

Ebola en Afrique : Découvertes au cours des dix dernières années

R. R. Arthur, Global Alert and Response, Department of Communicable Disease Surveillance and Response
Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse

La fièvre hémorragique Ebola (FHE) a été reconnue pour la première fois dans quatre pays au cours des dix dernières années. Nos connaissances de l'épidémiologie, des aspects cliniques, du diagnostic de laboratoire et des mesures de contrôle de la FHE ont été considérablement améliorées à la suite des épidémies dans ces pays et de la ré-émergence de cette maladie survenue dans un autre. Les réponses internationales coordonnées à plusieurs épidémies importantes de FHE ont servi de modèle pour contrôler les épidémies d'autres maladies transmissibles. Cet article propose une revue chronologique des flambées de FHE en Afrique au cours des dix dernières années, y compris les récentes épidémies au Gabon et dans la République du Congo. Il met en évidence de nouvelles découvertes, ainsi que certains des défis à affronter.

Entre les années 1970, durant lesquelles la fièvre hémorragique Ebola (FHE) et le virus responsable ont été identifiés, et les années 1990, il n'y avait eu aucun cas connu (figure). Mais en 1989, une nouvelle espèce du virus Ebola, *Reston Ebola* a été identifiée chez des singes asiatiques (1). Heureusement et contrairement aux précédents virus africains identifiés, *Ebola Zaire* et *Ebola Soudan*, le virus asiatique n'était pas pathogène dans les quatre cas d'infection humaine diagnostiqués plus tard. Au cours de la dernière décennie, au moins six épidémies ont été identifiées en Afrique. Elles ont permis d'améliorer considérablement la connaissance de cette maladie rare et les mesures de contrôle.

1994 : premières épidémies en Afrique en 15 ans

Au cours des dix dernières années, la FHE est réapparue en Afrique à la fin de l'année 1994, presque simultanément en Côte d'Ivoire et au Gabon. Des décès inexplicables de chimpanzés avaient été cependant notés dans la forêt Tai en Côte d'Ivoire en novembre 1992. Le virus Ebola a été isolé chez une femme qui avait réalisé une autopsie sur un chimpanzé décédé à la mi-novembre 1994 (2). C'est à partir de cette seule infection humaine qu'une nouvelle espèce du virus Ebola, *Ebola Côte d'Ivoire*, a été isolée, devenant la quatrième espèce reconnue et la troisième présente sur le continent africain. Ce fut le premier cas, en Afrique, de transmission du virus d'un primate non humain à l'homme. Pourtant les singes ne correspondent pas au réservoir naturel, car l'infection leur est létale comme chez l'homme. Le réservoir reste inconnu à l'heure actuelle.

L'épidémie dans la province de Ogooue-Ivindo, au nord-est du Gabon a été identifiée en décembre 1994 et le dernier cas est survenu le 9 février 1995 (3), totalisant 51 cas et 31 décès (taux de létalité = 61%) (4). Des décès de singes de grande taille (chimpanzés et gorilles) ont été rapportés dans la même région où les premiers cas étaient apparus. C'était la première fois que la FHE a été rapportée, en Côte d'Ivoire ou au Gabon.

Ebola in Africa - Discoveries in the past decade

R. R. Arthur, Global Alert and Response, Department of Communicable Disease Surveillance and Response
World Health Organization, Geneva, Switzerland

Within the past decade, Ebola haemorrhagic fever (EHF) has been recognised for the first time in four countries. Our understanding of the epidemiology, clinical aspects, laboratory diagnosis and control measures for EHF has improved considerably as a result of the outbreaks in these countries and the re-emergence that has occurred in another. The coordinated international responses to several of the large EHF outbreaks serve as models for controlling epidemics of other communicable diseases. This report is a chronological overview of the EHF outbreaks in Africa during the past decade, including the recent epidemics in Gabon and the Republic of the Congo, and highlights new discoveries and some of the remaining challenges.

