mes chers père et beau père

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles
ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

Par votre Présence mais aussi votre Absence,

*vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, et de la confiance en soi
face aux difficultés de la vie.*

Qu'ALLAH vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A ma chère épouse Salwa

A la fleur de ma vie.

*Je te remercie très fort pour ta tendresse, ta patience,
tes sacrifices et tes encouragements.
Qu'ALLAH te protège et t'accorde tout
le bonheur et la prospérité.*

A mes chers beaux parents Hakima et Bouchaib

*Vous avez fait preuve d'amour et de générosité, de confiance et de patience,
que ce travail soit le témoignage de la profonde affection
et respect que j'ai pour vous.*

A ma belle sœur Imane

*Je te remercie, pour ton support et tes encouragements.
Je te dédie ce travail, pour tous les moments de bénévolat qu'on a pu partager
ensemble.*

A ma Grande Famille et Amis

Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.



REMERCIEMENTS

A Mon Maître et Rapporteur de Thèse

Madame MARIAMA CHADLI

Professeur de Microbiologie

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse ;

*A chaque fois que je vous sollicitais, je trouvais la porte grande ouverte,
malgré vos obligations et responsabilités.*

Merci Pour votre temps et votre patience

Pour votre attention et dévouement

Pour votre gentillesse et votre rigueur.

Q'ALLAH préserve votre petite famille

A Mon Maître et Président de Thèse

Monsieur MIMOUN ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

A Mes Maîtres et juges de Thèse :

Madame SAKINA ELHAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Madame SAIDA TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur YASSINE SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Merci d'avoir accepté de juger mon humble travail ;

J'étais honoré d'assister à vos cours comme étudiant.

Et j'espère qu'un jour je serais très honoré de siéger auprès de vous,

autant que Professeur Assistant

INCHALLAH



ILLUSTRATIONS

Liste des Abréviations :

A : Adénosine

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

ALAT : Alanine-Aminotransférase

ARN : Acide RiboNucléique

ARN_m : Acide RiboNucléique messenger

ASAT : Aspartate-Aminotransférase

BDBV : Bundibugyo Virus

°C : degré Celsius

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHR : Centres Hospitaliers Régionaux

CHU : Centres Hospitaliers Universitaires

CICG : Comité Interministériel de Gestion de Crise

CIEBOV : Côte d'Ivoire Ebola virus

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CLIN : Comités de Lutte Contre les Infections Nosocomiales

CMV : Cytomégalovirus

CNR : Centres Nationaux de Référence

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CPE : Cellules Provinciales d'Epidémiologie

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DC : Dendritic Cells

DELM : Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies

DHSA : Direction des Hôpitaux et des Soins Ambulatoires

EBOV : Ebola Virus

EBV : Epstein Barr Virus

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

FAR : Forces Armées Royales

FHV : Fièvres Hémorragiques Virales

FHVE : Fièvre Hémorragique à Virus Ebola

GP : Glycoprotéine

GPs : Glycoprotéine soluble

HA₂ : sous type du virus Influenza

HIV : (VIH) Virus de l'Immunodéficience Humaine

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM : Immunoglobulines de type M

IL : InterLeukine

IRD : Institut de Recherche pour le Développement

IRF-3 : Interferon regulatory Factor 3

JUNV : Junin virus

Kb : Kilobase

KDa : KiloDalton

LASV : Lassa Virus

LCMV : Lymphocytic Choriomeningitis Virus

MARV : Marburg Virus

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

MEB : Microscopie Electronique à Balayage

MERS : Middle East Respiratory Syndrome

MET : Microscopie Electronique en Transmission

MINUAUCE : Mission des Nations Unies pour l'Action d'Urgence Contre l'Ebola

MSF : Médecins Sans Frontière

MVE : Maladie à Virus Ebola

NAC : Nouveaux Animaux de Compagnie

NIH : National Institutes of Health

nm : nanomètre

NO : Nitric Oxide

NP : Nucléoprotéine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDA: Office national des aéroports

ONG : Organisations non gouvernementales

ONU : Organisation des Nations Unies

ORF : Open Reading Frame

pb : paires de bases

PCC : Poste de Coordination Central

PCP : Poste de Coordination Provincial ou préfectoral

PCR : Polymerase Chain Reaction

Pf : Polynésie française

PL : Ponction lombaire

PM : Poids Moléculaire

PNH : Primates Non Humains

rad : Radiation Absorbed Dose

RAM : Royal Air Maroc

RC : République du Congo

RDC : République Démocratique du Congo

RESTV : Reston Virus

RIPOST : Réseau d'Instituts de santé publique d'Afrique de l'Ouest

RNP : Ribonucléoprotéine

RT-PCR : polymérisation en chaîne après transcription inverse

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SCSF : Services de Contrôle Sanitaire aux Frontières

SHA : Soluté Hydro-Alcoolique

SIAAP : Service d'Infrastructures d'Action Ambulatoire Provincial

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SSPSE : Services de Santé Publique et de Surveillance Epidémiologique

SUDV : Sudan Virus

TACE : TNF Alpha Converting Enzyme

TAFV : Taï Forest Virus

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TNF α : Tumeur Necrosis Factor α

VP : Viral Protein

ZEBOV : Zaire Ebola virus

ZI : Zone Intergénique

ZIKV : Zika Virus

Liste des Figures :

<u>Figure</u> <u>N° :</u>	<u>Titre :</u>	<u>Page</u> <u>N° :</u>
1	Carte représentant les zones d'endémicité et les cas reportés de FHV	7
2	Arbre phylogénétique des Filovirus obtenu par comparaison des séquences complètes des génomes des Ebolavirus et Marburgvirus	14
3	Photo d'une partie de la rivière Ebola en RDC	17
4	Le savant hollandais Antoni van Leeuwenhoek avec une réplique de son microscope	22
5	André LWOFF (1902 -1994)	24
6	Morphologie des filovirus. Particules de formes diverses visualisés en microscopie électronique (a, b) ; Partie d'une particule en forme de bâtonnet montrant la nucléocapside tubulaire et les spicules de surface (c)	28
7	Représentation schématique de l'organisation des génomes des virus Ebola et Marburg	30
8	Première photographie d'EBOV dans une culture cellulaire obtenue par microscopie électronique en 1976 (Murphy FA, CDC) (A). Organisation des particules virales (B) et du génome (C) d'EBOV	32
9	Model de la protéine NP d'EBOV	35
10	Model de la protéine VP35 d'EBOV	37
11	Model de la protéine VP40 d'EBOV	39
12	Model de la protéine VP30 d'EBOV	39
13	Model de la protéine VP24 d'EBOV	41

14	Model de la protéine sGP d'EBOV	45
15	Model de la protéine ssGP d'EBOV	48
16	Etapes de répllication d'EBOV	50
17	Etapes d'un cycle viral	51
18	Libération de nouveaux virions d'Ebola	54
19	Répartition géographique de "Hypsignathus monstrosus" en bleu, "Epomops franqueti" en rouge et "Myonycteris torquata" en jaune	72
20	Cycles enzootiques et épizootiques	74
21	Transmission du virus Ebola	76
22	Cas rapportés de maladie à virus Ebola au 18 juin 2014 en Afrique de l'Ouest	83
23	Propagation du virus EBOLA depuis la Guinée	88
24	Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, au cours de l'année 2014	92
25	Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de décembre 2014 à juin 2015	97
26	Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de juin 2015 à décembre 2015	99
27	Représentation schématique de la chronologie de l'infection par les virus Ebola et Marburg à partir de l'épithélium cutané, et des principaux mécanismes physiopathologiques et immunologiques impliqués dans l'infection	102
28	Schéma globale montrant la pathogénie du virus Ebola	104
29	Chronologie des symptômes de la fièvre hémorragique à Ebola dans sa forme résolutive	114
30	Chronologie des symptômes de la fièvre hémorragique à Ebola dans sa forme grave	117

31	Triple emballage pour le transport des prélèvements	123
32	Principe de l'Immunohistochimie	127
33	Structure de la molécule Favipiravir (T-705)	134
34	Structure chimique de Brincidofovir (CMX001)	135
35	Exemple de zone d'isolement	141
36	Tenue de protection contre le virus EBOLA	142
37	Les risques de transmission dans une chambre d'isolement	147
38	Dispositif national d'intervention contre la MVE	154
39	Contrôle de la fièvre à l'arrivée des passagers à l'aéroport avec caméras thermiques et infrarouges	157
40	Visite à l'aéroport Mohamed V de Casablanca par Le ministre de la Santé, Pr. El Houssaine Louardi, le ministre de l'Intérieur, M. Mohammed Hassad, et le général Housni Benslimane, commandant de la gendarmerie royale	163
41	Simulation de traitement d'une alerte liée à un cas de MVE à l'aéroport Mohammed V	165
42	Schéma organisationnel de l'opération de préparation, de veille et de riposte à la Maladie à Virus Ebola	178
43	CHR Moulay Youssef de Casablanca	183
44	Visite de Sa Majesté le Roi Mohammed VI au centre de virologie de l'HMIMV	185
45	Vérification de Sa Majesté de la combinaison de protection	188

Liste des Tableaux :

<u>Tableau</u> <u>N° :</u>	<u>Titre :</u>	<u>Page</u> <u>N° :</u>
1	Epidémies de FH à Ebolavirus (1976-2012)	20
2	Fonctions des protéines codées du virus Ebola	33
3	Principaux diagnostics différentiels des fièvres hémorragiques virales	121
4	Investigations autour d'un cas	144
5	Critères de classification des cas de la MVE	159

Liste des Annexes :

<u>Annexe</u> <u>N° :</u>	<u>Titre :</u>	<u>Page</u> <u>N° :</u>
I	Chaînes de transmission du virus Ebola à partir du premier cas recensé	198
II	Tableau récapitulatif des cas et décès dans les différents pays touchés par la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest à chaque fin de mois en 2014	199
III	Tableau récapitulatif des cas et décès dans les différents pays touchés par la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest à chaque fin de mois en 2015	200
IV	Les différents niveaux de confinement selon les groupes de risques	201
V	Mesures de prévention selon le niveau de confinement	202
VI	Comment collecter sans risque des échantillons de sang par phlébotomie chez un patient suspect d'être infecté par le virus Ebola	203
VII	Comment procéder sans risque à des écouvillonnages oraux chez des patients décédés que l'on suspecte d'être infectés par le virus Ebola	210
VIII	Comment expédier sans risque des échantillons humains provenant de cas suspects de MVE à l'intérieur d'un pays par la route, le rail ou la mer	216
IX	Procédures à suivre pour mettre et retirer l'équipement essentiel de protection individuelle	221
X	La pratique de l'hygiène des mains	224
XI	Technique d'enfilage et de retrait des gants de soins non stériles	226
XII	Guide de production locale : formulations des produits hydro-alcooliques recommandés par l'OMS	227
XIII	Comment préparer des solutions chlorées pour la désinfection de l'environnement	229



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
LES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES	5
I- Les Bunyaviridae	6
II- Les Flaviviridae	8
III- Les Arénaviridae	10
IV- Les Filoviridae	12
LES FILOVIRIDAE : VIRUS EBOLA	15
I-Historique des FHV à Ebola virus (1976-2012)	17
II-Epidémiologie	21
II- A-Agent infectieux : VIRUS EBOLA	21
II- A-1- Découverte et définition des virus	21
II- A-2-Taxonomie du virus Ebola	26
II -A- 3-Structure du virus Ebola	27
➤ Aspects moléculaires: Morphologie et structure du génome	27
➤ Les protéines des Ebolavirus et leurs fonctions	31
• La nucléoprotéine (NP)	34
• La protéine virale (VP35)	36
• La protéine virale (VP40)	38
• La protéine virale (VP30)	38
• La protéine virale (VP24)	40
• La Polymérase L	42

• Les Glycoprotéines	42
✓ La glycoprotéine transmembranaire GP _{1,2}	43
✓ Les glycoprotéines solubles	44
II -A-4-Réplication virale.....	49
II -A-5-Caractères physico-chimiques.....	55
➤ Propriétés physiques.....	55
➤ Propriétés chimiques	56
➤ Survie à l'extérieur de l'hôte	57
II-B-Réservoirs probables	58
II-B-1- Les espèces animales sensibles.....	59
II-B-2- Les chauves-souris et les Filovirus	61
II-C- Modalités de transmission du virus Ebola à l'Homme.....	64
II-C-1-Transmission à l'Homme via les grands singes	64
II-C-2-Transmission par contact direct avec les chauves-souris et leurs produits de sécrétions	65
II-D-Facteurs favorisant la transmission des virus à l'Homme.....	66
II-D-1- Chasse et consommation des chiroptères.....	66
II-D-2-Consommation d'aliments souillés par les excréments des chauves-souris.....	67
II-D-3 -Déforestation et anthropisation des milieux.....	67

II-D-4- Zoos, organisation de conservation et nouveaux animaux de compagnie (NAC)	68
II-D-5- Immunologie chez les chiroptères	69
II-E- Cycles naturels et types de transmissions du virus Ebola	70
II-E-1- Cycle enzootique	70
II-E-2- Cycle épizootique	71
II-E-3- Cycle épidémique	75
➤ Transmission à l'Homme	75
➤ Transmission interhumaine	75
➤ Transmission matérielle	78
➤ Transmission aérienne	78
➤ Transmission sexuelle	79
EPIDEMIE D'EBOLA 2014	80
1-Cas initial : décembre 2013	81
2 -Transmission : de janvier à mars 2014	82
3 -Alerte : mars 2014	84
4 -Identification du virus : mars 2014	84
5-Implantation et analyse phylogénétique du virus Ebola en Afrique de l'Ouest	85
6 -Propagation de l'épidémie : période 2014-2015	87
6-1-Bilans : mars, avril et mai 2014	87
6-2 Bilans : juin, juillet et août 2014	90

6-3 Bilans : septembre, octobre, novembre et décembre 2014	93
6-4 Bilans : premier semestre 2015	95
6-5 Bilans : second semestre 2015	96
6-6 Bilans : premier semestre 2016	98
PHYSIOPATHOLOGIE	100
I-Entrée dans la cellule et dommages tissulaires	101
II-Cellules cibles	105
III-Rôle de l'endothélium vasculaire et de la coagulation	106
IV- Mécanisme pathogène direct	107
V- Interactions avec le système immunitaire	108
V- A-Immunité innée	108
V -B-Immunité acquise	108
V- C-Mécanisme pathogène indirect	108
V- D-Réponse immune	109
VI-Variation de la pathogénicité selon les espèces	110
MANIFESTATIONS CLINIQUES	111
I-Manifestations cliniques	112
I-A-Forme résolutive	112
I-B-Forme hémorragique	113
II-Evolution	116

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	118
I-Examens biologiques non spécifiques	119
II-Diagnostic différentiel	120
III-Choix du prélèvement en fonction du stade de la maladie et recommandations pour l'expédition	120
IV-Choix de la technique utilisée	124
V-Diagnostic Direct	126
V-A-Transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR)	126
V-B-Tests de détection par capture de l'antigène : L'Immunohistochimie	126
V-C-Microscopie électronique	128
VI-Diagnostic indirect	128
VI-A-Sérologie	128
VI-B-Test de séroneutralisation	129
LES OPTIONS THERAPEUTIQUES ET VACCINALES	130
I-Antiviraux agissant sur la pénétration du virus Ebola	131
I-A-La thérapie à base d'anticorps	131
I-B-Inhibiteurs d'entrée du virus dans la cellule à base de peptides	132

II-Antiviraux ciblant la synthèse ou les étapes de traduction d'ARN viral.....	132
III-Antiviraux à base d'oligonucléotides.....	136
IV-Médicaments pour moduler les symptômes sans cibler directement EBOVS.....	136
V-Les premiers essais de vaccins contre le virus Ebola	136
VI- Traitement symptomatique.....	138
MESURES DE PREVENTION : RECOMMANDATIONS D'OMS	139
I-Prise en charge des patients selon le risque	140
I-A-Pour les personnes asymptomatiques de retour de la zone à risque	140
I-B-Pour les personnes symptomatiques de retour de la zone à risque (cas suspects)	140
I-C-Pour les malades avec un diagnostic confirmé	143
II-Surveillance et recherche des contacts	143
III-Prise en charge de cadavres	145
IV-Sensibilisation pour la prévention de la transmission virale.....	145
IV-A-Réduction du risque de transmission entre les animaux sauvages et l'Homme	145

IV-B-Réduction du risque de transmission interhumaine provenant de contacts directs ou rapprochés	145
IV-C-Dans les établissements de soins	146
V-Mesures concernant les voyageurs	146
VI-Allaitement au sein déconseillé	148
VII-Impact en transfusion sanguine	150
STRATEGIE NATIONALE POUR LA PREVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES CAS SUSPECTS	151
I-Evaluation du risque pour le Maroc	152
II-Dispositif national de veille et de préparation à la riposte contre la Maladie à Virus Ebola	153
II-A-Mesures de prévention de l'introduction du virus de la MVE dans le territoire national	155
II-B-Mesures de vigilance pour la détection précoce des cas suspects au niveau du territoire national	155
II-B-1-Mesures de veille visant la détection précoce des cas suspects au niveau des points d'entrée	155
II-B-2-Mesures de veille visant la détection précoce au niveau Communautaire	158
II-B-2.1-Surveillance active de l'état de santé des voyageurs en provenance des pays touchés	158
II-B-2.2- Investigation épidémiologique autour des cas	160

II-B-2.3-Sensibilisation et formation des professionnels de soins (public et privé) en vue de détecter précocement des cas suspects.....	161
II-C- Préparation d'un dispositif de transport sécurisé, de diagnostic et de prise en charge.....	162
II-C-1-Transport sécurisé des cas suspects.....	162
II-C-2-Confirmation du diagnostic.....	164
II-C-3-Prise en charge des cas.....	167
II-C-4-Mesures intra hospitalières de lutte contre l'infection.....	168
II-D- Gouvernance, coordination, communication sur le risque	172
II-D-1-Organisation de la riposte à l'échelle nationale.....	172
II-D-1.1-Mécanisme de coordination intersectorielle.....	172
II-D-1.2-Organisation de la riposte au Ministère de la Santé.....	174
II-D-2-Communication sur le risque.....	179
II-D-2.1-Objectifs de la campagne d'information et de communication.....	180
II-D-2.2-Publics cibles.....	180
III-Visite au CHR Moulay Youssef de Casablanca.....	181
IV-Centre de virologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.....	184
V- La CAN-2015 au Maroc victime d'Ebola.....	189
VI- Place et rôles du pharmacien d'officine face à une telle épidémie.....	191

CONCLUSION	194
ANNEXES	197
RESUMES	230
REFERENCES	234



INTRODUCTION

Les infections émergentes et ré-émergentes, particulièrement virales, constituent un vrai défi pour la communauté sanitaire mondiale. Les modifications écologiques induites par l'Homme, les flux migratoires des populations humaines et animales, l'urbanisation, les pratiques socioculturelles et l'évolution des virus eux-mêmes constituent les principaux facteurs d'émergences de ces viroses et de leur adaptation à l'Homme.

L'histoire de ces dernières années du SRAS en 2003 à l'actuelle épidémie du virus Ebola, sans oublier la grippe aviaire H₅N₁, la grippe pandémique H₁N₁ et le coronavirus MERS, illustrent bien que cette menace sanitaire est globalisée et que l'histoire est entrain de se répéter. [1]

Et on note dernièrement, l'émergence d'un autre virus transmis par les piqûres de moustiques infectés, qui a été décrit pour la première fois en 1947, dans la forêt Zika, en Ouganda : le virus Zika (ZIKV) ! [2]

Parmi ces dernières viroses : la Maladie à Virus Ebola (MVE). Entre la première flambée du virus Ebola, dans des villages isolés du Congo, et celle qui sévit actuellement depuis mars 2014, il faudra souligner certains constats et tirer des leçons. Cette tragique édition de la MVE a enregistré plus de décès que toutes les précédentes réunions. Elle s'est propagée à plusieurs pays en Afrique et elle a même été exportée dans des pays d'autres continents (Amérique et Europe). [1]

La MVE, autrefois appelée aussi fièvre hémorragique à virus Ebola, est une maladie tropicale extrêmement infectieuse causée par le virus Ebola. Elle s'est déclarée pour la première fois en 1976 lors de deux flambées simultanées à Nzara (Soudan) et à Yambuku (République démocratique du Congo, Ex Zaïre).

Yambuku étant située près de la rivière Ebola, c'est de là qu'en est venu le nom de la maladie. [3]

En effet, la MVE est une maladie rare et mortelle, causée par l'une des souches du virus Ebola. Elle peut provoquer des maladies chez les humains et les primates non humains : PNH (singes, gorilles et chimpanzés).

La MVE est provoquée par une infection causée par un virus de la famille des Filoviridae, genre Ebolavirus. Cinq espèces de virus Ebola ont été identifiées, dont quatre provoquent une maladie chez les humains : virus Ebola (Ebolavirus Zaïre) ; virus Soudan (Ebolavirus Soudan) ; virus Forêt de Taï (Ebolavirus Forêt de Taï, auparavant connu sous le nom d'Ebolavirus Côte d'Ivoire) ; et virus Bundibugyo (Ebolavirus Bundibugyo). La cinquième espèce, virus Reston (Ebolavirus Reston) a provoqué la maladie chez des PNH mais pas chez les humains.

Le réservoir naturel du virus Ebola reste à ce jour inconnu. Cependant, en se basant sur certaines preuves et la nature de virus similaires, les chercheurs pensent que le virus est d'origine animale, le réservoir le plus probable étant les chauves-souris. Sur les cinq souches du virus, quatre apparaissent chez des animaux natifs d'Afrique. [4]

L'OMS continue de souligner que la Sierra Leone, comme le Libéria et la Guinée, sont encore exposés à un risque de résurgence de la maladie à virus Ebola, en raison, pour une grande part, de la persistance du virus chez certains survivants, et doivent donc restés à un stade avancé d'alerte et prêts à la riposte.

Dans son communiqué de presse du 14 janvier 2016, l'OMS a souligné qu'il y avait toujours un risque de nouvelles petites flambées d'Ebola dans les mois à venir en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone à cause de la persistance du virus chez les survivants après la guérison.

« Nous sommes à un moment critique de l'épidémie d'Ebola alors que nous passons de la prise en charge des cas et des patients à la prise en charge du risque résiduel de nouvelles infections », a déclaré le Dr Bruce Aylward, Représentant spécial de l'OMS pour la riposte à Ebola. « Nous prévoyons de nouvelles résurgences et nous devons nous y préparer » a-t-il rajouté. [5]

Un nouveau cas de maladie à virus Ebola a été confirmé en Sierra Leone, et un autre cas confirmé au Libéria témoignant de la persistance du risque de résurgence du virus dans les pays affectés, ce nouveau cas signe la troisième résurgence de la maladie à virus Ebola au Libéria depuis que la fin de la flambée initiale a été déclarée le 9 mai 2015. La résurgence précédente dans ce pays a commencé en novembre 2015 et s'est terminée le 14 janvier 2016. La Guinée, pays voisin, riposte également à un nouveau groupe de cas d'Ebola à Nzérékoré, une préfecture au sud du pays. [6]

Le Maroc, par sa position géographique et le mouvement des populations à travers les frontières (transit terrestre et aérien), a mis en place un plan national de veille et de préparation à la riposte contre la maladie à virus Ebola. Il faut souligner qu'à ce jour, il n'y a aucun cas déclaré au Maroc selon le ministère de la santé. [1]

Dans ce contexte, ce travail propose, d'une part, une série de synthèses actualisées sur les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et préventives concernant le virus Ebola afin de transmettre un aperçu simple, crédible et récent sur cette virose; d'autre part de décrire les mesures de préparation, de lutte et de prévention de la MVE, instaurées au niveau international ainsi qu'à l'échelle nationale.



LES FIEVRES
HEMORRAGIQUES
VIRALES

Les fièvres hémorragiques virales (FHV) regroupent des maladies ayant des symptômes communs. Les premiers signes cliniques sont peu spécifiques (fièvre, maux de tête, douleurs, fatigue). Les FHV sont ensuite caractérisées par l'apparition de signes hémorragiques internes ou externes qui peuvent être modérés ou sévères.

La mort est la conséquence d'une atteinte multi-organique et d'un choc hypoxique, hypotensif et hypovolémique. Les virus responsables de FHV appartiennent à 4 familles différentes : Bunyaviridae, Flaviviridae, Arénaviridae et Filoviridae. Une cinquième famille, les Rhabdoviridae (et notamment le virus Bas-Congo) est dorénavant à prendre en compte dans ce groupe de par son implication dans une FHV ayant récemment émergé en République Démocratique du Congo (RDC). [7]

Bien que les pathologies associées soient similaires, ces virus ont des localisations géographiques, des modes de transmission et des réservoirs différents [8]. Les zones d'endémicité et les cas reportés de FHV sont indiqués sur la carte en (Figure 1).

I- Les Bunyaviridae :

Parmi les Bunyaviridae, le virus de la FHV de Crimée-Congo qui est hébergé par des tiques et sévit en Asie, Afrique et Europe et plus particulièrement en Iran, dans le sud de la Russie, dans certains pays des Balkans et en Turquie. Les symptômes ont été décrits pendant la seconde guerre mondiale chez des militaires en Crimée et le virus a été isolé en 1956 chez un patient au Congo. [10]

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift a été découvert en 1930. Il est transmis par les moustiques en Afrique de l'est de l'Egypte à Madagascar mais aussi en Mauritanie et dans certains pays du Moyen Orient. Il touche aussi bien les ruminants que les Hommes.

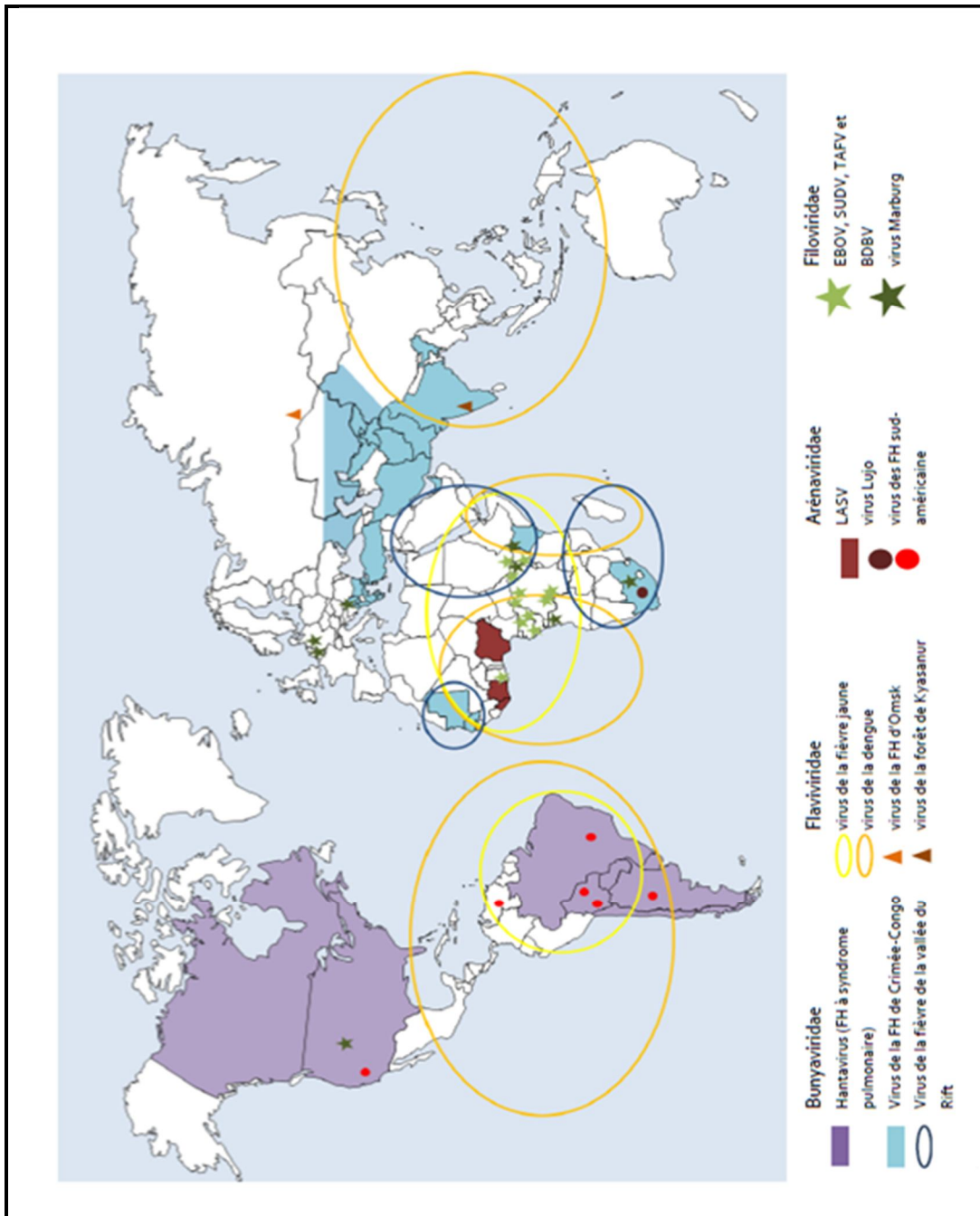


Figure 1 : Carte représentant les zones d'endémicité et les cas reportés de FHV [9]

Dans la majorité des cas, l'Homme infecté ne développe qu'un syndrome fébrile mais la maladie peut progresser chez certains patients vers une FHV avec des atteintes neurologiques et une cécité. [11]

Les Hantavirus (Hantaan, Puumala, Séoul, Dobrava, Sin Nombre, Andes) sont les seuls virus de la famille des Bunyaviridae transmis par les rongeurs. Ils sont responsables d'une FHV à syndrome rénal ou pulmonaire dans les zones tempérées. Le virus Sin Nombre, mis en cause pendant l'été 2012 dans le parc naturel de Yosémité aux Etats-Unis, cause une FHV à syndrome pulmonaire avec une mortalité d'environ 30%. [12]

II- Les Flaviviridae :

Les Flaviviridae sont des arbovirus. Parmi eux, le virus de la fièvre jaune qui n'a été isolé qu'au début du XX^{ème} siècle mais la maladie avait été décrite dès le XVII^{ème} siècle. Il sévit en Afrique, du Sénégal au Kenya, et en Amérique du Sud, hébergé par les moustiques.

Le virus de la dengue, également transmis par des moustiques, est endémique dans tous les pays tropicaux. La maladie comporte une forme hémorragique mortelle qui a été décrite pour la première fois aux Philippines en 1954. [13]

D'autres Flaviviridae sont responsables de cas de FHV plus sporadiques comme le virus de la FHV d'Omsk en Sibérie occidentale et le virus de la forêt de Kyasanur en Asie du sud, tous deux transmis par des tiques. [14]

Le Zika Virus, qui fut isolé pour la première fois en 1947 chez un macaque rhésus et l'année suivante chez des moustiques du genre *Aedes* en Afrique (*Ae. africanus*) dans le cadre d'un réseau de surveillance de la fièvre jaune dans la forêt Zika, en Ouganda. [15] Le premier isolat humain date de 1954 au Nigeria. [16]

Par la suite le ZIKV a été isolé de nombreuses espèces de moustiques, principalement en Afrique mais aussi en Asie. [15, 17,18]

Et on note dernièrement "son émergence", d'octobre 2013 à mars 2014 à la Polynésie française.

La Pf est une Collectivité d'Outre-mer de la République française, située dans le Pacifique Sud, et composée de 5 archipels (îles Marquises, îles du Vent, îles Sous-le-Vent, Tuamotu-Gambier et Australes), soit 118 îles dont 67 sont habitées, dispersés sur une surface équivalente à celle de l'Europe.

Aedes aegypti (principal vecteur de la dengue en Pf) et *Aedes polynesiensis* (principal vecteur de la filariose lymphatique en Pf) sont des vecteurs potentiels du ZIKV en Pf.

Ainsi, la Pf a été touchée par la plus grosse épidémie de ZIKV jamais décrite, 11 % de la population ayant été infectée (environ 28 000 cas). [19, 20,21]

Fin 2014, des cas importés de Pf sont rapportés au Japon, en France, en Norvège. Un cas en provenance des îles Cook est décrit en Australie. Le cas d'un patient australien ayant voyagé en Indonésie est aussi rapporté. Au Canada, le cas d'une femme ayant voyagé en Thaïlande est rapporté.

Enfin, un voyageur rentrant en Allemagne développe une maladie à virus Zika à son retour de Thaïlande.

Tous ces cas soulignent la capacité du virus Zika à diffuser dans des zones géographiques où il ne sévit pas à l'état endémique mais dans lesquelles un moustique vecteur est présent.

En d'autres termes, il ressort que toutes les zones géographiques hébergeant des moustiques représentent un risque d'infection par le virus Zika. [22]

III- Les Arénaviridae :

La famille des Arénaviridae contient un unique genre Arénavirus qui contient 22 espèces. Tous les Arénavirus ont pour réservoir des rongeurs à l'exception du virus Tacaribe qui est transmis par les chauves-souris frugivores. [23]

On compte actuellement huit Arénavirus responsables de FHV. Ils ont été classés par le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) comme des pathogènes de catégorie A, dont la manipulation requiert un confinement de sécurité de niveau 4.

Le virus Lassa (LASV) a été isolé en 1969, est endémique en Afrique de l'ouest. Le virus Lujo a été découvert dans un hôpital d'Afrique du Sud chez un patient ayant séjourné en Zambie. Ce dernier a ensuite transmis le virus à quatre autres personnes par voie nosocomiale. [24 ,25]

En Amérique Latine sévissent les virus Junin (JUNV), Machupo, Guanarito, Sabia et Chapare qui causent une FHV avec un taux de mortalité élevé d'environ 25%. JUNV a été isolé en 1958 en Argentine. [26]

Le virus Machupo a été décrit en 1962 à l'est de la Bolivie. [27]

Le virus Guanarito a été découvert au Venezuela lors d'une épidémie en septembre 1989. [28]

Le virus Sabia a été découvert chez un patient mort de FHV en 1990 à São Paulo au Brésil. [29]

Quelques cas de FHV dans une région rurale près de Cochabamba en Bolivie de décembre 2003 à janvier 2004 ont permis de mettre en évidence le virus Chapare. [30]

Enfin, en 2000, le virus Whitewater Arroyo a été associé à trois cas fatals en Californie. [31]

Les Arénavirus ne sont pas tous associés à une FHV. Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), par exemple, est responsable de méningites aseptiques et/ou d'encéphalites et d'atteintes cérébrales congénitales. C'est le prototype de la famille des Arénaviridae. Il a été découvert en 1933 après des passages en série chez le singe d'échantillons humains provenant d'un patient mort d'une encéphalite. [32]

Les Arénavirus sont classés en deux complexes d'après des données sur leurs propriétés antigéniques et des analyses phylogénétiques : les Arénavirus de l'ancien monde ou sérocomplexe LCMV-LASV et les Arénavirus du nouveau monde ou sérocomplexe Tacaribe.

Le lignage de l'ancien monde comprend actuellement 12 espèces de virus : Dandenong, Gbagroube, Ippy, Kodoko, LASV, LCMV, Lujo, Menekre, Mérino Walk, Mobala, Mopeia et Morogoro. Le lignage du nouveau monde est divisé en trois groupes distincts A, B et C.

Le groupe A comprend cinq virus (Allpahuayo, Flexal, Parana, Pichinde et Pirital), le groupe B comprend huit virus (Amapari, Chapare, Cupixi, Guanarito, Junin, Machupo, Tacaribe et Sabia) et le groupe C deux virus (Latino et Oliveros).

Il existe également des Arénavirus du nouveau monde appartenant à un groupe recombinant A-B comme le virus Whitewater Arroyo. [33]

Différentes souches de LASV ont été isolées des patients au cours des épidémies. Les souches se classent en 4 lignages. Les lignages I, II et III regroupent des souches trouvées au Nigéria et le lignage IV des souches de la zone Sierra Leone/Libéria/Guinée. [34 ,35]

IV- Les Filoviridae :

La famille des Filoviridae appartient à l'ordre des Mononegavirales. Elle comprend deux genres principaux : Ebolavirus et Marburgvirus. Ils sont extrêmement pathogènes pour l'Homme et les primates non humains (PNH), chez lesquels ils provoquent des tableaux de fièvres hémorragiques fulminantes et des chocs accompagnés de forts taux de mortalité. [36]

Les virus Ebola et Marburg sont responsables de FHV avec des taux de mortalité très élevés. Ils ont pour origine des pays d'Afrique centrale. Les Filoviridae se transmettent vraisemblablement par un réservoir unique : « les chauves-souris ». [37]

Le premier filovirus, nommé Marburg, a été découvert en 1967 après l'infection accidentelle du personnel du laboratoire en contact avec des singes verts (*Cercopithecus aethiops*) importés d'Entebbe en Ouganda dans des laboratoires allemands (Francfort et Marburg) et Yougoslave (Belgrade). [38]

Le virus Ebola a été détecté en 1976 lors d'épidémies au Soudan et en République du Congo (ex-Zaïre) [39,40]

Le 9ème rapport du Comité International de Taxonomie des Virus a statué sur la nomenclature des Filovirus. [41] (Figure 2).

Le genre Ebolavirus comprend cinq espèces ebolavirus : Bundibugyo (BDBV), Reston (RESTV), Soudan (SUDV), Taï Forest (TAFV, anciennement appelé Côte d'Ivoire) et Zaïre (EBOV). Un seul virus constitue chacune de ces espèces. L'appellation virus Ebola (EBOV) réfère désormais au virus de l'espèce Zaïre.

Le genre Marburgvirus comprend une unique espèce marburg qui inclut les virus Marburg et Ravn.

Il est proposé qu'un nouveau genre, Cuevavirus, intègre la famille des Filoviridae. Le genre Cuevavirus ne comprend qu'une seule espèce, à laquelle appartient le virus Lloviu, découvert chez des chauves-souris insectivores en Espagne. [36]

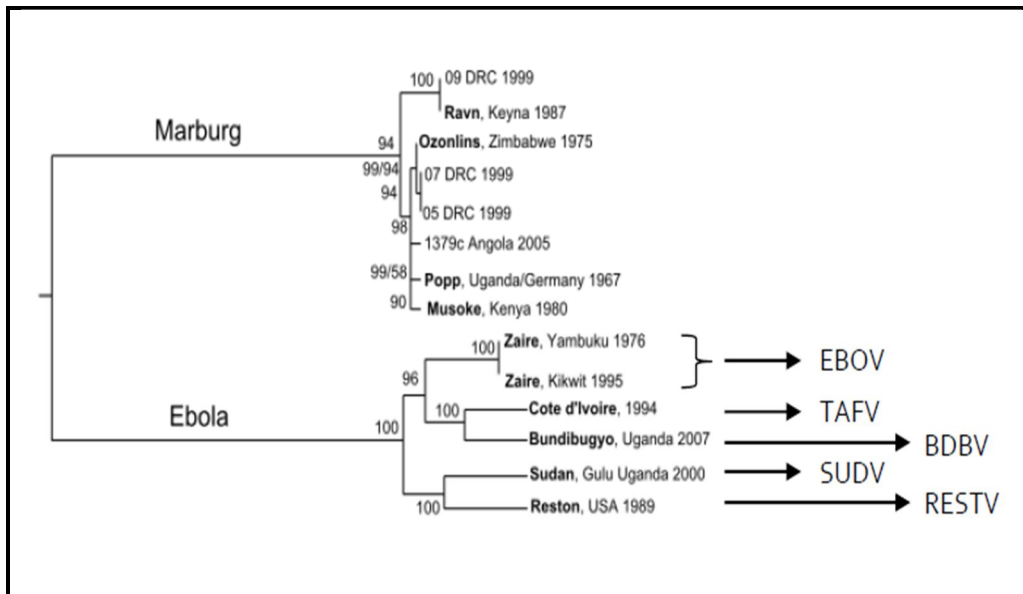


Figure 2 : Arbre phylogénétique des Filovirus obtenu par comparaison des séquences complètes des génomes des Ebolavirus et Marburgvirus [42]



LES FILOVIRIDAE :
VIRUS EBOLA

I-Historique des FHV à Ebolavirus (1976-2012):

Ebola ou la Legbala, anciennement appelée l'Eau blanche, est le nom d'une rivière située à proximité de la ville de Yambuku, petite localité du nord du territoire de Bumba (République Démocratique du Congo) ex Zaïre. Ce cours d'eau donna son nom au virus Ebola qui fut identifié à Yambuku même, suite à une épidémie ravageante **(Figure 3)**. **[43]**

Les Ebolavirus ont été décrits pour la première fois à l'occasion de deux épidémies en **1976**, l'une au sud du Soudan (284 cas, 53% de mortalité), et la seconde au nord de la République Démocratique du Congo (RDC, ex-Zaïre) (318 cas, 88% de mortalité) ; Deux espèces ont été ainsi isolées : le virus Ebola (EBOV) anciennement appelé Zaïre, et le virus Soudan (SUDV). **[39,40]**

En **1977**, un autre cas fatal d'Ebola est rapporté dans un village au nord ouest au Congo. **[44]**

En **1979**, une nouvelle épidémie survient à Nzara et Maridi au Soudan avec 34 cas, dont 22 mortels. **[44]**

Le virus Reston (RESTV) a été isolé en **1989** à partir de singes cynomolgus (Macaques crabiers) importés des Philippines, et a ensuite réémergé à plusieurs occasions aux Philippines **[45]**, y compris chez le cochon **[46]**. Aucun cas humain de FH à RESTV n'a été déclaré. De plus, certains éleveurs de cochons aux Philippines ont présenté des anticorps contre ce virus ainsi qu'un animalier en 1996 aux Etats-Unis. Ces observations suggèrent que RESTV ne serait pas pathogène pour l'Homme. **[45]**



Figure 3 : *Photo d'une partie de la rivière Ebola en RDC* [47]

En **1994**, une quatrième espèce appelée Côte d'Ivoire puis virus Taï Forest (TAFV) a été découverte. Cette nouvelle souche provient du sérum d'une ethnologue suisse travaillant en Côte d'Ivoire, contaminée lors de l'autopsie d'un chimpanzé sauvage trouvé mort dans la forêt de Taï en Côte d'Ivoire, et puis elle a développé une FH.

C'est la première fois qu'une infection humaine a été reliée à des singes infectés naturellement en Afrique.

TAFV a d'ailleurs été responsable de la disparition de la moitié de la population de chimpanzés pendant cette période dans cette région de la Côte d'Ivoire. [48]

En **1995**, l'épidémie de la FH Ebola s'est propagée à Kikwit au Congo. Au total, 317 cas sont rapportés dont 244 mortels. [44]

En **1996**, au Gabon à Mayibout, un chimpanzé a été mangé par des chasseurs. Les 19 personnes qui ont participé à la boucherie de l'animal sont tombées malades, ainsi que les membres de leurs familles. Au total 35 cas sont rapportés.

De plus, EBOV a été importé en Afrique du Sud, du Gabon en 1996, et un second patient a été contaminé par la suite à Johannesburg. [49]

En **2000-2001**, le virus Ebola a été signalé au nord de l'Ouganda. C'était la première fois que l'on notifiât l'apparition du virus Ebola Soudan depuis 1979. Le sous-type SUDV a infecté 425 personnes et a tué 224 d'entre elles. [44]

En **2002**, plusieurs flambées épidémiques du sous-type Zaïre ont été signalées au Gabon et au Congo. Au total, 302 cas ont été rapportés, dont 254 mortels. [44]

En **2003**, le Ministère de la Santé de la République du Congo a signalé un total de 35 cas, dont 29 décès de FH à virus Ebola. [44]

En **2004**, 17 cas de FH à virus Ebola et 7 décès ont été notifiés au Soudan. [44]

En **2007**, le total des cas suspects au Congo et en Ouganda était de 249 avec 183 décès. [44]

Fin **2007**, une autre espèce d'Ebolavirus pathogène appelée virus Bundibugyo (BDBV), proche de TAFV, a été découverte en Ouganda avec une létalité de 40 %. [42]

En **2008**, le virus Ebola-Reston a été confirmé pour la première fois chez les porcs aux Philippines. [44]

En **2011**, en Ouganda, le CDC a confirmé un résultat de test de virus Ebola positif à partir d'un échantillon de sang prélevé chez un patient décédé. [44]

En **2012**, le ministère congolais de la santé a déclaré un total final de 77 cas, dont 36 cas confirmés en laboratoire, 17 probables et 24 cas suspects, avec un total de 36 décès. [44]

Les espèces EBOV et SUDV réémergent régulièrement en Afrique centrale (Gabon, République du Congo, RDC, Soudan et en Ouganda) causant des épidémies avec un taux de mortalité élevé. Ces virus ont aussi été responsables de l'extinction d'une grande partie de la population de chimpanzés et gorilles. [49]

Les épidémies de FH Ebola sont listées dans le **(Tableau 1)**.

Période	Souche du virus	Région	Nombre de cas	Taux de mortalité	Contamination initiale
1976	EBOV	RDC	318	88%	
juin-nov. 1976	SUDV	Soudan	284	53%	
juin 1977	EBOV	Tandala, RDC	1	mort	
juill-oct. 1979	SUDV	Soudan	34	65%	
nov. 1994	TAFV	Côte d'ivoire	1	survie	Contact au cours d'une autopsie de chimpanzé
déc. 1994-fév. 1995	EBOV	Mekouka, Gabon	49	59%	
1995	EBOV	Kikwit, RDC	317	77%	
février 1996	EBOV	Mayibout, Gabon	35	68%	Contact avec un chimpanzé trouvé mort
juillet 1996	EBOV	Booué, Gabon	60	75%	Chasse ?
oct. 2000-janv. 2001	SUDV	Gulu, Ouganda	425	53%	
nov. 2001-mars 2001	EBOV	Gabon/Congo	123	79%	Contact avec des PNH
déc. 2002-avril 2003	EBOV	Mbomo et Kéllé, Congo	143	90%	Contact avec des PNH
nov-déc. 2003	EBOV	Mbomo, Congo	35	83%	
mai-juin 2004	SUDV	Yambio, Soudan	17	42%	
avril-mai 2005	EBOV	Etoumbi et Mbomo, Congo	12	75%	
août-sept. 2007	EBOV	Kasaï Occidental, RDC	249	74%	Consommation de fruits et chauves-souris contaminés ?
août-déc. 2007	BDBV	Bundibugyo, Ouganda	56	40%	
déc. 2008-janv. 2009	EBOV	Kasaï Occidental, RDC	32	47%	
mai 2011	SUDV	Luwero, Ouganda	1	100%	
juill-août 2012	SUDV	Kibaale, Ouganda	24	71%	
sept-oct. 2012	BDBV	Haut-Uélé, RDC	52	48%	

Tableau 1 : *Epidémies de FH à Ebolavirus (1976-2012)* [50,51]

II-Epidémiologie :

II-A-Agent infectieux : VIRUS EBOLA :

II- A-1- Découverte et définition des virus :

Les virus sont présents dans tous les écosystèmes sur Terre, leur découverte a pourtant été tardive. En effet l'idée que des microorganismes soient à l'origine des maladies a émergé au XVI^{ème} siècle, et l'observation directe de cellules date du XVII^{ème} siècle, avec les premiers prototypes de microscopes mis au point par le hollandais Antoni van Leeuwenhoek **(Figure 4)**.

Plusieurs décennies plus tard, Pasteur propose la théorie des germes selon laquelle pour chaque maladie il existe un agent pathogène qui en est responsable. Pour valider cette théorie il faut mettre en place un système permettant d'isoler ces microbes pour les caractériser et les étudier. C'est le filtre conçu par le microbiologiste français Charles Chamberland qui est par la suite devenu la référence en microbiologie (1884). Ce filtre de porcelaine dont les pores font environ 300 nm posé sur les robinets d'eau Parisiens a également permis de retenir l'agent responsable d'épidémies de typhoïde.

Cependant, en 1892, Ivanovski, un botaniste russe, travaillant sur la mosaïque du tabac, filtre de la sève de plants de tabac porteurs de maladie sur le filtre de Chamberland, et remarque que le filtrat reste infectieux. L'agent infectieux de la mosaïque du tabac n'a donc pas été retenu par le filtre, Ivanovski pense qu'il s'agit d'une toxine, il a en fait isolé le premier virus sans le savoir. Quelques années plus tard un microbiologiste hollandais, Beijering, nomme le fluide filtré, et donc les virus "vivum fluidum contagiosum" pour fluide vivant contagieux, suggérant une nature non particulière du filtrat.



Figure 4 : Le savant hollandais Antoni van Leeuwenhoek avec une réplique de son
microscope [52]

Les virus ont alors été massivement étudiés dans le contexte de maladies humaines et animales. Les virus ont hérité de leur nom définitif à ce moment, "virus" signifiant poison en latin. Ces études permettent aux vaccins contre la fièvre jaune, la grippe et la poliomyélite de voir le jour.

C'est en 1931, grâce à l'invention de la microscopie électronique par les allemands Ernst Ruska et Max Knoll qu'un virus, responsable de la poliomyélite, a été observé pour la première fois. [53]

En 1935, le virus de la mosaïque du tabac a été cristallisé par Wendell Stanley qui a élucidé la nature biochimique de ce virus mais l'a interprété comme protéines autocatalytiques nécessitant la machinerie cellulaire de leur hôte pour se multiplier. Cette interprétation a été corrigée quelques années plus tard, il s'agit en fait de protéines associées à un génome fait d'un type d'acide nucléique (l'ARN), des nucléoprotéines. L'apparence minérale des particules virales visualisées au microscope électronique (1939) a biaisé notre vision des virus et convaincu qu'ils n'appartenaient pas au domaine du vivant. [54]

C'est en 1957 que Lwoff (Figure 5) a proposé une définition claire, précise et moderne du "concept de virus". Dans les faits les virus sont définis par ce qu'ils ne sont pas, par opposition au monde cellulaire. [55,56]

Ce sont des parasites obligatoires non visibles au microscope optique et passant au travers du filtre de Chamberland. Ils sont dépourvus de système de Lipmann (incapable de produire sa propre énergie), ne se reproduisant pas par fission binaire, et ne possèdent qu'un type d'acide nucléique (ADN ou ARN).



Figure 5 : *André LWOFF (1902 -1994)* [56]

Par la suite Lwoff a compris que l'absence d'ARN dans les virus à ADN était due à l'absence de traduction donc de ribosomes dans les virus. Il dit aussi que les virus sont de petite taille, mais n'exclut alors pas qu'il puisse en exister de plus grands. Il conclut son étude en déclarant "**les virus sont des virus**", les excluant ainsi du monde cellulaire. Globalement ce concept de virus proposé par Lwoff reste d'actualité. [57]

Les virus les plus classiques, dans la continuité du virus de la mosaïque du tabac, possèdent un génome de 200 à quelques dizaines de milliers de paires de bases (pb), codant pour quelques dizaines de gènes et leur particule mesure moins de 300 nm. La distinction entre virion (les particules virales dans le milieu) et virus a déjà été proposée par Lwoff dans son article de référence afin de séparer la forme de dissémination du virus (le virion, récemment assimilé aux gamètes des mammifères), et sa forme répliquative dans la cellule hôte, qui utilise à la fois sa propre machinerie de réplication et différentes voies métaboliques cellulaires, notamment la machinerie de traduction cellulaire, pour produire de nouveaux virions. [55, 58]

II- A-2-Taxonomie du virus Ebola : [44,59]

Le virus Ebola appartient à la famille des Filoviridae (filovirus). Le comité international de taxonomie des virus reconnaît actuellement cinq Ebola virus :

Le virus Ebola (EBOV), virus Soudan (SUDV), virus Reston (RESTV), virus de Taï Forêt (TAFV), et le virus de Bundibugyo (BDBV).

A l'exception du sous-type Reston, tous les sous-types sont africains et entraînent chez l'Homme des maladies sévères, souvent mortelles.

- **Type :** Virus
- **Ordre :** Mononegavirales
- **Famille :** Filoviridae
- **Genre :** Ebolavirus
 - **Espèce :** Ebolavirus Zaïre
 - **Espèce :** Ebolavirus Soudan
 - **Espèce :** Ebolavirus Reston
 - **Espèce :** Ebolavirus Forêt de Taï
 - **Espèce :** Ebolavirus Bundibugyo

II -A- 3-Structure du virus Ebola :

➤ Aspects moléculaires : Morphologie et structure du génome :

EBOV est un Ebolavirus de la famille des Filoviridae appartenant à l'ordre des Mononegavirales. C'est un virus enveloppé à ARN simple brin de polarité négative mais son génome est non segmenté. [60]

Les virus Ebola (EBOV), comme Marburg (MARV), se présentent en microscopie électronique tel de longs filaments parfois branchés, parfois en formes de U ou de 6 pouvant mesurer environ 14 000 nm de longueur et plus de 80 nm de diamètre. La morphologie filamenteuse des particules virales a donné son nom à cette famille de virus à partir du latin « filum ». [61,62] (Figure 6).

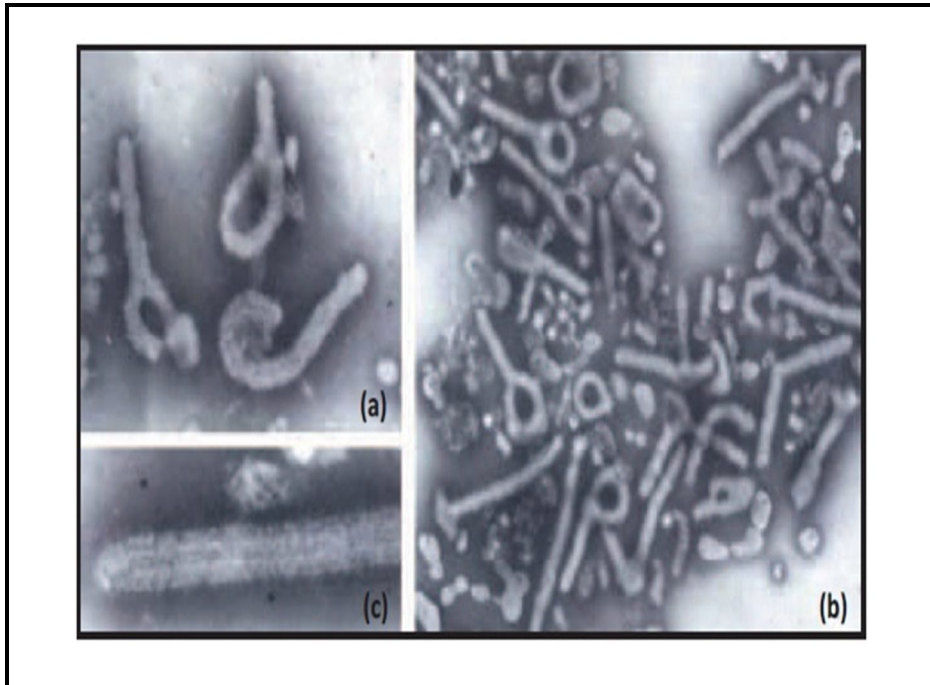


Figure 6 : *Morphologie des filovirus. Particules de formes diverses visualisées en microscopie électronique (a, b) ; Partie d'une particule en forme de bâtonnet montrant la nucléocapside tubulaire et les spicules de surface (c) [61,62]*

Le génome des filovirus est représenté par un simple brin d'ARN, linéaire, de polarité négative et d'une longueur d'environ 19 kb (18,9 kb pour EBOV et 19,1 kb pour MARV). Il est constitué de sept gènes séparés par des zones intergéniques non codantes ou par des chevauchements « overlaps » (Figure 7) qui auraient pour double fonction d'améliorer la reconnaissance, par l'ARN polymérase, du site d'initiation du gène en aval après la polyadénylation de l'ARN messager (ARNm) situé en amont, et d'autre part de permettre un meilleur repositionnement de la polymérase avant l'initiation de la transcription du gène situé en aval.

