

DESC Maladies infectieuses et tropicales



Thématique 29

CAS CLINIQUE 2



Paris, Journée du 21 septembre 2018

Histoire de la maladie

Un homme de 42 ans, originaire du Congo, personnel d'une ONG, sans antécédent, est hospitalisé via le SAMU 75 dans un CHU d'Ile de France le 21 septembre 2018 au matin pour une suspicion de fièvre hémorragique virale. Il vient d'accomplir un voyage de 20 jours au Congo dans un centre de santé à Isiro en RDC dans lequel une létalité inhabituelle a été récemment décrite chez des adultes infectés par le paludisme.



Histoire de la maladie

Il se rend à Paris pour une visite familiale. Ce matin, il a fait un malaise à l'aéroport de Roissy et a été pris en charge par le service médical d'ADP. L'examen initial montrait une température à 38,3 °C, il n'y avait pas de signes de gravité ni d'hémorragie.

L'équipe médicale a pris contact avec le SAMU 75 et le patient a été classé cas possible de maladie à virus Ebola (MVE).

Vous êtes le médecin du service des maladies infectieuses référent qui accueille le patient dans un secteur d'isolement (chambre avec SAS et en dépression).

QUESTION 1

A la lumière de ces information, décrivez les actions urgentes que vous allez mettre en place ?

REPONSES

**Mesures
individuelles**



La vie d'un malade
dépend du 1^{er}
médecin qui le
voit

Dépister
Protéger
Prendre en charge
Alerter
Orienter

**Mesures
collectives**



L'avenir d'une
épidémie
dépend du 1^{er}
soignant qui voit
le 1^{er} malade

REPONSES

Qui ?	Pourquoi ?	Quand ?
Infectiologue référent/ Réfèrent REB	Identifier les patients suspects et organiser la PEC	24h/24h
Plate-forme de veille et d'alerte de l'ARS en lien avec l'InVS et le référent infectieux et le référent REB	Classification du patient suspect en cas possible	
EOH	Mise en place des mesures barrières spécifiques	
Cadre d'astreinte et administrateur de garde de l'établissement de santé	Coordination de la gestion hospitalière	

Cellule de crise

A signaler à l'ARS...

ARS Ile-de-France
A présent un seul numéro joignable 24h/24
0 825 811 411
(0,15 €/minute)
Et par mail : ars75-alerte@ars.paris.fr
ou par fax : 01 44 02 06 76 aux jours et heures ouvrées (09:00 - 18h)

Le circuit de signalement des vigilances réglementaires n'est pas modifié
(hémo)vigilance, biovigilance, pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance, toxicovigilance, radioprotection)

Adresse de l'ARS Ile-de-France :
ARS - Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire
35 Rue de la gare - Mairie 2
75035 Paris Cedex 19

QUESTION 2

Le diagnostic de paludisme est rapidement éliminé (FGE et TDR négatifs) et des prélèvements sanguins sont adressés par un transporteur habilité au CNR des FHV à Lyon.

- **Vous suspecter une MVE, dans l'attente des résultats, la direction du CHU vous demande des éléments de langage à destination des personnels de l'hôpital et de la presse.**
- **Quelles sont les points essentiels à prendre en compte ?**

REPONSES

- Responsable communication ?
- Communication externe ?
 - **Qui peut et doit communiquer ?**
- Communication interne
 - indispensable
 - rassurante
 - renforce adhésion des personnels
 - vecteurs (web, réunions, journal info etc..)
- Contenu ?

QUESTION 3

Le lendemain, le diagnostic d'infection par le virus Ebola est confirmé par RT-PCR dans le sang (CNR de Lyon). Il s'agit s'une souche de virus Ebola de type Bundibugyo ?

- **Quelles conséquences en déduisez-vous pour la prise en charge du patient et des personnes contacts ?**

REPONSES

- Souche Ebola virus sensible aux thérapeutiques ?
 - Pb des ac monoclonaux spécifiques ex Zmapp
 - Antiviral à large spectre

- Efficacité du vaccin disponible sur la souche « B » ?

QUESTION 4

Lors de soins prodigués au patient, une IDE du service de MIT signale un accident d'exposition (AEV) à type d'exposition muqueuse (vomissures en contact avec les conjonctives).

- **Quelle est votre conduite immédiate ?**

REPONSES

Niveau local

- 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 toute les informations disponibles notamment sur les risques et les bénéfices attendus avec la chimioprophylaxie (remise d'une fiche d'information par l'ANSM).

REPONSES

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

Type de contact	Niveau de risque	
	Présence de diarrhées et/ou vomissements et/ou hémorragies	
	NON	OUI
Contact rapproché (moins d'un mètre), <u>sans équipement de protection individuel</u> , 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

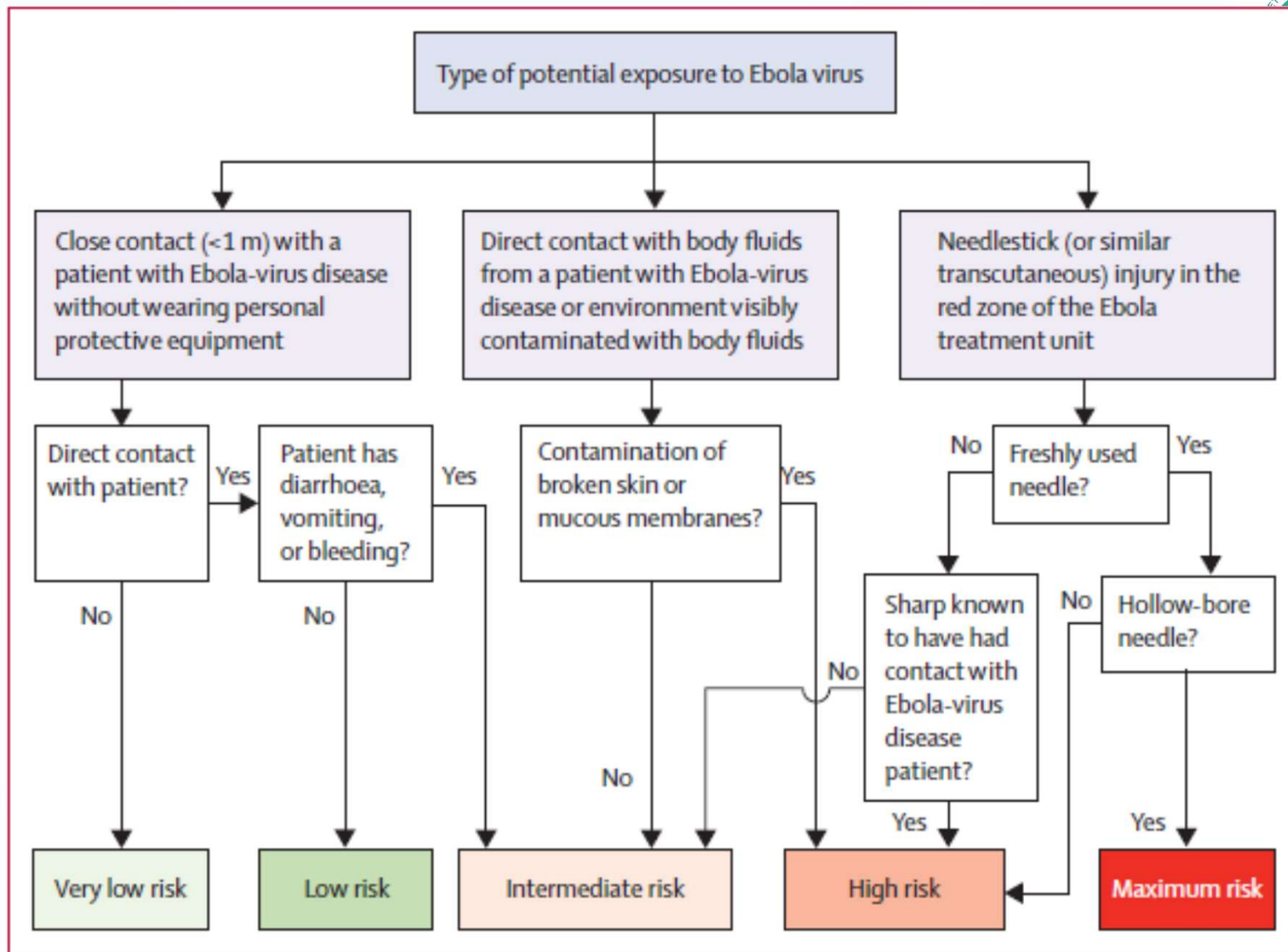


Figure: Risk assessment algorithm for Ebola virus transmission in health-care workers potentially exposed to Ebola virus

Ebola virus disease: an update on post-exposure prophylaxis

William A Fischer 2nd, Pauline Vetter, Daniel G Bausch, Timothy Burgess, Richard T Davey Jr, Robert Fowler, Frederick G Hayden, Peter B Jahrling, Andre C Kalil, Douglas L Mayers, Aneesh K Mehta, Timothy M Uyeki, Michael Jacobs

QUESTION 5

- **La décision de mise en route d'une prophylaxie post exposition (PPE) est actée.**
- **Quelles thérapeutiques proposez-vous ?**
- **Décrivez les modalités d'approvisionnements et les aspects éthiques à prendre en compte ?**

REponses

	Potential advantages	Potential challenges	Administration and suggested dosing regimen
Vaccination			
rVSV-ZEBOV	Highly immunogenic; effective in a large clinical trial for pre-exposure prophylaxis for Zaire ebolavirus; good short-term safety data in human beings	Vaccine-induced immunity might be insufficiently rapid to reliably prevent Ebola virus disease in human beings when administered as post-exposure prophylaxis; reactogenicity can cause fever; can result in false-positive diagnostic tests for Ebola virus disease (PCR to detect presence of the gene encoding Zaire ebolavirus glycoprotein); uncertain protection against ebolavirus species other than Zaire ebolavirus; requires cold chain	Single, intramuscular injection of 2×10^7 plaque-forming units
Specific monoclonal antibody combination			
ZMapp	Promising effectiveness data from non-human primate treatment studies; suggestive but not conclusive effectiveness data from a controlled clinical trial of treatment of individuals with Ebola virus disease; no significant safety concerns in a controlled clinical trial of treatment	Very limited human use as post-exposure prophylaxis; relatively complex administration; specific for Zaire ebolavirus; requires cold chain	50 mg/kg by slow intravenous infusion every 3 days, for two or three doses
MIL77	Promising effectiveness data from a non-human primate treatment study; similar combination of monoclonal antibodies to that of ZMapp	Extremely limited human use; relatively complex administration; specific for Zaire ebolavirus; production not Good Manufacturing Practice certified; requires cold chain	50 mg/kg by slow intravenous infusion every 3 days, for two or three doses
Small-molecule antiviral agents			
Favipiravir	Established anti-Ebola virus activity in vitro and at high doses in animal models; extensive human safety data at lower doses used for treatment of influenza; no significant safety signal at higher doses in a non-comparative study in patients with Ebola virus disease; stable, oral drug	Relatively weak anti-Ebola virus activity; no proven survival benefit in treatment of Ebola virus disease in either non-human primate or human studies; very limited human use as post-exposure prophylaxis; teratogenic in several animal species at exposure levels observed in human beings	Oral administration; loading doses 2400 mg, 2400 mg, and 1200 mg every 8 h on treatment day 1, followed by a maintenance dose of 1200 mg twice a day; required duration of administration as post-exposure prophylaxis not known, but 10 days has been used
GS-5734	Broad and potent antiviral activity across filoviruses in vitro; promising effectiveness data from a non-human primate treatment study; well tolerated in phase 1 studies; in phase 2 clinical development; stable, lyophilised formulation for reconstitution and infusion	Very limited human use, never as post-exposure prophylaxis	150 mg on day 1 and then 100 mg daily administered by intravenous infusion; required duration of administration as post-exposure prophylaxis not known, but a total of 10 days is suggested for Ebola virus disease treatment
BCX4430	Broad antiviral activity across filoviruses; clear antiviral effect demonstrated in non-human primate treatment studies; in early-phase clinical development for treatment of Ebola virus disease	Not been used for treatment of or post-exposure prophylaxis for Ebola virus disease	Suitable dose and duration unknown
All of the countermeasures listed are investigational for post-exposure prophylaxis and require regulatory approval for emergency use outside approved protocols.			

Table 2: Summary of characteristics for leading investigational countermeasures for post-exposure prophylaxis in Ebola virus disease

REPONSES

2. Pour les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France (ESR), notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ou leurs produits biologiques :
- de ne pas recourir à une vaccination à titre systématique mais de la rendre accessible aux personnes qui souhaiteraient être vaccinées ;
 - de mettre en place une vaccination réactive, si un cas était rapatrié dans un ESR ;
 - de vacciner immédiatement après un accident d'exposition un sujet n'ayant pas été vacciné (post-exposition) ;
 - d'organiser le système d'approvisionnement de vaccins garantissant la possibilité de vacciner les personnes dans un délai de 24 heures après que la décision de vaccination a été prise.

REPONSES

En ESR : pour le traitement post exposition

Schéma repose sur le **vaccin rVSV Ebola**

Si traitement antiviral requis : respecter un délai de l'ordre de 5 à 7 jours

1 : Chez le sujet vacciné

En première intention : remdesivir ou au ZMapp (souche Zaïre)

Situations à risque maximal, bithérapie peut être discutée.

Place du favipiravir à préciser sous réserve qu'une posologie appropriée de favipiravir ait été déterminée.

La décision devra être fondée sur **un avis collégial pluridisciplinaire**

REPONSES

2 : En l'absence de disponibilité du vaccin

Recourir en première intention à l'association ZMapp et remdesivir, voire ZMapp et favipiravir sous réserve qu'une posologie appropriée de favipiravir ait été déterminée.

La décision devra être fondée sur **un avis collégial** pluridisciplinaire, prenant en compte le statut de la personne source, les caractéristiques de l'AEV et le choix éclairé de la personne exposée