Prior to the 1990s, there had been no recognised cases of Ebola haemorrhagic fever (EHF) in Africa since the 1970s, the decade of the discovery of the disease and the causative Ebola virus (figure). In 1989 however, a new species of Ebola virus, *Reston Ebola virus*, was recognised in Asian monkeys (1). Fortunately, and unlike the previously recognised African *Zaire Ebola virus* and *Sudan Ebola virus*, the Asian virus was not pathogenic in the four human infections that were later diagnosed. Within the past decade, at least six outbreaks have been recognised in Africa. These outbreaks have contributed considerably to increasing the knowledge about this uncommon disease and measures for its control.

1994: first EHF outbreaks in Africa in 15 years

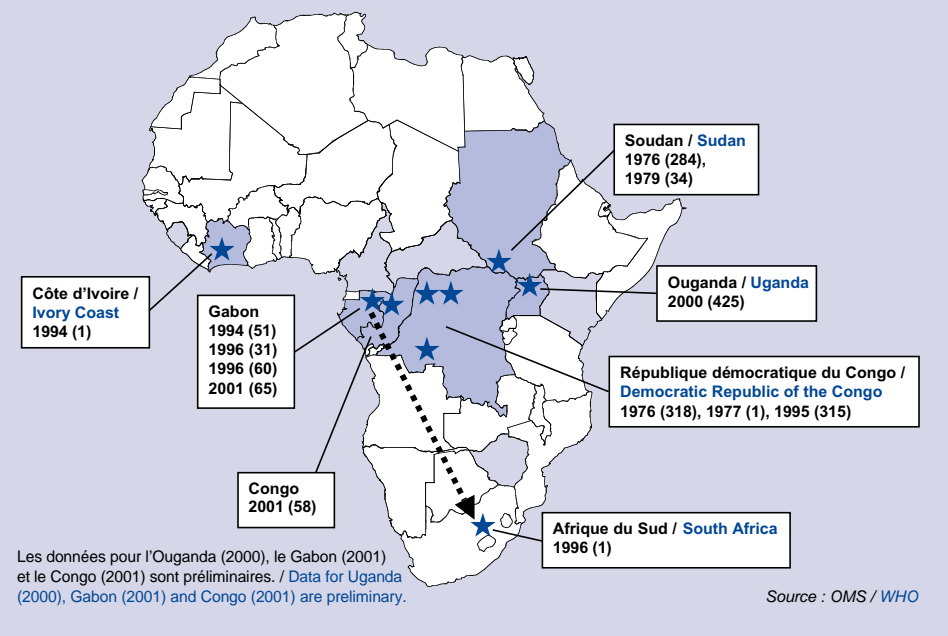
The first appearance of EHF in Africa in the past decade occurred almost simultaneously in late 1994 in Côte d'Ivoire and Gabon, although un-

explained deaths in chimpanzees in the Tai Forest in Côte d'Ivoire had been noted in November 1992. Ebola virus was isolated from a woman who performed a necropsy on a chimp that succumbed to the disease in mid-November 1994 (2). From this single human infection, a new species of Ebola virus, *Cote d'Ivoire Ebola virus*, was isolated and became the fourth recognised species of Ebola virus and the third present on the African continent. This was the first demonstration in Africa of transmission from a non-human primate to man. However, the apes are not the natural reservoir because infection is lethal for these animals, just as it is for humans. The reservoir is presently unknown.

The disease outbreak in Ogooue-Ivindo Province in northeast Gabon was recognised in December 1994 and the last case occurred on 9 February 1995 (3). There were a total of 51 cases and 31 deaths (case fatality rate, CFR = 61%) (4). Deaths of great apes (chimpanzees and gorillas) were reported to have occurred in the same area where the first cases ➤

Figure

Fièvre hémorragique Ebola en Afrique 1996-2002. Année de l'identification de l'épidémie et nombre de cas /
Ebola haemorrhagic fever in Africa 1996-2002. Year of outbreak recognition and number of cases