Ces gènes sont encadrés par des signaux de transcription conservés commençant avec un signal start en 3' et finissant avec un signal stop. Ces signaux de transcription contiennent une séquence commune 3'UAAUU à l'extrémité 5' du site start et 3' du site stop. Les séquences extragéniques des extrémités 3' (leader) et 5' (trailer) sont conservées et ont un fort degré de complémentarité. [63]

Le génome code pour 7 protéines dans le sens 3' vers 5' : la nucléoprotéine (NP), la protéine du virion (VP) VP35, la VP40, la glycoprotéine (GP), la VP30, la VP24 et une protéine L à polymérase ARN-ARN dépendante.

Le génome viral comporte des séquences Leader et Trailer aux extrémités 3' et 5' respectivement qui ont un rôle dans la réplication, la transcription et l'encapsidation.

Ces séquences comportent des motifs consensus conservés parmi les autres Ebolavirus. Elles peuvent s'associer et former une structure secondaire en épingle à cheveux. Les séquences des gènes encodés par le génome d'EBOV sont séparées soit par des régions intergéniques soit par des zones de chevauchements.

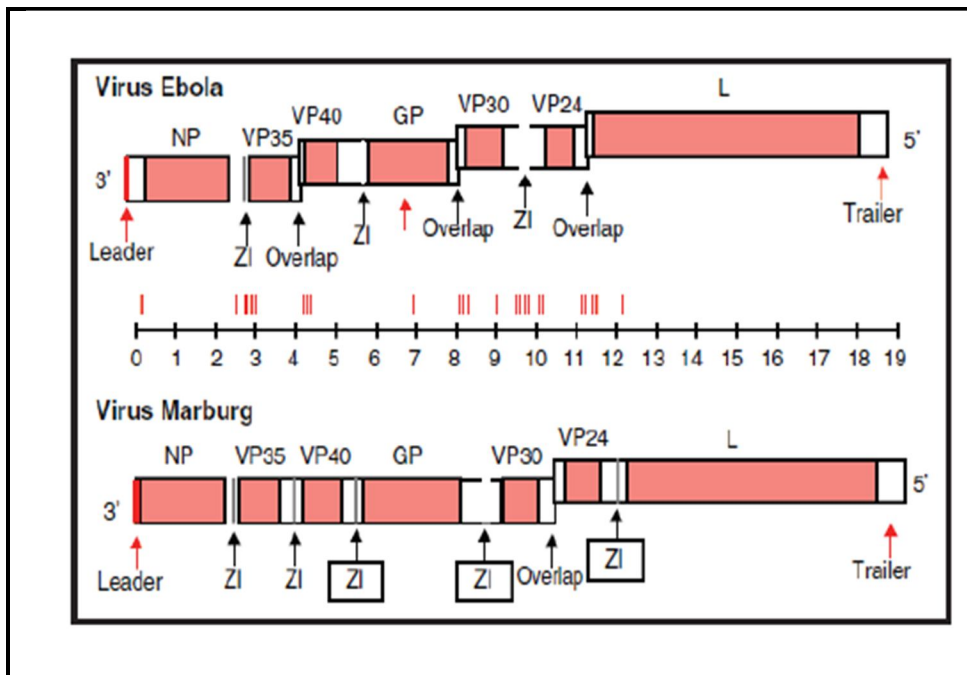


Figure 7. *Représentation schématique de l'organisation des génomes des virus Ebola et Marburg (ZI : Zone Intergénique) [63]*

L'ARN est encapsidé par la NP et associé aux protéines VP35, VP30 et L pour former le complexe RNP. Ce complexe est ensuite attaché à l'enveloppe virale par les protéines de matrice VP24 et VP40. La GP s'associe en trimères pour former des projections à la surface des virions.

En plus de leur rôle structural, les protéines d'EBOV ont des fonctions multiples décrites ci-dessous. Un schéma de la structure des particules virales et de l'organisation du génome est présenté dans la **(Figure 8)**. [60]

➤ *Les protéines des Ebolavirus et leurs fonctions :*

Les sept protéines codées par le génome viral sont dans le sens 3'-5' : NP, VP35, VP40, GP, VP30, VP24 et L. En outre, le gène GP du virus EBO code une seconde glycoprotéine de PM plus faible (50-70 kDa) qui est sécrétée et non constitutive, la protéine GP soluble (GPs).

Les protéines VP30, VP35, NP et L forment avec l'ARN : la ribonucléocapside virale, et jouent un rôle dans la transcription et la réplication du génome. Les protéines GP, VP40 et VP24, associées à l'enveloppe virale, sont impliquées dans les processus d'entrée et d'assemblage des virions **(Tableau 2)**.

Les protéines NP, VP35, VP30 et L jouent un rôle fondamental dans la formation des complexes RNP et dans la transcription et la réplication virale. [64]

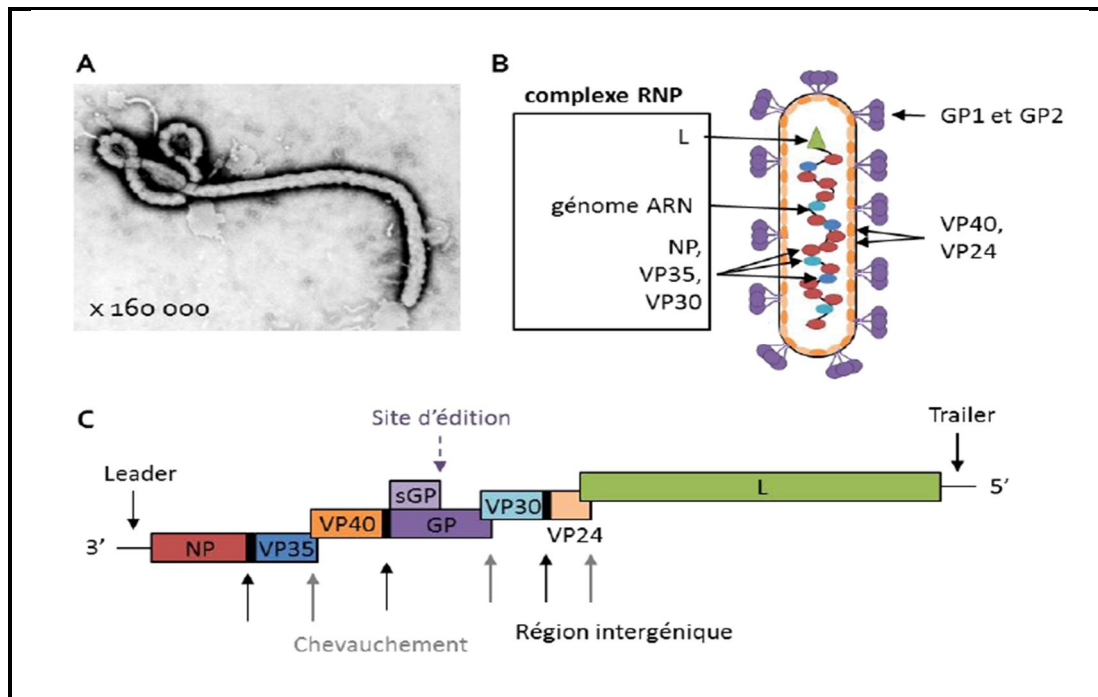


Figure 8 : Première photographie d'EBOV dans une culture cellulaire obtenue par microscopie électronique en 1976 (Murphy FA, CDC) (A). Organisation des particules virales (B) et du génome (C) d'EBOV [60]

Ordre du gène (3'→5')	Gène	Fonction de la protéine
1	Nucléoprotéine (NP)	Nucléoprotéine majeure; encapsidation de l'ARN viral
2	VP35	Cofacteur du complexe polymérase ; antagoniste IFN
3	VP40	Protéine majeure de matrice : assemblage et bourgeonnement
4	Glycoprotéine (GP)	GP=entrée du virus, fixation récepteur cellulaire et fusion membranaire
5	VP30	Nucléoprotéine mineure ; interaction avec l'ARN viral et activation transcription
6	VP24	Protéine mineure de matrice ; assemblage virion ; antagoniste IFN
7	Polymérase (L)	ARN polymérase ARN dépendante ; composant enzymatique du complexe polymérase

Tableau 2 : *Fonctions des protéines codées du virus Ebola* [64]

- **La nucléoprotéine (NP) :**

Composée de 739 acides aminés et d'un poids moléculaire de 96 à 104 kDa, c'est la principale protéine de structure du virus. La NP est encodée par l'extrémité 3' du génome. **(Figure 9)**

L'analyse comparative des séquences protéiques des virus EBO montre que les NP des virus Ebola présentent une forte homologie au niveau des 400 acides aminés de leur région N-terminale, mais non au niveau C-terminal.

Dans leur partie médiane, les NP des filovirus présentent une séquence de 130 acides aminés de forte homologie avec les paramyxovirus et, à un degré moindre, avec les rhabdovirus. **[65,66]**

La partie N-terminale interagit avec l'ARN génomique. La NP possède un double rôle fonctionnel et structural :

En premier lieu, les systèmes de cotransfection et de mini génomes artificiels ont montré que la NP est indispensable à la réplication, à la transcription et à l'encapsidation des virions. **[67,68]**

En second lieu, le caractère phosphorylé de la NP lui permet de se lier à l'ARN pour former le complexe ribonucléocapsidique.

Enfin, les extrémités C- et N terminales (dont les 50 derniers acides aminés de cette partie) seraient essentielles pour l'interaction avec la VP40 **[69]**, interaction qui permettrait le transport de la nucléocapside vers la membrane plasmique, la partie C-terminale seule étant importante pour l'encapsidation des virions. **[70,71]**

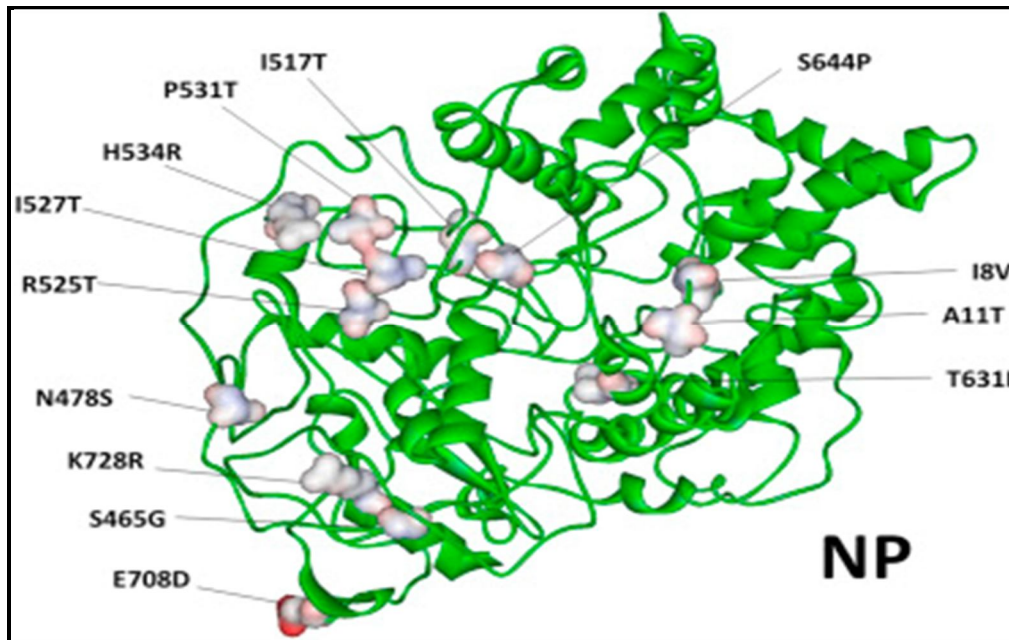


Figure 9 : *Model de la protéine NP d'EBOV* [66]

➤ **La protéine virale (VP35) :**

La VP35 a un poids moléculaire de 35 kDa. Codées par le 2^{ème} gène du génome, les protéines VP35 des EBOV sont composées de 351 acides aminés. **[Figure 10]**

Par sa situation dans le génome et son caractère phosphorylé, la VP35 pourrait être l'analogue de la phosphoprotéine P de paramyxovirus et rhabdovirus. **[72]**

La VP35 est une des protéines composant la nucléocapside, où elle interagit avec la NP et la polymérase (L) pour former un complexe tripartite NP-VP35-L. **[73,74]**

La VP35 permettrait de fixer l'ARN génomique à la nucléocapside. **[75]**

Cette protéine est donc indispensable à la transcription, la réplication et l'encapsulation des virions. **[67,68]**

La protéine VP35 semble jouer un rôle clé dans la pathogénicité des virus EBO ainsi que MAR, en inhibant les réponses antivirales et en particulier la synthèse de l'interféron (IFN) de type I. **[76, 77 ,78]**

Elle inhibe la production d'IFN α/β en bloquant la phosphorylation du facteur de régulation IRF-3 (Interferon regulatory Factor 3) dans les cellules infectées. **[79,80]**

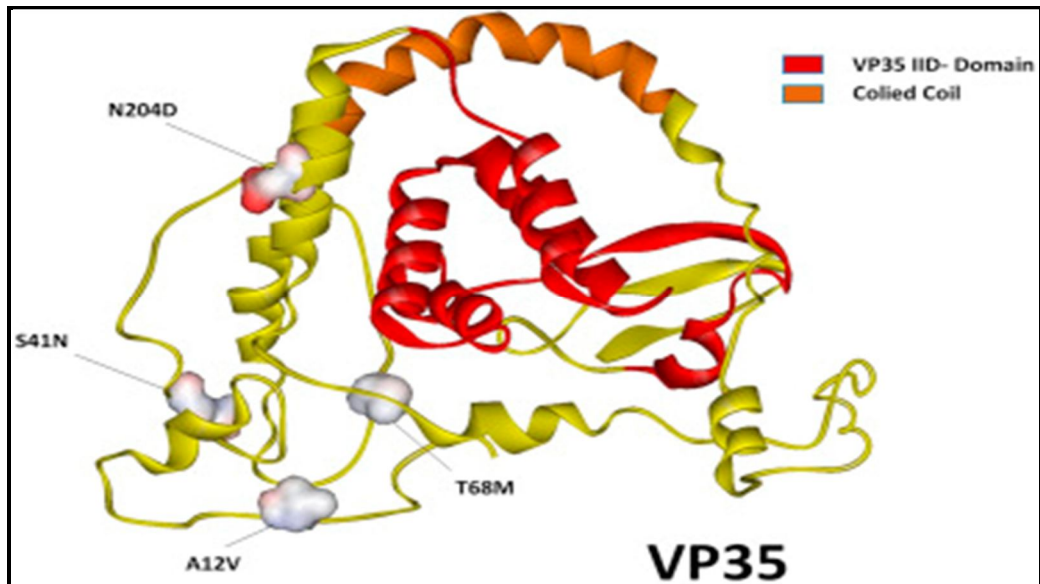


Figure 10 : *Model de la protéine VP35 d'EBOV* [66]

➤ **La protéine virale (VP40) :**

Elle est composée de 326 acides aminés [81] (Figure 11). Cette protéine n'est pas associée au complexe ribonucléocapsidique. Très abondante dans le virion, cette protéine de membrane serait une protéine de matrice et favoriserait le bourgeonnement du virus en facilitant l'interaction entre les protéines de la nucléocapside et les protéines d'enveloppe.

Le cadre de lecture de la VP40 d'EBOV chevauche celui de la VP35, et la VP40 est transcrite en retard par rapport à la VP35. [82]

➤ **La protéine virale (VP30) :**

Cette protéine tient son nom de son poids moléculaire de 30 kDa (Figure 12). Composée de 260 acides aminés, sa partie C-terminale est hydrophobe, son milieu est neutre, et sa partie N-terminale est hydrophile et très basique. Cette partie positivement chargée pourrait interagir dans la nucléocapside avec la région basique C-terminale de la NP, ou interagir avec l'ARN génomique. [70, 80]

La VP30 est une phosphoprotéine minoritaire dans les virions [83]. L'étude de mini génomes artificiels de MARV a montré que la VP30 n'était pas nécessaire à la réplication ni à la transcription. [74]

Cependant, la même étude sur EBOV a montré que la VP30 était indispensable à la transcription. Elle pourrait agir soit comme un régulateur positif de l'initiation de la transcription, soit comme un facteur d'élongation lors de la synthèse d'ARNm ou lors de la polyadénylation, soit stabiliser l'ARNm. [75]

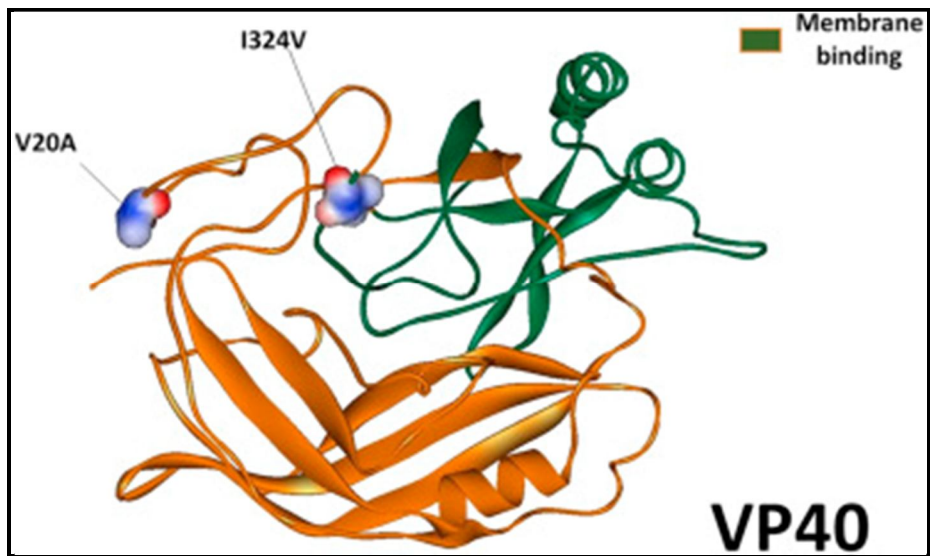


Figure 11: *Model de la protéine VP40 d'EBOV* [66]

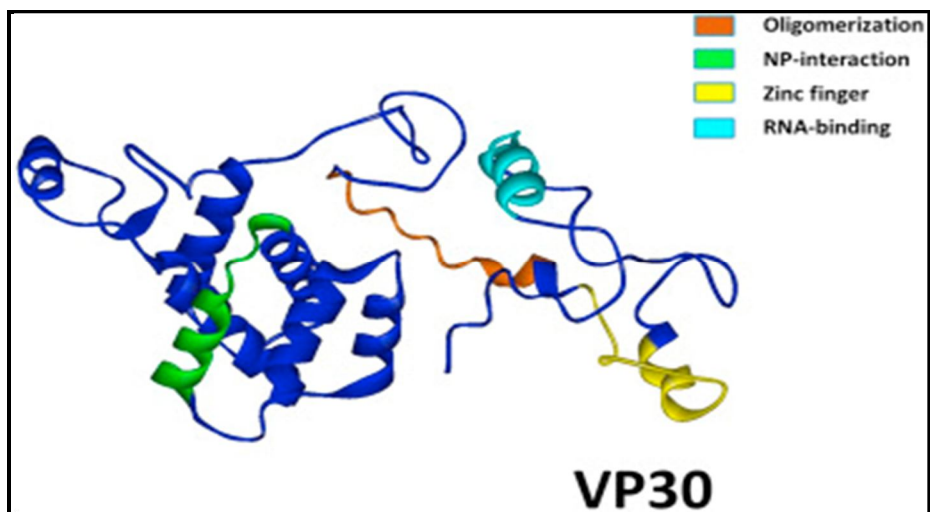


Figure 12 : *Model de la protéine VP30 d'EBOV* [66]

➤ *La protéine virale (VP24) :*

Cette protéine se compose de 251 acides aminés pour un poids moléculaire de 24 kDa. **(Figure 13).** [63,83]

La VP24 est localisée dans la région périnucléaire ou au niveau de la membrane plasmique en forte association avec la membrane lipidique. Elle s'associe préférentiellement en tétramères, probablement par sa partie N-terminale. Cette capacité d'oligomérisation et son interaction avec les membranes lipidiques suggèrent un rôle dans l'assemblage et le bourgeonnement des particules virales. [84]

Plusieurs études suggèrent, aussi, que la VP24 n'est pas impliquée dans le bourgeonnement des particules virales, ni dans l'entrée dans la cellule cible mais pourrait participer à l'assemblage des nucléocapsides à l'intérieur des cellules infectées.

En effet, contrairement aux autres protéines virales, la VP24 n'est pas indispensable pour la réplication, ni la transcription, et l'encapsidation de mini génomes est possible en son absence. [69]

La VP24 interagit avec la NP et joue un rôle suppresseur dans la réplication et la transcription virale.

Comme la VP35, la VP24 semble jouer un rôle clé dans la pathogénicité des virus EBO ainsi que MAR, en inhibant les réponses antivirales et en particulier la synthèse de l'interféron (IFN) de type I. [85]

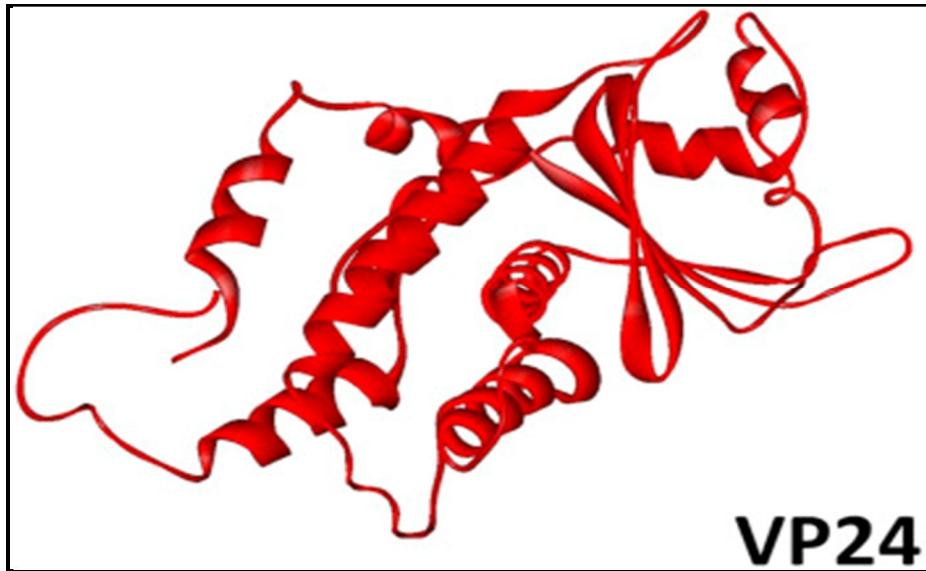


Figure 13. *Model de la protéine VP24 d'EBOV* [66]

➤ **La Polymérase L :**

Codées par le 7ème et dernier gène (le gène L), les protéines polymérases L des virus EBO sont constituées de 2212 acides aminés et possèdent une identité globale de 44,3%. Chez les Mononegavirales, la masse moléculaire de la protéine L des filovirus, d'environ 260 000 daltons, est comparable à celle des protéines L des virus de la famille des Paramyxoviridae. [86]

La protéine L, est l'ARN polymérase-ARN dépendante virale, qui catalyse la synthèse des ARN génomiques et anti génomiques lors des étapes de transcription et de réplication des virus EBO. [87]

➤ **Les Glycoprotéines :**

Les glycoprotéines (GP) sont codées par le quatrième gène du génome des virus EBO dans le sens 3'-5' **(Figure 8)**.

La GP du virus EBO est codée dans deux cadres ouverts de lecture (ORF : open reading frame). Pour son expression, la GP requiert un phénomène d'édition lors de la transcription.

Le gène de la GP d'EBOV présente un site d'édition qui permet la traduction de trois polypeptides différents :

Le premier est une protéine structurale qui est d'abord traduite en tant que précurseur. Elle est ensuite clivée en deux sous-unités GP₁ et GP₂ par une proprotéine convertase furine, lesquelles s'associent pour former des hétérotrimères à la surface des cellules. La GP₂ d'EBOV possède le domaine transmembranaire nécessaire à l'ancrage à la membrane et aussi un peptide de fusion important pour l'entrée du virus.

Le gène encode également deux formes non structurales de GP par édition, qui sont solubles et sécrétées en grande quantité par les cellules infectées car elles ne possèdent pas de domaine transmembranaire.

Une forme de 324 acides aminés est sécrétée en homodimère après clivage d'un petit peptide soluble également à l'extrémité C-terminale. Une autre forme secondaire monomérique est directement sécrétée.

Toutes les formes de GP partagent 295 acides aminés. Il est à noter que les hétérodimères GP₁/GP₂ peuvent également être sécrétés après clivage de l'ectodomaine de surface par une sheddase de la famille des métalloprotéases. [88]

Lors de la transcription, l'addition d'un résidu Adénosine (A) se fait par édition pour 20% des ARNm possédant donc une succession d'une série de 8 bases Adénosine. L'ARNm (8A) conduit à la synthèse de la GP transmembranaire, d'une taille de 676 acides aminés. Les 80% des ARNm non édités (ARNm 7A) sont transcrits à partir de la première phase de lecture et permettent la synthèse de la petite glycoprotéine soluble sGP, sécrétée par les cellules infectées.

La GP d'EBOV joue de façon certaine un rôle dans la pathogenèse de la FH Ebola. [89]

✓ **La glycoprotéine transmembranaire GP_{1,2}:**

Les GP des virus EBO sont synthétisées sous la forme d'un précurseur : pré-GP. Cette glycoprotéine (N et O-glycosylation) est formée de deux sous-unités, GP₁ (trimère) extracellulaire de 140 kDa (extrémité N-ter) et GP₂ (trimère) transmembranaire de 26 kDa (extrémité C-ter) qui résultent du clivage post-transcriptionnel d'un précurseur pré-GP par une protéase cellulaire type furine convertase et qui sont reliées entre elles par des ponts disulfures. [89]

Des similarités de structure et de séquence avec les protéines de fusion du virus HIV (gp-141) et du virus Influenza (HA₂) [90, 91,92], ont permis de rattacher la protéine GP des virus EBO à la famille des glycoprotéines virales de fusion de type I. [63, 93,94 ,95]

Les protéines transmembranaires de type I contiennent, à l'état inactif, un peptide de fusion hydrophobe replié au cœur de leurs structures.

La GP transmembranaire participe au pouvoir infectieux du virus. Elle est responsable du tropisme du virus et de la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'entrée des virus EBO dans les cellules. [93, 96]

L'utilisation de vecteurs rétroviraux exprimant la GP a démontré que la sous-unité GP₁ est responsable de l'attachement du virus sur le récepteur cellulaire. [97, 98,99]

De nombreuses études ont suggéré que la GP_{1,2} était responsable de l'effet cytopathogène observé lors de l'infection des cellules par les virus EBO. [100,101]

✓ **Les glycoprotéines solubles :**

Des glycoprotéines solubles ont été retrouvées dans les milieux de culture des cellules infectées ou dans le sang des patients.

L'expression d'une glycoprotéine non structurale soluble sGP (50-70 kDa) (Figure 14) par le gène GP du virus EBO est une caractéristique peu commune qui n'est pas retrouvée chez le virus MAR. En effet, le gène GP est transcrit en deux ARNm grâce à l'insertion d'un résidu adénosine par un mécanisme d'édition transcriptionnelle de l'ARN.

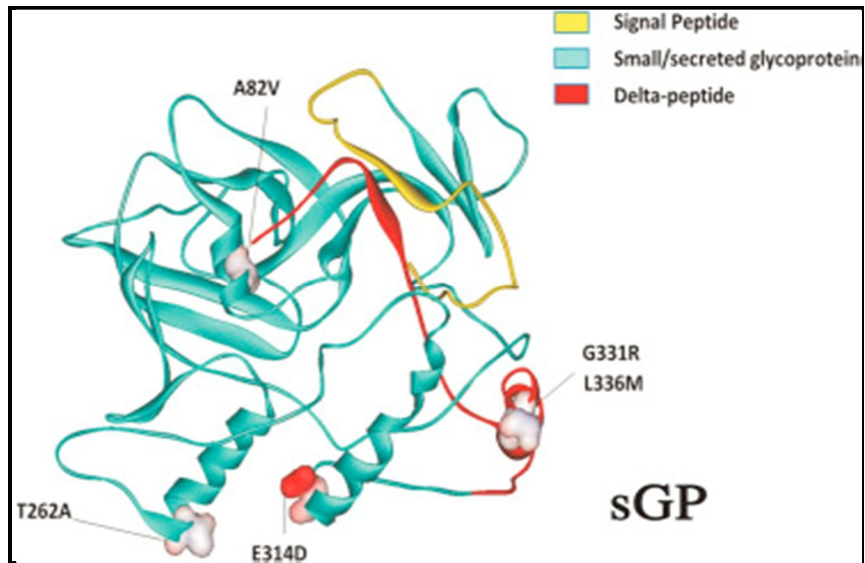


Figure 14 : *Model de la protéine sGP d'EBOV* [66]

La plupart (80%) des ARNm de la GP sont non édités et dirigent la synthèse vers la GPs (homodimère à orientation antiparallèle et relié par un pont disulfure) qui est uniquement O-glycosylée.

En utilisant la technique de génétique inverse, une corrélation entre le niveau d'expression des glycoprotéines GP et sGP et la cytotoxicité du virus EBO a été démontrée. Notamment, la synthèse de sGP permettrait de réguler la production de GP et donc de limiter sa cytotoxicité pour les cellules. Elle pourrait jouer un rôle dans la progression de la maladie puisqu'on la détecte en grande quantité dans le sang de patients infectés en phase aiguë. Elle permettrait ainsi une meilleure réplication et propagation du virus EBO. [96]

De plus, la sécrétion de sGP par les cellules infectées suggère que cette protéine pourrait constituer un leurre moléculaire permettant au virus d'échapper à la surveillance immunitaire. [102]

En outre, il a été décrit que la sGP pouvait jouer un rôle protecteur pour l'intégrité de l'endothélium vasculaire [103] qui en inhiberait les effets du TNF- α (Tumour Necrosis Factor α) sur la perméabilité de la barrière endothéliale.

La sGP serait ainsi un facteur de régulation de la réponse inflammatoire des cellules endothéliales qui pourrait retarder l'apparition des événements hémorragiques et ainsi, favoriser la réplication du virus EBO dans l'organisme. [104]

Une forme soluble de la glycoprotéine du virus EBO est libérée dans le milieu de culture des cellules infectées. Cette protéine soluble GP_{1,2D} est constituée par la sous-unité GP₁ et une forme tronquée de la sous-unité transmembranaire GP₂. La GP_{1,2D} est détachée de la membrane cellulaire par un clivage protéolytique, par la métalloprotéase TACE (TNF alpha converting enzyme), entre les résidus Aspartate 637 et Glutamate 638.

Une quantité significative de cette glycoprotéine soluble a été isolée du sang de cobayes infectés expérimentalement par le virus EBO, indiquant un rôle significatif de cette protéine lors des infections à virus EBO in vivo.

Une autre glycoprotéine non structurale secrétée dans le milieu extracellulaire est un petit fragment issu de la maturation par protéolyse de la sGP. Ce petit fragment, appelé peptide Δ , est un monomère fortement O-glycosylé. [105] (Figure 15)

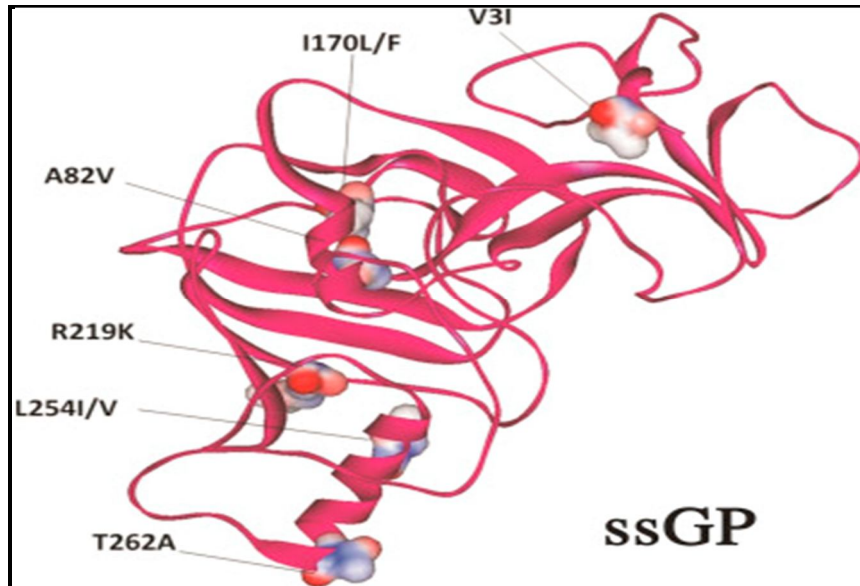


Figure 15 : *Model de la protéine ssGP d'EBOV* [66]

II -A-4-Réplication virale :

Le cycle viral d'EBOV est similaire à ceux de la plupart des virus à ARN simple brin de polarité négative. (Figures 16,17)

L'infection commence par l'attachement du virus à la surface des cellules cibles. Après la liaison avec un récepteur, le virus entre dans la cellule par endocytose et/ou fusion directe avec la membrane plasmique. Le génome viral est relargué dans le cytoplasme de la cellule, dénudé par les nucléocapsides puis transcrit et répliqué.

Le mécanisme d'entrée d'EBOV est constamment rediscuté. Il s'attache à la cellule cible par des lectines ou d'autres molécules. EBOV est endocyté dans des vésicules recouvertes de clathrine ou peut également entrer dans la cellule par un mécanisme de macropinocytose. Il est ensuite transporté jusqu'aux endosomes acides par les microtubules et les microfilaments, puis fusionne avec la membrane endosomale. Le mécanisme de fusion de l'enveloppe d'EBOV avec les membranes de la cellule infectée est médié par la GP₂ et son peptide de fusion. L'enveloppe virale peut aussi directement fusionner avec la membrane cellulaire. [106,107]

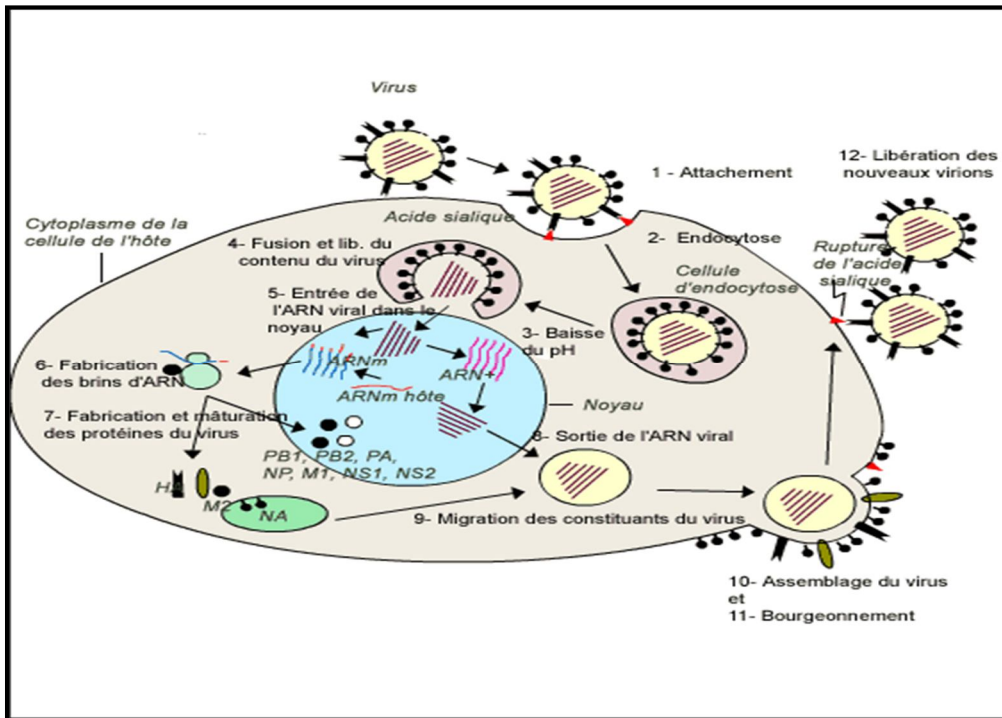


Figure 16 : *Etapes de réplication d'EBOV* [106]

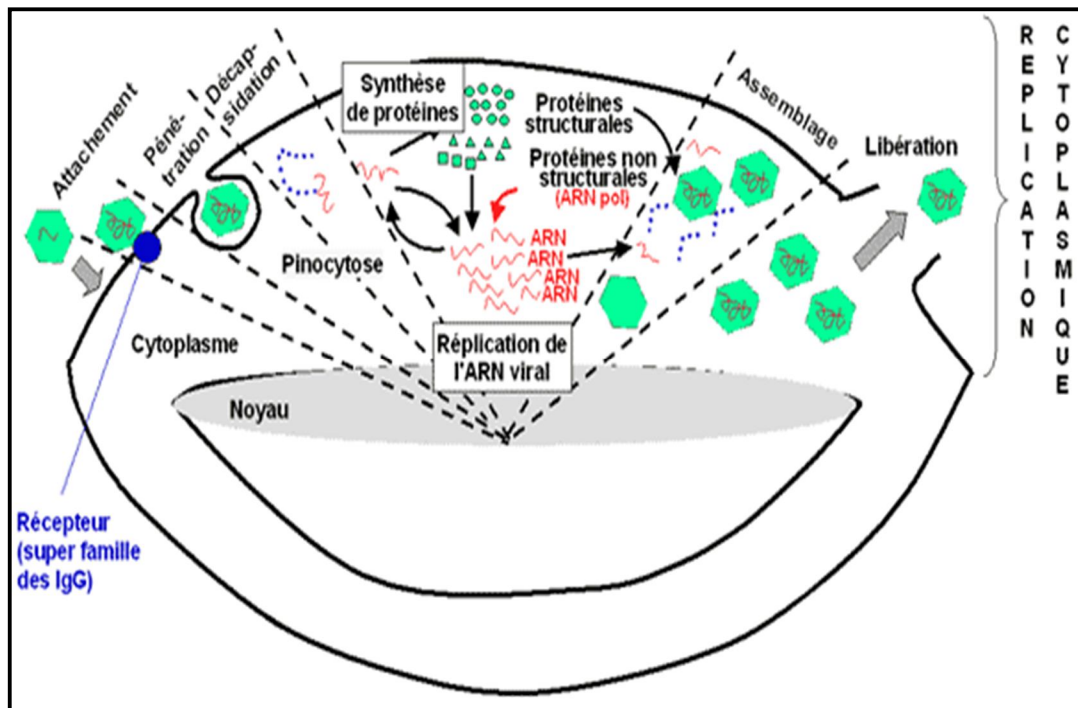


Figure 17 : *Etapes d'un cycle viral* [106]

Après la libération de l'ARN et les protéines virales dans le cytoplasme, l'ARN polymérase ARN-dépendante L dénude partiellement l'ARN génomique et le transcrit en ARN messenger à polarité positive qui est ensuite traduit en protéines. L'ARN polymérase se lie à un promoteur unique situé à l'extrémité 5' du génome viral.

L'expression des gènes se déroule ensuite séquentiellement, avec une probabilité croissante de s'interrompre au fur et à mesure que la polymérase progresse le long du brin génomique à transcrire : le premier gène à partir du promoteur est ainsi davantage exprimé que le dernier gène à l'extrémité 3'.

L'ordre des gènes sur le génome viral cité précédemment offre ainsi un moyen simple, mais efficace de réguler leur transcription : la nucléoprotéine NP, codée par le premier gène, est produite en plus grande quantité que la polymérase L.

La concentration de cette nucléoprotéine dans le cytosol de l'hôte détermine le moment où la polymérase bascule de la transcription vers la réplication virale (production d'antigénomes d'ARN à polarité positive par réplication intégrale d'un ARN génomique original).

Ces antigénomes sont à leur tour transcrits en génomes viraux d'ARN à polarité négative qui interagissent avec les protéines structurales préalablement traduites à partir de l'ARN viral.

Les protéines d'EBOV sont transcrites de façon séquentielle de l'extrémité 3' du génome vers 5'. La réplication du génome ARN viral nécessite la synthèse d'un ARN antigénomique de polarité positive pour servir de matrice. [107, 108, 109]

Les ARNm sont traduits, les protéines s'associent pour former les complexes RNP avec l'ARN génomique, puis avec les protéines de matrice et les GP. Les particules virales bourgeonnent hors de la cellule en se recouvrant d'une enveloppe virale, issue de la membrane plasmique, où s'insèrent les glycoprotéines GP, ce qui libère de nouveaux virions prêts à infecter d'autres cellules. **(Figure 18) [106]**

Des études ont rapporté que la protéine VP40 est le pilier de la formation de particules virales filamenteuses et qu'elle dirige leur bourgeonnement vers la surface cellulaire. Elle interagirait avec les filaments d'actine pour mettre en œuvre la libération des virions dans l'environnement extracellulaire. Les GP présentes à la surface cellulaire s'incorporent aux particules virales formées et contribuent à l'efficacité du bourgeonnement. Une translation des protéines virales s'effectue également vers la surface cellulaire. **[110]**

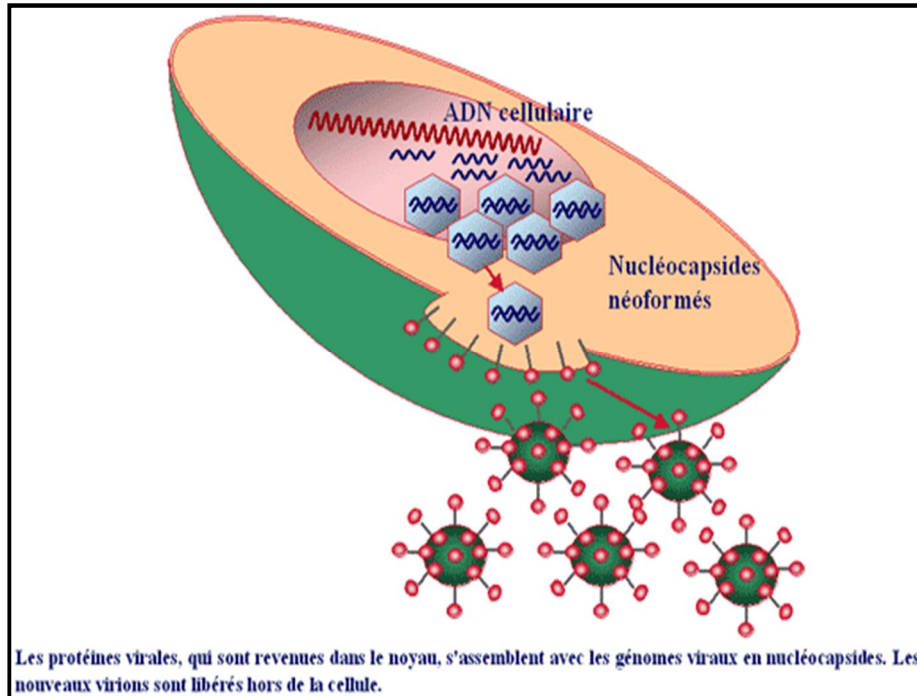


Figure 18 : *Libération de nouveaux virions d’Ebola* [106]

II -A-5-Caractères physico-chimiques :

➤ Propriétés physiques :

Le virus Ebola est moyennement thermolabile et peut être inactivé par chauffage pendant 30 à 60 minutes à 60 °C. Une ébullition pendant 5 minutes et un chauffage à 60°C pendant 1h inactive complètement des échantillons comportant des titres élevés de virus. [111]

L'inactivation du virus est également possible par irradiations aux rayons gamma ou aux rayons ultra-violets, ou par irradiation gamma ($1,2 \times 10^6$ rad à $1,27 \times 10^6$ rad) en association avec du glutaraldéhyde à 1%. [111,112]

Il peut aussi être inactivé par des faisceaux électroniques, par les rayons du soleil et par autoclavage à 121°C pendant au moins 30 minutes.

Enfin, l'incinération est une solution radicale lors de contamination de nombreux objets plus ou moins volumineux. Il faut noter que les résidus de cendres récoltés à l'issue de l'incinération ne sont pas pathogènes. [113]

Parmi ces méthodes d'inactivation, seul le rayonnement gamma permet de préserver l'intégrité structurale des différentes protéines virales. [114]

➤ Propriétés chimiques :

Le virus Ebola est sensible à l'acide acétique à 3%, au glutaraldéhyde à 1%, aux produits à base d'alcool, à des dilutions d'eau de Javel (hypochlorite de sodium) à 5.25% (1/10 à 1/100 pendant ≥ 10 minutes), et à l'hypochlorite de calcium (poudre de blanchiment).

Selon les recommandations de l'OMS concernant le nettoyage des déversements de sang ou de liquides corporels, lorsque les surfaces contaminées peuvent tolérer un contact avec de puissants agents de blanchiment (comme les surfaces en ciment ou en métal) ; il faut les mouiller abondamment avec une solution d'eau de Javel à 5,25 % diluée à 1/10 et laisser agir 10 minutes. [111,115]

Lorsque les surfaces contaminées sont sujettes à la corrosion ou à une décoloration, il est recommandé de les nettoyer soigneusement pour enlever les taches visibles, puis d'appliquer une solution d'eau de Javel à 5,25 % diluée à 1/100 et de la laisser agir pendant plus de 10 minutes. [116]

L'inactivation du virus dans des échantillons biologiques est également possible par des procédés chimiques. La β -propiolactone diluée au 1/400^{ème} permet d'inactiver le virus tout en préservant son intégrité antigénique. La β -propiolactone résiduelle peut être neutralisée par 15 minutes d'immersion dans une solution d'acide acétique à 3%. [111,117]

➤ Survie à l'extérieur de l'hôte :

Le virus Ebola peut dans certaines conditions conserver son pouvoir infectieux pendant plusieurs heures voire plusieurs jours à l'air libre. Par exemple, des isolats de virus ont pu être obtenus à partir de sang resté dans des seringues trouvées sur des paillasses de laboratoire plusieurs jours après utilisation. [117]

Les Filovirus peuvent survivre pendant des semaines dans le sang, et ils peuvent également survivre sur des surfaces contaminées, notamment à basse température (4 °C). [118 ,119]

Dans une étude, il s'est avéré impossible de récupérer le virus Ebola sur des surfaces contaminées expérimentalement (plastic, métal ou verre) à température ambiante.

Dans une autre étude, on a constaté que, dans des liquides contaminés qui sèchent sur du verre, du caoutchouc de silicone ou un alliage d'aluminium peint, le virus Ebola peut survivre à la noirceur pendant plusieurs heures aux conditions ambiantes (température de 20 °C à 25 °C et humidité relative de 30 % à 40 %) (La quantité de virus a diminué à 37 % après 15,4 heures).

Le virus Ebola est toutefois moins stable que certains autres virus causant une fièvre hémorragique (virus Lassa).

Dans un milieu de culture tissulaire que l'on a laissé sécher sur du verre et que l'on a entreposé à 4 °C, le virus Ebola-Zaïre a survécu pendant plus de 50 jours. Cette information est tirée de travaux de nature expérimentale et n'est donc pas fondée sur des observations réalisées dans des conditions naturelles. Cette information vise à appuyer la réalisation d'évaluations locales des risques en laboratoire. [119]

Selon une étude portant sur la transmission du virus Ebola à partir de vecteurs passifs dans une salle d'isolement, le risque de transmission est faible lorsque les recommandations en matière de prévention des infections s'appliquant aux fièvres hémorragiques virales sont respectées. Les protocoles de prévention des infections comprenaient la décontamination quotidienne des planchers avec une solution d'eau de Javel à 0,5 % et la décontamination des surfaces visiblement contaminées avec une solution d'eau de Javel à 0,05 %, au besoin. [120]

II-B-Réservoirs probables :

De nombreuses études ont tenté d'identifier le réservoir animal d'Ebolavirus.

Du matériel génétique d'EBOV et des anticorps anti-Ebolavirus ont été retrouvés chez certaines espèces de chauves-souris frugivores mais aucune particule virale n'a encore été isolée chez ces animaux. [121]

Alors que le virus Marburg a pu être isolé chez une espèce de chauve-souris « *Rousettus aegyptiacus* ». [122]

Les mécanismes de contamination de l'Homme restent en suspens. Les périodes de chasse des chauves-souris coïncident avec l'occurrence des épidémies. [123]

De plus, la consommation de chimpanzés trouvés morts dans la forêt ou chassés a été à l'origine de l'épidémie de Mayibout au Gabon en 1996, et c'est probablement le cas pour d'autres épidémies survenues entre 1994 et 1996.

Ces données suggèrent que l'Homme pourrait contracter le virus en consommant de la viande de chauve-souris ou de singe infectés, ou des fruits ou plantes contaminés par des excréta provenant de ces animaux porteurs du virus. Le virus se propage ensuite par contact direct avec d'autres patients infectés ou avec les cadavres. [124]

De l'ARN viral ainsi que des particules virales infectieuses ont ainsi été isolés dans le sperme, les sécrétions génitales, les fluides corporels, les sécrétions nasales et à partir d'échantillons de peaux des patients infectés et de Primates non humains (PNH).

La contamination virale est amplifiée avec les rites funéraires et la médecine traditionnelle dans ces régions d'Afrique. Une infection est également possible lors des utilisations multiples de seringues mais les contaminations par aérosols sont à priori rares voire peu probables. [125, 126,127]

II-B-1- Les espèces animales sensibles :

Le rôle des animaux sauvages dans l'épidémiologie humaine de Zaïre Ebola virus (ZEBOV) n'est que partiellement compris. En plus de sa forte pathogénicité pour l'Homme, ZEBOV a provoqué des épizooties massives chez les gorilles et les chimpanzés, tuant des milliers d'animaux dans certaines régions du Gabon et de la RC. [128]

Ainsi les populations de gorilles et de céphalophes auraient diminué de 50% et celles de chimpanzés de près de 80% entre 2000 et 2003 dans le sanctuaire de Lossi, en RC. Les estimations effectuées sur une aire d'étude plus vaste (5000 km²) indiquent que le virus Ebola pourrait être responsable de disparition de près de 5000 gorilles.

Une autre étude menée dans la forêt de Tai en Côte-d'Ivoire montrait que la disparition de 11 membres (26%) d'un groupe de 43 chimpanzés en Novembre 1994 aurait été causée par CIEBOV. De telles épidémies massives des grands singes pourraient avoir des implications majeures pour la conservation des animaux. [129]

En outre, des anticorps dirigés contre ZEBOV ont été détectés chez le drill (*Mandrillus leucophaeus*), le mandrill (*Mandrillus sphinx*), le cercopithèque de Brazza (*Cercopithecus neglectus*) et le babouin (*Papio anubis*). [130]

L'identification de multiples souches au cours de l'épidémie de 2001 au Gabon et en RC ainsi que l'identification de deux lignées phylogénétiquement divergentes suggèrent des introductions indépendantes au sein des populations de grands singes et humaines à la suite de multiples propagations de virus à partir d'un hôte réservoir. [121, 131,132]

Dans cette hypothèse de "multi-émergence", des épidémies de FHVE pourraient survenir épisodiquement dans certaines conditions écologiques provoquées par des perturbations de l'habitat ou des phénomènes climatiques. [133,134]

Bien que le concept de "multi-émergence" ne fasse aucune référence à une échelle de temps particulière, cette théorie aussi suppose implicitement que ZEBOV était présent en Afrique équatoriale longtemps avant la première flambée épidémique documentée en 1976, comme soutenue par les nombreuses enquêtes sérologiques. [130, 135,136]

A cette hypothèse de "multi-émergence" s'oppose celle dite "la vague épidémique" qui défend une origine commune à toutes les épidémies et suggère qu'EBOV aurait été introduit dans l'environnement en 1976, lors de la première flambée à Yambuku, en RDC.

Depuis lors, le virus se transmettrait de proche en proche, passant d'un groupe de singes à un autre, créant des épizooties et des épidémies successives selon une « vague » parcourant progressivement l'Afrique. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que les analyses phylogénétiques basées sur le gène GP montrent une évolution continue des souches de ZEBOV.

Autrement dit, les souches responsables des épidémies récentes apparaissent comme les descendants directs des souches responsables des épidémies antérieures.

[137,138]

II-B-2- Les chauves-souris et les Filovirus :

Bien que de nombreux efforts ont été mis en œuvre pour identifier les réservoirs naturels lors de chaque grande épidémie de FHVE, aucun hôte potentiel ni arthropodes vecteurs n'ont été identifiés. [139, 140, 141,142]

Les rongeurs et les chauves-souris ont longtemps été considérés comme des espèces réservoirs potentiels. Cette idée a été soutenue par des études expérimentales menées sur des plantes et des animaux en Afrique qui ont abouti à l'infection de fruits d'Afrique et de chauves-souris insectivores par ZEBOV, mais aucun lien solide ne pouvait être établi. [143,144, 145]

La première preuve de la présence de ZEBOV chez des chauves-souris frugivores naturellement infectées a été fournie par la détection de l'ARN viral et des anticorps chez trois espèces de chauves-souris frugivores au Gabon et en RC, gâtant dans les arbres (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti*, et *Myonycteris torquata*). Cependant, malgré les efforts déployés, ZEBOV n'a pas pu être isolé à partir d'autres animaux naturellement infectés. [121,146]

Dans une autre étude, des anticorps dirigés contre ZEBOV ont été détectés dans les sérums provenant de chauves-souris frugivores d'Afrique de l'Ouest (*Epomops franqueti*, *Epomophorus gambianus*, *Hypsignathus monstrosus* et *Nanonycteris veldkampii*). Dans cette même étude, des marqueurs sérologiques de REBOV ont été mis en évidence chez *Epomophorus gambianus* et *Hypsignathus monstrosus*. [147]

De plus, des chercheurs ont mis en évidence des marqueurs sérologiques de l'infection par les virus EBO et REBO chez plusieurs populations de chauves-souris en Chine (*Miniopterus schreibersii*, *Cynopterus sphinx*, *Rousettus leschenaulti*, *Pipistrellus pipistrellus* et *Myotis* spp.). La prévalence la plus statistiquement significative de l'infection par le virus Ebola a été trouvée chez *Rousettus leschenaulti*, *Pipistrellus pipistrellus* et les espèces du genre *Myotis*. [148]

La détection des anticorps et des séquences nucléotidiques spécifiques du MARV [149,150,151] chez une espèce de chauve-souris frugivore au Gabon et au Kenya (*Rousettus aegyptiacus*), et chez deux espèces de chauves-souris insectivores en RDC (*Rhinolophus eloquens* et *Miniopterus inflatus*), ainsi que l'isolement du MARV [152] chez *Rousettus aegyptiacus* en Ouganda, étayent l'hypothèse que les chauves-souris seraient des réservoirs des filovirus. Ce constat est soutenu par les nombreuses épidémies de FHV à MARV qui ont été consécutives à des séjours dans des grottes ou mines généralement fortement infestés de chauves-souris. [153]

En outre, une autre étude a montré que la flambée épidémique de 2007 à Luebo, en RDC, a été liée à l'arrivée massive de chauves-souris frugivores migratrices dans cette région, suggérant fortement que les humains peuvent être infectés directement par les chauves-souris. [154]

Des données relatives à l'existence de potentiels réservoirs de l'une des quatre autres espèces du virus Ebola n'existent pas à ce jour en Afrique. Cependant, l'isolement de Reston Ebola virus (REBOV) chez des porcs domestiques en Philippines met en lumière les rôles de potentiels hôtes réservoirs et amplificateurs de ces animaux pour ce virus. [155]

L'émergence de REBOV chez les porcs soulève des préoccupations importantes pour la santé publique, l'agriculture et la sécurité alimentaire aux Philippines et pourrait se transformer en un grave problème sanitaire pour certaines régions d'Asie.

