

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de maladie avérée à virus Ebola (MVE) en France

--

Recommandation professionnelle multidisciplinaire opérationnelle (RPMO)

Mission COREB nationale

avec le groupe SPILF-COREB-Emergences (SCE)
et la Société de réanimation de langue française (SRLF)



Document validé le 25 janvier 2019*

Groupe de travail Ebola TT – COREB SPILF et collaborations :

Élaboration, commentaires et relectures multidisciplinaires :

Institutions représentées : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) - Fédération de la Réanimation - Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) - Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) - Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP) - Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

Coordination générale : JL Diehl, H Coignard, C Leport

Coordination des groupes de travail : C Chidiac, D. Malvy, P Pasquier, Y Le Tulzo, M Wolff

Groupes de travail et relecture : F. Bricaire, C Chidiac, P Choutet, H Coignard-Biehler, S Dauger, JL Diehl, C Gras-Leguen, B Guery, P Hubert, C Jousselin, PF Laterre, F Leclerc, C Leport, F Lesage, D Malvy, S Merat, A Mercat, JP Mira, V Morel, F Moulin, L Papazian, P -Parneix, P Pasquier, T Perpoint, C Rabaud, C Rapp, JC Richard, R Robert, JM Tadié, J Toubiana, Y Le Tulzo, P Verspieren, M Wolff

Pour tout usage de médicaments dans le contexte d'une émergence, il peut être utile de se référer à l'information disponible sur la Base de Données Publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

**Document précédemment soumis à validation DGS, le 17 février 2015. Actualisé au 14 décembre 2017, puis au 13 novembre 2018 (en ce qui concerne 2 chapitres, « Traitements spécifiques » et « Ethique »). Validé par le Comité de Pilotage de la mission le 25 janvier 2019.*

SOMMAIRE

Synthèse de la recommandation	3
Points clés	4
1. Lieux de prise en charge en ESR : infectiologie - réanimation	5
1.1 Préambule	5
1.2 Aspects pratiques	7
2. Prise en charge symptomatique.....	8
Contexte	8
Objectifs	8
2.1 En Service d'infectiologie	8
Fiche technique 1 : Traitement symptomatique chez un patient adulte ou enfant atteint de MVE avérée	9
Fiche technique 2 ÷ - Traitement des co-infections suspectées ou diagnostiquées chez un patient suspect, cas possible ou cas confirmé MVE	13
2.2 En Service de réanimation	16
Préambule.....	16
Abords vasculaires	16
Transfusion	17
Ventilation mécanique	17
Epuration extra-rénale.....	19
Prise en charge d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR)	19
Utilisation du fibroscope bronchique	20
Utilisation de l'endoscope digestif	20
Drainage thoracique	20
Gestes chirurgicaux.....	20
3. Traitements spécifiques de la MVE en ESR.....	21
3.1 Moyens disponibles	22
Antiviraux.....	22
Thérapeutiques immunologiques.....	22
3.2 Stratégies thérapeutiques.....	23
Stratégies curatives	23
Stratégies préventives	23
3.3 Mise à disposition	24
4. Aspects éthiques.....	24
4.1 Préambule	24
4.2 Principes généraux	24
4.3 Eléments à considérer au cours de la prise en charge du patient	25
Gestion du secret médical	25
Adhésion du patient au projet de soins, incluant thérapeutiques symptomatiques et spécifiques	25
Adhésion des équipes au projet de soins	25
Gestion des relations avec les proches.....	26
4.4 Décision de limitation des soins et de non-admission en réanimation	26
5. Références	27

Synthèse de la recommandation

La réflexion sur la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de maladie à virus Ebola (MVE) en France a conduit à envisager plusieurs aspects, du lieu de prise en charge optimal du patient aux stratégies thérapeutiques envisagées, et aux considérations éthiques entourant la prise en charge d'un tel patient. Au plan de la démarche diagnostique et thérapeutique (curative ou prophylactique), il a été réaffirmé que les mesures à visée symptomatique devaient être associées à des mesures thérapeutiques spécifiques dans le cadre d'une prise en charge globale incluant non seulement des dispositifs médicaux et d'éventuels gestes invasifs, mais aussi des interventions médicamenteuses spécifiques, dont certaines en cours d'évaluation.

Il apparaît primordial que le lieu de prise en charge d'un patient atteint de MVE ait fait l'objet d'une anticipation concertée entre réanimateurs, infectiologues, avec la collaboration des hygiénistes, pédiatres et administratifs de chaque Etablissement de Santé de Référence Habilité (ESRH), bien en amont de l'arrivée d'un tel patient. Ce lieu sera défini en fonction du recensement des moyens locaux en structures, personnels, matériels, possibilités de transfert intra-hospitalier. Il peut s'agir d'un lieu unique où peuvent s'exercer les soins de médecine et de réanimation, les matériels et intervenants nécessaires évoluant et s'adaptant au cours de la prise en charge du patient. Il peut aussi s'agir, dans d'autres situations de deux lieux distincts, service de maladies infectieuses et service de réanimation, dont le fonctionnement coordonné et cohérent aura été anticipé.

Le traitement visant à soulager signes et symptômes, à pallier les défaillances d'organes, et le traitement spécifique des infections et/ou pathologies associées, ont pour objet d'améliorer le pronostic et le confort du patient. Ils ont été standardisés afin de limiter au maximum l'improvisation en situation aiguë. Cette standardisation permet également la mise à disposition rapide des éléments de la thérapeutique au moment de la préparation de la chambre du patient. Tous les soins et actes diagnostiques et/ou thérapeutiques seront effectués en équipement de protection individuelle. Pour un patient ne présentant pas de critères de gravité, les procédures invasives sont évitées autant que possible, en privilégiant les traitements *per os*, limitant de fait le risque d'accident d'exposition au sang (AES). En réanimation, les malades ayant une ou plusieurs dysfonctions d'organe pourraient avoir aussi des manifestations hémorragiques, rendant d'autant plus importantes les mesures de protection à prendre par les soignants. L'applicabilité et les limites des abords vasculaires, de la ventilation mécanique, l'épuration extra-rénale, la prise en charge d'un arrêt cardio-respiratoire notamment, ont été discutés.

Les traitements médicamenteux spécifiques tels que le favipiravir, le remdesivir, et le ZMapp font l'objet d'une prescription dérogatoire sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Ces situations de soins ont soulevé des considérations éthiques spécifiques. Ces réflexions peuvent être des pistes pour la préparation des équipes soignantes à la prise en charge de tels malades. L'acceptation du projet de soin dépend en grande partie de la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique globale, utilisant les moyens de communication adaptés prenant en compte la culture du malade. Elle lui permet d'adhérer aux fortes contraintes requises pour la protection de l'entourage et de la collectivité, en premier lieu l'isolement et la restriction de la liberté individuelle qu'il représente. Le respect du secret professionnel doit être présent dans les conversations, actions et décisions de tous les acteurs.

Points clés

Lieu de prise en charge – Préparation

Lieu de prise en charge anticipé avant arrivée du patient par concertation réanimateurs - infectiologues, collaboration avec administratifs, hygiénistes de l'ESR ; pédiatres selon besoin.

Matériel et thérapeutiques symptomatiques pré-positionnés dans la chambre.

Réalisation des soins – Traitements

Toute intervention dans la chambre du patient effectuée en équipement de protection individuelle (EPI) adapté. Référent superviseur lors de la phase d'habillage et de déshabillage.

Risque de contamination accru par gravité du patient et certains gestes invasifs ; binôme soignants pour prise en charge ; simulation anticipée si possible.

Prise en charge globale associant mesures symptomatiques et thérapeutiques spécifiques standardisées (afin d'éviter autant que possible l'improvisation).

Pour un patient sans signes de gravité : éviter les procédures invasives, privilégier les traitements *per os*, afin de limiter le risque d'accident d'exposition au sang (AES).

Pour un patient en réanimation, intensité de prise en charge envisagée sous l'angle bénéfice risque ; recours à abords vasculaires, ventilation mécanique, épuration extra-rénale, traitement de l'arrêt cardio-respiratoire en EPI adaptés (réserve pour quelques gestes à très haut risque).

Thérapeutiques spécifiques conjuguant selon situation, thérapeutiques de la MVE et des infections (et/ou pathologies) associées ou alternatives (traitements d'épreuve éventuels).

Stratégies curatives (antiviraux tels favipiravir, remdesivir, et traitements immunologiques tel ZMapp) pour patients atteints de MVE ; stratégies préventives pour personnes à risque d'exposition ou exposées : vaccin rVSV-EBOV et/ou antiviraux et/ou ZMapp.

Efficacité et tolérance encore en cours d'évaluation. Indications sur prescription dérogatoire, après réunion de concertation pluridisciplinaire, sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (cf avis HCSP 2018).