En 1995 à Kikwit

En 1995, une épidémie importante de fièvre Ebola est survenue à Kikwit, dans la République démocratique du Congo (autrefois Zaïre). Un total de 315 cas ont été déclarés et le taux de létalité global s'élevait à 81% (250 décès/310 cas avec issue connue) (5). Le virus *Zaire Ebola* était l'agent étiologique. La maladie s'est manifestée chez le premier cas le 6 janvier, mais l'épidémie n'a attiré l'attention de la communauté internationale qu'au début du mois de mai. La transmission nosocomiale dans deux hôpitaux, au mois d'avril, n'a fait qu'amplifier l'épidémie. Vingt-cinq pour cent des cas correspondaient aux personnels soignants. Tous les cas, sauf un, étaient survenus avant la mise en place des mesures de protection individuelles. L'application de mesures préventives lors des soins (ports de gants, blouses, masques), la recherche active des cas et la mobilisation sociale ont mis fin à l'épidémie vers le 16 juillet 1995.

L'importance de l'épidémie, et la réponse internationale pour l'investigation et le contrôle ont donné l'occasion de faire des observations clés sur cette maladie rare. Les études épidémiologiques ont révélé que le virus était transmis par contact direct avec un cas, ou avec les liquides organiques pendant la phase terminale de la maladie ou après le décès. Les études cliniques ont décrit les manifestations de la maladie au niveau des yeux, pendant la grossesse et des séquelles chez les survivants. L'utilité des tests de laboratoire pour la détection d'antigènes, dont le test ELISA et l'immunohistochimie (biopsie cutanée), a été démontrée. Des stratégies et des protocoles pour la surveillance et l'identification précoce des cas, le tri rationnel et les mesures de protection du personnel soignant ont également été développés pour gérer les cas suspects en l'absence d'outils diagnostiques de laboratoire sur le terrain.

Des investigations écologiques ont été menées pour rechercher le réservoir naturel du virus, mais cinq mois s'étaient écoulés entre l'apparition du premier cas et l'identification de l'épidémie au niveau international. Ces études n'ont finalement rien révélé à propos du réservoir.

Deux épidémies en 1996 au Gabon

L'année suivante (1996), deux autres épidémies ont été déclarées au Gabon, dans la province où la FHE était apparue en 1994 (3). La première épidémie a commencé au début de février, lorsque 18 personnes sont tombées malades après avoir découpé un chimpanzé retrouvé mort dans la forêt. Des cas secondaires ont résulté des pratiques traditionnelles d'enterrement, qui ne comportaient aucune précaution pour éviter la transmission du virus. Deux autres cas primaires non liés à l'épisode du chimpanzé sont survenus. Au total, il y a eu 31 cas dont 21 décès (taux de létalité = 68%). La seconde série a débuté en juillet et en août, lorsque des cas non liés sont apparus chez deux chasseurs. En août, plusieurs décès de chimpanzés ont été rapportés dans la même zone. A la fin du mois d'octobre, un médecin gabonais malade avait reçu des soins médicaux en Afrique du Sud, où il a infecté une infirmière qui est décédée de FHE. Le dernier cas est survenu en janvier 1997. Cette épidémie a totalisé 60 cas dont 45 décès (taux de létalité = 75%). Le virus *Zaire Ebola* était l'agent pathogène impliqué dans les trois épidémies du Gabon. Entre les souches de 1994 et celles impliquées dans les deux épidémies de 1996, les séquences géniques codant pour la glycoprotéine GP et la polymérase L différaient de moins de 0,1%.

Epidémie majeure de FHE en Ouganda en 2000

En octobre 2000, la fièvre Ebola a été déclarée dans le district de Gulu au nord de l'Ouganda, à environ 90 km de la frontière soudanaise. L'épidémie avait débuté plusieurs mois auparavant et le premier cas n'a jamais été identifié. Pendant l'épidémie, les chaînes de transmission provenant de Gulu se sont reproduites dans les districts de Mbarara et Masindi. Le dernier cas est sorti de l'hôpital de Gulu le 23 janvier 2001. Une analyse préliminaire totalise 425 cas et 224 décès (taux de létalité = 53%) faisant de cette épidémie de FHE la plus grande (6). L'épidémie s'est amplifiée à cause des contacts rituels avec le corps du défunt lors des funérailles, des soins apportés au malade à domicile, et des cas de transmission nosocomiale entre personnels soignants ou patients. L'augmentation des cas d'infections chez les personnels hospitaliers, après que des procédures de protection des personnels soignants aient été mises en place, était inquiétante : ceci a montré la nécessité d'améliorer la formation et la supervision. Il s'agissait de la première apparition du virus *Soudan Ebola* depuis 1979, et de la première épidémie en Ouganda.