Le virus Ebola pourrait persister sous forme d'infection asymptomatique ou sub clinique chez les espèces réservoirs, avec peu ou pas de transmission, et pourrait être de façon sporadique activé dans des conditions particulières. Ces conditions peuvent être le stress, la co-infection, la raréfaction des sources alimentaires et la gestation, comme cela a été montré expérimentalement in vivo et in vitro. [156,157]

Cette hypothèse expliquerait le caractère sporadique et la périodicité des flambées de FHVE en Afrique. Il est nécessaire que les études futures abordent les questions relatives à l'étendue des infections par les filovirus chez les chauves-souris frugivores et insectivores dans les régions endémiques pour ces virus.

II-C- Modalités de transmission du virus à l'Homme :

Le mode et les conditions de transmission du virus Ebola des chauves-souris aux humains restent à confirmer. Toutefois plusieurs indices épidémiologiques permettent d'envisager deux voies possibles de transmission du virus des chauves-souris à l'Homme.

II-C-1-Transmission à l'Homme via les grands singes :

La transmission se produirait par l'intermédiaire d'animaux sauvages sensibles. La raréfaction des ressources alimentaires à la fin de la saison sèche favoriserait la consommation simultanée de mêmes fruits par les chauves-souris et les grands singes. Ces rassemblements augmenteraient alors la probabilité de contact entre ces deux espèces. [121]

Les grands singes se contamineraient en mangeant les fruits souillés par la salive des chauves-souris. A cette même période survient chez certaines chauves-souris des mises-bas groupées qui participeraient à modifier la nature des réponses immunitaires, propices à la reprise de la réplication virale dans les organes voire à l'apparition de virus dans la circulation sanguine. En effet des chercheurs ont montré que les femelles gestantes et en lactation chez *Pteropus scapulatus* présentaient un plus grand risque d'infection aux virus. [158]

La contamination des grands singes interviendrait alors à la faveur de contacts sanguins directs avec le sang ou les tissus placentaires des femelles chauves-souris au moment de la parturition. [121]

Les humains se contamineraient ensuite lors de la manipulation (dépeçage) des carcasses de grands singes trouvés morts ou abattus par les chasseurs. [159]

II-C-2-Transmission par contact direct avec les chauves-souris et leurs produits de sécrétions :

L'exposition directe à des chauves-souris a été suspectée lors de certaines épidémies de FH à virus Ebola. De nombreuses chauves-souris insectivores ont été repérées à plusieurs reprises dans les entrepôts de l'usine de coton dans laquelle travaillaient les premiers malades des épidémies survenues à Nzara, Soudan, en 1976 et 1979. Aucune source de contamination n'ayant été identifiée pour ces 2 épidémies, mais une contamination par des chauves-souris dans l'usine de coton n'est pas exclue.

[144]

Par ailleurs, une autre étude a montré que la flambée épidémique due au virus Ebola en 2007 à Luebo en RDC avait été liée à la migration massive de chauves-souris frugivores entre Avril et Mai, suggérant fortement que les humains se seraient infectés directement par les chauves-souris.

Chaque année, à cette période, les chasseurs villageois tuent un grand nombre de chauves-souris et les vendent frais aux habitants de l'agglomération de Kampungu. Il est très probable qu'en 2007, lorsque les populations de chauves souris migratoires étaient particulièrement importantes, un habitant du village Bamoukamba a été infecté par du sang de chauve-souris et développa une forme bénigne du virus Ebola, puis il infecta sa fille, qui décéda.

Une autre personne qui était probablement infectée au moment du lavage du corps de l'enfant, constitua l'origine du foyer épidémique ultérieur. Cependant, il n'y avait aucune preuve que ces personnes auraient pu s'être infectées directement par les chauves-souris. [154]

II-D-Facteurs favorisant la transmission des virus à l'Homme :

Les facteurs favorisant la transmission à l'Homme sont d'une part tous les facteurs qui concourent aux contacts entre les chauves-souris et l'Homme ou entre les chauves-souris et les animaux domestiques. Ces contacts peuvent se faire soit au cours de la manipulation des chauves-souris, soit au travers de leurs produits de sécrétions et d'excrétions. D'autre part, il s'agit des facteurs qui favorisent le rapprochement entre les chauves-souris et l'Homme et permettent ainsi la transmission d'agents infectieux nouveaux à l'origine d'épidémies souvent dramatiques. Ainsi, en réalisant des études sur des épidémies d'autres virus, on peut présenter quelques facteurs probables qui favorisent non seulement la transmission du virus Ebola mais engendrent une grande propagation vers d'autre pays.

II-D- 1-Chasse et consommation des chiroptères :

Les habitants de certains pays d'Afrique de l'Ouest consomment les grandes chauves-souris frugivores. Cette coutume alimentaire est rapportée du Mali, de la Côte d'ivoire, etc. Au Sénégal, quelques individus appartenant à l'ethnie Serrère ne dédaignent pas ce mets particulier. En d'autres points de l'Afrique, à Madagascar, en Asie, les chauves-souris de la famille des Pteropodidae du genre Eidolon sont chassées pour leur chair jugée excellente.

Au Congo, les molosses sont considérés comme une friandise. *Hipposideros gigas* est apprécié des populations gabonaises et camerounaises. Dans les archipels australo-papous et malais, certains chiroptères font figure de gibier .On cite que les Dayaks de Bornéo font des hécatombes d'un grand molosse (*Cheiromeles torquatus*). [160]

II-D-2-Consommation d'aliments souillés par les excréments des chauves-souris :

L'infection par le virus Nipah était significativement élevée chez les personnes (enfants de moins de 15 ans) qui grimpaient aux arbres pour cueillir les fruits. [161]

Ces enfants avaient eu un contact avec des fruits partiellement mangés par les chauves-souris frugivores, ou ils avaient consommé des fruits contaminés par le guano ou l'urine des chauves-souris frugivores. Il a en effet été rapporté des isolements du virus Nipah à partir d'urine de chauves-souris et de fruits partiellement mangés. [162, 163]

II-D-3 -Déforestation et anthropisation des milieux :

En Malaisie, la déforestation, combinée à la sécheresse et aux incendies de forêt, a conduit à des modifications dans les mouvements de population et les densités des renards volants (grandes chauves-souris frugivores) connus pour être le réservoir du virus Nipah. [164]

Ces modifications ont accru les opportunités de contact entre les chauves-souris infectées et les porcs et ainsi produit une explosion de la maladie chez les porcs. La transmission aux humains s'est faite par la suite au contact des porcs infectés. [165]

Les modifications des écosystèmes et des ressources naturelles contribuent à l'émergence et à la propagation des agents infectieux. L'empiétement de l'Homme sur l'habitat faunique a élargi l'interface entre la faune et les humains ce qui augmente non seulement les possibilités d'émergence de nouvelles maladies infectieuses chez les animaux sauvages mais aussi leur transmission à l'Homme. La rage est un exemple de zoonose transmise par des animaux qui se sont habitués aux environnements urbains.

Ces animaux qui se sont habitués aux environnements urbains incluent, « les chauves-souris » qui colonisent les bâtiments ; les putois et les rats laveurs qui se nourrissent de déchets humains ; les chiens errants fréquents dans les rues et qui sont la principale source d'infection humaine. [166]

En Australie, l'émergence du virus Hendra résulterait de l'habitué à l'environnement urbain et de la sédentarisation des populations de roussettes du genre *Pteropus*. Ces deux changements, largement observés dans l'écologie des roussettes, résultent des transformations anthropogéniques de l'habitat des chauves-souris en Australie. [167]

II-D-4- Zoos, organisation de conservation et nouveaux animaux de compagnie (NAC) :

Des chauves-souris exotiques peuvent être trouvées dans des animaleries. Ces chauves-souris font ainsi partie des NAC. Leur commercialisation intervient également pour les zoos. Cependant, les chiroptères en captivité posent également des problèmes de santé publique. Un exemple plus probant est fourni par la mise en évidence du virus rabique chez des roussettes égyptiennes (*Rousettus aegyptiacus*) d'un zoo danois. Ces animaux provenaient d'un zoo Néerlandais. Il apparaît donc nécessaire de prendre des mesures de quarantaine strictes lors de l'introduction de chauves-souris dans les zoos.

Par ailleurs, deux nouveaux herpesvirus ont été identifiés chez des *Rousettus aegyptiacus* en captivité dans un zoo de Budapest. [168]

Un nouveau papillomavirus virus de type 1 a été isolé à partir d'une lésion carcinomateuse sur l'aile d'une chauve-souris frugivore captive, *Rousettus aegyptiacus*, dans les bâtiments de l'Organisation pour la Conservation des Chauves-souris à Bloomfield (Etats-Unis).

Un second exemple probant est celui d'une roussette d'Egypte (*Rousettus aegyptiacus*) importée d'Afrique et qui avait été revendue à un particulier à Bordeaux. Cet animal mourut dans un tableau d'encéphalite évoquant la rage. Les examens réalisés montrèrent qu'il s'agissait du virus des chauves-souris de Lagos ou « Lagos bat virus ». [169]

Les NAC sont des hôtes potentiels de nombreux virus pouvant être transmis à l'Homme au moyen de contacts étroits et prolongés dans les foyers.

Toutes ces études et tous ces exemples mettent en évidence des probabilités sur la source de contamination et de transmission du virus Ebola à l'Homme, en faisant référence à un vecteur potentiel : Les Chiroptères.

II-D-5- Immunologie chez les chiroptères :

Les chauves-souris sont des réservoirs de plusieurs virus très pathogènes pour l'Homme qui ont émergé ces dernières années, dont le SRAS-coronavirus (CoV-SRAS), les virus Ebola, Marburg, Hendra et Nipah.

Ces animaux ne présentent généralement pas de symptômes de la maladie. Seuls le virus rabique et le lyssavirus des chauves-souris australiennes ont engendré des symptômes cliniques d'une maladie chez les chauves-souris. [170]

Les chauves-souris semblent être capables de contrôler rapidement la réplication virale à des niveaux très bas tout en favorisant la contagion occasionnelle des autres espèces sensibles. [171]

Bien que les mécanismes responsables du contrôle de la réplication virale chez les chauves-souris ne soient pas bien connus, la réponse immunitaire innée pourrait jouer un rôle important. La caractéristique de la réponse immunitaire innée à l'infection virale est la production d'interférons (IFNs). Les interférons jouent un rôle essentiel dans l'induction d'un état antiviral et contribuent à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. [172]

II-E- Cycles naturels et types de transmission du virus Ebola :

II-E-1- Cycle enzootique :

La première étape du cycle de transmission du virus Ebola se caractérise par un cycle enzootique. Cela signifie qu'une maladie épidémique telle que la MVE touche une ou plusieurs espèces d'animaux dans une même région. La MVE est considérée comme une zoonose classique. L'hôte réservoir naturel du virus Ebola reste encore inconnu. Toutefois, sur la base des données disponibles et des études réalisées, les chauves-souris sont le réservoir animal le plus probable.

En effet, hors épidémie, le virus Ebola serait hébergé de manière asymptomatique par les chauves-souris frugivores aussi appelées roussettes. Ce sont des animaux qui se nourrissent uniquement de fruits et de végétaux, elles sont phytophages. Ces mammifères vivent en groupe dans les pays tropicaux, se rassemblent le jour dans des arbres sous forme de véritables dortoirs et s'envolent la nuit au crépuscule pour se procurer leur nourriture.

Le virus Ebola se répliquerait à bas bruit, c'est-à-dire très lentement, dans certains de leurs organes. A certains moments, non définis et encore à l'étude, il se produirait un transfert inter-espèce. [173,174]

Des chercheurs de l'IRD ont identifié, pour la première fois, les chauves-souris comme réservoir naturel potentiel du virus Ebola. Pour cela, ils ont procédé à des captures d'animaux sauvages, vivants à proximité des lieux des épidémies, autour des carcasses de grands primates infectés par le virus Ebola lors des épidémies survenues entre 2001 et 2003 au Gabon et en République du Congo. Ils ont alors autopsié ces animaux, prélevé leurs organes et ont recherché les marqueurs de présence du virus.

[121]

En effet, l'analyse de l'ARN viral par PCR a permis la détection d'anticorps anti-virus Ebola Zaïre chez trois espèces de chauves-souris frugivores de la famille Pteropodidae : *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* et *Myonycteris torquata*. Ceci constitue la preuve de la présence du virus Ebola Zaïre chez les chauves-souris frugivores naturellement infectées.

Elles sont, à ce titre, considérées comme les hôtes potentiels naturels des filovirus et donc du virus Ebola. Ces trois espèces de chauves-souris sont retrouvées au travers d'un large éventail géographique puisqu'elles se localisent dans les forêts tropicales. Leur localisation coïncide avec la répartition des flambées à virus Ebola. **(Figure 19)**

[121]

II-E-2- Cycle épizootique :

Avant que l'Homme ne soit touché par la maladie, les chauves-souris contaminent un autre animal. Il est extrêmement rare qu'elles infectent l'Homme directement. Cette deuxième étape dans le cycle du virus Ebola porte le nom de cycle épizootique. Ceci désigne une épidémie touchant un grand nombre d'animaux.

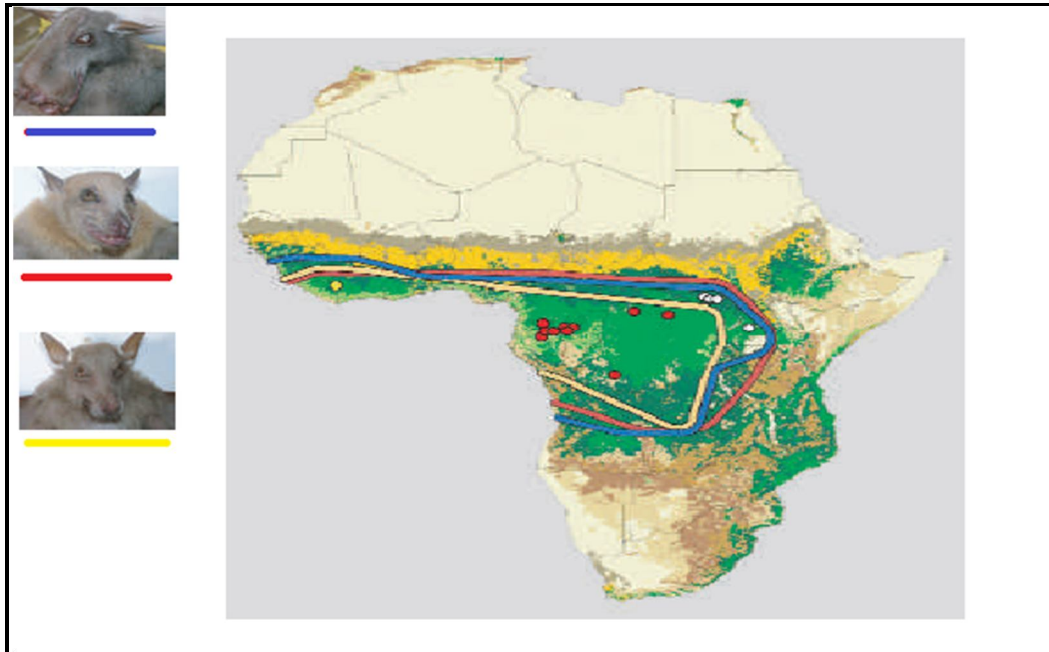


Figure 19 : Répartition géographique de “ *Hypsignathus monstrosus* ” en bleu, “ *Epomops franqueti* ” en rouge et “ *Myonycteris torquata* ” en jaune [121]

C'est à proximité des forêts tropicales que les chauves-souris transmettent le virus à d'autres animaux englobés sous le nom de primates non-humains. Ce sont des mammifères tels que des antilopes, éléphants, porcs-épics ou des singes (chimpanzés, gorilles). Ces animaux sont des hôtes intermédiaires. Il a d'ailleurs été mis en évidence que la transmission du virus Ebola se faisait par le biais d'animaux vivants ou morts.

[173] [175]

Le professeur E. Leroy a dirigé une étude sérologique, la première concernant cette maladie, ayant pour but de détecter d'éventuels IgG antivirus Ebola sur une vingtaine d'espèces entre 1985 et 2000 au Gabon, Cameroun et République du Congo. C'est la conclusion de ce travail qui a éclairé les scientifiques sur le cycle de transmission de ce virus puisque les résultats ont montré une forte séroprévalence d'IgG anti-virus Ebola spécifiques chez des populations de chimpanzés et d'autres primates non humains.

Cette étude a également permis d'affirmer que le virus Ebola circule dans les grandes forêts tropicales d'Afrique Centrale ; que le virus était présent bien avant les premières flambées relatées chez l'Homme ; que les chimpanzés sont en permanence en contact avec le virus ; et qu'une infection non létale est possible chez les primates non humains. **[130]**

D'autres études épidémiologiques ont approfondi le rôle des forêts tropicales dans la transmission inter-espèces. En effet, les forêts tropicales se caractérisent par des végétations denses poussant sous forme de strates avec un climat ambiant relativement froid. Les interactions entre espèces ou avec les végétaux qui s'y produisent constituent un véritable écosystème symbiotique dans lequel l'activité humaine constitue une vraie menace quant à l'équilibre de ce système fragile. Ainsi lorsque l'Homme y pénètre, ce dernier favorise les interactions entre le réservoir que sont les chauves-souris et les hôtes intermédiaires que sont les primates non humains

(Figure 20). **[176]**

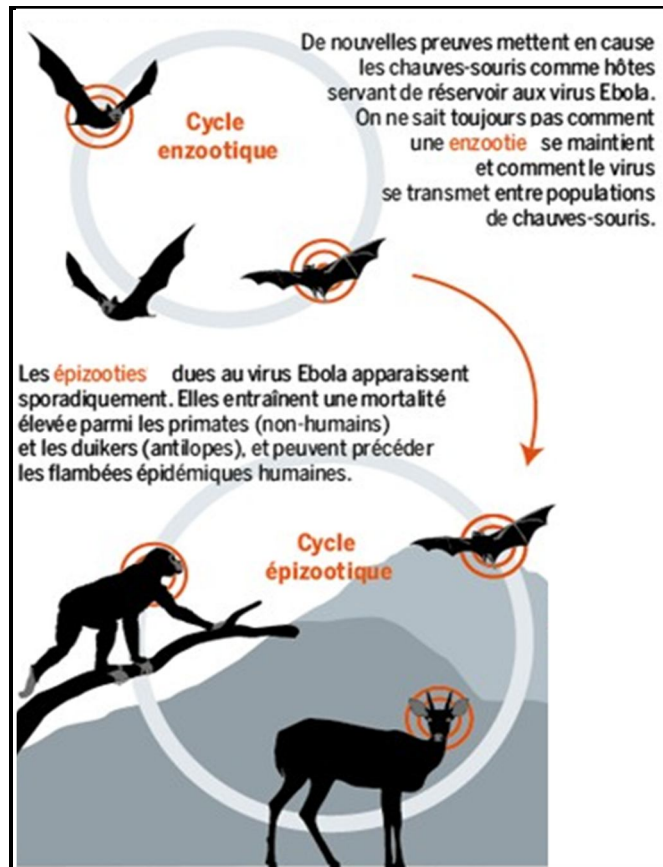


Figure 20 : *Cycles enzootiques et épizootiques* [177]

II-E-3- Cycle épidémique :

L'Homme constitue, par ses activités, le dernier hôte de transmission du virus par les animaux et le premier vecteur de la maladie dans la population humaine.

➤ Transmission à l'Homme :

L'Homme peut se faire contaminer de plusieurs façons. Il existe une contamination indirecte qui s'effectue par le biais de primates non humains déjà infectés par les chauves-souris. L'Homme, en chassant ces animaux infectés dans les forêts tropicales et en les mangeant, est fortement susceptible de contracter le virus Ebola. Il peut également se contaminer par simple contact avec des animaux infectés morts. [178]

La contamination directe, quant à elle, reste non prouvée actuellement mais fortement suspectée (Figure 21). Elle se ferait par ingestion de chauves-souris infectées ou par contact avec les organes contaminés au moment du dépeçage des animaux. En effet, dans les régions d'Afrique touchées, *Hypsignathus monstrosus* est un plat consommé régulièrement par les populations. Il n'existe aucune preuve à ce jour de transmission du virus Ebola par les moustiques ou autres insectes. [179]

➤ Transmission interhumaine :

Un patient atteint de MVE peut transmettre le virus à une autre personne dès l'apparition de ses premiers symptômes. Une fois le virus transmis à l'Homme, il peut se propager par différents biais par transmission interhumaine.

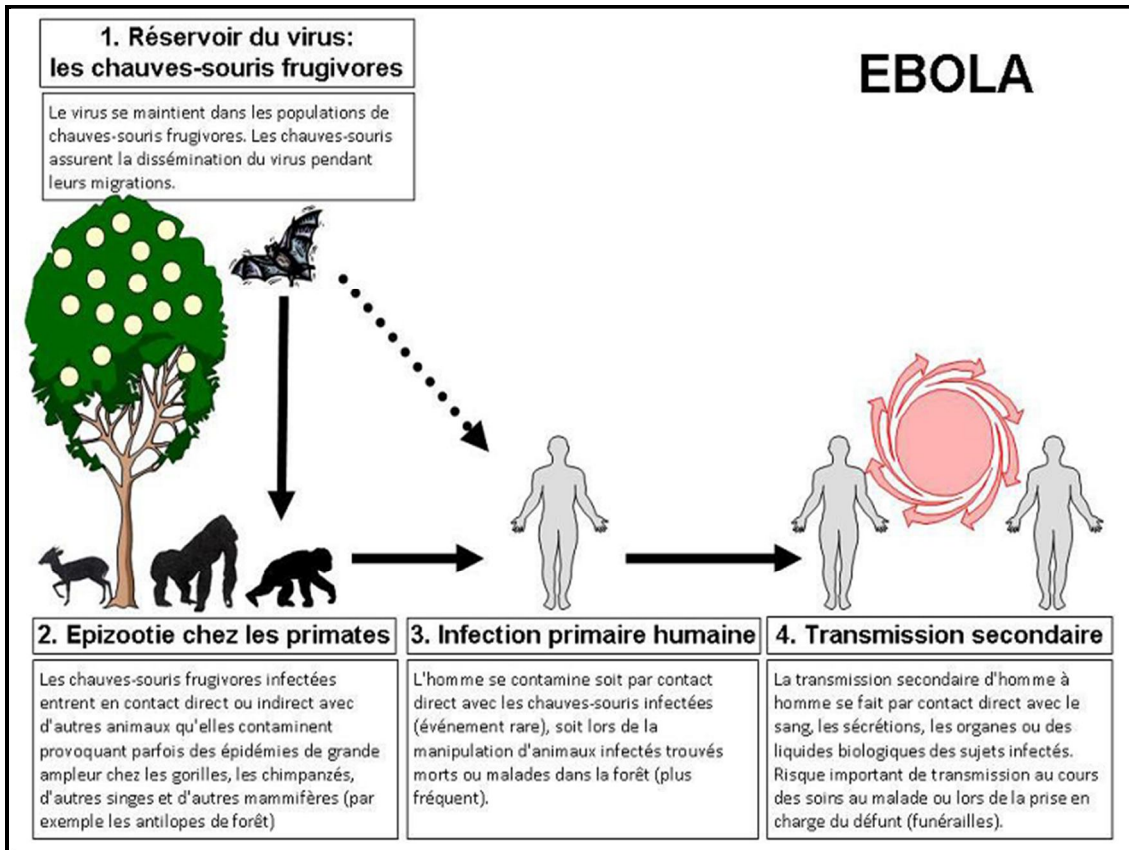


Figure 21 : *Transmission du virus Ebola* [175]

La transmission peut s'effectuer par contact physique proche et direct avec le sang émis lors de lésions cutanées d'un patient contaminé ou décédé, par ses organes, par ses sécrétions corporelles telles que sa salive, ses larmes, son urine, ses vomissements, ses selles, sa sueur et éventuellement par son lait maternel et son sperme (Figure 21). [180]

Il faut savoir que les liquides corporels les plus infectieux sont le sang, les vomissements et les selles. Quant à la salive et aux larmes, elles peuvent également représenter un risque mais les études réalisées sur ces échantillons biologiques n'ont pas abouti, pour le moment, à des données concluantes. Le virus entier n'a jamais été retrouvé dans la sueur. Toutefois, même si ces derniers liquides biologiques ne sont, pour l'instant pas catégoriquement contaminants, il est fortement conseillé de prendre les mesures adéquates lors de leur manipulation. [179] [181]

Il est important de préciser que les membres du personnel soignant se situent en première ligne face aux victimes de l'épidémie. En effet, ces derniers sont en contact direct avec toutes les sources de contaminations possibles citées précédemment. L'entourage des personnes décédées est aussi une population à risque puisque, lors des rites funéraires, il est en contact direct et étroit avec le défunt. [175]

➤ *Transmission matérielle :*

Ce mode de transmission aussi connu sous le nom de transmission nosocomiale a été un problème majeur lors des acheminements des patients contaminés par le virus Ebola dans les hôpitaux. En effet, au sein des structures de soins, la propagation du virus s'est effectuée d'une part, par le biais de surfaces contaminées non nettoyées (chariots de soins, paillasses...) et d'autre part par des transferts de tenues d'hôpitaux, de linge de lit, de literie infectés utilisés par des patients en consultations externes (Figure 21). Aussi, la transmission nosocomiale s'est effectuée via du matériel médical souillé réutilisé tel que des seringues hypodermiques. D'autre part, le personnel soignant a joué un rôle dans la transmission du virus par une mauvaise connaissance ou la non-application des mesures de protection sanitaire en vigueur via l'utilisation de gants souillés ou de tenues d'équipement de protection non stériles. [182]

➤ *Transmission aérienne :*

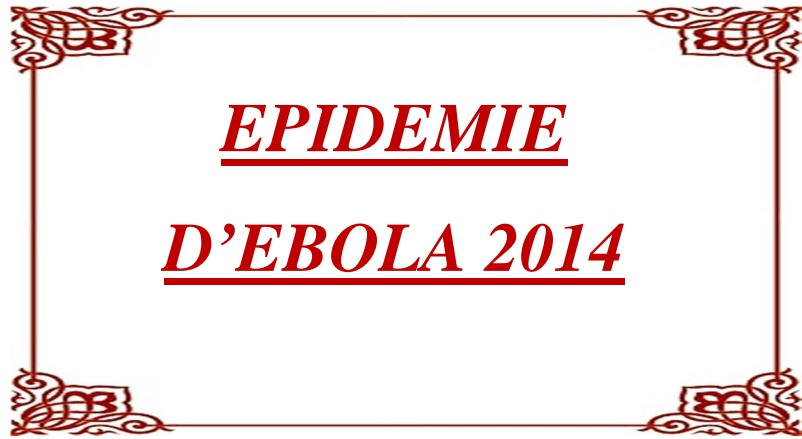
Il faut noter que le virus Ebola ne se transmet pas par voie aérienne. Ainsi, une personne ne pourra pas se contaminer par l'eau, ni par la nourriture, ni par l'air *via* des gouttelettes contaminées comme pour les virus de la grippe ou de la rougeole par exemple. Il faudrait, pour que l'infection se produise, qu'une personne saine inhale un nuage de gouttelettes séchées en suspension, situation qui n'a pour le moment pas encore été observée. La propagation du virus Ebola par la toux et les éternuements est quasiment inexistante sauf si les particules sont projetées directement sur des coupures ou écorchures d'une personne saine. A ce jour, l'OMS ne recense aucun cas de transmission de virus Ebola de ce type. La contraction du virus s'est toujours effectuée par des contacts directs et proches avec des personnes infectées. [179 ,181]

➤ *Transmission sexuelle :*

Il n'existe aucune preuve actuelle officielle d'une transmission sexuelle de la MVE. Toutefois, la voie sexuelle ne peut être totalement écartée car le virus a été isolé sur des sécrétions séminales d'hommes contaminés 82 jours après le début de leurs symptômes. L'ARN viral a été mis en évidence par RT-PCR jusqu'à 101 jours après l'apparition de symptômes. [183]

Ainsi, cette détection de l'ARN viral traduit la présence persistante du virus Ebola au sein du sperme et donc sa transmission potentielle pour un temps indéterminé même après guérison. Cet ARN viral tendrait à disparaître sur la durée. Il est donc conseillé de ne pas être en contact avec le sperme d'un patient durant les quelques mois qui suivent sa guérison (Figure 21). [184]

Par ailleurs, l'ARN du virus Ebola a aussi été détecté dans les sécrétions vaginales d'une femme 33 jours après le début des symptômes. Par manque de données, on ne sait pas combien de temps le virus peut rester dans les sécrétions vaginales. On en conclut que la transmission sexuelle homme-femme est plus probable qu'une contamination femme-homme. [183 ,185]



EPIDEMIE
D'EBOLA 2014

Près de 3 mois ont été nécessaires aux agents de santé dépêchés en Guinée pour détecter et identifier la présence du virus Ebola, comme l'agent viral responsable de la MVE y sévissant. Le virus s'y est alors solidement implanté rendant la propagation imminente. Les pays d'Afrique de l'Ouest, à l'inverse des pays d'Afrique équatoriale, n'ont jamais connu de flambée à virus Ebola. Les médecins ne connaissaient pas cette maladie, aucun laboratoire n'avait en sa possession d'échantillon sanguin de patient atteint du virus Ebola. Les gouvernements n'avaient jamais vécu les conséquences économiques, humaines ou écologiques dues à cette maladie. Le virus Ebola est donc apparu en Afrique de l'Ouest comme virus anciennement connu, dans un contexte totalement nouveau. [186]

1-Cas initial : décembre 2013 :

C'est au mois décembre 2013 qu'est apparu le premier cas de la plus grosse épidémie à virus Ebola encore jamais enregistrée. Deux hypothèses furent initialement envisagées pour connaître l'origine exacte de cette épidémie. En effet, la première hypothèse a été posée par une équipe de chercheurs anglais. Selon eux, un enfant guinéen pourrait être à l'origine de cette épidémie. La seconde hypothèse a été tirée d'une étude élaborée par la revue Science. Elle évoquait que la source de l'épidémie provenait d'une guérisseuse vivant en Sierra Leone non loin de la frontière guinéenne. [187]

C'est la première hypothèse qui a été confirmée et approuvée par les autorités de santé et notamment l'OMS, qui a déclaré cet enfant, âgé de dix-huit mois comme étant le cas initial de la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest. [188]

C'est ainsi que l'origine de cette épidémie sans commune mesure, a été fixée au 26 décembre 2013 lorsque cet enfant souffrait de vomissements intenses, d'une fièvre persistante et d'émission de selles noires.

Il vivait dans un village reculé de Guinée forestière appelé Meliandou, appartenant au district de Guéckédou (Figure 22). Il aurait été aperçu par sa famille jouant dans une cour, près de broussailles et aurait probablement mangé des fruits ayant été en contact avec des déjections de chauves-souris. Il succomba le 28 décembre 2013. Cette date fut le point de départ d'une mirobolante cascade d'infections par le virus Ebola. [188,189]

2 -Transmission : de janvier à mars 2014 :

Au début du mois de janvier, ce fut au tour de la famille proche du garçon, de présenter des saignements anormaux (sœur et grand-mère) ainsi que de la fièvre, des diarrhées plus ou moins sanglantes et des vomissements. Elles décédèrent toutes les deux. Le même cas s'est répété chez plusieurs autres personnes, sages-femmes, guérisseurs traditionnels et membres du personnel de l'hôpital de Guéckédou.

L'alerte a été donnée le 24 janvier 2014, à Méliandou. En effet, les médecins ont suspecté le choléra car des tests sur les personnes contaminées avaient été effectués et 7 des 9 personnes étaient positives au choléra et les symptômes étaient similaires. Une équipe de Médecins Sans Frontière (MSF) a d'ailleurs affirmé, après examen microscopique, que la bactérie observée était vraisemblablement celle responsable du choléra.

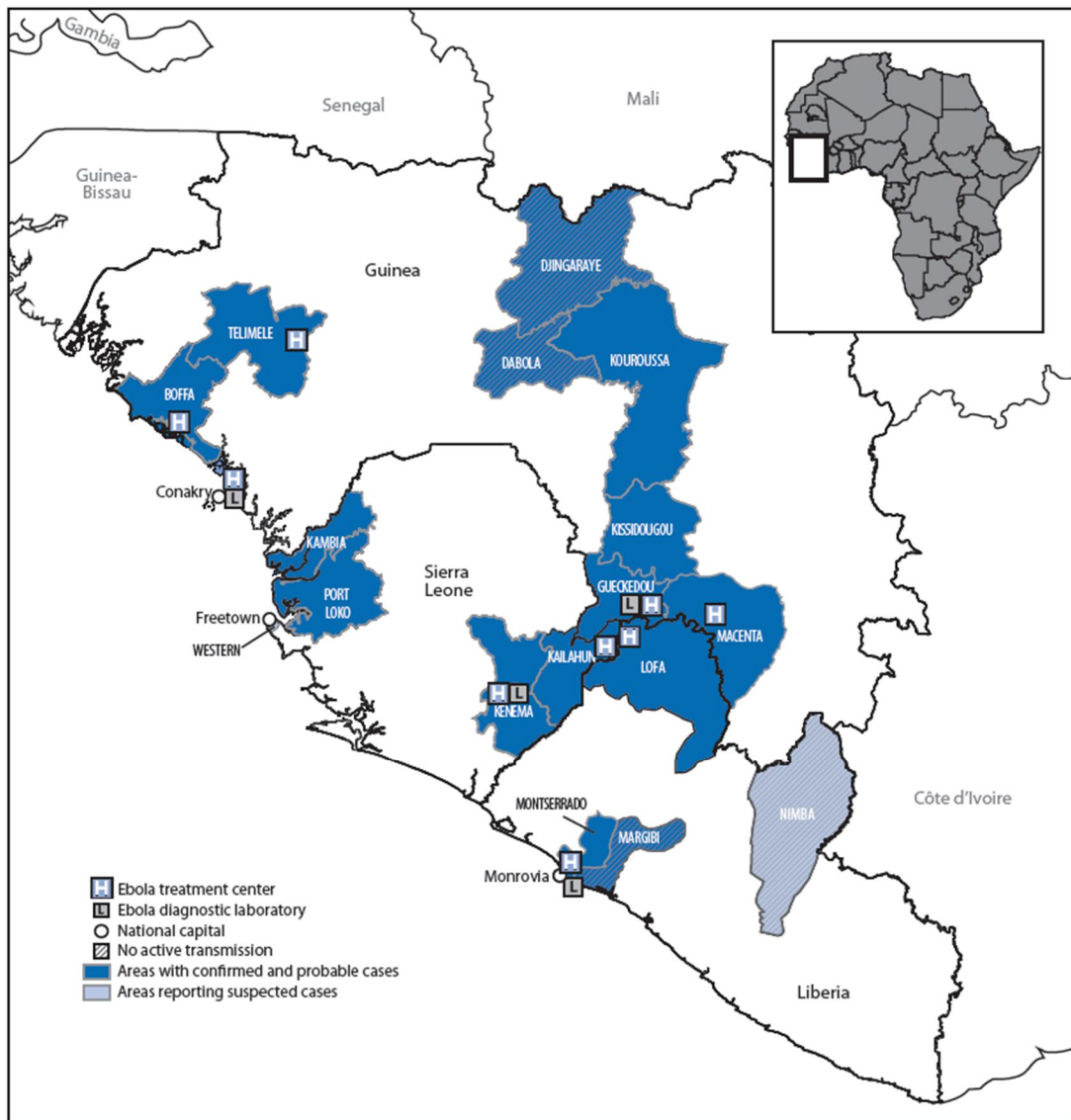


Figure 22 : *Cas rapportés de maladie à virus Ebola au 18 juin 2014 en Afrique de l'Ouest* [190]

Toutefois, les semaines suivantes, des personnes éloignées de l'enfant ont également contracté la maladie, soit lorsqu'ils soignaient des parents malades, soit par le biais de funérailles.

Conjointement à cela, des chaînes de transmission parallèles se sont alors créées infectant ainsi Conakry, la capitale, et des districts de Macenta : Baladou, N'Zérékoré et Farako ainsi que d'autres villages voisins (Figure 22, Annexe I). [188 ,189]

3 -Alerte : mars 2014 :

C'est le 10 mars 2014 que les hôpitaux de Guéckédou et Macenta (Figure 22) ont alerté les autorités de santé de Guinée devant l'ampleur des décès observés. Le Ministère de la Santé a, dans la foulée, lancé l'alerte sur cette maladie inconnue le 13 mars 2014. L'association MSF en Guinée a été immédiatement sollicitée pour se rendre sur les lieux. Elle mena une enquête en lien avec l'OMS et le Ministère de la Santé du 14 au 25 mars.

Devant l'ampleur de la maladie, les associations européennes de MSF ont été sollicitées à leur tour. [188]

4 -Identification du virus : mars 2014 :

Les analyses des échantillons prélevés en Guinée ont été réalisées par les laboratoires européens compétents au lendemain de l'arrivée des équipes MSF en Afrique de l'Ouest pour identifier le virus sévissant dans cette région. Le professeur Formenty, spécialiste à l'OMS des poussées de maladies épidémiques, a été informé en parallèle sur ce qui se passait en Guinée. C'est alors que l'Institut Pasteur, à Lyon, en charge des analyses, a orienté son diagnostic vers la fièvre de Lassa, les virus Marburg et Ebola, sur conseil du professeur Formenty.

L'hypothèse du virus de Lassa a été très vite enrayée puisque d'ordinaire, lors de ces épidémies, la transmission ne s'effectue pas aussi rapidement. La contamination, lors d'enterrements et dans les hôpitaux, a très vite orienté les recherches sur les virus de Marburg et Ebola.

C'est le 21 mars 2014, que la positivité aux filovirus fut détectée. L'hypothèse du virus de Marburg a été abandonnée. En effet, ce virus est transmis par des chauves-souris roussettes implantées dans des grottes. Or, en Guinée, l'exploitation minière à ciel ouvert ne permettait pas leur implantation massive. L'hypothèse d'Ebola prenait alors tout son sens et a été confirmée le jour même. Le lendemain, le verdict de la souche Ebola Zaïre, la plus mortelle de la famille virale, est tombé. [188,191]

C'est alors que le 23 mars 2014, l'OMS annonça publiquement, sur internet, une flambée de MVE sans précédent et notifiât 49 cas dont 29 décès au cours des trois premiers mois. [188]

5 - Implantation et analyse phylogénétique du virus Ebola en Afrique de l'Ouest :

Le virus Ebola était donc de retour. Jusque-là il n'avait sévit qu'en Afrique Centrale. On aurait pu initialement penser que la souche de ce virus était celle de la forêt de Taï puisqu'elle avait touché un pays voisin de la Guinée : la Côte d'Ivoire.

Cependant, les analyses ont renversé cette théorie puisqu'elles ont conclu à la souche Zaïre. L'hypothèse de l'importation du virus par un voyageur en Guinée était peu probable puisque ce pays n'était pas un des plus touristiques et il n'existait pas de liaisons régulières ni d'échanges commerciaux dans cette zone.

De plus, le premier cas détecté était situé dans un village reculé où les routes pour s'y rendre étaient difficiles d'accès et il était situé à au moins 12h des capitales des pays limitrophes.

Enfin, seulement 7 jours ont été notifiés entre l'incubation et l'apparition des symptômes : le voyageur n'aurait pas eu le temps de faire le voyage entre l'Afrique Centrale et l'Afrique de l'Ouest en si peu de temps. [192]

L'explication de l'émergence de l'épidémie qui a débuté en décembre 2013, peut se trouver au début de la saison sèche. En effet, des études ont démontré que les maladies épidémiques se manifestent majoritairement lors de la transition entre la saison des pluies et la saison sèche. Bien que des analyses complémentaires sur les conditions environnementales à cette période soient nécessaires pour confirmer cette hypothèse, les habitants de Guinée avaient remarqué que la saison sèche était exceptionnellement aride et prolongée ; ceci probablement en lien avec la déforestation massive qui touchait ce pays.

A l'heure actuelle, ce climat sec laisse penser qu'il a favorisé la forte reproduction des chauves-souris frugivores et par conséquent les contacts entre chauves-souris et humains. [192]

L'analyse phylogénétique des séquences de la souche du virus Ebola guinéen a établi une relation de parenté avec des souches du virus Ebola Zaïre. Ceci signifie que la souche guinéenne a évolué en parallèle avec les souches ayant sévi en RDC, au Congo et au Gabon à partir d'un ancêtre commun. Le réservoir du virus Ebola, à savoir les chauves-souris frugivores, est présent dans la majorité de l'Afrique de l'Ouest. Il est alors probable que le virus Ebola se soit implanté dans cette région depuis de nombreuses années en passant inaperçu. [193]

6 -Propagation de l'épidémie : période 2014-2015 :

Fin mars 2014, l'OMS sortait son premier bulletin d'information sur la flambée épidémique à virus Ebola, recensant à la fois l'expansion du virus Ebola, la mortalité causée par ce dernier et les plans de riposte organisés. Afin de suivre la montée en puissance et l'évolution de cette épidémie, les bilans épidémiologiques vont être exposés et synthétisés au fil des mois.

6-1-Bilans : mars, avril et mai 2014 :

De l'alerte du 22 mars 2014, lancée par le Ministère de la Santé Guinéen jusqu'au 31 mars, l'OMS a notifié, en Guinée, 112 cas avérés ou suspectés dont 70 décès. Ces personnes se situaient dans les districts de Guéckédou, Macenta et Kissidougou **(Annexe II)**.

Parmi les cas recensés, figuraient également des agents de santé. Au cours de ce mois, l'événement majeur était la propagation du virus au-delà des frontières de la Guinée puisque des cas avaient également été signalés au Libéria et en Sierra Leone **(Figure 23)**.

Parmi ces cas limitrophes, tous étaient des voyageurs ayant séjourné en Guinée au cours du mois de mars. Des renforcements de vigilance sur la détection de cas suspects de patients présentant des symptômes de fièvre hémorragique dans les pays

En Guinée, le virus se trouvait à Conakry, Guéckédou, Macenta, Kissidougou, Dabola et Djingarayé **(Figure 22)**. Un renforcement des mesures de prévention à appliquer était effectué par les équipes de soins présentes notamment celles de MSF, et la lutte anti-infectieuse était déployée. Les trois pays étaient en alerte élevée de vigilance.

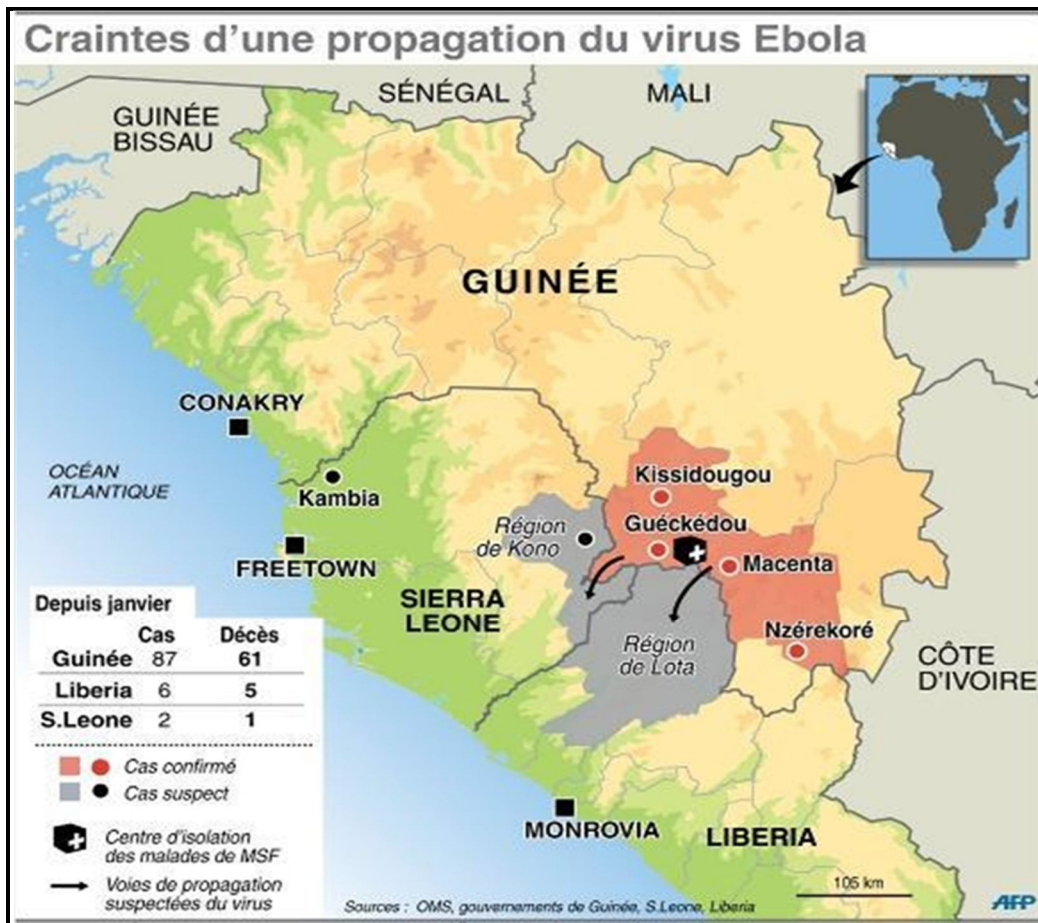


Figure 23 : *Propagation du virus EBOLA depuis la Guinée* [194]

L’OMS publiait qu’aucun risque n’était à prévoir pour les voyageurs dans ces pays au vu des signes de transmission de la maladie. Toutefois, les personnes ayant voyagé dans les zones à risques étaient priées de connaître les symptômes et modes de transmission du virus. A la fin du mois d’avril, les cas ne cessaient de s’amplifier dans les trois pays **(Annexe II)**.

La décision d’arrêter de suivre tous les contacts suspects après 21 jours fut prise, puisqu’il s’agissait de la durée moyenne d’incubation du virus Ebola. Certains laboratoires mondiaux ont apporté leur soutien aux laboratoires africains pour effectuer les analyses biologiques des échantillons suspectés. De plus, des experts en anthropologie, épidémiologie et logistique ont été dépêchés sur place, en renfort. **[195]**

Du début jusqu’à la troisième semaine de mai, l’évolution de la maladie à virus Ebola a augmenté progressivement en Guinée tandis que le Libéria réévaluait ses cas avec des analyses par PCR menant aux chiffres de 13 cas et de 11 décès au 2 mai et la Sierra Leone ne constatait aucun cas supplémentaire pendant cette période. Des experts de l’OMS, près d’une centaine, avaient été déployés dans les 3 pays concernés et au bureau régional de l’OMS en Afrique.

C’est pendant la période du 23 au 27 mai que la situation a évolué. En effet, quatre nouveaux districts de Guinée ont été contaminés : Boffa, Téliélé, Boké et Dubreka **(Figure 22)**. Tandis qu’en Sierra Leone, de nouveaux cas ont été déclarés, le Libéria quant à lui n’était pas concerné. A la fin du mois de mai, le nombre de cas augmentait en Guinée et Sierra Leone mais restait stable au Libéria **(Annexe II)**. **[195]**

6-2 Bilans : juin, juillet et août 2014 :

Au cours du mois de juin 2014, la situation n'a cessé de s'aggraver d'autant plus que la résistance des populations locales freinait le recensement et le suivi des personnes contact, malgré les mesures de lutte mises en œuvre par l'OMS et ses pairs. A la fin du mois de juin, l'épidémie flambait et l'OMS recensait de nouveaux districts contaminés au Libéria : Lofa et Montserrado et en Sierra Leone : Kailahun, Port Loko, Kenema et Western **(Figure 22, Annexe II). [195]**

Au début du mois de juillet, conscients des nombreux débordements causés par l'épidémie, les Ministères de la Santé de 11 pays (Côte d'Ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Libéria, Mali, Ouganda, RDC, Sénégal et Sierra Leone) ont organisé une réunion de haut niveau. Son objectif était d'analyser clairement la situation, de déterminer les lacunes, de mettre en place des plans de riposte opérationnels et d'accroître la collaboration politique aux frontières de toute cette sous-région, afin de lutter ensemble.

Malheureusement, des freins sur le terrain sont venus entraver ces décisions à savoir le barrage formé par les habitants à propos de leur culture et de leurs croyances traditionnelles, les nombreux mouvements des populations entre les pays de cette sous-région et l'incapacité pour les pays à assurer une couverture complète pour endiguer les différentes flambées. Ils ont alors instauré des missions prioritaires, à savoir la mobilisation des personnalités de ces pays afin de faire connaître et faire comprendre aux habitants la maladie à virus Ebola, le renforcement de la surveillance de la détection de nouveaux cas, le déploiement de ressources humaines dans les régions touchées, le soutien financier des pays limitrophes et la collaboration avec les pays ayant déjà été frappés par le virus Ebola.

Le bilan à la fin du mois de juillet s'était alourdi et un nouveau pays, le Nigéria était touché via un cas importé d'un pays à forte endémie (Annexe II). Aucune restriction sur les voyages ou le commerce avec les 3 pays n'était émise par l'OMS jusque-là. [195]

Le mois d'août 2014 a été un tournant dans les flambées à virus Ebola par la multitude des événements qui se sont produits. D'abord, le 13 août, c'était la première fois que les compagnies aériennes et certains réseaux sociaux manifestaient leurs inquiétudes quant aux voyages réalisés vers ou en partance des zones d'épidémies. L'OMS les avait rassurées immédiatement en indiquant que les risques pour les voyageurs de contracter le virus Ebola étaient minimes. L'organisme notifiait toutefois qu'aucune restriction de voyage ou de commerce pour ces trois pays n'était émise, sauf pour les personnes pour lesquelles le diagnostic de maladie à virus Ebola était avéré ou suspecté et pour celles qui avaient été en contact avec des cas d'Ebola.

Puis, le 26 août, un cas initial d'Ebola d'une femme enceinte ayant découpé de la viande de brousse chassée par son mari fut signalé en RDC. Elle décéda quelques jours plus tard. Un total de 24 cas et de 13 décès fut établi, les échantillons étaient envoyés pour analyse et aucun de ces cas ne revenait de pays affectés.

L'OMS a déclaré le 28 août, qu'aucun lien n'était établi entre la flambée de RDC et celle d'Afrique de l'Ouest après vérification en laboratoire. L'épidémie en Afrique de l'Ouest connaissait alors un pic fulgurant (Figure 24 & Annexe II).

Le 30 août, le Ministère de la Santé du Sénégal annonça un cas de malade à virus Ebola sur son sol, natif et de retour de Guinée. [195]

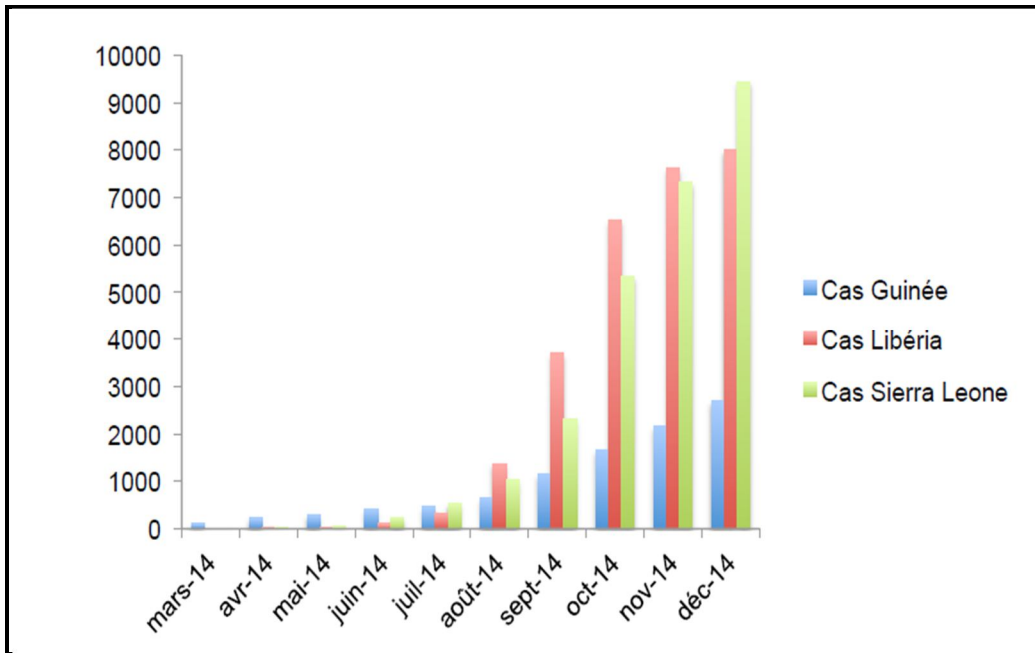


Figure 24 : *Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, au cours de l'année 2014* [195]

6-3 Bilans : septembre, octobre, novembre et décembre 2014 :

Au mois de septembre 2014, une augmentation spectaculaire du nombre de cas à virus Ebola a été observée. En effet, la transmission était intense et étendue, l'épidémie se répandait sur les territoires et gagnait les capitales notamment celle de Monrovia au Libéria (Figure 23). Des pénuries de lits subsistaient massivement dans les centres de traitement, peu nombreux, déployés dans les pays touchés.

Les capacités des laboratoires, quant à elles, augmentaient progressivement, notamment en Guinée où trois laboratoires étaient actifs. Les inhumations sécurisées, quant à elles, apeuraient les équipes soignantes face aux réticences violentes des populations. Les infections du personnel de santé préoccupaient, puisque le 12 septembre un rapport annonçait la contamination de près de 300 soignants dont la moitié étaient décédés. Des équipes de mobilisation sociale étaient mises en place, elles visaient à participer activement à des stratégies de riposte.

L'OMS supervisait les mesures prises concernant les voyages et le commerce avec les zones d'endémie, un groupe international spécial avait même été créé. Le 21 septembre, la situation s'empirait au Libéria et en Sierra Leone et celle de Guinée se stabilisait, même si elle restait un motif d'inquiétude extrême.

