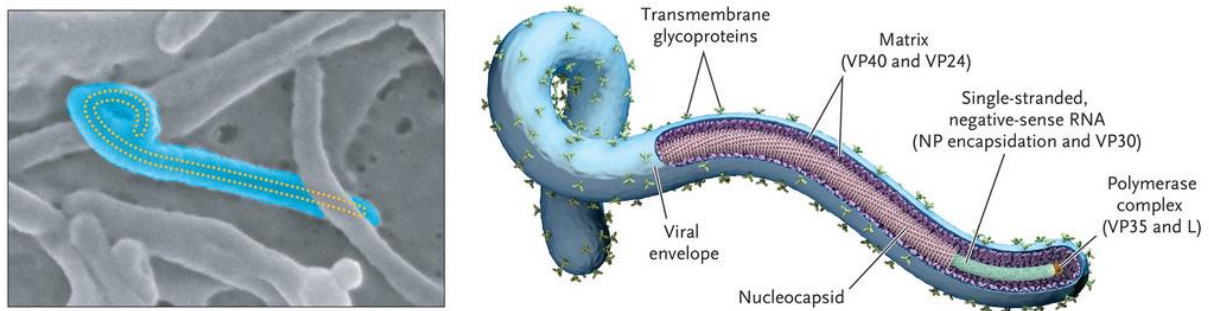


Filovirus et Maladies à *Ebolavirus*

Pathogène : Les virus du genre Ebola (*Ebolavirus*) appartiennent à l'ordre des *Mononegavirales* et à la famille des *Filoviridae* qui comprend également les genres *Marburgvirus* et *Cuevavirus*. Le genre *Ebolavirus* comprend 6 espèces : *Ebola virus* (ou Ebola Zaïre ou ZEBOV), *Bundibugyo virus* (BDBV), Tai Forest virus (TAFV ou Côte d'Ivoire Ebolavirus) et Sudan virus (SUDV), *Bombali virus* (BOMV) et *Reston virus* (RESTV). Seules les 4 premières espèces sont connues pour être pathogènes pour l'Homme. Ce sont des virus enveloppés et filamenteux dont le génome est constitué d'un ARN monocaténaire non segmenté de polarité négative.

Les filovirus sont des agents du groupe à risque 4 (classification MOT-arrêté du 30 avril 2012 article L. 5139-1 du code de la santé publique).

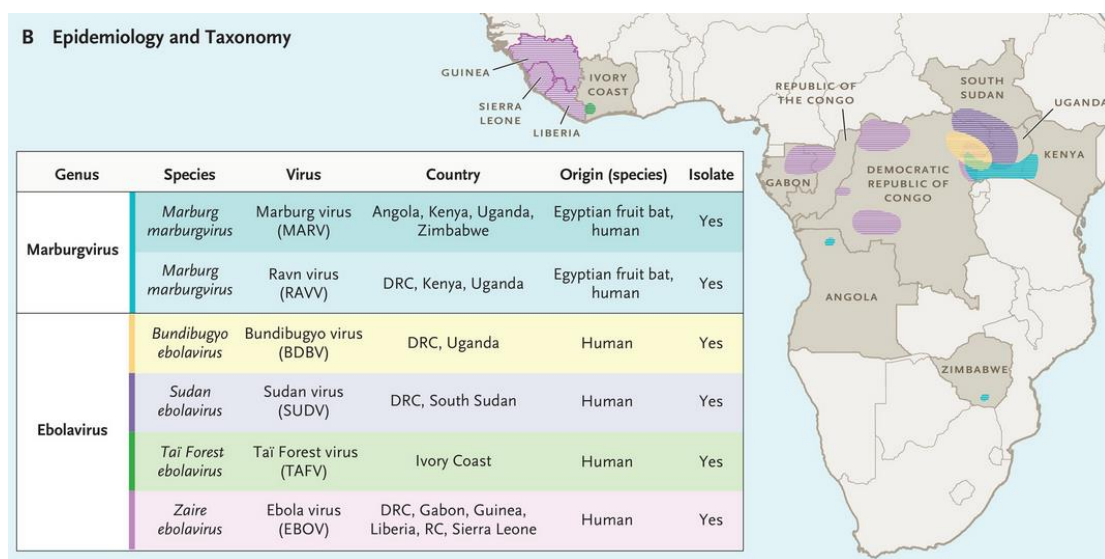


source : Feldmann H et al, NEJM 2020

Epidémiologie :

❖ Zone géographique :

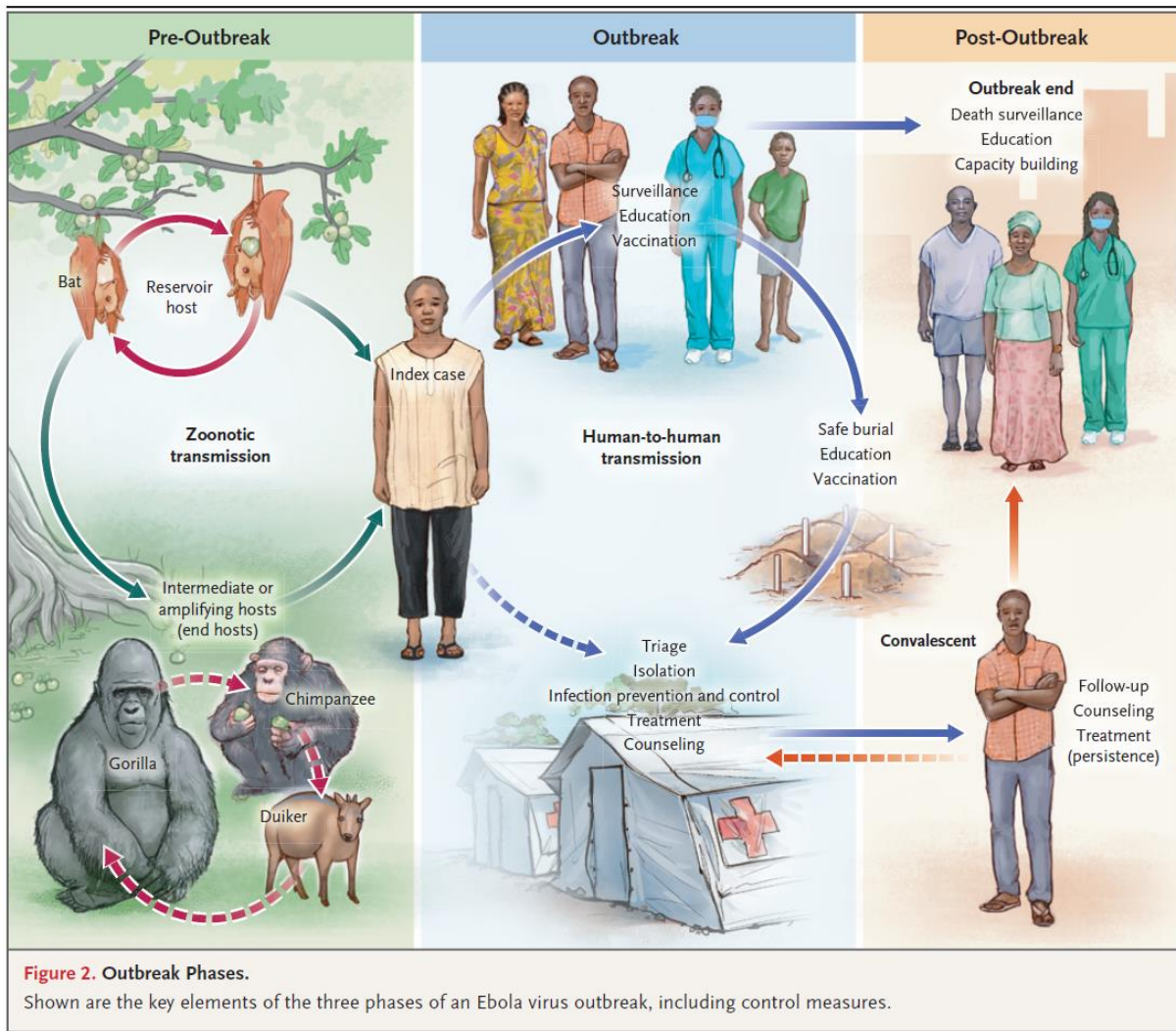
La maladie à *Ebolavirus* (MEV) a été découverte en 1976 lors de deux épidémies en RDC (ex Zaïre) et au Soudan. Les filovirus pathogènes pour l'homme sont principalement présents dans les régions d'Afrique de l'Ouest et Centrale. Le virus Ebola (EBOV) est à l'origine de la plupart des épidémies dans les pays d'Afrique centrale et de l'Ouest, tandis que le virus Soudan, le virus Bundibugyo et le virus Marburg sont plus susceptibles de provoquer des maladies en Afrique de l'Est. Le virus Reston circule aux Philippines et probablement ailleurs en Asie.