L'OMS et plus de 20 instituts membres du réseau d'alerte et de réponse globale aux épidémies (Global Outbreak Alert and Response Network) ont aidé le gouvernement ougandais. Pour la première fois pendant une épidémie, un laboratoire de terrain pour le diagnostic d'Ebola a été installé. Ce laboratoire, installé par les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (US Centers for Disease Control and Prevention), a permis de prendre des décisions

apparus. C'était la première fois que l'EHE avait été rapporté depuis soit la Côte d'Ivoire ou le Gabon.

In 1995 in Kikwit

In 1995, a large epidemic of Ebola fever occurred in Kikwit, Democratic Republic of the Congo (formerly Zaïre). A total of 315 cases were reported and the overall CFR was 81% (with 250 deaths/310 cases with known outcome) were reported (CFR=79%) (5). *Zaire Ebola virus* was the etiologic agent. Onset of illness in the first case occurred 6 January but the outbreak only came to the attention of the international community in early May. Nosocomial transmission in two hospitals in April was responsible for amplification of the epidemic. Twenty five per cent of all cases occurred among health care workers, with all but a single case, occurring before personal protective measures were used. Barrier nursing practices (gowns, gloves, masks), active case finding, and social mobilization brought the epidemic to an end by 16 July 1995.

The size of the epidemic and the large international response for investigation and control presented the opportunity to make key observations about this uncommon disease. Epidemiological studies showed that the virus was transmitted by having direct contact with a case or body fluids during the late phase of the disease or after death. Clinical studies described disease manifestations of the eyes, during pregnancy, and the sequelae in survivors. The utility of laboratory tests for antigen detection, including ELISA and immunohistochemistry (skin biopsies) was demonstrated. Also, strategies and protocols for surveillance and early recognition of cases, rational triage, and barrier nursing were developed to appropriately manage suspect cases in the absence of on site diagnostic laboratory services.

Ecological investigations searching for the natural reservoir of the virus were conducted, but there was a 5-month interval from the time the first case was infected and the international recognition of the outbreak. These studies did not yield any conclusive evidence about the reservoir.

Two outbreaks in 1996 in Gabon

The following year (1996), two more outbreaks were reported from Gabon in the same province where EHF appeared in 1994 (3). The first epidemic began in early February when 18 persons became ill after butchering a chimpanzee found dead in the forest. Secondary cases resulted from traditional burial practices where no precautions were taken to prevent virus transmission. There were two other primary cases that were not connected with the chimpanzee episode. In total, there were 31 cases, of which 21 died (CFR=68%). The beginning of the second series of cases was in July and August when unrelated cases occurred in two hunters. In August, it was reported that several chimpanzees died in the same area. An ill Gabonese physician sought medical care in South Africa in late October, where he infected a nurse who died with EHF. The last case was in January 1997. This epidemic included a total of 60 cases and 45 deaths (CFR=75%). *Zaire Ebola virus* was the cause of all three outbreaks in Gabon. The strains from 1994 and those involved in the two 1996 outbreaks differed by less than 0.1% in the regions of the GP (glycoprotein) and L genes (polymerase) that were sequenced.

Major EHF epidemic in Uganda in 2000

In October 2000, Ebola was reported from Gulu District in northern Uganda approximately 90 km from the Sudanese border. The epidemic had begun several months before and the primary case was never identified. During the epidemic, chains of transmission originating in Gulu also occurred in Mbarara and Masindi Districts. The last case was discharged from Gulu Hospital on 23 January 2001. In preliminary analysis, a total of 425 cases and 224 deaths (CFR=53%) were reported, making this the largest EHF epidemic (6). Amplification of the epidemic resulted from ritual contact with the body of the deceased at funerals, providing care for a case at home, and nosocomial transmission from hospital staff or from other patients. Of concern were the number of infections in health care workers after barrier nursing procedures were put into place, indicating the need for improvements in training and supervision. This was the first appearance of *Sudan Ebola virus* since 1979, and the first report of EHF in Uganda.