Le 30 septembre, l'OMS était informée du premier cas d'importation, confirmé par un laboratoire, aux Etats-Unis, en Amérique. Il s'agissait d'un adulte, agent de santé ayant voyagé en Afrique de l'Ouest, qui avait présenté les symptômes de la maladie à virus Ebola, 6 jours avant (Annexe II). [196]

En octobre, l'épidémie ne cessait de croître (Annexe II). Les contaminations des agents de santé, toujours plus fréquentes, devenaient alarmantes. Les systèmes d'acquisition des données au Libéria restaient précaires ce qui entraînait des sous notifications des cas. Le nombre de laboratoires tout comme les capacités de prise en charges disponibles s'agrandissaient dans les trois principaux pays touchés. Les équipes de mobilisation sociale profitaient de fêtes locales pour faire passer les messages de dépistage et de prévention via les chefs religieux.

Le 15 octobre, une mission sanitaire d'urgence, jusqu'alors jamais déclenchée, fut créée par l'ONU sous le nom de Mission des Nations Unies pour l'Action d'Urgence Contre l'Ebola (MINUAUCE) afin d'enrayer la propagation de la maladie, de traiter les personnes contaminées, de mettre à disposition le matériel et les équipements nécessaires... ,en 90 jours.

Ce fut ensuite au tour de l'Espagne de notifier un cas importé à virus Ebola sur son sol, il s'agissait d'un agent de santé. Deux tests biologiques négatifs avaient été effectués mais un délai de 42 jours (deux fois la période d'incubation) devait être respecté pour infirmer la maladie à virus Ebola. Tandis que les Etats-Unis voyaient le nombre de cas augmenter, la RDC procédait à un examen rétrospectif du nombre de cas déclarés.

La fin de la flambée a été annoncée le 17 octobre au Sénégal et le 19 octobre au Nigéria. Le 23 octobre, le Mali notifiait à nouveau un cas confirmé, il s'agissait d'une fillette de 2 ans revenant de Guinée. [196]

Lors du mois de novembre, l'évolution de l'épidémie laissa craindre une expansion dans les zones non touchées. En effet, au Mali, des cas étaient déclarés dans la capitale, Bamako, non liés au cas initial du mois précédent.

A la fin du mois, l'incidence des cas était stable en Guinée, diminuait au Libéria et explosait en Sierra Leone. Le cas importé en Espagne était officiellement non touché par le virus Ebola. Le 30 novembre, la flambée était déclarée terminée (Annexe II). [196]

Le dernier mois de l'année 2014 s'est caractérisé par une fluctuation des cas ; l'épidémie était toujours présente en Guinée tandis qu'elle diminuait au Libéria. En Sierra Leone, des signes indiquaient à l'OMS que l'incidence pourrait se stabiliser.

Les interventions, dans le cadre de la MINUAUCE, continuaient de progresser. En effet, le nombre de lits nécessaires était atteint dans les établissements des pays endémiques.

Le 29 décembre, le Royaume-Uni déclarait son premier cas confirmé de MVE. Il s'agissait d'un agent de santé en provenance de Sierra Leone. L'OMS continuait les actions lancées sur place et étendait des actions de préparation au reste du monde (Annexe II). [196]

Les nombres de cas cumulés observés dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola au cours de l'année 2014 ont été répertoriés. (Figure 24)

6-4 Bilans : premier semestre 2015 :

Au cours du mois de janvier 2015, on a pu observer une diminution de l'incidence des cas dans les trois pays principaux puisque la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone affirmaient que 89% à 99% des contacts enregistrés étaient suivis quotidiennement.

La flambée sévissant au Mali avait été officiellement enrayée après les 42 jours obligatoires de surveillance. Les zones touchées disposaient de capacités suffisantes d'inhumation.

L'OMS annonçait que l'on rentrait dans une seconde phase dans la riposte au virus Ebola. En effet, il était urgent d'enrayer les épidémies plutôt que de ralentir les phénomènes de transmission de la maladie. Les établissements de soins étaient d'ailleurs rigoureusement inspectés.

En février, c'est la première fois de l'année que l'incidence a ré-augmenté en Guinée et les équipes craignaient l'arrivée des pluies qui pourraient les replonger dans le cauchemar de l'année passée. [196]

Les autorités nationales du Libéria et de la Sierra Leone quant à elles, ont décidé de débiter des plans de déclassement des installations puisque les capacités de traitement étaient supérieures aux besoins, en raison d'une diminution de transmission du virus (Figure 25, Annexe III).

La flambée à virus Ebola a été d'ailleurs considérée comme terminée au Libéria le 9 mai 2015 après les 42 jours réglementaires. L'OMS conserva toutefois une présence soutenue dans ce pays ainsi qu'aux frontières avec la Guinée et la Sierra Leone. Ce même mois, un agent de santé italien a déclaré la maladie à virus Ebola. Il travaillait dans un centre de Sierra Leone. Le 29 juin, alors qu'aucun cas n'était recensé au Libéria depuis le 20 mars, un nouveau cas était confirmé. [196]

6-5 Bilans : second semestre 2015 :

Au mois de juillet, les autorités comptabilisaient 6 cas ré-émergents au Libéria, l'épidémie fut déclarée terminée au mois d'août après les 21 jours de suivi. Puis aux mois d'août et de septembre, la barre des moins de 10 cas déclarés par semaine fut atteinte et ce depuis fin juillet soit un total de 11 semaines consécutives. Au 7 octobre, aucun cas nouveau n'était recensé au cours de la semaine précédente : c'était la première fois depuis mars 2014. Malheureusement 3 nouveaux cas sont apparus en Guinée le 18 octobre.

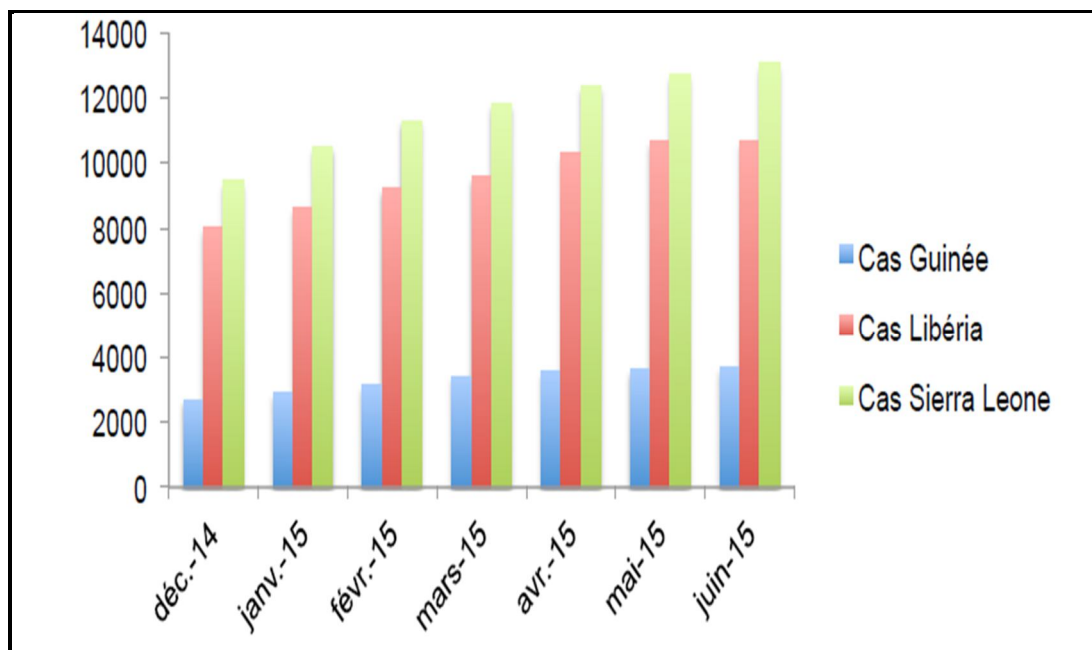


Figure 25 : *Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de décembre 2014 à juin 2015* [195,196]

Le 7 novembre, la Sierra Leone fut exempte de transmission de virus Ebola. Le 29 décembre, devant aucune apparition de cas nouveau en Guinée, la fin de la transmission fut déclarée après les 42 jours obligatoires de surveillance. Le pays entra dans une période de 3 mois de surveillance active. Le Libéria quant à lui, fut exempt de transmission le 14 janvier 2016 à condition qu'aucun cas ne soit signalé d'ici là.

[196] (Figure 26, Annexe III)

6-6 Bilans : premier semestre 2016 :

Au cours du premier trimestre 2016, ont été déclarés, deux nouveaux cas en Sierra Leone et une dizaine de cas au Libéria et en Guinée. Suite à cela, les délais de 42 jours ont dû être respectés dans les trois pays pour déclarer la fin de la flambée épidémique. L'urgence de santé publique de portée internationale liée au virus Ebola en Afrique de l'Ouest a pris fin le 29 mars 2016.

Au total, 28 616 cas ont été notifiés dans les trois pays majeurs dont 11 310 décès (Annexe IV). La fin de la flambée épidémique au Sierra Leone a été prononcée en mars 2016, celle de Guinée, le 31 mai 2016 et celle du Libéria le 9 juin 2016. Ces trois pays sont restés sous haute surveillance 90 jours après les fins proclamées des flambées épidémiques. [196]

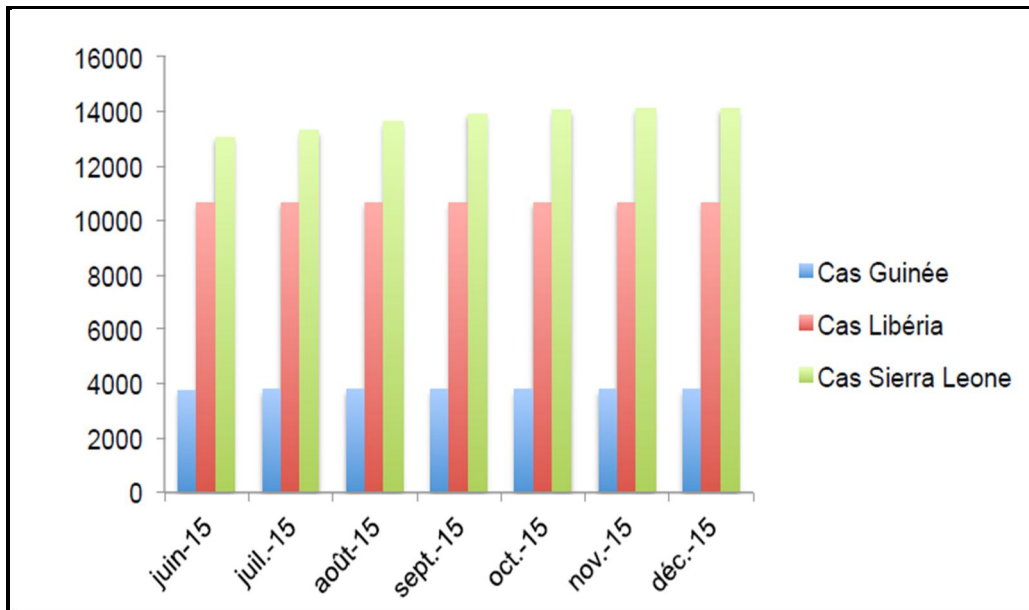


Figure 26 : *Nombre de cas total cumulé par mois, dans les trois principaux pays touchés par le virus Ebola, de juin 2015 à décembre 2015* [195 ,196]



PHYSIOPATHOLOGIE

Le virus Ebola a un caractère extrêmement virulent et la nécessité de le manipuler dans des structures adaptées avec des mesures de biosécurité maximales est incontournable. Ces spécificités propres au virus Ebola ont, dès lors, été un frein à l'étude de sa physiopathologie, et son expérimentation sur l'humain est inenvisageable. Ainsi, pour tenter d'étudier son mode et son degré de pathogénicité, les chercheurs ont transféré leurs expérimentations sur des sujets tels que des primates non humains, des cobayes ou encore des animaux de laboratoire tels que des souris. Ces modèles sont aussi sensibles que l'Homme à l'infection et reproduisent une pathologie semblable. [197]

I-Entrée dans la cellule et dommages tissulaires :

Le corps humain comporte des moyens de défense extrêmement bien établis. La peau constitue le premier rempart contre les infections virales opportunistes de par sa structure et la couche en surface de kératinocytes morts. Si cette barrière est rompue par une lésion, le passage du virus est possible. Les muqueuses, quant à elles, sont constituées de cellules vivantes formant une couche moins protectrice contre les virus. De fait, c'est une porte d'entrée très convoitée par ces derniers. [198]

La pénétration du virus dans l'organisme se fait donc à travers les surfaces muqueuses, les plaies cutanées ou par voie intraparentérale. La plupart des infections humaines se font par contact direct avec des patients ou des cadavres infectés. [199,200]

Le virus Ebola s'attaque à la première ligne de défense constituée principalement des macrophages, des monocytes et des cellules dendritiques, permettant ainsi la dissémination dans le foie, les poumons, la rate et les ganglions lymphatiques où il se réplique activement. (Figure 27). [201]

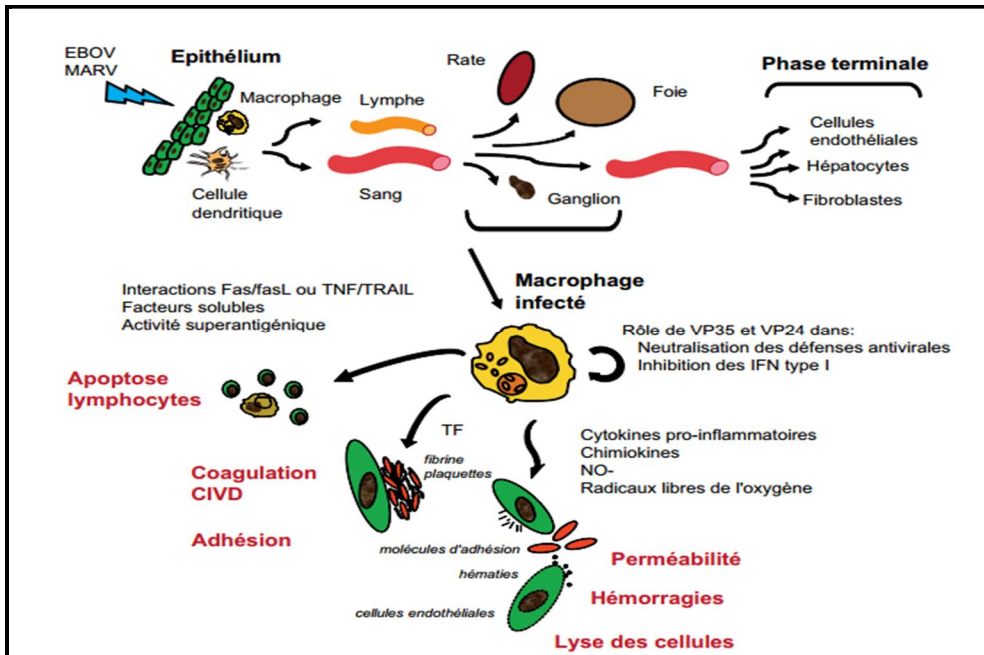


Figure 27 : *Représentation schématique de la chronologie de l'infection par les virus Ebola et Marburg à partir de l'épithélium cutané, et des principaux mécanismes physiopathologiques et immunologiques impliqués dans l'infection*

[204,205]

Il se généralise par la suite et pénètre dans d'autres cellules : hépatocytes, fibroblastes, cellules surrénaliennes et cellules endothéliales, où il induit des perturbations sévères au niveau hépatique et vasculaire, avec des troubles de la coagulation (CIVD), et une défaillance multiviscérale entraînant un état de choc.

(Figure 27) [202,203]

Le virus Ebola a un grand tropisme cellulaire. Il peut infecter plusieurs types d'organes et cellules. Des analyses au microscope électronique et à l'hybridation in situ des tissus provenant des patients infectés à un stade terminal et des primates non humains infectés expérimentalement, ont montré que les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les hépatocytes, les cellules corticales surrénales, et plusieurs types de cellules épithéliales constituent un support de réplication virale [206,207] **(Figure 27)**.

Les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques infectées par le virus Ebola migrent hors de la rate et les ganglions lymphatiques pour atteindre d'autres tissus. Le virus Ebola sature tous les organes et les tissus à l'exception des os et des muscles moteurs. Il se forme d'abord de petits caillots de sang diffus dans l'ensemble des vaisseaux par CIVD. [208] **(Figure 28)**

Les caillots se collent ensuite aux parois des vaisseaux sanguins pour former un "pavage". Plus l'infection progresse, plus les caillots sont nombreux, ce qui bloque les capillaires. Finalement, ils deviennent si nombreux, qu'ils bloquent l'arrivée sanguine dans les divers organes du corps. De fait, quelques parties du cerveau, du foie, des reins, des poumons, des testicules, de la peau et des intestins se nécrosent, car elles souffrent d'un manque de sang oxygéné. [209]

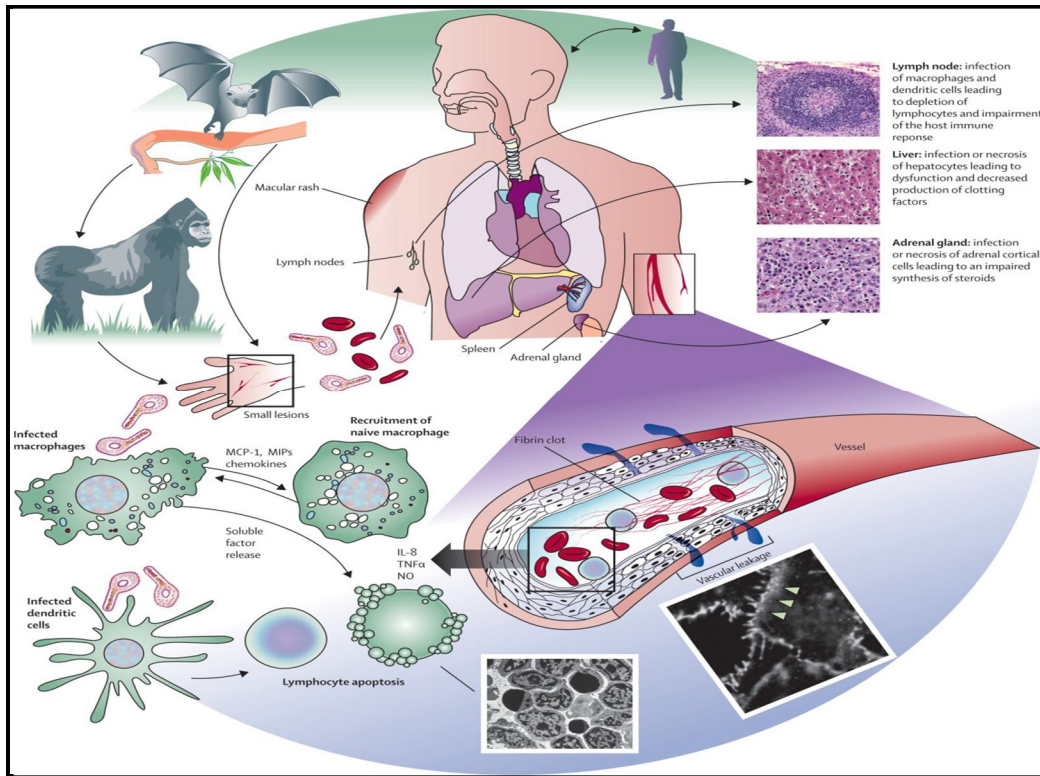


Figure 28 : Schéma globale montrant la pathogénie du virus Ebola [203]

Une des particularités du virus Ebola est la brutalité avec laquelle il s'attaque aux tissus conjonctifs. La lignée lymphocytaire est épargnée lors des stades précoces d'infection mais subit, lors des stades terminaux de la maladie un phénomène massif d'apoptose. Cette description montre qu'il s'agit d'une atteinte multifocale des organes. Il provoque aussi des taches rouges appelées pétéchies, résultant d'hémorragies sous-cutanées. Il affecte le collagène de la structure de la peau. Les sous-couches de la peau meurent et se liquéfient, ce qui provoque des bulles blanches et rouges dites maculopapulaires. Cette particularité de dissémination du virus Ebola est d'ailleurs reprise dans de nombreux articles faisant état de la « liquéfaction de ses victimes ». [206, 210,211]

II-Cellules cibles :

Chez les primates non humains infectés expérimentalement, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques constituent les cibles préférées du virus Ebola. Ces cellules jouent un rôle important dans la diffusion du virus dans l'organisme à partir du site d'infection par voie lymphatique vers les ganglions et par voie sanguine vers le foie et la rate [205, 212, 213]. (Figure 27)

Le tropisme d'EBOV dépend de l'expression de récepteurs d'entrée du virus par la cellule cible. Plusieurs récepteurs différents des Filovirus ont ainsi été déterminés. La GP d'EBOV se lie par exemple à des lectines de type C comme les molécules DC-SIGN, L-SIGN et hMGL exprimées par les cellules monocytaires DC et macrophages.

D'autres molécules ubiquitaires exprimées par des cellules non monocytaires sont également utilisées par EBOV et les Ebolavirus pour entrer dans la cellule cible. [214,215]

EBOV infecte des cellules cibles comme : les DC (dendritic cells) et macrophages en premier lieu puis les hépatocytes, les fibroblastes et les cellules épithéliales. [205]

Les DC et macrophages permettent une forte réplication et une dissémination du virus à travers le système circulatoire lymphatique et sanguin. Le virus atteint ainsi les ganglions lymphatiques, le foie, la rate, et se propage aux autres tissus. (Figure 27)

L'EBOV est cytopathique selon les types cellulaires et la réplication virale aboutit à la lyse des cellules infectées. Il est à cependant à noter que les DC ne sont pas lysées lors de l'infection par EBOV. [216]

III-Rôle de l'endothélium vasculaire et de la coagulation :

L'endothélium vasculaire joue un rôle prépondérant dans la pathogenèse de la FH à EBOV. Une perte de l'intégrité de l'endothélium vasculaire, associée à des saignements mais sans lésions des cellules endothéliales, est souvent observée chez les malades et chez les singes infectés par EBOV.

La GP d'EBOV joue un rôle dans les dommages structurels des cellules endothéliales et les lésions de l'endothélium vasculaire. [216]

Chez les patients et lors de l'infection expérimentale de PNH par EBOV, des signes de CIVD ont été observés. Une augmentation de la dégradation du fibrinogène apparaît lors de l'infection, ce qui explique les dépôts de fibrine disséminés dans les vaisseaux.

Ces défauts de coagulation peuvent s'expliquer par de nombreux facteurs comme par la diminution de la protéine C, un anticoagulant naturel dans le sang et par des facteurs sécrétés par les monocytes et macrophages infectés. [217]

Un modèle semblable de pathogenèse a également été décrit pour la FH Marburg. Il est basé sur les lésions des cellules endothéliales ainsi que sur l'augmentation de la perméabilité vasculaire due au relargage de TNF- α par les macrophages infectés.

Cependant, lors la FH Ebola, les lésions de l'endothélium vasculaire sont incertaines et les défauts de coagulation intervenants ne peuvent pas seuls expliquer les causes de la mort. Les données actuelles suggèrent que la sécrétion de médiateurs par les CPA (cellules présentatrices d'antigènes) entre autres, participerait au dysfonctionnement du système vasculaire et de coagulation amenant à des atteintes globales multi-organiques, au choc septique et à la mort. [218]

IV- Mécanisme pathogène direct :

Les mécanismes pathogènes peuvent être séparés en deux types. Le premier concerne les dommages provoqués directement par le virus sur les cellules cibles. Ainsi, pour parvenir à la nécrose du plus grand nombre de tissus, le filovirus se lie aux lectines largement présentes au niveau de la surface cellulaire ou met à profit la glycoprotéine GP présente à la fois sous forme membranaire et soluble. [210,212]

Une étude a montré que la GP soluble, détectée à des concentrations élevées dans le sang des personnes infectées, se lierait aux polynucléaires neutrophiles par le récepteur CD16b/Fc gamma receptor III, qui est impliqué dans la signalisation intracellulaire pour activer, en cascade par interaction, un autre type de récepteur du complément 3.

Ainsi, cette liaison précoce de la GP soluble inhiberait l'interaction entre les deux récepteurs et donc leur activation. [219]

Parallèlement à l'apparition des effets cytopathologiques cités dans le paragraphe précédent, l'infection se traduit également par l'atteinte des immunités innées et adaptatives.

V- Interactions avec le système immunitaire :

V-A-Immunité innée :

L'immunité innée est présente naturellement chez tous les êtres humains. Elle décrit des réactions immunitaires ne nécessitant pas de contact préalable entre le sujet et l'antigène viral. Elle constitue la seconde ligne de défense de l'organisme après l'apoptose en se mettant en place très rapidement. Elle met en jeu de nombreux acteurs tels que des cytokines, des cellules sentinelles et des cellules natural killer afin de préparer la défense de l'organisme qui va s'effectuer par la suite par le biais de l'immunité acquise. [198]

V-B-Immunité acquise :

Les cellules de l'immunité acquise sont les lymphocytes B et T. Ils forment un double système cellulaire de reconnaissance spécifique des antigènes. Les lymphocytes T sont divisés en deux classes les CD4 et CD8. Les lymphocytes B aboutissent à la sécrétion d'anticorps et les lymphocytes T CD8 aboutissent à la lyse des cellules infectées. Ce type d'immunité se met en place en plusieurs jours et permet la production d'une mémoire immunitaire à longue durée de vie, spécifique de l'antigène. Ainsi, si le sujet se trouve à nouveau au contact du même antigène, l'immunité acquise sera mise en place très rapidement. [198]

V-C-Mécanisme pathogène indirect :

Cette altération immunitaire est causée indirectement par le biais d'interactions entre le virus et le système de l'immunité. Elle constitue le second mécanisme pathogène viral. Plusieurs dysfonctionnements sont relevés au sein de ce second mécanisme. La dissémination de l'infection à partir du point

d'entrée est facilitée par la suppression de la réponse immunitaire innée et notamment par la délétion de l'interféron de type I.

Des médiateurs responsables d'un syndrome inflammatoire sont élaborés par les macrophages, ils conduisent à la libération de cytokines et chimiokines et autres médiateurs pro-inflammatoires provoquant un dysfonctionnement vasculaire et à terme à une CIVD par la surexpression du facteur tissulaire. Les macrophages infectés produisent de nombreux médiateurs inflammatoires qui entraîneront la nécrose des cellules en phase terminale de la maladie. On trouvera parmi les plus connus : le Tumoral Necrosis Factor- α (TNF- α), l'Interleukine-1 β (IL-1 β), IL-6, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) et Nitric Oxide (NO) (**Figures 27, 28**).

Les composés vaso-actifs tels que NO et TNF- α favoriseront une fuite vasculaire ce qui réduira le tonus vasculaire et engendrera le dysfonctionnement des cellules endothéliales. Aussi, au niveau de l'immunité adaptative, le virus Ebola désactive les réponses immunitaires spécifiques de l'antigène ce qui empêche les cellules dendritiques d'activer les cellules T.

Il se produit également, l'apoptose " bystander " massive des lymphocytes qui contribue elle aussi à l'immunosuppression et à la nécrose de cellules (**Figures 27,28**).
[210, 212,220]

V-D-Réponse immune :

De la même façon que de nombreux virus, les filovirus peuvent supprimer des réponses innées en inhibant les défenses antivirales des cellules grâce à une interaction entre les protéines virales et les protéines de la cellule hôte. La protéine virale VP 35 est impliquée dans cette suppression.

Le scientifique C. Basler, a reporté que la VP 35 est capable de bloquer la phosphorylation et la translocation nucléaire du facteur de régulation de l'interféron 3, empêchant ainsi la transcription de gènes codant pour la synthèse d'interférons. [221]

La VP 35 est également associée à la synthèse de l'ARN viral en agissant comme antagoniste de l'interféron de type I. Ceci détermine le haut degré de virulence du virus Ebola. [212, 219,220]

VI-Variation de la pathogénicité selon les espèces :

La pathogénicité des différentes espèces du virus Ebola ne diffère pas excessivement. Elles sont toutes associées à de virulentes flambées de fièvres hémorragiques chez l'humain pour les espèces Zaïre, Soudan, Forêt de Taï et Bundibugyo. Quant à l'espèce Reston, elle est associée pour le moment uniquement à des poussées de fièvres hémorragiques chez les primates non humains. [222]



MANIFESTATIONS
CLINIQUES

I-Manifestations cliniques :

Il faut savoir évoquer une infection par le virus Ebola devant des tableaux cliniques peu spécifiques, surtout avant la phase hémorragique qui est inconstante (5 à 70 % des patients).

On considère suspect tout patient de retour d'un pays d'épidémie, (Sierra Leone, Guinée Conakry, Libéria ou Mali), présentant une fièvre, supérieure ou égale à 38,5°C, depuis moins de 21 jours, et qui ne répond pas aux thérapeutiques classiques.

Les aspects cliniques sont connus à travers l'étude de trois importantes épidémies (plus de 100 patients), dues au virus des espèces Soudan (284 patients à Maridi en 1976) et Zaire (318 patients à Yambuku en 1976, 315 patients à Kikwit en 1995).

[223]

La phase d'incubation dure de 2 à 21 jours (8 jours en moyenne). Aucun symptôme n'est apparent pendant cette phase, et le malade ne transmet pas la maladie : le sujet est asymptomatique et non contagieux.

Après cette phase, il existe deux évolutions possibles pour la maladie, une forme spontanément résolutive et une forme hémorragique fatale. [224,225]

I-A-Forme résolutive :

Dans cette forme, la maladie débute brutalement par un syndrome pseudo-grippal, fait de fièvre ≥ 38 °C, myalgies, arthralgies, céphalées et une profonde asthénie.

En 3 à 4 jours, apparaissent d'autres signes cliniques, le plus constant est la douleur abdominale accompagnée d'autres signes digestifs (diarrhées, vomissements, dysphagies), des signes cutanéomuqueux (conjonctivite, exanthème maculeux ou maculo-papuleux). [223]

L'évolution initiale peut être continue avec une altération progressive de l'état général, (asthénie croissante, fièvre persistante, perte de poids aggravée par la dysphagie) ou biphasique, avec un intervalle libre de quelques jours au cours duquel l'état général s'améliore et la fièvre disparaît. **(Figure 29)**

L'absence de spécificité de cette présentation fait évoquer d'autres maladies tropicales : le paludisme, la shigellose, la fièvre typhoïde, la leptospirose, les rickettsioses, les fièvres récurrentes, les hépatites virales... **[223]**

I-B-Forme hémorragique :

En cas de forme hémorragique, la phase terminale est marquée par :

*La persistance de la fièvre, la courbe de température présente des ondulations pouvant descendre en deçà de 37 °C.

*Un rash qui survient précocement chez 25% à 52% des patients. Il est non prurigineux, érythémateux, maculopapuleux, à début focale, puis devenant secondairement diffus et confluent. Un aspect scarlatiniforme ou morbilliforme est possible. A la phase de convalescence, on assiste à une desquamation. Ce rash peut être difficile à détecter sur une peau noire.

*Des signes digestifs débutent en général entre le troisième et le cinquième jour après l'apparition de la fièvre. On note des épistralgies ; pancréatite ; des douleurs abdominales diffuses ; une intolérance alimentaire avec des vomissements ; une diarrhée liquidienne, cholériforme, pouvant dépasser cinq litres par jour, d'apparition brutale, durant sept jours, rarement plus, et diminuant progressivement par la suite.

*Des signes neurologiques qui sont fréquents et associent, à des degrés divers, des céphalées, un délire, une confusion, des troubles cognitifs, une agitation, une comitialité, une obnubilation ou un coma.

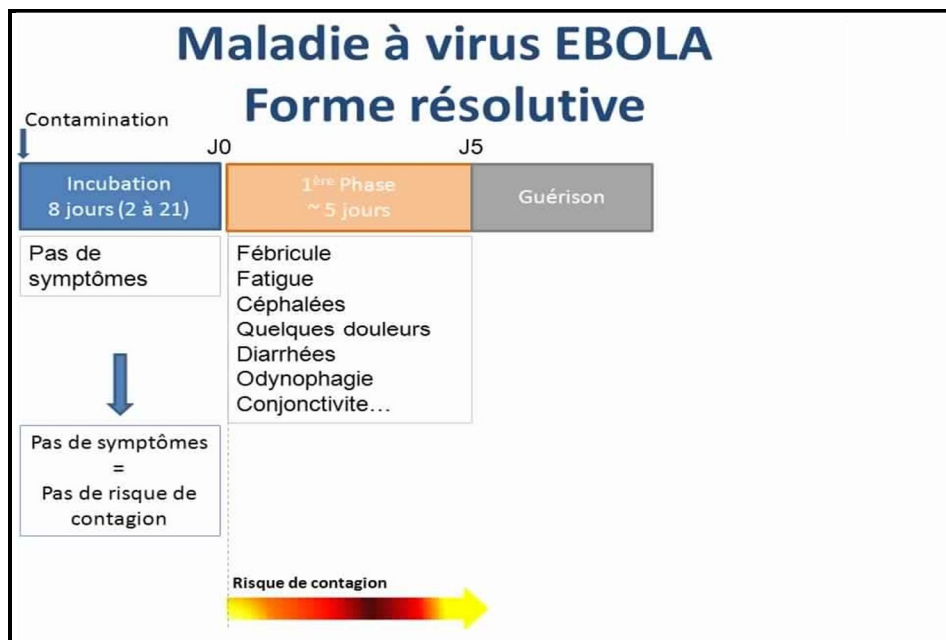


Figure 29 : Chronologie des symptômes de la fièvre hémorragique à Ebola dans sa forme résolutive [223]

En l'absence d'une correction des troubles hydro-électrolytiques, on observe une léthargie et une prostration. [223, 224]

*Un syndrome hémorragique qui n'est pas constant. Il s'agit d'hémorragies muqueuses multifocales, notamment aux conjonctives, d'ecchymoses aux contacts minimes et de saignements persistants aux points de ponctions veineuses. Les hémorragies massives concernent moins de cinq pour cent des patients, en phase terminale, et sont d'origine digestive, haute ou basse.

On note des hémorragies superficielles (gingivorragies, épistaxis, purpura, pétéchies) ou des hémorragies profondes (hématémèse, mélaena ou plus rarement, hémoptysie, hémorragie méningée).

*Des signes respiratoires : douleurs thoraciques, une tachypnée peut être observée, notamment avant l'issue fatale.

*Des signes urinaires : hématurie, rétention.

*Concernant le pouls, certains auteurs ont noté une dissociation initiale avec la température mais le rythme cardiaque s'accélère ultérieurement à 120-140 battements par minute dans les phases avancées de la maladie.

*La pression artérielle évolue à la baisse et vers l'état de choc dans les cas fatals avec une vasoconstriction périphérique et une froideur des extrémités. Le choc septique hypercinétique survient rarement et de façon retardée.

*D'autres manifestations non spécifiques ont été rapportées : asthénie, arthralgies, myalgies, hoquet, rarement une toux, des paresthésies, des acouphènes, un trismus, une hépato-splénomégalie.

Dans les formes hémorragiques, le décès survient dans 80% des cas en moyenne 8 jours après l'apparition de la fièvre dans un tableau d'état de choc. Sinon, la guérison est sans séquelles mais la convalescence est longue et s'accompagne d'une asthénie intense pendant plusieurs semaines, une anorexie et des arthralgies fluctuantes et migratrices, surtout au niveau des grandes articulations. **(Figure 30) [224,225]**

II-Evolution :

Le taux de létalité moyen de la MVE est d'environ 50% au cours de la dernière épidémie en 2014, au cours des flambées précédentes, les taux sont allés de 25 à 90%.

Les populations les plus vulnérables sont les enfants de moins de cinq ans, les sujets âgés et les femmes enceintes. La majorité des décès survient au cours de la deuxième semaine de la maladie, avec une médiane de survie à neuf jours entre le début des symptômes et le décès. Les patients qui survivent au-delà de la deuxième semaine de la maladie ont une grande probabilité de guérison.

Cependant, de rares complications tardives ont été décrites : mort subite probablement en rapport avec une arythmie cardiaque ; raideur de la nuque et altération de la conscience en rapport à une atteinte neurologique centrale spécifique de la MVE, des infections secondaires ou une hémorragie intracérébrale.

Chez les survivants, la convalescence est prolongée, de quelques semaines à quelques mois. Elle est marquée par une asthénie, un amaigrissement, des céphalées, une dysesthésie, une polyarthralgie, une desquamation cutanée, une alopecie et une anémie persistante. Le virus Ebola persiste dans le sperme jusqu'à sept semaines après la guérison clinique, posant le risque d'une transmission sexuelle. **[226]**

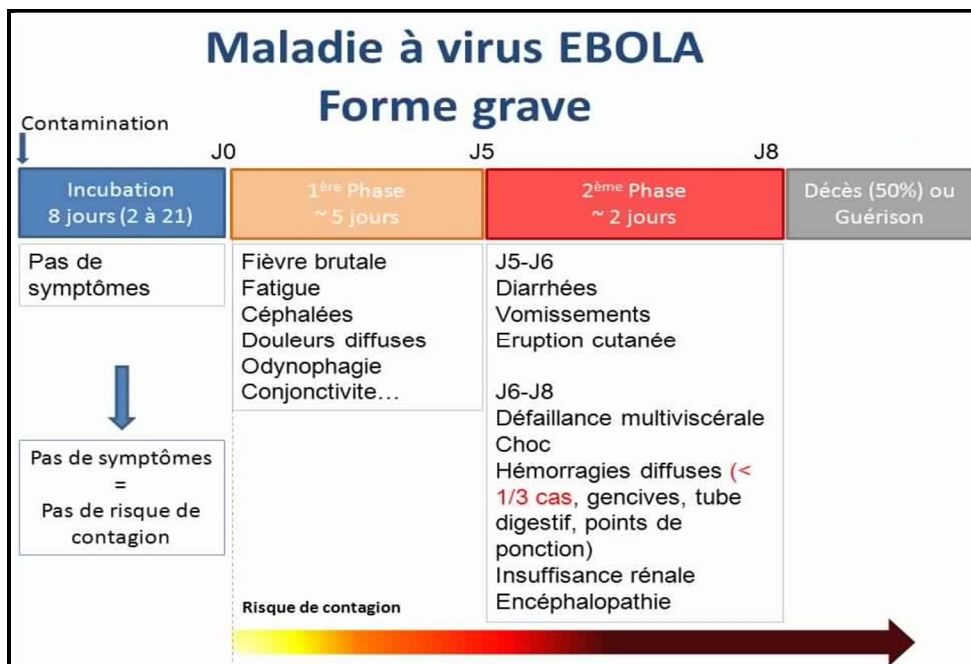
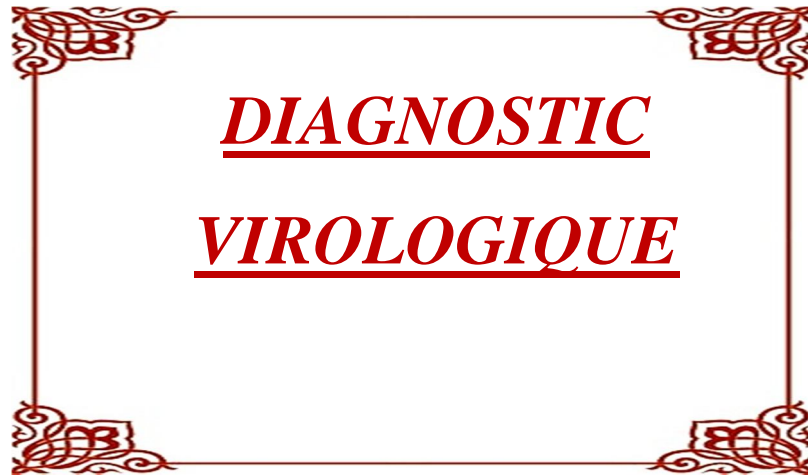


Figure 30 : *Chronologie des symptômes de la fièvre hémorragique à Ebola dans sa forme grave* [223]



DIAGNOSTIC
VIROLOGIQUE

Lorsque l'infection se produit, les symptômes commencent habituellement de façon soudaine et le diagnostic biologique précoce permet, après confirmation de l'infection, de prendre les mesures d'isolement qui s'imposent pour éviter la dissémination du virus dans la population. Il existe plusieurs techniques de détection de la maladie à virus Ebola mais les précautions de sécurité qui accompagnent cette recherche font que rares sont les laboratoires qui sont autorisés à les réaliser. [227]

I-Examens biologiques non spécifiques :

A l'hémogramme, le taux d'hémoglobine baisse en cas de syndrome hémorragique. Il existe classiquement une leucopénie initiale avec une lymphopénie et une augmentation du pourcentage de granulocytes. Par la suite, apparaît une hyperleucocytose caractérisée par la présence de granulocytes immatures et de lymphocytes atypiques.

Dans les cas fatals, l'hyperleucocytose persiste jusqu'au décès. Une thrombopénie est constante, soit précoce ou apparaissant dans l'évolution de la maladie.

Les transaminases sont constamment élevées, avec les particularités suivantes : l'élévation est beaucoup moindre que celle constatée dans le virus de l'hépatite B, C ou de la fièvre jaune ; le taux des ASAT est toujours supérieur à celui des ALAT et le taux moyen des ASAT est beaucoup plus élevé dans les cas fatals que chez les survivants (respectivement 7 à 12 fois la normale et 2 à 4 fois la normale).

La fonction rénale est normale initialement, mais les patients peuvent présenter à la fin de la première semaine une diminution progressive de la diurèse et une augmentation de l'urée et de la créatinine. L'insuffisance rénale est plus fréquente dans les cas fatals. Une hématurie et une protéinurie ont également été rapportées.

Des troubles de la coagulation ont été décrits dans la MVE : diminution du taux de prothrombine, allongement du temps partiel de thromboplastine et du temps de saignement, ainsi qu'une coagulation intravasculaire disséminée. [228]

II-Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de la MVE amène à éliminer d'autres maladies fébriles éventuellement associées à un état de choc et des hémorragies.

Le paludisme est le premier diagnostic à envisager. Selon la situation, il faudra également évoquer d'autres infections tropicales ou cosmopolites. L'élimination de ces diagnostics passe par une analyse clinique rigoureuse et par un choix judicieux des examens complémentaires qui sont rarement accessibles en périphérie. [209]

(Tableau 3)

III-Choix du prélèvement en fonction du stade de la maladie et recommandations pour l'expédition :

Ce choix est justifié par la ou les techniques qui seront utilisées pour la détection du virus. On recueillera si possible trois types d'échantillons :

- Le sang total est prélevé chez un cas suspect ou en phase aiguë pendant les sept jours suivant l'installation de la maladie.
- Le sérum de convalescent, recueilli sur les sujets au moins 14 jours après l'installation de la maladie. Dans l'idéal, on prélèvera deux échantillons sériques avec un intervalle de 7 à 20 jours.
- Prélèvement post-mortem. Il s'agit d'échantillons de peau ou d'autres organes (poumons, cerveau, rate, foie). [227]

	Pathologies	Examens complémentaires utiles
Tropicales	Paludisme	Frottis-goutte épaisse, TDR paludisme
	Bactériémies dont méningococcémie	Hémoculture, PL
	Shigellose	Coprocultures, Hémoculture
	Fièvre typhoïde	Hémoculture, Coprocultures
	Rickettsioses	Sérologie
	Leptospirose	Sérologie, PCR
	Brucellose	Sérologie, Hémoculture
	Arboviroses (dengue, fièvre jaune)	PCR, Sérologie
Cosmopolites	Hépatites virales A, E	Sérologie
	EBV, CMV, HIV	Sérologie
	Rougeole	Sérologie
	Toxoplasmose	Sérologie
	Neutropénie ou pancytopénie fébrile	Myélogramme, Hémoculture

Tableau 3 : *Principaux diagnostics différentiels des fièvres hémorragiques virales*

[209]

Les échantillons sanguins seront conservés dans le tube de prélèvement à une température de + 4°C afin de permettre l'isolement du virus. S'ils sont recueillis à des fins sérologiques ou biochimiques uniquement, on les congèlera par utilisation de glace carbonique.

D'autres prélèvements spécifiques peuvent être réalisés sur salive, urines, selles, prélèvement de gorge ou de liquide pleural.

Des mesures strictes de sécurité biologique doivent être mises en œuvre lorsque ces prélèvements sont effectués ; protection corporelle du personnel soignant, port de tenue de protection, masques, gants... et les échantillons biologiques prélevés doivent être manipulés avec le plus grand soin dans un laboratoire de niveau de sécurité 4, idéalement ou bien dans un laboratoire de niveau 3 dans une enceinte de sécurité de catégorie III.

Au Maroc, il existe quatre laboratoires de type L 3 ayant les qualifications architecturales et les techniques pour le diagnostic du virus Ebola.

La procédure spéciale d'expédition des échantillons sanguins et des autres prélèvements est appliquée vigoureusement. L'échantillon est transporté dans le paquet sécurisé avec triple emballage selon les Normes ONU 2814 classe 6.2. **(Figure 31)**

Un dialogue devra être établi entre le laboratoire expéditeur et le laboratoire destinataire. Des entreprises spécialisées agréées peuvent réaliser ce type de transport. **[229]**

Toute demande de diagnostic de MVE doit être accompagnée de renseignements cliniques et épidémiologiques qui permettront d'orienter la recherche et les procédures pour le traitement des échantillons. Le délai entre le début des signes cliniques et la date des prélèvements est déterminant dans la marche à suivre.

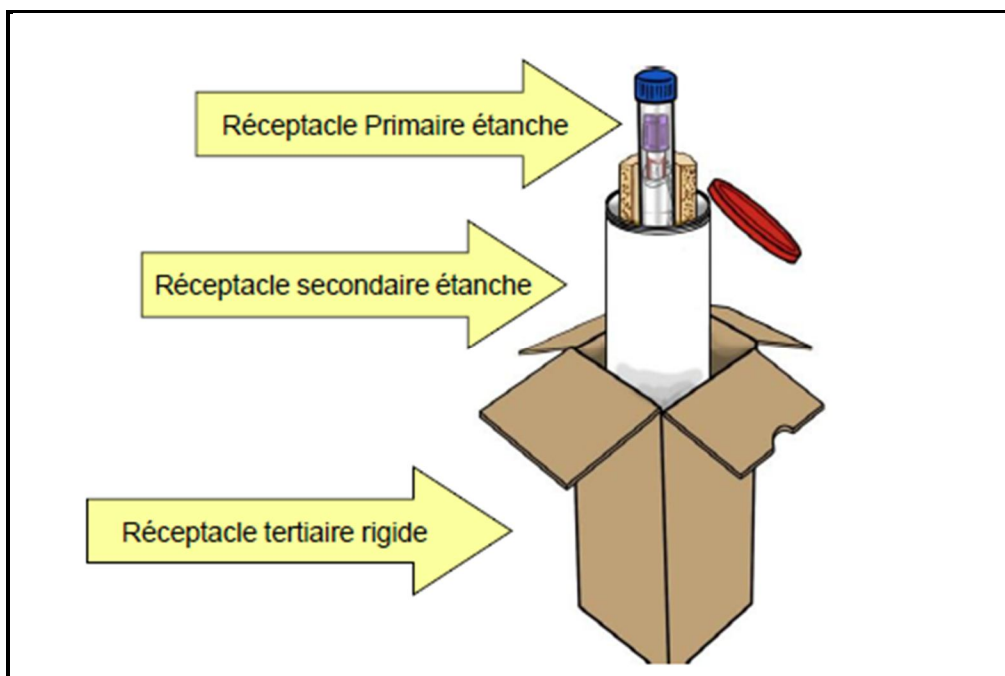


Figure 31: *Triple emballage pour le transport des prélèvements* [229]

L'emballage devra porter des informations à jour sur chaque échantillon :

- le code du cas,
- identification du patient, âge, sexe, adresse,
- identification avec téléphone/faxe /e-mail du prescripteur et du biologiste,
- la date de collecte,
- le test de laboratoire proposé,
- date du début des symptômes,
- description succincte des symptômes cliniques,
- lieu (x) probable (s) de la contamination dans le mois qui suit.

Quel que soit le mode de transport choisi, il faut veiller à remplir et coller une étiquette sur l'emballage extérieur de tous les envois destinés aux Centres Nationaux de Référence (CNR). [230]

IV-Choix de la technique utilisée :

La confirmation du laboratoire pour les cas initiaux est requise lorsqu'on soupçonne une épidémie de MVE. Une fois la flambée confirmée, il n'est en revanche pas nécessaire de recueillir systématiquement des échantillons pour chaque malade, sauf si cela peut être réalisé dans de parfaites conditions de sécurité et avec l'aide appropriée d'un laboratoire. [231]

Pendant les épidémies de fièvre hémorragique Ebola, les infections sont confirmées par diverses méthodes de diagnostic biologiques. Ceux-ci comprennent l'isolement du virus, la RT-PCR, la réaction de capture de l'antigène (ELISA), la détection de l'antigène par immunomarquage, la détection des IgG et IgM en utilisant d'authentiques antigène du virus. [232, 233]

Et aussi les techniques histologiques, y compris la détection de l'antigène par les analyses immunohistochimiques, qui sont des méthodes sensibles, en particulier pour le diagnostic post-mortem. [234]

Lorsque la MVE évolue fatalement, les patients meurent généralement avant que la réponse anticorps ne soit développée. Ce fait suggère que les diagnostics sérologiques sont appropriés pour le diagnostic de l'infection chez les patients qui survivent, mais non chez ceux qui succombent à l'infection.

Au stade précoce de la maladie, des titres élevés de virus sont présents dans le sang et les tissus des patients et la détection des antigènes du virus est possible pour son diagnostic à ce stade. [235]

Le choix sera dicté par l'objectif de l'analyse, par la sensibilité de la technique, sa spécificité et surtout les délais de réponse. Dans le cas du diagnostic d'une infection par un filovirus, en attente de confirmation, quelle que soit la méthode utilisée, on doit obtenir un ou plusieurs résultats positifs concernant les marqueurs diagnostiques suivants :

- présence d'IgM dirigé contre le filovirus ou titre croissant d'IgG ;
- présence d'ARN du filovirus révélée par PCR ;
- présence du filovirus révélée par isolement ;
- et détection d'un antigène viral par ELISA. [229]

V-Diagnostic Direct :

V-A-Transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) :

Le diagnostic direct se fait essentiellement par identification directe du génome viral par la technique de polymérisation en chaîne après transcription inverse (RT-PCR) et séquençage à partir du sang total, sérum, biopsie, liquide pleural, salive...

- **Avantages :** sensibilité, rapidité. Examen réalisable in situ, important en épidémiologie moléculaire.
- **Inconvénients :** choix des amorces, faux négatifs ou positifs, contaminations possibles, confirmations nécessaires.

Les méthodes de la RT-PCR quantitatives en temps réel développées par les chercheurs sont basées sur la technologie TaqMan. Elle utilise une amorce et une sonde TaqMan fluorogène qui est marquée à la 6-carboxyfluorescéine à l'extrémité 3'.

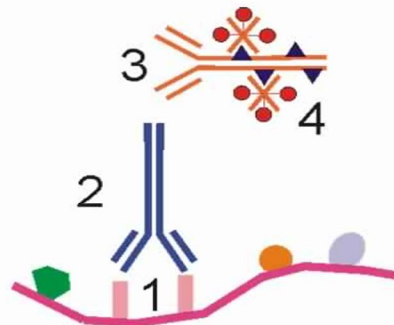
[236]

V-B-Tests de détection par capture de l'antigène : L'Immunohistochimie :

C'est une méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par la détection d'antigènes par des anticorps qui peuvent être d'origine polyclonale ou monoclonale, les anticorps monoclonaux étant plus spécifiques. Un couple anticorps-antigène peut être visualisé de plusieurs façons. Dans la plupart des cas, un anticorps est conjugué à une enzyme peroxydase qui peut catalyser une réaction de production de coloration (coloration immunoperoxydase). Alternativement, les anticorps peuvent aussi être marqués par un fluorophore (ex : Rhodamine).

(Figure 32) [236]

Immunohistochimie



- 1 = Antigène
- 2 = Anticorps primaire
- 3 = Anticorps secondaire couplé au complexe avidine-biotine peroxydase
- 4 = Révélation par substrat de la peroxydase

Figure 32 : Principe de l'Immunohistochimie [236]

V-C-Microscopie électronique :

La microscopie électronique en transmission (MET ou TEM en anglais pour Transmission Electron Microscopy) est une technique de microscopie où un faisceau d'électrons est « transmis » à travers un échantillon très mince. Les effets d'interaction entre les électrons et l'échantillon donnent naissance à une image, dont la résolution peut atteindre 0,08 nanomètre.

La microscopie électronique à balayage (MEB ou SEM pour Scanning Electron Microscopy en anglais) est une technique de microscopie électronique capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon en utilisant le principe des interactions électrons-matière.

Le virus peut être isolé sur cellules Vero. La détection se fait par immunofluorescence grâce à des anticorps polyclonaux puis monoclonaux, si nécessaire.

- **Avantages :** elle permet l'isolement de souches.
- **Inconvénients :** le délai de réponse est long. [237]

VI-Diagnostic indirect :

VI-A-Sérologie :

Les techniques utilisées sont soit immunoenzymatiques (IgM et IgG), soit immunofluorescentes. Les tests ELISA de capture d'IgM et de détection d'IgG spécifiques, qui ont remplacé les tests d'immunofluorescence indirecte, ont une très bonne spécificité et sensibilité. Ces tests utilisent le plus souvent des antigènes viraux inactivés, mais des antigènes recombinants sont à l'essai.

- **Avantages** : leur rapidité.
- **Inconvénients** : le délai d'apparition des IgM, la nécessité d'un 2^{ème} prélèvement. [238]

VI-B-Test de séroneutralisation :

Les tests de neutralisation, longs à mettre en œuvre, sont difficiles à interpréter et réservés à la recherche. La décontamination des prélèvements, 60 minutes à 60°C, est effectuée avant la réalisation de ces tests.

Le principe du test de neutralisation repose sur le fait qu'on peut mesurer les anticorps spécifiques de protection ou de neutralisation des virus par l'addition de sérum contenant ces anticorps à une suspension de virus et par l'injection du mélange à un groupe d'animaux de laboratoire susceptibles. Si les animaux ne développent pas la maladie et que les animaux de contrôle qui ont reçu le virus et le sérum ne contenant pas l'anticorps en question la développent, la présence d'anticorps neutralisants est alors prouvée. [239]



LES OPTIONS
THERAPEUTIQUES
ET VACCINALES

Le taux de létalité de la MVE varie de 40 à 90%, selon les analyses historiques des épidémies d’Ebola. [203]

Bien qu’elle soit considérée comme une menace potentielle pour la santé publique, aucun médicament agréé ou vaccin est actuellement disponible. La mesure la plus efficace pour contrôler la propagation de la maladie est l’isolation des patients et la mise en place de procédures strictes de soins en isolement pour protéger le personnel de santé. L’Ebola est connue comme maladie infectieuse endémique sporadique en Afrique Centrale depuis sa première apparition en 1976. Aucun traitement n’a encore confirmé son efficacité contre les infections humaines du virus Ebola. Toutefois, des combinaisons de médicaments ont déjà été testées sur des personnes contaminées, certaines d’entre elles ayant guéri. [240]

I-Antiviraux agissant sur la pénétration du virus Ebola :

I-A-La thérapie à base d’anticorps :

Le but du traitement à base d’anticorps est d’empêcher la réplication du virus aux stades très précoces de la pénétration du virus. Ce traitement a été utilisé en 1995, pendant l’épidémie de ZEBOV en RDC à Kikwit. [241]

Au cours des dernières années, les chercheurs ont mis au point trois générations de cocktail d’anticorps pour le traitement de la maladie d’Ebola : **Le ZMapp®**.

