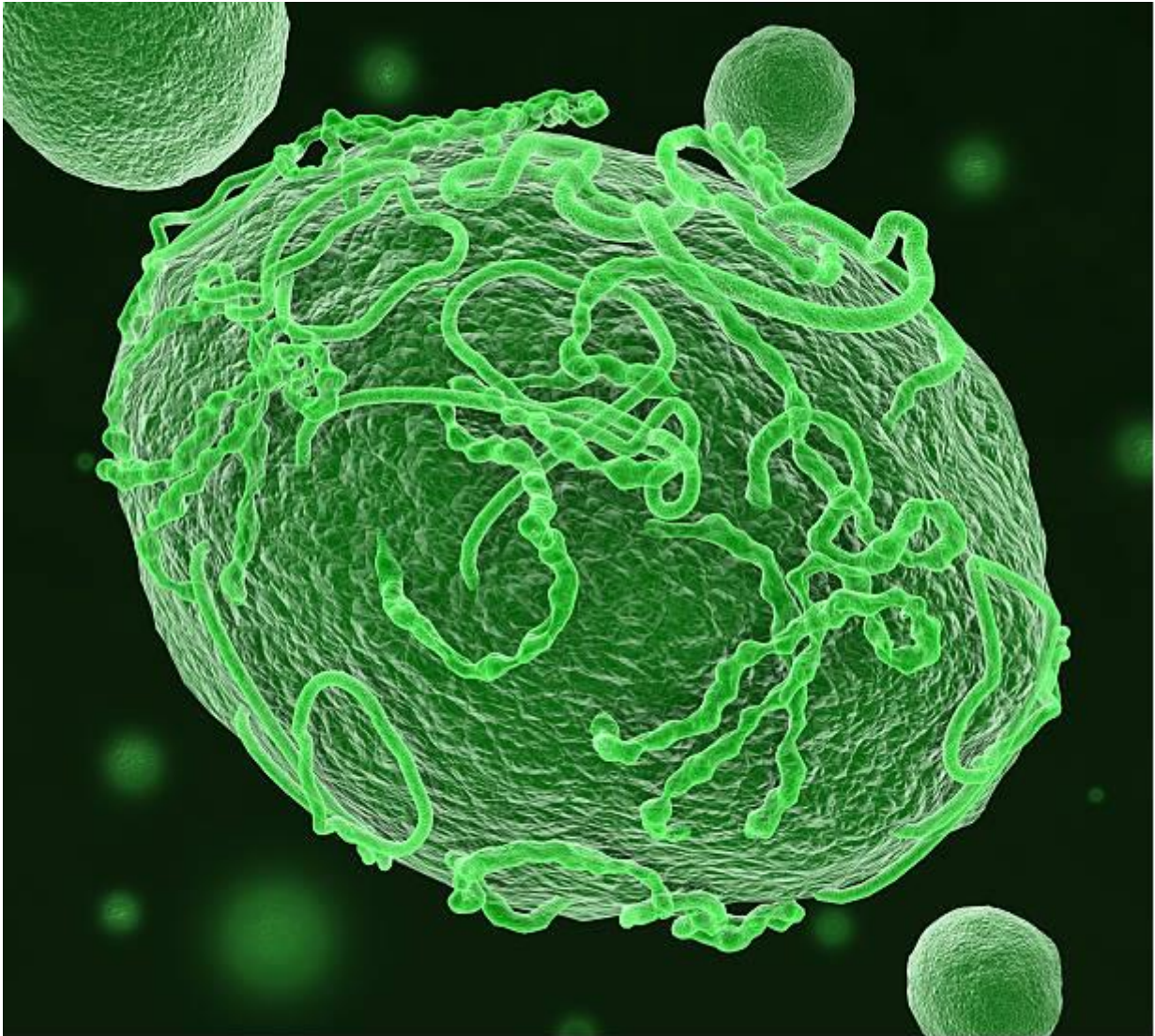


Rapport

relatif à la synthèse et à l'actualisation des avis du HCSP concernant la
maladie à virus Ebola (MVE)

17 mars 2022



Ce rapport a été validé :

- Le 18 février 2022 par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » (Cs-MIME) du HCSP, 17 membres qualifiés présents sur 21 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.
- Le 17 mars 2022 par la Commission Spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP) du HCSP, 11 membres qualifiés présents sur 18 membres qualifiés ; aucun conflit d'intérêt signalé, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.

INTRODUCTION



Haut Conseil de la Santé Publique	1
HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE	1
A LE HCSP A PRIS EN CONSIDÉRATION LES ÉLÉMENTS SUIVANTS	7
1 MALADIE A VIRUS EBOLA (MVE)	7
1.1 Épidémiologie.....	7
1.2 Aspects cliniques et diagnostics différentiels, formes asymptomatiques	8
1.3 Aspects biologiques	10
2 VIRUS EBOLA.....	13
2.1 Transmission inter-humaine.....	13
2.2 Infectiosité, niveau de contagiosité	14
2.3 Persistance et résurgence virales.....	14
2.4 Niveaux de risque d'exposition	16
3 CLASSIFICATION ET DÉFINITIONS DE CAS ET DE PERSONNES-CONTACTS	20
3.1 Définitions de cas suspects et possibles et personnes contact.....	22
3.2 Cas confirmé	22
3.3 Évaluation clinico-épidémiologique d'un patient suspect – utilisation de la définition de cas de MVE.....	22
3.4 Personne contact et personne co-exposée	23
3.5 Organisation	23
4 MESURES D'HYGIÈNE / ENVIRONNEMENT	26
4.1 Mesures d'hygiène.....	26
4.2 Protection des professionnels de santé en ESRH REB et en non ESRH REB.....	27
5 GESTION DES DASRI ET DÉSINFECTION DES SOLS ET MATÉRIELS.....	30
5.1 Gestion des DASRI, excréta, fluides biologiques et autres déchets produits	30
5.2 Désinfection des sols et des matériels.....	31
6 ASPECTS THÉRAPEUTIQUES SPÉCIFIQUES	32
6.1 Historique	32
6.2. Principales données disponibles sur les traitements expérimentaux testés par l'OMS	32
6.3 Traitements spécifiques webographie.....	37
6.4 Données récapitulatives résumées sur anticorps monoclonaux et antiviraux	38
7 VACCINS	41
7.1. Introduction sur les réponses immunitaires contre le virus Ebola	41
7.2. Vaccins Ebola monovalents pré-exposition	41
7.3. Vaccins Ebola polyvalents en pré-exposition	47

7.4. Stratégie vaccinale en post- exposition	49
8 SPÉCIFICITÉS DE LA PRISE EN CHARGE PÉDIATRIQUE	53
8.1 Aspects cliniques et diagnostiques chez l'enfant	53
8.2 Prise en charge thérapeutique chez l'enfant	55
8.3 Modalités organisationnelles pour la prise en charge des enfants sur le territoire national.....	59
8.4 Problématiques éthiques pédiatriques	61
9 SPÉCIFICITÉS DE LA PRISE EN CHARGE GYNÉCO-OBSTÉTRICALE	64
10 ASPECTS ÉTHIQUES	69
11 COMMUNICATION / INFORMATION	72
11.1 Communication à l'attention de la population générale.....	72
11.2 Communication auprès des professionnels de santé et auprès des patients	72
B LE HCSP RECOMMANDE	75
1 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS.....	75
1.1 En fonction du lieu de prise en charge et de la définition de cas.....	75
1.2 Mesures d'hygiène, de protection des personnels et de désinfection.....	77
1.3 Précautions lors de la sortie de la chambre.....	79
1.4 Réalisation des examens complémentaires	80
1.5 Traitement spécifique	82
1.6 Traitement de support / RPMO (recommandation professionnelle multidisciplinaire opérationnelle).....	83
1.7 Prise en charge pédiatrique	84
1.8 Prise en charge gynéco-obstétricale	85
1.9 Conduite à tenir en cas de persistance ou de résurgence virale	89
2 PRISE EN CHARGE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET AUTRES PERSONNELS	91
2.1 En pré-exposition (EPI et vaccination)	91
2.2 En post-exposition.....	91
2.3 Planification et suivi médical et paramédical de la victime par le référent	93
3 ÉTHIQUE, INFORMATION ET COMMUNICATION	94
3.1 Aspects éthiques.....	94
3.2 Information / Communication.....	94
C FICHES TECHNIQUES.....	96
1 FICHES TECHNIQUES DE PRISE EN CHARGE	96
2 FICHES TECHNIQUES DES MESURES D'HYGIÈNE ET PROTECTION DES PERSONNELS	104
RÉFÉRENCES.....	112
ANNEXES	129

INTRODUCTION

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu de la Direction générale de la santé (DGS) une saisine datée du 13 février 2019 (cf. annexe 1) visant à actualiser les différents avis relatifs à la maladie à virus Ebola (MVE) produits par le HCSP depuis 2014, compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques.

Afin de répondre à cette saisine de la DGS, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) *ad hoc* associant des experts membres ou non du HCSP (cf. composition du GT en annexe 2).

Il est demandé en pratique de mettre à disposition des professionnels une version actualisée des recommandations (cf. liste des avis en annexe 3) sous la forme d'un document unique.

En outre, à la suite de la création en avril 2019 d'un groupe de travail transversal du HCSP « Sécurité des éléments et produits du corps humain » (Secproch) la DGS, par une nouvelle saisine (cf. annexe 1) datée du 20 août 2019, a sollicité le HCSP aux fins d'élargir la saisine initiale en intégrant les dispositifs à mettre en place pour prévenir la transmission d'agents infectieux non dépistés en routine dans les produits sanguins, les greffons et les autres produits et éléments du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, y compris le lait maternel et les gamètes.

Cette dernière saisine sera traitée séparément dans un nouvel avis.

Le GT piloté par Christian CHIDIAC, président de la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » (Cs-MIME) et Didier LEPELLETIER, vice-président de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP) a travaillé selon la méthode habituelle du HCSP.

En particulier, plusieurs sources d'information différentes et complémentaires ont été mobilisées, les sources documentaires et bibliographiques disponibles ont été analysées, des auditions des différentes parties prenantes ont été conduites (cf. liste en annexe 2).

Concernant la recherche documentaire, une actualisation des références disponibles a été réalisée par la Direction Documentation veille et archives de Santé publique France (SpF).

La dimension sociale et éthique a aussi été intégrée à la réflexion ainsi que les aspects de prise en charge des populations spécifiques, notamment les enfants et les femmes enceintes.

Les travaux de ce GT en rapport avec la saisine initiale étaient quasiment achevés fin 2019 mais ont dû être suspendus en raison de la crise sanitaire liée à la pandémie d'infection à SARS-CoV-2 (Covid-19). De ce fait, des éléments d'actualisation pour les éléments importants ont été insérés dans la version initiale du rapport afin d'éviter une réécriture complète.

Ce rapport décrit, au niveau de l'argumentaire, la MVE et le virus responsable, ses modes de transmission, définit la classification des cas et personnes contact et décrit leur évaluation clinico-épidémiologique, ainsi que l'organisation de la prise en charge.

Les mesures d'hygiène et la protection des personnels de santé sont particulièrement détaillées, de même que la gestion des DASRI et la désinfection des locaux.

Enfin, les aspects thérapeutiques spécifiques et symptomatiques (reprenant les éléments de la RPMO Ebola de la mission nationale COREB) qui sont au premier plan, sont rappelés.

Les spécificités de la prise en charge pédiatrique et gynéco-obstétricale sont précisées.

Enfin, les considérations éthiques et la communication à l'attention de la population générale et auprès des professionnels de santé sont abordées.

Cet argumentaire riche sert de base aux recommandations sur la prise en charge des patients, des professionnels de santé et autres personnels, l'éthique et la communication.

Ces recommandations sont enrichies de fiches techniques détaillant la prise en charge et les mesures d'hygiène et de protection des personnels.

Les recommandations nationales pour le diagnostic, la prise en charge et la prévention de la MVE, et au-delà des autres FHV détaillées dans ce rapport impliquent une organisation au niveau national, avec la mise en place des établissements de santé de référence régionaux et nationaux pour le risque épidémique et biologique.

Cette organisation nationale implique une organisation au niveau des territoires, indispensable à la déclinaison optimale de ces recommandations au niveau national.

A LE HCSP A PRIS EN CONSIDÉRATION LES ÉLÉMENTS SUIVANTS

1 MALADIE A VIRUS EBOLA (MVE)

1.1 Épidémiologie

Depuis sa découverte en 1976 lors de deux épidémies au Zaïre et au Soudan, la maladie à virus Ebola (MVE) est caractérisée par sa gravité et sa létalité [1–3].

Le virus Ebola se transmet à l'humain selon deux modes : (i) sporadique et zoonotique, par contact direct ou indirect avec des animaux malades, leurs carcasses ou avec son réservoir supposé, les chauves-souris frugivores de la famille des *Pteropodidae* ; (ii) par transmission interhumaine et épidémique, lors d'un contact direct avec tout fluide corporel de personnes infectées. Le risque de transmission est ainsi maximal lors de soins prodigués à une personne décédée (soins et cérémonies funéraires) ou à des malades (transmission nosocomiale).

L'épidémiologie est dominée par les espèces Zaïre et Soudan qui ont été responsables de l'essentiel des 23 épidémies rapportées jusqu'en 2013 principalement en milieu rural au Soudan, en Ouganda, en République démocratique du Congo (RDC), au Congo et au Gabon [4]. Une transmission sporadique ou des épidémies de taille réduite survenant dans des zones reculées ont pu cependant passer inaperçues.

L'épidémie qui a frappé l'Afrique de l'Ouest de fin 2013 à 2016 a suscité la mobilisation de la communauté internationale contre cette maladie tropicale jusque-là négligée. Déclarée en Guinée Conakry [5], au Libéria puis en Sierra Leone, elle a été classée « urgence de santé publique de portée internationale » (USPPI) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en août 2014 devant la persistance d'une transmission à hauts niveaux dans ces trois pays et l'exportation de cas vers les États-Unis et l'Europe. Avec plus de 28 000 cas pour plus de 11 000 décès déclarés, il s'agit de l'épidémie la plus importante documentée à ce jour ainsi que de la première à sévir en zone urbaine et à diffuser sur de longues distances, y compris quelques cas hors du continent africain [6].

Outre ce foyer désormais maîtrisé, plusieurs épidémies sont survenues en RDC, dont 3 de taille modeste (69 cas en 2014 dans la province de l'Équateur ; 8 cas en 2017 dans le Bas Uélé et 54 cas de mai 2018 à août 2018 dans la même province de l'Équateur) et une épidémie de large ampleur a sévi du 1^{er} août 2018 au 25 juin 2020 dans la province du Nord-Kivu avec 3 470 cas (probables et confirmés) dont 2 287 décès [7–9]. Une nouvelle USPPI a été déclarée par l'OMS dès le 17/07/2019 devant la difficulté à contrôler cette épidémie touchant une zone de conflits armés et le risque d'extension régionale mis en évidence par la détection de cas à Goma, grande ville de l'est de la RDC comptant près de 2 millions d'habitants. Le virus Ebola a réémergé dans la province de l'Équateur du 1^{er} juin au 18 novembre 2020, avec 130 cas (probables et confirmés) incluant 55 morts, puis à nouveau dans le Kivu du 7 février au 3 mai 2021 (12 cas dont 6 morts) et enfin le 8 octobre 2021 dans le Kivu où l'épidémie était encore en cours. Le virus Ebola a également réémergé en Guinée Conakry du 14 février au 19 juin 2021, avec 23 cas (probables et confirmés) dont 12 morts [10,11].

Pour l'Europe et plus particulièrement la France, le risque d'importation de MVE est généralement considéré comme très faible. Néanmoins, quand une épidémie touche une zone directement connectée au trafic aérien international, le risque d'essaimage international augmente significativement comme le démontrent les épisodes de transmission interhumaine secondaire rapportés aux États-Unis et en Espagne [12–14]. Il convient dans ce cas de figure d'adapter les dispositifs de soins pour améliorer leur capacité à diagnostiquer précocement et mettre en place les mesures barrières nécessaires autour de tout cas importé de MVE.

La niche écologique du virus Ebola correspond aux forêts tropicales et équatoriales d'Afrique et couvre probablement plus largement toute l'aire de vie des chauves-souris *Pteropodidae* [15]. Différents facteurs environnementaux, incluant le changement climatique, la déforestation, l'exploitation intensive des ressources forestières et le gibier sauvage pourraient favoriser les épisodes de passage du virus à l'humain [16].

1.2 Aspects cliniques et diagnostics différentiels, formes asymptomatiques

1.2.1 Phase aiguë

Aspects cliniques [17,18]

L'incubation est en moyenne de 8 jours [2 jours à 21 jours].

La maladie débute typiquement par un syndrome viral non spécifique d'installation brutale. Les symptômes les plus fréquents sont une fièvre élevée, une profonde asthénie psychomotrice, une anorexie, des algies diffuses (myalgies, arthralgies, céphalées). Après 3 à 4 jours, ces symptômes sont habituellement suivis de signes digestifs avec des douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée. L'intensité de cette phase est variable avec des pertes liquidiennes pouvant aller jusqu'à 5-10 litres par jour. D'autres symptômes sont plus rares à type d'hyperhémie conjonctivale, signes respiratoires (toux, dyspnée), hoquet, douleurs thoraciques. Cette période dure 7 jours en moyenne.

Si l'état clinique commence à s'améliorer à ce stade chez certains patients (parfois après une atteinte relativement modérée), il va s'aggraver chez d'autres avec apparition d'un état de choc, lié à l'hypovolémie et à la réponse inflammatoire systémique. À cette phase, les patients peuvent présenter des hémorragies d'expression et de gravité extrêmement variables (saignements aux points de ponction, pétéchies, hémorragies muqueuses, hématémèses, mélaenas, rectorragies, plus rarement épistaxis, hémoptysies, hémorragies génitales ou hématomes). Parmi les symptômes identifiés au cours de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest de 2013-2016, les manifestations hémorragiques étaient rares, entre 1 et 35% des cas selon les séries. Les troubles neurologiques observés (confusion, obnubilation, convulsions, atteintes focales, syndrome méningé) sont rares et liés soit à une encéphalopathie par troubles hydro-électrolytiques, soit à une encéphalite virale. D'autres symptômes tardifs incluent une dysphagie, une odynophagie, des ulcérations buccales.

Si les patients survivent à cette phase, une longue phase de récupération débute.

Signes biologiques [17,18]

La lymphopénie initiale (3 à 5 premiers jours) s'associe à une thrombopénie. Elle est suivie d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. L'anémie est inconstante, retrouvée dans les formes hémorragiques.

Les troubles de l'hémostase, d'intensité très variable, comprennent une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans les formes graves.

L'atteinte hépatique est habituelle (augmentation des transaminases de type ALAT, cholestase avec hyperbilirubinémie) de même que l'hypoalbuminémie.

La rhabdomyolyse (augmentation des transaminases de type ASAT et des créatine phosphokinases : CPK) est fréquente et parfois marquée. Elle favorise une atteinte rénale fréquente (avec ou sans protéinurie), d'origine mixte (fonctionnelle et organique).

Les troubles hydro-électrolytiques à type d'hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie et hypomagnésémie sont fréquents. Une acidose métabolique est présente dans les formes graves avec choc et insuffisance rénale.

Des tableaux de pancréatite biologique ont été rapportés.

Facteurs pronostiques, facteurs de risque de décès

Le taux de mortalité est variable selon les séries et les modalités de prise en charge. Au cours de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest de 2013-2016 il était globalement de 40 %, variant de 43 % à 74 % selon les séries et de 30 % chez les patients traités au Centre de traitement des soignants de Conakry [19]. L'importance des traitements symptomatiques est soulignée par une mortalité plus faible (20 %) observée chez les patients pris en charge dans les pays du Nord.

À la lumière de différentes études, plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont pu être identifiés [17] : l'âge supérieur à 40 ans, la présence de signes cliniques péjoratifs (hémorragies, signes de défaillance viscérale, hoquet), une insuffisance rénale, une acidose métabolique (lactates

sanguins), une rhabdomyolyse importante (augmentation des ASATet CPK), une charge virale élevée.

Autres formes cliniques

Les formes asymptomatiques de MVE (individus infectés ne développant pas la maladie) sont décrites depuis la fin des années 1990 avec une fréquence très variable (de 1 % à 46 % selon les études) lors d'études de séroprévalence. Une enquête sérologique effectuée chez des contacts familiaux en Sierra Leone lors de l'épidémie de 2013-2016 a montré que seulement 2,6 % de personnes séropositives n'avaient pas développé de signes cliniques de la maladie [20]. Dans la mesure où ces personnes asymptomatiques ne sont pas virémiques, elles ne sont pas contagieuses, sauf à considérer la présence d'une infection virale persistante dans le sperme.

Il faut par ailleurs signaler que, parmi les signes observés lors de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest de 2013-2016, la fièvre était absente lors de l'admission dans les centres de traitement dans au moins 10 % des cas.

La présentation clinique de la maladie peut également être modifiée par des comorbidités et des infections associées comme un paludisme ou un sepsis bactérien.

Diagnostiques différentiels [21]

En l'absence de spécificité du tableau clinique de MVE, surtout à la phase initiale, le diagnostic différentiel se pose avec de nombreuses autres maladies présentes en Afrique mais aussi avec des maladies cosmopolites qui ne doivent pas être négligées au retour d'un séjour en zone tropicale.

Dans tous les cas, le paludisme doit être systématiquement évoqué même en cas de prise d'une chimioprophylaxie correcte.

D'autres diagnostics différentiels doivent être évoqués selon les signes cliniques associés à la fièvre :

- un syndrome algique fait évoquer toutes les arboviroses présentes dans la région, en particulier la fièvre jaune (en l'absence de vaccination) et la dengue, mais aussi une fièvre typhoïde, une leptospirose ;
- des signes digestifs font évoquer une salmonellose, une shigellose, une infection à Yersinia ;
- des signes cutanéomuqueux amènent à évoquer toutes les causes d'exanthème fébrile : arbovirose, rickettsiose, primo-infection à EBV et à VIH, rougeole, toxidermie ;
- des signes encéphaliques font évoquer toutes les causes d'encéphalites fébriles au retour d'Afrique : méningococcémie, encéphalites virales notamment herpétiques, primo-infection à VIH, trypanosomose ;
- un syndrome hémorragique doit faire discuter les autres causes de fièvres hémorragiques : fièvre jaune (en l'absence de vaccination), autres arboviroses (dengue), hépatite fulminante (VHA, VHB, VHE), autres fièvres hémorragiques virales (FHV) africaines (arénaviroses, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, fièvre de la vallée du Rift) sans oublier des maladies bactériennes (leptospirose, méningococcémie, autre sepsis grave, certaines rickettsioses).

Il est donc nécessaire de pouvoir, autant que possible, disposer au moins des examens biologiques suivants : NFS/plaquettes, frottis ou test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme (la goutte épaisse est proscrite), CRP, transaminases, hémocultures, bandelette urinaire et un bilan de coagulation.

Mais ces diagnostics différentiels ne doivent pas faire oublier que des co-infections sont possibles, notamment paludisme et sepsis bactérien par translocation digestive et que dans ces conditions, la mise en route systématique d'un traitement antipaludique et antibiotique est justifiée.

1.2.2 Séquelles

Plusieurs études de suivi de survivants de MVE de l'épidémie de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest ont permis de décrire les séquelles post-maladie. Leur physiopathologie est incomplètement élucidée, des phénomènes immunologiques étant évoqués [18,22].

Les symptômes les plus fréquents sont les signes généraux : fièvre, asthénie, anorexie. Les douleurs chroniques sont de localisations diverses : céphalées, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales, dorsalgies. Des manifestations oculaires (vision trouble, photophobie, douleurs, sensation de corps étranger), auditives (acouphènes, perte auditive) et neuro-sensorielles (troubles de la mémoire, du sommeil, insomnies, vertiges) sont signalées. Ont également été rapportées une baisse de la libido, des dysfonctions sexuelles, des manifestations psychologiques incluant perte de confiance en soi, sensation de rejet social.

Ces symptômes peuvent persister longtemps et près de la moitié des survivants signalent une récupération inférieure ou égale à 70 % de leur état pré-maladie.

Une étude en Guinée, avec un suivi moyen de 21,2 mois, montre que dans l'année qui suit la sortie d'un centre de traitement, la mortalité chez les survivants est 5 fois plus élevée que dans la population générale. L'âge supérieur à 55 ans, une durée d'hospitalisation supérieure à 12 jours et une résidence en dehors de la capitale sont associés à un excès de mortalité. Le rôle de l'insuffisance rénale dans cette mortalité est évoqué [23,24].

1.2.3 Aspects cliniques de la résurgence virale

Il est maintenant établi que le virus Ebola peut persister pendant une longue période dans les organes immunologiquement préservés. Cette persistance peut, dans de rares cas, conduire à une réactivation virale chez le patient ou à une transmission virale à un sujet sain (transmission sexuelle de l'homme à la femme le plus fréquemment).

Ainsi, une infirmière a développé une méningo-encéphalite liée à une réactivation du virus Ebola dans le système nerveux central (SNC) 9 mois après la MVE initiale [25]. Une charge virale ARN très élevée a été détectée dans le liquide cébrospinal (LCS), alors qu'elle était au moins 100 fois inférieure dans le plasma. De même, seul le LCS a permis d'isoler des particules virales infectieuses. Cette patiente a finalement guéri et n'a pas été à l'origine d'une transmission du virus, mais cela aurait été possible en raison des charges virales détectées lors de cette réactivation. De même, si l'on ne peut parler de résurgence *stricto sensu*, la persistance virale dans l'œil a été à l'origine de signes cliniques oculaires plusieurs mois après la guérison de la MVE [26].

1.3 Aspects biologiques

1.3.1 Sécurité et sûreté biologiques, aspects réglementaires

Le virus Ebola est un **virus de groupe de risque 4**. Dans la réglementation française, les mesures de protection du travailleur à mettre en œuvre dans les laboratoires sont définies dans **l'arrêté modifié du 16 juillet 2007** [27].

- L'isolement et la culture des agents biologiques du groupe 4 ne peuvent être réalisés qu'en envoyant les échantillons, conformément à la réglementation relative au transport des marchandises dangereuses, à un établissement disposant d'installations de niveau de confinement 4.
- Les autres analyses sur le matériel biologique infectieux sont limitées au maximum.
- L'évaluation des risques permet de déterminer si la concentration ou la quantité des agents pathogènes incriminés et la nature des activités permettent de réaliser ces analyses en niveau de confinement 3 (diagnostic spécifique par biologie moléculaire, toute analyse à partir d'échantillon biologique infectieux d'un patient atteint ou cas possible de MVE).
- Si l'échantillon est inactivé, un niveau de confinement 2 peut être suffisant.

- Pour les analyses d'extrême urgence, un automate dédié peut être placé sous tente plastique de protection, implantée dans la chambre d'isolement du patient, sous réserve d'une formation adaptée des personnels.
- Dans tous les cas, les établissements prennent les mesures de sécurité et de sûreté adaptées en termes d'équipements, de décontamination et de conditions de travail.

La culture du virus Ebola n'est réalisée que par le Centre national de référence (CNR) des fièvres hémorragiques virales (FHV) dans des laboratoires de haut niveau de sécurité (LSB4).

Le virus Ebola appartient également à la liste des Microorganismes et Toxines (MOT) qui imposent aux laboratoires une réglementation particulière de déclaration à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) lors de toute prise en charge d'un cas avéré de MVE. Ces obligations concernent des autorisations de cession, ce qui signifie notamment des formalités particulières pour tout transport d'échantillons biologiques d'un cas avéré de MVE vers le CNR FHV ou un centre disposant d'une autorisation de détention.

Le transport des matières infectieuses

Tout transport de matériels biologiques potentiellement infectieux demeure sous l'entière responsabilité de l'expéditeur. Les modalités de transport des matières infectieuses sont fixées par l'arrêté du 5 août 2009 modifiant l'arrêté du 29 mai 2009 relatif au transport des marchandises dangereuses par voies terrestres (dit « arrêté TMD ») [28]. Il est recommandé de suivre les guides sur la sécurité du transport des matières infectieuses et des échantillons de diagnostic publiés par l'OMS [29,30].

Transport des matières infectieuses

Les marchandises dangereuses comprennent des matières infectieuses pour l'homme ou pour les animaux. Celles-ci sont définies comme *les matières dont on sait ou dont on a des raisons de penser qu'elles contiennent des agents pathogènes. Les agents pathogènes sont définis comme des micro-organismes (les bactéries dont les rickettsies, les virus, les parasites et les champignons) et d'autres agents tels que les prions, qui peuvent provoquer des maladies chez l'homme ou chez l'animal* et sont répertoriées à la classe 6.2 des marchandises dangereuses.

Les matières infectieuses de la classe 6.2 sont classées en 2 catégories :

1 matière infectieuse de catégorie A

C'est une matière infectieuse qui, de la manière dont elle est transportée, peut, lorsqu'une exposition se produit, provoquer une invalidité permanente ou une maladie mortelle ou potentiellement mortelle chez l'homme ou l'animal, jusque-là en bonne santé.

Elles sont réparties en numéros ONU (*UN Numbers*): UN 2814 : « matière infectieuse pour l'homme » et UN 2900 : « matière infectieuse pour les animaux uniquement »

2 matière infectieuse de catégorie B (matières biologiques)

C'est une matière infectieuse qui ne répond pas aux critères de classification dans la catégorie A. Elle correspond au numéro UN 3373 « matières infectieuses de la catégorie B ».

La présence potentielle d'agents infectieux situés dans le domaine de compétence du CNR des FHV implique certaines dispositions spécifiques. Il est donc indispensable que les conditions d'envoi respectent scrupuleusement la réglementation en vigueur. En particulier, les échantillons doivent être emballés selon la norme UN 6.2, ce qui implique un triple emballage homologué, un transporteur agréé et un transport dédié, et la déclaration de matière dangereuse. Si la présence de l'agent infectieux n'est pas encore démontrée, l'échantillon pourra être envoyé selon la norme UN 3373. S'il s'agit d'un échantillon provenant d'un cas confirmé, il conviendra d'utiliser la norme UN 2814.

1.3.2 Diagnostic biologique de la MVE

Le diagnostic spécifique de MVE peut reposer sur différentes techniques en fonction du tableau clinique et du niveau de biosécurité disponible au sein du laboratoire.

- **La détection du matériel génétique du virus Ebola par RT-PCR en temps réel**

Ces tests de RT-PCR peuvent théoriquement être réalisés à partir de différentes matrices biologiques : sang total, sérum, plasma, urines, sécrétions vaginales, LCS, liquide articulaire, humeur vitrée, sperme, écouvillonnage buccal. Cependant, les techniques d'inactivation commercialisées ne sont pas validées sur toutes les matrices biologiques, et la sensibilité et la cinétique de détection du matériel génétique viral dans les fluides autres que le sang/plasma ne sont pas forcément adaptées à un diagnostic précoce ou connues de manière suffisante pour que ces échantillons soient utilisés dans ce but. Seul le CNR FHV serait à même de traiter les échantillons autres que le sang/plasma.

Cette technique de RT-PCR en temps réel peut être utilisée dès les premiers stades de l'infection puisqu'il a été démontré une excellente corrélation entre la phase clinique de la maladie (dès l'apparition de la fièvre) et la virémie. La RT-PCR doit donc permettre d'établir le diagnostic de FHV Ebola dès que le patient est pris en charge. Cependant, en cas de forte suspicion clinique dans le contexte d'une prise en charge très précoce, une nouvelle RT-PCR sur un deuxième échantillon peut être conseillée par le CNR FHV. En effet, on estime qu'un résultat de RT-PCR négatif ne permet d'exclure formellement une infection qu'à partir de 48 h après l'apparition des premiers signes cliniques (fièvre le plus souvent).

En dehors de toute épidémie, le diagnostic moléculaire de cas sporadique repose essentiellement sur l'expertise du CNR FHV qui dispose de techniques permettant de détecter tous les virus du groupe à risque 4 responsables de FHV pouvant être suspectés en fonction du contexte épidémiologique (Lassa, Lujo, CCHF, Marburg, ...). Il faut préciser que le kit de la firme Altona permet une détection de toutes les espèces de Filovirus connues à ce jour.

En période épidémique, sur demande de la DGS, en présence d'un virus dont les caractéristiques sont bien documentées et sans suspicion de mutation génétique pouvant altérer la sensibilité de la RT-PCR, le CNR FHV peut autoriser la mise en œuvre de ce diagnostic moléculaire d'urgence dans des laboratoires d'analyse médicale ou de recherche disposant de conditions de biosécurité adaptées et de techniques moléculaires conseillées par le CNR. Cette délocalisation du diagnostic virologique devrait être systématiquement envisagée.

Les étapes d'amplification moléculaire peuvent être effectuées en laboratoire de sécurité (LSB) de niveau 2 (LSB2) si l'inactivation de l'échantillon par une méthode validée a été pratiquée en LSB3 ou LSB4.

Les techniques de RT-PCR actuellement commercialisées ne permettent pas une mesure précise de la charge virale.

- **Les tests de diagnostic rapide (TDR)**

Ces TDR immunochromatographiques reposent sur une détection immunologique sur membrane d'antigènes du virus Ebola, la VP40 ou la NP ou la GP, selon les tests. Ils peuvent être effectués à partir d'une ponction capillaire ou à partir de sang prélevé par ponction veineuse, voire à partir de liquide salivaire. À ce jour, trois d'entre eux, ayant démontré de très bonnes sensibilité et spécificité sont recommandés par l'OMS. En zone épidémique, leur mise à disposition, éventuellement réalisable directement « au lit du patient », peut permettre une simplification et une accélération du tri des patients, évitant ainsi une attente et un contact prolongé dans la zone des patients « suspects ».

Selon l'OMS, ces TDR ne peuvent actuellement être utilisés que dans des pays où il existe des suspicions d'épidémies où les tests moléculaires ne sont pas disponibles ainsi que dans les pays en situation épidémique en cas d'afflux important de patients « cas suspects » ou

« confirmés » dépassant les capacités de tri en centre de soins et en laboratoire. Le résultat du TDR doit systématiquement être confirmé ultérieurement par un examen diagnostique utilisant une technique de référence. Ainsi, ces TDR n'ont à ce jour aucune indication en dehors des zones endémo-épidémiques.

▪ **La détection des anticorps IgM ou IgG spécifiques par des méthodes sérologiques de type ELISA**

Les techniques de sérologie sont beaucoup moins performantes pour le diagnostic d'une MVE que la RT-PCR. Les anticorps n'apparaissent pas immédiatement avec les premiers symptômes, même pour les IgM les plus précoces, ce qui ne rend pas cette technique très utilisable dans un contexte d'urgence. Il en est de même pour les IgG qui apparaissent de toute façon trop tardivement par rapport aux symptômes initiaux pour être utilisées comme méthode de diagnostic précoce. Il faut de plus noter que dans le cas du virus Ebola, les patients qui décèdent, soit la majorité des patients, ne développent pas d'anticorps. Ils ne développent pas d'IgG et la réponse IgM est généralement faible et retardée. Les patients survivants, en revanche, développent généralement des anticorps spécifiques IgM et IgG, mais ceux-ci apparaissent de manière retardée par rapport à la virémie. Les techniques de sérologie sont donc plutôt à utiliser pour le diagnostic rétrospectif, en gardant à l'esprit que la spécificité des tests IgG n'est pas parfaite.

2 VIRUS EBOLA

Le virus Ebola comporte 6 espèces dont 4 sont pathogènes pour l'homme :

- *Ebola virus* (également nommé Ebola Zaïre ou EBOV), espèce responsable de la majorité des MVE dans le monde depuis 1976, notamment au Zaïre et au Gabon et impliquée dans les épidémies d'Afrique de l'Ouest (2013-2016) puis de RDC depuis 2018 ;
- *Sudan virus* (SUDV), découvert au Soudan en 1976 et responsable depuis de foyers épidémiques au Soudan, en Ouganda ;
- *Tai Forest virus* (TAFV ou Côte d'Ivoire Ebolavirus) identifié lors d'une épizootie touchant des chimpanzés et responsable d'un seul cas humain en Côte d'Ivoire en 1994 ;
- *Bundibugyo virus* (BDBV), isolé en Ouganda en 2007, et ayant causé une autre épidémie en RDC en 2012 ;
- *Reston virus* (RESTV), responsable de décès chez les singes mais seulement impliqué dans quelques formes asymptomatiques chez l'homme ;
- *Bombali virus* (BOMV), détecté chez des chauves-souris mais jamais associé à un cas humain.

2.1 Transmission inter-humaine

Le virus Ebola se transmet par contact avec le sang ou les fluides biologiques d'un patient symptomatique (ou convalescent pour des contaminations par certains fluides) tels que les selles, les vomissures, les urines, la sueur, le sperme, les sécrétions vaginales, les larmes, la salive, le lait maternel. La présence de virus et les quantités éventuellement détectables ne sont pas connues pour le liquide amniotique. Il faut cependant par précaution considérer ce fluide comme infectieux.

Les modes de transmission sont de type contact avec des muqueuses ou une peau lésée.

- La capacité à pénétrer la peau saine est hautement improbable mais ne peut pas être totalement exclue.
- À ce jour, aucune transmission interhumaine aéroportée du virus Ebola n'a jamais été démontrée. Cependant, une aérosolisation des liquides biologiques contaminés suivie d'un contact avec les muqueuses buccales nasales ou oculaires (centrifugation, ouverture de tubes, pipetage par exemple) serait susceptible d'entraîner un risque de transmission au laboratoire. De même, en service clinique, une aérosolisation de proximité lors de

manœuvres de type aspiration trachéale doit être prise en compte dans l'analyse de risques.

L'homme peut également se contaminer indirectement par contact :

- avec un objet contaminé par du virus Ebola viable, provenant de l'environnement du patient (communautaire ou lors de la prise en charge médicale) ou une surface contaminée ;
- avec des effluents ou des déchets issus de la prise en charge du patient ;
- ou lors des rites funéraires.

2.2 Infectiosité, niveau de contagiosité

La charge virale des liquides biologiques d'un patient infecté par le virus Ebola est très élevée ; elle peut atteindre 10^9 – 10^{10} PFU/g (*Plaque Forming Unit/g*) dans des selles diarrhéiques ou des vomissements et 10^8 PFU/mL dans le sérum.

L'infectiosité du virus Ebola est mal connue, mais il semble que de petites quantités de virus (quelques PFU) seraient susceptibles de transmettre la maladie, comme cela a été démontré dans les modèles primates non humains (PNH).

Au vu des risques courus, une personne infectée par le virus Ebola et symptomatique doit être considérée comme hautement contagieuse.

Le début de la contagiosité est lié à la virémie et donc à l'apparition des premiers symptômes (y compris la fièvre). Plus la maladie évolue, plus le patient est contagieux. Une fois guéri, le niveau de contagiosité chute drastiquement, mais le convalescent peut rester excréteur de virus Ebola dans certains liquides biologiques sanctuaires (cf. ci-dessous).

2.3 Persistance et résurgence virales

2.3.1 Dans les liquides biologiques

Persistance du virus Ebola dans les fluides biologiques des convalescents

L'épidémie de MVE qui a sévi en Afrique de l'Ouest de 2014 à 2016 a permis, grâce aux études menées au sein des cohortes de survivants, de définir très précisément les modes de persistance du virus Ebola dans les fluides biologiques des survivants ainsi que les risques de transmission virale après guérison.

Avant 2014, très peu de données étaient disponibles sur cette question. La persistance après disparition de la virémie de virus Ebola dans le sperme, l'humeur aqueuse et le lait maternel avait été démontrée lors de l'épidémie de Kikwit (1995) [31–33]. En revanche, aucun cas de transmission sexuelle à partir d'un survivant guéri n'avait été clairement démontré pour le virus Ebola.

Le virus Ebola peut être mis en évidence dans les fluides biologiques des survivants par détection de l'ARN viral par RT-PCR [34–36] ou par isolement viral sur cellules Vero ou souris SCID [36][Sissoko Lancet GH, 2017]. Parmi les fluides biologiques qui ont été évalués, ceux dans lesquels le virus a été retrouvé étaient l'urine, le sperme, le lait, l'humeur aqueuse et le LCS.

Il a été mis en évidence que le virus Ebola pouvait persister quelques jours à quelques semaines après disparition de la virémie dans l'urine des survivants, mais en aucun cas de manière réellement durable [37].

La présence de virus Ebola infectieux dans l'humeur aqueuse a été démontrée 9 semaines après la disparition des symptômes chez un survivant souffrant d'uvéite post-MVE [26]. Cependant, une autre étude portant sur une cohorte de 50 survivants prélevés plus tardivement après la guérison (d'un an à trois ans environ) n'a pas mis en évidence par RT-PCR le virus Ebola dans l'humeur aqueuse, suggérant que la persistance dans l'œil n'était pas de très longue durée [35]. Les données restent cependant peu nombreuses pour ce qui concerne l'œil pour pouvoir déterminer précisément la cinétique de disparition du virus dans cet organe.

Le virus Ebola peut également persister dans le lait maternel [38], y compris chez des femmes n'ayant pas développé de symptômes après infection [39]. Là encore, les données étant très peu nombreuses, la fréquence et la durée de persistance dans le lait ne sont pas connues. Néanmoins, la possibilité d'une transmission du virus Ebola au nouveau-né par du lait a été démontrée [39].

Les sécrétions vaginales ne semblent pas très propices à la persistance du virus Ebola. Là encore, peu de données sont disponibles, mais il a néanmoins été montré chez une survivante que l'ARN viral n'était détecté que jusqu'à 36 jours après le début des symptômes, et avec une charge très faible [40]. Il est possible que le pH plutôt acide des sécrétions favorise l'inactivation du virus Ebola.

Enfin, le fluide biologique pour lequel une persistance très longue et quasi systématique a été démontrée est le sperme. En effet, plusieurs études réalisées à partir des cohortes de survivants de l'épidémie de 2013-2016 ont mis en évidence de l'ARN viral dans le sperme chez 27 % à 73 % des survivants [36,41]. La durée médiane de détection par RT-PCR était de 158 jours après le début des symptômes [36]. Le matériel génétique viral était toujours détectable chez 8 % des survivants plus de deux ans après le début de la maladie [34].

Chez un soignant en Sierra Leone, victime de MVE, survivant, suivi et prélevé de J7 à J30 pour le sérum et jusqu'à J244 pour le sperme, le virus a été indétectable dans le sérum à J24, alors qu'il est resté détectable jusqu'à J110 dans le sperme, et à la limite de la détectabilité à J180 et J244 [42].

La présence d'ARN de virus Ebola dans le sperme a été modélisée chez les survivants participant à la cohorte Postebogui en Guinée. Les survivants ont été suivis à 1, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après inclusion. Des échantillons de sperme étaient prélevés à chaque visite et testés en RT-PCR. Au total 315 hommes ont été inclus, 188 ont fourni au moins un échantillon, et 409 échantillons ont été collectés. La probabilité estimée de persistance dans le sperme est de 31,6 % [95 % CI, 18,6 %–46,0 %] à 3 mois, 13,5 % [95 % CI, 7,8 %–21,0 %] à 6 mois, 2,9 % [95 % CI, 1,1 %–5,7 %] à 12 mois et de 0,7 % [95 % CI, 0,1 %–2,0 %] à 18 mois [43].

De même, l'utilisation des modèles souris SCID pour déterminer l'infectiosité du virus Ebola issu du sperme a permis de démontrer que le virus pouvait rester infectieux, bien que probablement avec des charges virales très faibles, près d'un an après le début de la maladie [36]. En conclusion, le sperme semble être le seul fluide biologique pour lequel une persistance fréquente et de longue durée a été démontrée.

Cette présence du virus Ebola dans le sperme pourrait être liée à l'infection persistante des tubes séminifères, et plus particulièrement des cellules de Sertoli, comme cela a été mis en évidence chez les singes Rhésus ayant survécu à une infection par le virus Marburg [44].

Transmission du virus Ebola par un survivant

Avant l'épidémie de 2013-2016, un seul cas de transmission sexuelle de l'homme vers la femme avait été clairement démontré pour le virus Marburg. L'épidémie massive d'Afrique de l'Ouest et le grand nombre de survivants permettent maintenant d'avoir une idée très précise du risque épidémiologique lié à la persistance virale.

Ainsi, sur l'ensemble de l'épidémie, seuls 8 cas de ré-émergence virale à partir de survivants infectés de manière persistante ont été enregistrés [45,46]. Cinq d'entre eux concernaient une transmission à une femme *via* le sperme, un concerne une transmission de la mère à l'enfant *via* le lait, tandis que la cause n'a pas pu être déterminée pour les trois derniers. Il ressort donc de ces chiffres et de la grande fréquence de persistance virale dans le sperme que la transmission sexuelle du virus Ebola par un survivant est un événement très rare. Il faut néanmoins noter qu'il peut survenir très longtemps après la maladie, puisque dans l'un de ces cas, la transmission a eu lieu 17 mois après guérison clinique du patient survivant [47]. Pour le lait, le délai précis n'était pas connu, mais peu éloigné de l'infection de la mère [39]. La faible fréquence de transmission virale en dépit de la présence fréquente de virus infectieux dans le sperme peut être due à la charge virale très faible présente dans ce fluide. D'autres transmissions sexuelles ont été ou pourraient être à l'origine de la réémergence d'EBOV depuis, notamment en RDC en février et octobre 2021 ou en Guinée en 2021 (réactivation virale ou transmission sexuelle) [10].

En revanche, aucune transmission n'a été observée à partir d'autres fluides dans lesquels la persistance virale est possible : urines, humeur aqueuse, sécrétions vaginales.

2.3.2 Dans l'environnement

Les Filovirus dont Ebolavirus ont une survie dans l'environnement et les surfaces inertes qui peut durer plusieurs jours avec une décroissance progressive spontanée du niveau de contamination. Une température basse (+ 4°C), une humidité relative ou l'absence d'exposition aux UV sont considérées comme des facteurs favorisant leur persistance.

En milieu de soins, la contamination de l'environnement est présente sur les surfaces visiblement souillées par des liquides biologiques (en particulier sang, selles, vomissures, ...) mais également l'environnement proche du patient [48,49].

Dans des seringues ou au sein de gouttes de sang séchées sur des billets, le virus Ebola peut rester viable dans certaines conditions jusqu'à plus de 30 jours [50].

Les Filovirus sont des virus enveloppés. L'enveloppe externe, composée de lipides et de glycoprotéines, confère à ces virus une moindre résistance aux désinfectants même si, dans le cas du virus Ebola, les travaux expérimentaux de validation sont peu nombreux. Aucune donnée scientifique ne permet de mettre en doute la classification française concernant les niveaux de traitement requis et la résistance des micro-organismes à la désinfection. À ce jour, les désinfectants efficaces sur les virus non enveloppés sont généralement efficaces sur les virus enveloppés.

Cependant, une vigilance particulière doit être de mise, compte tenu de la très forte charge virale présente dans les fluides biologiques et du très faible inoculum nécessaire à la contamination. En effet, il est très difficile de valider techniquement l'efficacité d'un décontaminant sur une telle échelle (7 à 8 Log), beaucoup plus grande que celle classiquement utilisée pour les validations d'autres virus.

Une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) est virucide, en condition de saleté, avec un temps de contact de 15 minutes à la concentration de 0,5 % de chlore actif. Les dilutions effectuées à partir d'eau de Javel prête à l'emploi (concentration en chlore de 2,6 %) sont plus stables que celles réalisées avec de l'extrait de Javel concentré (concentration en chlore de 9,6 %). Pour ce dernier, la date de péremption, qui est de trois mois après la date de fabrication inscrite sur l'emballage, fait parfois l'objet de confusion. L'OMS recommande l'utilisation d'eau de Javel à la concentration de 0,5 % de chlore ; il est raisonnable de penser que cette concentration sera virucide, en condition de saleté avec un temps de contact d'au moins 15 minutes. Cette stratégie est celle recommandée par les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) aux États-Unis.

Le virus Ebola est totalement inactivé par chauffage à 60°C pendant une heure. Il faut impérativement inactiver l'échantillon en l'immergeant totalement dans un bain-marie certifié dont la température est vérifiée à l'aide d'une sonde externe elle-même certifiée. Pour ce qui concerne les surfaces, le peroxyde d'hydrogène peut être utilisé en remplacement du formaldéhyde gazeux.

2.4 Niveaux de risque d'exposition

Les niveaux de risque d'exposition ont été antérieurement précisés (cf. avis du HCSP du 29 juin 2018 relatif aux mesures préventives par la vaccination contre le virus Ebola des personnes susceptibles d'être en contact avec des patients à risque de transmission) [51].

On distingue l'évaluation du risque d'infection chez les soignants en fonction de la zone géographique de survenue de l'exposition (France ou zone épidémique).

2.4.1 L'évaluation du risque d'infection chez les soignants exposés en zone épidémique

Selon l'OMS, au 10 juin 2016, l'épidémie de MVE survenue en Afrique de l'Ouest a été responsable de 28 616 cas (confirmés, probables ou suspects), 11 310 décès avec donc un taux de létalité d'environ 40 % [52]. Les personnels soignants et les autres agents de première ligne ont payé un lourd tribut à chaque épidémie comme le montrent les chiffres de l'épidémie de Kikwit, en RDC, en 1995, et celle de Kenema, en Sierra Leone, en 2013-2016 [53].

Il s'agit en effet d'un groupe à haut risque d'être infecté, en particulier au début des épidémies, pouvant jouer un rôle important dans la transmission secondaire dans la communauté. Du 1er janvier 2014 au 31 mars 2015, l'OMS a fait état de 815 cas répertoriés chez les soignants, soit 4% des cas de MVE répertoriés en Guinée, en Sierra Leone et au Libéria. La létalité est élevée (de l'ordre de 2/3).

Les infirmiers (IDE) sont plus souvent touchés que les médecins. L'incidence cumulée de MVE pour 1 000 soignants est de 29,5 (IC 95 % de 22,6-36,4) pour les médecins, 43,2 (37,5-49,9) pour les IDE et de 40,4 (26,2-54,6) pour les techniciens, versus 1,4 (1,4-1,4) pour les non-soignants, soit un risque multiplié par un facteur de 30 à 40 [53].

Une classification de la population des soignants en trois niveaux de risque d'être infecté a été proposée lors de l'épidémie de 2013-2016 :

- **Risque élevé** : soignants (médecins, IDE, sage-femmes, et aides-soignants) des centres ou établissements de santé (ETS) et des centres de traitement Ebola (CTE) au contact des cas suspects ou confirmés (médecins, IDE, sage-femmes, et aides-soignants), personnels impliqués dans la manipulation des cadavres et des enterrements sécurisés, personnels impliqués dans l'hygiène des CTE, personnes entrant dans le CTE ou la zone « rouge » ;
- **Risque modéré** : personnels des laboratoires mobiles, épidémiologistes et professionnels en sciences humaines et sociales ;
- **Risque faible, équivalent à celui de la population générale** : personnels administratifs, personnels des délégations institutionnelles, agents de sécurité, personnes en contact dans la vie quotidienne avec la population susceptible d'être infectée, sous réserve du respect des mesures de prévention (hygiène des mains, distanciation sociale, protection en cas d'exposition sexuelle,...).

Cette gradation du risque est à moduler en fonction de l'intensité de l'épidémie.

2.4.2 L'évaluation du risque de transmission aux soignants exposés en métropole dans les établissements de santé de référence (ESRH)¹

Lors de l'épidémie de 2013-2016, 27 patients infectés ont été évacués et pris en charge en Europe ou aux États-Unis. Trois cas secondaires ont été confirmés dans des centres de référence en octobre 2014 : une infirmière en Espagne, contaminée lors de la manipulation du cadavre d'un homme décédé de MVE (ayant une virémie élevée) et deux infirmières au Texas, impliquées dans la prise en charge d'un patient de retour de Sierra Leone dont le diagnostic a été méconnu lors de son passage à l'hôpital (décédé secondairement, avec virémie élevée). Les trois soignantes ont guéri. L'évaluation du risque chez les personnes exposées en France au sein d'un ESRH ou d'un autre établissement de santé a concerné :

- les soignants et les personnels des ESRH et les membres des équipes de transports (SAMU et brigade des sapeurs-pompiers de Paris : BSPP) transportant ou accueillant un cas possible ou confirmé de MVE ;
- les soignants des établissements de santé non ESRH accueillant un cas suspect de MVE.

Les risques sont atténués par le haut niveau des standards de soins, la formation, la disponibilité des équipements de protection individuels (EPI), le respect des mesures barrières, la perception du risque et l'état clinique du cas de MVE.

Le niveau de risque de transmission selon le type d'exposition a été défini par le HCSP dans ses avis du 24 octobre et du 2 décembre 2014 [54,55].

¹ ESRH : comportent les ESRR REB pour la prise en charge régionale et ESRN REB pour la prise en charge nationale des cas confirmés (REB : risque épidémique et biologique).

Le tableau suivant précise le niveau de risque de transmission du virus Ebola selon le type de contact avec un patient infecté [55]. Un autre tableau précisant les niveaux de risque de transmission du virus Ebola pour un personnel soignant en contact avec un patient atteint de MVE confirmée est présenté en annexe 4.

Tableau 1. – Niveaux de risque de transmission du virus Ebola selon le type de contact avec un patient infecté par le virus (Source ECDC, *Rapid Risk Assessment, Outbreak of Ebola virus disease in West Africa*, 1st August 2014) [56]. -

Niveau de risque	Type de contact
Risque très faible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contact fortuit et bref <u>sans équipement de protection individuel</u> et sans notion de soins avec une personne fébrile, ambulatoire (valide) et capable de s'occuper d'elle-même. Exemple : sièges mitoyens dans les transports en commun (bus, métro), échanges de documents au bureau d'accueil à l'hôpital, etc.
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contact rapproché (moins d'un mètre), <u>sans équipement de protection individuel</u>, en milieu de soins ou en milieu communautaire, en face à face avec un patient fébrile mais valide. Exemple : examen clinique avec prise de température et mesure de la pression sanguine
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contact rapproché (moins d'un mètre) en face à face <u>sans équipement de protection individuel</u> avec un patient fébrile qui tousse ou vomit, saigne du nez ou présente de la diarrhée. Exemple : médecin de 1^{er} recours, IDE, secouriste, membre de la famille ▪ Relations sexuelles non protégées avec un cas confirmé d'infection à virus Ebola, jusqu'à 3 mois après la guérison ▪ Contact direct avec du matériel souillé par des fluides biologiques d'un cas d'infection à Ebola. Exemple : technicien de laboratoire, personnel soignant, de nettoyage ▪ Exposition transcutanée, accident d'exposition au sang (AES) ou exposition muqueuse au sang ou à un fluide corporel (dont selles diarrhéiques ou des vomissures), à des tissus biologiques ou à des échantillons cliniques contaminés provenant d'un patient atteint. Exemple : personnel soignant, de laboratoire ▪ Participation à des rites funéraires avec une exposition directe au corps du défunt sans équipement de protection individuel adapté ▪ Contact direct avec des chauves-souris, des primates, des rongeurs, morts ou vivants, provenant de la zone affectée, ou de la viande de brousse

En France, la catégorisation du niveau de risque des principaux personnels potentiellement exposés au virus Ebola peut être évaluée comme ci-dessous, compte-tenu des moyens de protection mis en place, du caractère excréteur ou non du patient, et en soulignant que le niveau de risque de telle ou telle catégorie professionnelle peut varier selon les organisations locales ; ainsi, certaines professions classées en risque modéré pourraient être en risque élevé : personnels de laboratoire, Samu, personnels de soins funéraires, soignants confrontés à un cas suspect quel qu'il soit :

Risque élevé en France	<ul style="list-style-type: none"> ▪ soignants (médecins, infirmiers, aides-soignants) des ESRH des services de première ligne (maladies infectieuses et tropicales et réanimation) accueillant des cas possibles ou confirmés de MVE ▪ soignants (médecins, infirmiers, aides-soignants) des établissements de santé accueillant un cas suspect et excréteur de MVE, présentant des saignements et/ou des vomissements et/ou des diarrhées (SAU en particulier) ▪ équipes chirurgicales et sages-femmes impliquées dans la prise en charge d'un cas de MVE
Risque modéré en France	<ul style="list-style-type: none"> ▪ superviseurs des étapes d'habillage ou de déshabillage des soignants ▪ personnels du SAMU et de la BSPP ▪ personnels assurant le brancardage ▪ personnels des laboratoires ▪ personnels impliqués dans la manipulation des cadavres ▪ personnels de la radiologie ▪ soignants (médecins, infirmiers, aides-soignants) des établissements de santé accueillant un cas suspect de MVE mais non excréteur (ne présentant pas de saignements, ni de vomissements, ni de diarrhée)
Risque faible en France	<ul style="list-style-type: none"> ▪ équipes d'hygiène ▪ personnels administratifs participant à l'accueil du patient, agents de sécurité ▪ personnels des délégations institutionnelles

3 CLASSIFICATION ET DÉFINITIONS DE CAS ET DE PERSONNES-CONTACTS

En France, tout « *tableau clinique évocateur de fièvre hémorragique chez une personne ayant séjourné dans une zone de circulation de ces virus, ou ayant été en contact avec une personne malade suspectée de fièvre hémorragique virale* » relève de la déclaration obligatoire (DO) des fièvres hémorragiques africaines qui incluent la MVE.

Adaptée à un risque d'importation généralement très faible du fait d'une transmission sporadique ou épidémique touchant une zone reculée, la DO permet d'évoquer d'autres étiologies de FHV avec des risques de transmission comparables aux infections à virus Ebola en Afrique comme la fièvre Marburg, Lassa ou de Crimée-Congo.

Une définition adaptée doit permettre l'identification précoce d'un cas de MVE pour prévenir la survenue de cas secondaires, et mettre en place rapidement les traitements pouvant améliorer la survie.

En réponse à l'épidémie d'Ebola d'Afrique de l'Ouest, une définition de cas de MVE a été adoptée en 2014 dans un contexte de risque d'importation accrue [21]. Elle a permis de faire face à un afflux de patients suspects et de guider leur évaluation clinico-épidémiologique.

À la lumière des nouvelles données issues de la surveillance épidémiologique et de la recherche biomédicale publiées depuis 2014, la définition de 2014 doit être revue.

Pour répondre à ce constat, le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1. En France, l'accès aux tests diagnostiques et aux soins spécialisés en établissement de santé de référence habilité (ESRH) doit permettre de tester et de soigner en toute sécurité toutes les personnes qui répondent à la définition de cas. Dans les conditions de la prise en charge française, évoquer une MVE à tort n'aurait que peu de conséquence, en termes de perte de chance, pour le patient si le diagnostic biologique est rapidement infirmé.

Une définition sensible qui inclut toutes les présentations cliniques de la MVE doit s'articuler avec une confirmation diagnostique rapide reposant sur des tests spécifiques. Cette approche limite le risque de faux négatifs (diagnostics de MVE écartés à tort) pouvant conduire à la survenue de cas secondaires. Toutefois, elle doit être mise en œuvre rapidement pour limiter un retard de prise en charge d'autres urgences diagnostiques avec une présentation clinique similaire (paludisme, abdomen chirurgical, ...). La perte de chance est limitée par la levée rapide de la suspicion de MVE et des mesures barrières qu'elle impose.

2. La présentation clinique de la MVE est le plus souvent aspécifique, en particulier dans les premiers stades de la maladie. Aussi, la définition de cas suspect de l'OMS¹ [57] donnée pour les maladies Ebola et Marburg, qui requièrent la présence des critères cliniques, a eu pendant l'épidémie d'Afrique de l'Ouest une sensibilité d'au mieux 80% [58–60]. Cette définition a pour signe cardinal la fièvre qui même si elle est le signe le plus fréquent, n'aurait été documentée que chez au plus 80 % des présentations cliniques initiales d'après une méta-analyse des données concernant les patients de l'épidémie ouest-africaine [61]. À l'inverse, une étude dans un centre sierra-léonais montre que ne pas retenir la fièvre comme critère obligatoire dans la définition des cas améliorerait la sensibilité des définitions de cas [60].

¹ Définition de cas suspect de l'OMS de la maladie MVE :

« Toute personne, vivante ou décédée, présentant ou ayant présenté une fièvre élevée d'apparition soudaine et ayant eu un contact avec un cas suspect, probable, ou confirmé de MVE OU toute personne présentant une forte fièvre d'apparition soudaine et au moins 3 des symptômes parmi les suivants: maux de tête, léthargie, anorexie / perte d'appétit, douleurs musculaires ou articulaires, douleur à l'estomac, difficulté à avaler, vomissements, difficulté à respirer, diarrhée, hoquet OU toute personne présentant un saignement inexplicable OU tout décès inexplicable soudain. »

3. Une MVE doit être évoquée devant tout signe évocateur apparaissant dans le délai d'incubation maximal de 21 jours suivant le retour d'une zone de circulation du virus.

Avec plus de 1 000 patients suspects pour 34 cas possibles, les données de surveillance françaises de 2013-2016 ont montré qu'un interrogatoire minutieux à la recherche d'exposition à risque de MVE permet de restreindre considérablement le nombre de patients à tester [62].

L'importance de facteurs de risque d'exposition comme critères prédictifs du diagnostic de MVE a également été mise en évidence sur le terrain de l'épidémie ouest-africaine. Ainsi, la présence d'un facteur de risque d'exposition caractérisé doit conduire à suivre l'évolution clinique à 72 h d'un patient présentant un tableau clinique incomplet ou peu évocateur et à proposer un suivi de 21 jours après la dernière exposition pour toute personne sans signes cliniques.

4. La définition de cas devrait servir de guide à l'évaluation clinico-épidémiologique de chaque suspicion associant le clinicien en charge du patient, un infectiologue expert REB (Risque Epidémique et Biologique) et le CNR FHV (conseil pré-analytique).

Le HCSP prend en compte pour la définition de cas de maladie à virus Ebola les critères suivants :

- Une personne présentant un **tableau clinique compatible** avec une MVE est définie comme un individu ayant séjourné en zone à risque dans les 21 jours précédant le début des signes cliniques et présentant une fièvre égale ou supérieure à 38°C
OU des symptômes incluant céphalées sévères, asthénie, myalgies/arthralgies, vomissements, diarrhée, douleur abdominale ou saignements inexpliqués. Les symptômes seraient présents dans plus de 50% des présentations cliniques d'après la méta-analyse de Rojek [61].

OU une personne décédée de façon soudaine et inexpliquée [61,63].

- Les **expositions à risque** sont définies de la manière suivante :
 - Contact à titre personnel ou professionnel avec le sang ou un autre fluide corporel d'un patient infecté, ou une personne suspectée d'être infectée par le virus Ebola ;
 - Prise en charge pour une autre pathologie ou visite dans un hôpital recevant des patients infectés par le virus Ebola [63], y compris en cas de port d'un EPI en zone à risque ;
 - Contact direct avec une personne présentant un syndrome hémorragique ou avec le corps d'un défunt, dans la zone de circulation virale sans port d'un EPI ;
 - Manipulation ou consommation de viande issue de la chasse, crue ou peu cuite dans la zone de circulation virale ;
 - Travail dans un laboratoire qui détient des souches de virus Ebola ou des échantillons contenant le virus Ebola ;
 - Travail dans un laboratoire qui détient des chauves-souris, des rongeurs ou des PNH (primates non humains) originaires d'une zone de circulation virale ;
 - Contact direct avec une chauve-souris, des rongeurs, des PNH ou d'autres animaux sauvages dans une zone de circulation virale, ou en provenance d'une zone de circulation virale ;
 - Rapports sexuels avec une personne ayant développé une infection à virus Ebola sans limite de durée après son éventuelle guérison.
- **La zone épidémique** est définie pour les épidémies en cours sur le site de Santé publique France (<https://www.santepubliquefrance.fr>) avec un risque d'importation évalué en lien avec l'ECDC.

3.1 Définitions de cas suspects et possibles et personnes contact

Patient suspect :

Un patient suspect est défini comme toute personne présentant, dans un délai de **21 jours** après son retour d'une zone de circulation virale, un **tableau clinique évocateur** de MVE :

- fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- OU des symptômes incluant céphalées sévères, asthénie, myalgies/arthralgies, vomissements, diarrhée, douleur abdominale ou saignements inexpliqués
- OU une personne décédée de façon inexpliquée

Cas possible :

- **cas suspect + notion d'exposition à risque :**

Tout patient présentant un **tableau clinique évocateur** de MVE qui rapporte, dans un délai de 21 jours avant le début des symptômes, une exposition à risque établie (cf. liste) ou, sur le territoire français uniquement, un contact direct avec un cas confirmé sans port d'EPI.

- **cas suspect + exposition impossible à évaluer :**

Tout patient suspect pour lequel une exposition est impossible à évaluer du fait d'un interrogatoire impossible, ou en cas d'exposition à un cas suspect ou possible (non encore classé).

- **cas suspect + triade fièvre –hémorragie-signes généraux même en l'absence certaine d'exposition**

Même en l'absence certaine d'exposition d'après l'interrogatoire, tout patient suspect présentant, dans un délai de **21 jours** après son retour d'une zone de circulation virale, les trois éléments cliniques suivants :

- fièvre ;
- ET signes « généraux » (diarrhée, vomissements, asthénie, anorexie, céphalées, myalgies, arthralgies, douleur abdominales, dysphagie, toux, dyspnée, hoquet, etc.) ;
- ET hémorragie (digestive, gingivale, génitale, épistaxis, hémoptysie, hématomes, purpura, fausse couche spontanée, ...).

Au sein des cas possibles, il est important de distinguer pour une prise en charge optimale :

- les patients non-excréteurs : patient cliniquement stable qui ne présente pas de saignements, de vomissements ou de diarrhée et ne requérant pas de soins de réanimation ;
- des patients excréteurs.

3.2 Cas confirmé

Un cas confirmé est défini comme toute personne pour laquelle on dispose d'une confirmation biologique d'infection par le virus Ebola validée par le CNR FHV.

3.3 Évaluation clinico-épidémiologique d'un patient suspect – utilisation de la définition de cas de MVE

Tout patient suspect de MVE doit immédiatement faire l'objet d'une évaluation clinico-épidémiologique associant les cliniciens responsables de la prise en charge du patient, un infectiologue référent REB et le CNR des FHV.

À l'issue de cette évaluation, les patients répondant aux critères de la définition d'un cas possible doivent être testés dans les meilleurs délais et signalés immédiatement à l'ARS (Agence régionale de santé). Il convient d'assurer le lien avec l'identification et le suivi des personnes-contacts. Pour

mémoire, le suivi effectif des personnes-contacts ne doit commencer qu'à la confirmation du cas ou en cas de dispersion prévisible de celles-ci (aéronef...).

3.4 Personne contact et personne co-exposée

Selon le rapport de 2019 du HCSP sur les mesures non pharmaceutiques [64], une personne contact est une personne asymptomatique qui :

- a été en contact à risque sans mesure de protection avec un cas suspect, possible ou confirmé de maladie infectieuse avant le début d'une prise en charge efficace ;
- a voyagé dans le même avion, assis à un siège d'écart dans toute les directions d'un cas, suspect, possible ou confirmé ou a été exposée à des liquides biologiques pendant le voyage.

Une personne co-exposée est une personne asymptomatique qui a séjourné dans le même pays et/ou a été exposée aux mêmes sources qu'un cas probable ou confirmé de maladie infectieuse. L'estimation du risque de contamination peut être difficile lors du premier interrogatoire effectué par le premier soignant rencontré par la personne, et peut nécessiter une réévaluation clinique et épidémiologique (cf évaluation des risques de contact paragraphe 3.1).

Considérant que la situation clinique la plus probable à laquelle les cliniciens risquent d'être confrontés est celle de la suspicion de FHV (dont la MVE), un logigramme¹ d'aide à la décision et à la conduite à tenir a été élaboré [65] et est présenté ci-dessous.

3.5 Organisation

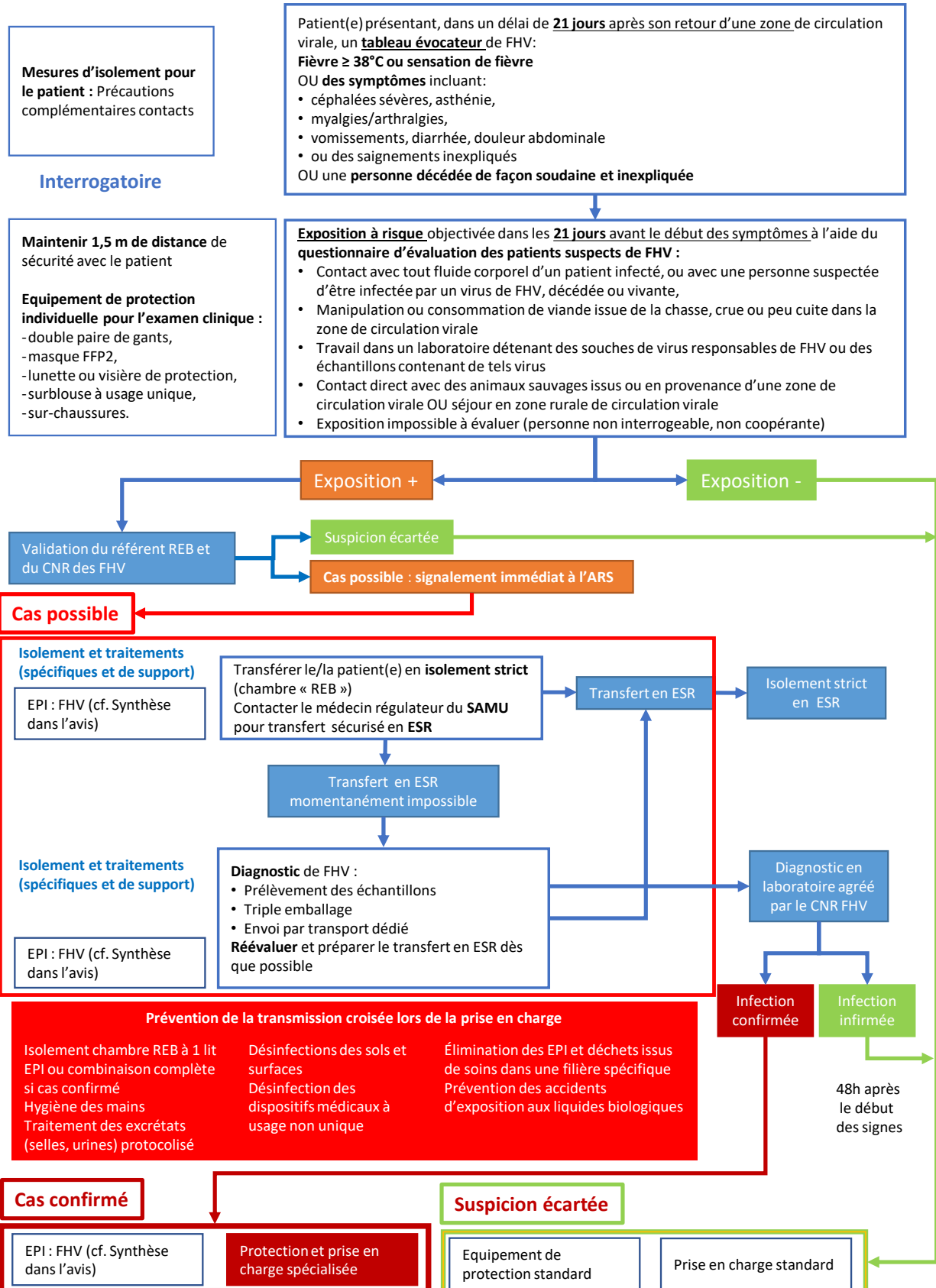
Le principe est qu'un cas possible est pris en charge dans l'ESRR REB (établissement régional) et, s'il est confirmé, la prise en charge est assurée dans la mesure du possible en ESRN REB (établissement national) sauf difficultés de transport en lien avec l'état du patient [cahier des charges des ESR].

¹ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1129>

Conduite à tenir en cas de suspicion de FHV : logigramme décisionnel (HCSP, Octobre 2021)

SUSPICION DE FIEVRE HEMORRAGIQUE VIRALE (FHV) : CONDUITE A TENIR

Triage d'un(e) patient(e) suspect(e)



Synthèse 1 - Mesures d'hygiène et EPI (Cf. fiches techniques 1, 2 et 3 pages 105 à 107)

- Patient : isolement en chambre individuelle, séparée du flux des patients de la structure de soins, hygiène des mains avec produit hydroalcoolique (PHA) et port d'un masque chirurgical.
- Soignants :
 - Si forme clinique non excréta nte : protection du personnel par l'application des précautions standard et des précautions complémentaires de type « contact » et « air » (appareil de protection respiratoire (APR) de type FFP2, surblouse étanche, couvrante ou avec tablier plastique, charlotte, simple paire de gants non stériles, lunettes si risque de projection) ; soins regroupés pour limiter le risque d'exposition ;
 - Si forme clinique excréta nte : APR de type FFP2 résistant aux projections, pyjama à usage unique, protection imperméable ou étanche couvrante, charlotte, double paire de gants en nitrile non stériles, port de lunettes largement couvrantes, port d'une combinaison de protection (cf. synthèse 2 ci-dessous) ;
 - Éviter la survenue d'accident d'exposition aux liquides biologiques : équipe dédiée, entraînée, travail en binôme, médecins et infirmier(e)s seniors (pas d'étudiant au contact).
- Gestion des déchets de soins et effluents gélifiés : filière spécifique avec incinération.
- Identification précoce des personnes contact avec l'ARS pour les contacts communautaires, et avec les hygiénistes pour les contacts en milieu de soins.

Synthèse 2 – Les combinaisons de protection

Les vêtements de protection considérés sont ceux amenés à être utilisés dans un contexte de prise en charge d'un patient infecté par un **agent pathogène du groupe 4** ou un **agent émergent non classé, potentiellement hautement pathogène**.

Trois tableaux synthétisent les caractéristiques des vêtements de type 3B, 4B et PB-3B, recensés en se basant sur les normes en vigueur :

- Vêtements de protection contre les agents infectieux de type 3B : combinaisons intégrales avec capuche intégrée ;
- Vêtements de protection contre les agents infectieux de type 4B (conformité à la Norme NF EN 14126) : combinaisons intégrales avec capuche intégrée ;
- Vêtements de protection contre les agents infectieux de type PB 3B (conformité à la Norme NF EN 14126) : *Partial Body*.

L'INRS a publié un document « [Vêtements de protection contre les risques infectieux. Aide au choix sur la base des caractéristiques normalisées](#) » qui donne des informations synthétiques pour la compréhension des caractéristiques essentielles des vêtements de protection contre les agents infectieux afin d'aider les personnes en charge du choix de ces vêtements (**fiche pratique ED 143** en accès libre sur le site www.inrs.fr).

4 MESURES D'HYGIÈNE / ENVIRONNEMENT

4.1 Mesures d'hygiène

Le virus Ebola se transmet par contact avec le sang ou les fluides biologiques (cf. paragraphes précédents 2.1 et 2.2).

Le début de la contagiosité est lié à la virémie contemporaine de l'apparition des premiers symptômes. Un patient asymptomatique n'est pas contagieux. Il n'est même pas certain que tous les patients soient contagieux dès les premiers jours, mais le principe de précaution doit être appliqué et tout patient symptomatique doit être considéré comme contagieux. Plus la maladie évolue, plus le patient est contagieux. La disparition des symptômes chez les survivants est corrélée à la disparition du risque de contagion (sauf par voie sexuelle du fait de la persistance du virus dans le sperme – cf. paragraphe 2.3).

Les portes d'entrée du virus Ebola pour les soignants sont les muqueuses faciales (oculaires, nasales, buccales) et la peau lésée (AES).

Le mode de diffusion de la MVE se fait donc essentiellement par contact avec des personnes malades et leurs fluides biologiques. Le risque de contamination est donc d'autant plus important que le patient index est symptomatique, c'est-à-dire excréteur de virus dans l'ensemble des fluides corporels et ce risque est majeur en fin de vie d'un patient confirmé de MVE. L'expérience de la prise en charge de patients confirmés de MVE dans des systèmes de santé développés permet de limiter la transmission aux soignants.

La transmission croisée des microorganismes à partir de patients colonisés/infectés ou de l'environnement repose sur plusieurs types de mesures, correspondant à des niveaux de risque infectieux connus ou non. Ces mesures associent les précautions standard (PS) d'hygiène, les précautions complémentaires (PC) à associer aux PS et variant selon le mode de transmission par contact ou par voie respiratoire (gouttelettes ou aérienne) et des mesures spécifiques en fonction de la situation épidémique émergente ou à risque épidémique (ex. Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) et maladies émergentes ou hautement transmissibles comme la MVE, exemple pour lesquels des mesures REB peuvent être recommandées). Dans le cadre des maladies infectieuses émergentes, l'ensemble de ces mesures est appelé « Mesures REB renforcées », associant des précautions complémentaires de type contact et de type «air ».

Pour tout patient suspect de FHV Ebola, la maîtrise du risque infectieux repose donc d'abord sur un strict respect des précautions standard d'hygiène, dans la structure qui l'accueillera (cabinet médical, service d'accueil des urgences, secteur d'hospitalisation). Ces mesures d'hygiène sont complétées avec des mesures barrières renforcées, *a fortiori*, lorsque le patient aura été classé comme « cas possible » ou « cas confirmé » selon les définitions validées, ces mesures d'hygiène devront être strictement respectées avec une vigilance particulière vis-à-vis du risque d'accident exposant aux liquides biologiques.

Les PS représentent un ensemble de mesures à appliquer à tous les patients quel que soit leur statut infectieux connu ou non, visant à réduire le risque de transmission croisée des agents infectieux entre soignant, soigné et environnement, ou par exposition à un produit biologique d'origine humaine (sang, sécrétions, excréta...). Elles ont montré leur efficacité et représentent les premières mesures barrières à respecter. Il est nécessaire de les connaître et de les appliquer, pour tout soin, en tout lieu, pour tout patient quel que soit son statut infectieux, et par tout professionnel de santé. Les PS sont citées de manière itérative dans les recommandations de la SF2H, que ce soit dans les guides *Actualisation des recommandations : Précautions standard* (2017), *Prévention de la transmission croisée : Précautions complémentaires de type Contact* (2009) ou *Air et Gouttelettes* (2013), ou encore dans le guide *Surveiller et prévenir les IAS* (2010) et les *Bonnes pratiques essentielles en hygiène à l'usage des professionnels de santé en soins de ville* (2015) [66–70].

4.2 Protection des professionnels de santé en ESRH REB et en non ESRH REB

4.2.1 Équipements de protection individuels (EPI)

Parmi l'ensemble des mesures incluses dans les PS, les EPI désignent les mesures barrières relatives au port de gants, à la protection du visage (masque/lunettes) et à la protection de la tenue. Utilisés seuls ou en association, les EPI protègent les professionnels de santé du risque d'exposition à des microorganismes lors des contacts avec les muqueuses, la peau lésée et en cas de contact ou risque de contact/projection/aérosolisation de produit biologique d'origine humaine. Ces EPI peuvent comprendre les combinaisons intégrales en cas de maladie à haut potentiel de transmission avec une mortalité élevée.

S'agissant d'un agent infectieux hautement pathogène, et bien qu'il n'existe pas d'argument en faveur d'une transmission du virus Ebola par voie aérienne, un APR de type FFP2 (conforme à la norme EN 149) est recommandé, car il permet un meilleur ajustement au visage (fit-test et fit-check) et limite donc le risque de contamination des muqueuses du nez et de la bouche.

La composition et le type des EPI à utiliser (en particulier le type de combinaison en termes de protection conférée, de surbottes et les dispositifs de protection faciale) sont fonction :

- **De la situation clinique présentée par le patient :**
 - patient cas suspect ;
 - patient cas possible présentant de la fièvre voire des signes généraux mais non excréteur, c'est-à-dire cliniquement stable et ne présentant pas de diarrhée, de vomissements ou d'hémorragie et ne requérant pas de soins de réanimation ;
 - patient cas possible excréteur c'est à dire présentant vomissements, diarrhée, ou hémorragies ;
 - patient cas confirmé.
- **Du parcours de soins :**
 - dans les différentes structures de soins ou d'accueil de patients : service ou structure d'accueil des urgences médico-chirurgicales y compris obstétricales (SAU), service de maladies infectieuses et tropicales (SMIT), y compris les structures ambulatoires de conseils aux voyageurs, plateau médicotechnique d'urgence (bloc opératoire et en particulier le bloc obstétrical, patient nécessitant une intubation en urgence,...) ;
 - lors de leur transport vers un ESRH ;
 - lors de leur prise en charge en ESRH.

Il est important de souligner la nécessaire vigilance des professionnels de santé aux techniques d'habillage avant de rentrer dans la chambre mais surtout celles de déshabillage après les soins auprès d'un patient confirmé MVE, situation hautement à risque d'exposition pour les soignants.

4.2.2 Hygiène et biosécurité concernant la gestion et la réalisation des examens biologiques

4.2.2.1 Examens biologiques en laboratoire

Le risque d'exposition au virus Ebola au laboratoire peut concerner diverses situations techniques :

- - manipulation de tubes ou contenants non désinfectés et non identifiés à risque (zone de réception) ;
- piqûre avec un objet coupant/tranchant contaminé ;
- aérosolisation à la suite d'un bris en centrifugeuse ;
- contact avec la peau lésée ou une muqueuse à la suite d'un déversement ;
- aérosolisation à la suite de manœuvres de vortexage, d'ouverture de tubes, d'aspiration, pipetage ;

- contamination à partir de l'environnement contaminé par des manoeuvres diverses (microgouttes, déversement) ;
- manipulation d'effluents ou de déchets solides ;
- transfert de contamination à partir des EPI (lors de manoeuvres de déshabillage).

La désinfection systématique des contenants de prélèvements et leur conditionnement en triple emballage, en garantissant que le contenant le plus externe n'a jamais été en contact avec l'environnement du patient, permettent de maîtriser les risques des étapes de transport et réception des échantillons.

Le respect des bonnes pratiques de travail en vigueur dans les LSB3 permet de limiter les risques lors de l'étape analytique (évacuation des objets coupants tranchants, utilisation de centrifugeuse sécurisée, travail sous poste de sécurité microbiologique (PSM), port d'EPI, procédure de gestion des déchets de LSB3 avec autoclavage systématique).

Aussi, en France, depuis l'arrêté dérogatoire du 6 août 2014 puis l'actualisation de février 2018 de l'arrêté du 16 juillet 2007, la réalisation des analyses urgentes pour la prise en charge du patient atteint de MVE (diagnostic par RT-PCR et biologie conventionnelle), peut être effectuée au minimum dans un LSB3.

Cependant, le faible inoculum infectieux du virus et sa létalité justifient l'ajout de mesures de biosécurité complémentaires, à la suite d'une évaluation du risque effectuée au sein du laboratoire en fonction du type de technique utilisée, de l'architecture et de l'équipement du laboratoire.

Parmi ces mesures complémentaires, on peut citer par exemple :

- la limitation du nombre de personnes impliquées dans la gestion des échantillons ou travaillant dans le LSB3 ;
- le travail systématique en binôme (sécurisation, supervision) ;
- une formation spécifique adaptée au risque Ebola ;
- la limitation des techniques disposant d'une étape de centrifugation ou de vortexage ;
- le choix et l'évaluation des automates et matériels utilisés, en sélectionnant dès que possible des automates travaillant sur tubes fermés, avec un système sécurisé de récupération des effluents et un protocole possible d'inactivation de ces effluents ;
- le positionnement de petits automates ne fonctionnant pas à tubes fermés sous un PSM, en prenant soin à ne pas encombrer le plan de travail et le flux d'air du PSM ;
- le recours à un PSM3 pour les gestes à risque ;
- un bionettoyage renforcé du PSM et du LSB3 ;
- la majoration du niveau des EPI par rapport aux EPI habituellement utilisés dans le LSB3.

Ce choix des EPI doit prendre en compte à la fois le risque d'exposition (en fonction de la technique, du type de PSM) mais aussi la capacité du technicien à travailler avec ces EPI (visibilité limitée au microscope avec certaines lunettes-masques).

Dans tous les cas, ces EPI adaptés au risque Ebola doivent comprendre au minimum :

- un APR de type FFP2 conforme à la norme NF EN 149 et résistant aux projections de liquides selon la norme NF EN 14683 ;
- un pyjama à usage unique ;
- une combinaison intégrale à usage unique au moins de type 4B ;
- une cagoule ;
- 2 paires de gants en nitrile dont une paire à manchettes longues ;
- des lunettes-masques ou visièrè ;
- des surbottes antidérapantes.

En fonction de l'évaluation des risques, peuvent être ajoutés un tablier imperméable et/ou des manchettes et/ou un APR de type FFP3 et/ou des demi-masques respiratoires réutilisables à cartouches (NF EN 143/A1) ou une cagoule filtrante.

Une enquête auprès de 38 laboratoires des réseaux européens EMERGE et EVD-LabNet mobilisés pendant l'épidémie 2014-2015 a confirmé que 21 des 24 laboratoires ayant mis en place le diagnostic du virus Ebola en LSB3 avaient majoré leur niveau de biosécurité par rapport à leurs protocoles habituels en LSB3. Ceci concernait particulièrement l'ajout d'EPI (lunettes-masques, cagoule, tablier imperméable, surbottes) et l'adaptation des protocoles d'inactivation [71].

Concernant la réalisation d'analyses biologiques conventionnelles chez un patient catégorisé cas possible de virus Ebola, les recommandations en termes de biosécurité diffèrent selon les pays.

Aux États-Unis et en Grande-Bretagne, la réalisation d'un panel limité d'analyses d'urgence en l'attente du diagnostic peut être effectuée en LSB2 sous PSM sous réserve d'un strict respect des précautions d'hygiène et d'ajout de mesures complémentaires (pièce dédiée, traitement des échantillons en dehors du flux habituel, port d'EPI, maîtrise des automates utilisés et de leur désinfection...) [72]. Aux États-Unis, ceci concerne les patients pris en charge dans des centres référencés. Cette possibilité de travail en LSB2 avec des mesures complémentaires existe aussi pour les cas possibles au Canada [73,74].

En Belgique, selon le principe de précaution, les analyses biologiques essentielles des patients catégorisés « cas probables » doivent être effectuées en LSB3.

En Allemagne, ces analyses sont effectuées en LSB3 ou en biologie délocalisée auprès du patient dans un centre habilité « centre de référence pour les infections hautement contagieuses » [75,76].

En France, la recommandation émise en 2014 était de pratiquer ces analyses en LSB3 ou dans la chambre de confinement du patient. C'est dans cet objectif que les laboratoires des ESRH ont été équipés en 2014 et 2015 à la fois de petits automates de biologie (hématologie, hémostase, biochimie) et de PSM de type 3.

4.2.2.1 Examens de biologie, délocalisés auprès du patient

La réalisation d'analyses biologiques en dehors du laboratoire, grâce à des organisations de type « Point-of-care » est intégrée dans les recommandations du *Center for Disease Control*. Cette mise en place doit être préalablement discutée entre les équipes cliniques et le laboratoire.

Le CDC recommande l'utilisation d'une enceinte permettant de limiter les projections et au mieux, les aérosols. Ceci peut correspondre en première intention, à un PSM et en deuxième intention à une station de travail PCR, un écran en plexiglas ou toute enceinte de confinement.

Ces recommandations sont en accord avec la réglementation française qui autorise la réalisation d'analyses d'urgence dans la chambre du patient en plaçant les dispositifs sous une tente afin de limiter le risque de projection et de délimiter la zone de travail.

Le professionnel chargé de l'analyse porte les EPI définis pour le niveau de risque de ce patient, a été préalablement formé par le laboratoire à l'utilisation du petit automate et a été entraîné à manipuler cet automate sous tente avec des EPI.

Les DASRI générés par la réalisation de l'analyse (dont les tubes de prélèvements) doivent être immédiatement conditionnés dans un OPCT (objets piquants coupants tranchants) sous la tente selon la procédure adaptée au risque Ebola, puis évacués dans un fût DASRI.

5 GESTION DES DASRI ET DÉSINFECTION DES SOLS ET MATÉRIELS.

5.1 Gestion des DASRI, excréta, fluides biologiques et autres déchets produits

(Cf. Avis du HCSP du 10 avril 2014, du 10 septembre 2014 et validation le 13 novembre de la fiche Conduite à tenir sur la gestion des DASRI, excréta et fluides biologiques) [21,77,78]

Précisions relatives aux modalités de gestion des excréta, fluides biologiques et DASRI issus de patients suspects, possibles ou confirmés de fièvre hémorragique virale (FHV)

Le virus Ebola est classé dans le groupe 4 de la liste des agents biologiques et pathogènes « agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs ; le risque de propagation dans la collectivité est élevé ; il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace ».

La gestion des Déchets d'activités de soins à risque infectieux et assimilés (DASRIA) est régie par des textes législatifs et réglementaires essentiellement issus du code de la santé publique (Article R.1335-1 et suivants), mais aussi du code des collectivités territoriales (Article L. 222 et suivants), du code de l'environnement (Article R.541-8, annexe II – liste de déchets) et des règlements sanitaires départementaux (Articles 86 à 89 du règlement sanitaire départemental type, 2004). Leur transport est régi par un arrêté relatif au transport des matières dangereuses (dit arrêté TMD du 29 mai 2009, modifié le 5/08/2009 et les DASRIA relatifs à des micro-organismes de classe 4 entrent dans la liste ONU 2814.

Leur inactivation avant transport permet de les classer dans la liste ONU 3291, avec des règles alors moins contraignantes. Le guide « *Déchets d'activités de soins à risques – 2009. Comment les éliminer ?* » du ministère chargé de la santé [79] reprend les définitions et les conditions d'élimination des DASRIA solides, mais ne traite pas spécifiquement des DASRIA relatifs à des micro-organismes de classe 4.

Des techniques d'inactivation chimique (avec de l'eau de Javel) ou thermique (autoclavage), associées à un traitement en modifiant l'aspect (en général un broyage) sont proposées pour ces DASRIA, ainsi « banalisés » et pouvant être traités comme des déchets assimilables aux ordures ménagères en vue d'un dépôt en installation de stockage pour déchets non dangereux et sans autoriser ni leur compostage ni leur recyclage.

Enfin, les règles d'incinération sont très précises avec des installations répondant à un cahier des charges et des autorisations sous l'autorité du préfet.

Une alternative à l'incinération est en pratique utilisée dans des LSB3 avec le recours à l'autoclavage de tous les déchets dès la production. Ils subissent ensuite une élimination comme les DASRIA « standards » qui sont incinérés.

Le HCSP rappelle le rationnel de sa recommandation d'inactiver les DASRIA solides et les effluents liquides gélifiés, de les collecter dans des réceptacles étanches qui seront éliminés selon une filière spécifique avec obligation d'incinération [21] qui repose sur les considérations suivantes :

- la charge virale des liquides biologiques d'un patient infecté par le virus Ebola est majeure ; elle peut atteindre 10^9 – 10^{10} PFU/g (*Plaque Forming Unit/g*) dans des selles diarrhéiques ou des vomissures [4] et 10^7 dans le sérum [80] ;
- l'infectiosité du virus Ebola est mal connue, mais il semble que de petites quantités de virus (quelques PFU) seraient susceptibles de transmettre la maladie [81] ;
- le prétraitement par désinfection (chimique ou thermique), classiquement proposée comme alternative à l'incinération pour la gestion des DASRIA (Article R.1335-8 du code de la santé publique) vise à obtenir une réduction de la charge microbienne de 10^4 à 10^5 (selon la norme NF X30-503). On connaît mal le niveau de réduction de la charge virale des DASRIA par ces techniques de banalisation. Il n'a pas été techniquement possible de

prouver l'efficacité totale d'une méthode d'inactivation. Ainsi, les techniques de banalisation qui sont utilisées sur tout le territoire pour le traitement d'environ 20 % des DASRIA « classiques » ne peuvent garantir avec certitude une diminution suffisante de la charge virale préservant du risque infectieux lié à la manipulation de ces DASRIA.

Cette banalisation étant précédée en général d'une phase de broyage, ceci paraît en contradiction avec toutes les recommandations de protection des professionnels exposés aux produits biologiques d'un patient infecté par le virus Ebola ou suspect de l'être.

Aussi, l'incinération est apparue comme **la stratégie la plus sûre**, encadrée par le suivi d'une filière spécifique sécurisée (inactivation dès la production de ces DASRIA, incinération sans délai, traçabilité de cette prise en charge).

5.2 Désinfection des sols et des matériels

Cf. chapitre 2.3.2

Le principe de l'évaluation de la virucidie d'un produit désinfectant, retenu par les systèmes de normalisation français et européen, est basé pour le domaine médical sur la mesure de son activité *in vitro* sur un panel de virus dans des conditions de propreté (albumine) et/ou de saleté (albumine + érythrocytes). Les virus retenus sont représentatifs d'un domaine d'application (médecine humaine) ; ils ne doivent pas être pathogènes pour l'homme, doivent être facilement cultivables, doivent permettre d'obtenir un titre de suspension suffisant et être suffisamment résistants aux désinfectants.

Un produit désinfectant des surfaces est virucide selon la norme européenne NF EN 14476+ A2 (version juillet 2019 en vigueur, remplaçant et annulant les versions de 2013 et 2015)¹ s'il permet d'obtenir une réduction logarithmique (ou log₁₀) du titre de l'inoculum initial d'au moins 4 pour les trois virus de référence : Adénovirus, Norovirus murin et Poliovirus.

Certains produits commercialisés (détergents-désinfectants ou désinfectants de surface) revendiquent une virucidie basée sur la norme EN 14476+ A2 dans sa version de janvier 2007. Le temps de contact nécessaire à cette activité n'est pas toujours bien précisé et pourrait parfois même être incompatible avec la pratique (jusqu'à 2 heures).

Selon la norme EN 14476+ A2, une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) est virucide, en condition de saleté, avec un temps de contact de 15 minutes à la concentration de 0,25 % de chlore. Les dilutions effectuées à partir d'eau de Javel prête à l'emploi (concentration en chlore de 2,6 %) sont plus stables que celles réalisées avec de l'extrait de Javel concentré (concentration en chlore de 9,6 %). Pour ce dernier, la date de péremption, qui est de trois mois après la date de fabrication inscrite sur l'emballage, fait parfois l'objet de confusion. L'OMS recommande l'utilisation d'eau de Javel à la concentration de 0,5 % de chlore ; il est raisonnable de penser que cette concentration sera virucide, en condition de saleté avec un temps de contact d'au moins 15 minutes.

Cette stratégie est celle recommandée par les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) aux États-Unis.

¹ <https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-14476a2/antiseptiques-et-desinfectants-chimiques-essai-quantitatif-de-suspension-pour-l-evaluation-de-l-activite-virucide-dans-le-domaine/article/933966/fa197568>

6 ASPECTS THÉRAPEUTIQUES SPÉCIFIQUES

6.1 Historique

Lors de l'épidémie de maladie à virus Ebola de 2013-2016, plusieurs options thérapeutiques potentielles à différents stades de développement non clinique et clinique avaient été identifiées par l'OMS et avaient fait l'objet d'un article 5.3 au niveau européen (recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA) aux agences de santé nationales sur ces différentes options). Un rapport public de ces recommandations a été publié sur le site de l'EMA [82].

À cette époque, les options thérapeutiques suivantes, comprenant des antiviraux et des traitements d'immunothérapie, avaient été étudiées :

- des antiviraux : favipiravir, brincidofovir, GS-5734, BCX4430, AVI-7537 et TKM-100802/130803 (TKM-Ebola) ;
- des anticorps monoclonaux : ZMapp (et ZMabs) ;
- des fragments d'immunoglobuline d'origine équine : Anti-Ebola F(ab')₂ ;
- un anticorps polyclonal purifié d'origine bovine : EBOTAb.

Depuis, plusieurs développements ont été arrêtés ou suspendus.

Sous l'égide de l'OMS, un essai clinique (PALM study) multicentrique, randomisé, en ouvert, promu par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) a été initié en novembre 2018 en RDC chez des patients ayant une MVE [83]. Cet essai visait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des 4 options thérapeutiques potentiellement considérées par l'OMS au moment du début de l'essai à savoir ZMapp, mAb114, REGN-EB3 et remdesivir [84,85]. Le Zmapp, seul traitement disposant de données cliniques issues d'un essai randomisé chez les patients atteints de MVE, représente le bras témoin. Le favipiravir (seul traitement par voie orale) n'a pas été retenu dans le cadre de cet essai compte-tenu des incertitudes sur une dose efficace dans le traitement de l'infection à virus Ebola. Il était prévu d'inclure au total dans cet essai 725 sujets atteints de MVE (sans limite d'âge). Le critère principal d'évaluation était la mortalité à J28.

Au total, 681 patients ont été inclus dans l'étude entre le 20 novembre 2018 et le 9 août 2019. Les résultats d'une analyse intermédiaire réalisée par le comité de surveillance indépendant de l'étude (DSMB) sur 499 patients ont rapporté un taux de survie plus élevé avec les traitements par REGN-EB3 ou ansuvimab par rapport aux deux autres traitements (cf. chapitre 6.2.3). A la suite de cette analyse intermédiaire, l'inclusion de nouveaux patients dans cet essai s'est faite uniquement dans les bras REGN-EB3 et ansuvimab. [86]. L'analyse finale de l'étude a confirmé le taux de survie plus élevé avec ces deux traitements.

Au vu de ces résultats, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé en 2020 le REGN-EB3 (Inmazeb) et l'ansuvimab (Ebanga) dans le traitement de la MVE causée par la souche Ebola Zaïre chez les sujets adultes et pédiatriques.

6.2. Principales données disponibles sur les traitements expérimentaux testés par l'OMS

6.2.1 Anticorps monoclonaux Zmapp, mAb 114 et REGN-EB3

Mécanisme d'action

Le ZMapp et le REGN-EB3 sont tous deux des cocktails de 3 anticorps monoclonaux. Le Zmapp est d'origine chimérique (humain/murin) alors que le REGN-EB3 est d'origine humaine. À noter que le ZMapp est spécifique de la souche Zaïre ebolavirus. L'ansuvimab est un seul anticorps d'origine humaine issu d'un sérum de convalescent de l'épidémie de 1995 à Kikwit en RDC, 11 ans après l'infection.

Voie d'administration et conditions de conservation

Les trois anticorps monoclonaux sont tous administrables par voie IV (intraveineuse). Cependant, les conditions de conservation, la dose et la durée de la perfusion soulèvent plus de difficultés pour le Zmapp. En effet ce dernier s'administre en trois doses espacées de 3 jours et nécessite de longues durées de perfusions (environ 4 heures). *A contrario*, le REGN-EB3 et l'ansuvimab

s'administrent en dose unique sur une durée de 60 minutes pour l'ansuvimab et de 2 à 4 heures pour le REGN-EB3. De plus, alors que la solution de Zmapp nécessite une conservation au congélateur, les deux autres anticorps monoclonaux peuvent être stockés réfrigérés entre + 2°C et 8°C.

Données non cliniques

L'efficacité de ces trois anticorps monoclonaux a été démontrée dans plusieurs études réalisées chez le PNH infecté par le virus Ebola.

Données cliniques

Jusqu'à l'essai PALM, le Zmapp était le seul traitement de la MVE pour lequel on disposait de données cliniques issues d'un essai randomisé chez les patients atteints de MVE. Il a ainsi été utilisé en traitement de référence dans l'essai clinique. Des données issues d'études chez le volontaire sain étaient en revanche disponibles pour les autres produits.

L'efficacité et la sécurité du Zmapp ont été évaluées dans une étude de phase II [87] chez des patients infectés par le virus Ebola au cours de l'épidémie de 2013-2016 (en Guinée, Libéria, Sierra Leone et États-Unis). Il s'agissait d'une étude randomisée, en ouvert, comparant la prise en charge standard (« Standard Of Care-SOC ») seule versus la prise en charge standard et ZMapp administré à la même dose que celle testée chez le PNH (3 doses de 50 mg/kg administrées par voie intraveineuse (IV) chacune à 3 jours d'intervalle). Cette étude prévoyait d'inclure initialement 100 patients par groupe, mais a dû être interrompue en raison de la fin de l'épidémie de MVE. Par conséquent, le nombre de personnes incluses dans l'étude (71 dont 36 dans le bras Zmapp n'a pas permis d'obtenir une puissance statistique suffisante pour conclure à l'efficacité du ZMapp. Cependant, une tendance en faveur de l'efficacité du ZMapp a pu être observée dans cet essai. La mortalité à 28 jours était de 37 % dans le bras SOC versus (vs) 22 % dans le bras ZMapp et SOC.

L'ansuvimab et le REGN-EB3 ont été évalués dans une étude de phase 1 incluant 18 volontaires sains chacune [88,89]. Par ailleurs, il est rapporté par l'OMS l'utilisation à titre compassionnel de l'ansuvimab et du REGN-EB3 en RDC.

Les résultats de l'étude réalisée en RDC (PALM study) ont rapporté des taux de survie statistiquement plus élevés chez les patients traités par REGN-EB3 ou ansuvimab par rapport à un traitement par Zmapp ou remdesivir (cf. chapitre 6.2.3).

Il était prévu qu'une nouvelle étude de phase 1 soit conduite chez environ 450 volontaires sains pour obtenir des données de tolérance, de pharmacocinétique et d'immunogénicité d'une dose unique ou de deux doses de REGN-EB3 versus placebo [85].

Les résultats de cette étude ne sont pas disponibles à ce jour.

Tolérance et sécurité d'emploi

L'administration d'anticorps monoclonaux est associée à un risque de réactions liées à l'injection (fièvre, hypotension, agitation, tachycardie, tachypnée, *flushing* notamment) et des réactions d'hypersensibilité potentiellement graves et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces réactions restent relativement rares et surviennent plus fréquemment avec les anticorps monoclonaux ciblant des protéines humaines ou avec des anticorps avec une origine murine tels que le Zmapp. Le recul est cependant très limité. Par ailleurs, ces effets indésirables devraient pouvoir être gérés en établissement de santé de référence (ESRH).

Des réactions allergiques retardées peuvent survenir avec les anticorps monoclonaux telles que des réactions de type maladie sérique. Celles-ci se caractérisent par une urticaire, de la fièvre, une lymphadénopathie et des douleurs articulaires. Les symptômes peuvent survenir plusieurs jours après l'administration de l'anticorps. Ces réactions sont cependant plus communément attendues avec les anticorps d'origine chimérique.

Dans l'étude PREVAIL II avec le Zmapp [87], les réactions liées à l'injection sont survenues principalement lors de la première perfusion IV et au cours des toutes premières heures suivant le début de la perfusion. Elles ont été transitoires et ont généralement été atténuées en réduisant la vitesse de l'injection.

Dans l'essai PALM, deux décès ont été rapportés comme étant possiblement liés au traitement par ZMapp (aggravation de symptômes gastro-intestinaux chez un patient ; hypotension artérielle et hypoxie après arrêt du traitement) [86]. Davantage d'informations sur la tolérance du ZMapp et des autres anticorps monoclonaux mAb114 et REGN-EB3 au cours de l'essai PALM sont attendues.

L'ansuvimab a été globalement bien toléré chez les 18 sujets inclus dans l'étude de phase 1 [88] et n'a pas entraîné de réactions graves liées à l'injection. Certains sujets ont rapporté des événements non graves dans les 1 à 4 jours suivant l'injection tels que malaise, myalgies, céphalées, frissons, nausées et douleurs articulaires, tous d'intensité légère.

Le REGN-EB3 a été également globalement bien toléré dans l'étude chez le volontaire sain [89]. Il n'y a pas eu de réaction d'hypersensibilité. L'incidence des effets indésirables rapportés sur la période de l'étude (dernière visite à J169) était similaire entre les groupes de traitement et placebo. Les principaux effets indésirables observés étaient des céphalées d'intensité légère à modérée, dose-dépendantes et généralement résolutives en quelques heures à deux jours maximum. Des myalgies ont également été rapportées.

Grossesse et fertilité

Concernant l'utilisation des anticorps monoclonaux chez la femme enceinte, il n'existe pas de données permettant de présager de leurs effets chez l'enfant à naître ni sur la fertilité.

Population pédiatrique

Les données de sécurité et d'efficacité des anticorps dans la population pédiatrique sont très limitées et proviennent seulement des quelques cas d'utilisation compassionnelle du Zmapp avec des doses équivalentes à celles utilisées chez l'adulte. On ignore si des administrations de mAb 114 ou de REGN-EB3 ont eu lieu chez l'enfant dans un cadre compassionnel en RDC. Dans l'essai multi-bras promu par le NIAID, il n'est pas prévu une posologie spécifique pour la population pédiatrique.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Aucune donnée n'est disponible en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale. Cependant, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale et/ou hépatique impacte de manière significative le métabolisme et la clairance des anticorps monoclonaux.

6.2.2 Antiviraux remdesivir et favipiravir

Mécanisme d'action.

Le remdesivir et le favipiravir sont tous deux des antiviraux inhibiteurs d'ARN polymérase qui inhibent la réplication de l'ARN viral et la synthèse du virus Ebola. Le favipiravir est autorisé au Japon dans le traitement de la grippe sous le nom d'Avigan®.

Voie d'administration

Le remdesivir est disponible sous forme de lyophilisat destiné à être administré par voie IV à raison d'une perfusion de 1 heure par jour pendant dix jours minimum. Le favipiravir est disponible sous forme de comprimés à 200 mg, il s'agit du seul traitement par voie orale.

Données non cliniques

Les études réalisées *in vitro* ont montré que le remdesivir et le favipiravir avaient une activité *contre* le virus Ebola. L'efficacité du remdesivir *in vivo* a été démontrée dans des études chez le PNH.

En revanche, les résultats ne permettent pas à ce jour de statuer sur l'efficacité du favipiravir chez le PNH infecté par le virus Ebola.

Données cliniques

Remdesivir

Deux études de phase 1 ont été réalisées chez des volontaires sains avec le remdesivir, au cours desquelles 94 personnes ont reçu au moins une dose de remdesivir. Avant l'essai PALM chez les patients infectés par le virus Ebola en RDC le remdesivir n'avait pas fait l'objet d'essai clinique

dans le traitement de l'infection par le virus Ebola. Le remdesivir a fait partie des 4 traitements évalués dans l'essai PALM. Les résultats de cet essai ont rapporté des taux de survie plus faibles avec le remdesivir et le Zmapp par rapport au REGN-EB3 et à l'ansumivab[90,86].

Dans l'étude PREVAIL IV, 38 hommes avec persistance virale au niveau du sperme (ARN) recrutés au Libéria et en Guinée de juillet 2016 à juin 2018 ont été randomisés pour recevoir du remdesivir 100 mg/jour, 5 jours consécutifs versus placebo. Dans ce petit essai, le remdesivir a réduit la présence d'ARN du virus Ebola dans le sperme des survivants d'Ebola 2 à 6 mois après l'administration, mais ces résultats doivent être confirmés par une étude de suivi plus large.

[91]. Lors de l'épidémie de 2013-2016 ont été publiés les cas de deux patients infectés par le virus Ebola qui ont reçu le remdesivir à titre compassionnel dont un nourrisson qui avait également reçu du Zmapp [82,92]. Une utilisation compassionnelle est évoquée par l'OMS au-delà de ces cas publiés.

Favipiravir

Un essai clinique de phase II, l'essai JIKI [93], a été conduit en Guinée lors de l'épidémie 2013-2016 chez 126 patients infectés par le virus Ebola. Cet essai a mis en évidence que les doses testées étaient sub-optimales. Il est donc nécessaire de réaliser des études cliniques pour évaluer des dosages supérieurs. Une étude devrait être menée par l'INSERM pour tester la possibilité de doses plus élevées. À ce jour, bien qu'il soit le seul traitement oral disponible, le favipiravir ne peut donc être une option envisageable selon l'OMS dans la prise en charge de l'épidémie à virus Ebola.

Tolérance et sécurité d'emploi

Remdesivir

Le profil de sécurité d'emploi n'est pas caractérisé à ce stade. Le rein a été identifié comme un organe cible de toxicité dans les études chez l'animal. De plus, la possibilité d'augmentation des transaminases hépatiques est à suivre. À noter que dans l'essai PALM, un décès a été rapporté comme étant possiblement lié au traitement par remdesivir (hypotension artérielle puis arrêt cardiaque survenu pendant la dose de charge) [86]. Davantage d'informations sur la tolérance du remdesivir au cours de l'essai PALM sont attendues.

Favipiravir

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits dans les essais cliniques réalisés avec le favipiravir dans le traitement de l'infection par le virus de la grippe [94] sont les hyperuricémies généralement asymptomatiques, les diarrhées, les céphalées et les douleurs abdominales. Parmi les effets indésirables fréquents, ont également été rapportées une augmentation de certaines enzymes hépatiques (AST, ALT, gamma-GT), une diminution du nombre de neutrophiles et/ou de globules blancs ainsi qu'une augmentation des triglycérides. Le favipiravir s'est également révélé phototoxique dans les études non cliniques. Par ailleurs, un risque d'allongement du QT à l'ECG a été rapporté [95]. Le profil de risque aux niveaux de doses plus élevées que dans l'étude JIKI n'est pas déterminé à ce jour.

Grossesse et impact sur la fertilité

Les études de reproduction et de fertilité chez l'animal avec le remdesivir n'ont pas montré de toxicité sur le développement embryofœtal et d'effet sur la fertilité masculine.

En revanche, le favipiravir s'est révélé tératogène chez l'animal. Une atteinte de la fertilité a été observée dans les études réalisées chez l'animal mâle (atteinte testiculaire) et femelle (perte embryonnaire).

Population pédiatrique

En dehors d'un cas publié d'utilisation du remdesivir après administration de Zmapp chez un nouveau-né âgé de 19 jours [92], on ne dispose pas de données de sécurité et d'efficacité du remdesivir chez l'enfant. L'essai multibras promu par le NIAID prévoit une posologie de remdesivir chez l'enfant de moins de 40 kg de 5 mg/kg par voie IV en dose de charge à J1 suivi par une injection quotidienne de remdesivir de 2,5 mg/kg IV pendant 9 jours à 13 jours. La durée de perfusion est d'environ une heure [83].

Concernant le favipiravir, compte tenu de la maturation à la fois de la fonction rénale et des enzymes impliquées dans le métabolisme de ce médicament qui est atteinte à l'âge de 12 mois et de la sévérité de l'infection par le virus Ebola, l'inclusion des enfants âgés de plus de 12 mois avec un poids supérieur à 10 kg a été autorisée dans l'essai JIKI. Douze enfants âgés entre 1 an et 6 ans ont ainsi reçu du favipiravir dans l'essai, neuf d'entre eux sont décédés de la maladie. Les doses de favipiravir utilisées chez l'enfant étaient basées sur le poids corporel (sur la base de données de modélisation pharmacocinétique) [96]. Cependant, comme pour l'adulte des incertitudes demeurent sur la dose efficace pour la MVE chez l'enfant.

Insuffisants rénaux / insuffisants hépatiques

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques ou de sécurité disponibles pour le remdesivir chez les patients avec une insuffisance rénale et/ou hépatique. Aucune modification de dose n'est recommandée à ce stade par la firme.

Les données pharmacocinétiques ou de sécurité disponibles avec le favipiravir chez les patients avec une insuffisance rénale et/ou hépatique sont très limitées. Compte-tenu du métabolisme du favipiravir, une augmentation des concentrations plasmatiques et donc de sa toxicité peut être attendue en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale. Si le traitement doit être administré, une vigilance renforcée est nécessaire.

6.2.3 Données de l'essai PALM

Cet essai a été conduit en RDC sous l'égide de l'OMS.

Il s'agit d'une étude prospective randomisée (1-1-1-1), comparant 4 bras de traitement :

- (i) bras témoin : ZMapp (50 mg/kg à J1, J4 et J7,
- (ii) bras A : remdesivir (200 mg [ou 5 mg/kg chez les enfants de poids < 40 kg] à J1, puis 100 mg/j [ou 2,5 mg/kg chez les enfants de poids < 40 kg] de J2 à J10 pouvant être prolongé jusqu'à J14,
- (iii) bras B : ansuvimab (mAb114) (50 mg/kg à J1) et
- (iv) bras C : REGN-EB3 (150 mg/kg à J1).

Tous ces traitements ont été administrés en plus du traitement standard (hydratation, corrections des troubles hydro-électrolytiques, régulation de la glycémie, antibiothérapie à large spectre et traitement antipaludéen si indiqués).

Le critère principal d'évaluation était la mortalité à J28.

Au total, 681 patients de tous âges, incluant des femmes enceintes et des nouveau-nés de mère infectée souffrant de MVE documentée par PCR EBOV positive, ont été inclus entre le 20 novembre 2018 et le 9 août 2019. L'analyse intérimaire sur le critère de jugement a porté sur 499 patients. Les patients ont été stratifiés selon le niveau de charge virale élevée ou basse (respectivement $Ct \leq 22,0$ versus $Ct > 22,0$).

Le délai moyen d'inclusion était de 5,5 jours par rapport au début des symptômes. La plupart des patients (74,4 %) étaient âgés de 18 ans ou plus, 12,8 % de 6-17 ans, 12,8 % de 5 ans ou moins dont 0,7 % de nouveau-nés âgés entre 0 et 7 jours. 55,6 % étaient de sexe féminin, dont 6,1% de femmes enceintes.

Parmi eux, 10,2% des patients avaient un paludisme ; 155/620 patients avaient été vaccinés par le vaccin rVSV-ZEBOV.

Le 9 août 2019, le comité de surveillance de l'étude a recommandé que les patients soient uniquement assignés aux groupes ansuvimab et REGN-EB3 pour le reste de l'essai, les résultats de l'analyse intermédiaire ayant montré la supériorité de ces groupes par rapport à ZMapp et au remdesivir en ce qui concerne la mortalité.

À 28 jours, 61 patients sur 174 (35,1 %) du groupe ansvimab étaient décédés versus 84 sur 169 (49,7 %) du groupe ZMapp ($p = 0,007$) et 52 sur 155 (33,5 %) dans le groupe REGN-EB3 versus 79 sur 154 (51,3 %) dans le sous-groupe ZMapp ($p = 0,002$).

La mortalité à 28 jours sur l'ensemble de la population de l'étude était de 43,1% ; 76,1% dans le sous-groupe à charge virale élevée ($Ct \leq 22$) et de 18,8% dans le sous-groupe avec charge virale basse ($Ct > 22$). Dans le bras remdesivir la mortalité à 28 jours était de 53,1% (93/175).

L'amélioration de la survie était corrélée à une durée plus courte des symptômes avant l'admission (*taux de mortalité à 19% lorsque l'admission était réalisée au cours du premier jour des symptômes, et 47% quand les symptômes avaient duré 5 jours avant l'admission*), une charge virale basse, et aux valeurs des concentrations de créatinine et d'aminotransférase.

Le délai médian d'indélectabilité de la charge virale était plus court dans les bras ansvimab (16 jours) et REGN-EB3 (15 jours) versus le bras ZMapp (27 jours). Il est souligné à ce titre que l'ansvimab et le REGN EB3 correspondent à une administration unique alors que le Zmapp nécessite plusieurs administrations.

Quatre événements indésirables graves survenus chez 3 patients avec issue fatale ont été jugés potentiellement liés aux médicaments à l'essai (ZMapp et remdesivir) (cf. description 6.2.2.1 et 6.2.2.2)

Au total, l'ansvimab et le REGN-EB3 se sont révélés tous deux supérieurs au ZMapp dans la réduction de la mortalité par MVE [90].

Bien qu'intéressants, ces résultats préliminaires doivent être considérés avec prudence, compte tenu d'un certain nombre d'éléments :

1. le délai de traitement par rapport au début des signes était plus long dans les bras ZMapp et remdesivir que dans les bras mAb114 et REGN-EB,
2. le délai de mise sous traitement impacte la mortalité, chaque jour supplémentaire majorant de 11 % le risque de décès,
3. 155/620 (25,0 %) des patients pour lesquels l'information était disponible avaient été vaccinés par le vaccin rVSV-ZEBOV, dont 38,7 % dans les 10 jours précédents, ce qui pourrait avoir favorisé un recours aux soins plus rapide et impacter le pronostic,
4. les valeurs de la créatinine sérique et des transaminases hépatiques étaient supérieures dans les bras ZMapp et remdesivir que dans les bras mAb114 et REGN-EB3, témoignant d'un état plus grave dans les bras ZMapp et remdesivir et pouvant avoir influencé défavorablement l'issue.

Au total, si les résultats préliminaires démontrent une supériorité des bras Mab114 et REGN-EB, l'efficacité reste limitée, et pourrait être surévaluée dans cet essai. Une certaine prudence doit donc être de mise jusqu'à l'analyse finale.

L'analyse des résultats finals par la FDA confirme la réduction statistiquement significative de la mortalité avec l'ansvimab et le REGN-EB3 (taux de mortalité à 28 jours de 35% et 34%, respectivement) par rapport au traitement par ZMapp (taux de mortalité à 28 jours de 50%).

6.3 Traitements spécifiques webographie

Selon le NIH (*National Institutes of Health*) au 13 novembre 2020¹, il n'existe pas de remède contre la MVE, mais des médicaments expérimentaux prometteurs en cours de développement. Plusieurs traitements antiviraux expérimentaux sont ainsi utilisés pour des personnes atteintes de MVE confirmée en laboratoire et des preuves préliminaires ont montré des résultats favorables pour deux options de traitement, REGN-EB3 ou mAb114.

¹ <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/ebola-marburg>

Selon les CDCs¹, deux traitements sont approuvés par la FDA pour traiter la MVE causée par le virus Ebola, espèce ebolavirus du Zaïre, chez les adultes et les enfants.

Le premier médicament, Inmazeb [97], approuvé en octobre 2020, est une combinaison de trois anticorps monoclonaux.

Le deuxième médicament, Ebanga® [98], approuvé en décembre 2020, est un anticorps monoclonal unique.

Ces deux traitements, ainsi que deux autres, ont été évalués dans un essai contrôlé randomisé lors de l'épidémie d'Ebola de 2018-2020 en RDC. La survie globale était beaucoup plus élevée pour les patients recevant l'un ou l'autre des deux traitements.

Ni Inmazeb® ni Ebanga® n'ont été évalués pour leur efficacité contre des espèces autres que le virus Ebola du Zaïre.

6.4 Données récapitulatives résumées sur anticorps monoclonaux et antiviraux

Les principales données disponibles avec les anticorps monoclonaux et les antiviraux sont résumées dans les 2 tableaux ci-après.

¹ <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/treatment/index.html>

Tableau 2 : Données disponibles sur les anticorps monoclonaux

	Zmapp	MAb114	REGN-EB3
Firme	Mapp Biopharmaceutical	NIAID	Regeneron Pharmaceuticals
Composition	3 Ac monoclonaux chimériques (humain/souris) produits par génie génétique à partir d'une espèce de tabac	1 seul Ac dérivé du sang d'un survivant de MVE lors de l'épidémie de 1995 à Kikwit en RDC	3 Ac monoclonaux humains produits sur des cellules CHO
Forme et Voie d'administration	Solution Flacon de 5 ml dosé à 20 mg/ml - Voie IV	Lyophilisat - flacon de 400 mg à reconstituer Voie IV	Solution aqueuse Flacon de 20 ml (dosé à 50 mg/mL) Voie IV
Conservation	-20 °C à -5 °C	Entre 2 °C et 8 °C	Entre 2 °C et 8 °C
Posologie Durée de perfusion	50 mg/kg à J1, J4 et J7 4 h	50 mg/kg dose unique 60 min	150 mg/kg dose unique 2 h
Données cliniques	Essai PREVAIL II [87][Prevail 2, 2016] 36 patients exposés Essai non concluant du fait d'un manque de puissance Essai PALM [86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus faible avec Zmapp par rapport au REGN-EB3 ou au ansumimab	Essai phase 1 volontaire sain ⁶ 18 sujets exposés Essai PALM[86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus élevé avec ansumimab ou REGN-EB3 par rapport au Zmapp ou au remdesivir.	Essai phase 1 volontaire sain [89][Sivapalasingam 2018] 18 sujets exposés Essai PALM [86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus élevé avec ansumimab ou REGN-EB3 par rapport au Zmapp ou au remdesivir
Données compassionnelles selon OMS⁸	OUI	OUI	OUI
Données de tolérance	Essentiellement réactions liées à la perfusion pouvant être atténuées par une réduction de la vitesse d'injection.	Réactions légères (malaise, myalgie, céphalées, nausées, frissons, douleurs articulaires, etc.)	Céphalées dose dépendantes résolutive en quelques heures à 2j Myalgies
Grossesse et Fertilité	Pas de données		
Population pédiatrique	Quelques cas d'utilisation compassionnelle Posologie identique à l'adulte	Pas de données Posologie identique à l'adulte	Pas de données Posologie identique à l'adulte
Insuffisance hépatique /rénale	Pas de données mais pas d'impact attendu compte tenu du métabolisme des Ac		

Tableau 3 : Données disponibles sur les antiviraux

	Remdesivir (GS-5734)	Favipiravir
Firme	Gilead Sciences	Toyama/Fujifilm
Composition	Inhibiteur de l'ARN polymérase	Inhibiteur de l'ARN polymérase
Forme et voie d'administration	Lyophilisat - 150 mg dans un flacon de 50 MI	Cp à 200 mg voie orale
Posologie	200 mg* (ou 5 mg/kg chez les enfants <40 kg) à J1, puis 100 mg/j (ou 2,5 mg/kg/j chez les enfants < 40 kg) de J2 à J10, pouvant être prolongé jusqu'à J14. Perfusion 1h * Dose à J1 différente dans programme MEURI =150 mg	A définir (étude FAVIDOSE prévue). <u>Posologie dans l'essai JIKI :</u> -6 000 mg le 1 ^{er} jour (2 400 mg (12 comprimés) à H0 2 400 mg (12 comprimés) à H8 et 1 200 mg (6 comprimés) à H16) -Puis à partir de J2 : 1 200 mg 2 fois par jour (soit 6 comprimés à 200 mg 2 fois par jour) La durée de traitement du favipiravir sera d'une dizaine de jours en fonction de la tolérance de l'antiviral, de l'évolution de l'état clinique du patient et de la présence ou non de virus dans le sang.
Données cliniques	2 études de phase 1 chez des volontaires sains (n=78 exposés) et en dose unique (n=16 exposés) Essai PALM [86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus faible avec remdesivir par rapport au REGN-EB3 ou au mAb114 Etude PREVAIL IV [91][Prevail 4 clinical] en cours (survivants - 38/60 inclus)	Essai JIKI [93][Sissoko 2016] conduit en Guinée lors de l'épidémie 2013-2016 chez 126 patients infectés par le virus Ebola
Données compassionnelles selon OMS	OUI	OUI
Données de tolérance	Augmentation de transaminases +/- augmentation du TP Rein organe cible	Effets gastro-intestinaux, hépatiques, hyperuricémie, risque potentiel d'allongement du QT
Grossesse et fertilité	Pas d'effet dans les études de reproduction et d'impact sur la fertilité mâle	Tératogène - toxique sur la fertilité
Population pédiatrique	1 cas publié [92][Dornemann 2017] Posologie chez l'enfant < 40 kg : 5 mg/kg par voie IV en dose de charge à J1 suivi une injection quotidienne de remdesivir à 2,5mg/kg pendant 9 à 13 jours	Posologies basées sur le poids corporel (voir essai JIKI)
Insuffisance hépatique /rénale	Pas de données ; pas d'adaptation de dose recommandée par la firme	Données très limitées Possibilité de majoration de la toxicité compte tenu du métabolisme Vigilance renforcée

7 VACCINS

Cinq candidats vaccins (monovalents, multivalents) contre MVE ont été développés et ont achevé au moins les études de phases cliniques 1 et 2.

Les candidats vaccins en cours de phase clinique 1 ne sont pas présentés ici.

Quatre vaccins sont autorisés (2 en Europe, 1 en Russie et 1 en Chine) [99–101].

7.1. Introduction sur les réponses immunitaires contre le virus Ebola

Les modèles animaux et notamment simiens ont mis en évidence l'importance et la rapidité de la réponse immunitaire innée dans le contrôle de l'infection par le virus Ebola. L'activation des macrophages produit une grande quantité de cytokines. La forte production d'interférons (IFN) α , β et γ conduit à l'activation de centaines de gènes dits ISG (*IFN-stimulated genes*) qui participent au contrôle de la réplication virale [102,103]. La réponse IFN permet de contrôler directement la réplication du virus, elle permet également d'orchestrer la réponse immunitaire adaptative. Ceci a été montré dans le développement et l'utilisation des vaccins anti-Ebola, en particulier le vaccin rVSV-ZEBOV. En effet, ce vaccin induit une réponse interféron rapide et importante avec une production marquée de la protéine IP 10 (*interferon- γ -inducible protein 10*) [104]. La signature génique précoce post-vaccination associée à la protéine IP10 est corrélée à la production d'anticorps anti-glycoprotéine (GP) d'enveloppe [104]. L'induction d'une réponse IFN importante pourrait rendre compte de l'effet bénéfique du vaccin en post-exposition précoce, avant même qu'une réponse adaptative protectrice ait pu être mise en place. Les études *in vitro* ont montré que la cinétique de réplication du vaccin rVSV-ZEBOV est significativement plus rapide que celle du virus sauvage [105]. Les interférences avec la réplication du virus sauvage *via* la compétition pour le récepteur et/ou pour des ressources intracellulaires pourraient dès lors constituer un rationnel pour son utilisation en post-exposition.

Par ailleurs, l'infection par le virus Ebola est marquée par une forte apoptose des lymphocytes T qui a un effet délétère sur la réponse T spécifique [106]. Les études conduites chez l'Homme et chez l'animal ont montré qu'une activation précoce des lymphocytes T caractérisée par la production d'IL2 et d'IFN γ suivie de l'induction d'une réponse T immunosuppressive (production d'IL10 et d'IL1RA) est associée à une évolution péjorative. Il a été également montré qu'il y a une forte corrélation entre la production d'anticorps spécifiques et la survie après infection et que cette réponse humorale est importante notamment chez les patients asymptomatiques [107,108]. Les résultats obtenus après vaccination avec le vaccin rVSV-ZEBOV semblent confirmer l'importance de la réponse anticorps (cf. plus loin) et mettent en évidence le rôle probable de la réponse T CD4+ dans la maturation de ceux-ci [109].

Les corrélations entre la production d'anticorps spécifiques neutralisants post-vaccinaux, en particulier après vaccination par le vaccin rVSV-ZEBOV et le niveau de protection ont été évaluées lors des études pré-cliniques conduites sur modèles simiens et souris [110]. La réponse immunitaire post-vaccinale a été caractérisée dans de nombreuses études par la détection des anticorps neutralisants par technique ELISA et par un test plus spécifique de neutralisation en plaque (PRNT 60).

7.2. Vaccins Ebola monovalents pré-exposition

7.2.1. ChAd3-ZEBOV

Le vaccin ChAd3-ZEBOV est un vaccin vivant recombinant monovalent développé en septembre 2014 par *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) des États-Unis et la firme GSK. Ce vaccin utilise comme vecteur un adénovirus de chimpanzé de type 3 (ChAd3) à réplication défectueuse, avec suppression des gènes E1 et E4. Le gène de la glycoprotéine (GP) du virus Ebola Zaïre (souche Mayinga), qui induit la production d'anticorps neutralisants anti GP d'enveloppe a été inséré à l'emplacement du gène E1 marqueur de réplication virale, délété de l'adénovirus.

La dose vaccinale de 1×10^{11} particules virales/ml a été déterminée lors des études de phase 1 portant sur l'immunogénicité et la tolérance conduites aux États-Unis (91 adultes), et en Europe (Royaume-Uni, Suisse) chez 120 adultes et de phase 2 en Afrique (3 024 personnes dont 600 enfants âgés de 1 an à 17 ans) [111].

Le vaccin se présente sous une forme liquide, à conserver au congélateur. Le schéma vaccinal est l'administration d'une dose chez les personnes âgées de 1 an et plus. Après l'administration d'une dose de vaccin ChAd3-ZEBOV, le taux de séroconversion par la détection d'AC neutralisants anti GP était de 96% (IC95 : 87%-100% à J28 post-vaccination, et décroissait de moitié à J180 [112].

En termes de tolérance, le profil a été évalué comme acceptable. Les effets indésirables les plus souvent rapportés : douleurs au site d'injection, fatigue, céphalées, fièvre résolutive après 24 heures. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté [113,114].

Compte tenu des délais de développement du vaccin et de l'évolution de l'épidémie Ebola en Afrique de l'Ouest (Guinée-Libéria-Sierra Leone), avec la déclaration de la fin de l'épidémie en 2016 [115], les études de phase 3 n'ont pas pu être conduites pour ce candidat vaccin. De fait, aucune étude d'efficacité n'a été déterminée ; aucun dossier pré-clinique et clinique n'a été déposé par la firme GSK. Aucune pré-qualification de ce vaccin n'a été délivrée par l'OMS.

7.2.2. Vaccin rVSV-ZEBOV-GP (ERVEBO® – Merck Sharp & Dohme B.V.)

Le 11 novembre 2019, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable pour une AMM conditionnelle européenne du vaccin ERVEBO®, le premier vaccin autorisé en Europe pour l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans ou plus pour protéger contre la MVE due au virus Ebola Zaïre [116].

Le 12 novembre 2019, le vaccin ERVEBO® a été préqualifié par l'OMS.

Le vaccin rVSV-ZEBOV-GP est un vaccin vivant atténué recombinant développé par Merck en 2014. Ce vaccin utilise le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) délété du gène de la glycoprotéine (GP) du VSV et remplacé par celui de la GP du virus Ebola Zaïre (ZEBOV) (souche Kikwit 1995). Les études initiales pré-cliniques sur modèle simien utilisant le vaccin rVSV-ZEBOV ont montré une protection de 100 % chez 4 macaques cynomolgus après une seule dose par voie IM de 1×10^7 PFU/mL. Il a été également montré que l'administration d'une dose vaccinale à J7 en post-exposition était protectrice. Cependant, le vaccin rVSV-ZEBOV-GP n'induit une protection efficace et reproductible que contre la souche Zaïre. Les modèles simiens et murins ont permis l'étude de la réponse immunitaire cellulaire T CD4+ et T CD8+ et la corrélation entre le titre des anticorps neutralisants et la protection.

Réponses immunitaires post-vaccinales pré-exposition

L'immunogénicité, l'efficacité, la tolérance du vaccin rVSV-ZEBOV-GP ont été évaluées à partir de 7 études de phase 1 conduites en Europe et en Afrique, 7 études de phases 2-3 en Afrique, Europe et Amérique du Nord. Cela a représenté au total 17 627 personnes (enfants et adultes : de 6 ans à 65 ans) dont 15 500 personnes vivant en Afrique subsaharienne. La dose vaccinale induisant des anticorps neutralisants à titre protecteur a été déterminée au seuil de 1×10^7 PFU/ml à 2×10^7 PFU/ml (avec une relation dose-effet en termes de séroconversion précoce). A J28, à la dose de 2×10^7 PFU/ml, le taux de séroconversion est de 95,7 % par technique ELISA (IC 95 % de 85,5–98,8) et une GMT (*Geometric mean titre* ou moyenne géométrique des titres) de 1 624 EU/ml (IC 95 % : 1 146-2 302) et de 97,5 % par test de neutralisation et une GMT de 250 EU/ml (IC 95 % : 176-355). La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée au cours d'une étude observationnelle 2 ans après la vaccination (étude conduite en Suisse). Les taux de séropositivité à 2 ans post-vaccination chez les personnes vaccinées avec 1 dose de 1×10^7 PFU/ml étaient de 100 % (IC95 % 88,8-100) et de 100 % (IC95 % 76,8-100) pour ceux vaccinés avec la dose 5×10^7 PFU/ml [117,118].

Chez 78 sujets infectés par le VIH (charge virale et taux de CD4 non rapportés) inclus dans cette étude, le taux de séroconversion a été inférieur à celui des sujets séronégatifs pour le VIH, bien que le faible nombre de patients inclus ne permette pas de conclure quant à la significativité statistique de cette différence.

En termes de sécurité d'emploi, la plupart des effets indésirables rapportés dans un délai de 24 heures à 48 heures après l'injection ont été mineurs : douleurs au point d'injection, céphalées, fièvre (jusqu'à 30 % des vaccinés selon les études). Des effets indésirables plus sévères à type d'arthrite, de dermatite, de vascularite ont été rapportés dans 5 % des cas et de manière indépendante de la dose vaccinale (études de phase 1 pour la détermination de la dose vaccinale optimale) [117].

Compte tenu de l'urgence de santé publique, la réponse immunitaire protectrice du vaccin rVSV-ZEBOV a peu été étudiée aux âges extrêmes de la vie et chez les personnes immunodéprimées et notamment celles infectés par le VIH. Le rôle de la réponse T CD4+ sur la réponse anticorps induite par le vaccin dans un modèle de PNH [119] et le plus faible taux de séroconversion des sujets infectés par le VIH dans l'essai de phase 2 incitent à étudier plus en détails la réponse immunitaire post-vaccinale des soignants infectés par le VIH à vacciner.

Données d'efficacité [116]

En pré-exposition (données AMM)

L'efficacité du vaccin a été étudiée dans le cadre d'une étude de phase 3 V920-01010 (ou « Ebola Ça Suffit ! »), contrôlée et randomisée par groupe, réalisée en ouvert lors de l'épidémie en Guinée et Sierra Leone en 2015 chez 9 096 sujets de plus de 18 ans en utilisant la stratégie de « vaccination en anneaux ». Cette étude a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose unique du vaccin rVSV-ZEBOV (2×10^7 pfu) administré par voie IM.

Après confirmation d'un cas de MVE (cas index), un cluster correspondait à tous les contacts et les contacts des contacts. 98 clusters ont ainsi été inclus dont 51 randomisés dans le groupe « vaccination immédiate » (4 539 contacts et contacts de contacts) et 47 randomisés dans le groupe « vaccination retardée » (21 jours après la randomisation) (4 557 contacts et contacts de contacts). L'analyse principale finale incluait 2 108 sujets vaccinés dans le groupe « vaccination immédiate » et 1 429 sujets dans le groupe « vaccination retardée ». Aucun cas de MVE n'est survenu dans le groupe vaccination immédiate dans les 10 jours ou plus après la vaccination, alors que 16 cas (provenant de 7 clusters) sont survenus, dans le groupe vaccination retardée. L'efficacité vaccinale a été estimée à 100 % (IC95 % de 68,9-100) pour la vaccination immédiate [120].

Ces résultats ont été confirmés par l'étude observationnelle conduite en RDC en 2018 par l'Institut national de la recherche de RDC et l'OMS entre le 1er août 2018 et le 25 mars 2019 lors de l'épidémie ayant touché la province du Nord Kivu en RDC. Les personnes éligibles à la vaccination dans le cadre de cette étude étaient les sujets ciblés par la « vaccination en anneaux » (personnes contacts et les contacts de contacts des cas de MVE déclarés ou suspectés) ainsi que les agents de santé et les intervenants de première ligne. Au total, 91 492 personnes ont été vaccinées selon la stratégie de vaccination en anneaux ainsi que 28 888 agents de santé et intervenants de première ligne. L'efficacité du vaccin a été estimée à 97,5 % (IC95 % [92,4-99,1]) chez les agents de santé et intervenants de première ligne ayant développé une MVE au moins 10 jours après la vaccination et à 88,1 % (IC95 % [79,9-92,9]), quel que soit le délai d'apparition de la maladie.

Si un traitement antiviral est requis chez un sujet vacciné en post-exposition, il sera nécessaire de respecter un délai de l'ordre de 5 à 7 jours après la vaccination, afin de ne pas entraver l'immunogénicité du vaccin, par le biais d'une inhibition de la réplication virale [121].

Tolérance (données AMM)

Les effets indésirables les plus fréquents au site d'injection étaient douleur (70,3 %), gonflement (16,7 %) et érythème (13,7 %) au site d'injection.

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents signalés après vaccination par Ervebo® étaient : céphalées (36,9 %), fièvre (34,3 %), myalgie (32,5 %), fatigue (18,5 %), arthralgie (17,1 %), nausées (8,0 %), frissons (6,3 %), arthrite (3,7 %), éruption cutanée (3,6 %), hyperhidrose (3,2 %) et douleur abdominale (1,4 %). En général, ces réactions étaient rapportées dans les 7 jours

suitant la vaccination, étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (moins d'1 semaine).

Arthralgie et arthrite

L'arthralgie a généralement été rapportée dans les quelques jours suivant la vaccination, était d'intensité légère à modérée et a disparu dans la semaine suivant son apparition. L'arthrite (arthrite, épanchement articulaire, gonflement articulaire, ostéoarthrite, monoarthrite ou polyarthrite) a généralement été rapportée dans les quelques semaines suivant la vaccination. Dans les études cliniques avec des cas d'arthrite rapportés, le délai d'apparition médian était compris entre 10 et 12 jours (entre 0 et 25 jours). Une arthrite a été rapportée par les sujets au cours des essais cliniques à une fréquence de 0 % dans plusieurs protocoles à 23,5 % dans une étude de Phase 1. La majorité des réactions d'arthrite étaient de sévérité légère à modérée. La durée médiane de l'arthrite dans tous les essais cliniques dans lesquels des cas d'arthrite ont été rapportés était de 2 jours à 81,5 jours (incluant la durée des arthrites récurrentes) avec un maximum de 330 jours. Les raisons des différences de notifications d'arthrite parmi les études cliniques ne sont pas connues mais elles peuvent être dues aux différences dans les populations étudiées ou dans les signalements des issues des cas. Dans l'étude de Phase 1 ayant le plus haut taux d'arthrite, 6 des 24 patients (25 %) qui ont rapporté des arthrites après vaccination ont eu des symptômes articulaires persistant 2 ans après la vaccination. Chez un petit nombre de sujets, le virus vaccinal a été retrouvé dans des échantillons d'épanchement articulaire, ce qui suggère un processus à médiation virale post-vaccination.

Eruption cutanée

Une éruption cutanée s'est manifestée au cours des essais cliniques sous différentes formes, notamment éruption cutanée généralisée (2,3 %), éruption cutanée vésiculeuse (0,5 %), dermatite (0,3 %) ou vasculite cutanée (0,01 %). Dans les différentes études, une éruption cutanée était rapportée avec un délai d'apparition médian de 7,5 à 10,5 jours (entre 0 et 47 jours). La durée médiane rapportée était de 6 à 18 jours. Chez 6 des 18 sujets étudiés, le virus vaccinal a été détecté dans des éruptions cutanées (décrites comme dermatite, vésicules ou lésions vasculaires cutanées), ce qui suggère un processus à médiation virale post-vaccination.

7.2.3 Vaccins GamEvac-Combi et GamEvac-Lyo

Les vaccins GamEvac-Combi et GamEvac-Lyo sont des vaccins vivants atténués recombinants hétérologues monovalents utilisant deux vecteurs : le virus de la stomatite vésiculaire recombinant (vecteur répliatif) et l'Adénovirus humain de sérotype 5 (vecteur non répliatif), exprimant tous deux la GP d'enveloppe du virus Ebola ZEBOV (variant Makona). Ces vaccins ont été développés à partir de 2015, par le Centre de Recherche en épidémiologie-microbiologie Gamaleya.

Le vaccin GamEvac-Combi se présente sous forme liquide à conserver au congélateur alors que le vaccin GamEvac-Lyo est lyophilisé.

Le schéma de vaccination comprend l'injection IM (intramusculaire) d'une dose de priming ($2,5 \times 10^7$ pfu/ 0,5 ml) avec le rVSV-GP suivie d'une dose de booster avec le l'Ad5-GP ($2,5 \times 10^{11}$ pfu/ 0,5 ml) à 21 jours d'intervalle chez des sujets adultes âgés de 18 ans à 55 ans [114].

Réponses immunitaires post-vaccinales pré-exposition

Une étude de phase 1/2 menée en Russie a évalué la sécurité et l'immunogénicité du vaccin GamEvac-Combi chez 60 adultes sains âgés de 18 ans à 55 ans [122]. Trente sujets ont reçu une injection de rVSV-GP et d'Ad5-GP à 21 jours d'intervalle à demi-dose (0,25 ml) et les 30 autres à dose entière (0,5 ml). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des effets locaux (douleurs au point d'injection surtout après la 2^{ème} dose) et systémiques (fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies) d'intensité légère à modérée survenant généralement le jour même de la vaccination et régressant dans les 3 jours. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été rapporté. Le vaccin GamEvac Combi a induit une forte réponse humorale avec production d'anticorps neutralisants (IgG) 28 jours après la 1^{ère} dose chez 93 % des sujets (demi-dose) et 100 % des sujets (dose entière) et chez 100 % des sujets 21 jours après la 2^{ème} dose quel que soit la dose reçue. La GMT des Ac neutralisants anti GP par technique ELISA 21 jours après la 2^{ème} dose

était de 3 277 (IC 95 % 2401-4473) à dose entière. La réponse cellulaire CD4+ et CD8+ à J28 était de 82,8 % et 58,6 % et 21 jours après la 2^{ème} dose de 75,9 % et 62,1 % respectivement chez les sujets vaccinés à dose entière.

Une étude observationnelle a évalué la persistance de la réponse immunitaire chez ces patients 12, 18 et 24 mois après la vaccination (données non publiées).

Une étude de phase 3 randomisée en double aveugle contre placebo en Guinée et en Russie, évaluant l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité du vaccin GamEvac Combi à 3, 6 et 12 mois post-vaccination chez 2 000 adultes sains de 18 ans à 60 ans, est actuellement en cours.

Une étude de phase 1/2 a également été menée chez 220 adultes sains de 18 ans à 55 ans en Russie afin d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin GamEvac Lyo (données non publiées).

Dans le modèle de PNH, le vaccin GamEvac Combi a également induit une réponse humorale avec production d'anticorps neutralisants et une immunité durable chez 100% des PNH à 5 ans [122][Dolzhikova 2017].

Le vaccin GamEvac-Combi est autorisé en Russie depuis le 28 décembre 2015 dans le cadre de situations d'urgence sur la base des données d'immunogénicité à dose entière et de sécurité de l'étude de phase 1/2.

7.2.4 Vaccin Ad5-EBOV

Le vaccin Ad5-EBOV est un vaccin vivant atténué recombinant monovalent développé à partir de 2015 par CanSinoBio et le *Beijing Institute of Biotechnology*. Il se compose d'un vecteur viral non réplicatif, l'adénovirus de sérotype 5 (Ad5) recombinant, exprimant la GP d'enveloppe du virus Ebola Zaïre (variant Makona). Le vaccin se présente sous forme d'une poudre lyophilisée à diluer et peut être conservé entre 2°C et 8°C pendant au moins un an. Le schéma de vaccination comporte une administration unique par voie IM d'une dose contenant 8×10^{10} pv (particules virales) chez des sujets adultes âgés de 18 ans à 60 ans [114].

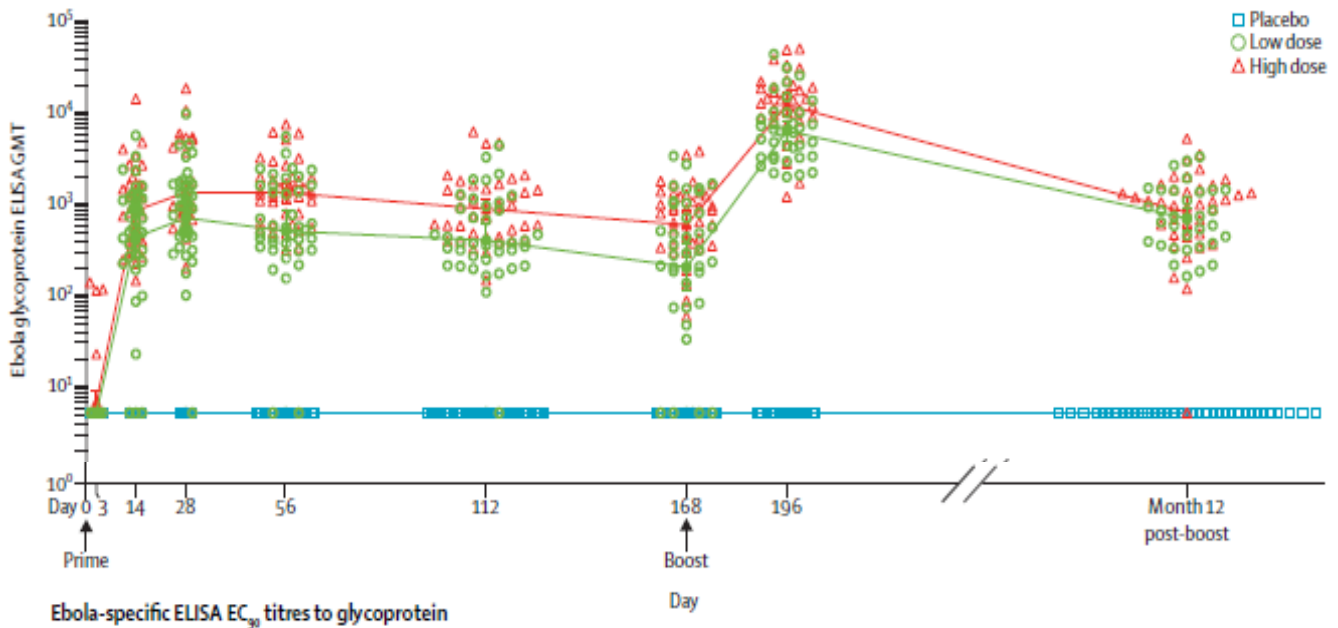
Réponses immunitaires post-vaccinales pré-exposition

Deux essais cliniques de phase 1 ont été menés en Chine chez des adultes sains :

- Un essai de phase 1 randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo a évalué la sécurité et l'immunogénicité humorale et cellulaire du vaccin Ad5-EBOV. Des sujets âgés de 18 ans à 60 ans ont reçu une faible dose (4×10^{10} pv) (n=40), une forte dose ($1,6 \times 10^{11}$ pv) (n=40) ou un placebo (n=40) puis ont été suivis pendant 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient de la fièvre et une légère douleur au point d'injection. Le vaccin est immunogène à faible dose et à forte dose avec une augmentation significative du titre des anticorps neutralisants anti-GP dès J14 puis une forte réponse humorale à J28 avec une moyenne géométrique (GMT) en ELISA à 682,7 (IC 95 % 424,3-1 098,5) et 1 305,7 (IC 95 % 970,1-1 757,2) respectivement. La réponse cellulaire TCD4+ et TCD8+ était également importante dès le 14^{ème} jour post-vaccination. Néanmoins, 75 % à 85 % des participants avaient des anticorps neutralisants anti-Ad5 préexistants responsables d'un affaiblissement de la réponse humorale, en particulier dans le groupe faible dose. L'administration de la forte dose du vaccin pourrait compenser l'impact négatif de ces anticorps [123].

Ces résultats ont été confirmés par une étude de phase 1 en ouvert, conduite chez 61 personnes d'origine africaine, en bonne santé [124].

La persistance de la réaction immunitaire a été évaluée, six mois après la 1^{ère} dose, par l'administration chez 110 personnes d'une dose de rappel identique à la dose de primo-vaccination.



À J28 après la dose de rappel, les GMT ont rapidement augmenté à $6\ 110$ chez les personnes vaccinées avec la dose de 4×10^{10} pv (IC 95 % 4 705-7 935) et à $11\ 825$ chez celles vaccinées avec la dose de $1,6 \times 10^{11}$ pv (IC 95% 8 904-15 705). La réponse cellulaire était modérée et de plus faible amplitude que celle observée à J28 après la 1^{ère} dose, quelle que soit la dose administrée. Douze mois après la dose de rappel, les GMT étaient supérieures aux GMT à J28 post-1^{ère} dose [125].

Les données d'immunogénicité et de tolérance ont été complétées par une étude de phase 2 randomisée en double aveugle conduite en Sierra Leone chez 500 sujets adultes sains âgés de 18 ans à 50 ans recevant soit une dose (8×10^{10} pv), (n= 125), soit une double dose ($1,6 \times 10^{11}$ pv) (n= 250), soit un placebo (n=152). La cinétique des anticorps est superposable à celle des études précédemment décrites, avec des anticorps anti-GP détectés à J14 post-vaccination, puis un pic à J28 (GMT à 1471,8 (IC 95% 1 151-1 881,8) à faible dose et GMT à 2 043,1 (IC 95 % 1 762,4-2 368,4) à forte dose. Les taux de répondeurs à J28 étaient respectivement de 96 % (IC 95 % CI: 91-99) et de 98 % (IC 95 % 95-99). Une baisse des GMT a été observée à J168 avec un taux de répondeurs à 76 % (IC 95 % 67-83) pour la faible dose. Les effets indésirables ont été transitoires et d'intensité légère (douleurs au point d'injection, céphalées, fièvre). Trois événements indésirables graves non reliés au vaccin Ad5-EBOV ont été rapportés dans le groupe forte dose. Au vu des données, la dose faible 8×10^{10} pv a été considérée comme la dose optimale retenue [126].

Efficacité du vaccin Ad5-EBOV

L'efficacité du vaccin Ad5-EBOV a été évaluée dans une étude préclinique réalisée chez des cochons d'Inde et des PNH. Quatre semaines plus tard, une dose létale de virus Ebola homologue a été administrée aux 2 espèces. Le taux de survie a été de 100 % après challenge létale chez les cochons d'Inde et les macaques cynomolgus. Le vaccin Ad5-EBOV a induit des anticorps neutralisants et une réponse cellulaire chez les 2 espèces dès le 14^{ème} jour post-vaccination [127].

Ce vaccin a été autorisé en Chine en octobre 2017 dans le cadre de situations d'urgence sur la base des données non-cliniques chez les PNH et des données d'immunogénicité de la phase 2.

7.3. Vaccins Ebola polyvalents en pré-exposition

Ad26-ZEBOV (Zabdeno) et MVA-BN-Filo (MVABEA)

Ces 2 vaccins utilisés en stratégie prime-boost ont obtenus une AMM sous circonstances exceptionnelles par l'EMA le 01 juillet 2020. Ils sont indiqués pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus Ebola (espèce Ebolavirus Zaïre) chez les personnes âgées de ≥ 1 an.

Le 22 avril 2021, les vaccins Zabdeno et Mvabea ont été préqualifiés par l'OMS.

Le vaccin Ad26-ZEBOV est un vaccin vivant atténué monovalent recombinant développé depuis 2016 par la firme Janssen. Ce vaccin utilise comme vecteur l'adénovirus 26 non répliquatif qui exprime la totalité de la GP du virus Ebola, souche Mayinga. Il est produit sur lignée cellulaire PER.C6® (cellules rétinales embryonnaires). La GP d'EBOV codée par Zabdeno présente une homologie de 100 % avec celle codée par Mvabea.

Le vaccin MVA-BN-Filo développé par la firme Bavarian Nordic est un vaccin recombinant tétravalent non répliquatif utilisant comme vecteur la vaccine Ankara – Bavarian Nordic (MVA-BN) modifiée, et qui code la GP du variant Mayinga de l'Ebolavirus Zaïre, la GP du variant Gulu de l'Ebolavirus Soudan, la nucléoprotéine de l'Ebolavirus Forêt de Taï, la GP du variant Musoke du Marburgvirus Marburg.

La stratégie du prime/boost

La stratégie vaccinale des vaccins Ad26-ZEBOV et MVA-BN-Filo est celle de primo-vaccination/rappel (prime/boost hétérologue). La stratégie du prime/boost homologue est utilisée dans la plupart des schémas vaccinaux. Celle des prime-boost hétérologues comme la stratégie Ad26-ZEBOV et MVA-BN-Filo présente plusieurs intérêts.

La stratégie utilisant une primo-immunisation suivie d'une dose de rappel hétérologue comme celle de Ad26-ZEBOV puis MVA-BN-Filo s'est montrée d'une efficacité remarquable dans l'induction de réponses immunitaires à médiation cellulaire en particulier la réponse T CD8+. Dans cette approche, l'immunisation des personnes se fait contre le même immunogène présenté successivement dans le contexte de deux (ou plus) vecteurs ou formulations différents. L'immunité contre des vecteurs vivants, liée à une pré-exposition naturelle ou induite par la vaccination peut limiter en général les réponses immunitaires induites par une immunisation avec le même vecteur (cas des Ad par exemple). Une des approches est d'utiliser des vecteurs contre lesquels il n'existe pas d'exposition naturelle de la population à vacciner. Le choix de la firme Janssen s'est porté sur le MVA comme vecteur parce que le vaccin MVA-BN-Filo cible la même région antigénique (GP de virus Ebola) que le vaccin Ad26-ZEBOV avec la possibilité de réponse étendue à d'autres souches virales.

Le schéma vaccinal repose sur l'administration d'une dose de 5×10^5 PFU/ml d'Ad26-ZEBOV, suivie 28 jours ou 56 jours plus tard d'une dose de 1×10^8 PFU/ml de MVA-BN-Filo (essai EBL2001). La population vaccinale ciblée est composée d'adultes, dont des personnes VIH+ et éventuellement d'enfants âgés de 1 an et plus.

Les personnes qui ont terminé le schéma de primovaccination en 2 doses peuvent recevoir une dose de rappel par Zabdeno. Par mesure de précaution, une vaccination de rappel par Zabdeno est recommandée chez les personnes présentant un risque imminent d'exposition au virus Ebola et ayant terminé le schéma de primovaccination en 2 doses depuis plus de 4 mois.

L'immunogénicité et la tolérance de cette association ont été évaluées dans le cadre du programme EBOVAC, à partir de 4 études de phase 1, regroupant 395 personnes dont 144 vivant en Afrique, 3 études de phase 2 incluant 965 adultes dont 342 personnes HIV+ et 264 enfants âgés de 1 an et plus, 2 études de phase 3 conduites aux États-Unis (473 personnes). Quatre semaines après le schéma vaccinal, les taux de répondeurs anti GP Ebola ont été respectivement de 93 % (IC95 % : 68 %-100 %) et de 100 % (IC95 % : 77 %-100 %) dans le groupe des vaccinés à 28 jours d'intervalle et celui à 56 jours d'intervalle. Un an après, la réponse immune vis-à-vis de la GP Ebola persiste avec 62 % (IC95 % : 32 %-86 %) de répondeurs dans le groupe de vaccinés boostés avec MVA-BN-Filo à J28 et de 83 % (IC95 % : 52 %-98 %) chez ceux boostés avec MVA-BN-

Filo à J56. La tolérance a été estimée bonne avec en majorité des douleurs au site d'injection. Deux EIG de nature neurologique ont été signalés dont l'un (neuropathie à petites fibres) a été identifié comme lié au vaccin [114].

Le délai entre les deux vaccins ne semble pas modifier le taux de répondeurs ni la durée de la réponse : 98 % à 100 % des patients ayant une réponse persistante un an après la vaccination [128].

Par ailleurs est en cours l'essai de phase 2 PREVAC (*Partnership for Research on Ebola VACcination* CTG : NCT02876328) qui vise à inclure plus de 4 000 volontaires en Afrique (dont une grande partie d'enfants). Cet essai comporte 5 bras : 1) stratégie de l'essai EBL2001 avec un délai de 56 jours entre les deux vaccins ; 2) placebo EBL2001 ; 3) vaccin rVSV-ZEBOV suivi d'un placebo à J56 ; 4) vaccin rVSV-ZEBOV suivi d'une deuxième dose à J56 5) placebo de rVSV-ZEBOV à J0 et J56.

Efficacité

En l'absence de données d'efficacité issues d'études cliniques, l'efficacité du schéma de primovaccination en 2 doses a été évaluée *via* des études d'infection expérimentale chez des PNH (macaques cynomolgus, *Macaca fascicularis*), le modèle animal le plus pertinent pour la maladie EBOV. Le schéma de primovaccination en 2 doses administrées à 8 semaines d'intervalle avait un effet protecteur dès la première dose de 2×10^9 PV de Zabdeno, en association avec 1×10^8 U.Inf. de Mvabea, dans un modèle d'infection létale chez le PNH, par administration intramusculaire d'une dose létale de la souche Kikwit EBOV. Les réponses immunitaires humores, telles que mesurées par le taux d'anticorps de liaison à la GP d'EBOV, étaient fortement corrélées à la survie chez les PNH. La comparaison des concentrations en anticorps de liaison à la GP d'EBOV (« immunobridging ») a permis de prédire un effet protecteur chez l'homme.

L'effet protecteur du vaccin a été établi à partir des données d'immunogénicité. Les données issues de 5 études cliniques menées en Europe, aux États-Unis, et en Afrique chez 764 adultes âgés de 18 ans à 50 ans, qui avaient reçu le schéma de primovaccination en 2 doses à 8 semaines d'intervalle, ont été utilisées dans cette analyse. Les anticorps de liaison anti-GP d'EBOV ont été corrélés à un effet protecteur contre une infection létale par le virus Ebola de progression rapide chez les PNH. Les réponses immunitaires humaines mesurées 21 jours après la dose 2 ont été associées à une augmentation de la probabilité de survie prédite de 0 % (c.-à-d., létale) à 53,4 % (IC à 98,68 % : 33,8 % ; 70,9 %) en utilisant le modèle animal. D'après cette analyse, un effet protecteur du schéma de vaccination par Zabdeno, Mvabea contre la maladie à EBOV est prévisible chez l'homme. Bien que le lien entre le titre d'anticorps et la survie ait été étudié uniquement chez le PNH adulte, l'« immunobridging » réalisé sur des sujets pédiatriques, des sujets âgés et des sujets infectés par le VIH suggère que les effets protecteurs potentiels chez ces populations correspondent à ceux estimés chez les adultes.

Tolérance

Les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés chez les adultes ayant reçu Zabdeno étaient la douleur (47 %), une sensation de chaleur (24 %) et un gonflement (11 %) au site d'injection. Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient la fatigue (46 %), des céphalées (45 %), une myalgie (36 %), une arthralgie (24 %) et des frissons (23 %). La plupart des effets indésirables sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination et étaient de sévérité légère à modérée et de courte durée (2 à 3 jours).

Les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés chez les adultes ayant reçu Mvabea étaient la douleur (45 %), une sensation de chaleur (20 %) et un gonflement (10 %) au site d'injection. Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient la fatigue (30 %), une myalgie (26 %) et une arthralgie (16 %). La plupart des effets indésirables sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination et étaient de sévérité légère à modérée et de courte durée (2 à 3 jours).

Le profil de sécurité d'emploi de Zabdeno et Mvabea chez les enfants âgés de 1 à 17 ans était globalement similaire à celui observé chez les adultes.

7.4. Stratégie vaccinale en post- exposition

7.4.1. Données d'efficacité en population

En juin 2017 le *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization* de l'OMS a défini une stratégie de vaccination sur le terrain [112]. Cette stratégie est mise en œuvre par les autorités de RDC depuis le 21 mai 2018.

Le SAGE a recommandé une stratégie de vaccination en anneau, telle que celle mise en œuvre dans l'essai de phase 3 en Guinée. Elle doit être adaptée aux conditions sociales et géographiques des zones touchées par la flambée épidémique et inclure les personnes à risque, notamment :

- i) les contacts des cas, et leurs propres contacts ;
- ii) les agents de santé et les agents de première ligne locaux et internationaux ;
- iii) les agents de santé et les agents de première ligne dans les zones où existe un risque de propagation de la flambée épidémique.

Pour l'épidémie en cours en RDC, l'OMS a mis à disposition plus de 4 000 doses de vaccins pour vacciner en anneau autour de patients atteints de MVE ainsi que pour les professionnels de santé exposés à un risque de contamination.

La stratégie de la vaccination en anneau a été révisée en 2019 par l'inclusion d'un 3^{ème} niveau de contacts, c'est-à-dire les contacts des contacts des contacts des cas, de façon à créer une barrière autour des contacts des contacts dans les régions concernées [129].

- Vaccin rVSV-ZEBOV

Le vaccin rVSV-ZEBOV est actuellement le seul vaccin pour lequel des données sur l'efficacité clinique sont disponibles.

En Guinée et en Sierra Leone

En 2015, une étude de phase 3 randomisée, sans insu, en cluster, menée en Guinée et en Sierra Leone, intitulée « Ebola ça suffit », a évalué l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV en administration IM unique (2×10^7 PFU/ml) dans le cadre de la stratégie en anneau. Cette étude a été conduite en multi-partenariat (OMS, Ministère de la santé guinéen, MSF, et autres partenaires internationaux).

Après confirmation d'un cas de MVE (cas index), un cluster correspond à tous les contacts et contacts des contacts. Les contacts sont définis comme des individus qui ont vécu dans le même foyer que le malade ou ont reçu sa visite après l'apparition de symptômes de la maladie ou qui ont été en contact physique avec le corps, des liquides corporels ou du linge lui appartenant. Les contacts de contacts sont définis comme les voisins, les membres de la famille proche et ceux de la famille élargie.

Dans cette étude, 98 clusters ont été inclus : 4 539 contacts et contacts de contacts (51 clusters) ont été randomisés dans le groupe vaccination immédiate et 4 557 contacts et contacts de contacts (47 clusters) ont été randomisés dans le groupe vaccination retardée (21 jours après randomisation). L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité contre la MVE en comparant vaccination immédiate versus vaccination retardée, parmi les sujets vaccinés. Le schéma vaccinal a été l'administration d'une dose de 2×10^7 PFU/ml par voie IM. Au total, 2 119 sujets ont été vaccinés immédiatement et 2 041 ont été vaccinés 21 jours après la randomisation.

Aucun cas de MVE n'est survenu dans le groupe vaccination immédiate dans les 10 jours ou plus après la vaccination, alors que 16 cas (provenant de 7 clusters) sont survenus, dans le groupe vaccination retardée. L'efficacité vaccinale était de 100 % (IC95 % de 68,9-100) [130].

Après cette étude, à la suite de l'identification d'une nouvelle chaîne de transmission de virus Ebola en zone forestière en Guinée, en mars 2016, 4 anneaux de 1 510 personnes ont été vaccinées dont 303 étaient des enfants (6-17 ans) et 307 étaient des professionnels exposés (étude non randomisée, vaccination immédiate). Aucun cas de MVE n'a été observé (données OMS).

Concernant les populations particulières, notamment les femmes enceintes et allaitantes, les sujets infectés par le VIH, peu de données sont disponibles.

En République Démocratique du Congo

Afin de contrôler la récente flambée de MVE en RDC dans les provinces du Nord Kivu et d'Ituri, la stratégie de la vaccination en anneau par le vaccin rVSV-ZEBOV a été mise en œuvre.

Une analyse préliminaire des résultats de cette stratégie a été réalisée par l'Institut national pour la Recherche Biomédicale (INRB) de RDC et l'OMS, sur les données recueillies entre le 1er mai 2018 et le 25 mars 2019. L'objectif était d'évaluer la capacité du candidat vaccin rVSV-ZEBOV à prévenir les cas [131].

Entre le 1^{er} août 2018 et le 25 mars 2019, 951 cas confirmés et probables de MVE ont été signalés. Les équipes qui menaient l'étude ont pu définir 679 anneaux et dénombrer les contacts et contacts de contacts autour 776 cas. En outre, 28 888 personnels de santé ou intervenants en première ligne ont été vaccinés.

Au total, 100 754 contacts et contacts de contacts ont été répertoriés et 91 492 individus éligibles ayant donné un consentement éclairé ont été vaccinés par une dose unique de 2×10^7 PFU/ml (soit 90,8 % de tous les contacts et contacts de contacts identifiés dans les anneaux définis).

Parmi les 93 965 personnes à risque vaccinées dans les 679 anneaux, 71 cas de MVE sont survenus ; chez des sujets à risque qui n'avaient pas été vaccinés, 880 cas de MVE sont survenus. Parmi les 71 cas de MVE chez des sujets vaccinés, 15 ont présenté les premiers symptômes de la maladie, 10 jours ou plus après la vaccination, (délai après lequel les sujets vaccinés sont censés être protégés) et 57 ont présenté les premiers symptômes, entre 0 et 9 jours après la vaccination (période pendant laquelle les sujets sont considérés comme non ou incomplètement protégés).

En outre, des cas de MVE ont été observés chez 8,8 % (60/679) des anneaux vaccinés et 2,2 % (15/679) de ces cas sont survenus 10 jours ou plus après la vaccination. La majorité des cas signalés chez des personnes vaccinées (76 %, 54/71) sont survenus chez des contacts à haut risque. Seuls 2 des 68 279 contacts de contacts vaccinés ont développé la MVE. Ceci montre que la vaccination en anneau est efficace pour prévenir la troisième génération de cas.

Le taux d'attaque d'Ebola chez les personnes vaccinées était estimé à 0,017 %, versus 0,656 % chez les non vaccinés. Cela donne une efficacité vaccinale de 97,5 % (IC 95 % : 95.8-98.5).

Il n'a pas été possible d'estimer le nombre de personnes non vaccinées parmi les professionnels de santé ou intervenants en première ligne, mais l'efficacité vaccinale a pu être évaluée en utilisant l'approximation de Poisson à la distribution binomiale. L'efficacité vaccinale estimée était de 97,5 % (IC 95 % de 92,4-99,1) pour les sujets ayant débuté la maladie 10 jours ou plus après avoir été vaccinés et de 88,1 % (IC 95 % de 79,9-92,9) pour tous les sujets, quelle qu'ait été la date de début de la maladie.

En termes d'évolution de MVE, il y a eu 9 décès chez les 57 cas ayant présenté les premiers symptômes entre 0 et 9 jours après la vaccination et aucun décès parmi les 15 personnes chez qui les premiers symptômes sont apparus 10 jours ou plus après la vaccination. Le taux de létalité dans ce dernier groupe était de 0 et l'efficacité vaccinale, de 100 % (limite inférieure de l'IC 95 % : 90,3 %).

Adaptation de la dose vaccinale en fonction du niveau de risque

Du fait de la non maîtrise de l'épidémie en RDC et pour élargir la couverture vaccinale compte tenu de la disponibilité des doses vaccinales, la question de l'adaptation de la dose vaccinale a été posée. Pour cela, l'OMS a pris en compte la proposition de la FDA, à savoir d'adapter exceptionnellement la dose vaccinale suivant le niveau de risque [129].

Cette recommandation s'est appuyée sur les données d'immunogénicité de plusieurs études de phases 1 et 2 où la dose vaccinale optimale était évaluée de 2×10^7 PFU/ml (dose utilisée dans la stratégie en anneau en Guinée) à 6 à 7 fois plus faible. Bien que la réponse immune ait été plus forte à la dose de 2×10^7 PFU/ml à J14 en post-vaccination, les différences en termes de titres des anticorps étaient modestes. A J28, la relation entre la dose et l'intensité de la réponse humorale était modérée à négligeable.

Ainsi pour ceux qui sont le plus à risque d'être exposés au virus Ebola dont les contacts et les contacts des contacts et les intervenants en 1^{ère} ligne (dont les professionnels de santé) dans les aires de santé touchées, l'OMS recommande l'administration d'une $\frac{1}{2}$ dose de 2×10^7 PFU/ml dans le contexte de l'épidémie de RDC et de la stratégie de vaccination en anneau. L'objectif est d'obtenir une réponse immune protectrice rapide.

Pour ceux potentiellement exposés dont les contacts de troisième génération de contacts, l'administration d'un $\frac{1}{5}$ ^{ème} de la dose de 2×10^7 PFU/ml pourrait être suffisante.

Par ailleurs, les recommandations du WHO SAGE 2019 [129] indiquent que pour les populations les moins à risque d'être exposées au virus Ebola (en dehors des personnes concernées par la vaccination en anneau, les professionnels de santé et les intervenants de 1^{ère} ligne), le vaccin Ad26-ZEBOV et MVA-BN-Filo pourrait être administré, après consentement éclairé, dans le cadre d'études cliniques.

7.4.2. Données d'efficacité vaccinale individuelle en post-exposition

Peu de données sont disponibles sur la vaccination en post-exposition : 7 sujets ont reçu une dose de vaccin rVSV-ZEBOV en post-exposition et aucun n'a présenté de signes d'infection ou de MVE. Trois cas survenus chez des professionnels de santé ont fait l'objet de publications (cf. références ci-dessous) : un cas à la suite d'un accident de laboratoire et deux expositions potentielles sur peau lésée à la suite d'une piqûre par une aiguille.

- Le 1^{er} cas : il s'agit d'une exposition accidentelle, dans un laboratoire de recherche en Allemagne, en 2009, à la suite d'une piqûre avec une aiguille contenant du ZEBOV ($1,4 \times 10^8$ copies/ml mesuré par RT-PCR après exposition). Dans les 48 heures après l'exposition, une dose 5×10^7 pfu/ml de vaccin rVSV-ZEBOV a été administrée. Le patient a été hospitalisé en isolement avec surveillance clinique et biologique pendant 21 jours. Une fièvre est survenue dans les 12 heures après la vaccination. Une faible virémie a été détectée par RT-PCR pour la nucléoprotéine du VSV et la GP vaccinale du ZEBOV, mais la recherche spécifique du gène L de ZEBOV (qui code la polymérase du virus Ebola) est restée négative, traduisant une faible virémie du rVSV et une absence de réplication de ZEBOV. La fièvre a disparu à la fin de la 3^{ème} journée et les tests PCR sont restés négatifs les jours suivants [132].

- Le 2^{ème} cas : il s'agit d'une exposition potentielle sur peau lésée, en 2014, dans un centre de soins en Sierra Leone (piqûre d'un professionnel de santé avec une aiguille initialement plantée dans un flacon de perfusion, au moment du dépôt dans le collecteur à aiguilles. L'aiguille a transpercé les deux gants et a causé un saignement du doigt. Même si les gants ne paraissaient pas souillés, ils avaient été en contact avec un malade hautement virémique. Dans les 48 heures après l'exposition, une dose $> 1 \times 10^8$ pfu/ml de vaccin rVSV-ZEBOV a été administrée. Après rapatriement en urgence, le professionnel de santé a présenté de la fièvre les 12 heures après la vaccination, ainsi que des nausées, des myalgies, des arthralgies et des frissons qui ont disparu au cours des 3 à 5 jours suivants. Les résultats de RT-PCR ont été transitoirement positifs pour la nucléoprotéine du VSV et la GP vaccinale du virus Ebola, mais négatifs pour la protéine VP40 (matrice protégeant la nucléoprotéine) du virus Ebola sauvage. De plus, le sujet a développé des anticorps spécifiques vis-à-vis de la GP présente dans le vaccin et non de la protéine VP40 du virus sauvage [133].

- Le 3^{ème} cas : survenu en 2014 au Libéria, avec exposition potentielle sur peau lésée (piqûre avec une aiguille non usagée ayant transpercé les deux gants qui avaient été préalablement en contact avec la peau d'un malade à MVE confirmée). Après rapatriement en urgence, la personne a reçu dans les 48 heures suivant l'exposition une dose supérieure à 1×10^8 pfu/ml de vaccin rVSV-

ZEBOV; le lendemain de la vaccination, elle a présenté une fièvre qui a disparu dans les 24 heures. L'absence d'infection par le virus sauvage a été montrée par la négativité d'un test PCR spécifique du gène L de ZEBOV. En revanche le test PCR dirigé contre la protéine vaccinale GP de ZEBOV est resté positif pendant 5 jours [134].

7.4.3 Administration du vaccin et des traitements chez une personne exposée

La vaccination précoce par le vaccin rVSV EBOV dont l'efficacité a été prouvée dans une stratégie en anneau en Afrique est le pilier de la prise en charge des accidents d'exposition au virus (AEV) [51][HCSP avis 29/6 et 10/7 2018].

Il n'existe pas de données disponibles sur l'efficacité des thérapeutiques expérimentales en prophylaxie post exposition. Seules quelques observations isolées rapportent l'utilisation dans un cadre compassionnel du ZMapp, du favipiravir ou du remdesivir en PPE lors d'AEV survenus chez des soignants ou des personnels de laboratoire [135,136].

Le 11 septembre 2018, l'OMS a publié une note [137]-sur l'utilisation des traitements et vaccins expérimentaux dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition chez des professionnels de santé. Dans cette note, l'OMS recommande Zmapp, remdesivir, REGN-EB3, mAb114 ± vaccin rVSV ZeboV-GP (V902) en fonction du niveau de risque de contamination (haut risque, risque intermédiaire ou risque faible). Toutefois, cette note n'a pas été actualisée, et les traitements par REGN-EB3 ou mAb114 (ansuvimab) devraient être privilégiés compte tenu des données d'efficacité dans le traitement de la MVE (étude PALM).

Le favipiravir et le remdesivir ne sont donc plus recommandés en traitement et pour les personnes exposées.

En raison des possibles interactions entre le vaccin et les thérapeutiques expérimentales (baisse de l'immunogénicité liée à l'inhibition de la réplication virale), il apparaît souhaitable que l'administration des thérapeutiques soit différée de l'ordre de 5 à 7 jours après le vaccin (avis d'expert).

8 SPÉCIFICITÉS DE LA PRISE EN CHARGE PÉDIATRIQUE

8.1 Aspects cliniques et diagnostiques chez l'enfant

Aspects cliniques

Il existe peu d'études spécifiquement pédiatriques décrivant les aspects cliniques de la MVE.

La plupart des études publiées l'ont été dans le cadre de l'épidémie survenue en Afrique de l'Ouest en 2013-2016.

Le tableau 4 résume les principaux signes cliniques observés, ainsi que les signes cliniques significativement associés ($p < 0,05$) à la mortalité chez les enfants de moins de 18 ans ayant une MVE prouvée [59,138-143].

On note que la fièvre est inconstante chez l'enfant à l'admission : jusqu'à 25 % sont apyrétiques avant le diagnostic. Ce chiffre est de 29,2 % pour les patients reçus précocement dans les 3 premiers jours de la maladie [139]. On note dans l'étude [142] que, si 21,5 % des enfants (26/121) n'avaient pas de fièvre à l'admission, 73 % d'entre eux (20/26) en ont eu durant l'hospitalisation ultérieure. Seuls 5 % (6/121) des enfants ont toujours été apyrétiques dans cette étude. En conséquence, la fièvre semble inconstante chez l'enfant, surtout au début de la maladie.

Les symptômes sont avant tout non spécifiques : signes généraux (asthénie, anorexie), syndrome grippal (myalgies, arthralgies, céphalées), troubles digestifs (diarrhée, vomissements).

Sont associés à un taux de létalité élevé : le jeune âge inférieur à 5 ans, la présence de saignements ou de troubles de la conscience, les troubles digestifs, la détresse respiratoire.

La notion d'un contact avec un malade chez les enfants infectés était rapportée dans 3 études [59,139,141]. Dans l'étude Shah [139], le contact était un proche différent des parents dans 24 % et un des parents dans 35 % (47 % chez les enfants de moins de 2 ans, 28 % chez ceux de 2-5 ans), mais dans 41 %, cette notion de contact n'était pas précisée. Dans l'étude Cherif [141], 83,9 % des enfants avaient eu un contact avec un patient suspect ou confirmé, 25,9 % avaient participé à des funérailles. Dans l'étude Fitzgerald [59], un contact avec un malade était rapporté dans 78 % des cas. Au total, un contact de l'enfant avec un malade suspect ou confirmé était retrouvé dans 78 % à 100 % des cas.

Tableau 4 - Principaux signes cliniques observés et signes cliniques significativement associés ($p < 0,05$) à la mortalité chez les enfants < 18 ans ayant une MVE prouvée.

	Ouganda 2000 Mupere 2001 [138] Bicentrique, n = 20	Sierra Leone 2014 Shah 2014[139] Bicentrique, n = 91 (< 2 ans, n = 34 / 2-5 ans, n = 57)		Sierra Leone 2014-2015 Damkjaers 2017 [140] Monocentrique, n= 33	Guinée 2014-2015 Cherif 2017 [141] Multicentrique, n = 695	Liberia et Sierra Leone Smit 2017 [142] Multicentrique, n = 121	Sierra Leone 2014-2015 Fitzgerald 2018 [59] Multicentrique, n= 221	Sierra Leone 2014-2015 Kangbai 2019 [143] Multicentrique, n= 139
Fièvre	100%	75%		88%	91%	79%	96 %	82,7 %
Signes présents chez > 40% des enfants par ordre de fréquence	Asthénie (75%) Anorexie (70%) Vomissements (70%) Toux (65%) Diarrhée (60%) Céphalées (50%) Douleurs thoraciques (45%) Conjonctivite (40%)	<u>< 2 ans</u> Diarrhée (70,6%) Asthénie (61,8%) Toux (50%) Anorexie (44%)	<u>2-5 ans</u> Syndrome grippal* (82,5%) Asthénie (82,4%) Anorexie (70,2%) Toux (54,4%) Diarrhée (52,6%) Vomissements (52,1%)	Asthénie (79%) Anorexie (79%) Céphalées (58%) Myalgies-arthralgies (48%) Douleurs abdominales (45%) Diarrhée (42%)	Asthénie (87,2%) Anorexie (75,7%) Vomissements (70,4%) Céphalées (70,2%) Diarrhée (69,3%) Douleurs abdominales (56,5%) Myalgies (53%) Arthralgies (44%)	Anorexie (68%) Asthénie (64%) Céphalées (44%) Diarrhée (43%)	Asthénie (97%) Anorexie (77%) Vomissements (57%) Céphalées (57%) Douleurs abdominales (56%) Diarrhée (46%) Arthralgies (45%) Myalgies (43%)	Anorexie (99,3%) Douleurs thoraciques (98,6%) Myalgies (97,8%) Céphalées (95%) Diarrhée (71,3%) Asthénie (67%) Douleurs abdominales (59,7%) Toux (48%) Vomissements (41%)
Signes significativement associés à mortalité (taux de létalité)	-	Confusion (100%) Saignements (100%) Vomissements (73%) Diarrhée (72,2%) Fièvre (63,5%)		(Saignements, non significatif)	Age < 5 ans (82,9%)	Age < 5 ans (88,6%) Saignements (74%)	-	Difficultés respiratoires (76,9%) Saignements (70%) Difficultés à avaler (56,5%) Conjonctivite (50%) Vomissements (40,4%) Asthénie (30,1%) Diarrhée (28,3%)

Diagnostic différentiel

La présentation clinique de la MVE de l'enfant diffère de celle de l'adulte par la fréquence moins élevée de la fièvre avec des conséquences pour les définitions des cas et leur repérage. La réalité de l'exposition ou du contact est aussi plus difficile à établir.

Certains examens à visée diagnostique sont susceptibles d'être plus difficiles à mettre en œuvre chez l'enfant.

Les diagnostics différentiels sont plus nombreux et surtout plus fréquents chez les enfants compte-tenu de l'incidence très élevée des affections fébriles chez l'enfant. En outre, les conséquences d'une infection non diagnostiquée et non traitée chez l'enfant (paludisme grave par exemple...) sont susceptibles d'être plus délétères chez les enfants, notamment les plus jeunes. Ceci est susceptible de modifier les stratégies diagnostiques (recherche plus large de certains diagnostics différentiels) mais également la prise en charge thérapeutique avec d'éventuelles indications de traitements présomptifs de certaines infections en cas de diagnostic incertain.

Pronostic

La mortalité est plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes.

Au total,

Les points importants chez les enfants sont :

- L'absence de fièvre, plus fréquente surtout au début de la maladie ;
- La mortalité plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans ;
- L'enjeu des diagnostics différentiels.

8.2 Prise en charge thérapeutique chez l'enfant

Traitement non spécifique

Il n'y a pas de spécificité pour la prise en charge symptomatique d'un enfant avec une MVE par rapport à celle réalisée classiquement en réanimation pédiatrique.

Par rapport à une PEC de l'adulte, des difficultés supplémentaires peuvent se poser, surtout chez les jeunes enfants :

- problème lié à l'isolement/confinement chez le jeune enfant
- problème de la contention lors de la réalisation d'actes techniques ;
- difficultés pour disposer d'une voie d'abord vasculaire.

Traitements spécifiques de la MVE

Les données concernant les traitements d'exception de la MVE dans le champ pédiatrique (enfant de moins de 18 ans) sont très parcellaires. Il n'y a pas d'étude spécifiquement pédiatrique. Dans les deux grands essais publiés (PREVAIL avec ZMapp [87] et JIKI avec le favipiravir [93]), le nombre d'enfants inclus est plus important. Cependant, les conclusions de ces essais s'appliquent à l'ensemble de la population traitée, et non aux enfants exclusivement.

Le tableau 5 expose les données pédiatriques retrouvées dans les études concernant les traitements d'exception.

On ne dispose pas à ce jour des données précises de l'essai mené lors de la dernière épidémie de MVE en RDC. Les données préliminaires sur 499 patients traités [144] montrent une mortalité de 28 % avec REGN-EB3, 34 % avec l'ansuvimab, 49 % avec ZMapp et 53 % avec le remdesivir. La mortalité était encore plus faible lorsque le traitement était donné précocement : 6 %, 11 %, 24 % et 33 % avec les 4 traitements respectivement. La mortalité au cours de l'épidémie chez des patients non traités était de 75 %. Ces données ont conduit à suspendre l'utilisation de Zmapp et remdesivir au cours de l'essai. On ne sait pas à ce jour si les enfants traités ont eu des spécificités particulières.

Les doses recommandées dans les différentes études ayant inclus des enfants âgés de moins de 18 ans étaient les suivantes :

- ZMapp : 50 mg/kg tous les 3 jours, trois fois
- Favipiravir : la dose utilisée dans l'essai JIKI chez les enfants ≥ 12 mois, était variable selon le poids :
 - 10-15 kg : dose de charge H0 : 500 mg, H8 : 500 mg, H16 : 200 mg, puis à partir de J2 : 200 mg x 3/j,
 - 16-21 kg : dose de charge H0 : 800 mg, H8 : 800 mg, H16 : 400 mg, puis à partir de J2 : 400 mg x 2/j,
 - 22-35 kg : dose de charge H0 : 1200 mg, H8 : 1200 mg, H16 : 600 mg, puis à partir de J2 : 600 mg x 2/j,
 - 36-45 kg : dose de charge H0 : 1600 mg, H8 : 1600 mg, H16 : 800 mg, puis à partir de J2 : 800 mg x 2/j,
 - 46-55 kg : dose de charge H0 : 2000 mg, H8 : 2000 mg, H16 : 1000 mg, puis à partir de J2 : 1000 mg x 2/j,
 - > 55 kg : dose de charge H0 : 2400 mg, H8 : 2400 mg, H16 : 1200 mg, puis à partir de J2 : 1200 mg x 2 / j [Lancet 2015;385 :603-4].

L'étude de pharmacocinétique réalisée aux décours de l'essai [145] a cependant montré que ces doses de favipiravir étaient probablement trop faibles.

Pour REGN-EB3 et ansumimab respectivement, les doses extrapolées des essais chez les PNH et testées dans les essais de phase I chez l'homme adulte étaient de 150 mg/kg et 50 mg/kg en monodose. Ces doses ont été approuvées par la FDA pour une administration chez l'adulte et chez l'enfant, sans limite d'âge ni de poids.

A noter que les traitements INMAZEB® [97] et EBANGA® [98] sont utilisables en pédiatrie et les nouveaux selon la FDA).

Au total, le HCSP constate qu'aucun traitement d'exception de MVE ne présente les garanties de tolérance et d'efficacité chez l'enfant de moins de 18 ans, habituellement requises pour une autorisation. Cependant, aux États-Unis, les autorisations de mise sur le marché (AMM) d'ansumimab et du REGN-EB3 prévoient leur utilisation aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant

Tableau 5 - Données pédiatriques retrouvées dans les études concernant les traitements d'exception.

Médicaments	Utilisation en pédiatrie	Principaux résultats pédiatriques	Référence
ANTICORPS			
Zmapp (essai PREVAIL)	42% d'enfants (traitement) vs 22% (placebo)	Différence mortalité chez < 18 ans -9 [-32,17 ; NS]	Prevail II. N Engl J Med 2016 ;375(15) :1448-56 [87]
REGN 3470-3471-3479	Pas d'enfants < 18 ans	Pas de données pédiatriques	Sivapalasingam Lancet Infect Dis 2018 ;18 :884-93 audinski. Lancet 2019 ;393 :889-98 [88]
mAb114	Pas d'enfants < 18 ans	Pas de données pédiatriques	
PRODUITS SANGUINS			
Transfusion sang total de convalescents	10 enfants 0-17 ans	Mortalité : 40% (traitement) vs 75% (témoin, n = 4) [NS]	Sahr. J Infect 2017 ;74 :302-9 [146]
Sérum de convalescents	5 enfants < 5ans, 8 enfants 5-16 ans	Mortalité chez < 16 ans : 15,4% (traitement) vs 32,9% (témoin, n = 76)	Van Griesven. N Engl J Med 2016 ;374 :33-42 [147]
ANTIVIRAUX			
Favipiravir 1	Pas d'enfants < 18 ans	Pas de données pédiatriques	Bai CQ. Clin Infect Dis 2016 ;63 :1288-94 [148]
Favipiravir 2 (essai JIKI)	3 groupes : 1-6 ans (n=12), 13-18 ans avec Ct < 20 (n=44), 13-18 avec Ct ≥ 20 (n = 55)	Mortalité : 75% (1-6 ans), 91% (13-18 ans, Ct < 20), 20% (13-18 ans, Ct ≥ 20)	Sissoko. Plos Med 2016 ;13(3) :e1001967 [93]
Favipiravir 3	Pharmacocinétique JIKI : 1 enfant 5 ans, 5 adolescents 14-17 ans	Pas de données pédiatriques	Nguyen. Plos Negl Trop Dis 2017 ;11(2) :e0005389 [145]
Brincidofovir	2 enfants 10-14 ans	100% de mortalité	Dunning. Plos One 2016 ;11(9) :e0162199 [149]
Remdisivir	Un nouveau-né	En association avec Zmapp et transfusion de leucocytes de convalescent : survie	Dornemann. J Infect Dis 2017 ;215 :171-4 [92]

AUTRES			
TKM-130803	Pas d'enfants < 18 ans	Pas de données pédiatriques	Dunning 2. Plos Med 2016 ;13(4) :e1001997 [150]
Interféron bêta-1a	Pas d'enfants < 18 ans	Pas de données pédiatriques	Konde. Plos One 2017 ;12(2) :e0169255 [151]

8.3 Modalités organisationnelles pour la prise en charge des enfants sur le territoire national

Les enfants concernés sont, conformément aux définitions adoptées pour le risque NRBC (Nucléaire, Radiologique, Biologique, Chimique), ceux de poids inférieur à 30 kg ou scolarisés en école élémentaire (soit âgés de moins de 10- 11 ans). Au-delà, on peut admettre que (sauf si une prise en charge spécifiquement pédiatrique a été mise en place dans l'établissement considéré) les enfants peuvent être pris en charge dans une structure non pédiatrique.

Dans la tranche d'âge considérée comme spécifiquement pédiatrique, doivent être pris en compte les éléments suivants issus des données publiées à partir des récentes flambées épidémiques africaines :

- Il existe une forte surmortalité chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Ceci pourrait être lié à une gravité plus importante de la maladie dans cette tranche d'âge, mais plus probablement au fait que les très jeunes enfants n'ont pas bénéficié d'une prise en charge adaptée à leur âge.
- Le décès de nouveau-nés de mère présentant une MVE active au moment de l'accouchement a été considéré comme quasi inéluctable. Récemment, toutefois, un cas de survie a été rapporté [152]. En outre, l'expérience africaine ne peut être extrapolée aux pays permettant d'assurer aux nouveau-nés et prématurés une prise en charge de haut niveau technique.

Les pré-requis pour pouvoir prendre en charge un enfant sont (outre de posséder une équipe formée à cette prise en charge) de disposer d'une chambre individuelle munie d'un sas et **si possible en pression négative** (cf. rapport Mission Coreb janvier 2019) [153].

Un cas suspect pédiatrique en établissement de soins doit être pris en charge selon les mêmes modalités que celles recommandées pour les adultes : utilisation d'un box isolé au sein des urgences, appel du SAMU-Centre 15 pour effectuer une évaluation clinico-épidémiologique à l'occasion d'une conférence téléphonique réunissant : le praticien en charge du patient, le médecin du SAMU, l'infectiologue référent et le CNR des FHV.

À l'issue de cette expertise initiale, le patient est classé en cas possible ou en cas exclu.

Le cas possible, s'il se trouve en ESRH REB, sera transféré dans la structure dédiée à la prise en charge des MVE. S'il se trouve dans un ES non ESRH REB il sera transféré par le SMUR dans l'établissement de référence habilité dont dépend l'ES.

Le cas possible ou confirmé doit être pris en charge dans un ESRR REB ou en cas de confirmation un ESRN REB dans un lieu dédié défini par l'organisation locale.

Concernant les enfants, les modalités d'organisation envisageables sont :

- **Hors Île-de-France**

Les cas possibles pédiatriques seront dans la majorité des cas pris en charge avec leurs parents en ESRR REB.

- **En Île de-de-France :**

L'APHP sera ESRR REB et ESRN REB et la question de la prise en charge pédiatrique devra être organisée en interne.

L'hôpital Necker-Enfants malades est pour l'instant la seule structure hospitalière à avoir formellement organisé une prise en charge des enfants atteints de MVE au sein du service de réanimation pédiatrique. Le principe d'un transfert systématique des enfants atteints de MVE devra être organisé en interne et recueillir l'assentiment de la structure intéressée. En outre, ceci nécessiterait un transport susceptible d'être long, la faisabilité de transports sécurisés sur le plan infectieux n'étant pas clairement établie surtout pour les très jeunes enfants.

- **Admission dans la structure adulte dédiée avec recours à l'équipe pédiatrique**

Selon l'état de l'enfant et les modalités organisationnelles locales, l'enfant serait admis en milieu d'infectiologie ou de réanimation. Les pédiatres impliqués seraient soit à compétence « pédiatrie générale-infectiologie » soit des réanimateurs.

Cette solution semble avoir été, jusqu'à ce jour, privilégiée mais suscite des remarques :

- La prise en charge d'un enfant nécessite (compte tenu des difficultés à travailler de manière prolongée avec l'équipement de sécurité nécessaire) la présence d'au moins 3 équipes (médecin-infirmière puéricultrice) susceptibles de se relayer. Il est probable que cette exigence déstabilisera au moins autant le service pédiatrique d'origine que l'organisation de la prise en charge dans son sein, surtout si la structure dédiée et le service pédiatrique sont localisés sur des sites différents.
- Une logistique spécifique (diététique, biberonnerie, matériel adapté, place des parents, ...) est indispensable pour la prise en charge d'un jeune enfant et surtout d'un nourrisson.
- Concernant les enfants les plus gravement atteints relevant de la réanimation, les données de la littérature montrent clairement que leur prise en charge en dehors du milieu de réanimation pédiatrique constitue une perte de chance.