WHO and over 20 institutions in the Global Outbreak Alert and Response Network assisted the Ugandan government in bringing the epidemic to an end. A field laboratory for Ebola diagnosis was set up for the first time

en temps réel pour la gestion des cas suspects et la recherche des contacts. Ce laboratoire a également facilité la collecte et le stockage des échantillons et a fourni des services cliniques chimiques. Ces informations devraient permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la FHE. Aucune étude écologique concluante n'a pu être réalisée car il avait été impossible d'identifier le premier cas.

2001 : cas de FHE rapportés au Gabon et en République du Congo

La fièvre Ebola ressurgi une année plus tard au Gabon. Fin novembre 2001, les autorités sanitaires du district de Zadié, dans la province de Ogooue-Inwindo (où sont apparus les cas de FHE en 1994 et 1996) ont été informés de plusieurs décès dans une famille vivant à 30 km de la frontière avec la République du Congo. Le premier cas a présenté les symptômes le 25 octobre et la description de la maladie était compatible avec une fièvre virale hémorragique. Fin novembre, une infirmière de l'hôpital de Mekambo a été contaminée. Elle a été soignée à l'hôpital régional de Makokou, où elle est décédée. Des malades gabonais se sont rendus en République du Congo pour consulter des guérisseurs traditionnels et y ont contaminé d'autres personnes. Des prélèvements sanguins ont été effectués chez des cas suspects à Mekambo et Makokou et testés au Centre International de Recherche Médicale de Franceville (CIRMF) au Gabon. L'existence de l'épidémie a été communiquée à l'OMS début décembre par les autorités gabonaises. Le CIRMF a confirmé qu'il s'agissait du virus *Ebola Zaire*, les souches impliquées différant de celles de 1994 et de 1996 (7).

L'équipe internationale composée de personnels de l'OMS et de partenaires du Réseau global d'alerte et de réponse aux épidémies¹ est arrivée rapidement sur place et a aidé le Ministère de la Santé à lutter contre l'épidémie. L'équipe internationale a également collaboré avec les autorités sanitaires congolaises pour mettre en place des activités de surveillance et de contrôle dans le district de Mbomo juste de l'autre côté de la frontière, et par la suite dans le district de Kelle, où une nouvelle chaîne de transmission du virus est apparue fin décembre.

L'épidémie a pris fin les 18 et 19 mars 2002 au Congo et au Gabon respectivement. L'analyse préliminaire des données disponibles montre un total de 123 cas et 97 décès (taux de létalité 79 %) : 65 cas et 53 décès au Gabon, 58 cas et 44 décès au Congo. Vingt cinq cas congolais (23 décès) provenaient de lointains villages au nord-est de Kelle et ne paraissaient pas liés aux autres cas du Congo ou du Gabon. C'était la première fois que la FHE était rapportée au Congo.

Les leçons retenues

Cette épidémie présente plusieurs aspects marquants. Il y a eu selon des arguments épidémiologiques et virologiques, au moins six introductions distinctes du virus (infections primaires). Ce point diffère des autres épidémies de fièvre Ebola, à l'exception peut-être de celle du Gabon à l'automne de 1996 : un seul cas primaire a contaminé les autres par une transmission de personne à personne. Comme lors d'épidémies précédentes au Gabon, on a constaté le décès de grands singes et l'apparition de plusieurs chaînes de transmission consécutives à un contact avec ces animaux. Par exemple, la dernière chaîne de transmission au Gabon a débuté en février 2002 après que plusieurs chasseurs ont été en contact avec un gorille. Le CIRMF a identifié le virus Ebola dans la carcasse de l'animal découverte plusieurs semaines plus tard. Ainsi le rôle du virus Ebola a-t-il été confirmé dans l'épizootie initialement rapportée en novembre. La dissémination apparemment étendue du virus dans la forêt a fourni une excellente occasion de mener des investigations écologiques pour trouver son réservoir naturel. Des échantillons ont été collectés en février 2002 et sont actuellement examinés en laboratoire. De même, on a procédé au séquençage génétique et à la comparaison des virus détectés chez des cas provenant de différentes chaînes de transmission.

Les efforts de lutte contre l'épidémie au Gabon et au Congo ont été gênés par l'éloignement des zones affectées, qui rendait difficiles l'établissement d'une communication efficace, et le transport du staff et de l'équipement nécessaires à la protection du personnel soignant. Les problèmes rencontrés pour obtenir l'entière coopération des populations pour identifier et hospitaliser des cas et rechercher des contacts, ont souligné le besoin d'organiser des campagnes de mobilisation et des actions plus efficaces, quand surviennent des épidémies d'Ebola.

Les défis futurs

Les épidémies confirmées de FHE sont regroupées dans le temps au cours des années 1976-79, 1994-96 et 2000-02. Les conditions climatiques pourraient en donner une explication. Wilson *et al.* (8) ont écrit récemment ➤

during an epidemic. This laboratory, established by the US Centers for Disease Control and Prevention, made possible real time decisions on management of suspect cases and contact tracing. Having an on site laboratory also facilitated sample collection and storage, and provided clinical chemistry services. This information should result in a better understanding of the pathophysiology of EHF. Meaningful ecological studies could not be performed because it was not possible to identify the primary case.

2001: EHF reported in Gabon and Republic of Congo

The next appearance of Ebola fever was only one year later in Gabon. In late November 2001, health authorities in Zadié District, Ogooue-Inwindo Province (same province as the 1994-96 EHF cases) were notified of deaths in a family living 30 km from the border with the Republic of the Congo. The onset of illness in the primary case was 25 October and the description of the disease was compatible with a viral haemorrhagic fever. By the end of November, a nurse in Mekambo hospital was infected. She sought care in the provincial hospital in Makokou where she died. Gabonese patients went to the Republic of Congo to be treated by traditional healers where they infected others. Blood samples were collected from suspect cases in Mekambo and Makokou and tested at the Centre International de Recherche Médicale de Franceville (CIRMF) in Gabon. Gabonese officials notified WHO in early December about the outbreak. CIRMF confirmed EHF and reported that the virus was *Zaire Ebola virus*, and different from the 1994 and 1996 strains (7).

An international team of WHO staff and partners¹ in the Global Outbreak Alert and Response Network quickly arrived in Gabon and assisted the Ministry of Health in controlling the outbreak. International staff also worked with Congolese Health officials to establish surveillance and control activities in Mbomo District just across the border, and later in Kelle District when a separate chain of transmission began in late December.

The epidemic ended on 18 and 19 March 2002 in Congo and Gabon respectively. A preliminary analysis of available data indicates that there were a total of 123 cases and 97 deaths (CFR=79%). Sixty five cases and 53 deaths were reported from Gabon and 58 cases and 44 deaths from the Republic of the Congo. Twenty five of the Congo cases (23 deaths) were from remote villages northeast of Kelle and do not appear to be linked to the other cases in Congo or Gabon. This was the first time that EHF has been reported in the Republic of the Congo.

Lessons learned

There are several remarkable aspects of this epidemic. There is both epidemiological and virological evidence for at least six separate introductions (primary infections) in this epidemic. This differs from other EHF outbreaks, except possibly the Gabon epidemic in the autumn of 1996, where there was a single primary case that then infects others via person-to-person transmission. As with previous outbreaks in Gabon, deaths in great apes were reported and several of the transmission chains began after reported contact with these animals. For example, the last chain of transmission in Gabon began in February 2002 after several hunters had contact with a gorilla. CIRMF detected Ebola virus in the carcass when it was found several weeks later. This confirmed that Ebola virus had a role in the epizootic that was first reported in November. The apparent wide distribution of the virus in the forest presented an excellent opportunity to conduct ecological studies for the natural reservoir. Collections were made in February 2002 and laboratory investigations are presently underway. Genetic sequencing and comparisons of viruses detected from cases in the various chains of transmission are also being performed.

Control efforts in both Gabon and in the Republic of Congo were hampered by the remoteness of the affected areas, making it difficult to establish efficient communication, as well as transport for personnel and materials for barrier nursing. Problems in getting the full cooperation of the communities in identifying and hospitalising cases, and reporting contacts, emphasised the need for more effective social mobilisation strategies and activities at the onset of Ebola outbreaks.

Future challenges

The occurrence of recognised epidemics of EHF has clustered temporally in 1976-79, 1994-96 and 2000-02. The explanation may be related to climatic conditions. Wilson *et al.* (8) have recently reported that ➤

¹ International organizations in Gabon and Congo: Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Epicentre, Paris and Brussels; EPIET, KTL in Helsinki and PHLS-CDSC in London; Health Canada; Institute Pasteur, Paris and Lyon; MSF-Belgium; MSF-Holland; National Health Service, UK; National Institute of Virology, Johannesburg; Red Cross, Libreville and Geneva; UNICEF.

qu'une période de sécheresse évaluée par des mesures au sol et des satellites de détection à distance, semble favoriser l'émergence de FHE lorsque la végétation reprend après le retour des pluies. Dans des pays comme le Gabon, où la fièvre Ebola est apparue au moins quatre fois au cours des sept dernières années, la surveillance des conditions climatiques devrait faire partie du plan d'amélioration de la surveillance et de la préparation aux épidémies.

A l'exception de l'épidémie de 1994 au Gabon, les taux de létalité des infections à virus *Ebola Zaire* (70–90%) et *Ebola Soudan* (50–70%) n'ont pas varié pendant la dernière décennie, comparés à ceux des années 1970, alors que les traitements ont été améliorés. Des thérapies antivirales efficaces sont nécessaires pour réduire la mortalité. Comme mentionné plus tôt, il faut aussi améliorer la mobilisation des populations et la protection des personnels soignants. La vaccination a prouvé son efficacité pour protéger des primates non humains contre l'infection à virus Ebola, mais avant qu'elle soit applicable dans une situation épidémique, plusieurs points restent à étudier, comme la durée du calendrier vaccinal actuel et le contexte dans lequel un vaccin serait utilisé. Enfin, il faut espérer que dans la recherche du réservoir naturel, les investigations écologiques récemment menées dans les chaudes forêts du Gabon, d'où sont parties plusieurs chaînes de transmission, apporteront des indices pour résoudre ce mystère encore entier de la virologie. ■

Remerciements / Acknowledgements

Je tiens à remercier Pierre Formenty, Cathy Roth, Roberta Andraghetti et Guenael Rodier pour leur relecture attentive du manuscrit et leurs précieux commentaires. I thank Pierre Formenty, Cathy Roth, Roberta Andraghetti and Guenael Rodier for reviewing the manuscript and providing helpful comments

References

1. Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, Johnson ED, Ksiazek TG, Hall WC, et al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990 Mar 3; **335** (8688):502-5.
2. Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, Stoll A, Rogenmoser P, Widmer A. Human infection due to Ebola virus, subtype Cote d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J Infect Dis* 1999 Feb; **179** Suppl 1: S48-53.
3. Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, Benissan CT, Nabias RJ, Ngoc MT, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* 1999; **179** Suppl 1: S65-75.
4. Amlart J. Personal communication.
5. Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, Le Guenno B, Nabeth P, Kerstiens B, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999 Feb; **179** Suppl 1: S76-86.
6. World Health Organization. Outbreak of Ebola haemorrhagic fever, Uganda, August 2000-January 2001. *Wkly Epidemiol Rec* 2001; **76**: 41-46. <http://www.who.int/wer/pdf/2001/wer7606.pdf>
7. Leroy EM, Souquiere S, Rouquet P, Drewe D. Re-emergence of Ebola haemorrhagic fever in Gabon. *Lancet* 2002; **359** (9307): 712.
8. Wilson JM, Tucker CJ, Formenty P, Arthur R, Mahoney R, Anyamba A, et al. Examination of environmental conditions associated with Ebola virus emergence in Africa from 1976-1996 with meteorological and remotely sensed data. (submitted).

anomalies of low rainfall, as measured by ground measurements and remote sensing satellites, appear to 'trigger' the emergence of EHF during the vegetation recovery period after the rains begin. Monitoring climatic conditions in areas such as Gabon where EHF has appeared at least four times in the past seven years should be part of the programme to improve surveillance and outbreak preparedness. Within the past decade, EHF has been recognized for the first time in four countries.