Le ZMapp® est un cocktail d’anticorps produit au laboratoire, développé par la société Mapp Bio. Ces anticorps empêchent les virus de se fixer aux cellules et donc, de les infecter. Les virus ne pouvant se dupliquer qu’après avoir infecté les cellules, ils ne peuvent plus proliférer dans l’organisme et l’infection peut être endiguée par le système immunitaire.

Ce médicament expérimental a montré de très bons résultats dans des expérimentations sur le singe. Sans avoir fait l'objet d'essais cliniques, il a déjà été administré « à titre compassionnel » à plusieurs patients infectés par le virus Ebola.

Parmi les sept patients qui avaient reçu le traitement, cinq d'entre eux ont survécu. Toutefois, peu d'informations sont disponibles sur les autres médicaments reçus, en même temps, par les malades. L'efficacité propre du sérum reste donc à établir. La production du traitement resterait toutefois lente et très coûteuse. [242]

I-B-Inhibiteurs d'entrée du virus dans la cellule à base de peptides :

Depuis la découverte du premier inhibiteur de l'entrée du VIH en 1992, la même stratégie a été appliquée contre de nombreux virus enveloppés, y compris EBOV. Contrairement au VIH, le virus Ebola entre dans la cellule cible principalement par endocytose. [243]

Les chercheurs ont synthétisé un peptide appelé **Tat-Ebo**, très riche en endosomes, et qui inhibe l'entrée de trois espèces d'EBOV : ZEBOV, SEBOV, REBOV et même le virus Marburg. [244]

II-Antiviraux ciblant la synthèse ou les étapes de traduction d'ARN viral :

Ce sont des composés inhibant la synthèse d'ARN viral :

***Le Favipiravir (T-705)** a montré une activité antivirale puissante contre de nombreuses souches de virus à ARN négatives ou positives, il est utilisé comme médicament anti-EBOVs dans le modèle murin. Le favipiravir se transforme en forme active : Favipiravir-ribofuranosyl-5'triphosphate (RTP-Favipiravir) à travers une phosphoribosylation par des enzymes cellulaires in vivo. [245]

Le Favipiravir (**Figure 33**) est commercialisé sous le nom d'**Avigan®**. Il a démontré une certaine efficacité contre la prolifération de divers virus (souches de la grippe, fièvre jaune, fièvre aphteuse...). Cette molécule agit en empêchant la réplication du matériel génétique du virus. Deux études menées sur la souris ont révélé l'efficacité potentielle du favipiravir pour prévenir l'infection par une souche du virus Ebola, et le traitement de cette infection « au moins jusqu'à six jours après contamination ». [242]. Chez la souris, les premiers symptômes de la maladie peuvent être détectés trois jours après l'infection. [246].

***Le Brincidofovir (CMX001)** est une prodrogue du cidofovir, il a aussi montré une puissante activité antivirale anti-Ebola au niveau de culture cellulaire, et a été testé dans le traitement des patients atteints d'EBOVs [247]. Il est actuellement en phase III des essais cliniques contre le cytomégalovirus et adénovirus. [248]

Le Brincidofovir (**Figure 34**) inhibe la réplication virale en inhibant l'ADN polymérase des virus, de sorte qu'il peut perturber l'ARN polymérase des EBOVs. Bien que le mécanisme d'activité anti-Ebola ne soit pas clair, de nouveaux essais cliniques de la phase II pour le Brincidofovir sont lancés pour tester son innocuité potentielle et son activité antivirale chez les patients atteints. Au total, 1000 personnes ont reçu cet antiviral mais il possède une importante néphrotoxicité. [247]

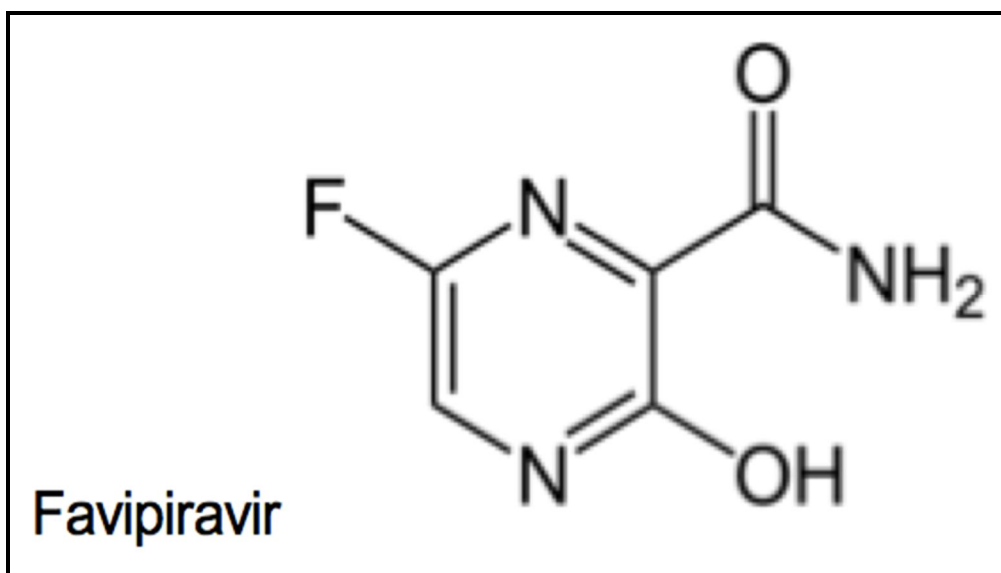


Figure 33 : *Structure de la molécule Favipiravir (T-705)* [242]

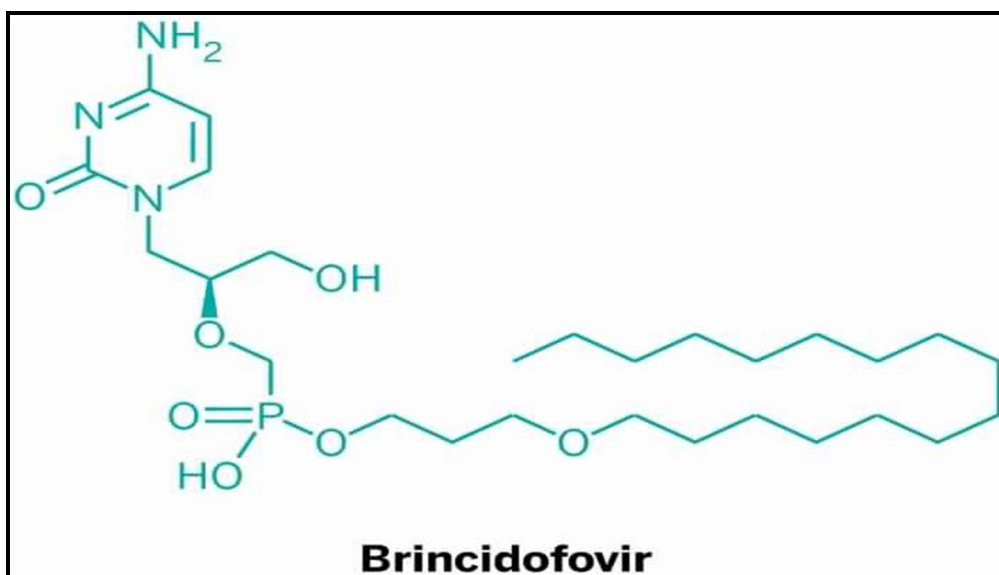


Figure 34 : *Structure chimique de Brincidofovir (CMX001)* [242]

III-Antiviraux à base d'oligonucléotides :

Le Tekmira (TKM)-Ebola (ou TKM-100-802) est un traitement expérimental développé par la société canadienne du même nom. Le TKM-Ebola cible les chaînes de molécules qui transcrivent le code génétique du virus. Les essais cliniques sur personnes saines qui sont destinés à évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables du traitement, ont débuté en 2014. Sans attendre les résultats de ces recherches, le Centre pour la prévention et le contrôle des maladies des Etats-Unis (CDC) a autorisé l'utilisation expérimentale du TKM-Ebola en cas d'urgence. [242]

Une autre technologie basée sur des oligonucléotides anti-sens, appelée **oligomères morpholino-phosphorodiamidate (PMO)**, a également été appliquée pour la thérapie EBOVs. Ce type d'oligomères d'ADN reconnaît ARN ou ADN de virus pour former des complexes stables afin de bloquer la réplication virale. [248]

IV-Médicaments pour moduler les symptômes sans cibler directement EBOVS :

L'**interféron- α** exogène ou l'**interféron- β** pourrait retarder l'apparition de la virémie ou de prolonger le temps de survie [247].

V-Les premiers essais de vaccins contre le virus Ebola :

La mise au point d'un vaccin est cruciale pour casser la chaîne de transmission du virus. Les experts ont pris en considération les deux candidats-vaccins actuellement disponibles pour pouvoir être utilisés dans le cadre d'un essai clinique. [249]

Le premier est le « **cAd3-ZEBOV** », développé par GlaxoSmithK-line en collaboration avec l'Institut national de l'allergie et des maladies infectieuses du National Institutes of Health (NIH).

Il s'agit d'un adénovirus sur lequel a été inséré un gène du virus Ebola, ce vecteur viral ne se réplique pas, mais permet aux cellules du receveur d'exprimer une protéine inoffensive propre à Ebola qui alerte son système immunitaire.

Les premiers résultats de ce nouveau vaccin contre Ebola s'avèrent très prometteurs. Les premiers essais cliniques de phase I ont permis à des adultes sains de développer une protection immunitaire efficace contre le virus Ebola. Les essais cliniques de phase II et III du vaccin pourraient toucher quelques 15 000 volontaires au Liberia et en Sierra Léone.

Avant de donner le feu vert pour une importante campagne de tests, le NIH attend encore les résultats d'autres essais du vaccin **NIAID/GSK** ; 260 volontaires l'ont reçu à travers le monde : en Suisse, au Royaume-Uni, mais aussi au Mali. Les professionnels de santé au contact d'Ebola seront les premiers vaccinés. [249]

Le second vaccin est le « **rVSV-ZEBOV** », développé par l'Agence de santé publique du Canada à Winnipeg et dont la licence de commercialisation est détenue par une compagnie américaine, NewLinKGenetics. Ce second vaccin, dont le gouvernement Canadien a offert 800 ampoules (soit 1500 à 2000 doses) à l'OMS, utilise le virus atténué d'une maladie du bétail sur lequel a été greffé un gène du virus Ebola. Le suffixe « **ZEBOV** » fait référence à la souche Zaïre, d'où descend le virus sévissant en Afrique de l'Ouest.

L'un des vaccins prophylactiques, le **VSV-Ebola GP** n'a pas été approuvé pour les essais cliniques, mais en 2009, il a été appliqué dans une situation humaine : un chercheur a été blessé par une seringue contenant du ZEBOV concentré lors d'une expérimentation animale. Il lui a été administré du VSV-Ebola GP et il a survécu sans symptômes détectables. [250]

Bien qu'aucune preuve n'a été postulée pour juger s'il avait été accidentellement infecté ou protégé par le vaccin, l'utilisation du vaccin thérapeutique est un traitement potentiel pour les post-expositions. [250]

De multiples médicaments potentiels et vaccins contre la MVE sont en cours de développement. Les antiviraux les plus performants sont **le Favipiravir** et **le ZMapp**, qui représentent deux approches classiques anti-Ebola qui ciblent respectivement l'étape de réplication virale et l'étape d'entrée de l'ARN virale. Cependant, pour gagner la guerre contre l'Ebola la poursuite de la recherche fondamentale reste nécessaire. [250]

VI- Traitement symptomatique :

En plus des thérapies expérimentales, le traitement symptomatique repose sur les antipyrétiques type paracétamol pour la fièvre. Les sédatifs, particulièrement ceux qui sont dénués d'effet hypotenseur, peuvent être utiles. Il en est de même des analgésiques en cas de céphalée et de myalgies violentes. La déshydratation et les troubles électrolytiques causés par les vomissements et les diarrhées se corrigent par une bonne hydratation avec apport des électrolytes en privilégiant la voie veineuse. Chez les patients présentant de graves nausées, vomissements et douleurs abdominales, il faut pratiquer une intubation nasogastrique avec aspiration.

Une hémorragie abondante, en particulier d'origine intestinale a été une constatation de règle dans les infections graves à virus Ebola avec sur le plan biologique une thrombopénie et une coagulopathie de consommation. La prise en charge consiste en des transfusions répétées de culots globulaires et de concentrés plaquettaires, en l'administration de vitamine K et des concentrés de facteurs de coagulation. L'héparine peut être utilisée pour la prévention contre la coagulopathie de consommation. [251]



MESURES DE
PREVENTION :
RECOMMANDATIONS DE
L'OMS

Pour combattre efficacement la flambée et limiter son extension, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ainsi que plusieurs instances internationales ont mis en œuvre un ensemble de recommandations dans un but préventif.

I-Prise en charge des patients selon le risque :

I-A-Pour les personnes asymptomatiques de retour de la zone à risque :

La personne surveille quotidiennement sa température. Toute fièvre supérieure à 38,5°C doit être considérée comme suspecte et la personne doit appeler le SAMU.

Aucune mesure d'éviction n'est requise. [252]

I-B-Pour les personnes symptomatiques de retour de la zone à risque (cas suspects) :

Le malade doit être adressé vers un établissement de santé doté d'un laboratoire de niveau de sécurité biologique 4 (Level 4). (Annexe IV, Annexe V) [253]

Le malade doit être isolé dans une chambre individuelle avec toilettes et SAS à pression négative. (Figure 35)

Le personnel doit utiliser un appareil de protection respiratoire de type FFP2, des lunettes largement couvrantes, une paire de gants en nitrile, une surblouse imperméable à manches longues, une charlotte et des sur-chaussures ou une combinaison intégrale. (Figure 36)

La procédure de port des équipements de protection est mise à jour de façon régulière sur les sites de l'OMS et du CDC. Tout le matériel utilisé doit être à usage unique. [254]

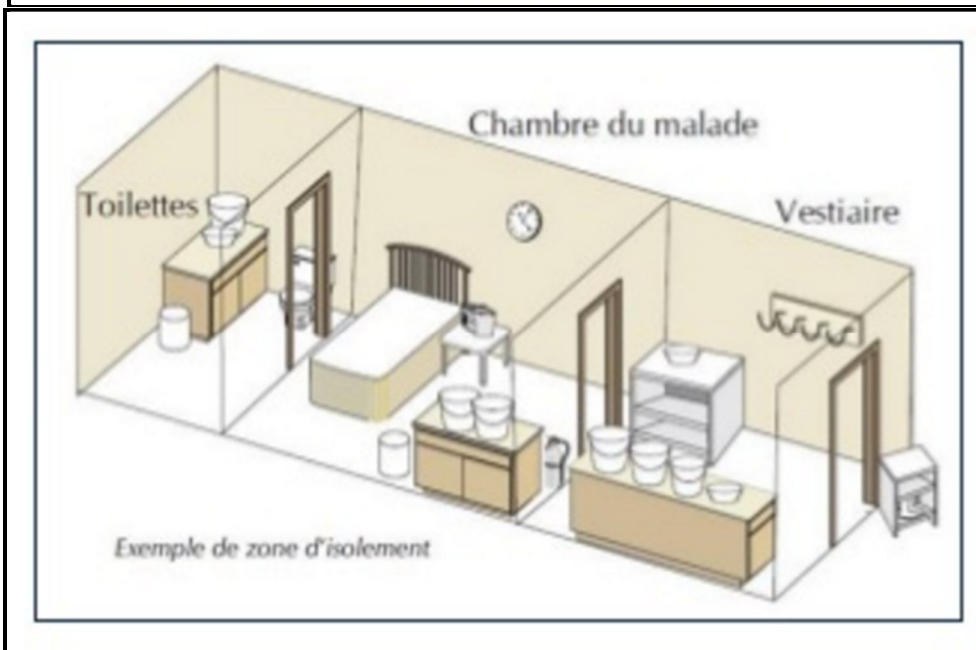
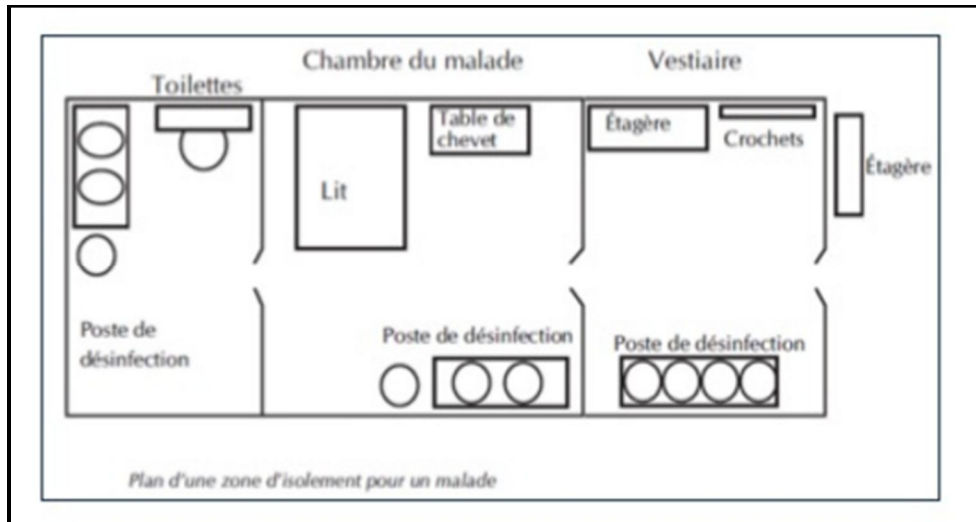


Figure 35: *Exemple de zone d'isolement* [255]



Figure 36 : *Tenue de protection contre le virus EBOLA* [256]

Dans le cas d'une situation non régulée, il convient de mettre au malade suspect un masque chirurgical, de l'isoler, de ne faire aucun acte (y compris glycémie capillaire, prélèvement de gorge, etc.), d'éviter tout contact avec les liquides biologiques, de se frictionner les mains avec des solutions hydro-alcooliques, de porter des gants et un masque chirurgical, de relever les coordonnées des personnes ayant eu un contact étroit avec le sang ou tout autre fluide biologique et d'appeler le SAMU. [254]

I-C-Pour les malades avec un diagnostic confirmé :

Le malade doit être hospitalisé dans une chambre individuelle avec une porte fermée et un renouvellement correct de l'air ; une pression d'air négative et, si possible, avec SAS (pour l'habillage et le déshabillage).

Le personnel doit suivre les recommandations de l'OMS concernant l'habillage et le déshabillage.

Les déchets des soins doivent ainsi être inactivés avant leur élimination (avec de l'eau de Javel) ou autoclavés. Les liquides peuvent être gélifiés avec un produit compatible avec l'eau de Javel ou être stockés dans des fûts étanches, puis éliminés selon une filière spécifique avant incinération. [255]

II-Surveillance et recherche de contacts :

Le périmètre des investigations et la conduite à tenir dépendent du niveau du risque. (Tableau 4)

Niveau du risque	Circonstances	Conduite à tenir
Faible	Compagnon de voyage	* Vigilance de principe
Modéré	Famille, Soignant, Entourage	*Auto-surveillance quotidienne pendant 3 semaines *Examen médical hebdomadaire
Elevé	Contact muqueux, AES	*Surveillance médicale quotidienne à l'hôpital dans une structure d'isolement

Tableau 4 : Investigations autour d'un cas [257,258]

III-Prise en charge de cadavres :

- * Prélèvement de sang selon les mêmes modalités que pour un patient suspect.
- * Dans l'attente du résultat, le corps sera placé dans une double housse étanche et aucun soin de corps ne sera autorisé.
- * Si le diagnostic de fièvre hémorragique à Ebola est confirmé, le corps sera déposé en cercueil hermétique équipé d'un système épurateur de gaz.
- * L'enterrement des cadavres doit être fait par un personnel formé et protégé. [257]

IV-Sensibilisation pour la prévention de la transmission virale :

IV-A-Réduction du risque de transmission entre les animaux sauvages et

l'Homme par contact avec des chauves-souris frugivores ou des singes /primates infectés et par la consommation de leur viande crue.

Il faut manipuler les animaux avec des gants et porter d'autres vêtements de protection adaptés. Même si cela intéresse particulièrement les pays endémiques, il faudra préciser que les produits issus de ces animaux (sang et viande) doivent être cuits soigneusement avant d'être consommés. [259]

IV-B-Réduction du risque de transmission interhumaine provenant de

contacts directs ou rapprochés avec des sujets présentant des symptômes d'Ebola, en particulier avec leurs liquides biologiques : il faut porter des gants et un équipement de protection individuelle adapté lorsque l'on s'occupe des malades à domicile.

Il faut également se laver systématiquement les mains après avoir rendu visite à des patients à l'hôpital ou après s'être occupé de malades à domicile.

[257]

IV-C-Dans les établissements de soins, les agents de santé doivent être bien formés et doivent veiller à toujours appliquer les précautions standards lorsqu'ils s'occupent des patients, quel que soit le diagnostic présumé.

Ces précautions portent sur les règles de base en matière d'hygiène des mains, l'hygiène respiratoire, le port d'un équipement de protection individuelle (masque de type FFP3) et la sécurité des injections et des rites funéraires.

Les employés des laboratoires sont également exposés au risque **(Figure 37)**. Les échantillons qui ont été prélevés sur des sujets humains ou des animaux afin de rechercher une éventuelle infection au virus Ebola doivent être manipulés par un personnel formé et traités dans des laboratoires suffisamment équipés (laboratoires L 3 au moins). [260]

V-Mesures concernant les voyageurs :

Elles doivent être mises en œuvre depuis l'aéroport de départ jusqu'au transfert dans le service d'accueil hospitalier.

*En cas de fièvre à bord du vol retour d'un des pays de la zone à risque d'épidémie, les personnels navigants seront immédiatement informés.

*Des brancards d'isolement en pression négative équipés d'une ventilation avec filtre HEPA et des ambulances équipées pour transfert des cas suspects sont prévus.

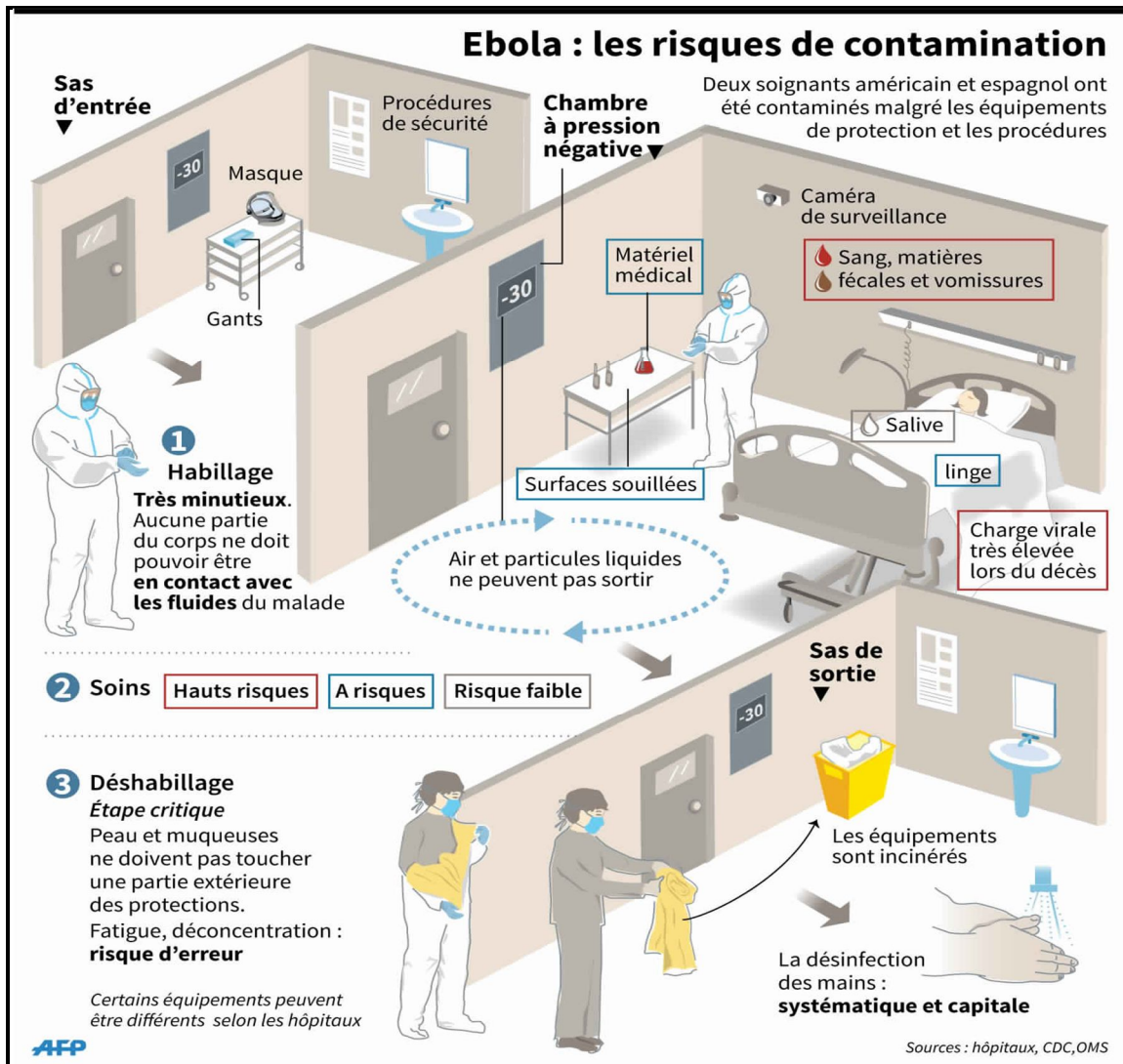


Figure 37 : Les risques de transmission dans une chambre d'isolement [261]

L'OMS a pour objectif d'empêcher les flambées de virus Ebola en assurant une surveillance de la maladie et en aidant les pays touchés à élaborer des plans de préparation. [257,260]

Plusieurs documents de L'OMS donnent des orientations générales pour la lutte contre les flambées épidémiques dues à ce virus. L'OMS intervient en prêtant son concours à la surveillance, à la mobilisation des communautés, à la prise en charge des cas, aux services de laboratoire, à la recherche des contacts, à la lutte anti-infectieuse, à l'appui logistique et à la formation et à l'assistance en matière de pratiques d'inhumation sans risque. [257,260]

VI-Allaitement au sein déconseillé :

Des données récentes montrent que du virus Ebola persiste dans le lait maternel chez les femmes guéries jusqu'à 16 mois après l'apparition des premiers symptômes.

L'OMS recommande que les survivantes d'une MVE chez lesquelles une charge virale est encore détectable renoncent à ou arrêtent l'allaitement au sein et recourent à un lait maternisé jusqu'à ce que 2 analyses confirment la négativation du portage viral.

Bien que l'ARN d'Ebola ait été détecté à des taux faibles, des connaissances sont encore nécessaires sur la persistance et l'infectivité du virus du lait maternel.

L'OMS signale que des galactorrhées spontanées ont été observées chez des femmes ayant survécu à la MVE jusqu'à 9 mois après apparition des premiers symptômes. Du fait d'un possible risque dû à la persistance du virus dans le lait, les survivantes à la MVE qui allaitent doivent subir un test de recherche du virus dans le lait par PCR, recommande l'OMS, qui n'incite pas les femmes à abandonner l'allaitement au sein :

les femmes qui ne connaissent par le statut viral de leur lait ou qui ont déjà été testées et chez lesquelles le virus n'a pas été détecté dans le lait doivent poursuivre l'allaitement au sein !

Lorsque l'ARN du virus est détecté, l'allaitement au sein est interrompu et le lait doit être testé de nouveau toutes les 48 heures jusqu'à ce que 2 tests consécutifs se révèlent négatifs, dit l'OMS, qui recommande une substitution du lait maternel par une préparation instantanée (formula) liquide pour nourrissons [laits 1er âge, laits dits maternisés], jugée plus sûre qu'une formule en poudre, qui nécessite l'apport d'eau. [262]

Les formules en poudre sont reconstituées avec de l'eau dont la pureté bactériologique doit être validée. Pour cette raison l'OMS et des associations familiales internationales se sont opposées pendant des années à la pénétration des laits en poudre pour nourrissons dans les pays africains, au risque de voir abandonner l'allaitement au sein des nouveaux nés, seul garant d'un bon démarrage de leur croissance.

Quant aux nouveau-nés allaités par leur mère avec un lait s'étant révélé en PCR vecteur du virus Ebola, ils sont surveillés étroitement durant 21 jours à partir du dernier jour de la période d'allaitement.

L'OMS recommande enfin de ne pas interrompre la lactation chez ces femmes mais de la stimuler en attente d'une reprise possible de l'allaitement au sein, selon le résultat de la surveillance virologique.

Un soutien psychosocial devrait être accordé aux femmes et à leur famille, est-il aussi recommandé. [262]

VII-Impact en transfusion sanguine :

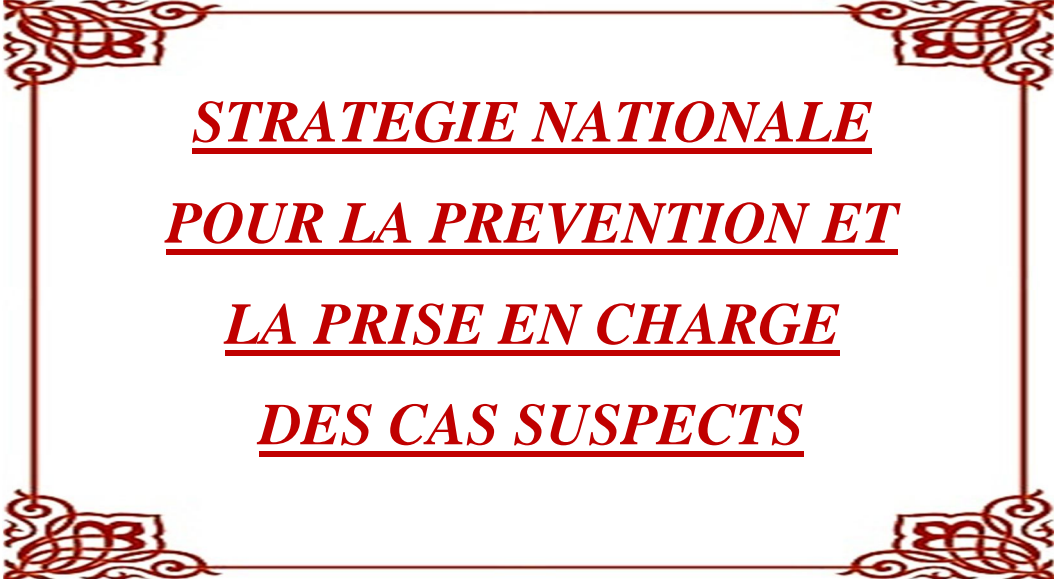
Le tribut très lourd payé par les soignants lors de cette épidémie illustre le rôle joué par le sang et les fluides biologiques lors de la transmission du virus.

Paradoxalement, la transfusion sanguine n'a jamais été identifiée comme un facteur de contamination par le virus Ebola, ni d'ailleurs par les autres virus de fièvres hémorragiques africaines (virus Lassa et Marburg notamment).

Cette constatation est liée en grande partie au fait que les sujets infectés par EBOV sont surtout contagieux à la phase symptomatique, à un moment où ils ne sont plus capables d'être donneurs de sang. [263]

Les recommandations en termes de protection individuelle des soignants sont maintenant bien définies, y compris pour les personnels de laboratoire, et il est inutile de complexifier inutilement ces mesures, tant dans les zones de forte endémie que dans les pays développés susceptibles d'hospitaliser quelques patients infectés de retour de ces zones. [263]

La vague de panique qui a submergé les milieux institutionnels suite à la contamination par EBOV de quelques soignants en Espagne et au Texas ne doit pas occulter le fait que ce risque est parfaitement maîtrisable à condition d'observer les règles de protection individuelle soulignées par l'OMS. Il est intéressant de noter par ailleurs que, faute de traitements curatifs très efficaces, les transfusions de sang de sujets convalescents présentant des taux élevés d'anticorps neutralisants (anti-EBOV), ont constitué un appoint significatif pour le traitement des patients infectés par cet agent. Il est évident que la sélection des donneurs doit être opérée de façon très rigoureuse, d'autant que l'analyse détaillée des cas de survivants à l'épidémie laisse entrevoir la possibilité d'infections persistantes, notamment au niveau de réservoirs génitaux. [264]



STRATEGIE NATIONALE
POUR LA PREVENTION ET
LA PRISE EN CHARGE
DES CAS SUSPECTS

I-Evaluation du risque pour le Maroc : [265]

L'OMS estime que la Maroc figure parmi les pays à faible risque d'introduction de la Maladie dans le pays. Ce risque d'introduction peut émaner :

*Des vols directs de la compagnie aérienne nationale « la Royal Air Maroc » opérés quotidiennement entre l'Aéroport Mohammed V de Casablanca et un nombre important de pays africains dont les pays touchés : Conakry Guinée (Aéroport de Conakry), Liberia (Aéroport de Freetown) et Sierra Léone (Aéroport de Monrovia).

Depuis la mise en place du dispositif national de veille et de préparation à la riposte contre la MVE le 8 avril 2014 et à la date du 20 octobre 2014 :

- 28819 passagers dont 24169 transitaires et 4650 (16%) entrant au Maroc.
- Aucun cas n'a été détecté.

Par ailleurs, certains travaux de modélisation considèrent qu'il y'a probabilité d'importation de cas à travers des voyageurs en provenance des trois pays touchés : Guinée, Libéria et Sierra Léone. Le Maroc est classé parmi les pays d'Afrique, d'Europe et d'Amérique à risque d'importation de la maladie.

*Vu le nombre très réduit de voyageurs entrant par la frontière terrestre de Guargarate à la frontière terrestre avec la Mauritanie (pas plus de 6 voyageurs en provenance des pays touchés entre le 28/09 et le 21/10/2014), le risque d'importation de cas à ce niveau est très faible mais non nul.

*Pour ce qui est des ports, le risque est également très faible mais non nul, et peut émaner des navires transportant des containers (port de Tanger Med), des navires de pêches (ports d'Agadir et de Dakhla) et des navires transportant le phosphate (port de Jorf Lasfar). Ces navires ne transportent pas de voyageurs mais les membres d'équipage peuvent introduire le virus malgré que cela soit très peu probable.

II-Dispositif national de veille et de préparation à la riposte contre la MVE : [265]

Depuis l'annonce par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de la flambée épidémique de la Maladie à Virus Ebola au mois de mars 2014, un dispositif national de veille et de préparation à la riposte contre cette maladie mortelle a été mis en place au Maroc. Ce dispositif a pour objectif de prévenir le risque d'introduction et de propagation de la maladie dans notre pays. Il s'articule autour des axes d'intervention suivants :

- *Mesures visant la prévention de l'introduction du virus dans le territoire national ;**
- *Vigilance en vue de la détection précoce des cas suspects au niveau du territoire national ;**
- * Mesures de veille visant la détection précoce des cas suspects au niveau des points d'entrée ;**
- *Mesures de veille visant la détection précoce des cas suspects au niveau communautaire ;**
- *Préparation d'un dispositif de transport sécurisé, de diagnostic et de prise en charge ;**
- * Communication sur le risque ;**
- *Gouvernance et coordination.**

Ces axes sont regroupés dans le schéma **(Figure 38)**.



Figure 38 : *Dispositif national d'intervention contre la MVE* [265]

II-A-Mesures de prévention de l'introduction du virus de la MVE dans le territoire national :

Cet axe est basé sur la mise en place et l'application des deux mesures suivantes :

*Contrôle sanitaire des voyageurs aux points de sortie des pays touchés (aéroports, ports, frontières terrestres) conformément aux exigences de l'OMS. Toute personne présentant des symptômes suspects de la MVE et/ou ayant été en contact direct ou indirect avec un malade est interdite de quitter le pays ;

*Surveillance de l'état de santé des passagers par l'équipage de la RAM avant l'accès à bord au niveau du pays d'origine. [265]

II-B-Mesures de vigilance pour la détection précoce des cas suspects au niveau du territoire national :

II-B-1- Mesures de veille visant la détection précoce des cas suspects au niveau des points d'entrée :

L'évolution alarmante de la flambée épidémique au niveau de l'Afrique de l'Ouest exige une vigilance accrue au niveau de tous les points d'entrée, qui doivent activer leurs plans d'intervention.

Ainsi, les Services de Contrôle Sanitaire aux Frontières (SCSF), en collaboration avec les autorités au niveau frontalier, doivent établir et maintenir un plan d'intervention mentionnant les actions à entreprendre, les ressources à mettre en place ainsi que les rôles et responsabilités des différents intervenants.

La gestion de l'information relative à la situation épidémiologique se fera à travers un rapport journalier qui sera élaboré et envoyé à la DELM durant toute la période de crise. [265]

La détection précoce des cas suspects de la maladie à virus Ebola au niveau des points d'entrée est basée essentiellement sur la mesure systématique de la température des voyageurs en provenance des pays touchés par caméra thermique et thermomètre infrarouge. (Figure 39)

Conformément aux dispositions du Règlement Sanitaire International de l'Organisation de l'Aviation Civile Internationale et aux procédures nationales de contrôle sanitaire aux frontières, il est important de suivre et d'appliquer les éléments suivants :

*Si un cas est suspecté à bord d'un moyen de transport (aéronef notamment), le responsable du SCSF, dans le cadre de sa mission de contrôle et de police sanitaire, doit exiger, selon le moyen de transport, le remplissage du document de la partie relative aux questions sanitaires de la Déclaration Générale de l'Aéronef ou la Déclaration Maritime de Santé.

*Des soins et des conseils d'hygiène et un isolement seront assurés à bord par les transporteurs et au sol par l'équipe du SCSF en collaboration avec les autorités aéroportuaires.

*Il est du ressort des exploitants des moyens de transport de procéder à la désinfection et/ ou décontamination des aéronefs, navires ou autres moyens de transport sur indication des SCSF.

*Au débarquement, le cas suspect est mis en isolement et son état sanitaire évalué par l'équipe médicale du SCSF pour confirmer la suspicion.

*Le cas suspect sera transporté en urgence, par ambulance sécurisée, à l'hôpital référent le plus proche du point d'entrée.



A



B

Figure 39(A+B): Contrôle de la fièvre à l'arrivée des passagers à l'aéroport avec caméras thermiques et infrarouges [266]

*Les sujets contacts seront suivis par la province/préfecture concernée durant toute la période d'incubation. [265]

II-B-2-Mesures de veille visant la détection précoce au niveau Communautaire :

II-B-2.1-Surveillance active de l'état de santé des voyageurs en provenance des pays touchés :

Cette surveillance sera effectuée durant une période de 21 jours après l'arrivée des voyageurs et leur séjour au Maroc (période d'incubation de la maladie). Elle a pour objectif de détecter et prendre en charge rapidement les cas.

Les Cellules provinciales d'Epidémiologie (CPE) et les Structures d'Action Ambulatoire Provinciale ou Préfectorale (SIAAP) ainsi que les Services Régionaux de Santé Publique et de Surveillance Epidémiologique (SSPSE) doivent s'organiser pour effectuer au moins trois contacts (1 contact par semaine) durant le séjour d'un voyageur en provenance des pays touchés dans notre pays.

Toute personne répondant aux trois définitions des cas décrits (Tableau 5) doit être pris en charge immédiatement dans l'unité d'Isolement.

En plus des trois définitions, on rajoute “ **Contact des cas** ” qui est défini comme contact toute personne ne manifestant pas de signes ou symptômes de la maladie mais qui a été en contact physique avec un cas (vivant ou mort) ou les liquides biologiques d'un cas au cours des trois dernières semaines. Une surveillance active quotidienne sera menée au profit de ces personnes contacts du cas suspect, probable ou confirmé avec surveillance de la fièvre au moins une fois par jour pendant 21 jours après le contact.

Classification	Critères
Cas suspect	Toute personne, vivante ou décédée, présentant ou ayant présenté une fièvre élevée à début brutal et ayant été en contact avec un cas suspect, probable ou confirmé d’Ebola, ou un animal mort ou malade OU toute personne présentant une fièvre élevée à début brutal et au moins trois des symptômes suivants : maux de tête, vomissements, anorexie/perte d’appétit, diarrhée, léthargie, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou articulaires, difficultés à déglutir, difficultés à respirer, ou hoquet ; ou toute personne présentant des saignements inexpliqués OU toute personne morte subitement et dont le décès est inexpliqué.
Cas probable	Tout cas suspect évalué par un clinicien OU toute personne décédée d’une maladie à virus Ebola « suspectée » et qui a eu un lien épidémiologique avec un cas confirmé, mais qui n’a pas été dépistée et dont la maladie n’a pas été confirmée au laboratoire.
Cas confirmé	Un cas probable ou suspect est confirmé lorsqu’un échantillon prélevé sur lui donne au laboratoire un résultat positif pour Ebola.

Tableau 5 : *Critères de classification des cas de la MVE* [267]

Par contact physique, on entend le fait de partager la même pièce ou le même lit, de soigner un patient, de toucher des liquides biologiques ou de participer de près à un enterrement. [265]

II-B-2.2- Investigation épidémiologique autour des cas :

Sera investiguée toute personne présentant les signes de la maladie avec, au moins les conditions suivantes :

- Résidence ou histoire de voyage dans un pays touché les 21 jours précédant l'apparition des symptômes.
- Histoire d'un contact avec une personne atteinte.
- Des signes de la maladie se sont manifestés chez un professionnel de santé qui a exercé dans un environnement où des patients atteints de MVE ont été pris en charge.

Aussitôt un cas déclaré, une investigation épidémiologique est entreprise par l'équipe de la CPE, appuyée par les cadres du SSPSE et la DELM.

Une fiche d'investigation sera remplie et envoyée à la DELM dans les 24 heures suivant l'investigation.

Une surveillance active sera menée au profit des personnes contacts du cas suspect, probable ou confirmé. Une fiche sera remplie à cet effet et communiquée à la DELM.

Une flambée de maladie à virus Ébola. Elle se définit par l'identification et le suivi des personnes susceptibles d'avoir été en contact avec un sujet infecté. Il s'agit d'un élément important de l'enquête épidémiologique et de la surveillance active.

L'interruption de la transmission du virus Ébola dans la communauté se fonde sur la détection précoce et l'isolement rapide des nouveaux cas.

Au cours d'une flambée où il y a une transmission interhumaine établie, les nouveaux cas ont une plus grande probabilité d'apparaître parmi les contacts. Pour cette raison, il est crucial d'identifier systématiquement tous les contacts potentiels de cas suspects, probables ou confirmés d'Ebola et de les mettre en observation pendant 21 jours (la durée maximale d'incubation du virus) à partir du dernier jour de contact.

[265]

L'évacuation immédiate des contacts potentiellement infectieux manifestant des signes ou symptômes de la maladie vers l'unité d'isolement et de prise en charge désignée évite les expositions à haut risque pouvant se produire lors des soins à domicile, des rites funéraires coutumiers ou d'autres activités sociales.

Tout cas suspect doit être déclaré immédiatement par téléphone au directeur de la DELM (point focal national du Règlement Sanitaire International) et les données de la surveillance devront être communiquées quotidiennement entre les niveaux habituels (Direction régionale, Délégation, SIAAP).

II-B-2.3-Sensibilisation et formation des professionnels de soins (public et privé) en vue de détecter précocement des cas suspects :

Les professionnels de santé, doivent bénéficier de l'information et de la formation en adéquation avec les tâches qu'ils auront à réaliser. Un plan de formation doit être établi par chaque région en concertation avec leurs délégations respectives et mis en œuvre à l'échelle régionale. Cette formation doit concerner :

- Le personnel chargé du contrôle sanitaire aux frontières ;
- Les médecins (public et privé) pour la prise en charge en ambulatoire, à l'hôpital et en soins intensifs ;

- Le personnel des comités chargés des infections nosocomiales (CLIN) pour les mesures intra-hospitalières de lutte contre l'infection ;
- Le personnel infirmier (public et privé) pour la prise en charge, les moyens de protection et autres activités de prévention et de lutte ;
- Le personnel chargé du transport des malades ;
- Les autres professionnels pour la gestion de l'évènement ;
- Le personnel chargé de la surveillance épidémiologique pour l'investigation épidémiologique et le suivi des contacts. [265]

II-C- Préparation d'un dispositif de transport sécurisé, de diagnostic et de prise en charge :

II-C-1-Transport sécurisé des cas suspects :

Le transport d'un cas suspect de maladie à virus Ebola doit se dérouler par la voie la plus sûre et la plus rapide en prenant en compte la nécessité de protéger le personnel d'accompagnement (chauffeur, infirmiers, etc.) et d'assurer la décontamination du véhicule. Des ambulances de la protection civile dédiées spécialement au transport des cas suspects de la MVE sont réparties sur les différentes régions du Royaume. Dès confirmation de la suspicion du cas et si besoin de transport à l'unité d'isolement et de prise en charge, le Délégué du Ministère de la Santé est chargé de contacter le service provincial de la protection civile pour assurer l'évacuation urgente et sécurisée à l'hôpital. (Figure 40)



Figure 40 : *Visite à l'aéroport Mohamed V de Casablanca par Le ministre de la Santé, Pr. El Houssaine Louardi, le ministre de l'Intérieur, M. Mohammed Hassad, et le général Housni Benslimane, commandant de la gendarmerie royale* [266]

Pour évaluer le dispositif mis en place au niveau du point de contrôle sanitaire aux frontières, l'Office national des aéroports (ONDA) a organisé, le mercredi 27 mai 2015, un exercice de simulation de traitement d'une alerte liée à un cas de maladies transmissibles hautement contagieuses, dont Ebola. L'exercice grandeur nature a eu lieu au terminal 3, et a mobilisé plus de 70 personnes. **(Figure 41) [265]**

II-C-2-Confirmation du diagnostic :

Un prélèvement de sang sera réalisé et envoyé au laboratoire selon les prescriptions suivantes :

***Pour qui réaliser un prélèvement ?:**

- Pour tout cas suspect.
- Un deuxième prélèvement doit être fait après 24h pour un patient avec risque d'exposition élevé ou au 3^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques.

***Quand réaliser les prélèvements ? :**

- A l'admission à l'hôpital pour tout cas déclaré suspect.
- Après le décès d'un cas suspect n'ayant pas été détecté.

***Type de prélèvements à faire :**

- Le prélèvement de choix est le sang total (5 ml) sur tube EDTA (bouchon violet),
- D'autres prélèvements biologiques peuvent être réalisés selon le contexte (Après concertation avec le Directeur de la DELM).

Avant de réaliser les prélèvements : le professionnel de santé doit assurer sa protection individuelle pour réaliser l'examen clinique et le prélèvement



Figure 41 : Simulation de traitement d'une alerte liée à un cas de MVE à l'aéroport Mohammed V [268]

***Conditions de prélèvement : (Annexe VI, Annexe VII)**

- Le personnel de santé devant faire le prélèvement doit être préalablement formé et exercé à la réalisation des prélèvements pour des virus de classe 4. Il doit prendre toutes les précautions nécessaires pour assurer sa protection.

Les échantillons provenant des patients s'associent à un risque biologique extrême et les analyses ne devraient être exécutées que dans les conditions de confinement les plus rigoureuses possibles.

***Transport des prélèvements : (Annexe VIII)**

- Le transport doit être assuré par du personnel informé et autorisé.
- Tout prélèvement qui n'est pas correctement prélevé et emballé risque de ne pas être analysé (risque d'exposition du personnel assurant le transport et du personnel du laboratoire).
- Le Délégué du Ministère de la santé veillera à assurer l'expédition des échantillons par la voie la plus rapide. [265]

***Où envoyer le prélèvement ? :**

Le prélèvement sera envoyé en urgence à l'Institut Pasteur du Maroc à Casablanca, laboratoire de virologie. Prendre attache avec le Directeur de la DELM pour aviser l'Institut Pasteur.

***Technique d'analyse :**

Le diagnostic virologique reposera sur une technique de biologie moléculaire (PCR en temps réel).

***Communication des résultats :**

Après analyses, le résultat sera communiqué par le responsable du laboratoire directement au Délégué du Ministère de la santé à la province ou préfecture avec information simultanée de la DELM.

II-C-3-Prise en charge des cas :

- Tout cas suspect ou probable devra être pris en charge dans une structure hospitalière.
- L'isolement systématique de tout cas suspect d'Ebola est obligatoire et doit avoir lieu dans une unité dédiée à cet effet.
- Le Centre Hospitalier Régional Moulay Youssef de Casablanca est désigné Unité de référence pour la prise en charge des cas suspects d'Ebola.
- Les Centres Hospitaliers Régionaux (CHR) ainsi que les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) doivent préparer des unités d'isolement et de prise en charge. En attendant, tout cas suspect doit être mis en isolement transitoire en attendant son transfert au CHR Moulay Youssef de Casablanca.
- Les cas graves doivent être placés en unité de soins intensifs en respectant les conditions d'isolement. [265]
- Les patients sont souvent déshydratés et ont besoin d'une réhydratation par voie orale au moyen de solutions d'électrolytes ou par voie intraveineuse visant à maintenir la fonction rénale et l'équilibre électrolytique et à combattre l'hémorragie et l'état de choc.
- Il n'existe pas à présent de vaccin ni de traitement spécifique mais toute prise en charge précoce permettra une meilleure évolution du cas.

II-C-4-Mesures intra hospitalières de lutte contre l'infection :

*Mesures organisationnelles :

- a. Organiser un circuit spécifique pour les cas suspects ou confirmés, depuis les urgences jusqu'au service d'hospitalisation.
- b. Interdire l'accès aux locaux d'isolement, sauf pour le personnel soignant, (les contacts de la famille limités au strict minimum avec respect des conditions de protection individuelle).
- c. Equiper les chambres du matériel nécessaire pour la prise en charge.
- d. Designer le personnel responsable, autorisé à avoir accès à ces chambres (soins, prélèvements, gestion des déchets).
- e. Doter le personnel responsable (des soins, et de la gestion des déchets) des moyens de protection nécessaires et le former sur les méthodes d'utilisation.
- f. organiser la gestion des prélèvements (ressources requises, circuit et communication avec le laboratoire).
- g. Organiser les modalités d'inhumation en cas de décès en veillant particulièrement à éviter tout contact physique du défunt ou avec ses liquides biologiques. [265]

*L'isolement du malade :

Une fois transféré pour hospitalisation : Le patient doit être mis en isolement dans une chambre individuelle.

***Les mesures de protection individuelle :**

La transmission interhumaine du virus Ebola est avant tout liée au contact direct ou indirect avec du sang et des liquides biologiques. Elle a été signalée pour les agents de santé lorsque des mesures suffisantes de lutte anti-infectieuses n'ont pas été respectées.

***Pour le patient :** s'il est indispensable de lui permettre de quitter sa chambre (réalisation d'un examen complémentaire par exemple),

- Port d'un masque chirurgical ;
- désinfection des mains par friction avec un soluté hydro-alcoolique (SHA).

*** Pour les professionnels de santé et visiteurs :** (Annexe IX)

- Port d'une surblouse à usage unique, avec un tablier plastique en cas de soins à risque ;
- Port de gants non stériles à usage unique ;
- Port d'un appareil de protection respiratoire (masque FFP2 ou masque chirurgical) ;
- Port de lunettes de protection pendant un soin exposant ;
- Port de surbottes ;
- Réalisation d'un geste d'hygiène des mains par friction avec un SHA dès le retrait des gants et avant de quitter la chambre.
- Placer le matériel potentiellement contaminant dans les récipients prévus à cet effet. Il devra être éliminé suivant la filière des déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI). [265]
- L'ordre séquentiel d'utilisation de ces équipements de protection est généralement le suivant :

***Pour entrer dans la chambre et réaliser un soin :**

1. Placer l'appareil de protection respiratoire (masque FFP2 ou masque chirurgical) avant d'entrer dans la chambre ;
2. Vérifier son étanchéité par un test d'ajustement (fit-test) ;
3. Enfiler une combinaison imperméable à usage unique ;
4. Mettre les surbottes
5. Porter un tablier plastique à usage unique en cas de soins à risque d'être mouillant ou souillant ;
6. Mettre des lunettes de protection en cas de soin exposant au risque de projection ;
7. Réaliser un geste d'hygiène des mains par friction avec un SHA ; **(Annexe X)**
8. Enfiler des gants non stériles à usage unique. **(Annexe XI)**

*** En quittant le malade :**

1. Enlever les gants ;
2. Enlever la surblouse ;
3. Se frictionner les mains avec un SHA ;
4. Retirer les lunettes et les nettoyer avec une lingette détergente/désinfectante, dont on se sera assuré de l'efficacité sur le virus Ebola, sauf s'il s'agit de lunettes à feuilles à usage unique.
5. Sortir de la chambre ;

6. Retirer l'appareil de protection respiratoire (masque FFP2 ou masque chirurgical) en dehors de l'atmosphère contaminée (la chambre ou le box) ;

7. Se frictionner les mains avec un SHA.

8. Tous les matériels jetables seront alors placés dans un conteneur à déchets contaminés et éliminés suivant la filière des DASRI.

***Désinfection de l'environnement des patients :** (Annexe XII, Annexe XIII)

Les moyens nécessaires pour la désinfection de l'environnement doivent être préparés. Cette désinfection de l'environnement correspond à la désinfection des locaux ayant abrité les cas suspects, probables ou confirmés ainsi que le matériel utilisé pour eux.

- D'abord, bio nettoyage habituel, utilisant une stratégie de désinfection garantissant la virucidie.
- Ensuite, usage d'eau de Javel à une concentration de 1 % ou de tout autre produit validé suivant les recommandations du fabricant avec la concentration et le temps de contact pour une efficacité sur le virus qui doivent être impérativement respectées.

***Elimination des déchets :**

- Placer le matériel potentiellement contaminant dans les récipients prévus à cet effet. Il devra être éliminé selon les règles d'hygiène en vigueur.
- Tous les matériels jetables doivent être placés dans un container à déchets contaminés.

II-D- Gouvernance, coordination, communication sur le risque :

II-D-1-Organisation de la riposte à l'échelle nationale :

L'organisation de la riposte contre la maladie à Virus Ebola comporte un volet intersectoriel et un volet spécifique au Ministère de la Santé. [265]

II-D-1.1-Mécanisme de coordination intersectorielle :

Il s'agit des mêmes structures chargées de la coordination de la riposte contre la pandémie grippale qui seront mobilisées pour faire face à la maladie du virus Ebola.