source : Feldmann H et al, NEJM 2020

❖ Hôte / Réservoir :

Le virus Ebola est une zoonose qui touche l'homme et d'autres primates (comme les petits et grands singes) et est responsable de la maladie à *Ebolavirus* (MEV). Les *Ebolavirus* sont des pathogènes zoonotiques qui se maintiennent dans des réservoirs animaux tels que la chauve-souris avec une propagation occasionnelle à l'homme et à d'autres mammifères, qui peuvent servir d'hôtes finaux, intermédiaires ou amplificateurs. De multiples espèces de chauves-souris ont été suspectées d'héberger des *Ebolavirus*, mais l'isolement viral n'a pas encore été clairement authentifié. Les virus épizootiques et épidémiques circulent respectivement chez les animaux et les humains, cela a pu être démontré de manière convaincante pour, l'épizootie de virus Ebola chez les chimpanzé et gorilles dans les années 90. La réémergence fréquente de la MEV en RDC, au Gabon et au Congo vers 2000 et celle du MARV en Ouganda une décennie plus tard vont dans le sens que ces filovirus sont épizootiques au niveau régional, bien qu'il n'y ait pas d'évidence formelle sur un hôte autre que les humains et les chauves-souris pour le MARV. La découverte de la persistance du virus Ebola chez l'homme et la transmission sexuelle qui en découle parfois indiquent un potentiel de circulation temporaire chez les sujets.



source : Feldmann H et al, NEJM 2020

❖ Exposition-transmission :

La transmission interhumaine des virus Ebola peut s'effectuer par contact sur une peau lésée ou une muqueuse avec les fluides biologiques (sang, selles, vomissures, urines, sueur, sperme, Filovirus V1 mars 2023

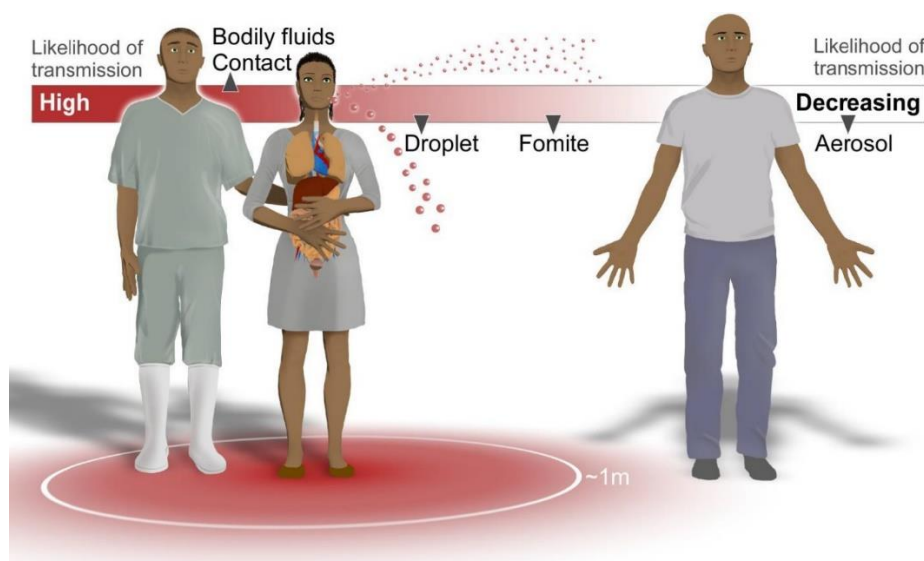
sécrétions vaginales, larmes, salive, lait maternel) d'un patient symptomatique ou convalescent dans certains cas. La présence de virus et les quantités éventuellement détectables ne sont pas connues pour le liquide amniotique. Il faut cependant par précaution considérer ce fluide comme infectieux.

La transmission sur peau saine est peu probable mais ne peut être totalement exclue. Par ailleurs, aucune transmission interhumaine aéroportée du virus Ebola n'a été démontrée. Une aérosolisation des liquides biologiques contaminés suivie d'un contact avec les muqueuses serait susceptible d'entraîner un risque de transmission au laboratoire ou en milieu de soin lors de gestes techniques à risque d'aérosolisation (aspiration trachéale, intubation).

Enfin, il existe une transmission indirecte par contact avec des objets souillés par des fluides biologiques d'une personne infectée y compris décédée. Risque de transmission renforcé par la persistance de l'infectiosité relativement longue. Cette situation a pu être rencontrée lors des rites funéraires traditionnels sur le continent Africain.

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

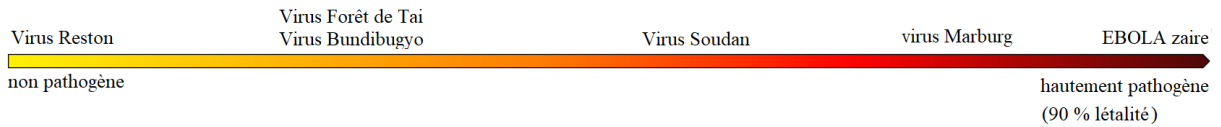
Le début de la contagiosité est lié à la virémie et donc à l'apparition des premiers symptômes (y compris la fièvre). Plus la maladie évolue, plus le patient est contagieux. Le niveau de contagiosité chute drastiquement après guérison, mais le patient convalescent peut excréter du virus Ebola dans certains liquides biologiques sanctuaires (lait maternel, humeur aqueuse, sperme) pendant plusieurs mois. Une persistance virale dans le sperme a pu être mise en évidence jusqu'à 18 mois après la guérison. Cette persistance virale peut, dans de rares cas, conduire à une réactivation virale chez le patient ou à une transmission virale à un sujet sain (transmission sexuelle de l'homme à la femme le plus fréquemment).