The case fatality rates for *Zaire Ebola virus* (70-90%) and *Sudan Ebola virus* (50-70%) infections in the past decade were, with the exception of the Gabon 1994 outbreak, unchanged from that observed in the 1970s although patient care improved during recent outbreaks. Effective antiviral therapies are needed to reduce mortality. As mentioned earlier, improvements are also needed in the areas of social mobilisation and more effective approaches for insuring the safety of healthcare workers. Immunization has been shown to protect non-human primates against Ebola virus infection, but several issues, eg. current lengthy immunization schedule and the context in which a vaccine would be used, will have to be addressed before it will be of practical use in epidemic situations. Finally, in the search for the natural reservoir, the recent ecological studies in the hot forest areas in Gabon from which multiple transmission chains emerged will hopefully yield clues about this unsolved virological mystery. ■

LA GESTION DES FIÈVRES HÉMORRAGIQUES VIRALES EN EUROPE MANAGEMENT OF VIRAL HAEMORRHAGIC FEVERS IN EUROPE

EN ALLEMAGNE

Prise en charge des patients avec suspicion de fièvre hémorragique virale et autres infections contagieuses potentiellement mortelles en Allemagne

A. Wirtz¹, M. Niedrig², R. Fock²

¹ Hessisches Sozialministerium, Wiesbaden, Allemagne
² Robert Koch-Institut, Berlin, Allemagne

Les patients présentant une fièvre hémorragique virale (FHV), doivent faire l'objet d'une prise en charge particulière. Le diagnostic clinique est difficile car les premiers symptômes ne sont pas spécifiques. L'Allemagne dispose de deux centres munis d'installations de biosécurité P4 pour des diagnostics spécifiques. Les cinq services de confinement de haute sécurité pour des maladies infectieuses sont situés à Munich, Leipzig, Hambourg, Berlin et Francfort. De plus il existe un nombre correspondant de centres de compétence pour assister et conseiller les hôpitaux initialement impliqués dans le traitement de ces patients et les responsables de santé publique locaux. La décentralisation de ces centres de compétence est conseillée pour permettre des réponses plus rapides et efficaces aux menaces épidémiques des FHV. La classification des risques pour les personnes contact s'est avérée très utile en pratique.

Les épidémies d'Ebola au Zaire, au Gabon et en Ouganda, de fièvre hémorragique du virus de Marburg en République du Congo ces dernières années, ainsi que les flambées de peste en Inde nous ont montré que des maladies infectieuses dangereuses pouvaient être rapidement importées en

IN GERMANY

Management of patients with suspected viral haemorrhagic fever and other potentially lethal contagious infections in Germany

A. Wirtz¹, M. Niedrig², R. Fock²

¹ Hessisches Sozialministerium, Wiesbaden, Germany
² Robert Koch-Institut, Berlin, Germany

Patients suffering from viral haemorrhagic fevers must be handled specifically. The clinical diagnosis of these diseases in the initial stage is difficult because early symptoms are non specific. In Germany, specific diagnosis is available at two diagnostic centres with biosafety level 4 facilities. Five high security infectious disease isolation units for patient care are available in Munich, Leipzig, Hamburg, Berlin, and Frankfurt. In addition, a corresponding number of centres of competence are established to offer support and advice to the hospitals initially treating the patients and to the local public health officers. The decentralisation of these centres of competence is recommended to allow for more timely and reactive responses to VHF epidemic threats. The risk categorisation for contacts has proved to be very useful in practice.

Through the Ebola epidemics in Zaire, Gabon, and Uganda, the Marburg virus outbreak in the Republic of Congo in recent years, and the plague outbreak in India, we became aware that dangerous infections could be brought into Germany by infected travellers within a very short