* Comité Interministériel de Gestion de Crise :

Le Comité Interministériel de Gestion de Crise (CICG), présidé par le chef du gouvernement ou par le ministre qu'il mandate, est chargé de coordonner l'action de l'État contre un risque d'introduction ou de la propagation de la MVE dans notre pays et de suivre la mise en œuvre des mesures décidées dans le cadre du présent plan.

Ce comité trace la politique générale de lutte contre la MVE et débloque les moyens nécessaires à une telle entreprise. Il est assisté par :

- Une commission administrative et financière chargée de la budgétisation de l'opération et de l'approvisionnement en moyens nécessaires pour la riposte ;
- Une commission chargée de la communication institutionnelle dont la mission est de produire une information officielle sur la gestion de la crise, destinée au grand public et aux médias nationaux et internationaux.

**Structure centrale interministérielle de gestion de crise :*

Le chef du gouvernement ou le ministre mandaté pour la conduite opérationnelle de l'action gouvernementale met en place auprès de lui une structure chargée de la coordination des opérations de lutte contre la MVE dit « Poste de Coordination Central (PCC) », présidé par le Général de Corps d'Armée, commandant de la Gendarmerie Royale. Cette structure est composée de responsables centraux représentant les départements de la santé, de l'agriculture, de l'inspection des services de santé des Forces Armées Royales, de la protection civile et du département de l'Enseignement et de l'Education et habilités par leurs départements respectifs à prendre toute décision en la matière. Elle peut faire appel, selon le besoin, à des représentants d'autres départements. [265]

Le PCC assure la permanence de la conduite opérationnelle de l'action gouvernementale. Ses attributions sont essentiellement :

- Le pré-positionnement des moyens d'intervention au niveau des zones à grand risque ;
- L'affectation des moyens aux postes de coordination préfectoraux ou provinciaux (PCP) et les décisions de leur redéploiement entre les régions ;
- La définition des mesures à prendre pour protéger la population et sensibiliser les citoyens sur les précautions à observer pour éviter les risques de contamination et de propagation du virus;
- La communication opérationnelle sur la crise par la centralisation des rapports émanant des PCP et la production d'un rapport national ;
- L'organisation d'opérations de simulation ;

- La définition de l'aide internationale souhaitée par le Maroc, en cas de crise majeure, et la coordination de l'activité des ONG voulant apporter leur contribution aux efforts de lutte contre le fléau en question.

*** Structure provinciale/préfecturale interministérielle de coordination de la gestion de crise :**

Les Postes de Coordination Préfectoraux ou provinciaux (PCP) déjà constitués au niveau territorial par les walis et les gouverneurs pour la lutte contre la grippe aviaire et la grippe pandémique, joueront le même rôle en cas d'épidémie provoquée par la MVE. A l'état actuel des choses, les PCP devront se préparer à l'éventualité de déclaration des cas dans notre pays. [265]

II-D-1.2-Organisation de la riposte au Ministère de la Santé :

*** Rôle du Ministère de la Santé :**

Dans ce contexte de flambée épidémique de la MVE en Afrique de l'Ouest, le ministère de la santé est appelé à jouer un rôle central en matière de veille et de sécurité sanitaire. Il doit notamment :

- assurer la veille épidémiologique relative à la MVE ;
- renforcer la surveillance et le contrôle au niveau des points d'entrée à risque ;
- assurer le suivi et l'orientation des activités des laboratoires compétents pour le diagnostic virologique du virus Ebola et veiller au respect des règles de biosécurité et de biosécurité au laboratoire ;
- s'assurer des dispositions mises en place pour l'organisation des soins et la prévention de l'infection dans les établissements de santé publique et du secteur privé ;

- constituer ou faire constituer des réserves de produits et d'équipements prophylactiques et thérapeutiques ;
- en liaison avec les recommandations de l'OMS, encourager l'adoption des mesures adéquates de prévention ;
- piloter les activités de communication et organiser des campagnes de sensibilisation au profit des professionnels de santé et du grand public. [265]

*** Plate-forme centrale de veille et d'alerte (comité de veille de la MVE) :**

Une plate-forme de veille et d'alerte est instituée au niveau de la DELM et aura pour rôle de coordonner l'aspect technique de la riposte, d'assurer le suivi de la situation épidémiologique de la maladie et d'en informer l'OMS, les medias et l'opinion publique. Cette plate-forme sera animée par un comité composé de/du :

- **Directeur de la DELM (président) ;**
- **Directrice de l'Institut Pasteur du Maroc ;**
- **Directeur de l'Institut National d'Hygiène ;**
- **Chef de la Division des Maladies Transmissibles ;**
- **Chef de la Division de l'Hygiène du Milieu ;**
- **Le Chef de la division de l'Information et de la Communication ;**
- **Chef de Service des Maladies Epidémiques et un cadre du Service (secrétariat du comité) ;**
- **Chef de Service de la Surveillance épidémiologique et un cadre du Service ;**
- **Un représentant de la Direction des Hôpitaux et des Soins Ambulatoires (DHSA) ;**

- **Un représentant des Services de Contrôle Sanitaire aux Frontières (Responsable du Service de Contrôle Sanitaire de l’Aéroport Mohammed V de Casablanca).**

Le président du comité peut s’adjoindre d’autres membres s’il en juge la présence utile.

Un numéro de téléphone économique dédiée à la plate-forme (0801004747) est disponible 24H/24, 7j/7. Les réponses sont données par un des membres du comité exerçant au niveau de la DELM.

*** Comité technique et scientifique :**

Institué auprès du Ministre de la Santé, il a pour rôle de donner des avis techniques et scientifiques et appuyer la préparation nationale à la riposte contre la maladie. Il est composé d’experts nationaux de différentes spécialités médicales. [265]

*** Mise en place de “comités régionaux de veille et de riposte” à la MVE :**

Ces comités ont pour rôle le suivi de la situation dans leur région et la validation du diagnostic de l’Ebola s’il y a un cas suspect ainsi que la mise en œuvre des mesures de riposte comme prévu dans le présent plan. Ils sont composés par :

- **le Directeur Régional de la Santé (président) ;**
- **le Chef de Service de Santé Publique et Surveillance Epidémiologique ;**
- **le Directeur du Centre Hospitalier Régional (CHR) ;**
- **le Biologiste responsable du laboratoire du CHR.**

Le présent plan national sera décliné en plans régionaux. A côté de leur mission de suivi de la situation épidémiologique et de piloter la riposte au sein de leur région, les SSPSE doivent jouer un rôle moteur dans l'organisation de séances de formation et de sensibilisation des professionnels de santé et des différents intervenants des structures de soins publiques et privées.

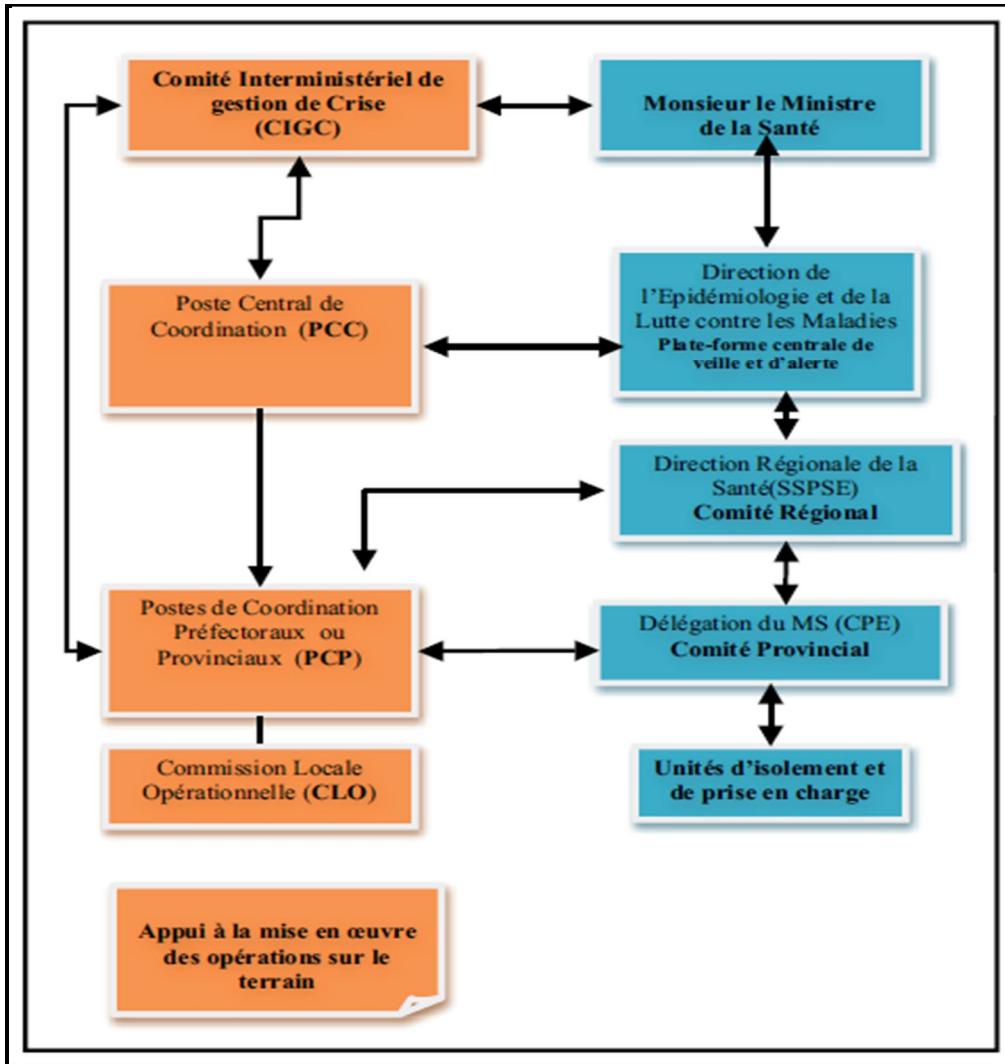
*** Mise en place au niveau provincial du comité de veille et de riposte :**

Ces comités seront constitués au niveau de chaque délégation du ministère de la santé aux provinces, préfectures et préfectures d'arrondissements.

*** Composition du comité :**

- **Le Délégué du Ministère de la santé en tant que premier responsable ;**
- **Le médecin chef du SIAAP en tant que coordinateur de la riposte ;**
- **Le responsable du CPE en tant que responsable des investigations épidémiologiques et du suivi du cas ;**
- **Le Directeur du CHP et le chef des Soins infirmiers en tant que responsables en matière de prise en charge des cas et de lutte contre l'infection nosocomiale ;**
- **Les chefs des Services de réanimation et d'infectiologie, responsables de la prise en charge des cas ;**
- **Le responsable du Comité (CLIN).**

Ce comité peut être complété par d'autres intervenants selon le besoin. **(Figure 42)**



- SSPSE : Service de Santé Publique et de Surveillance Epidémiologique
 - CPE : Cellule Provinciale d'Epidémiologie

Organisation Nationale
 Organisation du secteur de la Santé

Figure 42 : Schéma organisationnel de l'opération de préparation, de veille et de riposte à la Maladie à Virus Ebola [265]

II-D-2-Communication sur le risque :

Cette communication s'articule autour des éléments suivants :

- Information de l'opinion publique sur la situation épidémiologique de la maladie et sur le dispositif national de veille et de préparation ;
- Conseils aux voyageurs à destination ou en provenance des pays touchés ;
- Mise en place d'une page web dédiée à la MVE au niveau du site web du Ministère de la Santé : www.sante.gov.ma ;
- Mise en place au niveau de la Direction (DELM) d'un numéro téléphonique économique (0801004747) pour répondre aux questions des voyageurs, de la population et des professionnels sur tout ce qui a trait à la maladie et au dispositif national de veille et de préparation à la riposte.

Dans le cas où des cas sont notifiés au Maroc la stratégie d'information et de communication sera déployée pour accompagner les interventions instaurées dans le cadre de l'adaptation du dispositif mis en place pour faire face à la MVE.

Pour un meilleur impact des interventions, les principaux éléments du dispositif sur lesquels une communication ciblée et de proximité s'avère nécessaire en période de flambée épidémique se présentent comme suit :

- Les mesures d'hygiène, de prévention et de protection individuelles et collectives ;
- Les modalités de prise en charge des patients (isolement, protection individuelle et transport sécurisé) ; [265]
- L'information sur l'évolution de la situation épidémiologique adressée régulièrement vers les responsables, les médias et l'opinion publique.

II-D-2.1-Objectifs de la campagne d'information et de communication :

- Informer le public sur la maladie, ses modes de transmission et les gestes de prévention.
- Informer régulièrement les médias et l'opinion publique des mesures prises pour limiter la transmission en intracommunautaire et contenir l'épidémie si elle a lieu au Maroc.
- Renforcer la mobilisation sociale autour du dispositif de riposte.

II-D-2.2-Publics cibles :

- Cible générale : Population et mass médias.
- Cibles spécifiques : voyageurs internationaux, équipages des aéronefs, navires et autres moyens de transport internationaux, professionnels de santé.
- Cibles relais : Personnels de santé, imams, leaders d'opinion, ONG, associations et corporations professionnelles, ...).
- Les mass médias sont une cible de première importance. Convenablement informés, ils seront impliqués dans la mobilisation de l'opinion publique. [265]

III-Visite au CHR Moulay Youssef de Casablanca :

Dans le plan dévoilé lundi 15 septembre 2014, figurent les mesures d'aménagement et de préparation d'un service d'isolement de prise en charge des cas suspects ou confirmés au niveau des centres hospitaliers régionaux en mettant l'accent sur celui du CHR Moulay Youssef de Casablanca connu aussi sous le nom " Hôpital SOUFI " situé à une distance d'environ 33km de l'aéroport Mohammed V (Figure 43).

Le service, selon le Ministère de la Santé, est prêt à accueillir les malades avec pathologies hautement transmissibles et dangereuses.

Par ambulance spéciale prévue par le Ministère de la Santé ou la Protection civile, l'éventuel malade Ebola sera transporté vers le CHR Moulay Youssef à Casablanca. Là, il est conduit à travers un couloir avec accès interdit, pour arriver à un ascenseur réservé et bloqué à l'étage numéro 2, étage où se trouve le service d'isolement.

Ce dernier, aménagé pour éviter toute contagion, dispose de protocoles très stricts pour accueillir d'éventuels malades Ebola. Il renvoie au début à un vestiaire avec 2 chambres. L'une contenant un stock d'équipements nécessaires pour le personnel : masques, blouses ou bottes à titre d'exemples, mais aussi de différents soins. Et l'autre, deux lits pour l'équipe médicale de garde.

Quelques pas de plus, on arrive à la partie dédiée aux cas suspects. Abrisant deux pièces, cette partie ne dispose pas, en apparence, de la pression négative, caractéristique essentielle pour les chambres d'isolements de haute sécurité, appelées chambres P4.

Juste en face de la chambre des cas suspects, on retrouve la chambre des cas confirmés, qui dispose de deux pièces avec une capacité d'accueil totale de 4 personnes. En outre, on retrouve dans le service une salle pour la gestion des prélèvements.

Avec au total 6 lits réservés au cas Ebola, l'hôpital paraît assez équipé pour d'éventuels malades. Mais la question qui se pose est celle de l'absence de pression négative et d'un véritable double sas. [269]



Figure 43: *CHR Moulay Youssef de Casablanca* [269]

IV-Centre de virologie de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat :

Sa Majesté le Roi Mohammed VI, Chef Suprême et Chef d'Etat-Major général des Forces Armées Royales (FAR), que Dieu L'assiste, a procédé, lundi 7 mars 2016 au niveau de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, à l'inauguration du Centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales, une structure de référence à l'échelon national et international. **(Figure 44) [270]**

Mobilisant des investissements de l'ordre de 210 millions de dirhams, ce Centre, réalisé sur Hautes instructions de SM le Roi, illustre la bienveillance constante qu'accorde le Souverain aux membres des Forces Armées Royales et Sa vision éclairée pour l'amélioration des performances du système national de santé, au service du développement de la recherche scientifique, de la coopération Sud/Sud et de la lutte contre les menaces liées au bioterrorisme.

Doté d'équipements de pointe, le Centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales a pour mission le diagnostic et le traitement des maladies infectieuses virales, bactériennes, parasitaires et mycosiques, ainsi que la prise en charge des maladies hautement contagieuses nécessitant un confinement, notamment des pathologies tropicales et du voyage tel que la MVE.

Le Centre qui vient conforter le réseau international de surveillance des pathologies émergentes et ré-émergentes permettra la formation continue et la recherche en infectiologie, le développement de techniques innovantes pour le diagnostic des virus émergents, comme il assurera des activités de santé publique et de veille sanitaire au sein du service de Santé des FAR. **[270]**



Figure 44 : *Visite de Sa Majesté le Roi Mohammed VI au centre de virologie de l'HMIMV [270]*

Le nouveau Centre s'intègre dans une stratégie de lutte contre les infections émergentes et ré-émergentes, hautement contagieuses et menaçantes, et vient répondre aux besoins d'une grande diversité de prise en charge des pathologies infectieuses au Maroc et dans certains pays d'Afrique.

A cet effet, le nouveau Centre comprend un hôpital de jour permettant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection VIH, des infections sexuellement transmissibles et des hépatites virales, l'administration et la surveillance de protocoles thérapeutiques programmés ou prescrits dans le cadre d'une urgence, outre les consultations de médecine de voyage (militaires devant participer à des opérations extérieures, voyageurs, pèlerins civils et militaires). [270]

Le Centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales comporte aussi deux unités de confinement (isolement) de niveau III (grippes pandémiques, fièvres hémorragiques virales tel que la MVE, infections chez l'immunodéprimé) et II (maladies à transmission vectorielle, infections digestives, infections associées aux soins, infections communautaires), abritant du matériel biomédical et médico-technique, ainsi que des moyens de protection du personnel et des patients répondant aux normes internationales.

(Figure 45) [271]

Edifié sur un terrain de 5.575 m², cette nouvelle structure de traitement et de recherche dispose également d'un laboratoire de virologie en charge de la manipulation de pathogènes dangereux pour l'Homme et l'environnement, du développement de techniques et de tests nouveaux pour faire face à des virus émergents ou de nouveaux variants, de la veille épidémiologique, et des activités liées à la biosécurité.

Par souci de protection et de préservation de l'environnement et de la santé publique, le centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales est doté de services de stérilisation, d'hygiène, et de décontamination, ainsi que d'une station de traitement des effluents. [271]



Figure 45: *Vérification de Sa Majesté de la combinaison de protection* [271]

V-La CAN-2015 au Maroc victime d'Ebola :

La phase finale de cette édition devait se dérouler au royaume du Maroc. Cela aurait été la deuxième fois que le Maroc organise cet événement après l'organisation de la CAN 1988. [272]

Officiellement par mesure de précaution, face à l'ampleur de l'épidémie du virus d'Ebola, le Maroc a demandé vendredi 10 octobre 2014, le report de la phase finale. Cette demande fait suite à la décision du ministère marocain de la santé, afin d'éviter les rassemblements auxquels prennent part des pays touchés par le virus Ebola. Selon Hamid Faridi conseiller du ministère des Sports : « rien ne peut-être placé au-dessus de l'intérêt des citoyens marocains et africains » ; « Le Maroc a formulé cette demande sur la base de recommandations sanitaires très sérieuses. Nous ne pouvons en aucun cas nous acheminer vers une prise de risque, le principe de précaution doit primer », a-t-il ajouté.

Fin août, le gouvernement du royaume avait annoncé la mise en place d'une « commission nationale » chargée de préparer un « plan sanitaire » contre MVE dans la perspective de la CAN. [272]

Le Maroc, qui a jusque-là affiché une solidarité à toute épreuve envers les pays touchés par l'épidémie, a accueillie sur son sol les rencontres de la Guinée : match de qualifications de la Guinée, face au Ghana, délocalisé sur décision de la CAF.

Le royaume est également le seul pays, via sa compagnie nationale Royal Air Maroc, à avoir maintenu des liaisons aériennes avec les pays frappés de plein fouet par Ebola, au nom de la solidarité africaine.

Il a accueilli une importante délégation (13 ministres et une centaine d'hommes d'affaires) venue de Guinée, pour un forum bilatéral. [272, 273]

Après trois semaines de disputes entre le Maroc et la Confédération africaine de football, finalement, le 11 novembre 2014, la CAF indique que le Maroc n'est plus l'organisateur du tournoi et que son équipe nationale est disqualifiée, pour une ou deux éditions. [274]

Le 14 novembre 2014, la Guinée équatoriale, qui a co-organisé la CAN 2012 est désignée comme pays organisateur. [275]

VI- Place et rôles du pharmacien d'officine face à une telle épidémie :

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé placé en première ligne face à la demande d'informations, d'avis et conseils fiables du grand public. En véritable acteur et promoteur de santé publique, il agit comme véritable porte-parole du corps médical en ce qui concerne les grandes maladies qui sévissent dans le monde.

De par ses connaissances et son statut au plus proche des patients, le pharmacien rassure et transmet les bonnes conduites à tenir au quotidien. Comme dans le contexte de l'épidémie H₁N₁, les pharmaciens d'officines ont dû contribuer à la prévention et au contrôle de la propagation de la MVE tout en informant les populations, en leur donnant des conseils et en orientant les patients qui le nécessitaient vers des structures de soins appropriées. [276]

Les activités du pharmacien d'officine dans le contexte d'épidémie à Ebola sont détaillées ci-après :

** La prévention :*

Toute action de lutte contre une épidémie repose sur la prévention. C'est d'ailleurs une des missions phares du pharmacien d'officine. Dans le cas d'Ebola, le pharmacien avait pour rôle de comprendre la nature exacte de la maladie, ses symptômes, ses modes de transmission ainsi que les gestes à adopter pour prévenir toute nouvelle infection. Il était indispensable pour le pharmacien de rediriger un éventuel patient se présentant à l'officine avec des symptômes d'Ebola. Pour cela, le pharmacien se devait de connaître les structures accueillant les patients atteints de la MVE ainsi que les programmes de lutte mis en place. [277]

***Le dépistage :**

Le dépistage du virus Ebola est très difficile de par ses symptômes totalement aspécifiques. Toutefois, le pharmacien pouvait débiter le diagnostic différentiel d'un patient se présentant avec les symptômes d'une grippe à son officine en l'interrogeant sur

une visite en zone affectée datant de moins de 21 jours ou en lui demandant s'il avait été en contact rapproché avec un individu souffrant du virus Ebola ou soupçonné de l'être.

Il était important de considérer, ce cas comme exceptionnel puisqu'une prise en charge directement aux urgences ou par le SAMU restait la meilleure alternative possible.

[276]

***L'orientation :**

En cas de suspicion de MVE chez un patient se présentant à l'officine, il était urgent de le sensibiliser à sa prise en charge sur le champ. Pour cela, les autorités sanitaires de chaque pays avaient mis à disposition des protocoles de prise en charge. Si après l'interrogatoire, le patient s'avérait de retour de voyage en zone endémique de moins de 21 jours et qu'il présentait une fièvre de plus de 38°C, le pharmacien, était tenu d'isoler le patient en évitant tout contact avec lui et avec les autres patients et en lui faisant porter un masque chirurgical. Le pharmacien devait également se protéger avec ce qu'il avait à proximité (blouse à usage unique et lunettes de protection) et adopter les gestes d'hygiène des mains avec une solution hydro-alcoolique. Après cela, le pharmacien devait contacter le SAMU ou la protection civile. [276]

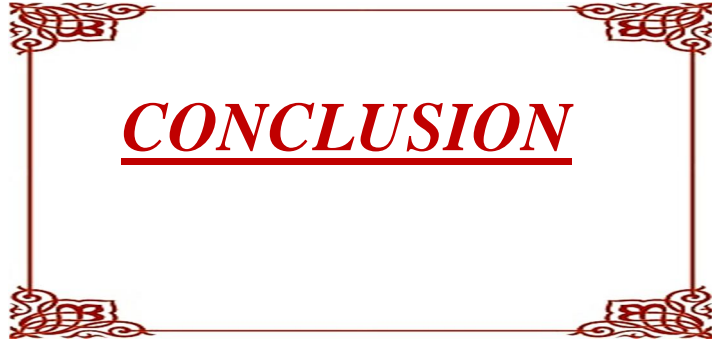
***La préparation de solutions hydro-alcoolique et chlorée :**

Les pharmaciens devaient sensibiliser les personnes à effectuer fréquemment les gestes d'hygiène de base notamment le lavage des mains à l'aide d'une solution hydro-alcoolique. En plus de cela, ils étaient autorisés à les préparer eux-mêmes au sein de l'officine. L'OMS recommandait une teneur en alcool de l'ordre de 80% d'éthanol ou de 75% d'alcool isopropylique. Quant aux solutions chlorées, utilisées pour la désinfection des sols et surfaces, l'OMS mettait également à disposition le mode de préparation.

[277, 278] (Annexe XII, Annexe XIII)

***Les informations à transmettre :**

Le pharmacien devait également être disponible pour renseigner les gens sur le recyclage des objets piquants et tranchants, sur le nettoyage indiqué par l'OMS et régulier de l'environnement, sur la décontamination éventuelle des surfaces et sols contaminés, sur la gestion des DASRI... , tout en soulignant le fait que le virus Ebola ne se transmet pas par l'air mais bien par contact avec les liquides biologiques d'un malade. **[276]**



CONCLUSION

Il y a plus 40 ans, que le virus Ebola a été mis en lumière. Les études menées pour connaître ce virus ont révélé un caractère unique et atypique de par le degré de pathogénicité, la diversité à travers cinq espèces (Zaïre, Soudan, Reston, Forêt de Taï et Bundibugyo) et les phases de manifestations cliniques. La physiopathologie est aujourd'hui bien comprise et identifiée et les outils diagnostiques utilisés sont fiables.

Cette épidémie sans précédent par son impact humain et sa durée a induit des progrès dans tous les domaines de la lutte contre la MVE que ce soit les stratégies et les méthodes de prise en charge et de riposte et, grâce aux efforts accélérés de recherche, les moyens de diagnostic, de traitement et de prévention vaccinale.

L'élan initié doit être l'occasion pour les pays africains les plus vulnérables, en particulier ceux situés dans l'aire de transmission potentielle du virus Ebola par les chauves-souris frugivores, d'améliorer leur système de santé de base mais également leur système de veille, de surveillance et de riposte aux épidémies avec l'aide des partenaires internationaux.

Ces systèmes doivent être structurés en un vaste réseau régional comme celui envisagé par le projet de Réseau d'Instituts de santé publique d'Afrique de l'Ouest (RIPOST), soutenu par le ministère français des Affaires étrangères et du Développement international. C'est un grand défi pour l'Afrique de demain dans lequel la Guinée s'est résolument engagée.

Par ailleurs la masse importante d'informations accumulées en deux ans doit continuer à être exploitée et analysée pour mieux comprendre et modéliser l'évolution de cette épidémie, en identifier les facteurs explicatifs afin d'en tirer des enseignements utiles à la prévention et au contrôle des phénomènes infectieux épidémiques.

De même, des travaux de recherche, en plus des essais cliniques et du suivi des personnes déclarées guéries initiés pendant l'épidémie, doivent se poursuivre ou être initiés dans les pays épidémiques pour notamment estimer l'importance des formes asymptomatiques de la MVE, étudier les caractéristiques et l'évolution des souches virales ayant circulé et décrire les cycles zoonotiques forestiers.

Les anthropologues devraient réaliser des travaux dans les communautés touchées pour y mesurer l'impact socioculturel de l'épidémie et de la riposte, pour décrire le rôle spécifique joué par les femmes et pour estimer l'importance réelle des décès communautaires.

La gestion des cas africains a montré qu'un lourd tribut a été payé par les pays dont les systèmes de santé sont défaillants, alors que celle des cas occidentaux a illustré un effet surprise et un manque de préparation à des situations pareilles que l'on croyait l'apanage exclusif de certains pays d'Afrique.

Aussi, dans un village planétaire, la réponse face à ces risques sanitaires ne peut être que globale sous la coordination de l'OMS. Quels que soient les moyens humains et matériels d'un tel ou autre pays, la meilleure façon de gérer ces risques est d'être vigilant, préparé, et aussi solidaire avec les pays à moyens réduits pour anticiper toute épidémie et sa propagation mondiale.

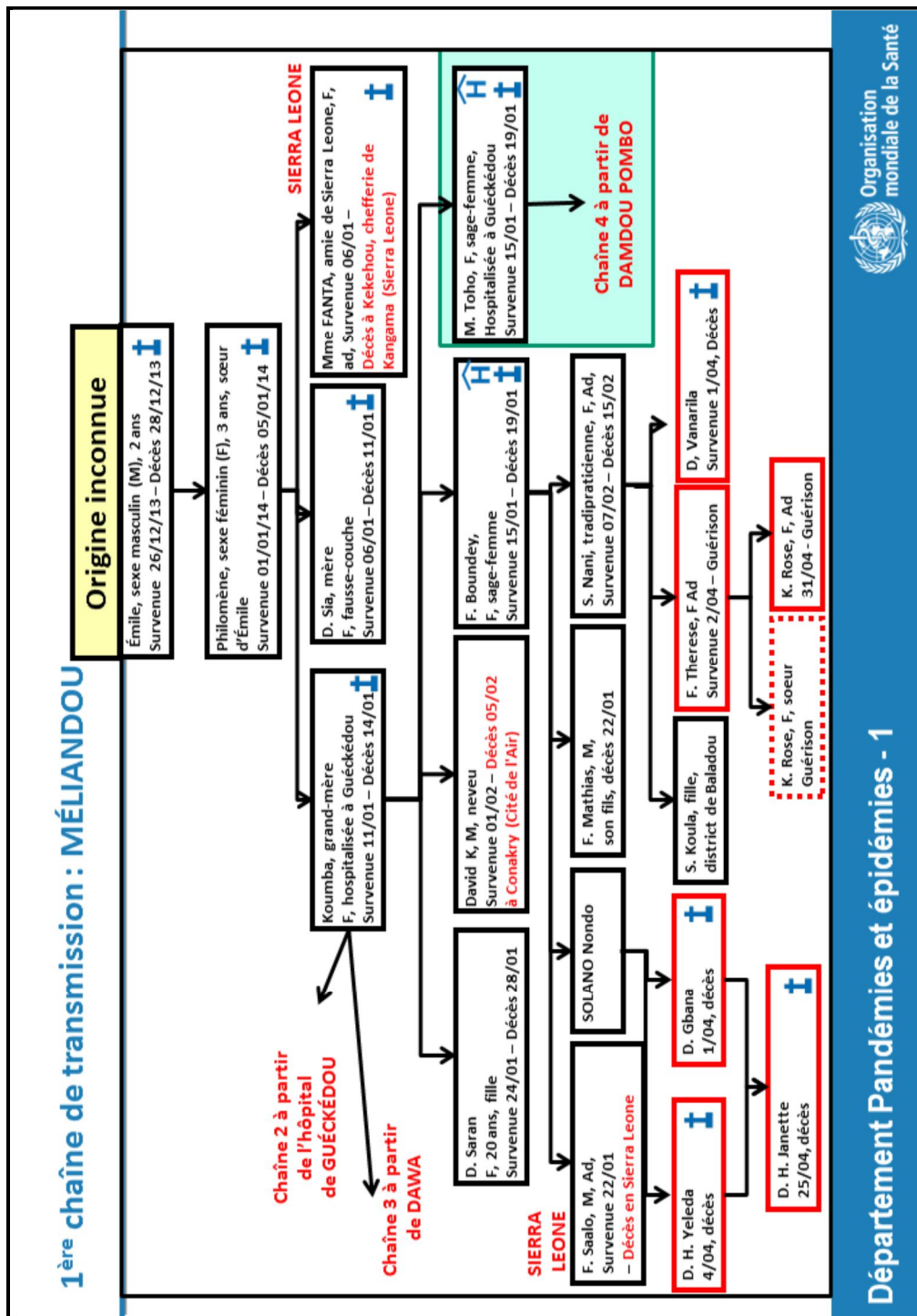
En décembre 2016, l'OMS annonce que le vaccin fonctionne. Les ONG occidentales repartent, les journalistes remballent. On oublie les 17 306 survivants considérés par le reste de la population comme des pestiférés. Jusqu'à la prochaine épidémie ?

Ce virus hémorragique n'a sans doute pas fini de faire parler de lui à l'échelon local, régional, et même planétaire !



ANNEXES

ANNEXE I : Chaînes de transmission du virus Ebola à partir du premier cas recensé : [189]



ANNEXE II : Tableau récapitulatif des cas et décès dans les différents pays touchés par la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest à chaque fin de mois en 2014 :

[195]

	Mars 2014	Avril 2014	Mai 2014	Juin 2014	Juillet 2014	Août 2014	Septembre 2014	Octobre 2014	Novembre 2014	Décembre 2014
Guinée										
Cas	112	224	291	413	460	648	1157	1667	2164	2707
Décès	70	143	193	303	339	430	710	1018	1327	1709
Libéria										
Cas	6	35	36	107	329	1378	3696	6535	7635	8018
Décès	4	11	12	65	156	694	1998	2413	3145	3423
Sierra Leone										
Cas	2	19	50	239	533	1026	2304	5338	7312	9446
Décès	2	2	6	99	233	422	622	1510	1583	2758
Nigéria										
Cas				1	1	17	20	20	20	20
Décès				1	1	6	8	8	8	8
Sénégal										
Cas						1	1	1	1	1
Décès						0	0	0	0	0
RDC										
Cas						24*	70*	66*	66*	66*
Décès						13*	42*	49*	49*	49*
Etats-Unis										
Cas							1	4	4	4
Décès							0	1	1	1
Mali										
Cas								1	8	8
Décès								1	6	6
Royaume-Uni										
Cas										1
Décès										0
TOTAUX DES CAS	120	278	377	759	1323	3070	7179	13566	17144	20205
TOTAUX DES DECES	76	156	211	467	729	1552	3338	4951	6070	7905

* flambée non liée à celle de l'Afrique de l'Ouest, non comptabilisée dans les totaux




ANNEXE III : *Tableau récapitulatif des cas et décès dans les différents pays touchés par la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest à chaque fin de mois en 2015 :* [196]

	Janvier 2015	Février 2015	Mars 2015	Avril 2015	Mai 2015	Juin 2015	Juillet 2015	Août 2015	Septembre 2015	Octobre 2015	Novembre 2015	Décembre 2015
Guinée												
Cas	2917	3155	3429	3584	3641	3718	3786	3792	3805	3806	3804*	3804
Décès	1910	2091	2263	2377	2420	2473	2520	2529	2533	2535	2536	2536
Libéria												
Cas	8622	9238	9602	10322	10666	10666	10672	10672	10672	10672	10675	10675
Décès	3686	4037	4301	4608	4806	4806	4808	4808	4808	4808	4809	4809
Sierra Leone												
Cas	10518	11301	11841	12371	12706	13059	13290	13609	13911	14061	14122	14122
Décès	3199	3461	3747	3899	3908	3928	3951	3953	3955	3955	3955	3955
Nigéria												
Cas	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Décès	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Sénégal												
Cas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Décès	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
États-Unis												
Cas	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Décès	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mali												
Cas	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Décès	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Royaume-Uni												
Cas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Décès	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Italie												
Cas					1	1	1	1	1	1	1	1
Décès					0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAUX DES CAS	22091	23728	24906	26311	27048	27478	27783	28108	28423	28574	28636	28636
TOTAUX DES DECES	8810	9604	10326	10899	11149	11222	11294	11305	11311	11313	11315	11315




* après reclassification

ANNEXE IV: Les différents niveaux de confinement selon les groupes de risques :

[253]

GROUPE	DESCRIPTION DU RISQUE	EXEMPLES	NIVEAU de CONFINEMENT
1 Risque faible	- Pas de maladie (ind. Sain). - Peu susceptible d'être transmis à l'échelon collectif.	Escherichia coli K12 Bacillus subtilis Levure (bière), virus polyomyélite, rubéole	L1
2 Risque modéré	-Maladie pouvant être sévère et transmissible . -DANGER pour le travailleur - Existence de prophylaxie <u>ET</u> traitement thérapeutiques efficaces.	Vibrio cholerae, staphylococcus aureus, Listeria, virus de la vaccine, rougeole, hépatite A... Candida albicans, trycophyton	L2 
3 Risque fort	-Maladie grave voire mortelle -DANGER sérieux (travailleur) - Transmission limitée : existence d'une prophylaxie <u>OU</u> traitement efficace	VIH, Virus fièvre jaune, hépatite C, Virus rage, prion <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculose)	L3 
4 Risque majeur	-Maladie mortelle sur le plan individuel et collectif. -DANGER sérieux (travailleur) <u>Aucun</u> traitement connu . <u>Aucune</u> prophylaxie	Virus de la variole, de la fièvre de Lassa, virus Ebola, Marbourg...	L4 

ANNEXE V : Mesures de prévention selon le niveau de confinement : [253]

NIVEAU de CONFINEMENT	LOCAUX	EQUIPEMENTS spécifiques	BONNES PRATIQUES
L1	Local ventilé et isolé par une porte et des fenêtres fermées. Paillasse, murs et sols lisses et facilement lavables.	- Autoclave dans le bâtiment.	Vêtements de protection. Paillasse propre et rangées BPL
L2 	+ Accès réglementé pour les personnels autorisés, balisage des locaux, fermeture hermétique pour fumigation (facultatif), lavabos à commandes non manuelles. autoclaves	- Postes de sécurité microbiologique (PSM) - Centrifugeuses Sécurisées	EPI : blouse, gants, lunettes, utilisation de boîtes à aiguilles, de matériel jetable, inactivation du matériel contaminé (eau de Javel à 12°C1, alcool à 70°) et des déchets
L3 	Les mêmes dispositions qu'en L2 + sas, filtration de l'air entrant et sortant, oculus, interphone (facultatif), pression négative avec système d'alarme, groupe électrogène, douche (facultatif).	- PSM de type II - Autoclave à double entrée	Les mêmes dispositions qu'en L2 + port surbottes et surblouses
L4 	Les mêmes dispositions qu'en L3 ainsi que système de ventilation secourue et interphone obligatoire, double sas, douche obligatoire.	- PSM de type III	mêmes dispositions qu'en L3 + utilisation d'un scaphandre

Comment collecter sans risque des échantillons de sang par phlébotomie chez un patient suspect d'être infecté par le virus Ebola

2014

Étape 1 : Rassembler le matériel avant d'entrer dans la chambre du patient

Étape 1a : Rassembler le matériel pour le prélèvement de sang

- Tubes de prélèvement pour le prélèvement du sang (tubes en verre ou en matière plastique stériles avec bouchons en caoutchouc; tubes sous vide; ou tubes en verre avec capuchon vissé). Utiliser de préférence des tubes EDTA.
- Systèmes de prélèvement sanguin (système aiguilles + seringues, système de prélèvement sous vide; Système à ailettes (seringue)).
- Garrot (à usage unique).
- Solution antiseptique cutanée. Alcool isopropylique à 70%.
- Tampons de gaze.
- Pansements adhésif.
- Plateau pour disposer le matériel.
- Portoir pour les tubes de prélèvement.
- Marqueur indélébile pour écrire sur les tubes à prélèvement.

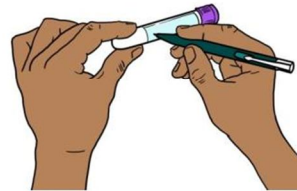
Étape 1b : Assembler l'équipement permettant de prévenir les infections

- Pour l'hygiène des mains utiliser**
- Une solution hydroalcoolique **OU**
 - De l'eau propre, du savon et des essuie-mains à usage unique (papier).
- Équipements de protection individuelle (EPI)**
- Plusieurs paires de gants jetables (non stériles, ambidextres, une seule paire à la fois)
 - Une paire de gants pour les prélèvements sanguins.
 - Une paire additionnelle de remplacement au cas où les gants seraient endommagés ou contaminés.
 - Chaussures: porter des bottes en caoutchouc (portées avec des chaussettes afin de pouvoir les ôter facilement), ou des chaussures à semelles anti-perforation recouvertes de couvre-chaussures jetables afin d'éviter tout contact direct avec le sol et les fluides corporels infectés qui pourraient s'y trouver.
 - Blouse à manches avec revers (à l'hôpital) ou combinaison jetable (en zone rurale).
Remarque : Pour les tâches où le contact avec le sang ou les fluides corporels pourrait arriver, une blouse imperméable ou un tablier en plastique porté sur la blouse sont recommandés.
 - Protection faciale : masque facial et [masque facial **OU** lunettes de protection].
- Pour le matériel de gestion des déchets**
- Conteneur étanche pour objets piquants et tranchants à l'épreuve des perforations et à usage unique.
 - Deux sacs étanches pour les déchets à risques infectieux
 - l'un pour le matériel jetable (à détruire).
 - l'autre pour le matériel réutilisable (à désinfecter).

Étape 1: Assembler le matériel avant d'entrer dans la chambre du patient (suite)

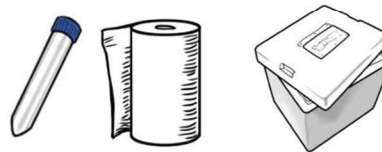
Étape 1c : Remplir le dossier du patient

- Ecrire sur l'étiquette des tubes de sang:** la date de prélèvement, le nom du patient et son numéro d'identification.
- Ne pas oublier de remplir les formulaires de laboratoire et les questionnaires épidémiologiques.**
- Si vous devez prélever plusieurs patients dans un même lieu ou au cours de la même enquête, faire une liste linéaire.** Un patient par ligne. La liste doit comporter le nom du patient, son numéro d'identification, sexe, âge (date de naissance), informations cliniques : symptômes et leur date d'apparition, date du prélèvement, type d'échantillon prélevé.

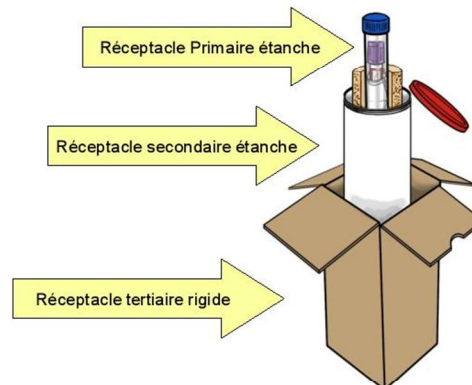


Étape 1d : Assembler le matériel d'emballage des échantillons

- Réceptacle Primaire étanche: tube étanche en plastique pour le transport des tubes de sang.
- Essuie-mains à usage unique (papier).
- Glacière pour les échantillons nécessitant la réfrigération.



Pour l'expédition des échantillons au Laboratoire Central, suivre la réglementation relative à l'emballage et au transport des échantillons infectieux. (se référer au document pour l'expédition en toute sécurité des échantillons d'agents pathogènes dangereux)



Important: l'aide d'un assistant portant des gants est recommandée. Cette personne doit se trouver à l'extérieur de la chambre du patient. Il/elle aidera à la préparation des échantillons pour leur transport. Il/elle aidera également la personne chargée de prélever les échantillons sanguins à mettre son équipement de protection individuelle. Elle fournira tout équipement additionnel si nécessaire.

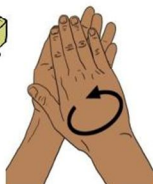
Étape 2 : Mettre les équipements de protection individuelle (EPI)

NE PAS S'APPROCHER DU PATIENT SANS AVOIR REVÊTU TOUT L'ÉQUIPEMENT DE PROTECTION

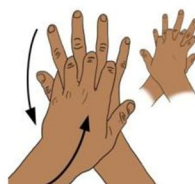
Étape 2a : Pratiquer les gestes d'hygiène des mains. Durée de la procédure : 40-60 secondes avec de l'eau et du savon; 20-30 secondes avec une solution hydroalcoolique.



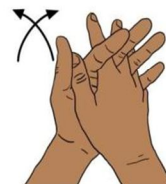
Mouiller les mains et appliquer le savon sur toutes les surfaces et frictionner:



Paume contre paume par mouvement de rotation,



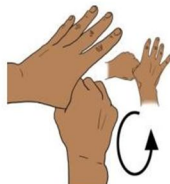
Paume de la main droite sur le dos de la main gauche avec les doigts entrelacés et vice versa.



Paume contre paume, doigts entrelacés, avec un mouvement d'avant en arrière,



les dos des doigts en les tenant dans la paume des mains opposées avec un mouvement d'aller-retour latéral,



le pouce de la main gauche par rotation dans la paume refermée de la main droite, et vice versa



Bien rincer les mains à l'eau.



Sécher soigneusement les mains avec une serviette à usage unique.

Étape 2b : Enfiler une blouse



Étape 2c : Protéger le visage

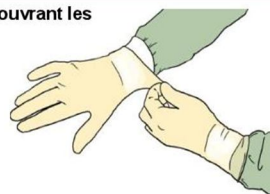
Mettre un masque médical



Mettre une protection oculaire (bouclier facial ou lunettes de protection)



Étape 2d: Enfiler les gants (en couvrant les poignets)



Comment collecter sans risque des échantillons de sang par phlébotomie chez un patient suspect d'être infecté par le virus Ebola

3

Étape 3 : Faire la prise de sang sur le patient (1ère partie)

Étape 3a : Préparer la pièce

- ✓ Placer les sacs pour les déchets contaminés et le conteneur étanche pour objets piquants et tranchants dans la chambre du patient et s'assurer qu'ils sont prêts à l'emploi.
- ✓ Mettre tout l'équipement destiné au prélèvement des échantillons de sang dans un endroit facile d'accès.



Destruction

Désinfection

Étape 3b : Identifier et préparer le patient

- ✓ Se présenter au patient et lui expliquer la raison de cet examen et ce que l'on va faire de ses prélèvements sanguins.
- ✓ S'assurer qu'il s'agit bien du bon patient.



Étape 3c : Choisir une veine, de préférence au creux du coude

- ✓ Palper la zone et localiser une veine assez large, visible, droite et claire.
- ✓ La veine doit être visible sans l'application du garrot.



Étape 3d : Mettre le garrot autour du bras

- ✓ L'attacher à environ 4-5 doigts au-dessus de l'endroit sélectionné.



Étape 3e : Demander au patient de fermer le poing de manière à ce que les veines soient plus proéminentes.



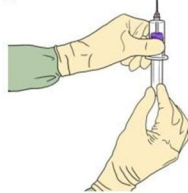
Étape 3f : Désinfecter la zone du point de ponction

- ✓ Utiliser de l'alcool isopropylique à 70%.
- ✓ Attendre 30 secondes que l'alcool sèche.
- ✓ NE PAS toucher la zone désinfectée.



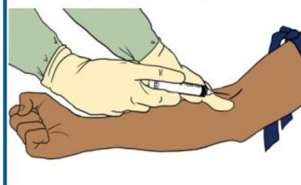
Étape 3g : Si on utilise un système de prélèvement sous vide, insérer le tube servant à recueillir le sang dans le support

- ✓ Éviter de pousser le tube après la ligne limite marquée sur le support pour ne pas créer un appel d'air.



Étape 3h : Immobiliser la veine en tenant le bras du patient et en tendant la peau avec le pouce en DESSOUS du point de ponction

- ✓ NE PAS toucher la zone désinfectée.
- ✓ NE PAS placer un doigt sur la veine pour guider l'aiguille.



Étape 3i : Effectuer la prise de sang

- ✓ Pénétrer rapidement dans la veine avec un angle de 30° ou moins.
- ✓ Continuer à introduire l'aiguille dans la veine avec l'angle de pénétration le plus facile.



Comment collecter sans risque des échantillons de sang par phlébotomie chez un patient suspect d'être infecté par le virus Ebola

4

Étape 3 : Faire la prise de sang sur le patient (dernière partie)

Étape 3j : Lorsque le tube commence à se remplir, demander au patient de desserrer le poing

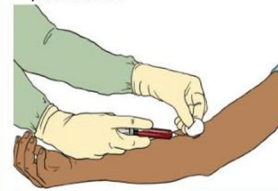


Étape 3k : Dès qu'une quantité suffisante de sang a été prélevée (5ml au minimum), relâcher le garrot **AVANT** de retirer l'aiguille

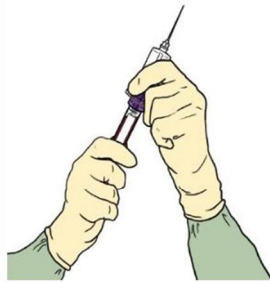


Étape 3l : Retirer doucement l'aiguille

- ✓ Appliquer une pression légère sur le site avec une compresse ou un morceau de coton sec.
- ✓ Demander au patient de maintenir cette pression.
- ✓ Demander au patient de **NE PAS** plier le bras.



Étape 3m : Enlever le tube servant à recueillir le sang du support et le placer sur le portoir



Étape 3n : Mettre l'aiguille dans le conteneur pour objets piquants et tranchants

Si le conteneur ne dispose pas d'un système pour enlever l'aiguille :

- ✓ Mettre l'aiguille et le support dans le conteneur pour objets piquants et tranchants.
- ✓ Ne pas retirer l'aiguille du support.
- ✓ **Ne pas réutiliser l'aiguille.**

Si le conteneur dispose d'un système de sécurité pour enlever l'aiguille :

- ✓ Retirer l'aiguille en suivant les instructions indiquées sur le conteneur.
- ✓ Mettre le support dans le sac pour désinfection des déchets à risques infectieux.



Étape 3o : Arrêter le saignement et nettoyer la peau

- ✓ Ne pas quitter le patient tant que le saignement n'est pas arrêté.
- ✓ Mettre un pansement sur la zone, si nécessaire.



Étape 3p : Mettre les objets imbibés de sang ou de fluides corporels dans le sac pour destruction des déchets à risques infectieux

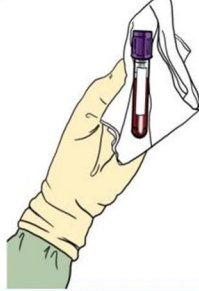


Conseils pratiques

- ✓ Le portoir pour les tubes doit être désinfecté après chaque utilisation.
- ✓ Un minimum de 5 ml de sang doit être prélevé pour chaque patient.

Étape 4 : Préparer les échantillons sanguins pour le transport

Étape 4a : Prendre le tube de prélèvement sanguin du portoir et l'essuyer avec un essuie-mains à usage unique



Étape 4b : Mettre tous les objets ayant été en contact avec le sang dans le sac pour destruction des déchets à risques infectieux



Étape 4c : Pour protéger l'échantillon des chocs pendant le transport

- ✓ Envelopper le tube de prélèvement avec un essuie-mains en papier.



Étape 4d : Demander à l'assistant désigné de se rapprocher en tenant ouvert (bouchon dévissé) le récipient d'emballage primaire étanche en matière plastique

- ✓ Cette personne doit porter des gants.
- ✓ Elle ne doit pas pénétrer dans la chambre du patient.
- ✓ Elle doit apporter le tube étanche en plastique qui va servir à transporter le tube de sang.



Étape 4e : La personne qui a fait la prise de sang doit placer le tube de sang enveloppé de papier dans le récipient d'emballage primaire en matière plastique étanche

- ✓ Il doit prendre garde à ne pas toucher l'extérieur du tube avec ses gants.



Étape 4f : L'assistant équipé de gants ferme de façon étanche le récipient d'emballage primaire en matière plastique

- ✓ Une fois le récipient primaire fermé, désinfecter sa surface externe avec un désinfectant.



Étape 4g : L'assistant enlève ses gants et pratique les gestes d'hygiène des mains

Note : Les échantillons sont prêts à être expédiés au Laboratoire Central. Suivre la réglementation relative à l'emballage et au transport des échantillons infectieux

- Conserver les prélèvements de sang jusqu'à 24 heures à température ambiante. Si vous devez entreposer les échantillons pour une semaine avant l'expédition, les conserver entre 0 et 5°C.
- Si vous devez entreposer les échantillons pour une période supérieure à une semaine avant l'expédition, les conserver à -20°C (ou à -70°C si possible). Éviter les cycles congélation / décongélation.

Comment collecter sans risque des échantillons de sang par phlébotomie chez un patient suspect d'être infecté par le virus Ebola

6

Étape 5 : Enlever les équipements de protection individuelle (EPI)

Étape 5a : Retirer les gants

1. Saisissez le bord extérieur du gant près de poignet. Decollez le gant de la main, en retournant le gant du dedans vers le dehors.
 2. Tenir le gant dans la main gantée opposée. Faites glisser un doigt nu sous le poignet du gant restant.
 3. Retirez de l'intérieur, créant un "sac" pour les deux gants et les jeter dans le sac pour destruction.
- 

Étape 5b : Retirer la blouse

1. Détachez les liens.
 2. Commencez à retirer la blouse par le cou et les épaules.
 3. Enroulez l'extérieur de la blouse vers l'intérieur et jeter dans le sac pour destruction.
- 

Étape 5c : Pratiquer les gestes d'hygiène des mains

- ✓ Solution hydroalcoolique (20-30 secondes) **OU**
- ✓ De l'eau et du savon (40-60 secondes).



Étape 5d : Retirer la protection faciale



Si l'on porte un écran facial

- ✓ Le retirer en le saisissant par l'arrière.
- ✓ S'il est réutilisable, le mettre dans le sac pour désinfection des déchets à risques infectieux.
- ✓ S'il est jetable, le mettre dans le sac pour destruction des déchets à risques infectieux afin qu'il soit éliminé.
- ✓ Retirer le masque médical en le saisissant par l'arrière, en commençant par la boucle élastique du bas, et le mettre ensuite dans le sac pour destruction des déchets.



Si l'on porte un masque et une protection oculaire

- ✓ Retirer d'abord les lunettes de protection en les saisissant par l'arrière.
- ✓ Mettre les lunettes dans le sac pour désinfection des déchets à risques infectieux.
- ✓ Retirer le masque médical en le saisissant par l'arrière, en commençant par la boucle élastique du bas, et le mettre ensuite dans le sac pour destruction des déchets.

Étape 5e : Pratiquer les gestes d'hygiène des mains

- ✓ Solution hydroalcoolique (20-30 secondes) **OU**
- ✓ De l'eau et du savon (40-60 secondes).



Conseils pratiques

- Déposer tous les équipements réutilisables dans un sac pour désinfection des déchets à risques infectieux.