Source : Judson et al., *viruses* 2015

❖ **Létalité :**

La létalité de la MEV varie en fonction de la souche et des modalités de prise en charge du patient (une prise en charge dans une unité de soins intensifs/réanimation avec du personnel formé permettra un meilleur pronostic pour le patient). Néanmoins, le taux de létalité demeure important avec un taux de 25% pour *Bundibugyo virus* 50% pour le Soudan virus et de 80-90 % pour le virus Zaïre. Le virus Reston ne semble pas pathogène pour l'Homme mais le serait pour le porc comme cela a été rapporté aux Philippines.



Source : adapté de Satoko et al., virulence 2021

- ❖ Agent du bioterrorisme : le virus Ebola est un agent de classe A selon la classification CDC : <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>.
En France; le virus appartient au groupe à risque IV
(https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=tuNnGqqR_-p174-5uG4CgMKp3tk1JvEbwJeVjQ9v950)

- ❖ Clinique :

La période d'incubation est de 3 à 21 jours (habituellement 6-10 jours) et est variable selon les filovirus, la dose infectante et le type de transmission. Les dernières épidémies ont mis en évidence une moindre survenue des phénomènes hémorragiques que lors des épidémies initiales et un rôle majeur des pertes hydroélectrolytiques (diarrhées, vomissements) dans les formes sévères.

La phase prodromique commence généralement par une fébricule et une fatigue intense et dure en moyenne 7 jours. La phase initiale est marquée par un syndrome pseudo-grippal associant fièvre, arthromyalgies, céphalées. Le tableau est complété secondairement à J4-J5 par une anorexie et des troubles digestifs tels que des vomissements et une diarrhée liquidienne profuse. Un exanthème maculo-papuleux diffus non prurigineux est parfois également visible vers J4-J5. On peut observer aussi la présence d'un hoquet (30 %). Des complications ophtalmologiques de type uvéite sont également décrites.

La phase d'état survient à J8-J10 après le début des symptômes et se caractérise par une atteinte systémique avec apparition d'un état de choc, lié à l'hypovolémie et à la réponse inflammatoire systémique. Durant cette phase, les patients peuvent présenter des hémorragies d'expression et de gravité très variables. Les manifestations hémorragiques étaient comprises, entre 1 et 35% des cas selon les séries durant l'épidémie en Afrique de l'Ouest en 2013-2015, les atteintes étant répertoriés dans le schéma *cf infra*.

Les patients peuvent évoluer vers la guérison après la phase prodromique même si la majorité évolue vers la phase d'état et un décès, issue variable selon la souche virale mais surtout selon l'accès à une prise en charge optimale en soins-intensifs ou en réanimation.

Des formes asymptomatiques ont été rapportées avec une fréquence très variable (de 1% à 46% selon les études) lors d'études de séroprévalence. Une enquête sérologique effectuée chez des contacts familiaux en Sierra Leone lors de l'épidémie de 2013-2016 a montré que seulement 2,6 % de personnes séropositives n'avaient pas développé de signes cliniques de la maladie.

Par ailleurs, il est observé des séquelles de la maladie (asthénie, anorexie, céphalées, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales, dorsalgies, manifestations oculaires (vision trouble, photophobie), auditives (acouphènes, perte auditive) et neuro-sensorielles (troubles de la mémoire, du sommeil, insomnies, vertiges) dont la physiopathologie demeure non élucidée associé à une surmortalité constaté dans les 2-5 ans post-infection.

❖ Biologie

Sur le plan biologique on note une lymphopénie et une thrombopénie initialement suivie par une hyperleucocytose à PNN. Des troubles de la coagulation avec CIVD, des troubles hydro-électrolytiques, une insuffisance rénale, une hypoalbuminémie, une élévation des enzymes hépatiques (ASAT > ALAT), des D-dimères et des CPK sont également rapportés.

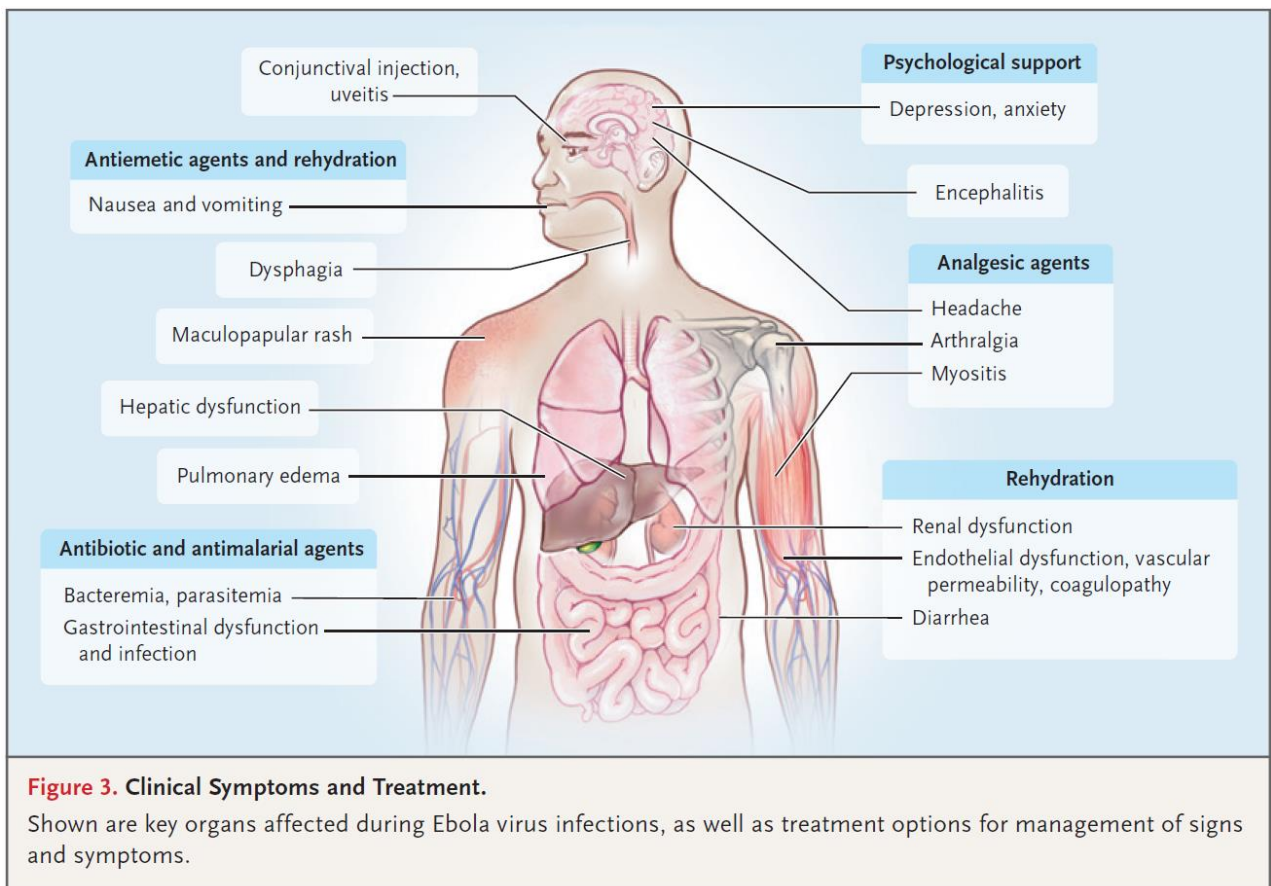
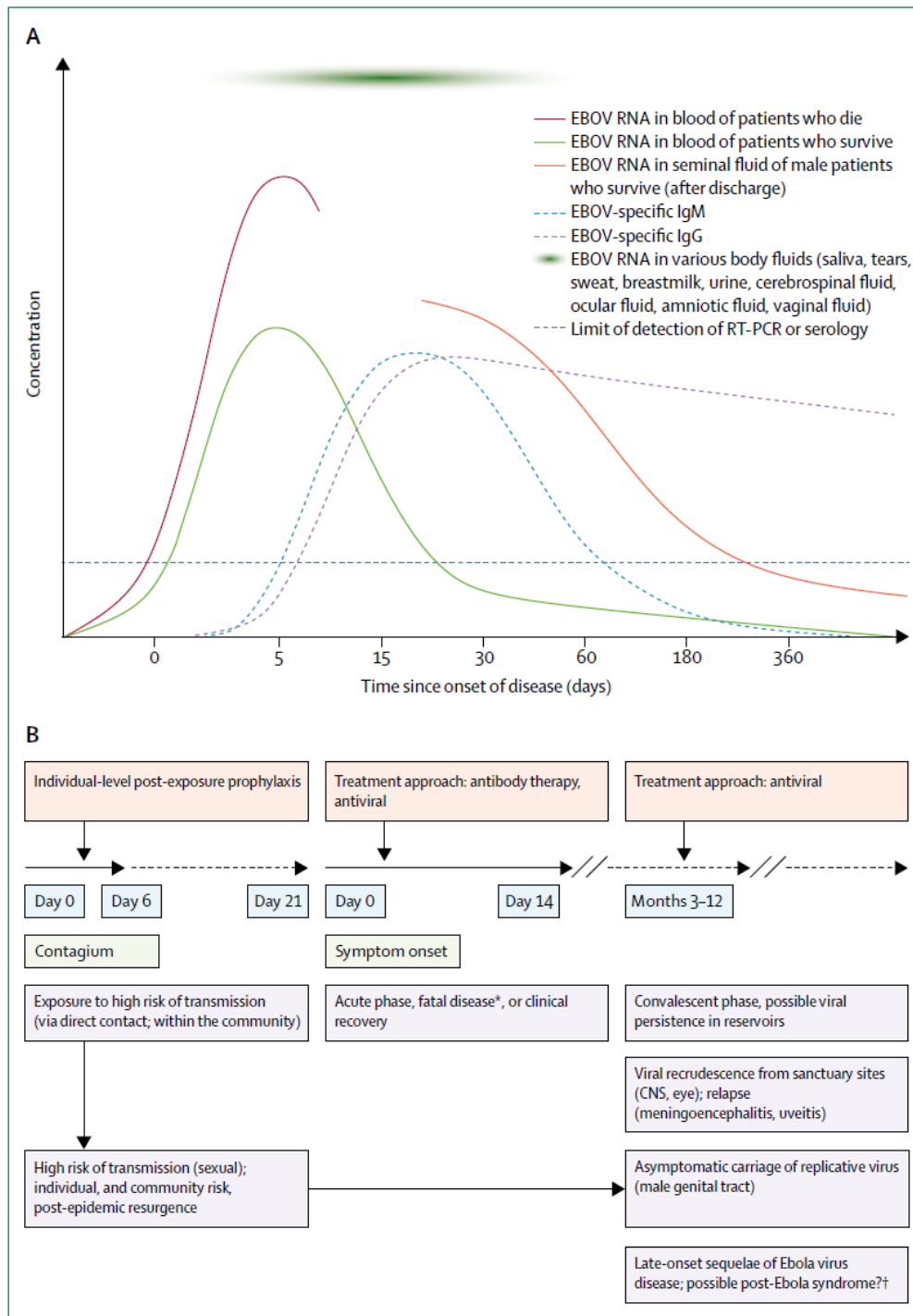


Figure 3. Clinical Symptoms and Treatment.

Shown are key organs affected during Ebola virus infections, as well as treatment options for management of signs and symptoms.

source : *Feldmann H et al, NEJM 2020*



Source : Malvy D et al, Lancet 2019

❖ Diagnostic microbiologique :

- Le diagnostic virologique repose sur la réalisation d'une RT-PCR sur sérum ou plasma, après inactivation virale/lyse par le laboratoire de référence (CNR FHV à Lyon) après envoi sécurisé (cf. procédure pour l'envoi des échantillons au CNR).
- Les techniques sérologiques par méthode ELISA sont utilisées pour le diagnostic rétrospectif en dehors du contexte d'urgence ou de manière complémentaire à la RT-PCR si cette dernière est mise en œuvre plus de 10 jours après le début des symptômes

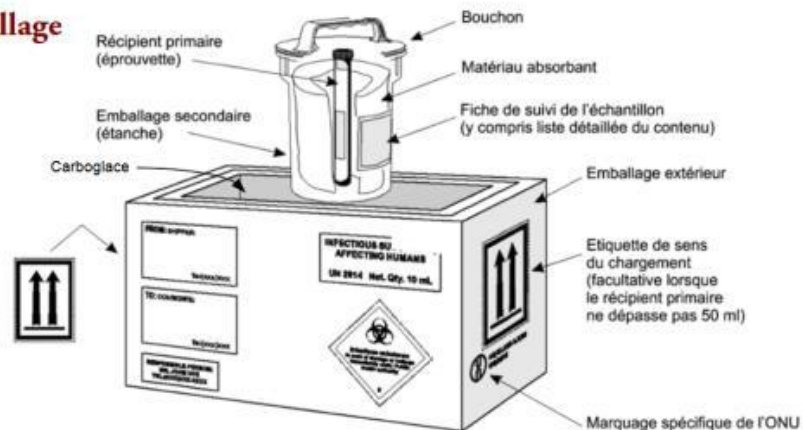
Envoi des échantillons au CNR :

- Autorisation préalable nécessaire du CNR
- Sang : Tube sec, tube à gel ou tube EDTA ; conservation à 4°C.
- Transport direct des prélèvements depuis le service clinique jusqu'au CNR par un transporteur agréé.
- Emballage et acheminement dans un Biotainer®: catégorie B de classe 6.2 code **UN 3373** ce qui implique obligatoirement :

- Triple emballage réglementaire
- Transporteur agréé
- Déclaration de matières dangereuses

□ Fiche de transport sur le site du CNR (*cf infra*)

Schéma d'un triple emballage (ONU 6.2)



*NB en cas de MVE avérée il conviendra après accord auprès du CNR d'utiliser la norme catégorie A de classe 6.2 code **UN 3373 UN 2814**.*

Prise en charge (*Cf infra la fiche synthèse HCSP*):

❖ Classer les cas :

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

L'importance de facteurs de risque d'exposition comme critères prédictifs du diagnostic de MEV a également été clairement mise en évidence. Ainsi la présence d'un facteur de risque d'exposition confirmé nécessite un suivi clinique à 72h devant tout tableau.