- **Organisation d'une prise en charge en milieu pédiatrique**

Ce type d'organisation devrait être privilégié dans les pays dotés d'une médecine de niveau de qualité élevé. Il est probable qu'actuellement ce type d'organisation soit envisageable dans un nombre très limité de structures.

Un ESRH REB devrait obligatoirement prendre en compte la prise en charge des enfants, soit un ESRR REB pour la prise en charge régionale et un ESRN REB pour la prise en charge des cas confirmés.

Le principe est qu'un patient cas possible est pris en charge dans l'ESRR REB et s'il est confirmé la prise en charge est assurée dans la mesure du possible en ESRN REB sauf difficultés de transport en lien avec l'état du patient.

À l'instar de l'organisation de l'hôpital Necker-Enfants malades, il semble logique de localiser la prise en charge des enfants dans les services de réanimation pédiatrique. Ceux-ci doivent être dotés de chambres individuelles avec sas et l'installation de système de pression négative pourra être utile dans d'autres circonstances. La plupart des enfants atteints de MVE nécessite des soins lourds et ceux de moins de 5 ans ont une forte probabilité de nécessiter des soins de réanimation. Le problème - outre le caractère limité des effectifs médicaux - est qu'une partie du service de réanimation pédiatrique devrait probablement être neutralisée. De ce fait, un ESRH REB habilité à recevoir les enfants devrait contractualiser avec d'autres services de réanimation pédiatrique pour la prise en charge des malades qui ne pourraient l'être sur l'ESRH REB, voire pour un renfort médical notamment si un séjour prolongé en réanimation s'avère nécessaire. Le service de réanimation pédiatrique devrait pouvoir bénéficier de l'assistance de l'équipe adulte dédiée Ebola, notamment pour les décisions et le suivi des traitements spécifiques ainsi que de l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) pour l'aide à l'habillage/ déshabillage du personnel.

- **Problématique particulière de la prise en charge des nouveau-nés/prématurés**

Un enfant qui naît alors que sa mère présente une MVE active doit *a priori* être considéré comme infecté et pris en charge de manière adéquate.

D'après les données de la littérature, la quasi-totalité des enfants nés dans ces circonstances sont décédés, mais il existe des exceptions et par ailleurs l'expérience des Centres de prise en charge des malades Ebola en Afrique ne peut être extrapolée aux pays jouissant de moyens de prise en charge sophistiquée des nouveau-nés. Les ESRH REB capables de prendre en charge des femmes enceintes MVE doivent donc également pouvoir prendre en charge les nouveau-nés, y compris prématurés.

Il est peu probable que la prise en charge puisse se faire au sein des services de néonatalogie/ réanimation néonatale. Ceux-ci ne semblent pas actuellement disposer de chambres individuelles avec sas. En outre, ces services travaillent habituellement à flux tendu et neutraliser une partie du service pour la prise en charge d'un nouveau-né MVE poserait probablement des problèmes majeurs d'organisation.

Il n'est pas réaliste de penser qu'un nouveau-né et *a fortiori* un prématuré puisse être pris en charge dans des conditions satisfaisantes en milieu adulte.

Dans l'hypothèse où le service de néonatalogie/ réanimation néonatale estime ne pas être en capacité d'organiser la prise en charge d'un nouveau-né/prématuré MVE, la solution la plus logique est d'organiser cette prise en charge en service de réanimation pédiatrique. Les réanimateurs pédiatres ont pour la plupart une expérience de néonatalogie. Ils pourront par ailleurs bénéficier de l'assistance/renfort des néonatologues.

Toutefois, s'il s'avère que mère et enfant sont infectés et sans détresse vitale, le nouveau-né pourrait rester avec sa mère dans la structure adulte dédiée.

8.4 Problématiques éthiques pédiatriques

La prise en charge d'un enfant dans une atmosphère de bio-confinement ne manque pas de poser des problèmes éthiques qui, à notre connaissance, n'ont pas été discutés en France.

On dispose d'une réflexion menée par le groupe pédiatrique du *National Ebola Training and Education center* (NETEC) aux États-Unis [154]. Ses conclusions sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6. Problématiques éthiques posées par le bioconfinement d'un enfant atteint de MVE, et propositions du *National Ebola Training and Education Center*, États-Unis (d'après Cieslak) [154]

Problématique éthique	Arguments pour	Arguments contre	Avis et proposition du NETEC
Présence parentale auprès de l'enfant	<p>La prise en charge d'un enfant malade s'apparente à un soin de la famille qui fait intervenir les parents</p> <p>Bénéfice connu des interactions enfant-parents</p> <p>Aide aux soins par les parents</p>	<p>Conflit psychique chez parents et soignants (bénéfice pour l'enfant vs risque pour parents)</p> <p>Nécessité de port d'un EPI complexe et d'une supervision du parent par un soignant (mise en danger du parent)</p> <p>Majoration du risque d'erreurs chez les soignants en charge du soin si supervision (mise en danger du soignant)</p> <p>Majoration du risque d'erreurs du fait d'une présence trop importante de personnes au sein d'un secteur confiné (mise en danger de l'enfant)</p> <p>En cas d'exposition du parent, risque de dénégation (pour rester auprès de l'enfant) ou nécessité de quarantaine (impossibilité de s'occuper des autres membres de la famille)</p> <p>Nécessité de suivre un plus grand nombre de personnes exposées au risque (soignants et parents)</p>	<p>Avis défavorable</p> <p>Favoriser télé-parentalité : mise à disposition d'une pièce sécurisée à proximité de la chambre de l'enfant, avec matériel de communication informatique permettant un contact continu</p> <p>Comité d'éthique local : adaptation de la conduite à chaque circonstance et durant le temps</p> <p>Place des interprètes professionnels auprès des parents et de l'enfant (<i>via</i> l'informatique) si nécessité</p>
Cohorting des malades	<p>La probabilité que le parent soit également infecté est forte (même exposition)</p> <p>Réduction des coûts</p>	<p>La MVE n'a pas la même sévérité et évolution d'une personne à l'autre (managements différents)</p> <p>Si aggravation d'un des deux membres de la même famille, vécu psychique très difficile, et risque d'erreurs et de mise en danger</p>	<p>Avis défavorable</p> <p>En cas d'investigation de cas groupés, ou en fin d'évolution, lorsqu'une amélioration est constatée mais insuffisante pour une sortie, un certain degré de cohorting peut être envisagé</p>
Allaitement maternel	<p>Allaitement maternel bénéfique</p>	<p>Risque de transmission du virus à l'enfant par le lait et le contact rapproché avec une mère infectée</p> <p>Risque de transmission aux soignants par la manipulation du lait (considérer le lait comme hautement à risque)</p>	<p>Avis défavorable</p> <p>Utiliser un lait de lactarium</p>

Interactions sociales	Les jeux font partie de la vie de l'enfant et permettent l'amélioration de sa santé et son retour à la vie normale Les jouets peuvent servir de médiateurs pour les soins	Exposition des intervenants (éducateurs, clowns...) Risque théorique de transmission du virus par les jouets	Avis favorable Sous condition de favoriser le support informatique, de détruire les jouets en fin de séjour (alternative : stériliser les jouets dans autoclave ; faire des doublons de jouets à garder à la sortie)
Retour à la vie normale	Adaptabilité de l'enfant, résilience	Accumulation de stress, isolement Perte éventuelle de parents (deuil)	Avis favorable Nécessité d'un suivi à long terme physique et psychique Planification de la sortie et de la réintégration dans la vie sociale (école, amis)

9 SPÉCIFICITÉS DE LA PRISE EN CHARGE GYNÉCO-OBSTÉTRICALE

La probabilité de prise en charge d'une femme enceinte suspecte de MVE, *a fortiori* classée « cas possible » ou « cas confirmé » reste très faible en France et impossible à estimer.

La femme enceinte présente un risque important d'infection sévère et de décès. Elle est à risque accru d'avortement spontané et d'hémorragies liées à la grossesse [81,155–167]. Bebell et al. ont rapporté une mortalité globale de la femme enceinte de 86 % sur 111 cas rapportés, avec une nette amélioration au cours des épidémies plus récentes (2013-2016) où la mortalité a diminué à 39 %, certainement grâce à l'amélioration globale des prises en charge réanimatoires [156].

Les nouveau-nés de mère atteinte de MVE ne survivent que dans un nombre assez rare de cas [152,163]. Il existe un cas rapporté de mère ayant survécu et ayant accouché à 38 SA par voie basse d'un nouveau-né non infecté [152].

Dans la revue de la littérature de Gomes et al. [168] datant de 2017, il n'y a pas de différence de mortalité chez les femmes enceintes vs non enceintes (55%).

Les principales données de cohortes de femmes enceintes sont décrites ci-dessous :

- 1976 [1] (Zaïre, Yambuku) : 177 femmes infectées, dont 82 enceintes. Mortalité de 89 % (73/82). 19/82 fausses couches (23 %). Les autres mort-nés ou mort néonatales. Aucune survie d'enfant après 19 jours.
- 1995 [163] (Zaïre, Kikwit): 105 femmes infectées dont 15 enceintes. 10/15 ont fait une fausse couche (66,6 %). Mortalité maternelle de 93 % (14/15), aucun enfant vivant. La mortalité maternelle n'était pas statistiquement différente de la mortalité chez les femmes non enceintes (77 % (p=NS)). Toutes les femmes enceintes ont eu des saignements.
- 2014-2015 [168] (Guinée, Sierra Leone, Liberia) : 77 cas. 41/77 décès maternels, 31 fausses couches et mort-nés, pas d'enfants décrits comme vivants.

La seule étude évaluant la symptomatologie maternelle est celle de Henwood et al [160]. Cette étude de 2017 compare 13 femmes enceintes MVE + vs 162 non enceintes MVE+.

Les femmes enceintes présentaient moins de myalgies, d'arthralgies ou de vomissements avec un taux de mortalité identique, sans que cela n'ait un impact sur la prise en charge des patientes (46 vs 54 %). A l'admission, 73 % des patientes MVE non enceintes présentaient une fièvre vs 62 % des patientes enceintes (NS) [160]. Il n'y a aucune donnée sur le pourcentage et les conséquences des formes asymptomatiques pendant la grossesse.

L'EBOV peut traverser le placenta et une femme enceinte infectée par le virus le transmettra probablement au fœtus. Les tissus placentaires de patients atteints de MVE ont présenté l'antigène EBOV dans de nombreux types de cellules placentaires lors d'examens pathologiques [162]. Des échantillons d'ARN EBOV ont également été détectés dans des échantillons de liquide amniotique, de méconium fœtal, de sécrétions vaginales, de cordon ombilical et de prélèvement buccal de nouveau-nés (13; 17-19). Fait important, il convient de noter que chez les femmes enceintes atteintes de la MVE, il a été démontré que le virus Ebola persistait dans le liquide amniotique pendant une durée indéterminée après les tests de RT-PCR négatifs pour le dépistage du virus Ebola dans le sang maternel [166,169–171].

Les femmes qui débutent une grossesse après la guérison du virus Ebola présentent peu de risque de transmission du virus Ebola au fœtus. Les tests post-partum après un accouchement vaginal normal chez une femme dont la grossesse a débuté 22 semaines après son dernier test de RT-PCR négatif pour EBOV n'ont pas détecté d'ARN EBOV dans le sang de cordon, le liquide amniotique, les sécrétions vaginales ou le placenta [40].

Il semblerait que la gravité de la maladie soit moins importante qu'initialement grâce à l'amélioration des prises en charge et des soins de réanimation. La mortalité dans un pays de niveau de soins élevé comme la France devrait être plus faible que ce qui est décrit en Afrique. De plus, l'arrivée de nouveaux traitements expérimentaux prometteurs pourrait encore diminuer les chiffres de mortalité.

- **Comment dépister les patientes enceintes à l'hôpital ?**

Les soignants doivent être préparés au dépistage et à l'accueil de patientes enceintes infectées par Ebola.

Les soignants doivent :

- Connaître les signes cliniques pouvant faire évoquer la maladie ;
- Savoir interroger les patientes sur leur origine géographique, leur lieu de séjour et les éventuels contacts.

Il est recommandé d'interroger la patiente sur d'éventuels voyages dans les 21 jours précédant la consultation, surtout en cas de fièvre.

En cas de fièvre et de voyage dans un pays où sévit l'épidémie ou de contact avec une personne malade (moins de 21 jours), la patiente doit être immédiatement isolée et la procédure diagnostique enclenchée (cf. chapitre 3).

- **Risques lors des étapes du travail et de l'accouchement**

Le travail et l'accouchement exposent les personnels soignants à des contacts avec des volumes importants de sang et de fluides biologiques (tels que le liquide amniotique) et le placenta, et les projections cutanéomuqueuses sont fréquentes, retrouvées par exemple dans 39 % des accouchements par voie basse et dans 50 % des cas lors des césariennes [32]. Le risque d'accident exposant au sang par piqure est important en cas de césarienne dans des études anciennes (17%) [172], mais est certainement plus faible de nos jours.

- **La proportion de professionnels de santé infectés par le virus Ebola dans les pays touchés**

Au 5 juillet 2015, dans les trois pays les plus touchés (Guinée, Libéria, Sierra Leone), 875 cas dont 509 décès ont été rapportés chez des professionnels de santé (létalité observée : 58 %) [173]. Une étude a décrit une épidémie nosocomiale à la suite d'un accouchement. Les pratiques d'hygiène étaient très différentes de ce qui se passe en Europe, mais on note que parmi les 46 personnes contact, 6 (13 %) ont développé une MVE. On notait l'absence de port de gants ou des gants inadaptés, l'utilisation de latrines communes comme facteur de risque et un retard au diagnostic et à l'isolement. La mère a été symptomatique à J2 du post-partum, et la mère et son enfant sont décédés [38].

Ces chiffres ne sont pas extrapolables à la France, et il convient cependant de rappeler que les EPI correctement portés ainsi que le strict respect des mesures d'hygiène préconisées réduisent considérablement le risque de transmission en zone où ces mesures peuvent être correctement appliquées comme la France.

Les étudiants et les professionnelles de santé enceintes ne doivent pas être en contact avec des personnes infectées par Ebola.

- **Quelle méthode d'accouchement préconiser ?**

L'accouchement naturel par voie basse expose à une durée de travail prolongée, variable en fonction de différents paramètres (parité, ocytocine, ...), durée très longue lorsque les personnels sont astreints au port d'un EPI de type 3B [174] et au flux incontrôlé du liquide amniotique en cas de rupture spontanée de la poche des eaux.

L'accouchement par césarienne permet de réduire le temps d'exposition, mais expose à un risque accru d'hémorragies, d'infections, de phlébite pour la mère.

Il n'existe pas de données permettant d'orienter vers une méthode particulière d'accouchement, en considérant l'issue pour la mère et l'enfant, et la sécurité des personnels soignants.

Il n'existe pas non plus de données sur l'issue d'un accouchement en milieu de soin développé, les données disponibles provenant de zones défavorisées.

La décision de la méthode d'accouchement tiendra compte des risques d'exposition des personnels aux liquides contaminés, lors d'accouchement par voie basse ou par césarienne, de l'existence d'une

coagulopathie de consommation, des chances de survie du nouveau-né notamment en fonction de l'âge gestationnel.

Pour des raisons organisationnelles il semble que la voie d'accouchement par césarienne soit à privilégier.

En cas de MVE chez une patiente enceinte, l'*exitus* systématique n'est pas à considérer actuellement car cela pose le problème de la prise en charge du nouveau-né. Il peut être préférable de laisser la grossesse se poursuivre : la prise en charge du nouveau-né, particulièrement prématuré à très haut risque d'être infecté par Ebola posant de nombreux problèmes (Cf. Chapitre pédiatrie / néonatalogie). La gestion obstétricale ne doit en aucun cas retarder ou gêner les procédures de soins de la mère.

Dans tous les cas, il convient de limiter le nombre d'intervenants, de n'employer que des séniors et de s'assurer que ceux-ci sont formés à l'utilisation des EPI. Il convient également de limiter les déplacements de la patiente. Il est recommandé que l'accouchement ait lieu dans l'endroit où la sécurité maximale du personnel puisse être assurée. Ainsi, l'accouchement peut se faire dans un bloc opératoire, accompagné des mesures de bionettoyage adaptées.

En cas de patiente présente dans une unité d'hospitalisation non obstétricale (ex : service de réanimation, SMIT), si la patiente est transportable, il est recommandé de privilégier un bloc opératoire dédié. Si la patiente est non transportable, l'accouchement, plutôt une césarienne, devra être réalisé sur place. La chambre d'hospitalisation doit donc être possiblement transformable en bloc chirurgical.

Les anesthésistes, chirurgiens, pédiatres et réanimateurs doivent avoir anticipé la survenue possible de ces actes dans les différents lieux, si possible par des simulations dans les locaux. Les lieux devront avoir été choisis et organisés à l'avance pour toute éventualité. En cas d'hospitalisation d'une patiente enceinte EBV+, la chambre choisie doit être autant que possible transformable en bloc opératoire au cas où la patiente devient intransportable et qu'une extraction est nécessaire.

Il est **recommandé** qu'une Cellule Obstétricale de Référence Ebola (CORE) soit constituée afin de pouvoir aider et conseiller les équipes qui seraient éventuellement confrontées à la situation. Cette équipe CORE doit être constituée d'un obstétricien, d'un anesthésiste-réanimateur, d'un infectiologue, d'un pédiatre et d'une sage-femme. Cette équipe doit être joignable en cas de crise et se réunit par télé ou visioconférence avec l'équipe confrontée au cas d'EBV. Cette équipe sera constituée sur la base du volontariat. Elle devra se réunir au moins une fois par an pour faire le point sur les avancées scientifiques et adapter les prises en charge. Des séances de simulation pour la formation du personnel doivent être organisées.

- **Les nouveau-nés prématurés ou non, les produits de l'avortement, sont considérés comme infectés par le virus Ebola**

La surmortalité observée chez les enfants nés de mère ayant une MVE peut aussi bien être liée à la MVE qu'aux conséquences de la prématurité dans un milieu de soins non optimal [175]. Tous les nouveau-nés de mère ayant une MVE pendant la grossesse doivent être considérés comme des cas suspects. Le CDC recommande une séparation de la mère et de l'enfant, et un isolement de 21 jours, le personnel devant porter des EPI. (Cf. Chapitre pédiatrie / néonatalogie).

Le pronostic très réservé des nouveau-nés de mère atteinte de MVE pose le problème de leur hospitalisation en néonatalogie dans un secteur non adapté. Cela expose l'environnement au risque de transmission. De plus, cette prise en charge nécessite un temps médical et paramédical hyperspécialisé, au détriment des autres patients, ce qui soulève des questions éthiques.

Une chambre adaptée nécessiterait un équipement en matériel de réanimation (2 prises d'air, 2 prises d'O₂, et suffisamment de prises électriques pour brancher tous les appareils, etc.).

La prise en charge des nouveau-nés qui ne seraient pas mort-nés pose d'autres questions telles que le recours à un bain antiseptique (produit à base de sodium hypochlorite), la séparation de la mère et de l'enfant, les soins en cas de pathologie aiguë associée, mais également des questions éthiques (décision de poursuite ou d'arrêt des soins).

- **Cas particulier de la femme enceinte ayant survécu à une maladie à virus Ebola en cours de grossesse qui accouche une fois guérie**

La persistance ou non du virus chez le fœtus et dans le liquide amniotique après guérison de la mère n'a pas été décrite. Par mesure de précaution vis-à-vis du personnel, il est recommandé que l'accouchement soit réalisé comme en phase aiguë pour limiter le risque de contamination par le liquide amniotique. Le nouveau-né sera pris en charge comme précédemment décrit jusqu'à élimination de l'infection.

- **Dépistage des patientes à risque de MVE**

Le personnel d'accueil des urgences doit être régulièrement sensibilisé au risque lié à Ebola. Tout nouveau personnel d'accueil doit être formé à la problématique d'Ebola.

Les personnels temps plein et titulaires des maternités doivent être régulièrement informés et leur formation à l'utilisation des EPI vérifiée. Des affiches d'information régulièrement mises à jour, notamment en fonction des données épidémiques, doivent être présentes en salle d'attente.

Les coordonnées des équipes de références doivent être affichées et régulièrement vérifiées.

Un guide sur les prélèvements et le circuit des prélèvements doit être clairement affiché.

- **Persistance du virus dans les sécrétions corporelles**

Dans un cas publié en 2019 [176], une patiente ayant survécu a eu des prélèvements réguliers à la recherche du virus (RT-PCR Ebola). La RT-PCR a été retrouvée positive dans le sang jusqu'à J9 après le début des symptômes et positive dans les sécrétions vaginales jusqu'à J36. Dans d'autres séries plus anciennes la présence du virus n'avait pas été retrouvée [32] ou avec une médiane de 17 jours (deux cas) [172]. Cette mise en évidence du virus est donc rare, et il n'est pas sûr que cette présence d'ARN viral signifie un risque de contamination. Par mesure de précaution il est recommandé que la patiente soit informée, que des préservatifs soient utilisés [176] et qu'en cas d'examen médical des précautions d'hygiène soient prises pendant au moins 6 semaines (voir chapitre protection).

Par ailleurs, le virus est retrouvé dans le lait maternel jusqu'à J15 [38,155,176], qui doit être considéré comme contaminant et il paraît prudent, dans l'état actuel des connaissances, de contre-indiquer l'allaitement maternel chez les enfants de mère infectée, lorsqu'ils survivent.

Concernant le sperme, la RT-PCR a été retrouvée positive jusqu'à 101 jours après le début des symptômes [32,176].

- **Aspects thérapeutiques**

Le bénéfice d'un traitement chez la mère ne doit pas être remis en cause par la grossesse. La balance bénéfice/risque est en faveur d'un traitement maternel y compris en l'absence de données de pharmacovigilance. Une extraction fœtale quel que soit le terme peut être envisagée afin de mieux traiter la mère.

Un certain nombre de difficultés ont été identifiées

- **L'absence de données épidémiologiques concernant la grossesse et les issues de grossesse** chez les patientes atteintes de MVE dans les pays avec un système de santé développé.
- **La possibilité de faire valoir un droit de retrait pour les personnels** travaillant dans les maternités compte-tenu du niveau d'exposition aux fluides biologiques. Ce risque est anticipé par la mise à disposition d'EPI adaptés, par une information de l'ensemble des personnels et par une formation d'équipes dédiées.
- **L'absence de chambre adaptée** (individuelle, avec sas, en pression négative) en service des urgences, maternité et salle de naissance ainsi qu'en néonatalogie, et le faible nombre de personnel spécialisé dans ces services rendant extrêmement difficile de dédier des équipes à la prise en charge d'un nouveau-né prématuré ou non, né de mère infectée. De plus, le faible nombre de ces lits hyperspécialisés rend très difficile une fermeture, même partielle d'un service de néonatalogie en considérant le besoin de la population générale.
- **La difficulté, voire l'impossibilité, à identifier un lieu d'isolement dédié** dans toutes les maternités, et à réserver ce lieu pendant des mois ou des années sans être utilisé pour d'autres activités.
- **Le retentissement possible de la fermeture d'un bloc** au niveau d'une maternité et de la mobilisation d'un nombre de personnels accru vis-à-vis des autres parturientes.
- **La difficulté à prévoir un matériel dédié** dans la phase aiguë tel qu'un échographe et un cardiotocographe ; les mesures d'isolement des sondes et capteurs par des protections adaptées, les possibilités d'usage unique ; une réflexion sur la réalisation d'exams de ce type pour une patiente à MVE a été envisagée dans des ESRH REB.
- **Le délai d'obtention des résultats de la PCR Ebola** ; une proportion importante de femmes enceintes classées « possibles » pourrait se révéler négative, posant le dilemme de la prise en charge, sans perte de chance, dans cette fenêtre d'incertitude, soulignant l'importance de raccourcir au maximum le délai d'obtention du diagnostic de MVE (cf. autre avis concernant l'usage d'un « kit PCR de diagnostic rapide validé par, et mis en œuvre en lien avec le CNR FHV).
- **Les enjeux éthiques majeurs** en lien avec les risques de mettre en péril plusieurs nouveau-nés pris en charge dans un service, pour prendre en charge un nouveau-né MVE ayant un pronostic péjoratif [171].

10 ASPECTS ÉTHIQUES

L'adoption par l'*American Public Health Association* (APHA) d'un Code d'éthique pour la santé publique en février 2002 souligne le caractère intrinsèquement moral de la santé publique [177]. Éviter les abus qui pourraient découler du pouvoir exercé sur la santé des populations, telle est la problématique de base de l'éthique en santé publique. La société internationale humanitaire est imparfaite, ses institutions sont bien souvent sous-optimales au point de vue de la coopération entre les différents intervenants, de l'échange d'informations entre les acteurs, de la réduction des inégalités de santé ou encore de la participation des individus et des populations à la mise en œuvre des campagnes sanitaires [178]. L'épidémie de MVE qui a sévi violemment en Afrique de l'Ouest en 2014-2015 est là qui le démontre. D'où le besoin de normes éthiques susceptibles d'accompagner et, le cas échéant, de corriger tout ce qui subordonnerait indûment l'intérêt de la collectivité aux intérêts individuels ou sectoriels.

Concernant les réponses aux saisines le HCSP a répondu par des avis le plus souvent techniques dans un délai limité compte tenu du caractère émergent et grave de la maladie. De ce fait la part faite aux recherches, réflexions et recommandations éthiques était limitée.

Parmi les 15 avis émis sur ce sujet par le HCSP, deux avis en 2014-2018 abordent les aspects éthiques de la réponse à la MVE [51,174] ¹.

Basées sur la confiance que les populations et les différents acteurs de la réponse à l'épidémie sont censés éprouver à l'endroit des autorités de santé, ces normes éthiques sont principalement : le respect, la justice, la prudence et l'autonomie des personnes [179].

Le respect est peut-être la norme la plus fondamentale. Respect signifie ici non pas respect de telle ou telle personne, mais respect des règles de l'éthique médicale et de la santé publique, en d'autres mots respect de la loi morale en matière de réponse à l'épidémie. Un formalisme qui n'est toutefois aucunement synonyme de vide. Car de quoi s'agit-il en effet, sinon de respecter les choix des individus et l'égalité de valeur des individus à l'origine de ces différents choix. Traiter l'humanité en chaque individu comme une fin et non comme un moyen est la condition nécessaire pour respecter la dignité de tous.

L'enjeu pour les États et les organisations internationales, mais aussi pour la société civile et les individus, n'est pas mince. En exigeant le respect de la loi (morale) et des règles, l'éthique de la santé publique exige le respect des droits des individus membres de la communauté (Principe n° 2 du Code d'éthique de la santé publique adopté par l'APHA en février 2002). Les politiques de santé publique se doivent alors tout logiquement de respecter les valeurs, croyances et cultures de la société civile et des populations où elles sont appliquées [177].

Le champ d'investigation couvert par les avis produits par le HCSP en 2014-2015 n'a concerné qu'indirectement la solidarité internationale. Ils se concentraient sur les risques encourus par les personnels soignants français au cours et de retour de mission en zone épidémique, mais la protection du territoire national était aussi concernée au premier chef.

Frappé par le grand nombre de soignants contaminés [54] et par l'ampleur de la létalité [180], pendant toute l'année 2014, le HCSP s'est inquiété en priorité de la sécurité des personnels de santé en Afrique et en France, et surtout lors de leur retour sur le territoire national² [21,77]. Les soignants sont à risque élevé d'infection [55], bien que le risque élevé de transmission touche aussi les personnels non médicaux, secouristes, personnels de nettoyage, techniciens de laboratoire [181]. Il n'est donc nullement question de choix individuels ; la stratégie recommandée par le HCSP s'est focalisée sur les conditions de prise en charge en toute sécurité pour les patients et les soignants par le système de santé en métropole [182]. Il n'était pas question du respect des valeurs, croyances et cultures des populations, comme le recommande le Code d'éthique de la santé publique adopté par l'APHA [177].

¹ HCSP - avis du 9 décembre 2014, p. 2; avis du 29 juin-10 juillet 2018, pp. 12 et 29.

² HCSP avis du 10 avril 2014, p. 5; avis du 10 septembre 2014, p. 5

Sans doute l'appel aux anthropologues par l'OMS et certaines organisations non gouvernementales (ONG) vaut respect de ces valeurs et croyances. Selon un anthropologue auditionné par le HCSP en 2018, une proportion non négligeable des populations des régions touchées par la MVE (région de Mbandaka) a refusé le vaccin, refus souvent motivé par la théorie du complotisme ; d'autres, en revanche, le réclament à grands cris (taxis, chauffeurs de moto) (Audition Alain Epelboin 2018¹). En Europe ou en Amérique du Nord, certaines catégories de soignants ne sont pas plus à l'aise avec la vaccination que la population générale.

La prudence paraît être à la clé de toute l'éthique sous-jacente mais insuffisamment développée dans les avis du HCSP. Dès l'origine, la préoccupation du HCSP a été d'éviter d'exposer les soignants et personnels paramédicaux à des risques disproportionnés. Les avis du HCSP conseillent ainsi d'observer une certaine parcimonie dans les contacts avec les patients suspects et par exemple de limiter les prélèvements effectués sur les mêmes patients suspects [77]. L'avis du 20 mai 2015 [183] est symptomatique à cet égard. Après avoir considérablement élargi les catégories d'agents susceptibles d'être exposés au virus (médecins et non-médecins, civils et militaires), le HCSP s'emploie à codifier le suivi des personnels lors du départ en mission, pendant leur séjour en zone épidémique et (surtout) au moment de leur retour en métropole.

L'avis du 15 décembre 2014 s'interroge sur l'état de saturation ou non du dispositif de prise en charge de cas suspects sur le territoire national, et tente de prévoir l'évolution du nombre de ces cas. Il s'agit là d'une tâche relative à la notion de prudence en éthique. En sus de corriger les dommages antérieurs, le devoir éthique, en effet, fait obligation de chercher à prévenir des dommages futurs [184]. La prudence rattache ainsi la prévision à l'éthique de la santé publique.

L'accompagnement durant le séjour (information, formation, protection, suivi) fait l'objet d'un souci prioritaire : la santé des personnels doit être assurée de façon permanente durant leur séjour dans les zones à risque. Cette protection permanente de la sécurité biologique des personnels en mission explique l'adoption par le HCSP des recommandations de l'OMS relatives à l'utilisation compassionnelle de traitements non homologués ayant donné des résultats prometteurs en laboratoire mais dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas encore été évaluées chez l'être humain² [185].

L'OMS est aujourd'hui passée d'une utilisation compassionnelle à une vaccination en zone épidémique de tous les intervenants, indépendamment de leur niveau de risque ou de leur statut social. La précaution immunitaire rejoint ici implicitement le principe de justice, lequel exige que l'accès à la vaccination soit garanti aux soignants locaux selon les mêmes modalités qu'aux professionnels des pays du Nord.

Deux autres normes jouent un rôle dans l'éthique sous-jacente du HCSP : la confiance, d'une part, et la contrainte, d'autre part.

La prudence peut s'accompagner de contraintes individuelles comme par exemple :

- une surveillance mensuelle du sperme liée à un risque de persistance du virus jusqu'à obtention de deux résultats négatifs successifs justifiant dans l'intervalle une abstinence sexuelle,
- l'isolement dans un box dédié d'un patient suspect dans l'attente de son interrogatoire et de l'évaluation de son statut infectieux.

Ces situations peuvent être vécues par les individus comme contraignantes, injustes et ne facilitant pas la confiance, ces mesures à titre individuel ont pour objectif un bénéfice collectif.

Le problème de la contrainte ne se limite pas aux exemples cités plus haut. Les campagnes de vaccination, par exemple, illustrent une contrainte qui s'exerce sur les populations et leur consentement ou leur refus de cette contrainte. Toute contrainte n'est pas forcément illégitime. L'éthique en général n'aurait « *aucun sens sans une exigence, qui s'explique dans la contrainte que la loi morale exerce sur nous et dans le sentiment du respect* » [186]. Et cependant la santé publique

¹ Voir aussi : Mednick S. et Neergaard L., Ebola : le vaccin suscite espoirs et craintes, *Journalmetro.com*, 16 juin 2018. <https://journalmetro.com/actualites/national/1624049/ebola-le-vaccin-suscite-espoir-et-craintes/>

² Avis du 4 décembre 2014, p. 5

peut-elle passer outre l'autonomie de l'individu, regardée depuis la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des patients comme un critère ultime ? Comment résoudre ce conflit entre deux valeurs cardinales de l'éthique en santé – impératif sanitaire et autonomie de l'individu ?

La réflexion sur ces conflits entre valeurs hétérogènes, sur ces dilemmes entre prudence et justice, contrainte et autonomie de l'individu, sont des difficultés propres à l'éthique de la santé publique. Elles ne font que mieux souligner la nécessité pour le HCSP de développer davantage ces aspects dans les avis habituellement très techniques.

Les avis du HCSP tiennent compte à la fois de l'impact des mesures préconisées sur la santé des individus (soins) et sur celle des populations (prévention) [187].

La société réclame de nos jours d'accorder un surcroît d'attention aux questions éthiques.

11 COMMUNICATION / INFORMATION

L'information et la communication sont des enjeux majeurs en santé publique et tout particulièrement en cas de risque contagieux et épidémique susceptible de susciter des peurs et des rumeurs dans la population, souvent et rapidement relayées par les médias et les réseaux sociaux. Elles permettent également l'adoption de bonne conduite de prévention des risques.

11.1 Communication à l'attention de la population générale

En situation de flambée épidémique, l'OMS a défini des lignes directrices pour la communication vers le public [188,189]. Elle a identifié les différentes composantes de la communication des risques et a listé les meilleures pratiques dans ce contexte :

- l'établissement de la confiance,
- l'annonce précoce sincère et exhaustive,
- la transparence,
- la compréhension des croyances, opinions et connaissances du public vis-à-vis des risques,
- la planification de plan de communication en amont de l'alerte, parallèlement à l'élaboration de plan de préparation aux situations épidémiques.

Dans ses précédents avis (cf. liste en annexe 3), le HCSP a recommandé :

- qu'une stratégie de communication publique et d'information soit préparée dès le classement d'un cas possible ;
- que cette communication publique explique les différents critères de la définition des cas possibles à base d'informations simples ;
- que, pour l'orientation des potentiels « patients suspects » au sein du circuit de soin, une information nationale soit diffusée via tous les médias concernant le recours au SAMU et qu'une information soit affichée (anglais et français) à l'extérieur des établissements de santé afin d'aider le patient à s'orienter le plus rapidement possible. Le principe d'affichage peut se décliner utilement en soins de ville ;
- la nécessité de la délivrance d'un message « grand public » par « les autorités sanitaires » sur l'usage personnel du thermomètre et sur l'attitude à adopter en cas de fièvre égale ou supérieure à 38 °C.

Par ailleurs, la communication a un devoir de vérité et doit tenir compte de l'évolution des connaissances sur l'épidémie en cours et être à la fois audible et compréhensible, même à propos de l'incertitude qui entoure certains sujets.

L'information par les différents médias implique de respecter le droit à l'anonymat des personnes concernées, tout en adoptant une « *présentation des faits transparente* », une communication transparente et maîtrisée sur le web par un service Internet spécialisé.

En France, l'expérience de la communication lors de l'épidémie de grippe A(H1N1) a permis de faire le constat que les professionnels de santé exerçant en libéral (médecins, pharmaciens, infirmiers notamment) n'avaient pas été « complètement intégrés » au dispositif d'information. En situation de crise, ces professionnels libéraux bénéficient de la confiance de la population et peuvent atténuer les discours et rumeurs des médias. Leur rôle dans la communication auprès de la population est ainsi souligné avec la nécessité d'une information prioritaire en direction de ces professionnels par rapport aux médias.

11.2 Communication auprès des professionnels de santé et auprès des patients

Concernant les relations entre les professionnels de santé et les patients, l'OMS considère aussi que « *l'information des risques fait partie intégrante des soins cliniques* »¹.

En matière de communication sur les risques, l'OMS [190] précise que tous les professionnels de santé doivent utiliser de « bonnes pratiques » pour lutter contre les peurs et répondre aux interrogations de la population. Parmi ces pratiques susceptibles d'encourager les soins chez les

¹ OMS GUIDE PROVISOIRE Soins cliniques pour les survivants de la maladie à virus Ebola 11 avril 2016, page 27

patients et leur entourage, figurent en particulier l'identification des perceptions erronées et des rumeurs, l'échange autour des préoccupations, l'adoption de posture d'empathie.

A travers ses différents avis publiés depuis 2014, le HCSP a émis différentes recommandations en matière de communication, de formation et d'information. On rappellera que les avis émis précédemment par le HCSP sur la MVE sont des avis techniques qui portent très majoritairement sur la conduite à tenir en France et sont, pour l'essentiel, à destination des professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé, la médecine de ville étant peu évoquée.

Les avis portent sur la conduite à tenir vis-à-vis des personnels travaillant en France, des professionnels rentrant de zones à risque, des voyageurs français et des migrants rentrant de zones à risque.

- Auprès des professionnels de santé :

La logique sous-jacente des avis a été de considérer que "devant une pathologie très grave, émergente, sans traitement spécifique à ce jour, **il est nécessaire de renforcer la protection des professionnels de santé** prenant en charge les patients susceptibles d'être infectés par ces virus" [21].

Le HCSP a ainsi rappelé [51,77] :

- le rôle central des référents (épidémiologistes, infectiologues, microbiologistes, hygiénistes), y compris en matière de communication vers les équipes ;
- les raisons de l'information à délivrer qui doit permettre un rappel sur « *la vigilance face au risque d'accident d'exposition au sang et au strict respect des mesures barrières* » ;
- la qualité de l'information à délivrer qui doit respecter la qualité et l'exhaustivité de l'information et « *le souci permanent de discussion contradictoire* » afin d'assurer une bonne cohésion des équipes face à l'adversité. La qualité du message informatif est précisée : claire, loyale, simple, exhaustive, précise, respectueuse des personnes, etc.

- Concernant les professionnels (de santé et autres) allant travailler dans une zone à risque ou en revenant :

Avant le départ, une information et une formation préalable peuvent être effectuées par un infectiologue habilité d'un ESRH REB auprès des professionnels (santé et autres) dont une exposition est prévisible sur le terrain de l'épidémie [54,183].

Le Ministère en charge de la santé indique « les inviter à prendre contact » mais sans caractère obligatoire. En revanche, il est indiqué que, dans le cas d'une consultation, l'identité du professionnel est « tracée » notamment en matière de durée de séjour.

Le HCSP [183] précise le caractère « nécessaire » de l'information et « important et indispensable » de la préparation avant le départ mais sans mention d'obligation. Les informations données avant le départ concernent des aspects techniques et médicaux pour la prise en charge des malades Ebola et le vécu pratique et psychologique du soignant ; mais il n'est pas mentionné un échange sur l'état des connaissances concernant le pays/terrain et les populations d'accueil.

Concernant la vaccination contre Ebola, avant le départ, le professionnel doit avoir une information et la possibilité d'être vacciné (si le risque est jugé faible après entretien) et, en cas de risque élevé ou modéré, doit se voir recommander la vaccination contre Ebola [51]. Une information claire et loyale sur les modalités d'action et les effets indésirables du vaccin ainsi que des informations sur le respect des mesures classiques de protection doivent être délivrées aux professionnels en cas de risque de contamination.

Les professionnels devraient aussi bénéficier d'une information sur la possibilité d'un suivi au retour, y compris psychologique, (quel qu'ait été le niveau d'exposition) pour les professionnels (santé et autres) en mission sur le terrain de l'épidémie.

- Concernant la formation des professionnels (de santé et autres) en France

L'information et la formation claire, simple et précise des professionnels en première ligne sont nécessaires afin d'identifier les patients suspects d'infection par le virus Ebola et les précautions à prendre pour éviter d'être infecté.

Cette formation concerne les personnels des urgences (SAMU, ESRH REB, service d'accueil des urgences : SAU) qui doivent recevoir une formation et un entraînement adaptés et « *les procédures en situation de soins sont facilitées et sécurisées par un processus d'accompagnement par un superviseur* » [174].

La formation des professionnels de santé contre les risques émergents a déjà été engagée en France et est confortée par des formations spécifiques pour tout professionnel de santé en centre de santé ou en centre de référence, considérant que « *l'enjeu est d'intégrer des éléments exceptionnels dans la pratique quotidienne* ». Ces formations devraient être éligibles au Développement professionnel continu (DPC).

Compte tenu notamment de la rotation du personnel, l'arrêté sur la formation aux gestes et soins d'urgence pour les professionnels, prévoit une mise à jour annuelle de formation sur une demie journée (Arrêté du 30 décembre 2014 modifié relatif à l'attestation de formation aux gestes et soins d'urgence¹).

- Après du patient (professionnel de santé ou autre)

L'information du patient est mentionnée comme le premier principe de la procédure de prise en charge d'un cas suspect de MVE [77].

Elle concerne aussi le soignant victime d'un AEV/AES (accident d'exposition au virus /au sang) auprès d'un cas suspect, possible ou confirmé. Il doit disposer de « *toutes les informations disponibles* » et notamment « *doit être informé des risques et des bénéfices attendus avec la chimioprophylaxie avec la remise d'une fiche d'information par l'ANSM* » [55].

Pour les personnes redevenues asymptomatiques, le « *HCSP recommande la rédaction et la diffusion d'un document didactique (dépliant) à l'intention des personnes guéries, pour expliquer les contraintes pendant la phase de convalescence* » [191].

- Après des personnes contact (professionnels de santé ou autre)

Le suivi de toute personne identifiée à risque faible ou élevé doit s'accompagner d'une information adaptée, complète de la ou des personne(s) contact sur la maladie, ses modes de transmission, les risques courus, les modalités pratiques de suivi (température, contact quotidien avec la cellule opérationnelle...) [54].

De même, une information doit être donnée aux personnes contact lors de la levée de leur suivi.

¹ Arrêté du 30 décembre 2014 modifié relatif à l'attestation de formation aux gestes et soins d'urgence. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030084493/>

B LE HCSP RECOMMANDE

1 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Les modalités de prise en charge nécessitent d'être attentif à une possibilité de stress post-traumatique de la part du patient qu'il faut impérativement accompagner. Dans ce cas les infirmiers sont formés à la relation d'aide (concept de Carl Rogers) [192] et peuvent proposer un « entretien de relation d'aide ou de soutien » dans un premier temps pour aider le patient à s'exprimer sur son vécu et son ressenti. Ils pourront passer ensuite le relais si nécessaire pour une prise en charge psychologique ou autre selon les besoins.

Des modalités d'accompagnement psychologique à titre individuel et/ou collectif (cellule de crise, groupe de parole, groupe éthique, groupe analyse de la pratique...) doivent être proposées aux professionnels de santé en prévention dans ce type de démarche relationnelle où le professionnel s'investit pleinement. Les professionnels qui sont confrontés à des situations extrêmement complexes, subissent des impacts directs, ou indirects, tels que la confrontation avec la souffrance des patients (en référence au concept de stress post-traumatique indirect ou secondaire de Cohen et Collens) [193]. Certaines situations peuvent être très déstabilisantes, voire traumatisantes.

1.1 En fonction du lieu de prise en charge et de la définition de cas

1.1.1. Prise en charge immédiate en termes de transport et d'hospitalisation

1.1.1.1 Personnes asymptomatiques revenant d'un des pays où circule le virus Ebola (zone épidémique définie par Santé publique France)

Pour rappel [21],

Si une personne a séjourné dans un des pays où le virus des FHV Ebola circule et qu'elle est totalement asymptomatique, il est recommandé que cette personne surveille quotidiennement sa température. Cette mesure est d'autant plus importante si elle a été en contact avec des malades infectés (cas par exemple des soignants intervenant auprès des malades), même avec un strict respect des précautions d'hygiène. Aucune mesure d'éviction n'est requise dans cette situation. Dans le cadre de cette autosurveillance, toute fièvre supérieure à 38,5°C la fera alors considérer comme « cas suspect » avec toutes les mesures décrites ci-dessous.

Cette décision est validée par l'ARS de rattachement après un entretien téléphonique avec un infectiologue référent de l'ESRH REB de rattachement dans les 21 jours.

1.1.1.2 Patient suspect de MVE

1.1.1.2.1 En médecine de ville

Le patient est isolé à distance des autres personnes et porte un masque chirurgical.

Le médecin l'informe de la situation et des mesures de protection qui vont être prises.

Il vérifie sa température corporelle avec un thermomètre sans contact.

Il faut éviter tout contact direct avec le patient sans tenue de protection appropriée et avant avis SAMU.

Le médecin applique avec un strict respect les précautions standard et les précautions complémentaires « contact » et « air » (mesures de protection renforcées REB) [65].

Le médecin appelle le SAMU-Centre 15 pour effectuer une évaluation clinico-épidémiologique à l'occasion d'une conférence téléphonique réunissant le praticien, le médecin du SAMU, l'infectiologue référent de l'ESRH REB et le CNR des FHV.

À l'issue de cette expertise initiale, si la suspicion est retenue, le patient devient un cas possible.

Le SAMU organise l'intervention d'une équipe du SMUR pour assurer le transfert du patient dans un ES. Mais le patient peut rester cas suspect car la première évaluation peut parfois ne pas permettre de trancher.

1.1.1.2.2 Dans un service d'accueil des urgences (SAU) d'un établissement de santé

Prendre en charge en évitant tout contact direct avec le patient, et si un contact est nécessaire lors de la prise en charge cela nécessite une tenue de protection adaptée dans un box individuel équipé de moyens de communication, avec séniorisation de la médicalisation (un seul médecin senior, la même équipe paramédicale) en expliquant au patient les raisons de son isolement et les mesures de protection qui vont être prises ;

Vérifier sa température corporelle avec, si possible, un thermomètre sans contact à défaut auriculaire ;

Lui demander de mettre un masque chirurgical et de réaliser une friction des mains avec un SHA (solution hydroalcoolique).

Si les vêtements du patient sont souillés, lui demander de les mettre dans un sac à DASRI neuf et de mettre ses papiers d'identité dans un sac plastique transparent. Lui donner un pyjama à usage unique et lui laisser son téléphone portable pour un éventuel interrogatoire à distance.

L'équipe médicale et paramédicale applique avec un strict respect les précautions standard et complémentaires « contact » et « air » [65].

Appeler le SAMU-Centre 15 pour effectuer une évaluation clinico-épidémiologique à l'occasion d'une conférence téléphonique réunissant : le praticien en charge du patient, le médecin du SAMU, l'infectiologue référent et le CNR des FHV.

À l'issue de cette expertise initiale, si la suspicion est retenue, le patient devient un cas possible.

1.1.1.3 Patient classé cas possible MVE

Le patient est transféré par le SMUR vers un ES garantissant des capacités de prise en charge dans des conditions de sécurité satisfaisantes. L'orientation vers un ESRH REB est à privilégier. Mais on ne peut exclure que dans certaines situations le transfert soit effectué dans un ES non ESRH REB en capacité.

L'évaluation de la capacité d'un ES non ESRH REB à prendre en charge un patient possible sera effectuée en amont par l'ARS sur la base d'un cahier des charges précis (installations, équipements, personnels, formation).

L'orientation du malade vers un ESRR REB sera assurée à la suite d'une évaluation effectuée par le praticien en charge du patient, le médecin du SAMU, l'infectiologue référent de l'ESRR REB et l'ARS, sur la base d'arguments :

- épidémiologiques : nombre de patients suspects/possibles à évaluer
- géographiques : proximité de l'ES, disponibilité d'accueil et capacités de transfert
- cliniques : état excrétant ou non du patient, présence de signes de gravité justifiant une prise en charge en secteur de réanimation.