En cas de prélèvements sur plusieurs patients:

- Changer de gants entre chaque patient.
- Se laver les mains entre chaque patient.
- **NE PAS SE LAVER LES MAINS AVEC LES GANTS.**
- **NE PAS RÉUTILISER LES GANTS.**

© Organisation mondiale de la Santé 2014. Tous les droits sont réservés. Réimprimé en 2016 avec des changements.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

7



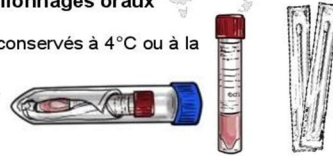
Comment procéder sans risque à des écouvillonnages oraux (prélèvements de salive) chez des patients décédés, que l'on suspecte d'être infectés par le virus Ebola

2014

Étape 1: Rassembler le matériel avant d'entrer dans la chambre du patient

Étape 1a: Rassembler le matériel pour réaliser les écouvillonnages oraux

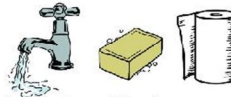
- Tubes de collecte remplis de milieu de transport viral (MTV), conservés à 4°C ou à la température ambiante
- Écouvillons stériles emballés individuellement à tige cassable
- Récipients primaires étanches en plastique
- Marqueur résistant à l'eau



Étape 1b: Rassembler le matériel destiné à la prévention des infections

Pour l'hygiène des mains:

- Solution hydroalcoolique (recommandée) OU
- Eau courante propre ; savon, serviettes jetables (en papier) OU
- Solution de chlore à 0,05 % (lorsque les options précédentes ne sont pas disponibles)



Équipements de protection individuelle (EPI)

- Plusieurs paires de gants d'examen jetables (non stériles, ambidextres, simple couche)
- ✓ Une paire de gants pour le recueil des échantillons
- ✓ Une paire supplémentaire en remplacement si la première est endommagée ou contaminée
- Protection des pieds: Bottes en caoutchouc recommandées (portées avec des chaussettes) OU des chaussures à semelles résistantes à la perforation recouvertes de couvre-chaussures jetables afin d'éviter tout contact direct avec le sol et les fluides corporels infectés qui pourraient s'y trouver
- Combinaison jetable et tablier imperméable en matière plastique
- Protection faciale : masque facial et lunettes de sécurité



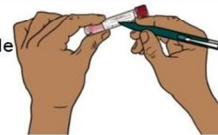
Désinfectant et matériel de gestion des déchets

- Désinfectant
 - un pulvérisateur manuel (pour la solution chlorée à 0,05 %)
 - un pulvérisateur à dos (pour la solution chlorée à 0,5 %)
- Pour les objets piquants ou coupants, un conteneur étanche résistant à la perforation
- Deux sacs étanches pour les déchets infectieux
 - l'un pour le matériel jetable (destruction)
 - l'autre pour le matériel réutilisable (désinfection)



Étape 1c: Documentation des prélèvements

- Étiqueter les tubes de collecte remplis de MTV en mentionnant la date de collecte, le nom du patient et son numéro d'identification.
- NE PAS oublier de remplir les formulaires de laboratoire nécessaires et le questionnaire épidémiologique.
- S'il faut effectuer un prélèvement sur plusieurs patients au même endroit ou au cours d'une même investigation, dresser une liste des patients ligne par ligne. On inscrira un patient par ligne. La liste doit comprendre : le nom du patient, son numéro d'identification, son sexe, sa date de naissance, sa date de décès et des informations cliniques telles que : symptômes et date d'apparition, date de prélèvement de l'échantillon, type de prélèvement et historique des déplacements.



Étape 2: Enfiler la totalité des équipements de protection individuelle (EPI)

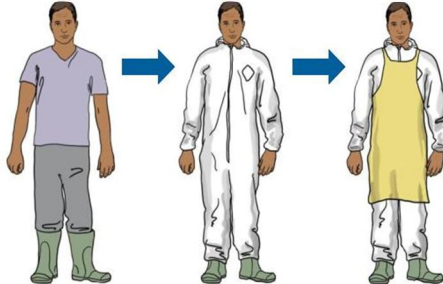
NE PAS S'APPROCHER DU PATIENT SANS AVOIR REVÊTU TOUT L'ÉQUIPEMENT DE PROTECTION

Étape 2a: Pratiquer les gestes d'hygiène des mains

- ✓ Solution hydroalcoolique (20-30 secondes) **OU**
- ✓ De l'eau et du savon (40 à 60 secondes) **OU**
- ✓ Solution chlorée à 0,05 % (lorsque les options précédentes ne sont pas disponibles)



Étape 2b : Enfiler les bottes, la combinaison, le tablier



Étape 2c: Mettre la protection faciale

- ✓ Mettre le masque facial
- ✓ Mettre les lunettes de sécurité



Étapes 2d: Mettre la cagoule

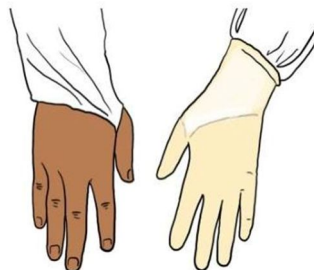


Étape 2e: Mettre les gants (par-dessus les poignets)

- ✓ Créer des trous pour les pouces dans la combinaison



- ✓ Passer les pouces à travers les trous, puis enfiler les gants



Important: Un assistant désigné équipé de gants devra être disponible pour vous aider. Cette personne devra se tenir à l'extérieur de la pièce où se situe le patient. Il ou elle vous aidera à préparer l'échantillon pour le transport et à enfiler les équipements de protection individuelle et vous fournira tout équipement supplémentaire éventuellement nécessaire.

Comment procéder sans risque à des écouvillonnages oraux (prélèvements de salive) chez des patients décédés, que l'on suspecte d'être infectés par le virus Ebola

2

Étape 3: Réalisation d'un écouvillonnage oral chez un patient décédé

Étape 3a: Préparer les sacs à déchets

- ✓ Les sacs à déchets infectieux devront être placés à l'extérieur du bâtiment, à un endroit sûr, sous observation de l'équipe médicale



Étape 3b: Entrer dans la pièce où se trouve le patient

- ✓ Prendre le matériel de prélèvement
- ✓ Entrer dans la pièce où se trouve la personne décédée



Étape 3c: Ouvrir la poche contenant l'écouvillon oral

- ✓ Ne pas retirer l'écouvillon de son emballage



Étape 3d: Ouvrir la bouche

- ✓ Placer la pomme de la main sur le menton et appuyer fermement vers le bas pour ouvrir légèrement la bouche



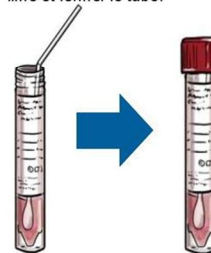
Étape 3e: Écouvillonner la bouche

- ✓ Retirer l'écouvillon de son emballage puis l'insérer dans le creux de la joue
- ✓ Par des mouvements circulaires, tamponner l'intérieur de la joue pour collecter de la salive et des cellules épithéliales
- ✓ Écouvillonner le côté droit
- ✓ Écouvillonner le côté gauche



Étape 3f: Placer l'écouvillon dans un tube de collecte rempli de MTV

- ✓ Casser l'extrémité de l'écouvillon au niveau du point de rupture préliminé et fermer le tube.



Comment procéder sans risque à des écouvillonnages oraux (prélèvements de salive) chez des patients décédés, que l'on suspecte d'être infectés par le virus Ebola

3

Étape 4: Préparer le tube de collecte rempli de MTV pour le transport

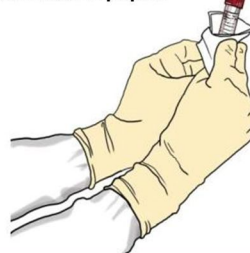
Étape 4a: Essuyer le tube rempli de MTV avec une serviette en papier jetable



Étape 4b: Placer les objets entrés en contact avec le tube dans le sac à déchets infectieux destinés à la destruction



Étape 4c: Protéger l'échantillon de la casse ou des fuites pendant le transport en enveloppant le tube de collecte dans une serviette en papier



Étape 4d: Demander à l'assistant de s'approcher de la pièce où se trouve le patient, sans y pénétrer

- ✓ Cette personne devra porter des gants
- ✓ Elle devra se rapprocher de vous en tenant ouvert le récipient d'emballage étanche en matière plastique
- ✓ Elle ne devra pas pénétrer dans la pièce où se trouve le patient



Étape 4e: La personne qui a recueilli le tube rempli de MTV devra le placer enveloppé dans le récipient d'emballage en matière plastique étanche

- ✓ Prendre garde à ne pas toucher l'extérieur du tube en matière plastique étanche avec les gants



Étape 4f: Faire procéder à l'assistant équipé de gants à la fermeture étanche du couvercle sur le récipient d'emballage en matière plastique étanche

- ✓ Désinfecter avec un désinfectant la face externe du récipient d'emballage en matière plastique étanche



Étape 4g: L'assistant retire ses gants et pratique les gestes d'hygiène des mains

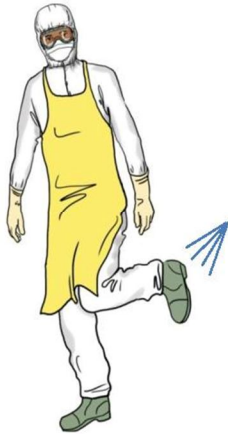
Note: L'échantillon est maintenant prêt pour l'expédition au laboratoire central national. Respecter les exigences en matière d'emballage pour l'expédition d'échantillons contenant des substances infectieuses.

- On peut conserver les échantillons à la température ambiante sur une durée allant jusqu'à 24 heures. Si un échantillon doit être conservé pendant une semaine avant l'expédition, il faut l'entreposer entre 0 et 5°C.
- S'il doit être conservé pendant plus d'une semaine avant l'expédition, il faut l'entreposer à -20°C (ou mieux à -70°C, si cette option est disponible). Éviter les cycles de congélation-décongélation.

Étape 5: Retirer les équipements de protection individuelle

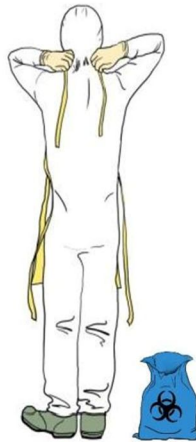
Étape 5a: Désinfecter les bottes

- ✓ Tout en gardant sur soi l'équipement complet, désinfecter les bottes avec une solution d'eau de javel à 0,5 % qui sera pulvérisée par l'assistant
- ✓ Ne pas retirer les bottes



Étape 5b: Retirer le tablier

- ✓ Désinfecter le tablier
- ✓ Dénouer le tablier au niveau de la taille. Commencer à le retirer au niveau de la tête
- ✓ Le placer dans le sac à déchets infectieux destiné à la désinfection



Étape 5c: Retirer les gants

1. Saisir le bord externe du premier gant et le retirer en enroulant vers l'extérieur.
2. Tenir le premier gant dans la main gantée et enfoncer un doigt nu sous le deuxième gant.
3. Retirer le deuxième gant de l'intérieur, en créant une « poche » accueillant les 2 gants, et jeter l'ensemble dans un sac à déchets destinés à l'élimination.

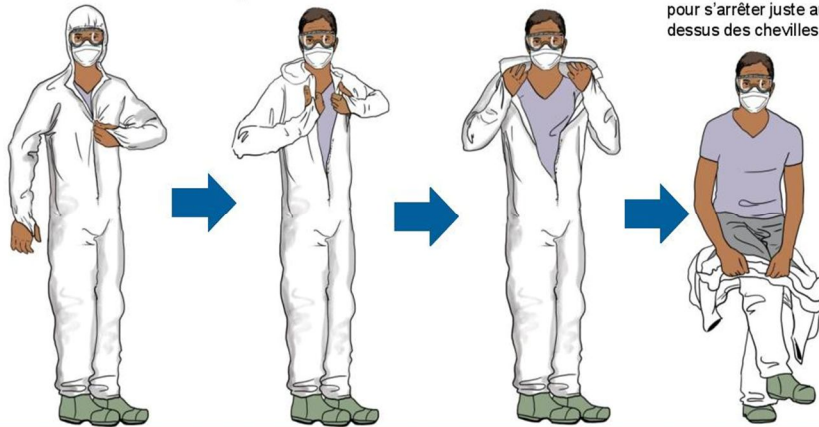


Étape 5d: Pratiquer les gestes d'hygiène des mains

- ✓ Solution hydroalcoolique (20-30 secondes) **OU**
- ✓ De l'eau et du savon (40-60 secondes) **OU**
- ✓ Solution chlorée à 0,05 % (lorsque les options précédentes ne sont pas disponibles)

Étape 5e: Retirer la combinaison

1. Descendre la fermeture éclair de la combinaison en partant du cou et en progressant vers la taille.
2. Retirer la cagoule, puis placer les mains à l'intérieur de la combinaison contre la zone pectorale. précaution en la tirant des épaules vers l'extérieur.
3. Retirer les pouces des trous à pouce et retirer les mains de la combinaison.
4. Placer les mains à l'intérieur de la combinaison, en veillant à ne pas toucher la face exposée. Pousser la combinaison en direction du bas vers les bottes pour s'arrêter juste au-dessus des chevilles.



Comment procéder sans risque à des écouvillonnages oraux (prélèvements de salive) chez des patients décédés, que l'on suspecte d'être infectés par le virus Ebola

5

Étape 5: Retirer les équipements de protection individuelle

Étape 5F: Retirer la combinaison



1. En gardant les bottes sur soi, sortir les pieds de la combinaison. Ne pas utiliser les mains pour retirer la combinaison du bas des bottes



2. L'assistant équipé de gants jette la combinaison dans le sac à déchets infectieux

Étape 5g: Pratiquer les gestes d'hygiène des mains

- ✓ Solution hydroalcoolique (20-30 secondes) **OU**
- ✓ De l'eau et du savon (40-60 secondes) **OU**
- ✓ Solution chlorée à 0,05 % (lorsque les options précédentes ne sont pas disponibles)



Étape 5h: Retirer la protection faciale

- ✓ Retirer les lunettes par l'arrière
 - Si les lunettes sont réutilisables, les jeter dans un sac à déchets infectieux destinés à la désinfection
 - Si elles sont jetables, les jeter dans un sac à déchets infectieux destinés à la destruction
- ✓ Retirer le masque médical par l'arrière, en débutant avec la lanière du bas et le jeter dans un sac à déchets infectieux destinés à la destruction



Étape 5i: Pratiquer les gestes d'hygiène des mains

- ✓ Solution hydroalcoolique (20-30 secondes) **OU**
- ✓ De l'eau et du savon (40-60 secondes) **OU**
- ✓ Solution chlorée à 0,05 % (lorsque les options précédentes ne sont pas disponibles)



Quelques conseils

- Mettre tous les équipements réutilisables dans un sac à déchets infectieux séparé, destiné à la désinfection.

Lorsqu'on procède à des écouvillonnages chez plusieurs patients:

- **Changer de gants après chaque patient.**
- **Se laver les mains après chaque patient.**
- **NE PAS LAVER DES MAINS GANTÉES.**
- **NE PAS RÉUTILISER DES GANTS.**

© Organisation mondiale de la Santé 2014. Tous les droits sont réservés.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Comment expédier sans risque des échantillons de sang humain provenant de cas suspects de maladie à virus Ebola à l'intérieur d'un pays par la route, le rail ou la mer

2014

Étape 1 : Avant de manipuler l'échantillon, préparer tout le matériel

Étape 1a: Gérer la logistique

- Identifier le nom et le numéro de téléphone et/ou le courriel de 1) la personne responsable/du contact en cas d'urgence au laboratoire national de référence (cette personne devra être disponible 24 heures sur 24 jusqu'à l'arrivée du colis), et 2) l'épidémiologiste en chef/le responsable médical au ministère de la santé.
- Avertir le laboratoire national de référence et l'épidémiologiste en chef/le responsable médical de l'arrivée de l'échantillon expédié.
- Vérifier les horaires de travail de l'entreprise transportant l'échantillon.

Étape 1b: Assembler l'équipement pour l'emballage des échantillons

Emballage

- Matériau absorbant en quantité suffisante pour absorber la totalité du contenu liquide, en cas de fuite du ou des récipients primaires

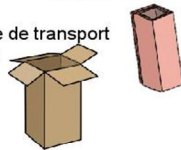


- Doublure intérieure

- Récipient secondaire étanche



- Boîte de transport rigide




- Matériel de rembourrage, par exemple papier bulle



- Scotch pour fermer hermétiquement l'emballage externe (si nécessaire)



Expédition/Transport

- Nom, adresse et numéro de téléphone du destinataire
- Questionnaire épidémiologique ou liste en lignes comprenant le nom du patient, son sexe, son âge (date de naissance), et des informations cliniques telles que symptômes et date d'apparition, date de recueil de l'échantillon, type d'échantillon.
- Formulaire de laboratoire ou lettre décrivant les principaux résultats épidémiologiques et cliniques et les analyses de laboratoire nécessaires
- Marqueur résistant à l'eau 

Si les échantillons doivent être réfrigérés

- Récipient en mousse de polystyrène
- Pack de glace congelés



Étape 1c: Localiser l'échantillon

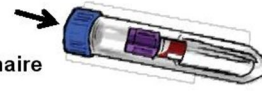
Quelques conseils pour les expéditions d'échantillons de catégorie A (substances infectieuses qui, en cas d'exposition, peuvent entraîner une incapacité permanente, une maladie menaçant le pronostic vital ou une maladie mortelle chez des personnes ou des animaux en bonne santé)

- ✓ S'assurer que les récipients primaire et secondaire sont étanches
- ✓ La mise en place de tubes de prélèvement sanguin dans un sac en matière plastique scellé ou dans un tube rigide à bouchon vissé peut constituer un récipient primaire étanche.
- ✓ Ne placer aucun objet piquant/tranchant dans l'emballage : ni aiguille, ni cutter, ni scalpel.
- ✓ Les emballages d'expédition sont réutilisables, mais ils doivent au préalable être convenablement désinfectés.
- ✓ Les dimensions minimales du colis pour une expédition de catégorie A sont : 10 cm X 10 cm X 10 cm.
- ✓ La formation à l'expédition d'échantillons de catégorie A est une obligation légale, à renouveler tous les 2 ans.

WHO/EVD/GUIDANCE/Lab/14.3.rev1(2016)

Étape 2 : Préparer l'échantillon

- ❑ Si l'échantillon se trouve déjà dans un récipient primaire étanche en matière plastique, passer à l'étape 3
- ❑ Si l'échantillon ne se trouve pas déjà dans un récipient primaire étanche en matière plastique, suivre les étapes 2a à 2h



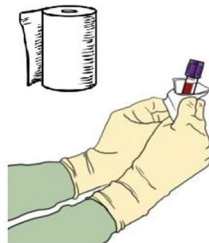
Étape 2a : Mettre une blouse, une protection faciale et des gants (par-dessus les Poignets)

- ✓ Voir le document de l'OMS : "Comment collecter sans risque des échantillons de sang chez des personnes que l'on suspecte d'être infectées par des agents pathogènes hautement infectieux à transmission hémotogène"



Étape 2b : Protéger l'échantillon de la casse pendant le transport en enveloppant le tube de sang dans une serviette en papier ou un matériau de rembourrage

- ✓ Ne pas essuyer les tubes de prélèvement avec un désinfectant. Utiliser uniquement pour cela une serviette en papier jetable.



Étape 2c : Demander à un assistant désigné de se rapprocher de vous en tenant ouvert (bouchon dévissé) le récipient d'emballage primaire étanche en matière plastique

- ✓ Cette personne devra porter des gants



Étape 2d : Placer le tube de sang enveloppé dans le récipient d'emballage primaire en matière plastique étanche

- ✓ Prendre garde à ne pas toucher l'extérieur du tube de emballage primaire en matière plastique étanche avec des gants



Étape 2e : L'assistant désigné et équipé de gants procède à la fermeture étanche du couvercle sur le récipient d'emballage primaire en matière plastique étanche

- ✓ Une fois le tube primaire fermé, désinfecter sa surface externe



Étape 2f : Les deux personnes devront retirer leurs équipements de protection individuelle

- ✓ Voir Comment collecter sans risque des échantillons de sang chez des personnes que l'on suspecte d'être infectées par des agents pathogènes hautement infectieux à transmission hémotogène"

Étape 2g : Mettre les objets contaminés dans un sac à déchets infectieux destinés à la destruction

Étape 2h : Les deux personnes devront pratiquer les gestes d'hygiène des mains.

- ✓ Durée de l'ensemble de l'opération : 40-60 secondes

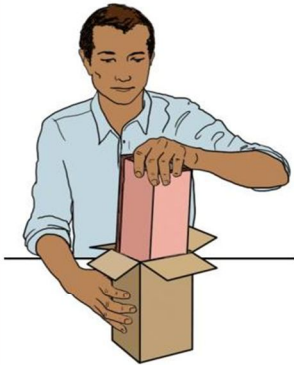


Comment expédier sans risque des échantillons de sang humain provenant de cas suspects de maladie à virus Ebola à l'intérieur d'un pays par la route, le rail ou la mer

2

Étape 3 : Emballer l'échantillon

Étape 3a : Préparer la boîte d'expédition rigide en y insérant le chemisage interne



Étape 3b : Ouvrir le récipient secondaire étanche

✓ Choisir la dimension de ce récipient en fonction du nombre d'échantillons à expédier



Étape 3c : Introduire le matériau absorbant

✓ Il devra y avoir assez de ce matériau pour absorber la totalité



Étape 3d : Envelopper le récipient primaire avec du matériau de rembourrage

✓ Si l'on emballe plus d'un échantillon, il faut envelopper chaque récipient primaire individuellement avec du papier bulle pour prévenir les bris



Étape 3e : Placer le ou les récipients primaires dans le récipient secondaire



Étape 3f : Fermer le récipient secondaire



Étape 3 : Emballer l'échantillon

Étape 3g : Si l'échantillon n'a pas besoin d'être réfrigéré, placer le récipient secondaire dans la boîte d'expédition rigide chemisée et passer à l'étape 3j



Si l'échantillon doit être réfrigéré

Étape 3h. Placer le récipient secondaire étanche dans un récipient en mousse de polystyrène et l'entourer de packs de glace



Étape 3i. Placer le récipient en mousse de polystyrène dans la boîte d'expédition rigide



Étape 3j : Mettre le formulaire de laboratoire/la lettre et le questionnaire épidémiologique dans une enveloppe



Étape 3k : Mettre ce formulaire ou cette lettre et le questionnaire dans la boîte d'expédition rigide

- ✓ Si l'échantillon n'a pas besoin d'être réfrigéré, placer le formulaire de laboratoire/la lettre et le questionnaire épidémiologique à l'intérieur de la boîte
- ✓ Si une réfrigération est nécessaire, placer ce formulaire ou cette lettre à l'extérieur du récipient en mousse de polystyrène pour éviter que l'humidité n'efface ce qui est écrit



Étape 3l : Fermer le haut de la boîte



Étape 3m : Achever de clore la boîte avec du scotch



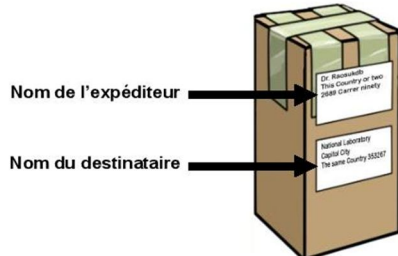
Comment expédier sans risque des échantillons de sang humain provenant de cas suspects de maladie à virus Ebola à l'intérieur d'un pays par la route, le rail ou la mer

4

Étape 4 : Marquer et étiqueter la boîte

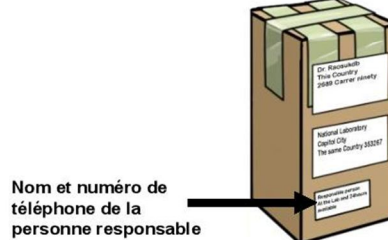
Étape 4a : Écrire les noms et les adresses sur la boîte

- ✓ Nom et adresse de l'expéditeur
- ✓ Nom et adresse du destinataire



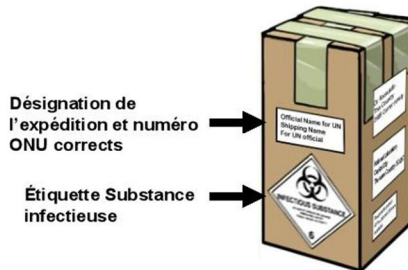
Étape 4b : Écrire le nom et le numéro de téléphone de la personne contact au laboratoire national de référence

- ✓ Cette personne devra être disponible 24 heures sur 24 jusqu'à l'arrivée du colis



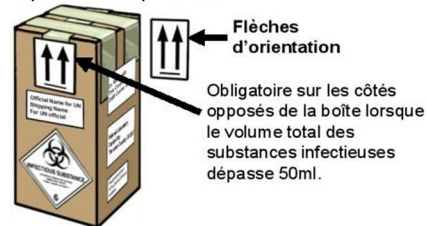
Étape 4c : Apposer l'étiquette Substance infectieuse sur la boîte

- ✓ Écrire : "Substance infectieuse pour l'homme, UN2814"



Étape 4d : Vérifier la présence de flèches d'orientation sur la boîte

- ✓ Les flèches doivent se trouver sur les faces opposées de la boîte
- ✓ Elles doivent figurer sur le colis lorsque le volume total de substances infectieuses dépasse 50 ml par boîte



Étape 5 : Finaliser l'expédition

Étape 5a : Contacter la compagnie de transport pour qu'elle vienne réceptionner le colis ou pour l'informer que vous allez lui apporter ce colis

- ✓ Informer la compagnie de transport de la nécessité de délais de livraison courts dans le cas d'échantillons réfrigérés

Étape 5b : Prendre contact avec le laboratoire national de référence pour l'informer que les échantillons ont été expédiés



Étape 5c : Obtenir un récépissé d'expédition et de suivi et le conserver dans un endroit sûr pendant 2 ans

- ✓ Dans la mesure du possible, scanner et expédier par courriel le récépissé de suivi à l'épidémiologiste en chef/au responsable médical chargé de l'investigation de la flambée et à la personne responsable dans le laboratoire



© Organisation mondiale de la Santé 2014. Tous les droits sont réservés. Réimprimé en 2016 avec des changements.

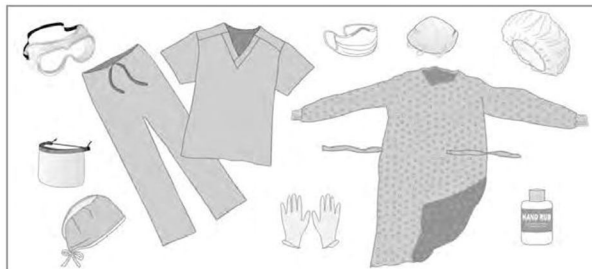
Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

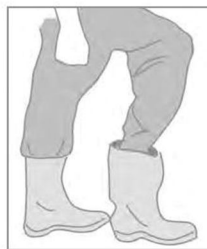
5

Procédures à suivre pour mettre et retirer l'équipement essentiel de protection individuelle (EPI)

- 1 Veiller à toujours porter l'équipement essentiel de protection individuelle (EPI) avant tout contact avec un cas suspect, probable ou confirmé de fièvre hémorragique.
- 2 Un autre membre qualifié de l'équipe doit toujours superviser les personnes qui mettent et retirent l'EPI. Les instructions doivent être affichées au mur dans les vestiaires prévus à cet effet.
- 3 Réunir tous les articles d'EPI nécessaires à l'avance. Enfiler la tenue chirurgicale au vestiaire.



- 4 Enfiler des bottes en caoutchouc. Si indisponibles, mettre des chaussures fermées et étanches et enfiler ensuite des sur-chaussures.



**OU,
SI LES BOTTES
SONT
INDISPONIBLES**



- 5 Enfiler la blouse imperméable par-dessus la tenue chirurgicale.



- 6 Mettre la protection faciale:

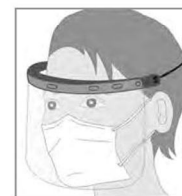
- 6a Mettre un masque médical.



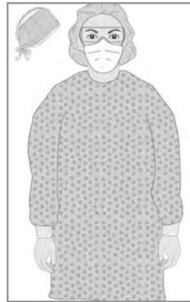
- 6b Mettre des lunettes de protection ou un écran facial.



OU



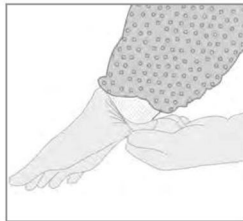
- 7 Si vous avez des écorchures sur le cuir chevelu ou si vous craignez de recevoir des éclaboussures de liquide, mettre aussi une coiffe.



- 8 Pratiquer l'hygiène des mains.



- 9 Mettre les gants*, en recouvrant le bas des manches.



- 10 Ajouter un tablier imperméable en plastique si la blouse n'est pas imperméable ou si des activités demandant des efforts importants sont prévues avec le patient.



Pendant que vous portez l'EPI:

- évitez de toucher ou d'ajuster l'EPI
- changez de gants s'ils se déchirent ou se détériorent
- changez de gants entre chaque patient
- pratiquez l'hygiène des mains avant d'enfiler une nouvelle paire de gants

* Utiliser **deux paires de gants** si une activité demandant des efforts importants est prévue (par exemple le déplacement d'un patient ou d'un cadavre), ou bien des tâches impliquant un contact avec du sang ou des fluides est anticipé. Utiliser **des gants épais/en caoutchouc** pour le nettoyage de l'espace environnant et la gestion des déchets.

Procédures à suivre pour retirer l'équipement essentiel de protection individuelle

- 1** Enlever le tablier en plastique et s'en débarrasser de manière sûre afin d'éviter tout danger de contamination. S'il doit être réutilisé, le mettre dans un bac approprié avec du désinfectant.



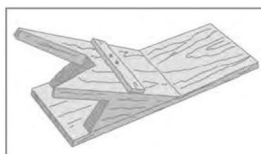
- 2** Si vous portez des sur-chaussures, les enlever avant d'enlever vos gants. (Si vous portez des bottes, reportez-vous à l'étape 5).



- 3** Enlever la blouse et les gants, les retourner et s'en débarrasser de manière appropriée.



- 4** Si vous portez des bottes en caoutchouc, les retirer sans les toucher (de préférence avec un tire-bottes). Les mettre dans un bac avec un désinfectant.



- 5** Pratiquer l'hygiène des mains.



- 6** Si vous portez une coiffe, la retirer à ce stade (en commençant par l'arrière).



- 7** Enlever la protection faciale:
7a Enlever l'écran facial ou les lunettes de protection (en partant de l'arrière). Mettre la protection oculaire dans un bac à part pour le traitement ultérieur.



- 7b** Enlever le masque en commençant par l'arrière. Pour enlever le masque, défaire en premier l'attache du bas, puis celle du haut.



- 8** Pratiquer l'hygiène des mains.



Source: Adapté à partir de "Prise en charge clinique des cas de fièvre hémorragique virale: Guide de poche pour l'agent de santé en première ligne." Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014.

La pratique de l'hygiène des mains

La friction hydro-alcoolique Comment ?

Utiliser la friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains !
Laver vos mains au savon et à l'eau lorsqu'elles sont visiblement souillées.

 **Durée de la procédure : 20-30 secondes**

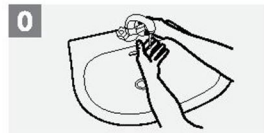
<p>1a</p>  <p>Remplir la paume d'une main avec le produit hydro-alcoolique, recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner :</p>	<p>1b</p>  <p>Paume contre paume par mouvement de rotation ;</p>	<p>2</p>  <p>Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exécuté par la paume de la main droite, et vice versa ;</p>
<p>3</p>  <p>Les espaces interdigitaux, paume contre paume et doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière ;</p>	<p>4</p>  <p>Le dos des doigts dans la paume de la main opposée, avec un mouvement d'aller-retour latéral ;</p>	<p>5</p>  <p>Le pouce de la main gauche par rotation dans la main droite, et vice versa ;</p>
<p>6</p>  <p>La pulpe des doigts de la main droite dans la paume de la main gauche, et vice versa ;</p>	<p>7</p>  <p>Une fois sèches, vos mains sont prêtes pour le soin.</p>	<p>8</p> 

Le lavage des mains

Comment ?

Laver vos mains au savon et à l'eau lorsqu'elles sont visiblement souillées. Sinon, utiliser la friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains.

⌚ Durée de la procédure : 40-60 secondes



Mouiller les mains abondamment ;



Appliquer suffisamment de savon pour recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner ;



Paume contre paume par mouvement de rotation ;



Le doigt de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exarqué par la paume de la main droite, et vice versa ;



Les espaces interdigitaux, paume contre paume et doigts entrelacés, en exarçant un mouvement d'avant en arrière ;



Le dos des doigts dans la paume de la main opposée, avec un mouvement d'aller-retour latéral ;



Le pouce de la main gauche par rotation dans la main droite, et vice versa ;



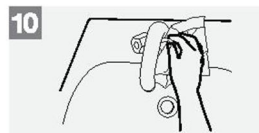
La pulpe des doigts de la main droite dans la paume de la main gauche, et vice versa ;



Rincer les mains à l'eau ;



Sécher soigneusement les mains à l'aide d'un essuie-mains à usage unique ;



Fermer le robinet à l'aide du même essuie-mains ;



Vos mains sont propres et prêtes pour le soin.

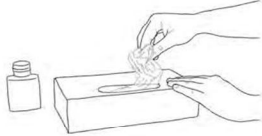
Source: "Affiches sur l'hygiène des mains." Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2009; disponibles sur: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/workplace_reminders/fr/.

La pratique de l'hygiène des mains

Technique d'enfilage et de retrait des gants de soins non stériles

Lorsqu'une indication de l'hygiène des mains se présente avant un contact nécessitant l'usage de gants, pratiquer l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique ou lavage au savon et à l'eau.

I. COMMENT ENFILER LES GANTS



1. Prélever un gant de soins de son emballage d'origine.



2. Ne toucher qu'une surface limitée du gant correspondant au poignet (bord supérieur du gant).



3. Enfiler le premier gant.



4. Prélever un second gant avec la main non gantée et ne toucher qu'une surface limitée du second gant, correspondant au poignet.

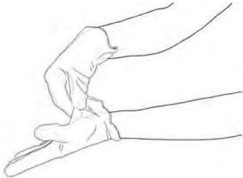


5. Afin de ne pas toucher la peau de l'avant-bras avec la main gantée, retourner la surface externe du gant à enfiler sur les doigts repliés de la main gantée, permettant ainsi d'enfiler le gant sur la seconde main.

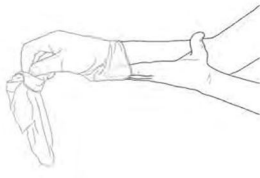


6. Une fois les gants enfilés, les mains ne touchent rien d'autre que ce qui est défini par les indications et les conditions d'usage des gants.

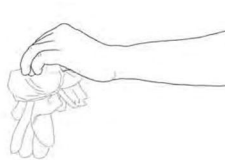
II. COMMENT RETIRER LES GANTS



1. Pincer un gant au niveau du poignet afin de le retirer sans toucher la peau de l'avant-bras, en le retournant sur la main, de façon à ce que la surface interne se retrouve à l'extérieur.



2. Tenir le gant retiré dans la main gantée et glisser les doigts de la main dégantée entre le gant et le poignet de l'autre main. Retourner le gant depuis l'intérieur sur la main de façon à ce que la surface interne se retrouve à l'extérieur, tout en enveloppant le gant déjà retiré.



3. Jeter les gants usagés.

Pratiquer l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique ou lavage au savon et à l'eau.

Source: "Brochure d'information sur l'usage des gants." Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2009; disponible sur: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/training_education/fr/.

Prévention et contrôle de l'infection pour les soins aux cas suspects ou confirmés de Fièvre Hémorragique à Filovirus dans les établissements de santé, avec un accent particulier sur le virus Ebola (Guide provisoire)

Guide de production locale: formulations des produits hydro-alcooliques recommandés par l'OMS

GUIDE DE PRODUCTION LOCALE

Ce guide est destiné aux unités de production locale chargées de la préparation des solutions.

Equipements et matériels nécessaires (production de petits volumes)

SOLUTION 1: RÉACTIFS

- Ethanol 96%
- Peroxyde d'hydrogène 3%
- Glycérol 98%
- Eau distillée ou eau bouillie refroidie

SOLUTION 2: RÉACTIFS

- Isopropanol alcool 99.8%
- Peroxyde d'hydrogène 3%
- Glycérol 98%
- Eau distillée ou eau bouillie refroidie

- Bouteille de 10 litres, en verre ou en plastique, munie d'un bouchon à vis (1), ou
- Réservoir de 50 litres en plastique (de préférence en polypropylène ou en polyéthylène de haute densité, translucide permettant de voir le niveau de liquide) (2), ou
- Récipients en acier inoxydable avec couvercle d'une capacité de 80 à 100 litres (permettant les opérations de mélange sans débordement) (3, 4),
- Spatules en bois, plastique ou métal, pour le mélange des composants (5),
- Cylindres ou béchers ou berlins gradués (6),
- Entonnoir en plastique ou en métal,
- Flacons de 100 ml et de 500 ml en plastique, munis de bouchons étanches (7),
- Alcomètre: échelle de température et concentration en éthanol (pourcentage v/v) situées respectivement en bas et en haut de l'alcomètre (8).

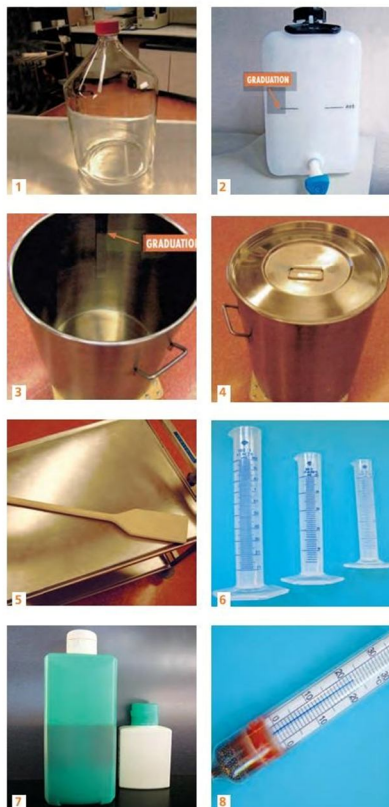
NOTE

- Glycérol: utilisé comme humectant ; d'autres produits émoullissants peuvent être utilisés pour la protection de la peau à condition qu'ils soient peu onéreux, facilement disponibles, miscibles dans l'eau et l'alcool, et non toxiques ou allergéniques.
- Peroxyde d'hydrogène : utilisé pour l'inactivation de spores bactériennes potentiellement présentes dans le produit. Le peroxyde d'hydrogène n'est pas un principe actif de l'antiseptie des mains.
- Tout additif aux formulations recommandées par l'OMS doit être clairement indiqué sur l'étiquetage des flacons et autres récipients et ne pas être toxique en cas d'ingestion accidentelle.
- Un colorant peut être ajouté aidant à différencier les produits hydro-alcooliques des autres solutions ou produits. Ce colorant ne doit ni être toxique ou allergénique, ni compromettre les propriétés antimicrobiennes du produit. L'ajout de parfums ou de teintures est déconseillé en raison des risques de réactions allergiques.

Informations générales

L'étiquetage des flacons doit être conforme aux réglementations nationales et doit comporter les mentions suivantes:

- Nom de l'établissement, • Solution hydro-alcoolique recommandée par l'OMS pour l'antiseptie des mains, • Pour usage externe uniquement, • Eviter tout contact avec les yeux,
- Maintenir hors de portée des enfants,
- Date de fabrication et numéro de lot,
- Mode d'emploi: Remplir la paume d'une main avec la solution et frictionner toutes les surfaces des mains jusqu'à ce que la peau soit sèche.
- Composition: éthanol ou isopropanol, glycérol et peroxyde d'hydrogène.
- Liquide inflammable: tenir éloigné de la chaleur et de toute flamme.



Production et stockage

- Les locaux de production et de stockage doivent être équipés de systèmes de climatisation ou de chambres froides. **Il est strictement interdit de fumer ou d'utiliser une flamme nue dans ces locaux.**
- Les solutions hydro-alcooliques recommandées par l'OMS ne doivent pas être produites en quantité supérieure à 50 litres, dans des locaux ou pharmacies centrales dépourvus de systèmes spécifiques et appropriés de climatisation ou de ventilation.
- Etant donné que l'éthanol pur est hautement inflammable à une température de 10°C, les unités de production doivent directement diluer l'éthanol à la concentration recommandée ci-dessus. Les points d'éclair de l'éthanol 80% (v/v) et de l'alcool isopropylique 75% (v/v) sont respectivement de 17,5°C et de 19°C.
- Les réglementations nationales et locales pour le stockage des matières premières et des produits finis doivent être respectées.

PRODUCTION DE 10 LITRES DE PRODUIT: METHODE

Les produits peuvent être préparés en volumes de 10 litres, conditionnés en flacons en verre ou en plastique munis de bouchons à vis.

Quantités recommandées pour chaque composant

SOLUTION 1:	SOLUTION 2:
• Ethanol 96%: 8333 ml	• Isopropanol 99.8%: 7515 ml
• Peroxyde d'hydrogène 3%: 417 ml	• Peroxyde d'hydrogène 3%: 417 ml
• Glycérol 98%: 145 ml	• Glycérol 98%: 145 ml

Etapas de production:



1. Verser la quantité d'alcool nécessaire à la préparation du produit dans la bouteille, le réservoir ou le récipient servant au mélange, en utilisant un bécher ou berlin gradué.



3. Ajouter le glycérol en utilisant un cylindre gradué. Le glycérol étant une substance visqueuse adhérent aux parois, rincer le cylindre avec un peu d'eau distillée ou d'eau bouillie refroidie, et verser le contenu dans la bouteille, le réservoir ou le récipient servant au mélange.



6. Mélanger la préparation en agitant délicatement le récipient ou à l'aide d'une spatule.



2. Ajouter le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en utilisant un cylindre gradué.



4. Ajouter l'eau distillée ou l'eau bouillie refroidie jusqu'au repère gradué indiquant 10 litres.
5. Afin d'éviter toute évaporation, fermer rapidement le récipient à l'aide du bouchon à vis ou du couvercle prévus à cet effet.



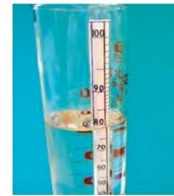
7. Répartir immédiatement la préparation dans les flacons de distribution (100ml ou 500ml). Placer les flacons remplis en quarantaine pendant 72 heures, délai permettant la destruction des spores bactériennes potentiellement présentes dans l'alcool ou dans les flacons (neufs ou réutilisés).

Produits finis:

SOLUTION 1: Concentrations finales:	SOLUTION 2: Concentrations finales:
• Ethanol 80% (v/v)	• Isopropanol 75% (v/v)
• Glycérol 1.45% (v/v)	• Glycérol 1.45% (v/v)
• Peroxyde d'hydrogène 0.125% (v/v)	• Peroxyde d'hydrogène 0.125% (v/v)

Contrôle de qualité

1. Les contrôles préalables à la production doivent être effectués chaque fois que le certificat garantissant le titrage de l'alcool n'est pas disponible (en cas de production locale). Vérifier la concentration en alcool à l'aide de l'alcoomètre et procéder aux ajustements en volume nécessaires pour obtenir la concentration finale recommandée.



2. Les contrôles des produits finis sont obligatoires lorsque de l'éthanol ou une solution d'isopropanol sont utilisés. Contrôler la concentration finale de la solution à l'aide d'un alcoomètre. Les limites d'acceptabilité sont égales à $\pm 5\%$ de la concentration finale (75-85% pour l'éthanol).



3. L'alcoomètre présenté dans ce document est utilisé pour mesurer la concentration en éthanol. S'il devait être utilisé pour mesurer la concentration en isopropanol, une solution à 75% indiquerait 77% ($\pm 1\%$) sur l'échelle, à une température de 25°C.

Comment préparer des solutions chlorées pour la désinfection de l'environnement

Exemple I – Eau de Javel liquide

Dans l'eau de Javel liquide, le chlore peut être à différentes concentrations. Toutes les concentrations peuvent servir à préparer une solution diluée en appliquant la formule suivante:

$$\left[\frac{\% \text{ chlore dans la Javel liquide}}{\% \text{ chlore souhaité}} \right] - 1 = \text{Nombre total de parties d'eau pour chaque partie de Javel}$$

Exemple: Pour préparer une solution de chlore à 0,5% à partir de Javel à 3,5%:

$$\left[\frac{3,5\%}{0,5\%} \right] - 1 = 7 - 1 = 6 \text{ parties d'eau pour une partie de Javel}$$

Il faut donc ajouter 6 parties d'eau à 1 partie de Javel pour obtenir une solution à 0,5% de chlore.

† «Partie» remplace ici n'importe quelle unité de mesure (litre, décilitre, gallon) ou n'importe quel récipient utilisé pour faire le dosage, par exemple un pot à eau.

‡ Dans les pays où l'on trouve des produits français, la teneur en chlore actif est généralement exprimée en degrés chlorométriques. Un degré chlorométrique équivaut à une concentration de 0,3% en chlore actif.

Exemple II – Hypochlorite en poudre

Si vous utilisez ce produit, † calculez la proportion de poudre par rapport à l'eau en appliquant la formule suivante:

$$\left[\frac{\% \text{ chlore souhaité}}{\% \text{ chlore dans la poudre}} \right] \times 1000 = \text{Nombre de grammes de poudre par litre d'eau}$$

Exemple: Pour préparer une solution de chlore à 0,5% de chlore à partir d'une poudre d'hypochlorite de calcium contenant 35% de chlore actif:

$$\left[\frac{0,5\%}{35\%} \right] \times 1000 = 0,0143 \times 1000 = 14,3 \text{ grammes}$$

Vous devez donc dissoudre 14,3 grammes d'hypochlorite de calcium en poudre par litre d'eau pour obtenir une solution de chlore à 0,5%.

† Lorsqu'on utilise de la poudre, la solution obtenue sera probablement trouble (laiteuse).

Exemple III – Formule pour préparer une solution diluée à partir d'une solution concentrée

$$\text{Parties totales d'eau} = \left[\frac{\% \text{ concentrée}}{\% \text{ diluée}} \right] - 1$$

Exemple: Pour préparer une solution diluée à 0,1% à partir d'une solution concentrée à 5%,

$$1. \text{ Calculer les parties d'eau} = \left[\frac{5,0\%}{0,1\%} \right] - 1 = 50 - 1 = 49$$

2. Prendre 1 partie de solution concentrée et y ajouter 49 parties d'eau bouillie (et filtrée, si nécessaire).

Formule pour préparer une solution de chlore actif à partir d'une poudre

$$\text{Grammes/litre} = \left[\frac{\% \text{ dilué}}{\% \text{ concentré}} \right] \times 1000 = 0,0143 \times 1000 = 1$$

Source: "AVSC International (1999). Infection Prevention Curriculum. Teacher's Manual." New York, p. 267.



RESUMES

RESUME

Titre : Maladie à Virus Ebola : L'épidémie la plus éprouvante depuis 40 ans

Directeur de la thèse : Professeur. CHADLI Mariama

Auteur : HAYTOM Zakariaa

Mots clés : Maladie à virus Ebola- Epidémie- Fièvre hémorragique- Filovirus

L'épidémie de 2014 due au virus Ebola en Afrique de l'Ouest est à l'origine du déclenchement d'un état d'alerte mondial. C'est la plus grande épidémie de filovirus de l'histoire.

Les preuves s'accumulent que diverses espèces de chauves-souris peuvent servir de source d'infection pour les humains. La transmission interhumaine nécessite un contact direct avec le sang ou fluides corporels contenant le virus, provenant d'une personne malade.

Il faut connaître la physiopathologie et les symptômes de la maladie pour pouvoir lutter contre sa propagation au sein des populations. Lorsque l'infection est fatale, elle s'accompagne de profondes altérations du système immunitaire et d'une défaillance multiviscérale. Le décès survient dans 80% des cas en moyenne 8 jours après l'apparition de la fièvre dans un tableau d'état de choc.

La principale technique utilisable pour la recherche du virus est la détection du matériel génétique par PCR à partir du sang total, sérum ou urine. Le diagnostic doit être réalisé dans des laboratoires spécialisés.

Les options thérapeutiques pour les patients infectés sont limitées et le traitement symptomatique est basé sur l'hydratation, la correction du déséquilibre électrolytique et sur la prévention des complications. Les thérapies expérimentales ont été utilisées au cours des dernières épidémies d'Ebola. Différents vaccins sont aux premiers stades de développement.

Le Maroc, par sa position géographique et le mouvement des populations à travers les frontières, a mis en place un plan national de veille et de préparation à la riposte contre la maladie à virus Ebola. Il faut souligner qu'à ce jour, il n'y a aucun cas déclaré au Maroc selon le ministère de la santé.

SUMMARY

Title : Ebola Virus Disease: The most challenging outbreak in 40 years

Director of the thesis : Professor .CHADLI Mariama

Author : HAYTOM Zakariaa

Keywords : Ebola virus disease- outbreak- Hemorrhagic fever- Filoviruses

The 2014 Ebola Virus outbreak in West Africa is the origin of a global alert. It is the largest outbreak of filoviruses in history.

The proofs accumulate that various species of bats can serve as a source of infection for humans and primates. The interhuman transmission of the Ebola virus requires a direct contact with the blood or other body fluids containing the virus from a sick person.

It is necessary to know the physiopathology and symptoms of the disease in order to fight against its spread within the populations. When the infection is fatal, it is accompanied by profound alterations of the immune system and multivisceral failure. In haemorrhagic forms, death occurs in 80% of cases on average 8 days after the onset of fever in a shock table.

The main technique used for research of Ebola is the detection of the genetic material of the virus by PCR from total blood, serum or urine. The diagnosis of the virus should be performed in specialized laboratories with required safety standards.

The therapeutic options for patients infected with Ebola virus are limited and symptomatic treatment is based on the hydration, electrolyte imbalance correction and prevention of complications. Experimental therapies have been used in recent Ebola outbreaks. Different vaccines are also in the early stages of development.

Morocco, through its geographical position and the movement of people across borders, has put in place a national plan to monitor and prepare for the response to the Ebola virus. It should be emphasized that to date, there is no reported case in Morocco according to the Ministry of Health.

ملخص

العنوان: مرض فيروس إيبولا: الوباء الأكثر تحدياً منذ 40 عاماً

المشرف على الرسالة: البروفيسور الشادلي مريمة

المؤلف: حيطوم زكرياء

الكلمات الرئيسية: مرض فيروس إيبولا – وباء – حمى نزفية – فيروسات خيطية

يعتبر وباء فيروس إيبولا عام 2014 في غرب إفريقيا أصل إندلاع حالة إخطار عالمي. إنه أكبر وباء للفيروسات الخيطية على مر التاريخ.

يتسبب فيروس إيبولا في أوبئة حمى نزفية مع معدل وفيات عال جداً.

تتراكم البراهين على أن أنواعاً مختلفة من الخفافيش يمكن أن تكون مصدراً للعدوى للبشر والقرود. ويتطلب انتقال فيروس إيبولا بين البشر اتصالاً مباشراً بالدم أو بسوائل الجسم الأخرى، التي تحتوي على الفيروس، من شخص مريض.

من الضروري معرفة الفيزيولوجيا المرضية وأعراض المرض لإمكانية مكافحة انتشاره وسط الساكنة. عندما تكون الإصابة قاتلة، تكون مصحوبة بتغيرات عميقة في الجهاز المناعي وبفشل العديد من أجهزة الجسم.

في أشكال الحمى النزفية، تحدث الوفاة في 80% من الحالات بمعدل 8 أيام بعد ظهور الحمى في صورة من الحالة الصدمية.

التقنية الرئيسية المستخدمة للبحث عن فيروس إيبولا هي الكشف عن المادة الوراثية للفيروس بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل من الدم الكامل، المصل أو البول. يجب إجراء التشخيص في المختبرات المتخصصة وبمعايير السلامة المطلوبة.

الخيارات العلاجية للمرضى المصابين بفيروس إيبولا محدودة ويستند العلاج العرضي على ترطيب الجسم، وتصحيح التوازن الكهربائي والوقاية من المضاعفات. وقد استخدمت العلاجات التجريبية في الأوبئة الأخيرة لإيبولا كما أن هناك لقاءات مختلفة في المراحل الأولى من التطوير.

وضع المغرب خطة وطنية تسعى للتأهب والاستجابة ضد مرض فيروس الإيبولا وذلك لموقعه الجغرافي وحركة الهجرة عبر حدوده، وتجدر الإشارة إلى أنه حتى اليوم لا يوجد أي حالة مبلغ عنها في المغرب وفقاً لوزارة الصحة.