Le classement du patient en cas suspect/possible doit être réalisé par un infectiologue référent de l'ESR, le responsable du CNR et de SPF, en lien avec le médecin régulateur du centre 15.

Classiquement on définit les cas suivants :



Patient suspect :

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

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

Cas possible :

- **cas suspect + notion d'exposition à risque :**
Tout patient présentant un **tableau clinique évocateur** de MVE qui rapporte, dans un délai de 21 jours avant le début des symptômes, une exposition à risque établie (cf. liste) ou, sur le territoire français uniquement, un contact direct avec un cas confirmé sans port d'EPI.
- **cas suspect + exposition impossible à évaluer :**
Tout patient suspect pour lequel une exposition est impossible à évaluer du fait d'un interrogatoire impossible, ou en cas d'exposition à un cas suspect ou possible (non encore classé).
- **cas suspect + triade fièvre –hémorragie-signes généraux même en l'absence certaine d'exposition**
Même en l'absence certaine d'exposition d'après l'interrogatoire, tout patient suspect présentant, dans un délai de **21 jours** après son retour d'une zone de circulation virale, les trois éléments cliniques suivants :
 - fièvre ;
 - ET signes « généraux » (diarrhée, vomissements, asthénie, anorexie, céphalées, myalgies, arthralgies, douleur abdominales, dysphagie, toux, dyspnée, hoquet, etc.) ;
 - ET hémorragie (digestive, gingivale, génitale, épistaxis, hémoptysie, hématomes, purpura, fausse couche spontanée, ...).

Source : HCSP 29/06/2022

❖ Isolement et Protection :

Transmission contact>>>>>risque possible d'aérosolisation des liquides biologiques contaminés suivie d'un contact avec les muqueuses serait susceptible d'entraîner un risque de transmission au laboratoire ou en milieu de soin lors de gestes techniques à risque d'aérosolisation (aspiration trachéale, intubation).

EPI/Mesures d'hygiène : Précautions « renforcées REB » du HCSP-mars 2022 (21) :

❖ Patient : isolement en chambre individuelle, séparée du flux des patients de la structure de soins, hygiène des mains avec produit hydroalcoolique (SHA), port d'un masque chirurgical et pyjama à usage unique.

❖ Soignants :

Si forme non excrétoire (ne présentant pas de saignements, vomissements ou diarrhées) : précautions standard + précautions complémentaires de type « contact » et « air » : masque FFP2, surblouse imperméable à manches longues (type casaque chirurgicale imperméable), charlotte, port de deux paires de gants en nitrile, la première étant portée sous la manche de la casaque, l'autre au-dessus, lunettes couvrant largement les yeux, sur-chaussures étanches. *L'utilisation d'une combinaison 4-B peut être envisagée, éventuellement associée avec un tablier et des manchettes imperméables selon le type d'actes. En l'absence de surchaussures intégrées à la combinaison, la tenue comporte une paire de surbottes complétée par une paire de surchaussures portées au-dessus afin de limiter le risque de contamination du sas de sortie lors du déshabillage. Dans le cas d'une combinaison avec surchaussures intégrées, une paire de surchaussures complète la tenue (afin de « sécuriser » le déshabillage »).*

- Si forme excrétoire (présentant des saignements, des vomissements ou des diarrhées) : masque FFP2 voir FFP3 (soins exposants comme intubation...), charlotte, port de lunettes largement couvrantes, port d'une combinaison de protection contre les agents infectieux de type 3B : combinaisons intégrales avec capuche intégrée (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206306>), port de deux paires de gants en nitrile, la première étant portée sous la manche de la combinaison, l'autre au-dessus.



En l'absence de surchaussures intégrées à la combinaison, la tenue comporte une paire de surbottes complétée par une paire de surchaussures portées au-dessus afin de limiter le risque de contamination du sas de sortie lors du déshabillage.

Dans le cas d'une combinaison avec surchaussures intégrées, une paire de surchaussures complète la tenue (afin de « sécuriser » le déshabillage »). Dans un contexte particulièrement exposant, le tablier peut être envisagé en complément d'une combinaison 3-B : son rôle est alors de limiter la contamination sur la zone d'ouverture de la combinaison afin de limiter le risque de contamination lors des étapes de déshabillage.

- ❖ Éviter la survenue d'accident d'exposition aux liquides biologiques : équipe dédiée, entraînée, travail en binôme, médecins et infirmier(e)s seniors (pas d'étudiant au contact).
- ❖ Gestion des déchets de soins et effluents gélifiés : filière spécifique avec incinération.
- ❖ Identification précoce des personnes contact et co-exposés avec l'ARS pour les contacts communautaires et avec les hygiénistes pour les contacts en milieu de soins selon les recommandations du HCSP-mars 2022

Fiche explicative OMS 2015, comment s'habiller et se déshabiller :

file:///C:/Users/Simon/Downloads/WHO_HIS_SDS_2015.1_eng.pdf

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/150117/WHO_HIS_SDS_2015.3_eng.pdf;jsessionid=3E750CBFA114ABB34AE0C5374A956DBA?sequence=1

❖ **Alerter :**

Avertir le directeur de garde, le réanimateur de garde, l'équipes opérationnelle en hygiène, le laboratoire, la pharmacie et la médecine du travail de l'établissement de soin. Transfert du patient en ESR régional des cas possibles puis **transfert en ESR national des cas probables ou confirmés.**

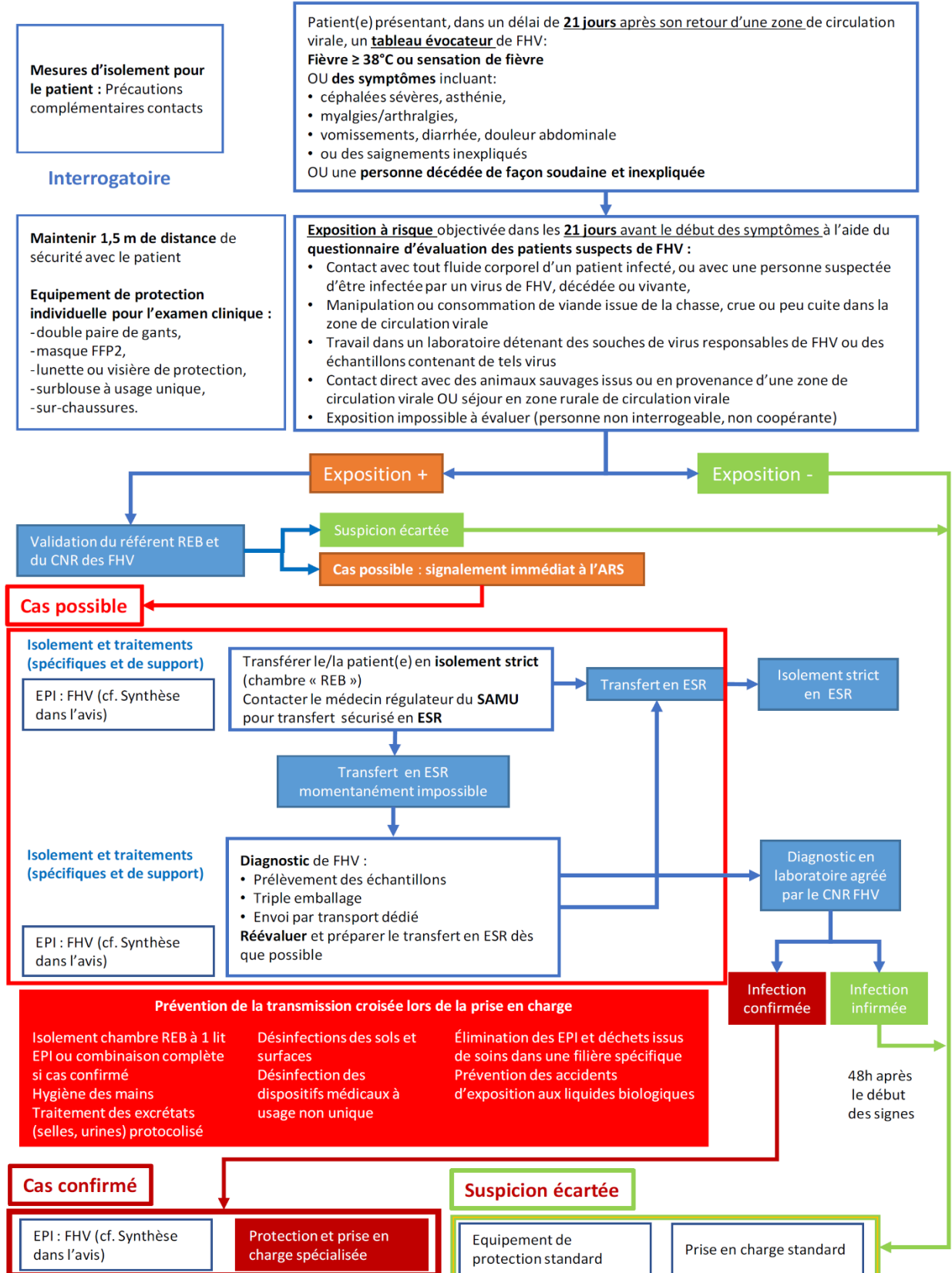
A noter dans le cadre de la médecine de ville :

Le patient suspect doit être isolé à distance des autres personnes au minimum à 1,5 mètres de distance et porter un masque chirurgical. Tout contact direct avec le patient sans tenue de protection appropriée et avant avis SAMU est à éviter. Le médecin applique avec un strict respect les précautions standard et les précautions complémentaires « contact » et « air » (mesures de protection renforcées REB). Le médecin appelle le SAMU-Centre 15 pour effectuer une évaluation en coopération avec le clinicien référent de l'ESR dont il dépend et du responsable du CNR FHV.

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

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

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





❖ Traitements curatifs :

Traitement symptomatique ou de support :

La prise en charge symptomatique en service dédié avec un personnel formé reste l'approche la plus efficace afin de réduire la mortalité des infections à MEV. La stratégie thérapeutique repose sur une correction des anomalies hydro-électrolytiques et une suppléance des défaillances d'organes. Un traitement des co-infections bactériennes et/ou parasitaires est également envisagé selon les situations.

Traitements antiviraux :

Il n'existe pas de recommandation formalisée sur la place des antiviraux directs ou des anticorps monoclonaux compte tenu de l'absence de données robustes et concordantes ainsi que des biais relevés dans les études (cf infra). Les 2 antiviraux sont le remdesivir et le favipiravir qui sont des inhibiteurs d'ARN polymérase avec une action sur la réplication de l'ARN viral et la synthèse des virus Ebola. Le remdesivir semble accélérer la clairance virale notamment au niveau du sperme. Les résultats de l'essai de phase II (JIKI) mené avec le favipiravir n'ont pas permis de mettre en évidence d'efficacité sur la mortalité chez les patients avec une charge virale importante. Un impact sur la mortalité des patients présentant une infection de moyenne importance, a été observé avec une diminution de la mortalité globale de 58 à 48 % (chiffre non significatif). Par ailleurs, cet essai a mis en évidence que les doses testées étaient sub-optimales. Ainsi, le favipiravir n'est pas recommandé dans la prise en charge thérapeutique mais peut être utilisé à titre compassionnel.

Anticorps monoclonaux

ZMapp® est un cocktail de 3 anticorps monoclonaux d'origine chimérique (humain/murin) dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe de la souche Zaïre du virus Ebola. Le ZMapp n'a pas prouvé un bénéfice statistiquement significatif sur la mortalité. Cependant, une tendance favorable, suggérée par les 37 % de mortalité dans le bras soin de support au regard des 22 % dans le bras ZMapp, a pu être observée. En 2019, deux autres anticorps monoclonaux (REGN-EB3 (Inmazeb®) combinaison de 3 anticorps monoclonaux humanisés (atoltivimab/maftivimab, odesivimab) et l'Ansuvimab nommé Mab-114 (Ebanga®)) ont été associés à une réduction statistiquement significative de la mortalité (taux de mortalité à J28 de 34% et 35%, respectivement) par rapport au traitement par ZMapp (taux de mortalité à J28 de 50%). L'efficacité de ces traitements sur les autres souches du virus Ebola n'a pas été évaluée.

Antiviral Therapy					
Convalescent plasma; nonrandomized comparative study	Ebola (Makona)	Unknown	Two consecutive IV transfusions of 200–250 ml each	84 enrolled; no significant survival benefit	van Griensven et al. ⁴⁴
Convalescent blood; nonrandomized comparative study	Ebola (Makona)	Unknown	One IV transfusion of 450 ml given over a period of 1–4 hr	43 enrolled; no significant survival benefit	Sahr et al. ⁴⁵
ZMapp; phase 2–3 trial (Liberia, Sierra Leone, Guinea, United States)	Ebola (Makona)	50 mg/kg	One dose every 3 days (IV) for a total of three doses	36 enrolled, 28 survived (77.8% survival rate)	PREVAIL II Writing Group ⁴⁶
ZMapp; PALM trial (DRC)	Ebola (Kivu)	50 mg/kg	One dose every 3 days (IV) for a total of three doses	323 enrolled, 160 survived (49.5% survival rate)	Mulangu et al. ³⁴
MAb114; PALM trial (DRC)	Ebola (Kivu)	50 mg/kg	One dose (IV)	174 enrolled, 113 survived (64.9% survival rate)	Mulangu et al. ³⁴
REGN-EB3; PALM trial (DRC)	Ebola (Kivu)	150 mg/kg	One dose (IV)	155 enrolled, 103 survived (66.5% survival rate)	Mulangu et al. ³⁴
Remdesivir (GS-5734); double-blind, placebo-controlled, natural history trial (Liberia)	Ebola (Makona)	100 mg	Once daily for 5 days (IV)	Ongoing, with planned enrollment of 60 survivors to assess viral shedding in semen	Siegel et al. ⁵⁵
Remdesivir (GS-5734); PALM trial (DRC)	Ebola (Kivu)	200 mg loading dose; 100 mg thereafter	Once daily for 9–13 days (IV)	175 enrolled, 82 survived (46.9% survival rate)	Mulangu et al. ³⁴
Favipiravir (T-705); single-group trial with historical controls (Guinea)	Ebola (Makona)	6000 mg loading dose; 2400 mg thereafter	Two 1200-mg doses daily on days 1–9 (oral)	126 enrolled; no significant survival benefit	Sissoko et al. ⁴⁸
TKM-130803; single-group, phase 2 trial with historical controls (Sierra Leone)	Ebola (Makona)	0.3 mg/kg	Once daily for up to 7 days (IV)	12 enrolled; no significant survival benefit	Dunning et al. ⁴⁷

source : Feldmann H et al, NEJM 2020



Plasma de convalescents

Les plasmas de convalescents ont été utilisés pour la première fois dans la MEV en 2014 aux Etats Unis. Les études menées sur l'utilisation de plasmas de convalescents n'ont pas mis en évidence de bénéfice en termes de survie. Plusieurs hypothèses telles que l'absence d'information sur le titre en anticorps neutralisants spécifiques des culots de plasma ne permettent pas de conclure de manière certaine. Toutefois, l'OMS a intégré les plasmas de convalescents dans la stratégie thérapeutique de la MEV.

En définitive, le recours aux anticorps monoclonaux et aux plasmas de convalescents à titre compassionnel fait l'objet d'une discussion collégiale en concertation avec les experts de l'ANSM, du CNR FHV et de SPF : infectiologues des ESR, virologues, épidémiologistes, immunologistes.

❖ TTT prophylactique post-exposition :

La prise en charge des cas contacts peut nécessiter un traitement post-exposition et une vaccination en double anneau.

La prise en charge en post-exposition repose essentiellement sur l'administration d'anticorps monoclonaux ansuvimab et REGN-EB3 et la vaccination rVSV-EBOV qui sera décidée de manière collégiale.

En cas de traitement post-exposition par vaccination rVSV-ZEBOV et/ou anticorps monoclonaux, un délai de l'ordre de 5 à 7 jours doit être respectée entre l'administration du vaccin rVSV-ZEBOV et celle de l'anticorps monoclonal, afin de ne pas entraver l'immunogénicité du vaccin vivant, par le biais d'une inhibition de la réplication virale.

Vaccination :

L'OMS recommande une stratégie de vaccination en double anneau (personnes contacts et les contacts de contacts des cas de MEV déclarés ou suspectés) ainsi que les agents de santé et les intervenants de première ligne telle que celle mise en œuvre dans l'essai de phase 3 en Guinée. Elle doit être adaptée aux conditions sociales et géographiques des zones touchées par la flambée épidémique. Cette recommandation de vaccination en anneaux a été révisée en 2019 aboutissant à l'inclusion d'un 3^{ème} niveau de contacts, c'est-à-dire les contacts des contacts des contacts des cas, de façon à créer une barrière autour des contacts des contacts dans les régions concernées.

Il existe actuellement 5 candidats vaccins (monovalents, multivalents) ayant achevé au moins les études de phases cliniques 1 et 2. Certains essais étudient l'efficacité d'un schéma vaccinal hétérologue entre plusieurs candidats vaccins : rVSV-ZEBOV/ Ad26.ZEBOV-GP/ MVA-BN-Filo.

Le vaccin Ervebo® (rVSVΔG-ZEBOV-GP) est un vaccin vivant atténué recombinant constitué du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) dans lequel le gène codant la glycoprotéine (GP) d'enveloppe du VSV a été substitué par celui codant pour la GP d'enveloppe du virus Ebola Zaïre (ZEBOV). L'utilisation d'un virus répliquatif comme vecteur viral vaccinal induit rapidement la production d'anticorps anti-GP d'enveloppe du virus Ebola après une seule injection. Dans le cadre de son AMM, le vaccin Ervebo® est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus dans la prévention de la MEV due au virus Ebola Zaïre.



rVSV-ZEBOV; open-label, cluster, randomized trial of ring vaccination (Guinea)	Ebola (Makona)	2×10^7 PFU	Single injection (IM)	5837 vaccinated; estimated efficacy, 100% (95% CI, 79.3–100.0)	Henao-Restrepo et al. ⁵¹
rVSV-ZEBOV; randomized, placebo-controlled phase 2–3 trial (Liberia)	Ebola (Makona)	2×10^7 PFU	Single injection (IM)	500 vaccinated (phase 3 eliminated because of decline of Ebola in Liberia)	Kennedy et al. ⁵²
rVSV-ZEBOV; open-label, cluster, randomized trial of ring vaccination (DRC)	Ebola (Kivu)	2×10^7 PFU	Single injection (IM)	93,965 vaccinated; efficacy, 97.5% (95% CI, 95.8–98.5)	World Health Organization ⁵³
ChAd3-EBO-Z; randomized, placebo-controlled phase 2–3 trial (Liberia)	Ebola (Makona)	2×10^{11} particle units	Single injection (IM)	500 vaccinated (phase 3 eliminated because of decline of Ebola in Liberia)	Kennedy et al. ⁵²

source : *Feldmann H et al, NEJM 2020*

Suivi et surveillance après guérison clinique

Il est démontré l'existence d'un risque de réactivation tardive, ou de transmission du virus après la guérison clinique, qui impose une surveillance protocolaire :

- Un suivi ophtalmologique en raison du risque de survenue de séquelles, en particulier oculaires, et spécialement d'uvéites jusqu'à (8-12 mois) ;
- Un suivi neurologique avec une évaluation cognitive lors de la première visite à M6 de contrôle, de préférence par un neuropsychologue associé à une IRM cérébrale ;
- Prévention de la transmission sexuelle chez les convalescents avec réalisation d'un dépistage avec recherche de virus EBOV dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales 3 mois après l'apparition de la maladie puis, en cas de positivité, tous les mois jusqu'à l'obtention de deux résultats négatifs à la RT-PCR, avec un intervalle d'une semaine entre les deux tests
- Recherche dans les sécrétions vaginales ;
- Abstinence sexuelle jusqu'à négativation de la RT-PCR, à défaut utilisation de préservatifs y compris en cas de sexe oral ;
- Elimination des préservatifs et des protections hygiéniques intimes emballés dans trois sacs plastiques soigneusement fermés, suivie d'un lavage soigneux des mains, pendant une durée de trois mois. La négativité de deux RT-PCR au niveau des fluides vaginaux et du sperme permettrait de lever ces contraintes dans un délai plus court. Ces déchets seront éliminés dans le circuit des ordures ménagères.