Aspects éthiques

Adhésion au projet de soin par communication adaptée, considération de la culture du patient et respect du secret professionnel. Facilite l'acceptation des contraintes (isolement et restriction de liberté individuelle) requises pour protéger entourage et collectivité.

Contexte

Le présent document a été élaboré dans le contexte de l'épidémie de grande ampleur de Maladie à Virus Ebola (MVE) en Afrique de l'Ouest, responsable d'environ 28000 malades dont 11000 décès en 2014-2015. Elle a été déclarée Urgence de santé publique de portée internationale par l'OMS en août 2014, et la fin de l'épidémie a été déclarée en mars 2016.

C'est dans ce contexte que, en septembre 2014, la saisine de la Direction Générale de la Santé demandait au groupe de travail piloté par la mission COREB nationale d'élaborer une RPMO consacrée aux « traitements symptomatiques en réanimation d'un patient avéré de MVE en France ». Le premier travail élaboré a été remis à la DGS en décembre 2014, a fait l'objet d'une réorientation après avis du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en février 2015, alors que l'épidémie commençait à décroître en Afrique de l'Ouest. Son champ a été étendu aux thérapeutiques au sens large, incluant alors les traitements spécifiques de la MVE.

Entre février 2015 et novembre 2018, les différents retours d'expérience et analyses critiques, nationaux et internationaux, et leurs publications, ainsi que les nombreux échanges entre experts et sociétés savantes partenaires, HCSP et ANSM, ont abouti au document présenté ici. Ils ont permis une actualisation des recommandations professionnelles, en particulier sur les chapitres de l'éthique et des thérapeutiques spécifiques.

1. Lieux de prise en charge en ESR : infectiologie - réanimation

1.1 Préambule

Agent pathogène

- Le virus Ebola, qui a sévi de 2014 à 2016 en Sierra Leone, Guinée Conakry, Libéria, et plus récemment au Congo en mai 2017, appartient à la famille des *Filoviridae* genre *Filovirus*. Il s'agit d'un agent infectieux de classe 4.
- La concentration virale est élevée dans l'ensemble des liquides biologiques (jusque 10^7 PFU/ml dans le sang) et est associée à une contagiosité élevée.
- Le virus enveloppé est assez fragile et sensible à la dessiccation. La survie dans l'environnement serait de quelques heures à plusieurs jours sur un support solide et sec. Il est plus résistant au sein d'une matière organique.

Transmission

L'infection se propage d'homme à homme par contact direct (projection sur muqueuse, piqure, coupure) :

- avec tout fluide corporel de personnes infectées (sang, vomissements, diarrhée, salive, etc.) ;
- au moment d'un geste invasif comme un prélèvement sanguin (Accident d'exposition au sang (AES) classique) ;
- par les déchets ou effluents issus des étapes analytiques ;
- par l'intermédiaire des surfaces contaminées par les fluides biologiques.

Aucune transmission par voie aérienne n'a été, à ce jour, documentée chez l'homme.

La capacité à pénétrer la peau saine est improbable : il convient néanmoins de veiller à la protection de tout le tégument par des EPI. Le groupe des personnels soignants et de laboratoire est donc un groupe particulièrement à risque¹. Le caractère contaminant du patient évolue en fonction du stade de l'infection et de la gravité des symptômes : il est majoré chez les patients symptomatiques (charge virale augmentée dans le sang, les autres liquides biologiques et les excréta). Cette majoration du risque liée à l'évolution est à prendre en compte, surtout si la densité de soins nécessaire est

¹En Afrique de l'Ouest sur plus de 28000 cas d'Ebola au mois de mars 2016, on recensait 881 cas (3,2 %) dont 513 décès chez des personnels de santé. Le nombre de nouveau cas chez les soignants et chez les personnels de laboratoire a nettement diminué après l'instauration de mesures de protection renforcées.

importante et si les gestes à risques sont répétés plusieurs jours d'affilée. Ce point devrait être pris en compte dans le choix du lieu de prise en charge (maladies infectieuses ou réanimation) et l'allocation en ressources humaines des services impliqués.

Pathologie

La durée d'incubation a été de 8 jours en moyenne (variant de 3 à 21 jours) au cours de l'épidémie de MVE 2014-2015 de souche Zaïre.

Classiquement, la maladie à virus Ebola (MVE) débute brutalement par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées) et une profonde asthénie psychomotrice. En 3-4 jours, apparaissent d'autres signes cliniques cutanéomuqueux (conjonctivite, exanthème maculeux ou maculo-papuleux, dysphagie) et digestifs (diarrhées, vomissements). L'évolution initiale peut être continue avec une altération progressive de l'état général (asthénie croissante, fièvre persistante, perte de poids) ou bi-phasique avec un intervalle libre de quelques jours au cours duquel l'état général s'améliore et la fièvre disparaît. La seconde phase est marquée par l'apparition de manifestations hémorragiques (principalement points de ponction, gingivorragies, hématémèses, mélaena, selles sanglantes, plus rarement épistaxis, hémoptysies, hémorragies génitales ou hématomes). La phase terminale comporte des signes neurologiques d'encéphalite (obnubilation, coma, agitation, épilepsie, hoquet). On peut observer, plus rarement lors de la phase de convalescence : paresthésies, acouphènes, trismus, hépatomégalie, splénomégalie, pancréatite, uvéite, parotidite, orchite, ainsi que douleurs thoraciques. Les analyses de laboratoire peuvent révéler une lymphopénie initiale, suivie d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombopénie et autres troubles de la coagulation, une insuffisance rénale, des troubles hydro-électrolytiques, ainsi qu'une rhabdomyolyse avec élévation des enzymes hépatiques (ASAT > ALAT).

Lorsqu'il survient, le décès est observé environ 8 jours après l'apparition de la fièvre, dans un tableau de défaillance multi-viscérale et de choc hémorragique. Au cours des épidémies de MVE, les taux de létalité dans les 8 jours suivant le début des symptômes ont varié de 40 % à 90 % d'une flambée épidémique à l'autre.

Compte-tenu de la gravité (létalité estimée à 57-59 % en zone épidémique lors de l'épidémie de 2014-2016, 70% au début de l'épidémie puis 20% une fois les mesures thérapeutiques symptomatiques mises en œuvre) et de la contagiosité de la maladie, il est essentiel de dépister précocement les patients suspects afin notamment de mettre en œuvre des mesures de protection renforcées pour en limiter autant que possible la diffusion et la transmission aux personnels soignants et de laboratoire particulièrement exposés. La probabilité d'une MVE chez une personne exposée en zone à risque et de retour en France est cependant faible à ce jour. Il est tout aussi essentiel de ne pas méconnaître une autre infection, plus fréquente au retour de ces pays, tels que paludisme ou infection bactérienne, pouvant s'aggraver rapidement en cas de retards diagnostique et thérapeutique. Or les mesures de protection requises pour un patient suspect de MVE, d'importance majeure pour la collectivité, peuvent entraver la réalisation des examens complémentaires nécessaires pour poser un diagnostic alternatif.

Compte tenu de ces données, et afin de réduire au minimum les risques pour les équipes soignantes et la collectivité, la prise en charge doit être assurée au plus vite par des équipes préparées et formées au diagnostic et au traitement des maladies infectieuses, à la prise en charge de patients contagieux, et aptes à traiter des patients en défaillances viscérales.

Une proportion importante de patients décède du fait de l'hypovolémie et des complications métaboliques induites par la diarrhée et les vomissements. La proportion de patients qui pourraient survivre à cette phase, grâce à des mesures de réanimation, mais évoluer malgré tout vers le stade terminal des défaillances multiviscérales (et hémorragies incontrôlables) est inconnue. Il est possible que cette proportion puisse être réduite par une réanimation bien conduite si on se réfère à l'amélioration du pronostic observée dans le cas des patients victimes de fièvre de Marburg

hospitalisés en Europe (mortalité : 20 à 25 %) comparé à celle observée dans les foyers épidémiques africains (70-85 %).

1.2 Aspects pratiques

Organisation

Dans les établissements de santé de référence habilités (ESRH), les lieux d'hospitalisation des cas confirmés doivent être restreints aux seuls services de Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) et de Réanimation. Quand plusieurs services de réanimation existent dans ces centres, seuls les services dont le personnel médical et paramédical est formé et entraîné à la prise en charge de patients hautement contagieux seront retenus. Ces services doivent disposer de chambres ou de secteurs d'hospitalisation comprenant un sas en priorité, et si possible en pression négative. De ce fait la coordination entre l'infectiologue référent et le réanimateur du service concerné doit s'établir préalablement afin de définir les circuits des patients en fonction de leur état clinique. Les mesures barrières, la gestion des prélèvements et des déchets sont extrêmement lourdes et contraignantes chez un patient de réanimation et doivent donc être soigneusement définies, formalisées et diffusées après validation par les infectiologues, hygiénistes, biologistes et réanimateurs.