Dans l'ES, la première étape est une évaluation clinique en chambre dédiée par un médecin sénior avec recherche de signes de gravité, de défaillances viscérales, de comorbidités.

Si les fonctions vitales sont en jeu, les gestes thérapeutiques urgents seront réalisés une fois les mesures de protection adaptées mises en place.

Les prélèvements sont réalisés et adressés au CNR ou au laboratoire de l'ESRR REB si les capacités de diagnostic virologique de MVE sont disponibles à ce niveau.

Le CNR FHV informe en priorité le prescripteur des résultats, avec information donnée également à l'ARS, à SpF et à la DGS.

Si le patient est pris en charge dans un ES, le transfert vers l'ESRN REB ne sera réalisé que si le cas est confirmé, avec des résultats virologiques positifs pour la MVE, et si son état sanitaire le permet.

1.1.1.4 Patient classé cas confirmé

La prise en charge est assurée dans un ESRN REB habilité.

- Dans un des établissements hospitaliers référents de zone, disposant d'un LSB3 et de conditions adaptées (cf. infra) ;
- hospitalisation dans un secteur préalablement identifié (en médecine ou en réanimation) selon la gravité du tableau clinique ; le transfert sera organisé avec le SAMU-Centre 15 et une admission directe dans ledit secteur (sans passer par le secteur d'accueil des urgences) ;
- dans une chambre individuelle, porte fermée ;
- avec un renouvellement d'air adapté (6 volumes/h au minimum sans recyclage) ;
- en chambre à pression d'air négative (c'est-à-dire en dépression) avec au minimum sas (pour l'habillage et le déshabillage des professionnels intervenant auprès du patient, l'habillage pouvant se faire dans un lieu distinct).
- permettant la gestion des excréta (soit en condamnant les sanitaires et en utilisant des systèmes de gélification / évacuation des DASRI, soit en disposant d'une cuve de désinfection des excréta).

Gestion de l'alerte de la situation et prévenir :

- l'infectiologue référent ;
- le microbiologiste référent pour qu'il puisse prendre contact avec les autres biologistes et organiser la gestion des prélèvements dans l'établissement (cf. point ci-dessous) : triple emballage, pas d'usage du pneumatique ;
- l'EOH pour qu'elle puisse s'assurer de la mise en place des procédures recommandées lors des soins et des prélèvements ;
- le médecin de santé au travail.

1.1.1.5 Traçabilité et suivi des contacts

À chaque étape de la prise en charge il faut assurer une traçabilité des contacts :

- identification des personnes présentes en même temps dans les locaux de prise en charge du patient ;
- registre des entrées et sorties dans le secteur de confinement

Ces personnes seraient alors considérées comme « contacts » si le patient « suspect » s'avérait ultérieurement « confirmé ».

- isolement à domicile ou en structure dédiée pendant 21 jours avec un suivi actif ou passif de la température corporelle.

1.2 Mesures d'hygiène, de protection des personnels et de désinfection

1.2.1 Concernant des personnes asymptomatiques revenant d'un des pays où circule le virus Ebola (zone épidémique définie par SpF)

Si une personne a été en contact avec un cas suspect, probable ou confirmé, ou a séjourné dans un des pays où circule le virus de la MVE, et qu'elle est totalement asymptomatique :

Il est recommandé de :

- mettre en œuvre le type de mesure de quarantaine (absence de mesure, éviction partielle ou totale, quarantaine à domicile ou en structure dédiée) adapté à la situation et au niveau de risque [64] ;
- surveiller activement ou passivement tout signe clinique évocateur, notamment la température de la personne contact ou co-exposée pendant la période d'incubation (21 jours). Cette mesure est d'autant plus importante si elle a été en contact avec des malades infectés (cas par exemple des soignants intervenant auprès des malades), même avec un strict respect des précautions d'hygiène ;
- se signaler sans délai auprès des autorités sanitaires (ARS) en cas d'apparition de signe clinique évocateur ou de fièvre supérieure à 38,5 °C afin de définir les conditions de prise en charge.

1.2.2 Pour un patient « suspect », possible ou confirmé de MVE

Il est recommandé de :

- recourir à des mesures de Protection renforcées REB = standard + certaines mesures complémentaires essentielles de type air et contact [65] ;
- prendre en charge un patient suspect, possible ou confirmé selon une organisation et une sectorisation adaptée à la structure d'accueil, à son statut et à son type de prise en charge (cf. chapitre prise en charge) ;
- mettre en place des mesures d'hygiène (dites « barrières ») afin de protéger l'entourage, le soignant et la collectivité en général dès qu'un patient suspect a été identifié, que ce soit dans un établissement de santé ou dans un cabinet de médecine libérale, voire lors d'une prise en charge à son domicile ;
- Nn pas avoir de contact physique, ni de geste médical avant l'application des mesures de protection.

En toute circonstance, il est recommandé :

- d'appliquer les précautions d'hygiène standard de manière systématique et rigoureuse [194], notamment la friction hydroalcoolique (FHA) des mains avant et après la prise en charge du patient ;
- de faire porter un masque chirurgical à tout patient qui entre à l'hôpital en cas de symptômes respiratoires fébriles (information par affichette, mise à disposition de masques et FHA, éventuelle aide par un soignant ou personnel d'accueil).

Compte-tenu du contexte de suspicion REB, il est recommandé de :

- mettre en place des précautions complémentaires de type « contact » et « air » pour les professionnels de santé (mesures REB renforcées) :
 - port d'un APR de type FFP2 [195] ;
 - port d'une tenue de protection (cf. fiche 1) ;
 - pas de port de badge, stylo ou autres objets susceptibles d'être contaminés.
- adapter dans tous les cas les mesures d'hygiène et de protection des professionnels au milieu dans lequel se trouvent le patient et les professionnels de santé (cabinet médical ou établissement de santé) et à la définition d'un patient (cas suspect, possible ou confirmé, excréteur ou non) (Annexe 1), notamment la composition de la tenue des professionnels (Annexes 2 et 3).

1.2.3 Désinfection des sols et des matériels

Il est recommandé :

- d'identifier les matériels ne pouvant pas être désinfectés ;
- d'établir préalablement la liste des matériels dans les structures de soins, et tout particulièrement dans les locaux où un patient suspect serait accueilli. Ces matériels seront séquestrés dès le classement en cas possible ;
- que les produits désinfectants utilisés soient virucides en condition de saleté du domaine médical. Ils doivent avoir au minimum été validés avec la norme NF EN 14476+ A2 à la concentration d'utilisation, sur des virus nus (Adénovirus, Norovirus murin et Poliovirus).
 - l'hypochlorite de sodium doit être utilisé pour désinfecter les sols et les surfaces à une concentration de 0,5 % de chlore. La dilution se fait sur la base d'un volume d'eau de Javel prête à l'emploi à 2,6 % de chlore auquel on additionne 4 volumes équivalents d'eau (exemple 1 litre d'eau de Javel plus 4 litres d'eau). Ce produit peut être conservé 24 heures au maximum ;
 - les autres produits désinfectants revendiquant le niveau d'activité préconisé attestent leur activité virucide selon la norme NF EN 14476+ A2 dans les conditions d'utilisation recommandées, en particulier avec le temps de contact le plus long pour les virus testés, et selon les préconisations ci-dessous ;

- en condition de saleté, un désinfectant virucide selon la norme NF EN 14476+ A2 , dans le respect de leurs conditions d'utilisation, à la place de l'eau de Javel.
- de couvrir les souillures visibles sur une surface avec une lingette imprégnée d'eau de Javel à la concentration de 0,5 % de chlore en laissant agir 15 minutes ;
- de procéder au bionettoyage et à la désinfection en 2 étapes successives comportant une pré-désinfection puis un bionettoyage en 3 temps ;
- que l'entretien de l'environnement du patient en sa présence ou non soit effectué comme suit :
 - un nettoyage complet (déterSION puis rinçage non abondant) avec du matériel à usage unique, terminé par un séchage spontané ;
 - suivi d'une désinfection à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 % de chlore ou d'un autre produit conforme aux préconisations.

L'application complète et correcte de cette procédure permet de réutiliser les locaux ainsi traités.

- d'éliminer l'ensemble des déchets produits par les opérations de nettoyage et de désinfection suivent la filière Dasria Ebola.

Il est possible de recourir en complément à un procédé de désinfection par voie aérienne (DSVA) à la sortie du patient, selon l'appréciation des équipes en place.

L'objet serait de traiter des zones de l'environnement dont la maîtrise n'aurait pas été assurée par les procédés conventionnels faute d'accessibilité. Si un procédé de DVA est utilisé, il doit être conforme à la norme NF T 72-281 y compris pour la virucidie et il doit avoir passé avec succès un contrôle du marché par l'ANSM. La négativité d'un indicateur chimique permet la réouverture du local.

- que le bionettoyage des locaux publics, du domicile ou encore du cabinet médical soit organisé et réalisé par une équipe de professionnels formés, équipés et protégés de façon complète (tenue de niveau 4B) ;
- que les modalités de cette désinfection soient conformes aux préceptes décrits dans ce chapitre (inactivation des salissures ou produits biologiques si nécessaire puis bionettoyage en 3 temps) et s'appliquent à partir du moment où le patient est devenu symptomatique et sans notion de délai entre ce moment et le diagnostic à :
 - toutes les surfaces visiblement contaminées par des liquides biologiques du patient,
 - de façon systématique dans les lieux de soins, au niveau du domicile du patient ou d'un lieu de résidence temporaire comme un hôtel ou un foyer d'hébergement ;
 - dans les moyens de transport ou autres lieux en cas de station assise prolongée (supérieure ou égale à 1 heure).

1.3 Précautions lors de la sortie de la chambre

Les recommandations relatives aux procédures de nettoyage et de désinfection des surfaces potentiellement contaminées par du virus Ebola sont décrites dans l'avis du HCSP du 14 janvier 2015 [196].

Les recommandations relatives à la conduite à tenir concernant la transmission du virus Ebola après guérison clinique, par les liquides biologiques et notamment par voie sexuelle figurent dans l'avis du HCSP du 18 novembre 2014 [191].

1.4 Réalisation des examens complémentaires

1.4.1 Diagnostic virologique spécifique de MVE

Le diagnostic de MVE relève de l'expertise du CNR FHV avec des techniques virologiques déployées dans un laboratoire de très haut niveau de sécurité (P4).

Un prélèvement sanguin sera adressé au CNR dès que le patient aura été classé en « cas possible ». Ce prélèvement sera adressé sans délai au CNR selon les modalités de conditionnement et de transport. Il est important de noter que, dans un souci d'éviter au maximum la manipulation inutile de tubes hors laboratoire de confinement de niveau P4, il convient d'adresser au CNR un tube de sang total conservé à +4 °C. L'envoi de sérum à -80 °C n'est pas conseillé dans ce cas. Les tubes doivent être transportés en triple emballage dans le strict respect de la réglementation en vigueur (triple emballage ONU 6.2 et UN3373).

En période épidémique, des capacités de diagnostic virologique de MVE sont délocalisées dans les laboratoires de biologie médicale des ESRH. La phase d'inactivation, au minimum, doit être effectuée dans un LSB3 avec des mesures complémentaires de biosécurité. Sous réserve que la technique d'inactivation soit recommandée par le CNR, par une instance internationale ou par des publications sur la matrice utilisée pour le virus Ebola, les phases d'extraction et d'amplification peuvent ensuite être effectuées en LSB2.

1. 4.2 Examens biologiques courants, examens microbiologiques alternatifs et examens de suivi chez un patient atteint de la MVE

Dans la prise en charge d'un cas confirmé de MVE, les examens de biologie médicale conventionnelle, limités au strict minimum, sont incontournables.

Ils permettent :

- la recherche d'infection communautaire associée chez un patient atteint de MVE, particulièrement le paludisme ;
- l'évaluation de la gravité chez un patient atteint de MVE et particulièrement, au vu des publications sur l'épidémie 2013-2016 : cytolysé hépatique, augmentation des CPK, insuffisance rénale, paramètres simples d'hémostase. L'indication d'une défaillance rénale représente notamment un facteur de très mauvais pronostic ;
- l'ajustement de la prise en charge thérapeutique non spécifique (réhydratation, équilibre hydro-sodé, orientation sur le groupe sanguin-phénotype Rh-Kell...) ;
- le suivi d'éventuels effets indésirables liés aux traitements spécifiques ;
- la recherche d'infections associées aux soins (IAS) au cours de la prise en charge : au vu des contraintes de biosécurité, le panel d'analyses réalisables est forcément limité.

Par ailleurs, au-delà de la RT-PCR initiale ayant permis de documenter la MVE, la réalisation de quelques RT-PCR à la recherche du virus Ebola est utile au cours de la prise en charge :

- pour le suivi de la charge virale sanguine ;
- puis pour vérification de la négativation de l'excrétion virale sur d'autres matrices biologiques.

De façon générale, la périodicité des prélèvements doit être définie par accord entre le clinicien et le biologiste (et, pour le suivi de la charge virale, en accord avec le CNR FHV). La liste exacte du nombre et de la nature des tubes et contenants à prélever doit être établie avant la séquence de prélèvement. Le nombre de triples emballages UN2814 à effectuer afin d'éviter d'avoir à reconditionner les échantillons doit également être défini en amont. Les échantillons sont obligatoirement transportés au laboratoire sans utilisation de pneumatique, dans des systèmes de transport sécurisés (triple emballage répondant aux caractéristiques de transport de classe A).

Pour chaque envoi au CNR FHV, selon la réglementation MOT, chaque transport est accompagné d'une autorisation de cession fournie par l'ANSM. Dans ce cadre, le préleveur doit fournir au laboratoire la liste exacte des prélèvements présents dans le triple emballage (type et nombre) afin de pouvoir compléter la demande d'autorisation de cession adressée à l'ANSM.

Au sein de l'ESRH, tous les examens de biologie médicale doivent être réalisés, selon la réglementation dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3, en adaptant les mesures de sécurité au niveau de risque (choix des EPI, choix des automates, des modalités d'inactivation, choix des PSM, recours à un PSM de niveau 3 pour les gestes à haut risque ...) et en s'appuyant sur du personnel ayant bénéficié d'une formation adaptée au risque Ebola (procédure d'habillage/déshabillage, décontamination de l'environnement, gestion d'un AEV...).

Le choix des automates positionnés dans le LSB3 doit se porter dès que possible sur des automates travaillant sans ouverture de tubes. Dans le cas contraire, ces automates doivent être positionnés sous un PSM.

La réalisation des examens microbiologiques peut être limitée par le biologiste, au vu des risques générés par certaines techniques. La réalisation des hémocultures est simplifiée quand l'ESRH dispose d'un automate d'incubation dans le LSB3. Néanmoins, l'étape d'ouverture du flacon d'hémoculture positive reste une étape à risque. Certaines étapes d'examens microbiologiques sont de réalisation difficile dans les niveaux de biosécurité recommandés, comme l'examen direct des urines. Pour la bactériologie conventionnelle des cathéters centraux, du LCS, des prélèvements respiratoires (prélèvement distal protégé (PDP), aspirations trachéales quantitatives), nécessitant classiquement des étapes de centrifugation ou cyto-centrifugation, les réserves sont les mêmes. Ainsi, le dialogue clinicien et biologiste doit être quotidien afin de mesurer les indications et d'effectuer une évaluation du risque.

Concernant la prise en charge transfusionnelle de patients atteints de MVE, l'arrêté du 1^{er} octobre 2019 prend en compte le fait que la réalisation des examens immuno-hématologiques érythrocytaires nécessite des dérogations par rapport aux bonnes pratiques requises par l'arrêté du 15 mai 2018. Une détermination de groupe ABO.RH1 et de phénotype RH.KEL1 grâce à un dispositif médical marqué CE, pourra être effectuée en LSB3. La recherche d'agglutinines irrégulières n'est pas réalisable en LSB3 à ce jour. Le contrôle ultime prétransfusionnel au lit du patient est réalisé en 2 étapes ; une étape de vérification de concordance des produits sanguins, puis une étape de contrôle ultime de compatibilité ne concernant que le concentré de globules rouges, le sang du patient ne pouvant être testé.

Pour les analyses très urgentes nécessaires à la prise en charge d'un patient instable atteint de MVE ou dont les prérequis préanalytiques sont peu compatibles avec le transport vers le LSB3 (gazométrie), certaines analyses peuvent être effectuées dans la chambre du patient, par du personnel spécifiquement formé, protégé par les EPI adaptés et avec un dispositif placé sous une tente de protection limitant le risque de projection. Le biologiste est en charge du processus d'installation, de suivi et de formation sur ces automates de biologie délocalisée mis en place spécifiquement pour ces situations sanitaires exceptionnelles.

1.4.3 Examens biologiques courants et examens microbiologiques alternatifs chez un patient cas possible de MVE

Des examens de biologie médicale conventionnelle, limités au strict minimum, sont utiles et parfois incontournables pour assurer l'orientation vers des diagnostics différentiels et la confirmation éventuelle de ces diagnostics alternatifs.

À titre d'exemple peuvent être demandés en première intention : une NF-plaquettes, un dosage des enzymes hépatiques, de la fonction rénale, de la CRP et une recherche de paludisme par des techniques adaptées aux contraintes de biosécurité, éventuellement complétés en fonction du contexte épidémiologique et du délai d'apparition de la fièvre par un TDR de la dengue.

Cependant, en fonction du tableau clinique ou du contexte (exemple : cas contact autochtone), la prescription d'un tel bilan n'est pas toujours nécessaire. Il est important de garder à l'esprit qu'une recherche de paludisme positive ne doit pas permettre d'exclure la possibilité d'une MVE, des co-infections étant fréquemment rencontrées lors des épidémies de MVE.

Avec le souci de ne pas faire perdre de chance à un patient non pris en charge dans un ESRH, des examens biologiques en nombre limité mais indispensables à sa prise en charge ou permettant un diagnostic différentiel ou de co-infection nécessitant un traitement dans un délai incompatible avec le diagnostic d'élimination de MVE pourront être réalisés. Ils seront réservés obligatoirement à un laboratoire de niveau de sécurité P3, dans un des établissements de référence national ou dans un ESR non ESRH en capacité, pouvant garantir la réalisation de ces examens et la protection du personnel de laboratoire selon la réglementation en vigueur en France. Les échantillons sont obligatoirement transportés au laboratoire sans utilisation du pneumatique, dans des systèmes de transport sécurisés (triple emballage répondant aux caractéristiques de transport de classe A).

Des analyses urgentes peuvent également être réalisées auprès du patient dans ces ESRH et ESR non ESRH en capacité,

- si celui-ci est placé dans une chambre avec sas et disposant d'une taille suffisante pour permettre le positionnement d'un petit automate dans des conditions de biosécurité adaptées ;
- si les équipes ont été préalablement formées à l'utilisation de ce dispositif dans le contexte REB ;
- si l'utilisation de ce dispositif est encadrée par la supervision du laboratoire de biologie médicale ;
- si les DASRI générés par ces analyses sont gérés comme tout DASRI issu de la prise en charge de patient cas possible Ebola.

Ainsi, concernant les indications des examens biologiques chez un cas possible en attente du diagnostic spécifique, plusieurs stratégies sont à considérer selon le lieu d'hospitalisation du patient
Niveau 0 : aucun prélèvement.

Ce niveau correspond aux laboratoires de biologie de certains sites autres que les ESRR REB en capacité.

Niveau 1 : NFS-plaquettes, biochimie comprenant ASAT/ALAT, bilirubine, créatininémie, électrolytes sanguins, glycémie, et si possible CRP. Un frottis sanguin ou un TDR ou une PCR pour le paludisme dès lors que le patient revient de zone d'endémie palustre. La goutte épaisse est proscrite (cf. RPMO Bio Ebola - annexe avis du CNR du Paludisme).

Ce niveau correspond à un patient cas possible de MVE qui ne présente pas de signes de gravité, hospitalisé en SMIT d'un ESR non ESRH en capacité, disposant d'un LSB3 ou pouvant effectuer tout ou partie de ces analyses dans la chambre du patient, avec les EPI et des conditions de biosécurité adaptés.

Niveau 2 : Bilan niveau 1, auxquels peuvent être ajoutés selon les signes de gravité ou le contexte: TP-ACT (ou TCA), gazométrie artérielle, protides, albumine, CPK, lactates, troponine, calcémie, biologie moléculaire éventuellement, TDR d'intérêt, dont potentiellement dengue et VIH.

Ce niveau correspond à un patient cas possible de MVE, hospitalisé en ESRH ou en service de réanimation en cas de signes de gravité.

1.5 Traitement spécifique

Le HCSP souligne la difficulté à formuler des recommandations en matière de traitement spécifique, compte tenu de l'absence de données robustes et concordantes, des biais relevés dans les études, de l'évolution rapide des données disponibles, des modifications possiblement attendues au niveau des recommandations de l'OMS.

1.5.1 Pour les patients souffrant de MVE rapatriés en France

Les options thérapeutiques comportent les anticorps monoclonaux ansuvimab ou REGN-EB3 et les antiviraux (actuellement limité au remdesivir au regard des incertitudes sur la dose de favipiravir).

La décision devra être fondée sur le faisceau d'arguments suivant :

- (i) les caractéristiques virologiques du virus Ebola identifié ;
- (ii) les caractéristiques cliniques (gravité, co-morbidité, âge, grossesse) du patient ;
- (iii) les facteurs pronostiques (importance de la virémie EBOV, insuffisance rénale, hypertransaminasémie) ;
- (iv) la disponibilité immédiate des thérapeutiques ;
- (v) le recueil du consentement éclairé du patient ou de la personne de confiance si son état ne permet pas son recueil ; (vi) la disponibilité des traitements symptomatiques et des outils de surveillance des effets indésirables des thérapeutiques.

Ansuvimab ou REGN-EB3 seraient à utiliser en première intention.

Dans tous les cas, la décision sera obligatoirement collégiale, et reposera sur un panel d'experts (infectiologues des ESR, virologues, épidémiologistes, immunologistes, ...), issus de l'ANSM, du CNR FHV, de SpF,

Une information claire loyale sera adressée aux patients et aux personnels.

1.5.2 Pour les patients en zone épidémique

La stratégie thérapeutique sur le terrain devrait être celle soutenue par les experts internationaux, en fonction de la situation et de la disponibilité des traitements.

1.6 Traitement de support / RPMO (recommandation professionnelle multidisciplinaire opérationnelle)

Le lieu de prise en charge devra être anticipé avant l'arrivée du patient par une concertation réanimateurs – infectiologues REB, en collaboration avec les personnels administratifs et les hygiénistes de l'ESR, en tenant compte de l'état clinique du patient et des caractéristiques techniques du cahier des charges des ESR nationaux [153].

Le matériel et les thérapeutiques symptomatiques seront pré-positionnés dans la chambre.

L'hospitalisation d'emblée dans un lieu permettant la réanimation sera indiquée chez un patient présentant une ou plusieurs défaillances viscérales, d'autant plus que les informations cliniques obtenues à distance peuvent être empreintes d'une certaine incertitude.

Seuls les patients rapatriés tardivement (après 8 à 10 jours d'évolution) ou très précocement et ne présentant aucun des signes d'évolutivité vers la gravité pourraient être pris en charge en SMIT sachant que, selon les particularités organisationnelles de chaque ESR, un transfert secondaire en réanimation pourrait s'avérer complexe à mettre en œuvre du fait des mesures barrières nécessaires.

Prise en charge symptomatique

Le traitement symptomatique précoce et intensif a pour objectif d'effectuer un remplissage efficace, de corriger les anomalies hydro-électrolytiques, de pallier les défaillances d'organes, ainsi que de mettre en place un traitement spécifique des infections et/ou pathologies associées, pouvant permettre d'améliorer le pronostic et le confort du patient.

La procédure standardisée de prise en charge symptomatique du patient atteint de MVE permet de :

- préciser les données thérapeutiques symptomatiques et curatives d'éventuelles co-infections, sans dispenser d'une démarche de réflexion médicale habituelle et complète ;
- minimiser toute procédure invasive (risque hémorragique+++), notamment proscrire les injections par voie intramusculaire et privilégier le traitement *per os* en l'absence de vomissements ;
- prévenir autant que possible le risque d'AES.

Les éléments de la prise en charge thérapeutique sont synthétisés sous forme de tableaux/fiches techniques pouvant servir en cas d'hospitalisation en maladies infectieuses ou en réanimation (Cf. paragraphe C en infra). Deux situations ont été individualisées pour les adultes et les enfants :

- Fiche 1 : les traitements symptomatiques, dont l'indication et les modalités de l'abord veineux ;
- Fiche 2 : les principaux traitements spécifiques des co-infections.

En service de réanimation, la prise en charge s'envisage sous l'angle du rapport bénéfice/risque, en sachant que, dans le cas spécifique du patient présentant une infection à virus Ebola, le risque de contamination concernant les personnels soignants est un élément majeur de la réflexion. Étant donné l'importance de ce risque, les procédures n'ayant pas démontré, de façon indiscutable, un bénéfice prouvé sur la survie des patients, ne devraient pas être mises en œuvre. Cette réserve n'exclut pas la réalisation de nombreux actes de réanimation.

- a. Doivent pouvoir être effectuées les procédures suivantes : abord vasculaire central et périphérique, cathétérisme artériel, ventilation mécanique, drainage thoracique, épuration extra-rénale).
- b. Les procédures suivantes doivent être envisagées avec la plus extrême réserve : système d'oxygénation extracorporelle ECMO/ECLS et système MARS® de suppléance hépatique.

1.7 Prise en charge pédiatrique

Le HCSP recommande que :

- Devant un cas de MVE pédiatrique survenant sur le territoire national, certains traitements d'exception puissent être discutés selon la gravité du cas avec les différentes parties prenantes.
- Dans tous les cas, la décision sera obligatoirement collégiale, et reposera sur un panel d'experts (infectiologues des ESRH, virologues, épidémiologistes, immunologistes, ...), issus de l'ANSM, du CNR FHV, de SpF,
- Les données récentes d'efficacité plaident en faveur de l'utilisation du REGN-EB3 et de l'ansuvmab. Si l'un de ces médicaments est utilisé, une attention particulière doit être portée aux données de pharmacovigilance.
- Les ESRH actuels prennent en compte les spécificités de la prise en charge des enfants et des nouveau-nés ayant une MVE, et l'amélioration du pronostic d'une maladie grave de l'enfant lorsqu'elle est soignée en milieu pédiatrique spécialisé.
- Les ESRH contractualisent avec les services de réanimation pédiatrique la prise en charge d'un enfant ayant une MVE, dans l'idéal au sein du service de réanimation pédiatrique lui-même, dans une chambre en pression négative équipé d'un sas et de matériel de biologie délocalisée, comme pour un adulte dans un ESRH.
- Les établissements disposant d'un ESRH soient dotés pour pouvoir prendre en charge un enfant ayant une MVE à H24, c'est-à-dire soient en capacité de mobiliser rapidement une équipe pédiatrique médicale et paramédicale formée et entraînée, au sein d'un espace d'accueil adapté.
- La prise en charge d'un enfant ayant une MVE se fasse par une équipe spécialisée multidisciplinaire, comportant un infectiologue formé au REB, un pédiatre infectiologue ou généraliste, un réanimateur pédiatre, en lien avec le SAMU local, le CNR des FHV, l'ARS concernée et Santé publique France.

1.8 Prise en charge gynéco-obstétricale

Le HCSP recommande de façon générale que :

- **Compte-tenu de la très faible probabilité de prise en charge d'une parturiente atteinte de MVE en France :**
 - soit retenu le principe d'un transfert pour une prise en charge dans un ESRR REB si l'état de santé de la parturiente le permet ;
 - si un tel transfert n'est pas possible (urgence obstétricale, temps de transfert trop long), des mesures identiques à celles mises en œuvre dans un ESRH REB soient autant que possible développées dans la maternité en sollicitant un renfort par l'équipe obstétricale dédiée et le SMUR de l'ESRH REB.
- **Les personnels des maternités d'ESRH et d'établissements de santé non ESRH REB soient correctement informés et les équipes dédiées formées** sur les précautions d'hygiène, le port des EPI, les techniques d'habillage et de déshabillage, avec au besoin la possibilité de solliciter un appui pour la phase de déshabillage considérée comme très à risque (supervision par une équipe expérimentée). L'équipe obstétricale intervenant devra être composée de professionnels expérimentés et pourra solliciter une aide extérieure (professionnels du secteur d'accueil des urgences,) voire la projection d'une équipe SMUR. Le lieu d'accouchement devra aussi tenir compte des capacités d'accueil et d'hospitalisation du nouveau-né qui devra être isolé.
- **Dans tous les cas le gynécologue-obstétricien soit prévenu dès l'arrivée ou l'annonce de l'arrivée d'une parturiente atteinte de MVE par le SAMU-Centre 15, au même titre que l'infectiologue référent.**
- **Le bénéfice/risque de la prise en charge soit discuté au cas par cas de façon collégiale (ANSM, médecins, ...).**
- **Les femmes enceintes suspectes ou classées « cas possibles » de MVE soient considérées comme infectées par le virus Ebola jusqu'à preuve du contraire (PCR négative au CNR des FHV ou avec le kit PCR de diagnostic rapide validé par le CNR), sans faire courir le risque d'une perte de chance.**
- **Les gestes invasifs soient limités au maximum : toucher vaginal limité à ce qui est indispensable, pas de prise de pH au scalp du fœtus.**
- **Les traitements disponibles par voie parentérale soient utilisés le plus rapidement possible** dans le double but de traiter la mère, réduire la charge virale au niveau des fluides biologiques et limiter les risques de transmission.
- **En cas d'exclusion de MVE (PCR négative), les procédures d'isolement soient levées, et la femme rejoigne la filière obstétricale standard.**

Le HCSP recommande de façon spécifique selon les situations

- **Pour une femme enceinte suspecte ou cas possible de MVE, sans critère d'urgence obstétricale :**

Si plusieurs modalités initiales de prise en charge sont possibles (régulation par le SAMU-centre 15, arrivée spontanée au service des urgences, ou arrivée directe à la maternité), dans tous les cas la procédure habituelle sera appliquée :

 - isolement dans une pièce dédiée avec les précautions d'hygiène préconisées, et poursuite de l'interrogatoire en concertation avec le CORE, l'ARS et infectiologue référent, CNR FHV.... ;
 - le gynécologue-obstétricien sera systématiquement prévenu au même titre que l'infectiologue référent et le praticien hygiéniste.

Si le cas est classé « possible », et en l'absence d'un travail débuté ou d'une autre urgence obstétricale, transfert dans le secteur dédié tel qu'organisé par l'ESRH REB disposant du matériel pré défini (boîte de césarienne classique, échographie, monitoring ...) pour la réalisation du

diagnostic viral, et la surveillance obstétricale notamment du rythme cardiaque fœtal à une fréquence définie par l'équipe spécialisée dans un bloc obstétrical.

- **Pour une femme enceinte suspecte ou « cas possible » de MVE, avec critères d'urgence obstétricale**

Il est plutôt recommandé de transférer les cas confirmés en ESRH REB en structures adaptées. L'orientation sera faite par le SAMU en fonction des considérations cliniques (signes de gravité), et des capacités des structures d'accueil (réanimation maternelle, réanimation néonatale le cas échéant).

Si le cas est classé « possible », avec un travail ayant débuté ou en cas d'apparition d'une urgence obstétricale, la prise en charge se fera selon les recommandations générales avec possibilité de solliciter un renfort technique et logistique à l'ESRH REB, dans le cadre d'une intervention du SMUR de l'ESRH REB.

- **En l'absence de signes de gravité (absence d'hémorragie en particulier génitale, de vomissements, de diarrhée, d'encéphalite, d'état de choc) :**

- transfert dans la zone d'accouchement dédiée de la maternité avec mise en place des mesures d'isolement et d'hygiène préconisées ; dans ce cas précis, une équipe formée en lien avec le SMIT se déplacera pour réaliser le prélèvement à visée diagnostique. La patiente sera considérée comme infectée par le virus Ebola, jusqu'à preuve du contraire, et l'accouchement se déroulera en réduisant au maximum les gestes invasifs, sans faire perdre de chance à la parturiente ni à l'enfant à naître. Une alternative, si les structures le permettent, serait un accouchement par voie basse réalisé dans une chambre adaptée en réanimation si elle existe ;
- modalités d'accouchement : il n'y a pas d'indication à une césarienne systématique. La décision de la voie d'accouchement devra tenir compte des antécédents de la patiente, du déroulement du travail et des ressources en soignants disponibles. Comme explicité plus haut, la césarienne permet de limiter les risques d'exposition des soignants puisqu'elle limite la durée de prise en charge en comparaison au travail. Si la voie basse est choisie, l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal devra être réalisé en continu ;
- modalités de surveillance :
 - la réalisation de ces examens se fera avec le port d'EPI pour les soignants selon les modalités décrites dans l'avis du HCSP du 9 décembre 2014 [174] ;
 - il apparaît inutile de répéter les touchers vaginaux. La rupture artificielle des membranes permet de mieux contrôler l'écoulement de liquide amniotique et devra être favorisée.

- **En présence de signes de gravité (présence d'hémorragie en particulier génitale, ou de vomissements, ou de diarrhée, ou d'encéphalite, ou d'état de choc) :**

- transfert dans la zone dédiée de la maternité avec mise en place des mesures d'isolement et d'hygiène préconisées ; dans ce cas précis, une équipe formée en lien avec le SMIT se déplacera pour réaliser le prélèvement à visée diagnostique selon les modalités déjà définies par le HCSP. La patiente sera considérée comme infectée par le virus Ebola, jusqu'à preuve du contraire, et l'accouchement se déroulera en réduisant au maximum les gestes invasifs, sans faire perdre de chance à la parturiente ni à l'enfant à naître ;
- modalités d'accouchement : la césarienne semble la voie d'accouchement à privilégier en particulier si le fœtus est vivant et que le terme de viabilité est atteint. Elle permet une prise en charge rapide de la patiente et limite les risques de contamination des soignants. En cas de mort fœtale in utero, la voie basse est la voie d'accouchement la plus logique. Cependant, la décision pourra tenir compte de l'état clinique maternel et des ressources en soignants disponibles ;
- une procédure spécifique devra être préparée, testée et diffusée concernant l'utilisation appropriée des EPI, le type de masque utilisé (FFP2 ou FFP3), le port de lunettes ou d'un heaume, le port d'une casaque stérile par-dessus l'EPI, le port d'une double paire de gants ;

- modalités de surveillance : Une fois la césarienne réalisée, il conviendra de surveiller plus particulièrement la tonicité utérine et les saignements post-opératoires selon les procédures habituelles. Une fois la surveillance post-opératoire immédiate effectuée et en l'absence d'hémorragie du post-partum, il sera logique de discuter le transfert de la patiente vers l'unité dédiée pour la prise en charge en cas de MVE.

- **Pour une femme enceinte avec MVE confirmée (PCR positive au CNR FHV) :**

Les procédures d'hygiène recommandées seront appliquées avec vigilance selon ce qui est recommandé pour la prise en charge d'un patient atteint de MVE.

Les gestes invasifs seront limités au maximum.

L'accouchement se fera préférentiellement par césarienne sous anesthésie générale, après concertation multidisciplinaire en raison du risque de transmission au personnel, de la difficulté à porter l'EPI de manière prolongée. La méthode d'accouchement sera discutée au cours d'une réunion multidisciplinaire associant les gynéco-obstétriciens, les infectiologues, l'EOH, ...

L'équipe obstétricale pourra être accompagnée par des professionnels du service d'accueil des urgences (SAU) ou des professionnels projetés du SAMU-Centre 15.

Le suivi sera assuré conjointement par un gynécologue-obstétricien, une sage-femme, un infectiologue, etc.

La surveillance post césarienne devra respecter les principes généraux.

Après l'accouchement, si la patiente est classée « cas possible », un transfert de la mère et de l'enfant vers l'ESRH REB sera organisé.

- **Prise en charge de l'enfant : cf. chapitre prise en charge pédiatrique**

Les différentes situations possibles sont résumées dans le texte et le tableau suivants (Tableau 7). Il s'agit de propositions qui sont à moduler en fonction des organisations de l'hôpital en cause et du réseau périnatal de la maternité.

Ces propositions sont des pistes pour aider les professionnels mais localement, une discussion obstétrico-pédiatrique doit avoir lieu systématiquement pour décider au cas par cas la meilleure stratégie en fonction de l'état clinique, du terme, de l'état de la patiente et des moyens à disposition.

Toujours afin d'aider les professionnels, une procédure écrite doit avoir été anticipée localement pour préciser voire modifier les propositions présentées ici selon le type de situation qui se présente. De la même manière, une procédure écrite au sein de chaque réseau devrait être disponible, en particulier les modalités d'un éventuel transfert in utero ou post-accouchement.

Femme enceinte avec suspicion de MVE

- Accouchement imminent avec détresse vitale : du fait de l'urgence de la prise en charge maternelle, une prise en charge *in situ* doit être réalisée. Selon les conditions obstétricales et le caractère imminent de l'accouchement, celui-ci pourra éventuellement avoir lieu par voie basse mais une césarienne est à privilégier, au bloc opératoire ou éventuellement en réanimation ;
- Accouchement imminent sans détresse vitale : l'imminence de l'accouchement va empêcher le transfert en ESRH REB. L'accouchement pourra avoir lieu par voie basse selon les conditions obstétricales, en salle de travail ou au bloc selon l'organisation locale décidée ;
- Accouchement non imminent avec détresse vitale : prise en charge *in situ*, césarienne au bloc opératoire ou en réanimation ;
- Accouchement non imminent sans détresse vitale : transfert en ESRH REB selon le délai d'obtention des résultats. Pas d'indication à déclencher l'accouchement.

Femme enceinte avec MVE prouvée

- Accouchement imminent et détresse vitale : prise en charge *in situ* avec césarienne au bloc opératoire ou en réanimation ;
- Accouchement imminent sans détresse vitale : l'imminence de l'accouchement empêche tout transfert en ESRH REB. La voie basse peut être possible en salle de travail ou au bloc selon l'organisation locale décidée ;
- Accouchement non imminent et avec détresse vitale : prise en charge *in situ*, et césarienne de préférence au bloc opératoire ou en réanimation ;
- Accouchement non imminent sans détresse vitale : prise en charge en ESRH REB. Pas d'indication à faire accoucher.

Femme enceinte ayant guéri d'une MVE pendant la grossesse :

Accouchement en ESRH REB, en salle de travail. Voie basse possible.

Les situations cliniques seront déclinées en fonction du type d'établissement de santé.

En ce qui concerne les blocs opératoires : une césarienne en salle de travail n'est pas toujours possible dans toutes les maternités. Opérer au sein d'une unité de réanimation peut s'avérer techniquement et matériellement très compliqué. Il vaut mieux ainsi opérer au bloc opératoire. La situation de césarienne en dehors d'un bloc opératoire ou d'une salle d'accouchement doit être réservé à des situations exceptionnelles, en cas de détresse vitale rendant la mobilisation de la patiente, ou d'impossibilité de déplacer la patiente au sein de l'établissement sans prendre un risque de contamination du personnel ou des autres patients. Enfin, certaines maternités en France ne disposent que d'une salle de césarienne. L'occuper pour une patiente infectée par Ebola peut mettre en péril une autre patiente qui aurait besoin d'une césarienne. Tous ces éléments doivent être mis en balance pour la décision du lieu d'accouchement.

Les chirurgiens amenés à pratiquer la césarienne doivent être protégés au maximum du risque de contamination. Ils doivent porter des EPI, mais aussi une tenue stérile. L'accumulation de ces tenues peut compliquer les gestes techniques chirurgicaux. L'équipe qui va réaliser l'acte doit être volontaire. Il est à discuter la formation et la simulation à une césarienne dans différents locaux habituellement non dédiés à une intervention, avec une tenue de protection + chirurgicalement stérile. Au minimum, les référents (cellule CORE évoquée plus haut par exemple) doivent avoir cette formation pour guider les collègues confrontés à cette situation.

Tableau 7. Récapitulatif des possibilités de prise en charge en fonction des situations cliniques.

			Lieu de prise en charge	Lieu d'accouchement	Voie d'accouchement
Enceinte suspecte d'ebola	accouchement imminent	détresse vitale	in situ	réanimation / bloc op	Césarienne
		pas de détresse vitale	in situ	salle de travail	Voie basse possible
	accouchement non imminent	détresse vitale	in situ	réanimation / bloc op	Césarienne
		pas de détresse vitale	ERSH		
Enceinte Ebola prouvée	accouchement imminent	détresse vitale	in situ	réanimation / bloc op	Césarienne
		pas de détresse vitale	in situ	salle de travail	Voie basse possible
	accouchement non imminent	détresse vitale	in situ	réanimation / bloc op	Césarienne
		pas de détresse vitale	ERSH		
Enceinte ayant guérie d'ebola pendant la grossesse			ERSH	salle de travail / bloc op	Voie basse possible
			Tenir compte des capacités de transport et d'accueil pédiatriques		

Imminent : heure ou mn

1.9 Conduite à tenir en cas de persistance ou de résurgence virale

Cf.HCSP avis du 14 mars 2016 [197]

Les connaissances acquises durant l'épidémie concernant le risque de réactivation tardive, ou de transmission du virus après la guérison clinique, devront être prises en compte pour la surveillance pérenne des infections, importées ou non, par la déclaration obligatoire.

Le suivi des survivants de MVE devra comporter :

- Un suivi ophtalmologique en raison du risque de survenue de séquelles, en particulier oculaires, et spécialement d'uvéïtes jusqu'à (8-12 mois), de même qu'une information auprès des survivants ;
- Un suivi neurologique avec une évaluation cognitive lors de la première visite de contrôle, de préférence par un neuropsychologue ;
- Un dépistage du VIH si cela n'a pas déjà été fait, en raison d'un risque supérieur de recrudescence de MVE et de risque de complication en cas de corticothérapie (uvéïte réfractaire) ;
- Prévention de la transmission sexuelle chez les survivants :
 - Réalisation d'un dépistage EBOV dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales 3 mois après l'apparition de la maladie puis, en cas de positivité, tous les mois jusqu'à l'obtention de deux résultats négatifs à la RT-PCR, avec un intervalle d'une semaine entre les deux tests ;
 - Recherche dans les sécrétions vaginales ;
 - Abstinence sexuelle jusqu'à négativation de la RT-PCR, à défaut utilisation de préservatifs y compris en cas de sexe oral ;
 - Respect des règles d'hygiène des mains et d'hygiène personnelle, en se lavant soigneusement les mains à l'eau et au savon après tout contact avec le sperme ou avec les sécrétions vaginales, y compris après masturbation ;
 - Elimination des préservatifs et des protections hygiéniques intimes emballés dans trois sacs plastiques soigneusement fermés, suivie d'un lavage soigneux des mains, pendant une durée de trois mois. La négativité de deux RT-PCR au niveau des fluides vaginaux et du sperme permettrait de lever ces contraintes dans un délai plus court. Ces déchets seront éliminés dans le circuit des ordures ménagères.

Nécessité d'un interrogatoire « ciblé » en particulier dans les domaines ophtalmologique, urologique, neurologique et neurochirurgical, assistance médicale à la procréation (AMP), rhumatologie et médecine générale : tout consultant originaire de l'un des pays d'Afrique de l'Ouest ayant été touché par l'épidémie doit faire l'objet d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents de MVE, et de contact à risque (sexuel) avec un survivant :

- dans le cas d'un antécédent de MVE, certaines précautions doivent être mises en place pour les actes considérés comme à risque, c'est-à-dire : intervention sur gonades, AMP, don de sperme, ponction prostatique, intervention au niveau de l'œil, ponction lombaire ,... :
 - o Ces actes doivent être temporisés sans perte de chance pour le patient afin de pouvoir infirmer ou confirmer préalablement la persistance ou non de virus EBOV au sein de ces sanctuaires.
 - o Négativité de deux RT-PCR dans le fluide biologique concerné par l'intervention avec un intervalle d'une semaine entre les deux tests, ces actes sont autorisés sans mesure particulière.
 - o Positivité d'une RT-PCR : contacter l'infectiologue référent de l'ESRH REB, mettre en place les mesures pour la prise en charge d'un cas avéré.
 - o En cas d'urgence vitale empêchant la mise en place de cette stratégie, ou en cas d'impossibilité de documenter biologiquement ce risque, prendre contact avec l'infectiologue référent de l'ESRH REB.
- prise en charge du patient en cas d'actes à risque : jusqu'à l'acte chirurgical, le patient suit le circuit classique des soins avec des précautions standard d'hygiène.
- lors de l'intervention chirurgicale sur un site à risque, réunion d'un groupe multidisciplinaire comportant l'infectiologue référent, l'EOH et la cellule Ebola de l'établissement pour décider du niveau d'EPI, du circuit des DASRIA Ebola, des modalités du suivi par RT-PCR dans les liquides biologiques.

Stratégies thérapeutiques

- devant tout cas de détection de persistance virale avec ou sans résurgence de MVE, il apparaît indispensable d'avoir un avis collégial multidisciplinaire (cellule Ebola locale et infectiologue référent, ANSM, SpF) afin de statuer sur la prise en charge thérapeutique la plus adaptée possible en fonction de l'état du patient (asymptomatique/symptomatique avec ou non une forme grave) et du niveau de charge virale détectée ;
- la prise en charge des sujets contacts doit également relever d'un avis collégial fonction du type de contact.

2 PRISE EN CHARGE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET AUTRES PERSONNELS

2.1 En pré-exposition (EPI et vaccination)

- Pour les personnels partant en zone épidémique :
Le schéma en prophylaxie pré-exposition repose actuellement sur le vaccin rVSV-ZEBOV en cas de risque professionnel élevé ou modéré. La vaccination est à réaliser en France en respectant un délai minimum de 10 jours et préférentiellement 15 jours avant le déploiement sur zone, après une information loyale et éclairée, en particulier sur l'efficacité de la vaccination et sa tolérance.
- Pour les professionnels des établissements de santé en France, susceptibles d'être en contact direct avec un patient ou ses liquides biologiques, dans le cadre de la prise en charge d'un cas de MVE (ESRH REB)
Vaccination par le vaccin rVSV Ebola proposée, après une information claire et loyale, en particulier sur l'efficacité de la vaccination et sa tolérance.
Vaccination basée sur le volontariat

2.2 En post-exposition

2.2.1 Conduite à tenir en cas d'AEV

Tout AEV par exposition au sang, à un fluide biologique, sécrétion ou excrétion à partir d'un cas « suspect », « possible » ou « confirmé » doit conduire impérativement et immédiatement à des mesures d'ordre général et des mesures spécifiques en cas de MVE confirmée chez le patient source.

2.2.1.1 Mesures d'ordre général

- Dans tous les cas :
 - l'arrêt sécurisé des tâches en cours ;
 - la sortie de la victime de l'aire de soins ;
 - le retrait sécurisé de l'EPI, avec respect scrupuleux des procédures écrites.
- En cas d'AES (piqûres ou blessures percutanées) :
 - lavage doux et non traumatique à l'eau et au savon de la zone cutanée concernée par la blessure ou la piqûre ;
 - désinfection à l'eau de Javel à 0,5% de chlore pendant 10 minutes.
- En cas d'AEV sur peau saine
 - lavage doux et non traumatique à l'eau et au savon de la zone cutanée concernée par la blessure ou la piqûre ;
 - désinfection à l'eau de Javel à 0,5 % de chlore pendant 10 minutes.
- En cas d'AEV sur muqueuse (comme la conjonctive) :
 - rinçage abondant au sérum physiologique, à défaut avec de l'eau ou un soluté de lavage oculaire ;
 - sans solution de chlore ou autre désinfectant.
- En cas d'incident survenu lors de la procédure de déshabillage au décours de soins, constaté par l'intéressé ou par le binôme contrôle :
 - lavage soigneux des mains à l'eau et au savon ;
 - lavage soigneux de la zone cutanée concernée ;
 - désinfection cutanée complémentaire à l'eau de Javel à 0,5 % de chlore ;
 - rinçage abondant au sérum physiologique, à défaut avec de l'eau ou un soluté de lavage oculaire en cas de projection ou de contact avec les muqueuses oculaires ;
 - rinçage abondant à l'eau en cas de projection ou de contact au niveau de la muqueuse buccale.

- Tout AEV d'un cas suspect, possible ou confirmé doit conduire à une :
 - évaluation vis-à-vis des autres maladies transmissibles, telles que VIH, VHB, VHC ;
 - vérification du statut vis-à-vis du VHB, immuno-vaccination si nécessaire ; à ce sujet le HCSP recommande que les personnels susceptibles de prendre en charge des personnes infectées par le virus Ebola soient correctement immunisées contre le VHB ;
 - évaluation du retentissement psychologique ;
 - information de la personne victime, afin que le patient soit informé des risques et des bénéfices attendus avec la chimioprophylaxie.

2.2.1.2 Mesures spécifiques en cas de MVE confirmée chez le patient index

Tout AEV/AES à partir d'un cas confirmé doit conduire impérativement et immédiatement à faire l'objet d'un signalement, à évaluer le risque lié à l'exposition, à décider de l'opportunité d'un traitement spécifique post-exposition (Ac monoclonaux, antiviraux, vaccination).

- Tout AEV/AES doit faire l'objet d'un signalement immédiat et nécessite une concertation collégiale de la cellule de crise locale en urgence dans les plus brefs délais :
- La cellule de crise locale (infectiologue, hygiéniste, médecin du travail, virologue) :
 - établit le niveau de risque : l'évaluation sera basée sur les niveaux définis au Tableau 1 (Niveau de risque de transmission du virus Ebola pour un personnel soignant, selon le type d'exposition, avec un patient atteint de MVE confirmée) ;
 - décide de l'opportunité d'une chimioprophylaxie post-exposition ; une hospitalisation sera nécessaire en cas de chimioprophylaxie :
 - en cas d'exposition à risque faible : pas de chimioprophylaxie ;
 - en cas d'exposition élevé en très élevé : décision après discussion collégiale ;
 - en cas de risque maximal : chimioprophylaxie indiquée ;
 - cas particulier : en cas d'exposition et d'impossibilité d'obtenir une PCR en urgence pour le cas index, une chimioprophylaxie pourra être débutée après concertation en attendant le résultat ;
 - précise au mieux les circonstances pour apporter les correctifs si besoin ;
 - examine les possibilités d'une vaccination post-exposition ;
 - apporte à la victime toutes les informations disponibles notamment sur les risques et les bénéfices attendus avec la chimioprophylaxie (remise d'une fiche d'information par l'ANSM).

2.2.2 Options thérapeutiques post-exposition

Les options comportent :

- La vaccination par le vaccin rVSV-EBOV ;
- Le recours aux anticorps monoclonaux : ansuvimab et REGN-EB3.

Les décisions devront être collégiales, et faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire entre experts (infectiologue des ESRH REB virologue, hygiéniste, médecin du travail) issus de l'ANSM, de SpF, du CNR FHV, de la santé au travail.

Les décisions devront prendre en compte :

- le statut de la personne source,
- les caractéristiques de l'AEV,
- la gravité du niveau d'exposition (risque maximal ou non),
- le statut de la victime de l'AEV vis-à-vis de la vaccination rVSV-ZEOV (antérieurement vaccinée/non vaccinée),

- le choix éclairé de la personne exposée.

Si un traitement post exposition devait reposer sur la vaccination rVSV-ZEBOV et/ou anticorps monoclonaux, il serait nécessaire de respecter un délai de l'ordre de 5 à 7 jours entre l'administration du vaccin rVSV-ZEBOV puis celle de l'anticorps monoclonal, afin de ne pas entraver l'immunogénicité du vaccin vivant, par le biais d'une inhibition de la réplication virale.

2.3 Planification et suivi médical et paramédical de la victime par le référent

Tout AEV/AES traité nécessite la planification du suivi médical et paramédical de la victime par l'infectiologue référent de l'ESRH REB prescripteur. De plus, une évaluation et un suivi de la prise en charge psycho-sociale de la victime devront être mis en œuvre. Une mobilisation des ressources adéquates de la coordination des soins de l'établissement ou du territoire sera nécessaire. Cette mobilisation se fera selon une approche holistique de la préservation de la santé et de l'équilibre général de vie de la personne.

- en hospitalisation, les cinq premiers jours au minimum, ensuite en ambulatoire en cas de bonne tolérance, mise en route de la surveillance biquotidienne de la température pendant 21 jours, avec nécessité d'appeler le 15 en cas d'apparition d'une fièvre ou de signes cliniques, pour une évaluation par l'infectiologue référent de l'ESRH REB prescripteur ;
- la surveillance devra comporter au moins des tests de la fonction hépatique (ALAT/ASAT, GGT) et rénale, acide urique, une NFS, une surveillance des paramètres de la coagulation (le suivi biologique sera réalisé à J1, J3, J5, J10 et J14) un suivi renforcé de la tolérance gastro-intestinale et une surveillance électrocardiographique (QT) ;
- il est rappelé qu'en l'absence de fièvre ou de signes cliniques, la personne victime d'AEV/AES n'est pas contagieuse et les prélèvements seront traités de manière standard ;
- une PCR-Ebola devra être réalisée au moins à J14 (en fin de traitement) et J21 post-exposition (ceci sera à adapter en lien avec le CNR FHV en fonction du tableau clinique) ;
- à l'hôpital comme en ville, une évaluation et un suivi de la prise en charge psycho-sociale de la victime devront être mis en œuvre. Une mobilisation des ressources adéquates de la coordination des soins de l'établissement ou du territoire sera nécessaire. Cette mobilisation se fera selon une approche holistique de la préservation de la santé et de l'équilibre général de vie de la personne.

3 ÉTHIQUE, INFORMATION ET COMMUNICATION

3.1 Aspects éthiques

En conséquence, le HCSP recommande de :

- prendre en compte de façon explicite la dimension éthique de la santé publique dans ses avis ;
- concevoir les politiques de santé publique de manière à respecter les droits et l'autonomie des individus membres de collectivités touchées par une épidémie ;
- pour la protection des collectivités contaminées, s'assurer que les ressources déployées pour la réponse à l'épidémie soient accessibles à tous ;
- pour le dialogue avec les collectivités touchées par l'infection, s'assurer que la circulation de l'information est optimale dans les collectivités et que leur consentement ainsi que celui des personnes concernées pour leur mise en œuvre a été correctement recueilli ;
- protéger les valeurs et les croyances des collectivités touchées de même que la confidentialité des données et des informations recueillies auprès des individus et des collectivités.

3.2 Information / Communication

3.2.1 Les principes généraux à rappeler dans les recommandations

Le HCSP recommande :

- en termes de communication grand public ou d'information ciblée vers un groupe ou une population spécifique, de ne pas masquer les zones d'incertitudes et de faire état de l'évolution des connaissances scientifiques au cours des épidémies ;
- d'instaurer, par le biais de la communication, de la confiance dans les équipes et les services de soins cliniques et privilégier la crédibilité et l'empathie¹ ;
- de prendre en compte les perceptions sociales et culturelles des individus (populations en zone épidémique, professionnels) en matière de risque et en matière de santé/maladie en s'appuyant sur des personnes compétentes (psychologues, anthropologues, sociologues, géographes, historiens notamment) ;
- en matière de gestion de la rumeur liée à la peur suscitée par le risque Ebola, d'anticiper par une communication claire et accessible les usages politiques pervers lors de la survenue de cas, afin de lutter notamment contre le risque de xénophobie et de rejet de l'autre.

3.2.2 Recommandations figurant dans les avis précédents

Le HCSP réitère les recommandations en matière d'information et de communication figurant dans les précédents avis sur la maladie à virus EBOLA.

3.2.3 Recommandations complémentaires à celles figurant dans les avis précédents

- faire un état précis des structures et des messages en direction des professionnels, des associations notamment humanitaires et de la population française en général : documents émanant des différentes instances (types de documents, teneur des messages, médias utilisés : affiches, flyers, radio & télévision, internet, etc.) ;
- définir une stratégie de communication et d'information envers les populations cibles : professionnels de santé (hospitaliers et libéraux), population générale ;

¹ « La confiance peut être ébranlée si les personnes qui dispensent les soins de santé ne sont pas crédibles, ne sont pas perçues comme compétentes, ne font pas preuve d'empathie ou ne tiennent pas leurs promesses.../.... Une communication des risques efficace permet d'améliorer l'utilisation des services de santé, d'accroître l'observance du traitement et des soins, et d'établir la confiance dans les professionnels de santé. Finalement, elle contribue à de bons résultats chez les survivants et peut permettre de prévenir une autre transmission. » (OMS, 2016, *Guide provisoire : Soins cliniques pour les survivants de la maladie à virus Ebola*, p. 27).

- associer des représentants des sciences humaines et sociales (anthropologues notamment) dans les prises en charge et suivis pluridisciplinaires ;
- pour les professionnels avant le départ prévoir lors de l'entretien une information concernant le pays/terrain et les populations d'accueil (remise d'un document papier, d'une vidéo, échange avec un anthropologue connaissant le terrain) ;
- prévoir des formations initiales et continues relatives à la gestion du risque Ebola, auprès des populations impliquées dans la gestion de l'épidémie.

C FICHES TECHNIQUES

1 FICHES TECHNIQUES DE PRISE EN CHARGE

Fiche technique 1 : Traitement symptomatique chez un patient adulte ou un enfant atteint de MVE avérée (pédiatrie en grisé)

Fiche technique 2 : Traitement des co-infections suspectées ou diagnostiquées chez un patient suspect, cas possible ou cas confirmé MVE

Fiche technique 1 : Traitement symptomatique chez un patient adulte ou enfant atteint de MVE avérée (pédiatrie en grisé)

Situation	Patient sans signes de gravité hospitalisé en SMIT	Patient avec signes de gravité hospitalisé en réanimation	Commentaires
Ponction veineuse initiale pour RT-PCR FHV Ebola	Sous anesthésie locale EMLA® +/-MEOPA*avec filtre	Sous anesthésie locale EMLA® +/-MEOPA* avec filtre	Moindre douleur et risque de mouvement incontrôlé, moins de risque d'AES
Abord veineux	Mise en place d'un cathéter périphérique avec robinet 3 voies sous EMLA® +/-MEOPA* avec filtre	Voie centrale avec robinets sous repérage échographique Anesthésie locale + kétamine intrarectale 5 mg/kg si absence de diarrhée ou midazolam intranasal 0,1 mg/kg	Robinet permettant de sécuriser les prélèvements Echographie limitant la difficulté de la procédure
Signes et symptômes			
Antipyrétiques	Paracétamol PO	Paracétamol IV	Si fièvre mal tolérée et en l'absence d'atteinte hépatique Contre-indications à l'aspirine et aux AINS en raison des effets plaquettaires
Antalgiques	Paracétamol PO 1 gr x 3/j +/- tramadol PO 50 mg x 4/j	Paracétamol + tramadol IV : 1 gr + 100 mg x 4/j	
Nausées/vomissements	Anti-émétiques PO/IV : métoclopramide 10 mg x 3/j ou ondansetron 8 mg (0,1 mg/kg) x 2/j	Ondansetron 8 mg (0,1 mg/kg) x 2/j	
Diarrhée	Racécadotril 3 gel par jour (sirop 10 mg ou 30mg selon poids) Iopéramide possible	Racécadotril + Collecteur fécal	En cas de suspicion de diarrhée infectieuse, insister sur la réhydratation et la correction des troubles hydro-électrolytiques (OMS), l'utilisation de Iopéramide est possible en association avec des antibiotiques sous réserve d'une surveillance

Dyspepsie	Oméprazole 20 mg /j <10 ans et <20 kg : 10 mg/j <10 ans et >20 kg : 20 mg/j		
Déshydratation	Réhydratation : Par voie parentérale sinon par voie orale en l'absence de vomissements avec des solutés de réhydratation, sans prendre de retard sur le remplissage	Par voie parentérale	Quantités à adapter à la clinique Jusqu'à 5-10 litres/j peuvent être nécessaires
Anxiété réactionnelle	Anxiolyse sans sédation : hydroxyzine 25 mg ou oxazépam 10 mg hydroxyzine 1mg/kg ou clorazépate: 0,5 mg/kg	Anxiolyse avec sédation oxazépam 50 - 100 mg hydroxyzine 1mg/kg ou clorazépate: 0,5 mg/kg	Risque : interférences avec niveau de veille, confusion
Agitation	Neuroleptique : loxapine <i>per os</i> cp 50 mg, puis jusqu'à 100 à 300 mg à répartir dans la journée en fonction du degré d'agitation		Le patient doit rester réveillable sous neuroleptique
Convulsions	Si crise unique : Voir si elle cède en 1 à 2 mn sans Tt (pas d'urgence). Après la crise : clonazepam 2 mg PO (0.05 mg/kg IV)	Si crises répétées : clonazépam IV 1 mg, puis fosphénytoïne ; avis neurologique Privilégier phénobarbital plutôt que fosphénytoïne du fait de l'impossibilité de monitoring	Convulsions au stade tardif
Anémie	Seuil transfusionnel : Hb< 7g/dl Hb< 8g/dl si syndrome coronarien aigu CGR de groupe O Seuil transfusionnel selon tolérance clinique notamment chez l'enfant drépanocytaire	Seuil identique : 7g/dl y compris si état de choc septique Si transfusions répétées : Détermination unique de groupe ABO.RH1 et de phénotype RH.KEL1 sur un prélèvement, sans RAI, avec vérification au lit du malade du CGR uniquement CGR : O phénotype RH.KEL1 compatible	Cf. Arrêté EFS, 10 oct. 2014 Seuil transfusionnel peut être discuté selon tolérance et terrain
Thrombopénie +/- saignement extériorisé / CIVD		Plasma Frais Congelé : AB. Si difficulté d'approvisionnement en AB : groupe du patient	Cf. arrêté EFS, 10 oct. 2014

		Plaquettes : ABO identique ou compatible, sans hémolysines	Seuil transfusionnel peut être discuté selon tolérance et terrain Vitamine K, héparine, antifibrinolytiques peuvent être discutés comme traitement complémentaire des coagulopathies
Dyspnée	Oxygénothérapie nasale qsp SpO ₂ >90 % Si bronchospasme : aérosol en air 6l / min de terbutaline 5 mg Aérosol de terbutaline ou salbutamol à 0,15 mg/kg	Cf. chapitre dédié au sujet des ventilations de réanimation, pages 18-20	
Alimentation	PO : hypercalorique et hyper protidique, avec suppléments vitaminiques	Alimentation entérale ou parentérale	Support nutritionnel à introduire précocement dans la prise en charge pour support de la fonction immunitaire et lutte contre la dénutrition Risques d'infections de cathéter si nutrition parentérale
Douleurs et fin de vie	Forme d'évolution favorable : morphine per os (LP ou LN) entre 30 mg et 60 mg par jour ; si vomissements fentanyl en transdermique : 12 µg puis éventuellement 25 µg Forme grave et fatale : morphine en IVSE sur cathéter central, entre 10 et 20 mg par jour, voire bolus de midazolam de 2,5 mg IV (1/2 vie de 2 h) en fonction de signes d'anxiété, à renouveler plusieurs fois si besoin. Dans les deux formes, si anxiété, oxazepam 10 mg (1/2 vie de 8h) ou si vomissements,	idem	Ou prise en charge selon les procédures habituelles du service Accompagnement du patient et des proches, Cf. chapitre éthique

	bromazepam 6 mg, ¼ à 1 par jour, en une seule prise sublinguale par jour (1/2 vie de 22h) Morphine et midazolam pour l'enfant en fin de vie		
* MEOPA = mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote			

D'après <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/20190313-rpmo-tt-ebola-vf13mars19.pdf>

Fiche technique 2 : - Traitement des co-infections suspectées ou diagnostiquées chez un patient suspect, cas possible ou cas confirmé MVE
(Intérêt d'une antibiothérapie probabiliste adaptée à l'épidémiologie locale des bactéries multirésistantes BMR)

Situation	Patient sans signes de gravité hospitalisé en SMIT	Patient avec signes de gravité hospitalisé en réanimation	Commentaires
Traitement des co-infections suspectées			
Traitements probabilistes d'épreuve de certaines co-infections	ceftriaxone 2 g systématique Si suspicion clinique et épidémiologique de méningite : 100 mg/kg/j 50 mg/kg/j, maximum 2 g/j	idem	L'ajout d'amikacine peut s'envisager devant la probabilité importante d'infection à BMR chez les patients provenant d'une zone de forte endémie En cas de suspicion de méningite purulente, la dexaméthasone n'est pas indiquée du fait de l'infection virale associée
	Si frottis ou TDR Palu non disponibles en urgence et patient sans signes de gravité : pipéraquline tétraphosphate/artémimol (cp 320/40 mg) : une prise journalière, pendant 3 jours consécutifs à 24h d'intervalle : <ul style="list-style-type: none"> • Adulte de 75-100 kg : 4 comprimés • Adulte et enfant de 36 kg à 75 kg : 3 comprimés • Enfant de 24 kg à 36 kg : 2 comprimés • Enfant de 13 kg à 24 kg : 1 comprimé • Enfant de 7 kg à 13 kg : 1/2 comprimé 	artésunate IV : amp. à 60 mg, posologie : 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis poursuite de la voie IV 1 x /jour pour les 3 premières doses au minimum Le passage à la voie orale ne devrait se faire que si la voie digestive est sûre.	quinine IV, artémether-luméfantrine : attention allongements du QT avec risque d'arythmies chez des patients présentant déjà des troubles hydro-électrolytiques Si contre-indication aux combinaisons à base d'artémisinine, utiliser atovaquone / proguanil sauf en cas d'insuffisance rénale sévère

D'après <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/20190313-rpmo-tt-ebola-vf13mars19.pdf>

Situation	Patient sans signes de gravité hospitalisé en SMIT	Patient avec signes de gravité hospitalisé en réanimation	Commentaires
<p>Paludisme confirmé</p>	<p><u>Patient sans vomissements</u> :</p> <p>pipéraquline tétraphosphate/artenimol (cp 320/40 mg) : une prise journalière, pendant 3 jours consécutifs à 24h d'intervalle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulte de 75-100 kg: 4 comprimés • Adulte et enfant de 36 à 75 kg : 3 comprimés • Enfant de 24 à 36 kg : 2 comprimés • Enfant de 13 à 24 kg : 1 comprimé • Enfant de 7 à 13kg : 1/2 comprimé <p>ou</p> <p>atovaquone-proguanil :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulte et enfant de plus de 40 kg (environ 12 ans) : 4 comprimés en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • Enfant de 31 kg à 40 kg : 3 comprimés en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • Enfant de 21 kg à 30 kg : 2 comprimés en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • Enfant de 11 kg à 20 kg : 1 comprimé en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle <p>atovaquone/proguanil (cp 62,5 /25 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfant de 9 kg à 11kg : 3 comprimés en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • Enfant de 5 kg à 8 kg : 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle <p><u>Patient avec vomissements</u> : cf prise en charge « avec signes de gravité »</p>	<p>artésunate IV : amp à 60 mg, posologie : 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis 1 x /jour pendant 3 jours</p> <p><i>Relais oral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peut être envisagé après 3 doses minimum d'artésunate (traitement complémentaire complet) • Obligatoire pour tout traitement à partir de 9 doses d'artésunate • artémether-luméfantine, ou DHA-pipéraquline. En cas de contre-indication : atovaquone-proguanil ou méfloquine 	<p>Hématotoxicité à surveiller</p>

Bactériémie à <i>Salmonella</i>/ Typhoïde	ceftriaxone : 2g IV (50 mg/kg, 2g/j max) ou azithromycine 20mg/kg/j Typhoïde = 4 g/ j	ceftriaxone : 2g IV (50 mg/kg, 2g/j max) en première intention ou Fluoroquinolones IV : ofloxacin 200 mg x 2/J ou ciprofloxacine 400 mg x 2/j (15mg/kgx2/j)	Selon certains experts, l'administration de fluoroquinolones PO ou IV (ofloxacin 200 mg x 2/J ou ciprofloxacine 500 mg x 2/j 20 mg/kg x2/j) est discutée chez le patient hospitalisé en SMIT
Pneumonie	ceftriaxone 1-2g/j +/- rovamycine (PO : 3 M UI x 3/j, IV : 1,5 M UI x 3/j), ou lévofloxacine : 500 mg x 1 à 2/j** ceftriaxone 50 mg/kg/j max 2g/j + azithromycine* 20 mg/kg/j	ceftriaxone 1-2 g IV + macrolide IV ou fluoroquinolone IV (levofloxacine**)	Surveillance de la kaliémie lors de l'utilisation d'un macrolide Selon certains experts, l'administration d'amoxicilline + acide clavulanique 1 g/8h (30 mg/kg/8h) est discutée chez le patient hospitalisé en SMIT, notamment en cas de bronchopathie chronique***

C3G = céphalosporines de 3^{ème} génération ; CGR = concentré de globules rouges ; Hb = hémoglobine; SMIT = Service de maladies infectieuses et tropicales; SpO2 = saturation périphérique en oxygène; TDR = test de diagnostic rapide

* Azithromycine : expérience des référents pédiatres : pas d'AMM dans cette indication mais largement utilisé

** Recommandations 2010 Afssaps - SPILF - SPLF « Antibioprotocoles par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte »

D'après <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/20190313-rpmo-tt-ebola-vf13mars19.pdf>

2 FICHES TECHNIQUES DES MESURES D'HYGIÈNE ET PROTECTION DES PERSONNELS

Fiche technique 1 - Mesures d'hygiène et de protection des professionnels en fonction du statut du patient et du lieu de prise en charge.

Fiche technique 2 Composition de la protection des professionnels en cas de patient confirmé à MVE

Fiche technique 3. Habillage et déshabillage en cas de prise en charge de patient confirmé à MVE ou suspect/possible excréteur à MVE

Fiche technique 1 - Mesures d'hygiène et de protection des professionnels en fonction du statut du patient et du lieu de prise en charge.

	En cabinet médical	
	Patient	Personnel médical
Patient suspect ou possible de MVE	Isolement des autres patients et	Friction hydro-alcoolique des mains avant et après tout contact, précédée d'un lavage des mains si souillures visibles ou poudre de gants sur les mains.
	Port d'un masque chirurgical	Mesures de protection avec port de gants, si possible en nitrile, de surblouse à usage unique, d'APR de type FFP2 ou à défaut un masque chirurgical, changé immédiatement après les soins et de lunettes de protection
	Friction hydro-alcoolique (FHA)	largement couvrantes si risque de projection de liquides biologiques.
	En établissement de santé	
	Port d'un pyjama à usage unique	Protection par un APR de type FFP2 conforme à la norme NF EN 149 et résistant aux projections de liquides selon la norme NF EN 14683. Il sera mis en place avant d'entrer dans la chambre et son ajustement sera vérifié grâce à un fit-check.
	Port d'un masque chirurgical	Port de lunettes largement couvrantes de type lunette-masque ou visière.
	Friction hydro-alcoolique	Port de deux paires de gants en nitrile, la première étant portée sous la manche de la casaque, l'autre au-dessus, d'une surblouse imperméable à manches longues ou casaque chirurgicale imperméable, de niveau de performance haute selon la norme NF EN 13795. Une cagoule chirurgicale et des sur-chaussures, ou une combinaison intégrale. Tous ces matériels doivent être à usage unique. En cas de lunettes ou lunettes masque réutilisables il faut prévoir le circuit de désinfection adéquat après utilisation. Vigilance vis-à-vis du risque d'accident d'exposition au liquide biologique. Réalisation de chaque acte à risque dans les conditions de sécurité maximale tant du point de vue de l'organisation des soins que du matériel utilisé. Supervision ou vérification croisée du bon respect des règles de protection avant l'entrée des professionnels dans la chambre. Si le patient devient excréteur (vomissements, diarrhée, signes hémorragiques, ...) la tenue doit être alors renforcée, à minima en ajoutant un tablier imperméable à usage unique

<p>Patient confirmé de MVE [198] cf. Tableau 1</p>	<p>Port d'un pyjama à usage unique</p> <p>Port d'un masque chirurgical</p> <p>Friction hydro-alcoolique</p>	<p>Revêtir des EPI comportant au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une surblouse imperméable à manches longues ; – Une double paire de gants en nitrile (changement de la paire supérieure après chaque soin) ; – Une charlotte ; – Des sur-chaussures étanches ; – Des lunettes couvrant largement les yeux ; – Un appareil de protection respiratoire de type FFP2, voire de type FFP3 AVANT d'entrer dans la chambre et retiré qu'après la sortie de la chambre. Le positionnement efficace de cet APR sera vérifié par un test simple (fit-check) (référence SF2H 2018). <p>Les EPI, charlotte, sur-chaussures, surblouse, peuvent être remplacés par une combinaison intégrale étanche.</p> <p>Tous ces équipements doivent être à usage unique.</p> <p>Supervision ou une vérification croisée du respect des règles de protection avant l'entrée des professionnels de santé dans la chambre.</p>
---	---	---

Fiche technique 2 Composition de la protection des professionnels en cas de patient confirmé à MVE [198]

<p>Considérations générales</p>	<p>La tenue de protection est constituée de différents équipements qui sont à usage unique, sauf cas particulier (écran facial par exemple). Dans le cas où des équipements sont réutilisés, ils doivent être désinfectés après chaque utilisation.</p> <p>Une gamme de tailles de combinaisons, de masques de protection respiratoire et de gants doit être disponible, afin de s'adapter à la morphologie de chaque soignant à équiper.</p>
<p>Combinaison</p>	<p>Deux types de combinaisons peuvent être utilisés pour protéger contre les liquides biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les combinaisons étanches aux liquides type 3-B • et les combinaisons étanches aux brouillards type 4-B, selon la norme EN 14126. <p>Le choix entre combinaison 3-B et combinaison 4-B dépend du statut du cas (possible ou confirmé), de son caractère excréteur ou non et du type de tâche effectuée. L'utilisation d'une combinaison 3-B offre la meilleure protection. Elle est recommandée dans les situations les plus exposantes tels que les soins à un patient excréteur.</p> <p>L'utilisation d'une combinaison 4-B peut être envisagée dans les situations moins exposantes (patient non excréteur, laboratoire de biologie médicale, bionettoyage des zones de circulation et de transfert...), éventuellement associée avec un tablier et des manchettes imperméables selon le type d'actes.</p> <p>Des surchaussures intégrées à la combinaison facilitent le déshabillage.</p>
<p>Tablier</p>	<p>Le port d'un tablier imperméable, couvrant la poitrine et les cuisses, permet de protéger les zones les plus exposées de la combinaison.</p> <p>En cas d'utilisation d'une combinaison 4-B, le tablier complète la protection.</p> <p>Dans un contexte particulièrement exposant, le tablier peut être envisagé en complément d'une combinaison 3-B : son rôle est alors de limiter la contamination sur la zone d'ouverture de la combinaison afin de limiter le risque de contamination lors des étapes de déshabillage.</p>
<p><u>Surbottes et surchaussures</u></p>	<p>Les surbottes ou surchaussures antidérapantes, de type PB (3-B) selon la norme EN 14126, complètent la protection apportée par la combinaison. Il convient de les porter par-dessus des chaussures fermées.</p> <p>En l'absence de surchaussures intégrées à la combinaison, la tenue comporte une paire de surbottes complétée par une paire de surchaussures portées au-dessus afin de limiter le risque de contamination du sas de sortie (cf. déshabillage).</p> <p>Dans le cas d'une combinaison avec surchaussures intégrées, une paire de surchaussures complète la tenue (afin de « sécuriser » le déshabillage »).</p>

<p style="text-align: center;">Gants</p>	<p>Le port de deux paires de gants superposées est nécessaire. Les manchettes de la première paire de gants (portés en-dessous) sont recouvertes par les manches de la combinaison. La paire du dessus doit être de taille supérieure à la paire du dessous pour faciliter l'enfilage, et sa manchette doit être assez longue pour recouvrir le bas de la manche de la combinaison.</p> <p>Pour les soins, les gants doivent être conformes à la norme EN 455 sur les gants médicaux. L'utilisation de gants en nitrile doit être privilégiée (bonne résistance mécanique, et évite l'exposition au latex connu pour être sensibilisant)</p> <p>Pour les tâches ne nécessitant pas une dextérité très fine (par exemple le bionettoyage), les gants du dessus peuvent être des gants étanches aux liquides et plus résistants au risque de déchirure ou de perforation, pour éviter de devoir en changer pendant l'intervention dans la chambre. Les normes applicables sont l'EN ISO 374-5 (gants contre les risques microbiologiques), EN ISO 374-1 (risques chimiques) et EN 388 (risques mécaniques).</p>
<p style="text-align: center;">Masque de protection respiratoire</p>	<p>S'agissant d'un agent infectieux hautement pathogène, et bien qu'il n'existe pas d'argument en faveur d'une transmission du virus Ebola par voie aérienne, un appareil de protection respiratoire de type FFP2 (conforme à la norme EN 149) est recommandé, car il permet un meilleur ajustement au visage et limite donc le risque de contamination des muqueuses du nez et de la bouche.</p> <p>Cela correspond à ce qui est recommandé dans le cadre des mesures renforcées REB http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/20181029-procgenvalidee30mai-ars.pdf.</p> <p>Dans certaines situations particulières, le choix d'un masque FFP3 paraîtra préférable à celui d'un FFP2, comme par exemple lors de manœuvres susceptibles de provoquer la mise en suspension d'aérosols (intubation...).</p> <p>La présence d'une valve expiratoire améliore le confort de l'utilisateur mais expose à un risque de faille dans la protection contre les gouttelettes. Il faut donc choisir un modèle avec une valve protégée.</p> <p>Il peut être envisageable d'utiliser un appareil de protection respiratoire à ventilation assistée pour assurer une protection respiratoire plus efficace et plus confortable. Par ailleurs, il présente l'avantage de protéger l'ensemble du visage. Ce type d'équipement nécessite de bien définir les procédures de désinfection et de maintenance.</p> <p>A noter :</p> <p>Pour être efficace, un appareil de protection respiratoire doit être parfaitement ajusté au visage [199]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • le modèle doit être choisi de façon qu'il soit adapté à la morphologie de l'utilisateur, au moyen d'un essai d'ajustement (fit test), • l'utilisateur doit être formé à l'ajustement du masque, ainsi qu'au contrôle de l'ajustement avant chaque utilisation (contrôle d'étanchéité ou <i>fit check</i>), • l'utilisateur doit être parfaitement rasé, car le port d'une barbe, même naissante, ne permet pas un ajustement correct.

<p>Protection des yeux</p>	<p>Les lunettes-masque antibuée étanches aux liquides ou l'écran facial couvrant complètement le visage doivent-être conformes à la norme EN 166.</p> <p>Le port de lunettes-masque ou d'un écran facial est indispensable afin de protéger les muqueuses oculaires. Le choix d'un écran facial peut être intéressant en particulier pour les soins exposants, en remplacement des lunettes-masques.</p> <p>A noter :</p> <p>En cas d'utilisation de lunettes-masque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • vérifier la compatibilité avec le port des lunettes de vue et du masque FFP2, • choisir un modèle antibuée, • quand les lunettes-masque sont portées sous la capuche, vérifier qu'un bon ajustement de la capuche est possible, notamment qu'aucune partie du visage ne reste découverte. <p>L'utilisation d'un écran facial réduit la formation de buée souvent constatée avec des lunettes-masque lors d'une séquence de soins prolongée.</p> <p>Si l'écran facial doit être réutilisé, il est impératif de bien définir les procédures de désinfection efficaces à mettre en œuvre et de tenir compte des risques d'exposition du personnel chargé de cette désinfection.</p> <p>Si les lunettes-masque peuvent être portées au-dessus ou au-dessous de la capuche, l'écran facial ne peut être porté qu'au-dessus. Certains, dans le souci d'homogénéiser les procédures au sein de leur établissement, conseillent de porter l'équipement choisi, quel qu'il soit, au-dessus de la capuche.</p> <p>Si les lunettes-masque sont portées sous la capuche, elles protègent les yeux d'éventuelles projections lors du retrait de la combinaison. Si elles sont portées au-dessus, elles ne peuvent pas jouer ce rôle car elles sont retirées avant la combinaison.</p>
<p>Cagoule de protection</p>	<p>Il existe deux types de cagoule : les cagoules chirurgicales et des cagoules couvrant les épaules. Le port d'une cagoule est nécessaire pour éviter la contamination de la tête lors du retrait de la capuche. Plusieurs cas de figures sont possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • port sous la capuche d'une cagoule chirurgicale ou d'une cagoule couvrant les épaules, • port au-dessus de la capuche d'une cagoule couvrant les épaules.

Fiche technique 3 - Habillage et déshabillage en cas de prise en charge de patient confirmé à MVE ou suspect/possible excréteur à MVE

Habillage	<p>L'habillage est réalisé dans un sas d'habillage équipé d'un miroir. Les consignes d'habillage doivent être affichées dans ce sas.</p> <p>L'habillage doit être fait sous la supervision d'un collègue. Néanmoins cette supervision ne dispense pas d'une auto-vérification de la tenue devant le miroir avant d'entrer dans la chambre.</p> <p>Les séquences d'habillage ne sont pas détaillées ici.</p> <p>Lors des étapes de vérification, une vigilance particulière doit être portée à la protection du visage.</p>
Déshabillage	<p>Le personnel doit impérativement être formé et entraîné régulièrement à ces procédures afin de limiter les risques de contamination lors du retrait de la tenue.</p> <p>Le déshabillage est réalisé sous la supervision d'un collègue. Il se déroule en deux temps, le premier dans la chambre et le second dans le sas de sortie. Les principales étapes du déshabillage sont affichées dans le sas de sortie.</p> <p>Le sas de déshabillage est équipé d'un miroir pour faciliter la précision des gestes lors du déshabillage et d'un banc ou d'un tabouret, si possible pivotant, pour éviter le risque de chute au retrait des jambes de la combinaison.</p> <p>Une zone « sale » et une zone « propre » sont délimitées, au minimum par un marquage au sol, le tabouret et le container DASRI se trouvant à la limite des 2 zones. Une solution hydro-alcoolique doit être à disposition.</p> <p>Il convient d'organiser une procédure de déshabillage en urgence (forte contamination, malaise du soignant...), pouvant nécessiter l'intervention d'un collègue. La procédure en cas d'accident d'exposition à risque viral (AEV) est affichée dans le sas.</p> <p>Un kit de désinfection et un pyjama de rechange y sont mis à disposition.</p> <p>Dans tous les cas, une vigilance particulière devra être portée sur certains points qui restent critiques :</p> <ul style="list-style-type: none">• Lors du retrait de la combinaison, risque de contact de la partie extérieure des manches de la combinaison avec la tenue de dessous, notamment au passage des épaules : ne pas croiser les bras vers l'avant une fois la combinaison ouverte.• Lors du retrait des gants, si le geste n'est pas bien maîtrisé, il peut y avoir un risque de contamination de la peau ou du gant sous-jacent.• Lors du retrait du FFP2, risque de toucher le visage et risque de faire tomber les lunettes de vue : le retrait par l'arrière en saisissant les élastiques (avec les mains nues) semble plus sûr que le retrait par l'avant (avec les mains gantées).• Dans le cas du déshabillage en binôme, être vigilant sur le risque de contact contaminant entre les 2 personnes, qui peut être majoré si le sas est exigü. <p>Plusieurs procédures peuvent être envisagées pour effectuer le déshabillage, en fonction du type d'EPI choisis (avec ou sans chaussures intégrées, cagoule sous la combinaison ou sur la combinaison, lunettes-masque ou écran facial...). Une procédure est donnée à titre d'exemple ci-dessous.</p>

<p>Exemple de procédure de déshabillage</p>	<p>Dans cet exemple, le soignant porte une tenue composée d'une combinaison à surchaussures intégrées, de surchaussures, d'un tablier, de deux paires de gants superposés, de lunettes-masque ou d'un écran facial portés au-dessus de la capuche, d'une cagoule sous la capuche, d'un masque FFP2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans la chambre, près de la porte d'accès au sas de sortie, retirer tablier, surchaussures et paire de gants extérieure. La technique de retrait des gants doit être parfaitement adaptée et maîtrisée pour éviter toute contamination. • Dans le sas, en zone « sale », en utilisant le miroir pour des gestes plus précis : <ul style="list-style-type: none"> – Mettre une nouvelle paire de gants, au-dessus de la paire de gants restante pour éviter de contaminer les gants de dessous lors des étapes de déshabillage qui suivent. – Ouvrir l'adhésif qui recouvre la fermeture de la combinaison – Saisir l'écran facial ou les lunettes-masque à l'arrière de la tête par le serre-tête, pour les retirer de l'arrière vers l'avant. – Ouvrir la combinaison puis retirer la capuche en la soulevant et la tirant vers l'arrière. – Ecarter les pans de la combinaison puis dégager les deux épaules en même temps en tirant sur l'arrière de la combinaison, sans croiser les bras devant. – Faire descendre la combinaison par l'arrière jusqu'en dessous des fesses, en retournant la face intérieure sur la face extérieure. A la fin de cette étape, les gants du dessus sont entraînés avec les manches, à condition qu'ils aient été décollés au préalable au niveau des doigts. – S'asseoir pour retirer une par une les jambes de la combinaison et les surbottes, en ne touchant que la face intérieure. Poser un pied après l'autre dans la zone « propre ». Jeter le tout. – Le personnel se trouve alors en zone propre avec comme EPI : une cagoule, un masque respiratoire, la paire de gants de dessous à manchette longue • Dans le sas en zone « propre » : <ul style="list-style-type: none"> – Retirer les gants puis réaliser une friction hydro-alcoolique (FHA). – Saisir la cagoule à l'arrière de la tête et la retirer vers l'avant. – Retirer le FFP2 par l'arrière en le saisissant par les élastiques. – Terminer par une FHA.
--	---

RÉFÉRENCES

1. WHO. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Bull World Health Organ [Internet]. 1978;56(2):271-93. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395567/>
2. WHO. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. Bull World Health Organ. 1978;56(2):247-70.
3. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. N Engl J Med [Internet]. 7 mai 2020;382(19):1832-42. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1901594>
4. CDC. Ebola Virus Disease Distribution Map: Cases of Ebola Virus Disease in Africa Since 1976. [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/distribution-map.html>
5. Baize S, Abiteboul D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(15):1418-25. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404505>
6. Lo TQ, Marston BJ, Dahl BA, De Cock KM. Ebola: Anatomy of an Epidemic. Annu Rev Med. 2017;68:359-70.
7. OMS. Ebola Virus Disease Democratic Republic of Congo: External Situation Report 57 / 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/ebola-virus-disease-democratic-republic-of-congo-external-situation-report-57-2019>
8. Kinganda-Lusamaki E, Black A, Mukadi DB, Hadfield J, Mbala-Kingebeni P, Pratt CB, et al. Integration of genomic sequencing into the response to the Ebola virus outbreak in Nord Kivu, Democratic Republic of the Congo. Nat Med [Internet]. avr 2021 ;27(4):710-6. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01302-z>
9. WHO. L'épidémie d'Ebola officiellement terminée en République démocratique du Congo [Internet]. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. 2021. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/lepidemie-debola-officiellement-terminée-en-republique-democratique-du-congo>
10. Keita AK, Koundouno FR, Faye M, Düx A, Hinzmann J, Diallo H, et al. Resurgence of Ebola virus in 2021 in Guinea suggests a new paradigm for outbreaks. Nature [Internet]. sept 2021;597(7877):539-43. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03901-9>
11. WHO. Ebola outbreak in Guinea declared over [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. 2021. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/news/ebola-outbreak-guinea-declared-over>
12. Parra JM, Salmerón OJ, Velasco M. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. N Engl J Med. 2014;371(25):2439-40.
13. MCCarty C, Basler C, Karwowski M, et al. Response to Importation of a Case of Ebola Virus Disease — Ohio, October 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2014;63(46):1089-91. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6346a12.htm?s_cid=mm6346a12_w

14. Chevalier MS, Chung W, Smith J, et al., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola virus disease cluster in the United States--Dallas County, Texas, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(46):1087-8.
15. Pigott DM, Golding N, Mylne A, et al. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *eLife.* 2014;3:e04395.
16. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature [Internet].* févr 2008 ;451(7181):990-3. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature06536>
17. Chidiac C, Rapp C. Epidémies Ebola : quels enseignements ? Les aspects cliniques de la maladie. *ADSP [Internet].* 2017 ;(98):14-8. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Adsp?clef=155>
18. Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, Günther S, van Griensven J. Ebola virus disease. *Lancet Lond Engl.* 2019;393(10174):936-48.
19. Aletti M, Savini H, Ficko C, et al. Maladie à virus Ebola : présentation clinique, aspects pronostiques et principes thérapeutiques. *Rev Médecine Interne [Internet].* 2017;38(3):181-7. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1104414>
20. Glynn JR, Bower H, Johnson S, et al. Asymptomatic infection and unrecognised Ebola virus disease in Ebola-affected households in Sierra Leone: a cross-sectional study using a new non-invasive assay for antibodies to Ebola virus. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):645-53.
21. HCSP. Avis du 10 avril 2014 relatif à la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie Ebola. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 avr. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=414>
22. Chidiac C, Rapp C. Épidémies Ebola : quels enseignements ? Leçons des suivis de cohortes, résurgences virales. *ADSP [Internet].* 2017;98(8):39-43. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Adsp?clef=155>
23. Keita M, Diallo B, Mesfin S, et al A. Subsequent mortality in survivors of Ebola virus disease in Guinea: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2019;19(11):1202-8. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30313-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30313-5/abstract)
24. Wiedemann A, Foucat E, Hocini H, Lefebvre C, Hejblum BP, Durand M, et al. Long-lasting severe immune dysfunction in Ebola virus disease survivors. *Nat Commun [Internet].* 24 juill 2020 ;11(1):3730. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17489-7>
25. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *The Lancet [Internet].* 2016;388(10043):498-503. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30386-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30386-5/abstract)
26. Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. *N Engl J Med [Internet].* 2015;372(25):2423-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500306>

27. Arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en oeuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006056703/>
28. Arrêté du 5 août 2009 modifiant l'arrêté du 29 mai 2009 relatif aux transports de marchandises dangereuses par voies terrestres (dit « arrêté TMD ») [Internet]. NOR: DEVPO918184A sept 9, 2009. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021026543&categorieLien=id>
29. OMS. Guide sur la sécurité du transport des matières infectieuses et des échantillons de diagnostic. 1997; Disponible sur: <https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/whoemc973fr.pdf>
30. OMS. Guide pratique sur l'application du Règlement relatif au Transport des matières infectieuses 2019–2020. 2019; Disponible sur: <http://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/fr/>
31. Rowe A, Bertolli J, Khan A, et al M. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis [Internet]. 1999 ;179(Suppl 1):S28-35. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/9988162>
32. Rodriguez LL, 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. J Infect Dis [Internet]. 1999;179(Supplement_1):S170-6. Disponible sur: https://academic.oup.com/jid/article/179/Supplement_1/S170/880810
33. Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, et al M. Late Ophthalmologic Manifestations in Survivors of the 1995 Ebola Virus Epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis [Internet]. 1999;179(Supplement_1):S13-4. Disponible sur: https://academic.oup.com/jid/article/179/Supplement_1/S13/880467
34. Fischer W, Brown J, Wohl D, et al. Ebola Virus Ribonucleic Acid Detection in Semen More Than Two Years After Resolution of Acute Ebola Virus Infection. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2017;4(3):ofx155. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670927/>
35. Shantha JG, Mattia JG, Goba A, et al. Ebola Virus Persistence in Ocular Tissues and Fluids (EVICT) Study: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction and Cataract Surgery Outcomes of Ebola Survivors in Sierra Leone. EBioMedicine [Internet]. 2018;30:217-24. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952345/>
36. Sissoko D, Duraffour S, Kerber R, et al. Persistence and clearance of Ebola virus RNA from seminal fluid of Ebola virus disease survivors: a longitudinal analysis and modelling study. Lancet Glob Health [Internet]. 2017;5(1):e80-8. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(16\)30243-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(16)30243-1/abstract)
37. Green E, Hunt L, Ross JCG, et al NM. Viraemia and Ebola virus secretion in survivors of Ebola virus disease in Sierra Leone: a cross-sectional cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2016;16(9):1052-6. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309916300603>

38. Bausch D, Towner J, Dowell S, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis* [Internet]. 2007;196(S2):S142-147. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17940942/>
39. Sissoko D, Keita M, Diallo B, et al. Ebola Virus Persistence in Breast Milk After No Reported Illness: A Likely Source of Virus Transmission From Mother to Child. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2017;64(4):513-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404930/>
40. Liu WJ, Sesay FR, Coursier A, et al. Comprehensive Clinical and Laboratory Follow-up of a Female Patient With Ebola Virus Disease: Sierra Leone Ebola Virus Persistence Study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019;6(3):ofz068. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/6/3/ofz068/5364810>
41. Deen GF, Broutet N, Xu W, et al. Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors – Final Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(15):1428-37. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511410>
42. Barnes KG, Kindrachuk J, Lin AE, et al. Evidence of Ebola Virus Replication and High Concentration in Semen of a Patient During Recovery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2017;65(8):1400-3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850519/>
43. Subtil F, Delaunay C, Keita A, et al. Dynamics of Ebola RNA Persistence in Semen: A Report From the Postebogui Cohort in Guinea. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;64(12):1788-90. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329169/>
44. Coffin KM, Liu J, Warren TK, et al. Persistent Marburg Virus Infection in the Testes of Nonhuman Primate Survivors. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018;24(3):405-416.e3. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312818304311>
45. Subissi L, Keita M, Mesfin S, et al. Ebola Virus Transmission Caused by Persistently Infected Survivors of the 2014–2016 Outbreak in West Africa. *J Infect Dis* [Internet]. 2018;218(suppl_5):S287-91. Disponible sur: https://academic.oup.com/jid/article/218/suppl_5/S287/5039892
46. Boon SD, Marston BJ, Nyenswah TG, et al. Ebola virus infection associated with transmission from survivors. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019;25(2):240-6. Disponible sur: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/ebola-virus-infection-associated-with-transmission-from-survivors>
47. Diallo B, Sissoko D, Loman NJ, Bah HA, Bah H, Worrell MC, et al. Resurgence of Ebola Virus Disease in Guinea Linked to a Survivor With Virus Persistence in Seminal Fluid for More Than 500 Days. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 nov 2016;63(10):1353-6.
48. Youkee D, Brown CS, Lilburn P, et al. Assessment of Environmental Contamination and Environmental Decontamination Practices within an Ebola Holding Unit, Freetown, Sierra Leone. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 ;10(12):e0145167. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687095/>
49. Palich R, Irengé LM, Fare EB de S, et al. Ebola virus RNA detection on fomites in close proximity to confirmed Ebola patients; N’Zerekore, Guinea, 2015. *PLOS ONE* [Internet]. 2017;12(5):e0177350. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177350>