❖ CNR :

Centre National de Référence des Fièvres hémorragiques Virales : UBIVE, Laboratoire P4 Jean Mérieux – Inserm, 21 avenue Tony Garnier 69365 LYON Cedex 7 **Mr Sylvain BAIZE** : 33 (0)4 37 28 24 43, +337 87 94 76 47

Mme Delphine PANNETIER : 33 (0)4 72 76 82 91

Secrétariat : 33 (0)4 37 28 24 40

Mail : cnr-fhv@pasteur.fr

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/fievres-hemorragiques-virales>

Alerte : ARS - Maladie à déclaration obligatoire : déclaration des cas possibles, probables et confirmés

Vous trouverez ci-dessous les documents téléchargeables :

https://www.pasteur.fr/sites/default/files/fiche_cnr-fhv.pdf

https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publique/les_cnr/fievres_hemorragiques_virales/cnr-fievres-hemorragiques-virales-procedure_p4.pdf

Liens utiles :

Recommandation de traitement EBOLA WHO 2022 :

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240055742>

Recommandation optimisation prise en charge Réanimatoire WHO 2022

<https://www.who.int/publications/i/item/optimized-supportive-care-for-ebola-virus-disease>

Filovirus V1 mars 2023



Recommandations CDC prise en charge 2023 :

https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/evd/clinicians.html#anchor_1583431081654

<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/vaccine/index.html>

<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/ppe/index.html>

❖ **Bibliographie :**

- Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1832-1842. doi: 10.1056/NEJMra1901594. PMID: 32441897.
- Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, Günther S, van Griensven J. Ebola virus disease. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):936-948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33132-5. Epub 2019 Feb 15. Erratum in: *Lancet*. 2019 May 18;393(10185):2038. PMID: 30777297.
- Yamaoka S, Ebihara H. Pathogenicity and Virulence of Ebolaviruses with Species- and Variant-specificity. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):885-901. doi: 10.1080/21505594.2021.1898169. PMID: 33734027; PMCID: PMC7993122.
- Belhadi D, El Baied M, Mulier G, Malvy D, Mentré F, Laouénan C. The number of cases, mortality and treatments of viral hemorrhagic fevers: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Oct 31;16(10):e0010889. doi: 10.1371/journal.pntd.0010889. Epub ahead of print. PMID: 36315609.
- Rojas M, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Ansari AA, Gershwin ME, Anaya JM. Ebola virus disease: An emerging and re-emerging viral threat. *J Autoimmun*. 2020 Jan;106:102375. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102375. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31806422.
- Judson S, Prescott J, Munster V. Understanding ebola virus transmission. *Viruses*. 2015 Feb 3;7(2):511-21. doi: 10.3390/v7020511. PMID: 25654239; PMCID: PMC4353901.
- Mbala-Kingebeni P, Pratt C, Mutafali-Ruffin M, et al. Ebola Virus Transmission Initiated by Relapse of Systemic Ebola Virus Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:1240.
- Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al. Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe. *N Engl J Med* 2016; 374:636.
- Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al. Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet* 2018; 391:700.
- Aluisio AR, Yam D, Peters JL, et al. Impact of Intravenous Fluid Therapy on Survival Among Patients With Ebola Virus Disease: An International Multisite Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020; 70:1038.
- PREVAIL II Writing Group, Multi-National PREVAIL II Study Team, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med* 2016; 375:1448.
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381:2293
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum JJ; PALM Writing Group, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S,



- Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, Proffitt C, Teitelbaum M, Moench T, Aboulhab J, Barrett K, Cahill K, Cone K, Eckes R, Hensley L, Herpin B, Higgs E, Ledgerwood J, Pierson J, Smolskis M, Sow Y, Tierney J, Sivapalasingam S, Holman W, Gettinger N, Vallée D, Nordwall J; PALM Consortium Study Team. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31774950.
- Rapport du HCSP 29/06/2022 relatif à la synthèse et à l'actualisation des avis du HCSP concernant la maladie à virus Ebola (MVE) :<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1228>
 - Malenfant JH, Joyce A, Choi MJ, et al. Use of Ebola Vaccine: Expansion of Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to Include Two Additional Populations—United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Re* 2022;71:290–292. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7108a2>
 - PREVAC Study Team; Kieh M, Richert L, Beavogui AH, Grund B, Leigh B, D'Ortenzio E, Doumbia S, Lhomme E, Sow S, Vatrinet R, Roy C, Kennedy SB, Faye S, Lees S, Millimouno NP, Camara AM, Samai M, Deen GF, Doumbia M, Espérou H, Pierson J, Watson-Jones D, Diallo A, Wentworth D, McLean C, Simon J, Wiedemann A, Dighero-Kemp B, Hensley L, Lane HC, Levy Y, Piot P, Greenwood B, Chêne G, Neaton J, Yazdanpanah Y. Randomized Trial of Vaccines for Zaire Ebola Virus Disease. *N Engl J Med*. 2022 Dec 29;387(26):2411-2424. doi: 10.1056/NEJMoa2200072. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36516078 Clinical Trial.
 - Pollard AJ, Launay O, Lelievre JD, Lacabaratz C, Grande S, Goldstein N, Robinson C, Gaddah A, Bockstal V, Wiedemann A, Leyssen M, Luhn K, Richert L, Bétard C, Gibani MM, Clutterbuck EA, Snape MD, Levy Y, Douoguih M, Thiebaut R; EBOVAC2 EBL2001 study group. Safety and immunogenicity of a two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Europe (EBOVAC2): a randomised, observer-blind, participant-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr;21(4):493-506. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30476-X. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217361 Clinical Trial.
 - Ishola D, Manno D, Afolabi MO, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B, Owusu-Kyei K, Serry-Bangura A, Swaray I, Lowe B, Kowuor D, Baiden F, Mooney T, Smout E, Köhn B, Otieno GT, Jusu M, Foster J, Samai M, Deen GF, Larson H, Lees S, Goldstein N, Gallagher KE, Gaddah A, Heerwegh D, Callendret B, Luhn K, Robinson C, Leyssen M, Greenwood B, Douoguih M, Leigh B, Watson-Jones D; EBL3001 study group. Safety and long-term immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Sierra Leone: a combined open-label, non-randomised stage 1, and a randomised, double-blind, controlled stage 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):97-109. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00125-0. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34529963 Free PMC article. Clinical Trial.
 - Afolabi MO, Ishola D, Manno D, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B, Owusu-Kyei K, Serry-Bangura A, Swaray I, Lowe B, Kowuor D, Baiden F, Mooney T, Smout E, Köhn B, Otieno GT, Jusu M, Foster J, Samai M, Deen GF, Larson H, Lees S, Goldstein N, Gallagher KE, Gaddah A, Heerwegh D, Callendret B, Luhn K, Robinson C, Greenwood B, Leyssen M, Douoguih M, Leigh B, Watson-Jones D; EBL3001 study group. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):110-122. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00128-6. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34529962 Free PMC article. Clinical Trial.