Prise en charge en temps réel des patients

Lors de la préparation à l'accueil d'un patient avéré dans l'ESRH, l'intervention de l'infectiologue référent doit être systématique. Lors de cette phase, et en fonction de la gravité du patient, son lieu d'hospitalisation (en SMIT et/ou Réanimation) ainsi que les moyens humains et matériels mis à disposition seront définis si possible avant le transfert du patient.

Si la létalité en zone épidémique est supérieure à 50 %, cela signifie que plus d'un patient sur deux nécessitera une prise en charge en réanimation. Ceci implique l'hospitalisation d'emblée du patient dans un lieu permettant la réanimation de patients présentant 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 tels que décrits précédemment 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.

A contrario, l'existence d'une ou plusieurs défaillances viscérales constitue une situation simple permettant d'orienter d'emblée le patient en réanimation. En l'absence de défaillance viscérale, il est logique de se baser sur les connaissances de l'histoire naturelle de la maladie qui conduit le plus souvent à un état justifiant une prise en charge réanimatoire : ainsi l'existence d'une diarrhée importante, de vomissements, *a fortiori* d'une déshydratation, le plus souvent associés à des troubles métaboliques (hypokaliémie, hypocalcémie), de signes neurologiques (obnubilation, agitation) ou de signes hémorragiques mêmes minimes doivent conduire à l'admission d'emblée en réanimation car ils surviennent, soit peu de temps avant la phase la plus sévère de la maladie, soit au cours de celle-ci. Par ailleurs, la survenue de troubles neurologiques, notamment de phases d'agitation, outre la gravité qu'ils impliquent, rendent la prise en charge par les soignants plus délicate et peut justifier, surtout si le SMIT et le service de réanimation sont distincts géographiquement, l'hospitalisation en réanimation, lieu où le ratio soignants/patient est plus favorable et où une sédation est rapidement applicable, si nécessaire.

En conclusion, il est fortement souhaitable que la coordination infectiologue/ réanimateur soit établie dès l'annonce d'un patient atteint de MVE à prendre en charge, et que l'évaluation de la gravité du patient soit réalisée conjointement. Le choix du lieu d'hospitalisation doit prendre en compte les particularités propres à chaque ESRH, notamment les capacités des SMIT à traiter des patients « lourds », les disponibilités en lits des services de réanimation, l'existence éventuelle d'un lieu unique

permettant aux équipes d'infectiologues et de réanimateurs de prendre les patients en charge et la complexité du transport de tels patients au sein même d'un hôpital.

Concernant les cas avérés pédiatriques, la prise en charge se fait là aussi selon un circuit formalisé à l'avance. Selon les ESR, soit l'enfant est pris en charge dans une unité pédiatrique équipée de chambres avec sas, et si possible en pression négative, soit l'enfant est hospitalisé dans un service d'infectiologie ou de réanimation adulte avec sas, et pris en charge par une équipe médicale et paramédicale pédiatrique détachée 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. En cas de réanimation d'un jeune enfant, le service de réanimation pédiatrique, en plus du personnel, mettra à disposition du matériel spécifique si nécessaire. Cette seconde organisation nécessite une coordination infectiologue/réanimateur adulte/ réanimateur pédiatrique dès l'annonce d'un cas pédiatrique afin d'évaluer la gravité du patient.

2. Prise en charge symptomatique

Contexte

Le traitement symptomatique précoce et intensif des symptômes 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. Une diminution de la mortalité à 20 % a, en effet, été constatée sur le terrain avec l'application de cette stratégie.

La standardisation de ces thérapeutiques symptomatiques permettrait de limiter au maximum l'improvisation en situation aiguë, et de prévoir la mise à disposition rapide des éléments de la thérapeutique (par exemple en utilisant un stock dédié), au moment de la préparation de la chambre du patient (conditions d'accueil en chambre :

http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/ebola/MV-Ebola-RPMO-prev_biol-COREB-SPIIF-2014-11-20.pdf).

Objectifs

Une procédure standardisée de prise en charge symptomatique du patient atteint de MVE avérée permettra de :

- préciser des 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 intramusculaires 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 en cas de MVE avérée sont synthétisés sous forme de tableaux / fiches techniques pouvant servir en cas d'hospitalisation en maladies infectieuses ou en réanimation. Diverses situations ont pu être individualisées :

- les traitements symptomatiques, dont l'indication et les modalités de l'abord veineux ;
- les principaux traitements spécifiques des co-infections et/ou complications ;
- les spécificités pédiatriques ont été indiquées-dans les tableaux.

Les spécificités de la prise en charge obstétricale n'ont, pour l'instant, pas été abordées dans ce document.

2.1 En Service d'infectiologie

Le service d'infectiologie pourra accueillir un patient MVE confirmé sans signes de gravité clinique et/ou biologique, après évaluation conjointe entre infectiologue et réanimateur comme précisé plus haut, avec, en réserve, la possibilité d'un transfert en réanimation pouvant devenir nécessaire et urgent à tout moment de l'évolution de la maladie.

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 hypnovel 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	
Diarrhées	Racécadotril 3 gel par jour (sirop 10 mg ou 30mg selon poids)	Racécadotril + Collecteur fécal	En cas de suspicion de diarrhée infectieuse,

	lopéramide possible		insister sur la réhydratation et la correction des troubles hydro-électrolytiques (OMS), le loperamide est possible en association avec des antibiotiques sous réserve d'un monitoring
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 clorazepate: 0,5 mg/kg	Anxiolyse avec sédation oxazépam 50 - 100 mg hydroxyzine 1mg/kg ou clorazepate: 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 Plaquettes : ABO identique ou compatible, sans hémolysines	Cf. arrêté EFS, 10 oct. 2014 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 SpO2 > 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 hyperprotidique, 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	<p>Forme d'évolution favorable : morphine per os (LP ou LN) entre 30 et 60 mg par jour ; si vomissements fentanyl en transdermique : 12 µg puis éventuellement 25 µg</p> <p>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 2h) en fonction de signes d'anxiété, à renouveler plusieurs fois si besoin.</p> <p>Dans les deux formes, si anxiété, oxazepam 10 mg (1/2 vie de 8h) ou si vomissements, bromazepam 6 mg, ¼ à 1 par jour, en une seule prise sublinguale par jour (1/2 vie de 22h)</p> <p>Morphine et midazolam pour l'enfant en fin de vie</p>	idem	<p>Ou prise en charge selon les procédures habituelles du service</p> <p>Accompagnement du patient et des proches, Cf. chapitre éthique</p>
* Mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote			

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 multi-résistantes)

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 2g 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 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 	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 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

Traitement des co-infections diagnostiquées			
Situation	Patient sans signes de gravité hospitalité en SMIT	Patient avec signes de gravité hospitalisé en réanimation	Commentaires
Paludisme confirmé	<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 à 40 kg : 3 comprimés en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • Enfant de 21 à 30 kg : 2 comprimés en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • Enfant de 11 à 20 kg : 1 comprimé en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • atovaquone/proguanil (cp 62,5 /25 mg) • Enfant de 9 à 11kg : 3 comprimés en 1 prise unique, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • Enfant de 5 à 8 kg : 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle 	<p>artésunate IV :</p> <p>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 	Hématotoxicité à surveiller

	Patient avec vomissements : cf prise en charge « avec signes de gravité »		
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 20mg/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 50mg/kg/j max 2g/j + azithromycine* 20mg/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 (30mg/kg/8h) est discutée chez le patient hospitalisé en SMIT, notamment en cas de bronchopathie chronique***
C3G = céphalosporines de 3 ^{ème} génération; CGR = concentrés de globule rouge; 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 « Antibiothérapies par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte »			

2.2 En Service de réanimation

Préambule

Les propositions suivantes sont principalement fondées sur les quelques publications de la littérature et des considérations « de bon sens » ; elles pourront être modifiées au gré des connaissances acquises dans le domaine. On peut penser que les malades ayant une ou plusieurs dysfonctions d'organe auront également des manifestations hémorragiques, rendant d'autant plus importantes les précautions que devront prendre les soignants. Tous les soins sont effectués au minimum en équipement de protection individuelle : combinaison de haute protection, heaume ou lunettes de protection, et appareils de protection respiratoire FFP2 voire FFP3 si actes à risque de générer des aérosols, gants non stériles (Cf. avis du HCSP, oct. 2014). L'appui d'un référent superviseur lors de la phase d'habillage et de déshabillage est hautement souhaitable.

Points généraux

Intensité de la réanimation : la prise en charge s'envisage sous l'angle du rapport bénéfique/risque, en sachant que, dans le cas spécifique du patient présentant une infection avérée à virus Ebola, le risque de contamination concernant les personnels soignants est un élément majeur de la réflexion. Etant 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 : cette procédure ne paraît pas raisonnable compte-tenu du risque pour le personnel (hémorragies très fréquentes sur les axes vasculaires en cas d'ECMO veino-artérielle, exposition possible du personnel avec le sang lors de la pose et des interventions sur le circuit, voire lors d'une déconnexion accidentelle) et des risques hémorragiques majorés liés à la maladie en elle-même. Par ailleurs, la mise en route de la technique impose la présence concomitante de nombreux personnels dans la chambre (chirurgien, pompiste...), ce qui augmente le risque de contamination.

Système MARS® de suppléance hépatique : il fait l'objet des mêmes réserves.

On rappelle que deux infirmier(e)s diplômé(e)s d'état (IDE) sont en charge d'un malade Ebola (avec, pour l'enfant, le souhait que l'un(e) des deux soit puériculteur/rice). Le risque de contamination du personnel est probablement augmenté dans les situations d'urgence extrême (arrêt cardio-respiratoire) par exemple sur la base de l'expérience du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Ce risque est également probablement augmenté avec la gravité des patients, et lors de certains gestes invasifs. Cela justifie vraisemblablement d'anticiper la survenue de situations mettant en jeu le pronostic vital en se basant sur la cinétique d'aggravation de la symptomatologie.

De plus, il paraîtrait intéressant que des séances de simulation des différents gestes techniques en EPI / habillage stérile soient réalisées en présence de l'EOH, avant la confrontation à la prise en charge réelle d'un patient atteint de MVE.

Abords vasculaires

Outre les justifications propres à l'état du patient, la pose d'un cathéter artériel ou de voies veineuses centrales diminue le risque d'exposition des soignants du fait de la possibilité d'effectuer les prélèvements sur les lignes veineuses ou artérielles via des systèmes clos et sécurisés.

Une proposition serait d'utiliser chez les malades non ventilés, le protoxyde d'azote pour obtenir une courte sédation et limiter le risque d'exposition lié à l'agitation éventuelle du malade lors de la mise en place d'un cathéter veineux central ou d'un cathéter artériel (voire périphérique). Cependant, en l'absence de protection des voies aériennes supérieures, le risque émétique est renforcé pour les patients à estomac plein, risque auquel s'ajoute celui de l'hypoventilation et de l'instabilité hémodynamique. Une agitation post-réveil peut en outre conduire à l'ablation accidentelle des cathéters. Une attitude au cas par cas est donc proposée :

- classique avec anesthésie locale et échographie chez les patients calmes et rassurés, comprenant les explications que le médecin pourra donner ;
- avec anesthésie au protoxyde d'azote (ou une autre méthode équivalente) pour les patients agités ou comprenant imparfaitement la langue ;

Pour les abords veineux centraux, le repérage échographique est obligatoire afin de limiter le risque d'exposition de l'opérateur par des ponctions répétées et par les saignements induits. L'utilisation d'un échographe, avec enveloppe de protection, dédié au malade pour l'abord vasculaire (ainsi que pour d'autres fonctions) est donc recommandée.

Le cathéter artériel est mis en place chez tous les patients dès qu'il existe une dysfonction d'organe, afin de réduire au maximum les ponctions. La voie fémorale est préférée en cas d'instabilité circulatoire rendant plus aléatoire la voie radiale.

Lors de la pose des cathéters centraux et artériels, il faudra respecter les mesures d'hygiène (en particulier une désinfection cutanée adaptée). Une proposition serait de revêtir sur la combinaison une casaque stérile classique, ainsi qu'une paire de gants stériles, par analogie au bloc opératoire. La première paire (stérile ou non) est passée sous la combinaison, et la seconde paire, obligatoirement stérile, sera mise au-dessus de la casaque stérile. Ceci permettra un déshabillage plus facile, la casaque stérile et la seconde paire de gants, les plus contaminés, étant enlevés ensemble.

Transfusion

En cas d'urgence vitale, les produits suivants seront utilisés : des CGR de groupe O négatif, des concentrés de plaquettes non réservés à une transfusion isogroupe (c'est-à-dire sans hémolysines) et du plasma AB.

En cas de besoin transfusionnels itératifs, un protocole de prise en charge dérogatoire concernant les examens préalables à une éventuelle transfusion sanguine du patient est fixée par l'arrêté du 10 octobre 2014 relatif aux adaptations nécessaires à la prise en charge transfusionnelle des patients atteints ou suspectés d'être atteints d'une infection par le virus Ebola. Le contrôle ultime pré-transfusionnel est réalisé selon les modalités suivantes : 1^{ère} étape : contrôle ultime de concordance pour l'ensemble des produits sanguins utilisés ; 2^{ème} étape : contrôle ultime de compatibilité : seule la vérification du concentré de globules rouges à transfuser est obligatoire, le sang du patient pouvant ne pas être testé.

Ventilation mécanique

Les recommandations sont là encore fondées sur le bon sens, et sur l'expérience antérieure en réanimation avec des agents hautement pathogènes, avec la limite que la contamination aérienne n'est pas un mode de transmission avéré du virus Ebola. Néanmoins, certaines techniques de réanimation sont associées à un risque d'aérosolisation important (Cf. tableau ci-dessous), justifiant probablement des précautions particulières (port d'un masque FFP3 de préférence au masque FFP2) au prix d'un inconfort accru.

Situations à risque de contamination par aérosolisation lors de techniques de réanimation chez un patient atteint de MVE : port d'un masque FFP3

- Intubation
- Ventilation non invasive (branchement, débranchement, mais aussi pendant toute la durée de l'application de la technique en cas de fuite autour du masque)
- Ventilation invasive en cas d'ouverture du circuit du respirateur
- Ventilation au masque avec ballon auto-remplissable à valve unidirectionnelle
- Trachéotomie
- Aspirations endotrachéales*
- Fibroscopie bronchique*
- Nébulisation*

**Situations pouvant faire envisager le port d'un masque FFP3*

- L'intubation est réalisée avec la tenue spécifique (combinaison intégrale étanche avec protection respiratoire, oculaire via heaume ou lunettes spécifiques) et après séquence rapide, en évitant la ventilation au masque avec ballon auto-remplissable à valve unidirectionnelle, surtout à la phase hémorragique de la maladie en raison du risque de transmission. Il faut probablement préférer une intubation programmée à une intubation urgente, et se baser sur la cinétique de dégradation en s'aidant du monitoring respiratoire pour anticiper l'intubation trachéale dans la mesure du possible.
- La ventilation non invasive (VNI) génère des situations particulièrement à risque d'aérosolisation lors des phases de branchement et de débranchement, et par les fuites autour de l'interface. Par ailleurs, la prise en charge en VNI de l'insuffisance respiratoire aiguë expose à un risque élevé d'échec de la technique (plus de 50 % en cas d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémique de novo ce qui est le mécanisme attendu de l'IRA des patients infectés par le virus Ebola), et donc au risque d'intubation en urgence. Sur cette base il faut éviter la VNI dans cette situation, surtout à la phase tardive hémorragique de la maladie.
- En ventilation invasive, les interventions sur le circuit du respirateur doivent être minimisées. Pour cette raison, l'utilisation d'un système clos doit être systématique pour l'aspiration trachéale, sachant que ces systèmes doivent être remplacés tous les jours ou tous les 3 jours en fonction des modèles. Dans le cas d'infection avérée à virus Ebola, il paraît préférable de limiter au maximum les changements de système.
- Toute intervention sur le circuit du respirateur (changement de filtre échangeur de chaleur et d'humidité, changement de circuit, changement de système clos...) est à risque d'aérosolisation. Le risque de transmission est probablement majoré si les sécrétions sont sanglantes.

La désinfection éventuelle du respirateur artificiel, ainsi que de l'ensemble des matériels de réanimation non à usage unique, devra se conformer à la réglementation en vigueur selon la spécificité des appareils et les recommandations des fabricants. L'usage de protection à usage unique visant à éviter sa contamination externe et interne est à mettre en œuvre chaque fois que possible. Le responsable biomédical valide que l'état de maintenance de l'appareil est compatible avec la réussite de l'opération de désinfection.

- Les changements systématiques du circuit du respirateur seront proscrits, sauf en cas de souillure par du sang ou des sécrétions. L'utilisation de circuits jetables avec filament chauffant ne nécessitant aucun changement ou décontamination pourrait être proposée.
- L'utilisation des filtres échangeurs de chaleur et d'humidité pourrait être proposée pour leur capacité à filtrer les particules virales et éviter la contamination aérienne, mais cette recommandation est à mettre en perspective avec la nécessité d'ouvrir le circuit pour changer le

filtre. Le changement de filtre peut généralement être réalisé toutes les 72h, mais ce délai risque d'être raccourci en cas de sécrétions trachéales très abondantes et/ou hémorragiques.

- Compte-tenu du risque théorique lié à la nébulisation de médicaments, et de l'alternative que constitue la voie systémique, la pratique de la nébulisation doit être évitée pour l'administration médicamenteuse.
- Les prélèvements bactériologiques respiratoires exposent au risque de transmission, particulièrement à la phase hémorragique de la maladie, dans la mesure où ils requièrent l'ouverture du circuit du respirateur. On pourrait proposer de ne pas en réaliser pour les pneumonies communautaires ou nosocomiales précoces mais le risque de bactéries multi résistantes est élevé chez les malades provenant d'Afrique sub-saharienne, surtout en cas d'hospitalisation antérieure. L'utilisation de la fibroscopie bronchique pour le prélèvement est à déconseiller compte-tenu des problèmes posés par la décontamination lorsque le matériel n'est pas à usage unique. L'aspiration trachéale ou le prélèvement distal protégé à l'aveugle sont donc préconisés chez le patient intubé et ventilé.

Epuration extra-rénale

- Principe général :

Les études réalisées sur les patients pris en charge hors d'Afrique de l'Ouest ont montré une faisabilité correcte de l'épuration extra-rénale.

- Plusieurs arguments sont en faveur de l'utilisation de l'épuration extra-rénale continue par rapport à l'hémodialyse discontinuée.

- ✓ L'effluent n'est pas mis à l'égout
- ✓ une fois le cathéter mis en place, il n'est plus nécessaire de déconnecter le circuit sanguin.
- ✓ l'ensemble du matériel est à usage unique.
- ✓ un processus d'inactivation des effluents de dialyse devra être réalisé avant leur élimination dans les fûts jaunes dédiés déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI).

- Prévention de la coagulation du circuit chez des patients ayant éventuellement des troubles de l'hémostase : compte-tenu de la nécessité de prélèvements biologiques fréquents en cas d'utilisation du citrate, et des problèmes liés à leur acheminement, cette méthode ne paraît pas adaptée aux patients avec infection avérée au virus Ebola. L'épuration extra-rénale continue avec ou sans héparine non fractionnée est donc recommandée. L'absence d'utilisation d'héparine non fractionnée sera décidée après discussion au cas par cas, en fonction de l'état clinique (problème hémorragiques ou non) et des paramètres de coagulation.

- En dehors de la situation de l'hyperkaliémie menaçante, qui pourra nécessiter l'utilisation de méthodes à haut débit, il est recommandé d'utiliser les débits les plus faibles possibles utilisés dans les études randomisées, afin de limiter les interventions sur l'appareil et donc les entrées dans la chambre (20 ml/kg).

Prise en charge d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR)

Deux situations sont possibles :

- En présence de soignants en tenue de protection dans la chambre, que ce soit un binôme d'IDE, un médecin et un IDE, ou deux médecins, la réanimation se fait selon la procédure habituelle. En l'absence de médecin, le massage cardiaque externe est débuté par l'IDE.
- Il n'y a pas de personnel dans la chambre au moment de l'ACR. Les personnels doivent IMPERATIVEMENT prendre le temps de revêtir les tenues de protection dans le sas ou dans la chambre faisant fonction de sas. Il est clair que cela risque d'entraîner une perte de chance majeure pour le patient, mais il n'est pas possible de prendre le risque d'effectuer une

réanimation sans les précautions requises car le risque d'exposition est, dans ce contexte, très important.

Utilisation du fibroscope bronchique

Le groupe recommande l'utilisation d'un fibroscope à usage unique, compte tenu des problèmes posés par la stérilisation. Ce matériel à usage unique avec canal opérateur permettant les lavages broncho-alvéolaires (LBA) et l'aspiration est disponible commercialement. Il est souhaitable de disposer également de fibroscopes et de matériel d'intubation à usage unique pédiatriques. Dans ces conditions, il sera possible de réaliser des prélèvements microbiologiques et de procéder à des levées d'atélectasie.

Utilisation de l'endoscope digestif

Le groupe recommande d'éviter cette procédure dans la mesure où l'indication principale serait l'hémorragie digestive, avec un risque d'exposition important de l'opérateur, sachant que les possibilités de traitement locale seront faibles s'il s'agit d'un saignement diffus dans le cadre du syndrome hémorragique ; dans ce cadre, une prévention adaptée par IPP pourrait être utilisée.

Drainage thoracique

Ce geste ne nécessite pas de précautions spécifiques en dehors des précautions générales liées à la prise en charge du patient avéré infecté à virus Ebola.

Gestes chirurgicaux

Les gestes chirurgicaux posent un certain nombre de problèmes, surtout en cas de syndrome hémorragique :

- acceptabilité par le personnel du bloc opératoire (chirurgiens, anesthésistes, IADE etpanseuses),
- transport du patient au bloc opératoire (« brancards bulles ») ;
- tenue des chirurgiens et autres personnels dans le bloc : on peut proposer par analogie aux préconisations en rapport avec la pose de cathéters veineux centraux l'ajout d'une à deux paires de gants stériles* avec en plus dans cette situation le port d'une casaque stérile suffisamment ample**
- mise en dépression des blocs avec équipement de filtration d'air,
- limitation de la chirurgie à des interventions « simples » dont le listing a priori reste à définir, et techniques minimisant le risque d'exposition aux produits biologiques.

** au choix du chirurgien, la priorité étant de ne pas handicaper sa gestuelle, facteur de blessure, tout en garantissant sa protection*

*** il conviendra de s'assurer de la faisabilité par des séances de simulation au préalable*

Une possibilité serait de se limiter aux gestes réalisables dans la chambre du patient. Cette stratégie éviterait les problèmes liés au transport intra-hospitalier et à l'adaptation technique des blocs opératoires à cette prise en charge. Par ailleurs, l'impossibilité chez ces patients de réaliser des examens d'imagerie complexes limitera d'autant la possibilité d'orienter le geste chirurgical. La réalisation de gestes chirurgicaux en chambre pourrait être facilitée par la mise à disposition d'une station d'anesthésie.

La présence de chirurgiens et de personnels du bloc opératoire dans les réunions d'organisation et d'éthique est en conséquence vivement recommandée.

Le tableau ci-dessous résume les recommandations précédentes.

Résumé des recommandations de prise en charge en réanimation chez un patient atteint de MVE

Voie veineuse centrale	- sous repérage échographique - possibilité d'utiliser le protoxyde d'azote en cas d'agitation
Cathéter artériel	- en cas de dysfonction d'organe - pour réduire le risque de transmission lié aux ponctions itératives - voie fémorale préférentielle
Transfusion	- cas d'urgence vitale : CGR O négatif, plasma de groupe AB, plaquettes non réservées à une transfusion isogroupe - en cas de transfusions multiples : arrêté octobre 2014 dérogatoire
Intubation	- éviter autant que possible la ventilation « à l'ambu » - programmée plutôt qu'en urgence - indication sur la cinétique de dégradation respiratoire
Ventilation non invasive	- anticipation du risque d'intubation en urgence en cas d'échec - risque d'aérosolisation de particules virales
Ventilation invasive	- utilisation d'un système clos - utilisation de filtre ECH - éviter la nébulisation
Prélèvements bactériologiques respiratoires	- privilégier aspiration trachéale ou PDP
Epuration extra-rénale	- limitée au maximum aux indications incontestables (hyperkaliémie, œdème pulmonaire, acidose métabolique sévère...) - continue plutôt que discontinue - utilisation de faibles débits en dehors de l'hyperkaliémie - utilisation d'héparine au cas par cas - utilisation de citrate non recommandée
Arrêt cardio-respiratoire	- prise en charge impérative avec les équipements de protection individuelle, y compris si cela impose un retard à la prise en charge
Fibroskopie bronchique	- utilisation recommandée de fibroscope à usage unique
Gestes chirurgicaux	- recommandation de réalisation dans la chambre d'isolement

CGR = concentrés de globules rouges ; ECH échangeur de chaleur et d'humidité

PDP = prélèvement distal protégé

3. Traitements spécifiques de la MVE en ESR

L'adhésion des patients au système de soins dépend d'une prise en charge thérapeutique globale associant :

- ✓ traitement symptomatique et mesures de réanimation et
- ✓ traitement spécifique de la MVE.

A compter d'août 2014, l'activité d'évaluation concernant les traitements spécifiques de la MVE s'est développée jusqu'à la fin 2015 dans les trois pays les plus touchés au cours de l'épidémie de MVE d'Afrique de l'ouest. La dispensation ciblée de traitements spécifiques (protocoles de recherche ou prescription à titre dérogatoire) en France s'inscrit dans cette approche (Cf. arrêtés de septembre et octobre 2014). A la date du mois de novembre 2018, **les données de tolérance et d'efficacité préliminaires de trois agents encouragent la poursuite de leur évaluation et sont en faveur de leur prescription en « usage compassionnel »** dans la prise en charge de la MVE chez les patients rapatriés

internationaux ou pour les patients-cas de MVE importés ou secondaires. Leur indication concerne la prise en charge de patients-cas confirmés de MVE aiguë et de leurs contacts, et en situation de persistance virale avec ou sans rechute (résurgence virale) de MVE chez des patients considérés guéris.

Dans le cadre de cette RPMO, le texte qui suit est un résumé des auteurs d'un document figurant en référence, document de position à la date de 1^{er} décembre 2017 en cours faisant l'objet d'une commande d'une revue internationale de rang A. Il a contribué à deux avis du HCSP relatifs aux indications de la vaccination contre le virus Ebola des personnes susceptibles d'être exposées au virus, et des antiviraux et des anticorps monoclonaux chez les professionnels de santé exposés au virus Ebola, en prophylaxie et en curatif. Cette RPMO est en cohérence avec les deux avis du HCSP publiés en juillet et septembre 2018.

3.1 Moyens disponibles

Antiviraux

Favipiravir (T-705)

Le favipiravir est un inhibiteur de l'ARN polymérase ARN-dépendante, antiviral direct à large spectre développé contre les virus influenza résistants aux autres antiviraux et repositionné dans l'indication de la MVE. Il est administré par voie orale et dispensé en comprimé de 200mg sécable et facilement dispersible dans l'eau.

Le favipiravir a été administré en Guinée à 126 patients atteints de MVE entre décembre 2014 et avril 2015 pendant une durée de 10 jours (Sissoko D et coll. PLoS Med. 2016 Mar 1;13(3):e1001967). Cet essai n'a pas permis de conclure à l'efficacité du favipiravir, s'agissant de l'efficacité de la molécule administrée en monothérapie et à la dose de l'essai chez le patient ayant une charge virale inaugurale supérieure à 5.10^7 cp/mL à l'inclusion. Les données issues de son administration dans les conditions de l'essai se sont révélées en faveur de l'intérêt de la poursuite de son évaluation, en particulier chez les patients présentant une charge virale inférieure à 5.10^7 cp/mL à l'inclusion, ou à doses plus élevées.

Remdesivir (GS 5734)

L'antiviral remdesivir est un analogue nucléotidique, inhibiteur de la réplication virale, administré par voie parentérale en perfusions de 30 minutes.

Il a été utilisé à titre compassionnel au cours de la MVE aiguë. A l'échéance de novembre 2018, il fait l'objet d'un essai toujours ouvert dans la MVE chronique chez le survivant masculin avec portage du virus dans le tractus génital. Dans les approches d'évaluation de l'antiviral, la durée de traitement serait de 10 jours en cas de MVE aigüe.

Thérapeutiques immunologiques

ZMapp

ZMapp est une combinaison de trois anticorps humanisés neutralisants développés comme équivalents thérapeutiques de ceux produits naturellement lors de l'infection contrôlée par les patients infectés mais convalescents, ciblant la glycoprotéine d'enveloppe d'EBOV, spécifique à l'espèce Ebola Zaïre. ZMapp est administré par voie parentérale.

L'essai PREVAIL II est un essai international, contrôlé, randomisé qui a évalué la ZMapp sur le terrain épidémique (*The PREVAIL II Writing Group; Multi-National PREVAIL II Study Team. N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1448-1456*). Le schéma de l'essai comprenait une randomisation entre deux bras : soit le standard de soin de support en cours optimisé (défini comme, au minimum, l'administration intensive des solutés par voie intraveineuse et la surveillance biochimique des électrolytes sanguins) ; soit le standard de soin de support de même niveau, complété par l'administration de trois perfusions intraveineuses de ZMapp. En Guinée, le standard de soin de support en cours comprenait l'administration du favipiravir. Soixante-douze patients (sur un effectif ciblé de 200 personnes, non atteint compte tenu de la résolution de l'épidémie) ont été inclus dans l'essai. Le ZMapp n'a pas prouvé un bénéfice statistiquement significatif sur la mortalité (probable manque de puissance). Cependant une tendance favorable à un bénéfice, suggéré par les 37% de mortalité observés dans le bras témoin au regard des 22 % dans le bras intervention, a pu être observée. Ce résultat correspondait à une

diminution de 40 % du risque relatif de décès avec le traitement par ZMapp (RR : 0,62, intervalle de confiance à 95% [IC 95%] : 0,29-1,24). À la suite de son évaluation per-épidémique, le produit ZMapp fait l'objet d'une procédure internationale d'usage étendu visée par la US FDA, Etats-Unis.

Vaccin rVSV-EBOV

Il s'agit d'un vaccin par la glycoprotéine (GP) d'EBOV à partir de l'espèce Ebola Zaïre, portée par un virus vivant atténué de la stomatite vésiculaire (suppression de la virulence associée à la protéine VSV G). Il est destiné à être administré par voie intramusculaire. Au niveau communautaire (contrôle des chaînes de transmission en contexte épidémique), l'essai vaccinal en anneau conduit en 2015 en Guinée maritime dans l'entourage de nouveaux cas confirmés (vaccination immédiate ou différée) montre une efficacité vaccinale de 100% (IC 95% : 74,7-100,0 ; p=0,0036) dans l'analyse intermédiaire et confirmée dans l'analyse définitive. Au niveau individuel, un délai contraint de 7 jours environ est nécessaire en vue de l'obtention d'une immunité vaccinale protectrice. En novembre 2018, le vaccin rVSV-EBOV est le seul candidat vaccin potentiel disponible pour le traitement post-exposition de sujets contacts. Il fait l'objet d'un protocole d'usage étendu de la part de la FDA ; et il est déployable via l'EMA (European Medicines Agency).

3.2 Stratégies thérapeutiques

Stratégies curatives

En pratique, pour l'indication et le choix des traitements spécifiques d'un patient atteint de MVE, un avis d'experts collégial multidisciplinaire (infectiologue référent, représentants d' ESR, du CNR, de l'ANSM...) est requis afin de statuer sur la prise en charge la plus adaptée en fonction du stade de la MVE et de l'état clinique du patient (asymptomatique, symptomatique avec ou non présence de défaillance d'organe) et de marqueurs de substitution de mauvais pronostic² (entre autres, le niveau de charge virale). Le Z Mapp, seul ou associé au remdesivir est proposé en première intention. En cas d'indisponibilité immédiate de ces produits, le favipiravir est une alternative envisageable, sous réserve de la détermination d'une posologie appropriée.

Stratégies préventives

Pour les personnels soignants en ESR susceptibles de prendre en charge un patient atteint de MVE en France, notamment à risque de contact direct avec le patient ou ses produits biologiques, la vaccination est accessible aux personnes qui la souhaiteraient, mais n'est pas systématique. Les conditions doivent être mises en place pour assurer une vaccination réactive, au cas où un patient serait rapatrié.

En cas d'exposition par contact avec un patient atteint de MVE en ESR, le schéma de prophylaxie repose sur le vaccin rVSV Ebola, administré immédiatement si la personne n'est pas vaccinée.

Un traitement post-exposition, Z Mapp et/ou remdesivir, voire favipiravir, peut être proposé en complément chez une personne vaccinée (en ce cas, il serait nécessaire de respecter un délai de 5 à 7 jours après la vaccination afin de ne pas entraver l'immunogénicité du vaccin vivant par inhibition de la réplication virale). Il peut aussi être proposé, dans le cas où le vaccin n'est pas immédiatement disponible.

Comme pour le traitement curatif, la décision et les modalités du traitement prophylactique doivent faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire, prenant en compte le statut de la personne source, les caractéristiques de l'AEV et le choix éclairé de la personne exposée.

² Présentation tabulée, détaillée et actualisée au 12 octobre 2017 concernant les résultats des principaux essais cliniques conduits et stratégies thérapeutiques (antiviraux, produits de santé) évaluées au cours de l'épidémie de MVE de 2013-2016: Malvy D, et coll. Med Sci (Paris). 2017 Oct;33(10):891-897. doi: 10.1051/medsci/20173310022.

3.3 Mise à disposition

Une procédure de mise à disposition des médicaments expérimentaux destinés au traitement de patients atteints de MVE a été établie avec la DGS, l'ANSM et l'EPRUS. Cette procédure a été envoyée aux établissements de santé de référence habilités pour la prise en charge de ces patients. Ainsi, des protocoles d'utilisations thérapeutiques ainsi que des notes d'informations destinées aux patients infectés, détaillant notamment les doses recommandées et les éléments de surveillance ont été mis en place pour chacun des médicaments expérimentaux.

4. Aspects éthiques

4.1 Préambule

En 2014, lorsque cette RPMO a été rédigée, il n'existait pas dans la littérature de recommandations spécifiques concernant les aspects éthiques de la prise en charge des patients hospitalisés pour infection avérée à virus Ebola. La réflexion suivante a été développée et publiée à cette occasion. (Leport C, Coignard H, Diehl JL. Med Mal Infect. 2015 Apr;45(4):109-10).

Dans cette épidémie en phase d'extension, le caractère partiel et extrêmement évolutif de l'acquisition des connaissances oblige à la transmission soutenue de données nouvelles validées, datées, claires et compréhensibles par tous. L'information et la communication y jouent un rôle essentiel, pour permettre à chacun d'acquérir les comportements adaptés et de se positionner à sa juste place. Elles doivent s'adresser à tous les acteurs, les personnes malades, les soignants, les autorités administratives et politiques, les médias et tous les citoyens.

Les propositions suivantes sont fondées sur des considérations respectant le cadre législatif commun et les grandes règles d'éthique concernant la prise en charge des patients, et notamment le respect de la parole de chacun des protagonistes. Toutefois, leur application risque d'être délicate en raison :

- des incertitudes qui pèsent autour de cette maladie, aussi les propositions ci-dessous pourront être modifiées au gré des connaissances acquises dans le domaine ;
- de la gravité de la maladie, de sa rapidité d'évolution et des risques de contagion qui génèrent peur et angoisse au sein de la population mais aussi des équipes soignantes.

Ces considérations éthiques doivent être en outre adaptées aux conditions spécifiques des établissements de soins : existence ou non d'un comité d'éthique, type d'infrastructure, etc. L'intérêt du patient doit rester l'axe guidant ces considérations éthiques, nécessitant une approche personnalisée, prenant en compte les demandes des proches et les risques de contagiosité.

4.2 Principes généraux

Les quatre grands principes d'éthique relatifs à la prise en charge d'un patient doivent s'appliquer à la prise en charge d'un patient atteint d'infection avérée à virus Ebola :

- **principe d'autonomie** : droit de la personne de prendre sa santé en charge et de refuser certains traitements. Toutefois, le souci de limiter les risques de contamination par des mesures d'isolement entraîne *de facto* une restriction des libertés individuelles des malades et des proches.
- **principe de bienveillance** : faire le bien au patient ; c'est le but de la médecine de restaurer ou de maintenir la santé, définie comme le bien-être physique et psychique du patient.
- **principe de non-malfaisance** : ne pas nuire au patient : « *primum non nocere* ».
- **principe de justice et de non-discrimination** : assurer les mêmes chances à chacun de bénéficier des soins. Ce principe régit les rapports avec les autres patients et la société entière ; ceci est particulièrement important en cas d'épidémie et/ou de pénurie de lits de réanimation/soins intensifs.

Pour s'adapter à chaque situation, sans camper sur cette éthique utilitariste ni sur une éthique déontologique (morale de devoir et obligations inconditionnées), il serait proposé une approche

médiane basée sur l'écoute et le respect de la parole de chacun (malade, proches, professionnels). Elle permettrait à chacun de cheminer, au gré de sa culture et de son histoire personnelle. Pour les professionnels de santé, c'est en prenant le risque de faire vivre une parole de façon interdisciplinaire (médecins, infirmiers, aides-soignants, psychologues, assistantes sociales...) qu'il sera possible de parvenir au plus près de ce qui sera juste pour une personne malade à ce moment-là. Le médecin responsable sera ainsi éclairé et accompagné pour une décision prise au cœur de l'humanité.

4.3 Eléments à considérer au cours de la prise en charge du patient

Gestion du secret médical

Il est important de rappeler ici que le secret professionnel est une obligation absolue pour tous les soignants et professionnels associés qui participent à la chaîne de prise en charge du patient. Il est la base de la confiance qui s'établit dans la relation soignante, elle-même support de l'adhésion du patient aux mesures individuelles (alliance thérapeutique) et collectives qui lui sont prescrites. Il doit toujours être observé, sauf dérogations explicitement prévues par la législation. La déclaration obligatoire aux autorités sanitaires – et à elles seules - de certaines maladies contagieuses comme la MVE est soumise à des conditions très règlementées, dont les autorités sanitaires sont garantes. Ce respect du secret médical doit être toujours présent dans les décisions, actions et conversations des soignants. Il est une obligation légale, déontologique et éthique. En particulier, les procédures spécifiques garantissant l'anonymisation des données du dossier patient doivent être opérationnelles, sous la responsabilité du directeur de l'établissement de santé.

Adhésion du patient au projet de soins, incluant thérapeutiques symptomatiques et spécifiques

Concernant la relation soignante individuelle, l'information du patient a pour objectif premier de répondre à ses interrogations, à son inquiétude et à la demande de soulagement qu'il vient formuler en s'adressant au système de santé. L'écoute et l'attention du soignant sont déterminantes afin que l'information délivrée soit adaptée à sa situation spécifique. Doivent être considérés : ses symptômes, ses connaissances et sa représentation de la maladie et de sa contagiosité, les traitements et mesures de protection, sans oublier ses croyances et son environnement social et psycho-affectif. L'acceptation peut être difficile du fait de la crainte de la personne malade pour sa vie et pour celle de son entourage, compte-tenu de l'absence actuelle de traitement curatif validé qui constitue un obstacle majeur, même si à ce jour, des pistes de traitements spécifiques en ATU existent (chapitre C).

C'est dire l'attention qui doit être portée aux traitements de support dont l'ajustement aux symptômes présentés par le patient doit être soutenu, flexible et réactif. Cette approche ne dispense en aucune façon d'expliquer au patient l'état d'avancement de la recherche et d'utilisation de traitements spécifiques (au cours de protocoles de recherche ou lors de prescriptions à titre dérogatoire pour lesquels son accord est indispensable). L'acceptation du projet de soin dépend en grande partie de la mise en œuvre de cette stratégie thérapeutique globale.

L'acceptation confiante du patient lui permet de construire le lien entre sa prise en charge individuelle et la protection de « l'entourage » et de la collectivité et d'adhérer aux fortes contraintes requises, en premier lieu l'isolement protecteur et la restriction de la liberté individuelle qui en résulte.

Adhésion des équipes au projet de soins

Rappelons que le droit de retrait (Art L. 4131-1 et suivants du Code du travail) ne peut s'appliquer que si l'établissement ne prend pas les mesures de protection appropriées. Cependant l'article R.3131-10 du Code de la santé publique concernant la réserve sanitaire précise que les ESR doivent assurer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients en cas d'accident nucléaire, radiologique, biologique et chimique.

Par contre, du fait des difficultés physiques et/ou psychiques en lien avec le port des tenues de protection (chaleur, sudation, inconfort, ...), il ne faut pas confier la prise en charge de tels patients aux

femmes enceintes, aux personnes souffrant de claustrophobie ou de maladies invalidantes notamment respiratoires, ainsi qu'aux personnes souffrant de diabète.

Cette décision est à prendre en lien avec le médecin de santé au travail.

Afin de favoriser l'adhésion des personnels aux contraintes imposées par ces mesures de sécurité, une démarche d'accompagnement fondée sur une information claire, valide et soutenue doit être assurée dès la prise de fonction dans les ESR, y compris auprès des représentants des personnels comme en CHSCT. Des formations théoriques et pratiques régulièrement répétées tout particulièrement à l'utilisation des EPI doivent être organisées avec participation obligatoire de tous, renforcées par des affiches avec photos, vidéos. Des exercices doivent être organisés régulièrement pour tester l'ensemble de la chaîne de prise en charge, formation et information doivent être organisées par les autorités sanitaires en accord avec les experts et sociétés savantes concernées.

Au-delà de cette information, il apparaît souhaitable d'offrir aux équipes de soins confrontées à la prise en charge des patients la possibilité d'un soutien psychologique spécifique.

L'information et la formation des soignants sur la pathologie en rapport avec le virus Ebola et sur le risque de contamination sont essentielles et doivent être répétées avant et pendant la prise en charge d'un patient atteint de MVE. Cela a pour but d'obtenir une attitude positive et professionnelle de l'équipe soignante vis à vis du patient et de ses proches.

Gestion des relations avec les proches

L'accompagnement de l'entourage doit faire partie intégrante de la prise en charge. Il doit être adapté aux attentes des proches, aux relations entre les personnes, à leurs spécificités culturelles (représentation de la MVE) et cohérent avec celui du patient, en accord avec celui-ci et dans le respect de la confidentialité.

Il ne doit, en principe, pas y avoir d'accès direct au patient par ses proches dans sa chambre. Néanmoins, tout doit être mis en œuvre pour favoriser leurs échanges : (téléphone, interphone, webcam, portes ou fenêtres vitrées...), en fonction des conditions locales, et en réévaluation constante au cours de l'hospitalisation du patient, en fonction des éléments d'évolution et de prise en charge de la situation médicale.

La communication avec les patients et leurs proches peut bénéficier de l'aide de psychologues, de l'équipe de soins palliatifs si nécessaire, ou d'ethno-psychiatres ou autres personnes connaissant bien les cultures africaines, dans diverses situations individualisées, et notamment pour l'acceptation des soins ou, en cas de décès, pour trouver un compromis entre la demande de soins rituels et les exigences de gestion du corps du patient décédé.

4.4 Décision de limitation des soins et de non-admission en réanimation

Le risque de contamination par le virus Ebola est limité par le respect des mesures de précaution d'hygiène et ne doit pas interdire en soi la réalisation des actes invasifs nécessaires (chapitre 4.3) à la prise en charge d'un patient atteint d'infection avérée à virus Ebola. Il faut néanmoins en évaluer le rapport bénéfice/risque au cas par cas, en tenant compte de la parole de chacun (malade, proches, professionnels et représentants culturels).

L'admission d'un patient atteint d'infection avérée à virus Ebola pouvant bénéficier des soins de réanimation doit faire l'objet d'une concertation initiale et d'une réévaluation itérative entre l'infectiologue et le réanimateur (Cf. chapitre 4.1). La décision de non-admission en réanimation repose soit sur l'absence de signes de gravité, soit sur la notion de futilité des soins de réanimation. Cette dernière situation ne concernera vraisemblablement pas la population pédiatrique.

La limitation des soins et l'arrêt des thérapeutiques font référence, pour le patient atteint d'infection avérée à virus Ebola hospitalisé en réanimation, comme pour tout autre patient hospitalisé en réanimation, à l'actualisation des Recommandations de la Société de réanimation de langue française

de 2010 sur la limitation et l'arrêt des traitements en réanimation. En particulier, la réflexion collégiale interdisciplinaire impliquant tous les acteurs de la prise en charge dont l'infectiologue doit être privilégiée et renouvelée autant que nécessaire.

5. Références

Liens et documents institutionnels

<http://www.who.int/ebola/en/>

<https://ecdc.europa.eu/en/ebola-and-marburg-fevers>

<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/about.html>

Haut Conseil de Santé Publique :

- Recommandations à l'intention des professionnels de santé des établissements de santé non établissements de santé de référence habilités, 31 octobre 2014
- Avis 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, 4 décembre 2014
- Avis relatif à la transmission du virus Ebola après le décès en France d'un patient atteint d'infection avérée à virus Ebola, 23 avril 2015
- Stratégie de classement des patients « cas suspects » de maladie à virus Ebola, 8 juillet 2015
- Avis relatif aux indications en prophylaxie et en curatif des antiviraux et des anticorps monoclonaux chez les professionnels de santé exposés au virus Ebola – 7 septembre 2018
- 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 – 29 juin et 10 juillet 2018

Arrêtés :

- Arrêté du 18 septembre 2014 autorisant l'utilisation de traitements pour des patients contaminés par le virus Ebola NOR : AFSP1422148A
- Arrêté du 22 septembre 2014, modifiant l'arrêté du 18 septembre 2014 autorisant l'utilisation de traitements pour des patients contaminés par le virus Ebola NOR : AFSP1422367A
- Arrêté du 10 octobre 2014 relatif aux adaptations nécessaires à la prise en charge transfusionnelle des patients atteints ou suspectés d'être atteints d'une infection par le virus Ebola NOR: AFSP1424038A
- Arrêté du 31 octobre 2014, modifiant l'arrêté du 18 septembre 2014 modifié, autorisant l'utilisation de traitements pour des patients contaminés par le virus Ebola NOR : AFSP1425917A

Sociétés savantes françaises et mission COREB nationale

Limitation et arrêt des traitements en réanimation adulte. Actualisation de la Société de Réanimation de Langue Française, Juin 2010.

http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110805-113918-616/src/htm_fullText/fr/1012-Reanimation-Vol19-N8-p679_698.pdf

Procédure générique standardisée de prise en charge par les médecins de première ligne des patients suspects d'infections à risque épidémique et biologique (REB) - les 10 points-clés -- Recommandation professionnelle multidisciplinaire opérationnelle - validée le 30 mai 2018

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/20181029-procgenvalidee30mai-ars.pdf>

Indications et modalités de gestion-réalisation des examens biologiques d'un patient atteint d'infection avérée à virus Ebola en France - Avis du 25 juillet 2014 - Synthèse et mise à jour au 20

Comment repérer et prendre en charge un patient suspect de fièvre à virus Ebola – avril 2014 - Procédure SPILF – COREB - <http://www.infectiologie.com/site/ebola.php>

Bibliographie scientifique internationale

Paul Ricoeur, « La prise de décision dans l'acte médical et dans l'acte judiciaire », Le Juste 2, Paris, Esprit, 2001, p. 252.

Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA 2nd, et al. Caring for critically ill patients with ebola virus disease. Perspectives from West Africa. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 1;190(7):733-7

Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, et al., A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia, NEJM, 2014 Dec 18;371(25):2394-401

Daniel S. Chertow, Ebola virus Disease in West Africa — Clinical manifestations and management, NEJM, November 27, 2014;371(22):2054-7

Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. NEJM, 2014 Dec 18;371(25):2402-9

Isakov A, Jamison A, Miles W, Ribner B. Safe management of patients with serious communicable diseases: recent experience with Ebola virus. Ann Intern Med 2014 Dec 2;161(11):829-30

Tarantini C, Peretti-Watel P, Yazdanpanah Y, Guery B, Chidiac C, Rapp C, Brouqui P. Preparedness of healthcare workers at French Ebola referral centre. New Microbe and New Infect 2015; 6: 40–4

Pasquier P, Ficko C, Mérens A, Dubost C. Preparing an ICU room to welcome a critically ill patient with Ebola virus disease. Intensive Care Med. 2015 Jan;41(1):118-9.

Bishop BM. Potential and emerging treatment options for Ebola virus disease. Ann Pharmacother. 2015 Feb;49(2):196-206

Daniel S. Chertow, Timothy M. Uyeki, and Herbert L. DuPont. Loperamide Therapy for Voluminous Diarrhea in Ebola Virus Disease. JID 2015:211 (1 April)

Leport C, Coignard H, Diehl JL. Organizing the French response to the Ebola virus infection in West Africa - ethical considerations on information given to patients, their relatives, and healthcare professionals. Med Mal Infect. 2015 Apr;45(4):109-10

Martínez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment. Infect Dis Ther. 2015 Sep 12

Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. Clin Pharmacokinet. 2016 Jan 21

Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. JIKI Study Group. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. PLoS Med. 2016 Mar 1;13(3):e1001967

« Répondre à une épidémie de Maladie à Virus Ebola. Guide opérationnel de la Croix Rouge Française ». ISBN : 978-2-902193-36-3. Novembre 2016. <http://www.croix-rouge.fr/Actualite/Guide-operationnel-sur-la-lutte-contre-Ebola-2051>

Baize S. Clinical, virological, and biological parameters associated with outcomes of Ebola virus infection in Macenta, Guinea Clinical Medicine

The 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 Oct 3;375(15):1448-1456.

Aleksandra Leligdowicz, William A. Fischer II, Timothy M. Uyeki, et al. - Ebola virus disease and critical illness. *Critical Care* (2016) 20:217 DOI 10.1186/s13054-016-1325-2

Rapp C et Chidiac C, *Actualités et dossiers en santé publique*, mars 2017- Epidémies d’Ebola : quels enseignements ? Les aspects cliniques de la maladie

Kelly Skrabbe, Reshma Roshania, Michaela Mallow, et al. The natural history of acute Ebola Virus Disease among patients managed in five Ebola treatment units in West Africa: A retrospective cohort study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005700> July 19, 2017

Carroll MW, Haldenby S, Rickett NY, et al. 2017. Deep sequencing of RNA from blood and oral swab samples reveals the presence of nucleic acid from a number of pathogens in patients with acute Ebola virus disease and is consistent with bacterial translocation across the gut. *mSphere* 2:e00325-17. <https://doi.org/10.1128/mSphereDirect.00325-17>. Aug 23, 2017

Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al. Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet*. 2018 Feb 7;391(10121):700-708. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31795-6. Epub 2017 Oct 17

WHO - A group of independent scientific experts convened by the WHO for the purpose of evaluating investigational therapeutics for Ebola virus disease (EVD) during the current outbreak. Notes for the record: Consultation on Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions for Ebola Virus Disease (EVD). 17 May 2018

Guedj J, Piorkowski G, Jacquot F, et al. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS Med*. 2018 Mar 27;15(3):e1002535. doi: 10.1371/journal.pmed.1002535.

Malvy D, Sissoko D & Camara AM. Integrating clinical research into epidemic response to High Consequence Infectious Diseases: the field perspective in the Ebola experience. *Med Sci (Paris)*. 2017 Oct;33(10):891-897. doi: 10.1051/medsci/20173310022 [French].

Document de position (commande d’une revue internationale) en cours

Prise en charge thérapeutique d’un patient atteint d’infection avérée à virus Ebola en France. Document de travail, Groupe d’étude JIKI-Reacting, INSERM, actualisé au 25 novembre 2017. Rédacteur : Denis Malvy (denis.malvy@chu-bordeaux.fr), Inserm U1219, université de Bordeaux et centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France.