50. Westhoff Smith D, Hill-Batorski L, N'jai A, et al. Ebola Virus Stability Under Hospital and Environmental Conditions. J Infect Dis [Internet]. 2016 ;214(suppl_3):S142-4. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw167>
51. HCSP. Avis du 29 juin et 10 juillet relatif aux mesures préventives par la vaccination contre le virus Ebola des personnes susceptibles d'être en contact avec des patients à risque de transmission [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=676>
52. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport de situation. Maladie à virus Ebola. 2 juin 2016. 2016; Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208876/ebolasitrep_2June2016_fre.pdf?sequence=1
53. World Health Organization. Health worker Ebola infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone. preliminary report. [Internet]. Geneva: WHO Press; 2015 p. 16. Report No.: WHO/EVD/SDS/REPORT/2015.1. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/health-worker-infections/en/>
54. HCSP. Avis du 24 octobre 2014 relatif à la conduite à tenir concernant l'identification et le suivi des personnes contacts d'un cas possible ou confirmé de maladie à virus Ebola et les professionnels de santé exposés à un cas confirmé de maladie à virus Ebola [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=458>
55. HCSP. Avis du 4 décembre 2014 relatif à la prise en charge des personnels de santé en milieu de soins, victimes d'un AES/AEV, à partir d'un patient index cas confirmé de maladie à virus Ebola. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=467>
56. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of Ebola virus disease in West Africa - third update, 1 August 2014 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014 p. 17. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-outbreak-ebola-virus-disease-west-africa-third-update-1>
57. World Health Organization. Interim guideline. Case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases. 2014; Disponible sur: [WHO EVD CaseDef 14.1 eng.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/WHO_EVD_CaseDef_14.1_eng.pdf)
58. Lado M, Walker C, Baker P, et al. Clinical features of patients isolated for suspected Ebola virus disease at Connaught Hospital, Freetown, Sierra Leone: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2015;15(9):1024-33. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213248/>
59. Fitzgerald F, Wing K, Naveed A, et al. Development of a Pediatric Ebola Predictive Score, Sierra Leone. Emerg Infect Dis. 2018;24(2):311-9.
60. Huizenga E, van der Ende J, Zwinkels N, et al. A Modified Case Definition to Facilitate Essential Hospital Care During Ebola Outbreaks. Clin Infect Dis [Internet]. 2019; 68(10):1763-8. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/30239602>
61. Rojek A, Salam A, Ragotte R, et al. A systematic review and meta-analysis of patient data from the West Africa (2013-16) Ebola virus disease epidemic. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2019;25(11):1307-14. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284032/>

62. Mailles A, Noel H, Pannetier D, et al. Strengthened Ebola surveillance in France during a major outbreak in West Africa: March 2014-January 2016. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2017;145(16):3455-67. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168445/>
63. European Centre for Disease Prevention and Control E. Case Definition : Ebola virus disease ad hoc case definition for reporting in the EU [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/ebola-and-marburg-fevers/threats-and-outbreaks/ebola-outbreak-west-africa-2013-2016>
64. Haut Conseil de la santé publique. Indications des interventions non pharmaceutiques contre les maladies transmissibles [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP); 2019 p. 77. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=717>
65. HCSP. Conduite à tenir face à des patients suspects de fièvre hémorragique virale, dont la maladie à virus Ebola [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 oct. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1129>
66. Société française d'hygiène hospitalière. Actualisation des Précautions standard. Etablissements de santé. Etablissements médico-sociaux. Soins de ville. HygièneS [Internet]. 2017;25(Hors-Série). Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/actualisation-precautions-standard-2017>
67. Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée : Précautions complémentaires contact. Consensus formalisé d'experts. Recommandations nationales. HygièneS [Internet]. 2009;17(2):81-138. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-precautions-complementaires-contact>
68. Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes. Recommandation pour la pratique clinique. 2013;21(1):1-60. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-goutelettes>
69. Société française d'hygiène hospitalière. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. HygièneS [Internet]. 2010 ;18(4):1-180. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/surveiller-prevenir-infections-associees-aux-soins>
70. Société française d'hygiène hospitalière. Bonnes pratiques essentielles en hygiène à l'usage des professionnels de santé en soins de ville. Recommandations. HygièneS [Internet]. 2015;23(5):1-32. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/bonnes-pratiques-essentielles-hygiene-a-lusage-professionnels-de-sante-soins-de-ville>
71. Reusken CB, Mögling R, Smit PW, Grunow R, Ippolito G, Caro AD, et al. Status, quality and specific needs of Ebola virus diagnostic capacity and capability in laboratories of the two European preparedness laboratory networks EMERGE and EVD-LabNet. *Eurosurveillance* [Internet]. 10 mai 2018 ;23(19):17. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.19.17-00404>
72. Ebola (Ebola Virus Disease) | CDC [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html>

73. Canada A de la santé publique du. Ligne directrice en matière de biosécurité à l'intention des laboratoires qui manipulent des échantillons prélevés chez des patients faisant l'objet d'examen pour la maladie à virus Ebola [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/fievres-hemorragiques-virales/lignes-directrices-provisoires-matiere-biosecurite-intention-laboratoires-manipulent-echantillons-preleves-chez-patients-faisant-objet-examens.html>
74. INSPQ Institut national de santé publique du Québec. Maladie à virus Ebola (MVE) : guide pratique pour les demandes d'analyses de laboratoire pour des patients chez qui une MVE est suspectée [Internet]. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/lspq/guide_pratique_laboratoireEbola_v4.pdf
75. Burger R, Schaade L. Ebola Virus Disease Preparedness in Germany: Expertise Focused in Specialized Laboratories, Competence, and Treatment Centers [Internet]. The Ebola Epidemic in West Africa: Proceedings of a Workshop. National Academies Press (US); 2016 Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401929/>
76. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Global Health, Forum on Microbial Threats. The Ebola Epidemic in West Africa: Proceedings of a Workshop [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401336/>
77. HCSP. Avis du 10 septembre 2014 relatif à une demande de précision sur l'avis du HCSP concernant la conduite à tenir autour de cas suspects de maladie Ebola du 10 avril 2014 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=456>
78. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES DLSEDDDF DGS / DGOS. Conduite à tenir pour assurer la gestion des DASRI, excréta, fluides biologiques et autres déchets produits dans la chambre du patient au sein d'un établissement de santé. Fiche technique. 2014; Disponible sur: http://www.cpias.fr/alertes/2014/Ebola/Fiche_conduite_tenir_gestion_dechetsEbola_version14novembre2014.pdf
79. Guide_Dasri_BD.pdf [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_Dasri_BD.pdf
80. Zampieri CA, Sullivan NJ, Nabel GJ. Immunopathology of highly virulent pathogens: insights from Ebola virus. Nat Immunol. nov 2007;8(11):1159-64.
81. Franz D, Jahrling P, Friedlander A, et al M. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA [Internet]. 1997;278(5):399-411. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9244332/>
82. European Medicines Agency. Medicinal products under development for the treatment of Ebola. CHMP Assessment report. 2016; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-medicinal-products-under-development-treatment-ebola_en.pdf
83. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2018. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03719586>

84. World Health Organisation. Notes for the record: Consultation on Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions for Ebola Virus Disease (EVD). 2018; Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/ebola/MEURI-Ebola.pdf?ua=1>
85. World Health Organisation. Ebola. WHO R&D Blueprint – Ad-hoc Expert Consultation on clinical trials for Ebola Therapeutics. Appendix 4: Summaries of evidence from selected experimental therapeutics. [Internet]. WHO. 2018. Disponible sur: <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf?ua=1>
86. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med [Internet]. 2019;381:2293-303. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910993>
87. PREVAIL II Writing Group, Multi-National PREVAIL II Study Team. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. N Engl J Med. 2016;375(15):1448-56.
88. Gaudinski MR, Coates EE, Novik L, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of the therapeutic monoclonal antibody mAb114 targeting Ebola virus glycoprotein (VRC 608): an open-label phase 1 study. Lancet [Internet]. 2019;393:889-98. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(19\)30036-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(19)30036-4.pdf)
89. Sivapalasingam S, Kamal M, Slim R, et al. Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of a co-formulated cocktail of three human monoclonal antibodies targeting Ebola virus glycoprotein in healthy adults: a randomised, first-in-human phase 1 study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018 ;18(8):884-93. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30397-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30397-9/abstract)
90. NIH / NIAID. Independent Monitoring Board Recommends Early Termination of Ebola Therapeutics Trial in DRC Because of Favorable Results with Two of Four Candidates. News release [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.niaid.nih.gov/news-events/independent-monitoring-board-recommends-early-termination-ebola-therapeutics-trial-drc>
91. PREVAIL IV. Double-Blind, Randomized, Two-Phase, Placebo-Controlled, Phase II Trial of GS-5734 to Assess the Antiviral Activity, Longer-Term Clearance of Ebola Virus, and Safety in Male Ebola Survivors With Evidence of Ebola Virus Persistence in Semen [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2016. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818582>
92. Dörnemann J, Burzio C, Ronsse A, et al S. First Newborn Baby to Receive Experimental Therapies Survives Ebola Virus Disease. J Infect Dis [Internet]. 2017;215(2):171-4. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073857/>
93. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. JIKI Study Group. PLoS Med. 2016;13(3):e1001967.
94. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA J. Review Reports. Report on the Deliberation Results. Favipiravir (Avigan tablets 200mg). 2014; Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
95. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2017;11(12):e0006034. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746205/>

96. Bouazza N, Treluyer J, Foissac F, et al. Favipiravir for children with Ebola. Lancet Lond Engl [Internet]. 2015;385(9968):603-4. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25706078/>
97. Research C for DE and. Drug Trials Snapshots: INMAZEB. FDA [Internet]. 23 oct 2020 ; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-inmazeb>
98. Research C for DE and. Drug Trials Snapshot: EBANGA. FDA [Internet]. 13 janv 2021 ; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-ebanga>
99. CZARSKA-THORLEY D. Mvabea [Internet]. European Medicines Agency. 2020. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea>
100. CZARSKA-THORLEY D. Zabdeno [Internet]. European Medicines Agency. 2020. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>
101. CZARSKA-THORLEY D. Ervebo [Internet]. European Medicines Agency. 2019. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo>
102. Schneider W, Chevillotte M, Rice C. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. Annu Rev Immunol [Internet]. 2014;32:513-45. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24555472/>
103. Brannan J, Froude J, Prugar L, et al. Interferon α/β Receptor-Deficient Mice as a Model for Ebola Virus Disease. J Infect Dis [Internet]. 10 janv 2015;212(Suppl2):S282-94. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943199/>
104. Rechtien A, Richert L, Lorenzo H, et al. Systems Vaccinology Identifies an Early Innate Immune Signature as a Correlate of Antibody Responses to the Ebola Vaccine rVSV-ZEBOV. Cell Rep [Internet]. 2017;20(9):2251-61. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583508/>
105. Cobleigh MA, Bradfield C, Liu Y, et al. The Immune Response to a Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Is Independent of Particulate Antigen Secretion and Protein Turnover Rate. J Virol [Internet]. 2012;86(8):4253-61. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3318607/>
106. Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy EM. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 10 mai 2010;4(10):e837. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20957152/>
107. McElroy AK, Akondy RS, Davis CW, et al AH. Human Ebola virus infection results in substantial immune activation. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2015;112(15):4719-24. Disponible sur: <http://www.pnas.org/content/112/15/4719.abstract>
108. Prescott JB, Marzi A, Safronetz D, et al SJ. Immunobiology of Ebola and Lassa virus infections. Nat Rev Immunol [Internet]. 2017;17(3):195-207. Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.138>
109. Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. The Lancet [Internet]. 2000;355(9222):2210-5. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)02405-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)02405-3/abstract)

110. Sullivan N, Martin J, Graham B, Nabel G. Correlates of protective immunity for Ebola vaccines: implications for regulatory approval by the animal rule. [published correction appears in Nat Rev Microbiol. 2009 Sep;7(9):684]. Nat Rev Microbiol. 2009;7(5):393-400.
111. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 10–11 June 2015. WER [Internet]. 2015;90(29):365-72. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2015/wer9029/en/>
112. World Health Organization. Meeting of the strategic advisory group of experts (SAGE) on immunisation, avril 2017. Conclusions and recommandations. WER [Internet]. 2017;92(22):301-20. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255611/WER9222.pdf;jsessionid=8859D15F098B0127D7A293164862A7CD?sequence=1>
113. Henao-Restrepo AM. Ebola candidates vaccines : overview of their development. 2017; Disponible sur: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/03_Henao_Ebola_vaccines_SAGE_2017_final.pdf
114. World Health Organization. Strategic advisory group of experts (SAGE) on immunisation, meeting reports october 2018. WER [Internet]. 2018;93(49):661-80. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276544/WER9349.pdf?ua=1>
115. World Health Organisation. Situation Report. Ebola virus disease, 10 june 2016. 2016; Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208883/ebolaitrep_10Jun2016_eng.pdf;jsessionid=B61515B3690749CA9217966F2122D126?sequence=1
116. European Medicines Agency. Erbevo. Ebola Zaire Vaccine. product information [Internet]. EMA. 2019. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbevo>
117. Heppner D, Kemp T, Martin B, et al. Safety and immunogenicity of the rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola virus vaccine candidate in healthy adults: a phase 1b randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. Lancet Infect Dis [Internet]. août 2017;17(8):854-66. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606591/>
118. Huttner A, Agnandji ST, Combescure C, et al. JF. Determinants of antibody persistence across doses and continents after single-dose rVSV-ZEBOV vaccination for Ebola virus disease: an observational cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018;18(7):738-48. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30165-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30165-8/abstract)
119. Marzi A, F E, F F, et al. Antibodies are necessary for rVSV/ZEBOV-GP-mediated protection against lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2013;110(5):1893-8. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319647/>
120. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al CH. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). The Lancet [Internet]. 2017;389(10068):505-18. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32621-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32621-6/abstract)

121. HCSP. Maladie à virus Ebola –Indications des antiviraux et des anticorps monoclonaux chez les professionnels de santé exposés [Internet]. Rapport de l’HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 sept. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=695>
122. Dolzhikova I, Ov Z, Ai T, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2017;13(3):613-20. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152326/>
123. Zhu F-C, Hou L-H, Li J-X, et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. The Lancet [Internet]. 2015;385(9984):2272-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615605530>
124. Wu L, Zhang Z, Gao H, et al. Open-label phase I clinical trial of Ad5-EBOV in Africans in China. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2017;13(9):2078-85. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612469/>
125. Li J-X, Hou L-H, Meng F-Y, et al. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet Glob Health [Internet]. 2017;5(3):e324-34. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(16\)30367-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(16)30367-9/abstract)
126. Zhu F-C, Wurie AH, Hou L-H, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet [Internet]. 2017;389(10069):621-8. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32617-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32617-4/abstract)
127. Wu S, Kroeker A, Wong G, et al. An Adenovirus Vaccine Expressing Ebola Virus Variant Makona Glycoprotein Is Efficacious in Guinea Pigs and Nonhuman Primates. J Infect Dis [Internet]. 2016;214(Suppl 3):S326-32. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050474/>
128. Thiebaut R. Safety and immunogenicity of 2-dose Ebola vaccine regimen with Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo in a phase II clinical trial in Europe (EBOVAC2) - ECCMID Live. Poster session présenté à: ECCMID; 2019; Amsterdam, Pays-Bas.
129. World Health Organization. Strategic advisory group of experts (Sage) on immunization. Interim recommendations on vaccination against Ebola virus disease (EVD). 2019; Disponible sur: <https://www.who.int/immunization/interimEbolaRecommendationsFeb2019.pdf?ua=1>
130. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). The Lancet [Internet]. 2017;389(10068):505-18. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32621-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32621-6/abstract)

131. World Health Organisation. Preliminary results on the efficacy of rVSV-ZEBOV-GP Ebola vaccine using the ring vaccination strategy in the control of an Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo : an example of integration of research into epidemic response. 12 avr 2019; Disponible sur: <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-ring-vaccination-results-12-april-2019.pdf>
132. Günther S, H F, Tw G, et al. Management of accidental exposure to Ebola virus in the biosafety level 4 laboratory, Hamburg, Germany. J Infect Dis [Internet]. 2011;204(S3):S785-90. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987751/>
133. Lai L, Davey R, Beck A, et al. Emergency Postexposure Vaccination With Vesicular Stomatitis Virus–Vectored Ebola Vaccine After Needlestick. JAMA [Internet]. 2015;313(12):1249-55. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874522/>
134. Cnops L, M G, O V, et al. Risk of Misinterpretation of Ebola Virus PCR Results After rVSV ZEBOV-GP Vaccination. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 2015;60(11):1725-6. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25694650/>
135. Fischer W, Vetter P, Bausch D, et al. Ebola virus disease: an update on post-exposure prophylaxis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018;18(6):e183-92. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153266/>
136. Jacobs M, E A, S B, et al. Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents: a case-series of health-care workers. Lancet Infect Dis [Internet]. 2015;15(11):1300-4. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321189/>
137. World Health Organization. Notes for the record: Technical Elements to Consider for the use of investigational therapeutics and investigational vaccine for post-exposure prophylaxis for Frontline Healthcare Workers Potentially Exposed to Ebola virus in the Current outbreak involving Eastern Democratic Republic of Congo. 2018; Disponible sur: <https://www.who.int/ebola/drc-2018/technical-issues-to-consider-for-ebola-pep.pdf?ua=1>
138. Mupere E, Kaducu O, Yoti Z. Ebola haemorrhagic fever among hospitalised children and adolescents in northern Uganda : Epidemiologic and clinical observations. Afr Health Sci [Internet]. 2001;1(2):60-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2141551/>
139. Shah T, Greig J, van der Plas LM, et al. Inpatient signs and symptoms and factors associated with death in children aged 5 years and younger admitted to two Ebola management centres in Sierra Leone, 2014: a retrospective cohort study. Lancet Glob Health. 2016;4(7):e495-501.
140. Damkjær M, Rudolf F, Mishra S, Young A, Storgaard M. Clinical Features and Outcome of Ebola Virus Disease in Pediatric Patients: A Retrospective Case Series. J Pediatr. 2017;182:378-381.e1.
141. Chérif MS, Koonrunsesomboon N, Kassé D, et al. Ebola virus disease in children during the 2014-2015 epidemic in Guinea: a nationwide cohort study. Eur J Pediatr. 2017;176(6):791-6.

142. Smit MA, Michelow IC, Glavis-Bloom J, Wolfman V, Levine AC. Characteristics and Outcomes of Pediatric Patients With Ebola Virus Disease Admitted to Treatment Units in Liberia and Sierra Leone: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;64(3):243-9.
143. Kangbai JB, Heumann C, Hoelscher M, Sahr F, Froeschl G. Epidemiological characteristics, clinical manifestations, and treatment outcome of 139 paediatric Ebola patients treated at a Sierra Leone Ebola treatment center. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):81.
144. Dyer O. Two Ebola treatments halve deaths in trial in DRC outbreak. *BMJ* [Internet]. 2019;366:l5140. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l5140>
145. Nguyen THT, Guedj J, Anglaret X, et al. C, JIKI study group. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(2):e0005389.
146. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi T, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect* [Internet]. 2017;74(3):302-9. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867062/>
147. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(1):33-42. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511812>
148. Bai C-Q, Mu J-S, Kargbo D, et al. Clinical and Virological Characteristics of Ebola Virus Disease Patients Treated With Favipiravir (T-705)—Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;63(10):1288-94. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/63/10/1288/2457226>
149. Dunning J, Kennedy SB, Antierens A, et al. Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with Brincidofovir. *PLOS ONE* [Internet]. 2016;11(9):e0162199. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162199>
150. Dunning J, Sahr F, Rojek A, et al. Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with TKM-130803: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial. *PLOS Med* [Internet]. 2016;13(4):e1001997. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001997>
151. Konde MK, Baker DP, Traore FA, et al. Interferon β -1a for the treatment of Ebola virus disease: A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial. *PLOS ONE* [Internet]. 2017;12(2):e0169255. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169255>
152. Baraka NK, Mumbere M, Ndombe E. One month follow up of a neonate born to a mother who survived Ebola virus disease during pregnancy: a case report in the Democratic Republic of Congo. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019;19(1):202. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1584-6>
153. Mission COREB Nationale. Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de maladie avérée à virus Ebola (MVE) en France. Recommandation professionnelle multidisciplinaire opérationnelle (RPMO). 2019; Disponible sur: <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/20190313-rpmo-tt-ebola-vf13mars19.pdf>

154. Cieslak TJ, Evans L, Kortepeter MG, et al. Perspectives on the Management of Children in a Biocontainment Unit: Report of the NETEC Pediatric Workgroup. *Health Secur.* 2019;17(1):11-7.
155. Feldmann H, Geisbert T. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2011;377(9768):849-62. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084112/>
156. Bebell LM, Riley LE. Ebola Virus Disease and Marburg Disease in Pregnancy: A Review and Management Considerations for Filovirus Infection. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;125(6):1293-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443859/>
157. Bebell LM, Oduyebo T, Riley LE. Ebola virus disease and pregnancy - A review of the current knowledge of Ebola virus pathogenesis, maternal and neonatal outcomes. *Birth Defects Res* [Internet]. 2017;109(5):353-62. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407292/>
158. Black BO, Caluwaerts S, Achar J. Ebola viral disease and pregnancy. *Obstet Med* [Internet]. 2015 ;8(3):108-13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582839/>
159. Haddad L, Horton J, Ribner B, Jamieson D. Ebola Infection in Pregnancy: A Global Perspective and Lessons Learned. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;61(1):186-96. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/29351152>
160. Henwood PC, Bebell LM, Roshania R, et al V. Ebola Virus Disease and Pregnancy: A Retrospective Cohort Study of Patients Managed at 5 Ebola Treatment Units in West Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2017;65(2):292-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850452/>
161. Kitching A, Walsh A, Morgan D. Ebola in pregnancy: risk and clinical outcomes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;122(3):287. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.13286>
162. Muehlenbachs A, de la Rosa Vasquez O, Bausch D, et al. Ebola Virus Disease in Pregnancy: Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Findings. *J Infect Dis* [Internet]. 2016;215(1):64-9. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/27226206>
163. Mupapa K, Mukundu W, Bwaka M, et al. Ebola hemorrhagic fever and pregnancy. *J Infect Dis* [Internet]. 1999;179(Suppl 1):S11-2. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/9988157>
164. Santolaya JL, Santolaya-Forgas J. Ebola viral infection in pregnancy: a plea for specific clinical recommendations. *J Perinat Med* [Internet]. 2015;43(1):123-4. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/journals/jpme/43/1/article-p123.xml>
165. Wiwanikit V. Ebola and pregnancy. *Obstet Med* [Internet]. 2016;9(1):50. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512492/>
166. Caluwaerts S, Fautsch T, Lagrou D, et al. Dilemmas in managing pregnant women with ebola: 2 case reports. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;62(7):903-5. Disponible sur: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/dilemmas-in-managing-pregnant-women-with-ebola-2-case-reports>

167. Appiah-Sakyi K, Mohan M, Konje JC. Ebola infection in pregnancy, an ongoing challenge for both the global health expert and the pregnant woman-A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2021;258:111-7.
168. Gomes MF, de la Fuente-Núñez V, Saxena A, Kuesel AC. Protected to death: systematic exclusion of pregnant women from Ebola virus disease trials. *Reprod Health* [Internet]. 2017;14(Suppl 3):172. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751665/>
169. Vincent A, Cohen M, Bernet C, et al. Les accidents d'exposition au sang chez les sages-femmes dans les maternités françaises: résultats de la surveillance nationale en 2003. [Accidental exposure to blood by midwives in French maternity units: results of the national surveillance 2003]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. 2006;35(3):247-56. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645558/>
170. Sullivan S, Williamson B, Wilson L, et al. Blunt needles for the reduction of needlestick injuries during cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;114(2 Pt 1):211-6. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/19622979>
171. Dunn A, Walker T, Redd J, et al S. Nosocomial transmission of Ebola virus disease on pediatric and maternity wards: Bombali and Tonkolili, Sierra Leone, 2014. *Am J Infect Control* [Internet]. 2015;44(3):269-72. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/26521701>
172. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT, et al. Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(7):636-46. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504874>
173. World health organisation. Ebola Situation Report - 8 July 2015 | Ebola [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-8-july-2015>
174. HCSP. Maladie à virus Ebola : Équipements de protection individuels [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 déc. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=472>
175. CDC. Care of a Neonate Born to a Mother who is Confirmed to have Ebola, is a Person under Investigation, or has been Exposed to Ebola | Ebola Virus Disease | Clinicians | Ebola (Ebola Virus Disease) | CDC [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2019. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/evd/neonatal-care.html>
176. Sonnenberg P, Field N. Sexual and Mother-to-Child Transmission of Ebola Virus in the Postconvalescent Period. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015;60(6):974-5. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/60/6/974/498077>
177. Thomas JC, Sage M, Dillenberg J, Guillory VJ. A Code of Ethics for Public Health. *Am J Public Health* [Internet]. 2002;92(7):1057-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1447186/>
178. Hirschman AO. The Essential Hirschman [Internet]. Princeton University Press. Adelman J; 2013 408 p. Disponible sur: <https://press.princeton.edu/books/hardcover/9780691159904/the-essential-hirschman>
179. Lee LM, Heilig CM, White A. Ethical Justification for Conducting Public Health Surveillance Without Patient Consent. *Am J Public Health* [Internet]. 2012;102(1):38-44. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3490562/>

180. OMS. EBOLA RESPONSE ROADMAP SITUATION REPORT [Internet]. 2014. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145198/roadmapsitrep_10Dec2014_en_g.pdf;jsessionid=2A142629890B7873057927C571B4D0E5?sequence=1
181. HCSP. Maladie à virus Ebola - Recommandations pour les professionnels des établissements de santé non ESRH [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 oct. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=459>
182. HCSP. Maladie à virus Ebola : Anticipation de l'impact sur le territoire national [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 déc. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=479>
183. HCSP. Maladie à virus Ebola : Mesures de protection et de suivi des professionnels de santé en Afrique de l'Ouest [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 mai. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=510>
184. World Health Organization. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease. Report of an advisory panel to WHO. 2014; Disponible sur: <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/>
185. Venkatapuram S. Justice and Global Health Research. Am J Bioeth [Internet]. 2016;16(10):46-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062034/>
186. Philonenko A. Introduction à E. Kant. In: Fondements de la métaphysique des mœurs. Vrin. Paris; 1980. p. p.-19. Disponible sur: [Fondements de la Métaphysique des mœurs \(cegepr.qc.ca\)](http://www.cegepr.qc.ca/Fondements%20de%20la%20M%C3%A9taphysique%20des%20m%C3%AAures)
187. McDougall CW. Éthique en santé publique : pertinente du point de vue de la santé communautaire? [Internet]. CCNPS - INSP Québec; 2010 juin 18; Toronto. Disponible sur: https://ccnpps.ca/docs/CHNAC2010_EthiqueSantePublique_Fr.pdf
188. OMS | Mise en œuvre et gestion de la recherche des contacts pour la maladie à virus Ebola [Internet]. WHO. World Health Organization. Disponible sur: <http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/ebola/contact-tracing/fr/>
189. OMS | Lignes directrices de l'OMS sur la communication lors des flambées de maladies [Internet]. WHO. World Health Organization. Disponible sur: https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_2005_31/fr/
190. OMS | Soins cliniques pour les survivants de la maladie à virus Ebola [Internet]. WHO. World Health Organization. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/guidance-survivors/fr/>
191. HCSP. Maladie à virus Ebola : conduite à tenir après guérison clinique [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=466>
192. Rogers C. La relation d'aide et la psychothérapie [Internet]. Paris: ESF Editeurs; 2019. 232 p. Disponible sur: <https://www.esf-scienceshumaines.fr/sante-psy/29-la-relation-d-aide-et-la-psychotherapie.html>

193. Cohen K, Collens P. The impact of trauma work on trauma workers: A metasynthesis on vicarious trauma and vicarious posttraumatic growth. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy* [Internet]. 2013;5(6):570-80. Disponible sur: <https://psycnet.apa.org/record/2012-30277-001>
194. SF2H. Actualisation des Précautions standard. Établissements de santé. Établissements médicosociaux. Soins de ville. 2017;25(N) Hors série):1-62. Disponible sur: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf
195. SF2H. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes Recommandations pour la pratique clinique. *HygièneS* [Internet]. 2013;21(1):1-60. Disponible sur: <https://www.hygienes.net/hygienes/>
196. HCSP. Maladie à virus Ebola - Nettoyage et désinfection des surfaces [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 janv. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=478>
197. HCSP. Conduite à tenir face au risque de résurgence virale chez des patients considérés guéris de maladie à virus Ebola (MVE) et à la prise en charge de leurs contacts. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 mars. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=546>
198. Prise en charge des patients atteints d'infection liée à un risque épidémique - Brochure - INRS [Internet]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206306>
199. Lepelletier D, Keita-Perse O, Parneix P, et al. Respiratory protective equipment at work: good practices for filtering facepiece (FFP) mask. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* [Internet]. 2019;38(11):2193-5. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31332608/>

ANNEXES

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé (DGS)

Annexe 2 – Composition du GT et auditions

Annexe 3 – Liste des avis du HCSP élaborés depuis 2014 sur la MVE

Annexe 4 – Tableau du niveau de risque de transmission du virus Ebola pour un personnel soignant selon le type d'exposition, avec un patient atteint de MVE confirmée

Annexe 5 – Questionnaire d'évaluation des cas suspects d'infection à virus Ebola en vue de leur classement, 10 janvier 2020

Annexe 6 – Liste des abréviations et sigles

Annexe 1 – Saisines de la DGS



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction veille et sécurité sanitaire
Bureau risques infectieux émergents et vigilances
Bruno Vion
bruno.vion@sante.gouv.fr
01 40 56 60 24

Paris le 13 FEV. 2019

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique
18, place des cinq martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : saisine relative à l'actualisation et au regroupement des avis concernant la maladie à virus Ebola

Depuis le début de l'année 2014 les groupes de travail du Haut Conseil de la santé publique ont produit successivement 14 avis relatifs à la maladie à virus Ebola (MVE), ce dont je vous remercie.

Les connaissances scientifiques et les moyens disponibles ont évolué au cours des années récentes et il me paraît nécessaire d'actualiser ces avis. Par ailleurs, une même thématique a pu être déclinée dans des documents différents, au gré des saisines, et il est difficile aux professionnels de retrouver rapidement l'information attendue.

Pour ces raisons je souhaite pouvoir disposer d'une version actualisée de vos recommandations, sous la forme d'un document unique, à mettre à la disposition des professionnels.

Je souhaite pouvoir disposer de votre rapport pour le 30 novembre 2019.

Mes services se tiennent à votre disposition pour toute question complémentaire.

Le Directeur Général de la Santé.

Professeur Jérôme SALOMON



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Le Directeur général de la santé

Paris, le

20 AOÛT 2019

Nos réf : D-19-019859

Monsieur le Président,

Le 13 février 2019, je vous saisissais pour disposer d'une actualisation de vos recommandations relatives au virus Ebola suites aux différents travaux que vous avez engagés à ce sujet depuis 2014. Votre rapport est attendu pour le 30 novembre 2019.

Depuis le 18 avril 2019, séance inaugurale du groupe de travail transversal du HCSP « Sécurité des éléments et produits du corps humain » (Secproch), votre domaine d'expertise s'est élargi et me permet de pouvoir guider ma décision, notamment sur les dispositifs à mettre en place pour prévenir la transmission d'agents infectieux non dépistés en routine dans les produits sanguins, les greffons et les autres produits et éléments du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques.

Aussi, il me semble nécessaire d'élargir ma saisine initiale en vous demandant d'intégrer cette problématique dans vos réflexions. A ma connaissance, l'EFS et l'ABM disposent d'ores et déjà d'un arsenal de mesures pour prévenir la transmission du virus Ebola, mais il apparaît nécessaire que ces dernières soient revues pour s'assurer qu'elles restent pertinentes au regard des nouvelles données scientifiques acquises et visent tous les produits et éléments du corps humain, y compris le lait maternel et les gamètes.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.



Jérôme SALOMON

Monsieur Franck CHAUVIN
Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 PARIS 07 SP

14 AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS 07 SP
TELEPHONE : 01 40 56 60 00 – WWW.SOCIAL-SANTE.GOUV.FR

Annexe 2 - Liste des membres du GT Ebola et auditions

Sylvain BAIZE, CNR FHV
Marie-Cécile BAYEUX-DUNGLAS, INRS
Frédérique BITON-DEBERNARDI, SpF
Olivier BRISSAUD, CHU Bordeaux
Céline CHARTIER, ANSM
Christian CHIDIAC, CsMIME, pilote
Alban DHANANI, ANSM
Thierry DEBORD, Task force interministérielle Ebola
Eric DELAPORTE, CHU Montpellier
Daniel FLORET, HAS
Yves GILLET, Hospices Civils Lyon
François GOFFINET, Maternité Port-Royal (Université Paris Descartes)
Catherine GOUJON, Institut Pasteur
Bruno GRANDBASTIEN, CHU Vaudois, Lausanne
Fabien LAGARDE, ANSM
Didier LEPELLETIER, CsMIME, copilote
Catherine LEPORT, COREB
Fabrice LESAGE, Hôpital Necker-Enfants Malades
Stéphane LETEURTRE, CHU de Lille
François L'HERITEAU, CPIAS Ile de France
Audrey MERENS, Hôpital Bégin
Philippe MINODIER, CsMIME
Nathalie MORGENSZTEJN, ANSM
Elisabeth NICAND, CsMIME
Harold NOËL, SpF
Olivier PICONE, CHU Colombes
Bruno POZZETTO, CsMIME
Christophe RAPP, CsMIME
Barbara ROS, CHU Bordeaux
Jean-Nicolas TOURNIER, HAS
Julie TOUBIANA, CNR Corynébactéries du complexe diphtheria
Nicole VERNAZZA, CsMIME
Patrick ZYLBERMAN, EHESP

Personnes auditionnées

Alain EPELBOIN, anthropologue CNRS
Jean-Daniel LELIEVRE, HAS
Denis MALVY, CHU Bordeaux
Anne-Marie MOULIN, philosophie et d'histoire des sciences CNRS
Jean-Marc PHILIPPE, DGS
Yazdan YAZDANPANAHI, I3M Inserm CHU Bichat

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER
Marc DURAND
Ann PARIENTE-KHAYAT

Annexe 3 - Liste des avis du HCSP élaborés depuis 2014 sur la MVE

- 20/10/2021 Avis [Conduite à tenir face à des patients suspects de fièvre hémorragique virale, dont la maladie à virus Ebola](#)
- 07/09/2018 Avis [Avis relatif aux indications en prophylaxie et en curatif des antiviraux et des anticorps monoclonaux chez les professionnels de santé exposés au virus Ebola](#)
- 22/06/2018 Avis [Avis relatif aux mesures préventives par la vaccination contre le virus Ebola des personnes susceptibles d'être en contact avec des patients à risque de transmission](#)
- 14/03/2016 Avis [Conduite à tenir face au risque de résurgence virale chez des patients considérés guéris de maladie à virus Ebola \(MVE\) et à la prise en charge de leurs contacts](#)
- 08/07/2015 Avis [Stratégie de classement des patients « cas suspects » de maladie à virus Ebola](#)
- 20/05/2015 Avis [Mesures de protection et de suivi pour les professionnels de santé exposés à des patients atteints de MVE en particulier dans les centres de traitement Ebola en Afrique de l'Ouest](#)
- 23/04/2015 Avis [Transmission du virus Ebola après le décès en France d'un patient atteint d'infection avérée à virus Ebola](#)
- 14/01/2015 Avis [Procédures de nettoyage et de désinfection des surfaces potentiellement contaminées par du virus Ebola](#)
- 15/12/2014 Avis [Anticipation de l'évolution et de l'impact de l'épidémie de maladie à virus Ebola sur le territoire national](#)
- 09/12/2014 Avis [Équipements de protection individuels pour la prise en charge des patients cas suspects, possibles ou confirmés de maladie à virus Ebola](#)
- 04/12/2014 Avis [Prise en charge des personnels de santé en milieu de soins, victimes d'un AES/AEV, à partir d'un patient index cas confirmé de maladie à virus Ebola](#)
- 04/12/2014 Avis [Management of health-care worker \(HCW\) in care settings who are victims of an AEB/AEV from a patient who is a confirmed index case of Ebola virus disease](#)
- 20/11/2014 Avis [Maladie à virus Ebola - Indications et gestion des examens biologiques – Validation fiche de la SPILF](#)

- 18/11/2014 Avis [Conduite à tenir concernant la transmission du virus Ebola après guérison clinique, par les liquides biologiques et notamment par voie sexuelle](#)
- 31/10/2014 Avis [Maladie à virus Ebola - Recommandations à l'intention des professionnels de santé des établissements de santé non établissements de santé de référence habilités](#)
- 24/10/2014 Avis [Avis relatif à la conduite à tenir concernant l'identification et le suivi des personnes contacts d'un cas possible ou confirmé de maladie à virus Ebola et les professionnels de santé exposés à un cas confirmé de maladie à virus Ebola](#)
- 10/09/2014 Avis [Demande de précisions sur l'avis du HCSP concernant la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie à virus Ebola du 10 avril 2014](#)
- 10/04/2014 Avis [Conduite à tenir autour des cas suspects de fièvre hémorragique à virus Ebola](#)

Annexe 4 - Tableau du niveau de risque de transmission du virus Ebola pour un personnel soignant selon le type d'exposition, avec un patient atteint de MVE confirmée

Type de contact	Niveau de risque	
	Présence de diarrhée et/ou vomissements et/ou hémorragies	
	NON	OUI
Contact rapproché (moins d'un mètre), sans équipement de protection individuel, en face à face avec un patient fébrile mais valide. Sans contact direct ni projection de fluide biologique.	Faible	Élevé
Contact direct sans protection avec du matériel souillé par des fluides biologiques d'un cas d'infection à Ebola	Élevé	Très élevé
Incidents cumulés lors de différentes phases de déshabillage déclaré par l'intéressé ou constaté par le binôme contrôle ou par le superviseur.	Faible	Très élevé
Exposition transcutanée, AES ou exposition muqueuse au sang ou à un fluide corporel (y inclus des selles diarrhéiques ou des vomissures), à des tissus biologiques ou à des échantillons cliniques contaminés provenant d'un patient	Maximal	Maximal

Annexe 5 - Questionnaire d'évaluation des cas suspects d'infection à virus Ebola en vue de leur classement, en vigueur en 2014

Personne ayant contacté l'InVS (si questionnaire rempli à l'InVS)

Nom de la personne: _____
 Téléphone / _____ / email : _____
 Institution (ARS, SAMU...): _____

Médecin prenant en charge le cas

Nom de la personne: _____
 Téléphone / _____ / email : _____
 Institution (SAMU, Centre Hospitalier...) / Service : _____

Patient

NOM..... Prénom
 Numéro de téléphone : / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ /

Personne interrogée :

Le patient Un membre de la famille ou de l'entourage Un médecin en charge
 Si le patient n'est pas la personne interrogée, quelle en est la raison ? (patient inconscient, barrière de la langue, patient mineur, etc...) : _____

Age ou date de naissance du patient / _____ /
 Nationalité

1-Provenance d'une zone à risque de contamination Ebola

- Date de retour/d'arrivée du cas suspect en France ? / ___ / ___ / _____ /
- Dates et lieux fréquentés au cours de 21 jours avant le début des signes

Lieu d'exposition	Date arrivée	Date de départ
<input type="checkbox"/> Préciser le pays, districts, communes _____		
<input type="checkbox"/> Préciser le pays districts, communes _____		
<input type="checkbox"/> Préciser le pays districts, communes _____		
<input type="checkbox"/> Autre pays, préciser pays, districts, communes _____		

2-Conditions de la prise en charge initiale

Hospitalisation oui non

Date d'hospitalisation / ____/____/_____/

Si oui, préciser hôpital et service si différent des coordonnées de ceux du médecin en charge

Pour son retour sur le territoire français, le patient a-t-il fait l'objet d'un rapatriement sanitaire ? oui non

Date du rapatriement sanitaire / ____/____/_____/

Si oui, préciser le nom de la compagnie et le nom du médecin responsable du rapatriement

Est-ce que le médecin en charge du rapatriement a évoqué une maladie à virus Ebola ?

oui non

3-Examen clinique

Date de début des signes / ____/____/_____/

Fièvre ≥ 38°C oui non NSP

Si oui, température max : _____

Si oui, date de début de la fièvre / ____/____/_____/

Symptômes	Oui/non/NSP	Date de début	Encore présent O/N
Maux de tête	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Douleurs musculaires	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Douleurs articulaires	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Asthénie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Anorexie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Vomissements	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Diarrhée	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Fausse couche spontanée (terme : SA)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____
Hémorragies, si oui précisez le site anatomique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	____

Eruption cutanée	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Toux	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Hoquet	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Dyspnée	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Difficulté déglutition	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Conjonctivite	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Syndrome méningé	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Confusion	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____
Autres, préciser : _____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NSP	/_____/	_____

Signes cliniques

Fréquence respiratoire/mn

Fréquence cardiaque...../mn

Tension Artérielle :

Examens biologiques réalisés avant le signalement ? oui non NSP

Hémoglobine : g/100ml

Globules blancs :cellules/ml

Poly neutrophiles :cellules/ml

Lymphocytes :cellules/ml

Créatininémie (préciser unités)

Transaminases (préciser valeurs normales).....

Recherche paludisme : positif négatif non réalisé

Traitement prophylactique contre le paludisme pendant le séjour dans la zone à risque (molécule) : _____

4-Recherche des expositions à risque

- **Le patient a-t-il eu un contact direct dans la zone à risque avec une personne malade en dehors du contexte de soins ? (contact direct, contact avec fluides biologiques ou des vêtements ou du linge de la personne malade, partager le même toit)**

oui non NSP

Si oui, cette personne avait-elle un tableau clinique compatible avec une infection à virus Ebola ?

oui non NSP

Si oui, précisez les symptômes : _____

Le diagnostic d'infection à virus Ebola a-t-il été confirmé biologiquement chez cette personne?

oui non NSP

Date du dernier contact avec une personne infectée (ou suspectée d'infection) par le virus Ebola / _____ /

• **Le patient est-il un professionnel de santé ?** oui non NSP

- Si oui, tradipraticien, médecin ou infirmier, sage-femme, aide-soignant, (paramédical) oui non NSP

- Biologiste/ technicien de laboratoire

oui non NSP

- Autre soignant (brancardier, etc)

oui non NSP

Si oui, préciser _____

- préciser le pays, le district et nom de l'établissement d'exercice du professionnel de santé dans les 21 jours précédents la date de début des signes : _____

- Prise en charge de/ contact direct avec patients avec un tableau clinique compatible avec une infection à virus Ebola ou de leurs échantillons cliniques ?

oui non NSP

• **Le patient a-t-il été hospitalisé ou a-t-il consulté pour une autre affection dans les 21 jours précédant le début de ses symptômes dans un hôpital de la zone à risque où des cas d'infection ou de suspicion d'infection par le virus Ebola ont été pris en charge ?**

oui non NSP

Si oui, pour quel motif ? _____

précisez hôpital et service ? _____

précisez pays, et district pour la Guinée _____

Dates d'hospitalisation : / _____ / au / _____ /

Réalisation de gestes invasifs oui non NSP

• **Le patient a-t-il reçu des soins d'un tradipraticien dans la zone à risque dans les 21 jours précédant le début des signes ?**

oui non NSP

Si oui, préciser le district et la localité où exerce le tradipraticien : _____

Si oui, préciser les soins effectués _____

• **Le patient a-t-il rendu visite à quelqu'un dans un hôpital de la zone à risque où des cas d'infection ou de suspicion d'infection par le virus Ebola ont été pris en charge ?**

oui non NSP

Si oui, Dans quel hôpital (nom et lieu) et service, et à quelle date (dernière date)

Si oui, motif d'hospitalisation de la personne visitée :

- **Participation à des funérailles dans la zone à risque ?** oui non NSP

Si oui, portage du corps du défunt ?

oui non NSP

Participation aux soins post-mortem ?

oui non NSP

Participé à l'inhumation ?

oui non NSP

Date des funérailles

/ _____ /

Lieu des funérailles

Contexte du décès (brutale après maladies fébrile, compatible avec une infection à virus Ebola ?)

- **Manipulation ou consommation de viande issue de la chasse dans la zone à risque ?** oui non NSP

Si oui, préciser la ou les espèces animales consommées

Viande consommée crue ou peu cuite

oui non NSP

Viande manipulée à mains nues

oui non NSP

- **Contact direct avec des animaux sauvages** (vivant ou mort, dans la zone à risque)

oui non NSP

Si oui, rongeurs

oui non NSP

Chauves-souris

oui non NSP

Antilopes de la forêt

oui non NSP

Singes ou autre primate non humain

oui non NSP

Autre animal : _____

oui non NSP

Date du dernier contact

/ _____ /

Lieu du dernier contact

- **Travail dans un laboratoire de recherche disposant du virus, ou utilisant des primates non humains ou des chauves-souris ?**

oui non NSP

- **Rapports sexuels** (protégés ou non) avec une personne guérie d'une infection à virus Ebola ,

oui non NSP

Si oui, préciser la date du dernier rapport sexuel avec cette personne : /_____/

- **La zone épidémique étant aussi une zone à risque de fièvre de Lassa, afin de permettre au CNR de considérer ce diagnostic différentiel en cas signes évocateurs et de négativité pour l'infection à Ebola, merci de préciser si le patient a séjourné en brousse dans les 21 jours avant le début des signes ?**

oui non NSP

Si oui, dans quel pays et quelle région ?

Commentaires

Classification du cas :

- Cas possible
 Cas exclu

Nom et établissement du médecin spécialiste REB avec qui le classement a été discuté et acté :

.....

Classification DEFINITIVE du cas possible : (après rendu des résultats validé par le CNR des fièvres hémorragiques virales)

- Cas confirmé
 Cas exclu

Annexe 6 – Liste des abréviations et des sigles

AES : accident d'exposition au sang

AEV : accident d'exposition au virus

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APHA : American Public Health Association

APR : appareil de protection respiratoire

ARS : agence régionale de santé

BMR : bactérie multirésistante

BSPP : Brigade des Sapeurs-pompiers de Paris

CDC : *Centers for Disease Control and Prevention*

CNR : centre national de référence

CORE : Cellule Obstétricale de Référence Ebola

CTE : centre de traitement Ebola

DASRI : déchets d'activités de soins à risque infectieux

DASRIA : déchets d'activités de soins à risque infectieux et assimilés

DGS : Direction générale de la santé

DM : dispositif médical

DO : déclaration obligatoire

DVA : désinfection par voie aérienne

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control*

EOH : équipe opérationnelle d'hygiène

EMA : European medicine agency : agence européenne des médicaments

EPI : équipements de protection individuels

ES : établissement de santé

ESRH : établissement de santé de référence habilité

ESRR REB : établissement de santé de référence régional pour le risque épidémique et biologique

ESRN REB : établissement de santé de référence national pour le risque épidémique et biologique

FDA : *Food and Drug Administration*

FHA : friction hydroalcoolique

FHV : fièvre hémorragique virale

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

IDE : infirmier diplômé d'État

IFN : interféron

IM : intramusculaire

IV : intraveineuse

GMT : *Geometric mean titre* ou moyenne géométrique des titres

GP : glycoprotéine
LCS : liquide cébrospinal
LSB : laboratoire de sécurité biologique
MEOPA : mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote
MOT : Microorganisme et toxine
MVE : maladie à virus Ebola
NETEC : *National Ebola Training and Education center*
NIAID : *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*
NIH : *National Institutes of Health*
OMS : Organisation mondiale de la santé
PC : précautions complémentaires
PFU : *Plaque Forming Unit*
PNH : primate non humain
PS : précautions standard
PSM : poste de sécurité microbiologique
RDC : République démocratique du Congo
REB : Risque Epidémique et Biologique
SAGE : *Strategic Advisory Group of Experts*
SAU : service d'accueil des urgences
SMIT : service de maladies infectieuses et tropicales
SNC : système nerveux central
SpF : Santé publique France
TDR : test de diagnostic rapide
USPPI : urgence de santé publique de portée internationale