REFERENCES

- [1] : Pr.Saâd Mrani, chef du service de virologie, HMIMV, Rabat. Revue : “ Espérance Médicale ” Février 2015, Tome : 22, N207, page : 49
- [2] : Tu-Xuan Nhan, Didier Musso. Émergence du virus Zika. *Virologie*. 2015 ; volume19 (numéro : 5) :225-235. doi:10.1684/vir.2015.0622
- [3] : <http://www.sante.gov.ma/Documents/EBOLA/leplan.pdf>
- [4] : <http://français.cdc.gov/vhf/ebola/about.html>
- [5] : <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/new-ebola-case/fr/>
- [6] : <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/liberia-ebola/fr/>
- [7] : Grard, G., J. Fair, D. Lee, E. Slikas, I. Steffen, J. Muyembe, T. Sittler, N. Veeraraghavan, J. Ruby, C.Wang, M. Makuwa, P. Mulembakani, R. Tesh, J. Mazet, A. Rimoin, T. Taylor, B. Schneider, G. Simmons, E.Delwart, N. Wolfe, C. Chiu, and E. Leroy, A novel rhabdovirus associated with acute hemorrhagic Fever in central Africa. *PLoS Pathog*, 2012. 8(9) : p. e1002924
- [8] : Geisbert, T.W. and P.B. Jahrling, Exotic emerging viral diseases : progress and challenges. *Nat Med*, 2004. 10(12 Suppl) : p. S110-21
- [9] : RUSSIER.M. Cellules NK et FHV : étude de leurs rôles dans la mise en place des réponses immunes et dans la pathogenèse lors de l'infection par les virus Lassa et Ebola. *École normale supérieur de lyon.Université de lyon*.2013.P242
- [10] : Ergonul, O., Crimean-Congo hemorrhagic fever virus : new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol*, 2012. 2(2) : p. 215-20
- [11] : Ikegami, T. and S. Makino, The pathogenesis of Rift Valley fever. *Viruses*, 2011. 3(5) : p. 493-519
- [12] : Macneil, A., S. Nichol, and C. Spiropoulou, Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res*, 2011. 162 (1-2) :p. 138-47

- [13] : Gubler, D., *Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev*, 1998. 11(3) : p. 480-96
- [14] : Gould, E. and T. Solomon, *Pathogenic flaviviruses. Lancet*, 2008. 371(9611) : p. 500-9
- [15] : Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. *Zika virus. I. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952 ; 46 : 509-20
- [16] : Macnamara FN. *Zika virus : a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954 ; 48 : 139-45
- [17] : Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. *Isolation of Zika virus from Aedes aegypti mosquitoes in Malaysia. Am J Trop Med Hyg* 1969 ; 18 : 411-5
- [18] : Grard G, Caron M, Mombo IM, et al. *Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007 : A New threat from Aedes albopictus ? PLoS Negl Trop Dis* 2014 ; 8 : e2681
- [19] : Tu-Xuan Nhan, Van-Mai Cao-Lormeau, Didier Musso. *Revue Francophone des Laboratoires - Décembre 2014 - n°467, page : 35*
- [20] : Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. *Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20(6) 1034-36
- [21] : *European center for disease prevention and control. Rapid risk assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia 14 february 2014. 2014 ; 1-12. Disponible en ligne : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-riskassessment.pdf>*
- [22] : *Zika : histoire d'un virus émergent. Marc Gozlan, journaliste à Sciences et Avenir. <http://biomedicales.blogs.sciencesetavenir.fr/archive/2016/02/06/zika-histoire-d-un-virus-emergent-23441.html>*
- [23] : Charrel, R. and X. De Lamballerie, *Zoonotic aspects of arenavirus infections. Vet Microbiol*, 2010.140(3-4) : p. 213-20

- [24] : Briese, T., J. Paweska, L. McMullan, S. Hutchison, C. Street, G. Palacios, M. Khristova, J. Weyer, R. Swanepoel, M. Egholm, S. Nichol, and W. Lipkin, Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathog*, 2009. 5(5) : p. e1000455
- [25] : Paweska, J., N. Sewlall, T. Ksiazek, L. Blumberg, M. Hale, W. Lipkin, J. Weyer, S. Nichol, P. Rollin, L. McMullan, C. Paddock, T. Briese, J. Mnyaluza, T. Dinh, V. Mukonka, P. Ching, A. Duse, G. Richards, G. deJong, C. Cohen, B. Ikalafeng, C. Mugeru, C. Asomugha, M. Malotle, D. Nteo, E. Misiani, R. Swanepoel, and S. Zaki, Nosocomial outbreak of novel arenavirus infection, southern Africa. *Emerg Infect Dis*, 2009. 15(10):p.1598-602
- [26] : Parodi, A., H. Rugiero, D. Greenway, N. Mettler, A. Martinez, M. Boxaca, and J. de la Barrera, Isolation of the Junin virus (epidemic hemorrhagic fever) from the mites of the epidemic area (*Echinolaelaps echidninus*, Barlese). *Prensa Med Argent*, 1959. 46 : p. 2242-4
- [27] : Mackenzie, R., *Epidemiology of Machupo virus infection. I. Pattern of human infection, San Joaquín, Bolivia, 1962-1964. Am J Trop Med Hyg*, 1965. 14(5): p. 808-13
- [28] : Salas, R., N. de Manzione, R. Tesh, R. Rico-Hesse, R. Shope, A. Betancourt, O. Godoy, R. Bruzual, M. Pacheco, and B. Ramos, Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet*, 1991. 338(8774) : p. 1033-6
- [29] : Lisieux, T., M. Coimbra, E. Nassar, M. Burattini, L. de Souza, I. Ferreira, I. Rocco, da Rosa AP, P. Vasconcelos, and F. Pinheiro, New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet*, 1994. 343(8894) : p. 391-2
- [30] : Delgado, S., B. Erickson, R. Agudo, P. Blair, E. Vallejo, C. Albariño, J. Vargas, J. Comer, P. Rollin, T. Ksiazek, J. Olson, and S. Nichol, Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathog*, 2008. 4(4) : p. e1000047
- [31] : Fulhorst, C., M. Bowen, T. Ksiazek, P. Rollin, S. Nichol, M. Kosoy, and C. Peters, Isolation and characterization of Whitewater Arroyo virus, a novel North American arenavirus. *Virology*, 1996. 224(1): p. 114-20

- [32] : Rivers, T. and T. Scott, *Meningitis in man caused by a filtrable virus: II. Identification of the ethiological agent* *J Exp Med*, 1936. 63(3): p. 415-32
- [33] : Lukashevich, I., M. Djavani, K. Shapiro, A. Sanchez, E. Ravkov, S. Nichol, and M. Salvato, *The Lassa fever virus L gene: nucleotide sequence, comparison, and precipitation of a predicted 250 kDa protein with monospecific antiserum.* *J Gen Virol*, 1997. 78(Pt 3): p. 547-51
- [34] : Bowen, M.D., P.E. Rollin, T.G. Ksiazek, H.L. Hustad, D.G. Bausch, A.H. Demby, M.D. Bajani, C.J.Peters, and S.T. Nichol, *Genetic Diversity among Lassa Virus Strains.* *J Virol*, 2000. 74(15): p. 6992-7004
- [35] : Günther, S., P. Emmerich, T. Laue, O. Kühle, M. Asper, A. Jung, T. Grewing, J. ter Meulen, and H.Schmitz, *Imported Lassa fever in Germany: molecular characterization of a new Lassa virus strain.* *Emerg Infect Dis*, 2000. 6(5): p. 466-76
- [36] : Negredo, A., G. Palacios, S. Vázquez-Morón, F. González, H. Dopazo, F. Molero, J. Juste, J. Quetglas, N. Savji, M. de la Cruz Martínez, J. Herrera, M. Pizarro, S. Hutchison, J. Echevarría, W. Lipkin, and A. Tenorio, *Discovery of an Ebolavirus-Like Filovirus in Europe.* *PLoS Pathog*, 2011. 7(10): p. e1002304
- [37] : Stile, W., Boehle, E., Heim, E. et al. 1968. *An infectious disease transmitted by Cercopithecus aethiops.* *Dtsch Med Wochenschr* 93, 572–82
- [38] : Malherbe, H. and M. Strickland-Cholmley, *Human disease from monkeys (Marburg virus).* *Lancet*, 1968. 1(7557): p. 1434
- [39] : *Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976.* Report of a WHO/ International Study Team. *Bull World Health Organ*, 1978. 56(2): p. 247-70
- [40] : *Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976.* *Bull World Health Organ*, 1978. 56(2):p. 271-93

[41]: Kuhn, J., Y. Bao, S. Bavari, S. Becker, S. Bradfute, J. Brister, A. Bukreyev, K. Chandran, R. Davey, O. Dolnik, J. Dye, S. Enterlein, L. Hensley, A. Honko, P. Jahrling, K. Johnson, G. Kobinger, E. Leroy, M. Lever, E. Mühlberger, S. Netesov, G. Olinger, G. Palacios, J. Patterson, J. Paweska, L. Pitt, S. Radoshitzky, E. Saphire, S. Smither, R. Swanepoel, J. Towner, G. van der Groen, V. Volchkov, V. Wahl-Jensen, T. Warren, M. Weidmann, and S. Nichol, *Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for natural variants of viruses assigned to the family Filoviridae*. *Arch Virol*, 2012

[42]: Towner, J., T. Sealy, M. Khristova, C. Albariño, S. Conlan, S. Reeder, P. Quan, W. Lipkin, R. Downing, J. Tappero, S. Okware, J. Lutwama, B. Bakamutumaho, J. Kayiwa, J. Comer, P. Rollin, T. Ksiazek, and S. Nichol, *Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda*. *PLoS Pathog*, 2008. 4(11): p. e1000212

[43]: Martini GA. *Marburg agent disease: in man*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969; 63:295-302

[44]: H. Chemsî, F. Hilali, A. Laraqi, H. Elrhaffouli, T. Bajjou, Y. Sekhsoukh; *Historique et épidémiologie de la maladie à virus*. *Revue de Médecine Pratique*; N°:40; Décembre 2014. p:12-15

[45]: Miranda, M., T. Ksiazek, T. Retuya, A. Khan, A. Sanchez, C. Fulhorst, P. Rollin, A. Calaor, D. Manalo, M. Roces, M. Dayrit, and C. Peters, *Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996*. *J Infect Dis*, 1999. 179(Suppl 1): p. S115-9

[46]: Barrette, R., S. Metwally, J. Rowland, L. Xu, S. Zaki, S. Nichol, P. Rollin, J. Towner, W. Shieh, B. Batten, T. Sealy, C. Carrillo, K. Moran, A. Bracht, G. Mayr, M. Sirios-Cruz, D. Catbagan, E. Lautner, T. Ksiazek, W. White, and M. McIntosh, *Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus*. *Science*, 2009. 325(5937): p. 2046

[47]: <http://fpif.org/wp-content/uploads/2014/10/Ebola-River-Lookalike-Nick-Hobgood-Flickr.jpg>

[48] : Formenty, P., C. Boesch, M. Wyers, C. Steiner, F. Donati, F. Dind, F. Walker, and B. Le Guenno, *Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Côte d'Ivoire. J Infect Dis*, 1999. 179 (Suppl 1): p.S120-6

[49] : Feldmann, H. and T. Geisbert, *Ebola haemorrhagic fever. Lancet*, 2011. 337(9768): p. 849-62

[50] : Mahanty, S. and M. Bray, *Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. The Lancet Infectious Diseases*, 2004. 4(8): p. 487-98

[51] : Arthur, R., *Ebola in Africa--discoveries in the past decade. Euro Surveill*, 2002. 7(3): p. 33-6

[52] : https://fr.wikipedia.org/wiki/Antoni_van_Leeuwenhoek

[53] : Sabin, A.B. (1985). *Oral poliovirus vaccine : history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. J. Infect. Dis.* 151, 420–436.

[54] : Stanley, W.M. (1935). *Isolation of a Crystalline Protein Possessing the Properties of Tobacco-Mosaic Virus. Science* 81, 644–645

[55] : Lwoff, A. (1957). *The Concept of Virus. J. Gen. Microbiol.* 17, 239–253

[56] : <http://www.roscoff-quotidien.eu/celebrite-lwoff.htm>

[57] : Lwoff, A., and Tournier, P. (1966). *The classification of viruses. Annu. Rev. Microbiol.* 20, 45–74

[58] : Claverie, J.-M., and Abergel, C. (2010). *Mimivirus : the emerging paradox of quasi-autonomous viruses. Trends Genet. TIG* 26, 431–437

[59] : K. El Andaloussi, H. ELannaz, M. Sabaai et al ; *Virus Ebola : Caractères virologiques ; Revue «Espérance Médicale» Février 2015, Tome 22, N°207, page : 80*

[60] : Sanchez, A., T. Geisbert, and H. Feldmann, *Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. Fields Virology*, ed.D. Knipe and P. Howley. 2006, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1409-48

- [61]: Kiley, M. P., Regnery, R. L, Johnson, K. M. 1980. Ebola virus: identification of virion structural proteins. *J Gen Virol* 49, 333–341
- [62]: Feldmann, H. and Kiley, M. P. 1999. Classification, structure, and replication of filoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 235, 1–21
- [63]: Sanchez, A., Kiley, M. P., Holloway, B. P. and Auperin, D. D. 1993. Sequence analysis of the Ebola virus genome : organization, genetic elements, and comparison with the genome of Marburg virus. *Virus Research* 29, 215–240
- [64]: Sanchez, A., Trappier, S. G., Mahy, B. W. J., Peters, C. J., Nichol, S. T. 1996. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 3602–7
- [65]: Sanchez, A., Kiley, M. P., Klenk, H. D. and Feldmann, H. 1992. Sequence-analysis of the Marburg virus nucleoprotein gene : comparison to Ebola virus and other nonsegmented negative-strand RNA viruses. *J Gen Virol* 73, 347–57
- [66]: Alba Grifoni, Alessandra Lo Presti, Marta Giovanetti, Carla Montesano, Massimo Amicosante, Vittorio Colizzi, Alessia Lai, Gianguglielmo Zehender, Eleonora Cella, Silvia Angeletti, Massimo Ciccozzi ; Genetic diversity in Ebola virus: Phylogenetic and in silico structural studies of Ebola viral proteins ; Asian Pacific Journal of Tropical Medicine ; Volume 9, Issue 4, April 2016, Pages 337–343
- [67]: Mühlberger, E., Löftering, B., Klenk, H-D. and Becker, S. 1998. Three of the four nucleocapsid proteins of Marburg virus, NP, VP35, and L, are sufficient to mediated replication and transcription of Marburg virus-specific monocistronic minigenomes. *Journal of Virology* 72(11), 8756-64
- [68]: Mühlberger, E., Weik, M., Volchkov V. E., Klenk, H-D. and Becker, S. 1999. Comparison of the transcription and replication strategies of Marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems. *J Virol* 73(3), 2333–2342
- [69]: Licata, J. M., Johnson, R. F., Han, Z. and Harty, R. N. 2004. Contribution of Ebola virus glycoprotein, nucleoprotein, and VP24 to budding of VP40 virus-like particles. *Journal of Virology* 78(14), 7344-51

- [70] : Noda, T., Ebihara, H., Muramoto, Y., Fujii, K., Takada, A., Sagara, H., Kim, J.H., Kida, H., Feldmann, H. and Kawaoka, Y. 2006. *Assembly and budding of Ebolavirus. PLoS Pathog* 2(9), e99
- [71] : Noda, T., Watanabe, S., Sagara, H. and Kawaoka, Y. 2007. *Mapping of the VP40-binding regions of the Nucleoprotein of Ebola virus. J Virol* 81(7), 3554-3562
- [72] : Bukreyev, A. A., Volchkov, V. E., Blinov, V. M. and Netesov, S. V. 1993. *The VP35 and VP40 proteins of filoviruses. FEBS Lett* 322(1), 41-6
- [73] : Becker, S., Rinne, C., Hofsäss, U., Klenk, H-D. and Mühlberger, E. 1998. *Interactions of Marburg virus nucleocapsid proteins. Virology* 249, 406–17
- [74] : Huang, Y., Xu, L., Sun, Y. and Nabel, G. J. 2002 : *The assembly of Ebola virus nucleocapsid requires virion-associated proteins 35 and 24 and posttranslational modification of nucleoprotein. Mol Cell* 10(2), 307-16
- [75] : Johnson, R. F. McCarthy, S. E., Godlewski, P. J. and Harty, R. N. 2006b. *Ebola virus VP35-VP40 interaction is sufficient for packaging 3E-5E minigenome RNA viruslike particles. Journal of Virology* 80(11), 5135-44
- [76] : Hartman, A. L., Towner, J. S. and Nichol, S. T. 2004. *A C-terminal basic amino acid motif of Zaire Ebola virus vp35 is essential for type I interferon antagonism and displays high identity with the RNA-binding domain of another interferon antagonist, the ns1 protein of influenza A virus. Virology* 328, 177–184
- [77] : Cardenas, W. B., Loo, Y. M., Gale, M. Jr. et al. 2006. *Ebola virus vp35 protein binds doublestranded RNA and inhibits alpha/beta interferon production induced by RIG-I signaling. J Virol* 80, 5168–5178
- [78] : Prins, K. C., Cardenas, W. B. and Basler, C. F. 2009. *Ebola virus protein vp35 impairs the function of interferon regulatory factor-activating kinases IKKepsilon and TBK-1. J Virol* 83,3069–3077
- [79] : Basler, C. F., Wang, X. et al. 2000. *"The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist." Proc Natl Acad Sci U S A* 97(22), 12289–94

- [80] : Basler, C. F., Mikulasova, A. et al. 2003. "The Ebola virus VP35 protein inhibits activation of interferon regulatory factor 3." *J Virol* 77(14), 7945–56
- [81] : Bukreyev, A. A., Volchkov, V. E., Blinov, V. M. and Netesov, S. V. 1993. The VP35 and VP40 proteins of filoviruses. *FEBS Lett* 322(1), 41-6
- [82] : Noda, T., H. Sagara, E. Suzuki, A. Takada, H. Kida, and Y. Kawaoka, Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *J Virol*, 2002. 76(10): p. 4855-65
- [83] : Elliott, L. H., Kiley, M. P. and McCormick, J. B. 1985. Descriptive analysis of Ebola virus proteins. *Virology*, 147(1), 169-76
- [84] : Han, Z., Boshra, H., Sunyer, J.O., Zwierns, S. H., Paragas, J. and Harty, R. N. 2003. Biochemical and functional characterization of the Ebola virus VP24 protein : implications for a role in virus assembly and budding. *Journal of Virology*, 77(3), 1793-800
- [85] : Watanabe, S., Watanabe, T., Noda, T., Takada, A., Feldmann, H., Jasenosky, L. D., Kawaoka, Y. 2004. Production of novel Ebola virus-like particles from cDNAs : An alternative to Ebola virus generation by reverse genetics. *Journal of Virology* 78(2) ,999-1005
- [86] : Volchkov, V. E., Volchkova, V. A. et al. 1999. "Characterization of the L gene and 5' trailer region of Ebola virus." *J Gen Virol* 80(2), 355-62
- [87] : Mühlberger, E. Sanchez, A., Randolph, A., Will, C., Kiley, M. P., Klenk, H.-D. and Feldmann, H. 1992. The nucleotide sequence of the L gene of Marburg virus, a filovirus: Homologies with Paramyxoviruses and Rhabdoviruses. *Virology* 187, 534-47
- [88] : Dolnik, O., V. Volchkova, W. Garten, C. Carbonnelle, S. Becker, J. Kahnt, S. U, H. Klenk, and V. Volchkov, Ectodomain shedding of the glycoprotein GP of Ebola virus. *EMBO J*, 2004. 23(10) : p. 2175-84
- [89] : Volchkov, V. E., Becker, S. et al. 1995. "GP mRNA of Ebola virus is edited by the Ebola virus polymerase and by T7 and vaccinia virus polymerases." *Virology* 214(2), 421-30

- [90]: Weissenhorn, W., Calder, L. J. et al. 1998a. "The central structural feature of the membrane fusion protein subunit from the Ebola virus glycoprotein is a long triple-stranded coiled coil." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(11), 6032-6
- [91]: Weissenhorn, W., Carfi, A. et al. 1998b. "Crystal structure of the Ebola virus membrane fusion subunit, GP2, from the envelope glycoprotein ectodomain." *Mol Cell* 2(5), 605-16
- [92]: Weissenhorn, W., Dessen, A. et al. 1999. "Structural basis for membrane fusion by enveloped viruses." *Mol Membr Biol* 16(1), 3-9
- [93]: Volchkov, V. E., Blinov, V. M. et al. 1992. "The envelope glycoprotein of Ebola virus contains an immunosuppressive-like domain similar to oncogenic retroviruses." *FEBS Lett* 305(3), 181-4
- [94]: Volchkov, V. E., Feldmann, H., Volchkova, V. A. and Klenk, H.-D. 1998. Processing of the Ebola virus glycoprotein by the proprotein convertase furin. *PNAS* 95, 5762-7
- [95]: Feldmann, H., Nichol, S. T., et al. 1994. "Characterization of filoviruses based on differences in structure and antigenicity of the virion glycoprotein." *Virology* 199(2), 469-73
- [96]: Volchkov, V. E., Volchkova, V. A. et al. 2001. "Recovery of infectious Ebola virus from complementary DNA : RNA editing of the GP gene and viral cytotoxicity." *Science* 291(5510), 1965-9
- [97]: Takada, A., Robison, C. et al. 1997. "A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(26), 14764-9
- [98]: Chandran, K., Sullivan, N. J. et al. 2005. "Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection." *Science* 308(5728), 1643-5
- [99]: Manicassamy, B., Wang, J. et al. 2005. "Comprehensive analysis of Ebola virus GP1 in viral entry." *J Virol* 79(8), 4793-805

- [100] : Takada, A., Watanabe, S. et al. 2000. "Downregulation of beta1 integrins by Ebola virus glycoprotein: implication for virus entry." *Virology* 278(1), 20–26
- [101] : Simmons, G., Wool-Lewis, R. J. et al. 2002. "Ebola virus glycoproteins induce global surface protein down-modulation and loss of cell adherence." *J Virol* 76(5), 2518–28
- [102] : Sanchez, A., Ksiazek, T. G. et al. 1999. "Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates." *J Infect Dis* 179 (Suppl 1), S164–9
- [103] : Wahl-Jensen, V., Kurz, S. K. et al. 2005a. "Role of Ebola virus secreted glycoproteins and viruslike particles in activation of human macrophages." *J Virol* 79(4), 2413–9
- [104] : Wahl-Jensen, V. M., Afanasieva, T. A. et al. 2005b. "Effects of Ebola virus glycoproteins on endothelial cell activation and barrier function." *J Virol* 79(16), 10442-50
- [105] : Volchkova, V. A., Klenk, H.-D. and Volchkov, V. E. 1999. Delta-peptide is the carboxyterminal cleavage fragment of the nonstructural small glycoprotein sGP of Ebola virus. *Virology* 265(1),164-71
- [106] : <http://ebolatpe2015.e-monsite.com/pages/de/developpement-du-virus-dans-une-cellule.html>
- [107] : K.El Andaloussi ; *Virus Ebola : Caractères Virologiques. Revue: « Espérance Médicale »* Février2015 ,Tome22,N207,page :81
- [108] : H.Chemsi ; *Structure ,Réplication et Pathogénèse du virus EBOLA ;Revue de Médecine Pratique ;N:40 ;Décembren2014 ;page :16,17*
- [109] : Judith M. White & Kathryn L. Schornberg. *Nature Reviews Microbiology* 10, 317-322 (May 2012) doi:10.1038/nrmicro2764
- [110] : Noda T, Sagara H, Suzuki E, et al. Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *Journal of Virology*, 2002, 76 (10), 4855-4865.

[111] : Mitchell, S. W., & McCormick, J. B. (1984). Physicochemical inactivation of Lassa, Ebola, and Marburg viruses and effect on clinical laboratory analyses. *Journal of Clinical Microbiology*, 20(3), 486-489

[112] : Sagripanti, J. L., & Lytle, C. D. (2011). Sensitivity to ultraviolet radiation of Lassa, vaccinia, and Ebola viruses dried on surfaces. *Archives of virology*, 156(3), 489-494

[113] : Haas H. *Virus Ebola. Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2014, 17 (4), 242-247

[114] : ELLIOTT L.H., MCCORMICK J.B., JOHNSON K.M.: Inactivation of Lassa, Marburg and Ebola viruses by gamma irradiation. 1. *C/in. Microbio/*. 1982; 16: 704-709

[115] : Mwanatambwe, M., Yamada, N., Arai, S., Shimizu Saganuma, M., Shichinohe, K., & Asano, G. (2001). Ebola hemorrhagic fever (EHF) : mechanism of transmission and pathogenicity. *Journal of Nippon Medical School*.68(5), 370 375

[116] : Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health care settings, with focus on Ebola. August 2014 [En ligne] World Health Organization (2014). disponible sur l'URL: http://www.who.int/csr/resources/who_ipc_guidance_ebolafinal_09082014.pdf consulté le 30 octobre 2014

[117] : CHEPRUNOV A.A., CHUEU Y.P, P'YANKOV O.V, EFIMOVA LV. : Effects of some physical and Chemical factors of inactivation of Ebola virus. *Vopr. Virusol*. 1995 ; 2: 74-76

[118] : Piercy, T.J., Smither, S.J., Steward, J.A., Eastaugh, L., Lever, M.S. (2010) *The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. J Appl Microbiol*. 109(5) : 1531 9

[119] : Sagripanti, J L., Rom, A.M., Holland, L.E. (2010) Persistence in darkness of virulent alphaviruses, Ebola virus, and Lass virus deposited on solid surfaces. *Arch Virol*. 155: 2035 9

[120] : A Groseth, H Feldmann, JE Strong *The ecology of Ebola virus Trends Microbiol*, 15 (2007), pp. 408–416

[121] : Leroy, E., B. Kumulungui, X. Pourrut, P. Rouquet, A. Hassanin, P. Yaba, A. Délicat, J. Paweska, J. Gonzalez, and R. Swanepoel, *Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature*, 2005. 438(7068): p. 575-6

[122] : Towner, J., B. Amman, T. Sealy, S. Carroll, J. Comer, A. Kemp, R. Swanepoel, C. Paddock, S. Balinandi, M. Khristova, P. Formenty, C. Albarino, D. Miller, Z. Reed, J. Kayiwa, J. Mills, D. Cannon, P. Greer, E. Byaruhanga, E. Farnon, P. Atimnedi, S. Okware, E. Katongole-Mbidde, R. Downing, J. Tappero, S. Zaki, T. Ksiazek, S. Nichol, and P. Rollin, *Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. PLoS Pathog*, 2009. 5(7): p. e1000536

[123] : Leroy, E., A. Epelboin, V. Mondonge, X. Pourrut, J. Gonzalez, J. Muyembe-Tamfum, and P. Formenty, *Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. Vector Borne Zoonotic Dis*, 2009. 9(6) : p. 723-8

[124] : Georges-Courbot, M., A. Sanchez, C. Lu, S. Baize, E. Leroy, J. Lansout-Soukate, C. Tévi-Bénissan, A. Georges, S. Trappier, S. Zaki, R. Swanepoel, P. Leman, P. Rollin, C. Peters, S. Nichol, and T. Ksiazek, *Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different outbreaks in Gabon. Emerg Infect Dis*, 1997.3(3) : p. 59-62

[125] : *Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. Bull World Health Organ*, 1978. 56(2): p. 247-70

[126] : *Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Bull World Health Organ*, 1978. 56(2): p. 271-93

[127] : Geisbert, T.W., L.E. Hensley, T. Larsen, H.A. Young, D.S. Reed, J.B. Geisbert, D.P. Scott, E. Kagan, P.B. Jahrling, and K.J. Davis, *Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. Am J Pathol*, 2003. 163(6): p. 2347-70

[128] : Leroy et al., 2004a; Huijbregts et al., 2003; Walsh et al., 2003; Rouquet et al., 2005; Bermejo et al., 2006; Caillaud et al., 2006

[129] : Formenty, P., Hatz, C., Le Guenno, B., Stoll, A., Rogenmoser, P. and Wildmer, A. 1999a. Human infection due to Ebola virus, subtype Côte d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J Infect Dis* 179, S48–S53

[130] : Leroy, E. M., Telfer, P., Kumulungui, B. et al. 2004b. A serological survey of Ebola virus infection in Central African nonhuman primates. *J Infect Dis* 190, 1895–1899

[131] : Leroy, E. M., Rouquet, P., Formenty, P. et al. 2004a. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science* 303, 387–390

[132] : Wittmann, T. J., Biek, R., Hassanin, A. et al. 2007. Isolates of Zaire Ebola virus from wild apes reveal genetic lineage and recombinants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 17123–17127

[133] : Pinzon, J. E., Wilson, J. M., Tucker, C. J., Arthur, R., Jahrling, P. B. and Formenty, P. 2004. Trigger events: enviroclimatic coupling of Ebola hemorrhagic fever outbreaks. *Am J Trop Med Hyg* 71, 664–674

[134] : Peterson, A. T., Bauer, J. T. and Mills, J. N. 2004. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. *Emerg Infect Dis* 10, 40–47

[135] : Monath, T. P. 1999. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for the future research. *J Infect Dis* 179, S127–S138

- [136] : Feldmann, H., Wahl-Jensen, V., Jones, S. M. and Stroher, U. 2004. Ebola virus ecology: a continuing mystery. *Trends Microbiol* 12, 433–437
- [137] : Walsh, P. D., Biek, R. and Rea, L. A. 2005. Wave-like spread of Ebola Zaire. *PLOS Biology* 3, 1–8
- [138] : Walsh, P. D., Breuer, T., Sanz, C., Morgan, D. and Doran-Sheehy, D. 2007. Potential for Ebola transmission between gorilla and chimpanzee social groups. *Am Nat* 169, 684–689
- [139] : Monath, T. P. 1999. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for the future research. *J Infect Dis* 179, S127– S138
- [140] : Breman, J. G., Johnson, K. M., van der Groen, G. et al. 1999. A search for Ebola virus in animals in the Democratic Republic of the Congo and Cameroon: ecologic, virologic, and serologic surveys, 1979–1980. *J Infect Dis* 179, S139–S147
- [141] : Reiter, P., Turell, M., Coleman, R. et al. 1999. Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: arthropod studies. *J Infect Dis* 179, S148–S154
- [142] : Leirs, H., Mills, J. N., Krebs, J. W. et al. 1999. Search for the Ebola virus reservoir in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: reflections on a vertebrate collection. *J Infect Dis* 179, S155–S163
- [143] : Morvan, J. M., Deubel, V., Gounon, P. et al. 1999. Identification of Ebola virus sequences present as RNA or DNA in organs of terrestrial small mammals of the Central African Republic. *Microbes Infect* 1, 1193–1201

- [144]: Arata, A. A. and Johnson, B. 1978. Approaches toward studies on potential reservoirs of viral haemorrhagic fever in southern Sudan (1977). In: Pattyn, SR., editor. *Ebola virus haemorrhagic fever*. Amsterdam: Elsevier, North-Holland. p. 191–200
- [145]: Swanepoel, R., Leman, P. A. and Burt, F. J. 1996. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 2, 321–325
- [146]: Pourrut, X., Delicat, A., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., Gonzalez, J.-P. and Leroy, E. M. 2007. Spatial and temporal patterns of Zaire Ebola virus antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J Infect Dis* 196 (suppl. 2), S176–S183
- [147]: Hayman, D. T. S., Yu, M., Crameri, G., Wang, L.-F., Suu-Ire, R., Wood, J. L. N. and Cunningham, A. A. 2012. Ebola Virus Antibodies in Fruit Bats, Ghana, West Africa. *Emerg Infect Dis* 18(7). doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1807.111654>
- [148]: Yuan, J., Zhang, Y., Li, J., Zhang, Y., Wang, L.-F. and Shi, Z. 2012. Serological evidence of ebolavirus infection in bats, China. *Virology Journal* 9, 236. doi: 10.1186/1743-422X-9-236
- [149]: Towner, J. S., Pourrut, X., Albarino, C. G., Nkogue, C. N., Bird, B. H. et al. 2007. Marburg virus infection detected in a common African bat. *PLoS ONE* 2, e764. doi:10.1371/journal.pone.0000764
- [150]: Swanepoel, R., Smit, S. B., Rollin, P. E., Formenty, P., Leman, P. A. et al. 2007. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg Infect Dis* 13, 1847–1851
- [151]: Kuzmin, I. V., Niezgoda, M., Franka, R., Agwanda, B., Markotter, W., Breiman, R. F., Shieh, W.-J., Zaki, S. R. and Rupprecht, C. E. 2010b. Marburg Virus in Fruit Bat, Kenya. *Emerg Infec Dis* 16(2), 353-354

- [152]: Towner, J. S., Amman, B. R., Sealy, T. K. et al. 2009. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog* 5, e1000536
- [153]: Bausch, D. G., Nichol, S. T., Muyembe-Tamfum, J. J. et al. 2006. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med* 355, 909–919
- [154]: Leroy, E. M., Epelboin, A., Mondonge, V. et al. 2009. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis* 6, 723–728
- [155]: Barrette, R. W., Metwally, S. A., Rowland, J. M. et al. 2009. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science* 325, 204–206
- [156]: Gupta, M., Mahanty, S., Greer, P. et al. 2004. Persistent infection with Ebola virus under conditions of partial immunity. *J Virol* 78, 958–967
- [157]: Strong, J. E., Wong, G., Jones, S. E. et al. 2008. Stimulation of Ebola virus production from persistent infection through activation of the Ras/MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 17982–17987
- [158]: Plowright, R. K., Field, H. E., Smith, C., Divljan, A., Palmer, C., Tabor, G., Daszak, P. and Foley J. E. 2008. Reproduction and nutritional stress are risk factors for Hendra virus infection in little red flying foxes (*Pteropus scapulatus*). *Proc R Soc B* 275, 861–869. doi:10.1098/rspb.2007.1260
- [159]: Georges, A. J., Leroy, E. M., Renaut, A. A., Tevi Benissan, C., Nabias, R. J., Trinh Ngoc, M., Obiang, P. I., Lepage, J. P. M., Bertherat, E. J., Bénoni, D. D., Wickings, E. J., Amblard, J. P., Lansoud-Soukate, J. M., Milleliri, J. M., Baize, S. and Georges-Courbot, M. C. 1999. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994–1997: epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* 179(suppl 1), S65–S75

- [160]: Doure, M. P. et Sarrat, H. 1973. Sérotypes de salmonelles isolés chez les chiroptères frugivores et insectivores du Sénégal. Importance épidémiologique. *Rev Elev Méd Vét Pays Trop* 26(3), 219-87
- [161]: Montgomery, J. M., Hossain, M. J., Gurley, E., Carroll, D. S., Croisier, A., Bertherat, E., Asgari, N., Formenty, P., Keeler, N. et al. 2008. Risk Factors for Nipah Virus Encephalitis in Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 14(10), 1526-1532
- [162]: Chua, K. B., Koh, C. L., Hooi, P. S., Wee, K. F., Khong, J. H., Chua, B. H. et al. 2002. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect Dis* 4, 145-151
- [163]: Reynes, J., Counor, D., Ong, S., Faure, C., Seng, V., Molia, S., Walston, J., Georges-Courbot, M.C., Deubel, V. and Sarthou, J. 2005. Nipah virus in Lyle's flying foxes, Cambodia. *Emerg Infect Dis* 11, 1042–1047
- [164]: Chua, K. B., Goh, K. J., Wong, K. T., Kamarulzaman, A., Tan, P. S. et al. 1999. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 354, 1257–1259
- [165]: Aziz, A. J., Nor, S. K., Chua, K. B. and Shamshad, S. 2002. *Emerging Infectious Diseases – A Malaysian Perspective*. Tokyo: OIE Regional Representation for Asia and the Pacific
- [166]: Singh, J., Jain, D. C., Bhatia, R., Ichhpujani, R. L., Harit, A. K., Panda, R. C. et al. 2001. Epidemiological characteristics of rabies in Delhi and surrounding areas, 1998. *Indian Pediatr* 38,1354–1360
- [167]: Plowright, R. K., Foley, P., Field, H. E., Dobson, A. P., Foley, J. E., Eby, P. and Daszak, P. 2001. Urban habituation, ecological connectivity and epidemic dampening: the emergence of Hendravirus from flying foxes (*Pteropus* spp.). *Proc R Soc B* 278, 3703–3712. doi:10.1098/rspb.2011.0522

[168] : Janoska, M., Vidovszky, M., Molnar, V., Liptovszky, M., Harrach, B. and Benko, M. 2011 Novel adenoviruses and herpesviruses detected in bats. *The Veterinary Journal* 189, 118–121

[169] : Rector, A., Mostmans, S., Van Doorslaer, k., McKnight, C. A., Maes, R. K., Wise, A. G., Kiupel, M. & Van Ranst, M. 2006 Genetic characterization of the first chiropteran papillomavirus, isolated from basosquamous carcinoma in an Egyptian fruit bat: the *Rousettus aegyptiacus* papillomavirus type 1. *Vet. Microbiol.* 117, 267-75. (doi: 10.1016/j.vetmic.2006.06.010)

[170] : McColl, K. A., Chamberlain, T., Lunt, R. A., Newberry, K. M., Middleton, D. and Westbury, H.A. 2002. Pathogenesis studies with Australian bat lyssavirus in grey-headed flying foxes (*Pteropus poliocephalus*). *Aust Vet J* 80, 636–641

[171] : Calisher, C. H., Childs, J. E., Field, H. E., Holmes, K. V. and Schountz, T. 2006. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev* 19, 531–545

[172] : Xiao, J., Li, J., Hu, G., Chen, Z., Wu, Y., Chen, Y., Chen, Z., Liao, Y., Zhou, J., Ke, X., Ma, L., Liu, S., Zhou, J., Dai, Y., Chen, H., Yu, S. and Chen, Q. 2011. Isolation and phylogenetic characterization of bat astroviruses in southern China. *Arch Virol* 156, 1415–1423. Doi 10.1007/s00705-011-1011-2

[173] : Institut de Recherche pour le développement. Ebola : Interviews d'Eric Leroy, Directeur de recherche à l'IRD et directeur du CIRMF au Gabon [en ligne]; disponible sur <https://www.ird.fr>

[174] : Larousse. Roussette [en ligne] <http://www.larousse.fr/encyclopedie/viesauvage/roussette/184562>

[175] : Organisation Mondiale de la Santé. Ebola and Marburg virus disease epidemics : preparedness, alert, control, and evaluation - Interim manual version 1.2 [en ligne] http://www.who.int/csr/disease/ebola/manual_EVD/en/

[176] : Gonzalez J. P, Herbreteau V, Morvan J, et al. Ebola virus circulation in Africa : a balance between clinical expression and epidemiological silence. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2005, 98 (3), 210-217

[177] : *Le monde*. Le virus Ebola « hors de contrôle » en Afrique de l'Ouest [en ligne] http://www.lemonde.fr/planete/article/2014/07/30/le-virus-ebola-hors-decontrrole-menace-de-s-etendre-en-afrique-de-l-ouest_4464511_3244.html

[178] : Haas H. Virus Ebola. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2014, 17 (4), 242-247

[179] : Centers for Disease Control and Prevention. Transmission [en ligne] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/>

[180] : Institut de Veille Sanitaire. Diagnostic de la fièvre hémorragique à virus Ebola [en ligne] [http : //www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladiesinfectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola/Diagnostic-de-lafievre-hemorragique-a-virus-Ebola](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladiesinfectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola/Diagnostic-de-lafievre-hemorragique-a-virus-Ebola)

[181] : Organisation Mondiale de la Santé. Ce que l'on sait à propos de la transmission interhumaine du virus Ebola [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/06-october-2014/fr/>

[182] : Organisation Mondiale de la Santé. Maladie à virus Ebola : questions-réponses [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/faq-ebola/fr/>

[183] : Rodriguez L. L, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *The Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179 (supp 1), S170-S176

[184] : Institut de Veille Sanitaire. Diagnostic de la fièvre hémorragique à virus Ebola [en ligne] [http : //www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladiesinfectieuses/ Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola/Diagnostic-de-lafievre-hemorragique-a-virus-Ebola](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladiesinfectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola/Diagnostic-de-lafievre-hemorragique-a-virus-Ebola)

[185] : Organisation Mondiale de la Santé. *Recommandation intérimaire sur la transmission sexuelle de la maladie à virus Ebola* [en ligne]
<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/ebola-virus-semen/fr/>

[186] : Organisation Mondiale de la Santé. *Les facteurs qui ont contribué à la propagation cachée du virus Ebola et empêché son confinement rapide* [en ligne]
<http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/factors/fr/>

[187] : Radio France Internationale. *Ebola en 7 questions* [en ligne]
<http://graphics.rfi.fr/virus-ebola-epidemie-infographie/>

[188] : Organisation Mondiale de la Santé. *Les origines de l'épidémie d'Ebola 2014*
[en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/virusorigin/fr/>

[189] : Organisation Mondiale de la Santé. *Tout a commencé en Guinée : l'épidémie a continué à couvrir - sans être détectée - pendant plus de trois mois* [en ligne]
<http://www.who.int/csr/disease/ebola/ebola-6-months/guinea/fr/>

[190] : Centers for Disease Control and Prevention. *Rapport hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité (Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR) : Épidémie de maladie à virus Ébola - Afrique de l'Ouest, 2014* [en ligne]
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6325a4_french.htm

[191] : Organisation Mondiale de la Santé. *Le journal d'Ebola : les premiers signes en mars 2014* [en ligne] <http://www.who.int/features/2015/ebola-diariesformenty/fr/>

[192] : Bausch D. G, Schwarz L. *Outbreak of Ebola virus disease in Guinea : where ecology meets economy. Public Library Of Sciences Neglected Tropical Diseases, 2014, 8 (7), e3056*

[193] : Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. *Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. The New England Journal of Medicine, 2014, 371 (15), 1418-1425*

- [194] : *Ebola : après la Guinée, des cas suspects au Liberia et en Sierra Leone* Publié le 27 mars 2014 [en ligne] :<http://news.abidjan.net/p/181689.html>
- [195] : Organisation Mondiale de la Santé. *Maladie à virus Ebola* [en ligne] <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/ebola/fr/>
- [196] : Organisation Mondiale de la Santé. *Feuille de route pour la riposte au virus Ebola : rapports de situation* [en ligne] <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/fr/>
- [197] : Baize S, Leroy E. M, Georges-Courbot M-C, et al. *Réponse immune précoce et contrôle de l'infection par le virus Ebola. Médecine/Sciences*, 1999, 15 (10) ,1168-1172
- [198] : Huraux J-M, Agut H, Nicolas J-C, Peigue-Lafeuille H. *Traité de virologie médicale. De Boeck Secundair*, 2003, 699p
- [199] : Agopian A, Castano S. *Structure and orientation study of Ebola fusion peptide inserted in lipid membrane models. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 2014 ;1838 :B117-26
- [200] : L. L. Rodriguez, A. De Roo, Y. Guimard, S. G. Trappier, A. Sanchez, D. Bressler, A. J. Williams, A. K. Rowe, J. Bertolli, A. S. Khan, T. G. Ksiazek, C. J. Peters, and S. T. Nichol. « *Persistence and Genetic Stability of Ebola Virus during the Outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995* », *J Infect Dis.* (1999) 179 (Supplement 1): S170-S176 doi:10.1086/514291
- [201] : Bray M, Geisbert T. W. *Ebola virus : The role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2005, 37, 1560-1566
- [202] : McElroy AK, Erickson BR, Flietstra TD, Rollin PE, Nichol ST, Towner JS, Spiropoulou CF. *Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome. J Infect Dis.* 2014 Aug 15;210(4):558-66. doi: 10.1093/infdis/jiu088. Epub 2014 Feb 12
- [203] : Feldmann H, Geisbert TW. *Ebola haemorrhagic fever. Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):849-62. doi : 10.1016/S0140-6736(10)60667-8
- [204] : Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. *Cutting edge : Impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. J Immunol* 2003 ; 170 : 2797-801

[205] : Geisbert TW, Hensley L, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in *Cynomolgus* macaques : Evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol* 2003 ; 163 :2347-70

[206] : Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis.* 2004 Aug ; 4(8) :487-98

[207] : Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol.* 2005 Aug ; 17(4) :399-403

[208] : Clark IA, Awburn MM, Cowden WB. Pathophysiology of Ebola haemorrhagic fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998 Jul-Aug;92(4):469

[209] : Formenty, P. (2014). "Chapter 9 - ebola virus disease," in *Emerging Infectious Diseases*, eds N. Ergnl, F. Can, L. Madoff, and M. Akova (Amsterdam: Academic Press), 121–134

[210] : Bray M, Chertow D. S, Hirsch M. S, et al. Epidemiology and pathogenesis of Ebola virus disease [enligne] disponible sur <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebolavirus-disease>

[211] : H.Chemsi, F.Hilali, A.Laraqi, H.Elrhaffouli, T.Bajjou, Y.Sekhsoukh ; Structure, Réplication et Pathogénèse du virus Ebola. *Revue de Médecine Pratique* ; N : 40, Décembre 2014. Pages :17,18

[212] : Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis.* 2004 Aug ; 4(8) :487-98

[213] : Sherif R. Zaki, Wun-Ju Shieh, Patricia W. Greer, et al ; A Novel Immunohistochemical Assay for the Detection of Ebola Virus in Skin : Implications for Diagnosis, Spread, and Surveillance of Ebola Hemorrhagic Fever ; *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit ; J Infect Dis.* (1999) 179 (Supplement 1): S36-S47. doi: 10.1086/514319

- [214] : Simmons, G., J. Reeves, C. Grogan, L. Vandenberghe, F. Baribaud, J. Whitbeck, E. Burke, M. Buchmeier, E. Soilleux, J. Riley, R. Doms, P. Bates, and S. Pöhlmann, *DC-SIGN and DC-SIGNR bind ebola glycoproteins and enhance infection of macrophages and endothelial cells. Virology*, 2003. 305(1): p. 115-23
- [215] : Takada, A., K. Fujioka, M. Tsuiji, A. Morikawa, N. Higashi, H. Ebihara, D. Kobasa, H. Feldmann, T. Irimura, and Y. Kawaoka, *Human macrophage C-type lectin specific for galactose and N-acetylgalactosamine promotes filovirus entry. J Virol*, 2004. 78(6): p. 2943-7
- [216] : Geisbert, T., H. Young, P. Jahrling, K. Davis, T. Larsen, E. Kagan, and L. Hensley, *Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. Am J Pathol*, 2003. 163(6): p. 2371-82
- [217] : Geisbert, T., H. Young, P. Jahrling, K. Davis, E. Kagan, and L. Hensley, *Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever : overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. J Infect Dis*, 2003. 188(11): p. 1618-29
- [218] : Feldmann, H., H. Bugany, F. Mahner, H. Klenk, D. Drenckhahn, and H. Schnittler, *Filovirus-induced endothelial leakage triggered by infected monocytes/macrophages. J Virol*, 1996. 70(4):p. 2208-14
- [219] : Takado A, Kawaoka Y. *The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. Trends in Microbiology*, 2001, 9, (10), 506-511
- [220] : Leroy E, Baize S, Gonzalez J-P. *Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg : l'actualité des filovirus. Médecine tropicale*, 2011, 71 (2), 111-121
- [221] : Basler C. F, Wang X, Muhlberger E, et al. *The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2000, 97 (22), 12289-12294
- [222] : Haas H. *Virus Ebola. Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2014, 17 (4), 242-247

- [223] : Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A et al. *Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1411680. Epub 2014 Oct 29*
- [224] : Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R, Sprecher A. *Ebola virus disease in West Africa--clinical manifestations and management. N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2054-7. doi: 10.1056/NEJMp1413084. Epub 2014 Nov 5*
- [225] : Elhadj Ibrahima Bah, M.D., Marie-Claire Lamah, M.D., Tom Fletcher et al. *Clinical Presentation of Patients with Ebola Virus Disease in Conakry, Guinea . N Engl J Med 2014 ; 371:2394*
- [226] : Roddy P, Colebunders R, Jeffs B, Palma PP, Van Herp M, Borchert M. *Filovirus hemorrhagic fever outbreak case management: a review of current and future treatment options. J Infect Dis. 2011 Nov ; 204 Suppl 3 :S791-5. Doi : 10.1093/infdis/jir297*
- [227] : *Guide OMS pour la Préparation et la Riposte aux Epidémies : Fièvre hémorragique à virus Ebola, WHO/EMC/DIS/97.7*
- [228] : A.Reggad, Y.Akhouad, M.Rahbi ; *La Maladie à Virus Ebola ; Aspects Cliniques ; Revue de Médecine Pratique //N°40 //Décembre 2014.p :24,25*
- [229] : *Maladie à virus Ebola, Aide-mémoire N° 103, Centre des médias de l'OMS, Septembre 2014*
- [230] : Ceschia A. *The Institut Pasteur network : a crucial partner against Ebola. The Lancet. 2011; 384(9950):1239-1240.*
- [231] : Grolla A, Lucht A, Dick D, Strong JE, Feldmann H. *Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever. Bull Soc Pathol Exot. 2005 Sep ; 98(3) :205-9*

- [232] : Lucht A, Grunow R, Möller P, Feldmann H, Becker S. Development, characterization and use of monoclonal VP40-antibodies for the detection of Ebola virus. *J Virol Methods*. 2003 Jul;111(1):21-8
- [233] : Drosten C, Götting S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Günther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 2002 Jul;40(7):2323-30
- [234] : Zaki SR, Shieh WJ, Greer PW, Goldsmith CS, Ferebee T, Katshitshi J, Tshioko FK, Bwaka MA, Swanepoel R, Calain P, Khan AS, Lloyd E, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ. A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis*. 1999 Feb ; 179 Suppl 1 :S36-47
- [235] : Masayuki Saijo, Masahiro Niikura, Tetsuro Ikegami, Ichiro Kurane, Takeshi Kurata, Shigeru Morikawa. LABORATORY DIAGNOSTIC SYSTEMS FOR EBOLA AND MARBURG HEMORRHAGIC FEVERS DEVELOPED WITH RECOMBINANT PROTEINS. *Clin Vaccine Immunol* 2006 Apr;13(4):444-51
- [236] : Lothair Fievet; *TECHNIQUES SPECIALES EN ANATOMIE PATHOLOGIQUE ED n°2, DCEM1 Purpan, 2011-2012; <http://slideplayer.fr/slide/540843/>*
- [237] : Cameron KN, Reed PE. Chapter 54- Ebola Hemorrhagic-Fever, in *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine*. Saint Louis : W.B. Saunders. 2012. Pp.416-421
- [238] : Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling PB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis*. 1999 Feb;179 Suppl 1:S192-8
- [239] : Balze S et al. Réponse immune précoce et contrôle de l'infection par le Virus Ebola. *J. Virol*. 1999 ; 13 (7) : 6014-6030.1999
- [240] : Bulter D, Morello L. Ebola by the numbers : The size, spread and cost of an outbreak. *Nature* 2014 ; 514 : 284 -5
- [241] : Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. Philadelphia : Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins Health. 2013

- [242] : Bishop BM. *Potential and Emerging Treatment Options for Ebola Virus disease. Ann Pharmacother* 2014 ; 49 (2) : 196 -206
- [243] : Jiang S, Lin K, Strick N, Neurath AR. *HIV-1 Inhibition by a peptide. Nature* : 1993 ; 365 : 113
- [244] : Miller EH, Harrisonn JS, Radoshitzky SR, Higgins CD, Chi X, Dong L et al. *Inhibition of Ebolavirus entry by a C-peptide targeted to endosomes. J BiolChem* 2011 ; 286 : 15854 - 61
- [245] : Warren TK, Shurtleff AC, Bavari S, *Advanced morpholino oligomers : a novel approach to antiviral therapy. Antiviral Res* 2012 ; 94 : 80-8
- [246] : Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. *Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. Antiviral Res.* 2014 Apr ; 104:153-5. Doi : 10.1016/j.antiviral.2014.01.012. Epub 2014 Jan 24
- [247] : Li H, Ying T, Yu F, Lu L, Jiang S. *Development of the therapeutics for treatment of Ebola virus infection, Microbes and infection* (2015), doi : 10. 1016 / j.micinf.2014.11.012
- [248] : Kuhl A, Pohlmann S, *How Ebola virus counters the interferon system. Zoonoses Public Health* 2012 ; 59 (Suppl 2) : 116-31
- [249] : Daniel G, Bausch, M.D., M.P.H & T.M. *One step closer to an Ebola virus vaccine. N Engl J Med* 2014
- [250] : Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, Yang ZY, Nabel GJ. *Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. Nature* 2000,408 : 605-609
- [251] : A.Reggad, Y.Akhouad, M.Rabhi ; *La Maladie à Virus Ebola, Prise en charge des cas suspects ; Revue de Médecine Pratique //N°40 //Décembre 2014.p :27,28*
- [252] : *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).National center for Emerging and Zoonotic infectious diseases (NCEZID). Viral Special Pathogens branch (VSPB)*

[253] : LE RISQUE BIOLOGIQUE. <http://slideplayer.fr/slide/1684341/>

[254] : ECDC (2014). *Rapid risk assessment : Outbreak of Ebola virus disease in west Africa, 3rd update 1 August 2014*. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ebola-outbreak-west-africa-1-august-2014.pdf>

[255] : ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, *Interim Infection Prevention and control-Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus haemorrhagic fever in Health-Care-Settings, with Focus on Ebola, August 2014*, 13

[256] : <https://www.cfe.fr/pages/votre-sante/guidespatho.php?id=115>

[257] : UK Department of health (2012). *Management of hazard group 4 viral hemorrhagic fevers and similar human infectious diseases of high consequence*, Health and safety Executive, UK, 99 pages

[258] : *Identify, isolate, inform : emergency department evaluation and management for patients who present with possible Ebola Virus Disease* .CDC. Disponible à l'URL : <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/edmanagementpatients-possible-ebola.html>

[259] : *Interim Guidance for Monitoring and Movement of Persons with Ebola Virus Disease Exposure*. (En ligne) ; CDC, Disponible à l'URL : <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/monitoring-and-movement-ofpersons-with-exposure.html>

[260] : *Safe management of patients with Ebola Virus Disease (EVD) in U.S.hospitals*. (En ligne). CDC ; Disponible à l'URL : <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/patient-management-ushospitals>

[261] : *Ebola aux États-Unis : la seconde contamination "très inquiétante"* ; par LA RÉDACTION NUMÉRIQUE DE RTL, avec AFP publié le 15/10/2014 à 20 :08 mis à jour le 15/10/2014 À 20 :24 ; <http://www.rtl.fr/actu/international/ebola-aux-etats-unis-la-seconde-contamination-tres-inquietante-7774843505>

[262] : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0992594516301052>. *Option/Bio*. Volume 27, Issues 541–542, April 2016, Pages 8–9

[263] : Pozzetto B, Garraud O. Nouveaux risques viraux en transfusion sanguine à l'horizon 2016. *Transfusion Clinique et Biologique* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.004>

[264] : Katz LM, Tobian AAR. Ebola virus disease, transmission risk to laboratory personnel, and pretransfusion testing. *Transfusion* 2014 ; 54:3247–51

[265] : Site du ministère de santé marocain : <http://www.sante.gov.ma/pages/ebola.aspx>

[266] : “ La nouvelle tribune ” photos (Ahmed Boussarhane) rédaction (Leila Ouazry) article : Ebola : Le Maroc augmente sa vigilance date (13 Janvier 2015)

[267] : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137380/1/roadmapupdate16sept14_fre.pdf

[268] : *L'Economiste* / Edition N° : 4535 Le : 28/05/2015 ; <http://www.leconomiste.com/article/972045-ebola-simulation-l-aeroport-mohammed-v>

[269] : Mohammed Berrahou ; *Media 24* ; Ebola, visite guidée du service d'isolement (Samedi 20 septembre 2014) ; <https://www.medias24.com/SOCIETE/14505-Ebola-visite-guidee-du-service-d-isolement.html>

[270] : <https://lematin.ma/journal/2016/le-souverain-inaugure-le-centre-de-virologie-des-maladies-infectieuses-et-tropicales-de-l-hopital-militaire-d-instruction-mohammed-v-de-rabat/243004.html>

[271] : <http://www.pharmapresse.net/content/inauguration-d-un-centre-de-virologie-des-maladies-infectieuses-et-tropicales-a-rabat>

[272] : http://www.liberation.fr/planete/2014/10/11/la-can-2015-au-maroc-victime-d-ebola_1119618; “ La CAN-2015 au Maroc victime d'Ebola ”

[273] : <https://www.lequipe.fr/Football/Actualites/La-can-ne-se-deroulera-pas-au-maroc/514146>; “ La CAN n'aura pas lieu au Maroc ”

[274] : <http://sport24.lefigaro.fr/football/etranger/afrique/actualites/la-can-2015> maintenue - en-janvier-720989 ; “ La CAN 2015 maintenue en janvier ”

[275] : <https://fr.news.yahoo.com/l'edition-2015-aura-lieu-en-guinée-équatoriale-130845750--sow.html>; “ L'édition 2015 aura lieu en guinée équatoriale ”

[276] : Fédération Internationale Pharmaceutique. Avis de santé publique de la FIP -Maladie à virus Ebola : information et directives aux pharmaciens et au personnel pharmaceutique.(https://www.fip.org/files/fip/Ebola/01_EBOLA_FIP_INFORMATION_ET_DIRECTIVES_AUX_PHARMACIENS_ET_AU_PERSONNEL_PHARMACEUTIQUE.pdf)

[277] : Haut Conseil de la Santé Publique. Maladie à virus Ebola - Nettoyage et désinfection des surfaces(<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=478>)

[278] : Organisation Mondiale de la Santé. Prévention et contrôle de l'infection pour les soins aux cas suspects ou confirmés de fièvre hémorragique à filovirus dans les établissements de santé, avec un accent particulier sur le virus Ebola (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/132784/WHO_HIS_SDS_2014.4_fre.pdf;jsessionid=3FAA8A42CDD8AD0D2C3FE6C79EBE83E?sequence=1)

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلاني

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي
وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.

أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة
العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه
المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب
السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها
أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي
لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف
زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



مرض فيروس إيبولا: الوباء الأكثر تحدياً منذ 40 عاماً

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرفه

السيد: زكرياء حيطوم

المزاداد في: 08 فبراير 1988

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض فيروس إيبولا - وباء - حمى نزفية - فيروسات خيطية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية