

Agents du risque épidémique et biologique (REB) - Principes de prise en charge diagnostique et voies thérapeutiques



Pr C . RAPP

American Hospital of Paris, Neuilly sur Seine
HIA Bégin, Saint-Mandé



American Hospital of Paris



Agents infectieux du risque épidémique ?

Maladies	Agents infectieux suspects ou confirmés
Grippe aviaire, grippe pandémique	<i>Myxovirus influenzae H5- N1, HxNy</i>
SRAS, MERS-CoV	Coronavirus SARS Cov-2 (2020)
Fièvres hémorragiques virales africaines	Virus Ebola , Virus Marburg Virus de Lassa, Virus Crimée-Congo Virus de la dengue, fièvre jaune Hanta virus Fièvre de la vallée du Rift
Variole	Virus de la variole
Monkeypox	Virus Monkeypox
Charbon	<i>Bacillus anthracis</i>
Tuberculose MDR, XDR	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> résistants aux antibiotiques
Syndrome hémolytique et urémique Bactéries multirésistantes...	Ecoli O157H7 EPC, ERV
Peste, principalement dans sa forme respiratoire	<i>Yersinia pestis</i>
Melioïdose	<i>Burkholderia mallei</i>

—————> Agent X (OMS) ?

Agents infectieux du risque épidémique ?

Exemples d'agents infectieux pouvant être impliqués dans des alertes REB			
Agent infectieux	Mode de transmission	Contagiosité ou R0*	Létalité
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MDR **	Voie air	10	10%
Virus de la variole	Voie gouttelettes et contact	5 à 12	30% (patients non vaccinés)
Bacille du charbon (forme inhalée)	Contamination initiale par voie air (spores inhalées)	Nulle sauf en cas d'aérosolisation secondaire	95% en l'absence de traitement
MERS-CoV	Voie gouttelettes	1-2***	20-40%
Virus des gripes émergentes HxNy	Voie gouttelettes voire air	<1 chez l'homme à ce jour	Entre 1 et 50%, variable selon les virus
FHV de type Arenavirus : Lassa	Contact avec excréments d'un rongeur, puis transmission inter-humaine par voie contact et sanguine	Non disponible	Environ 1% mais jusqu'à 50% de mortalité nosocomiale au cours de certaines épidémies
FHV de type Filovirus : Ebola	Voie contact et sanguine	Environ 2	20 à 70 %, selon le niveau de soins

*R0 est le nombre moyen de cas secondaires infectés à partir de chaque nouveau cas dans une population non immune ; ** MDR : multirésistance ; ***survenue de cas secondaires parfois nombreux en contexte nosocomial ou épidémie de Corée du Sud

Maladie hautement contagieuse et réalité du risque d'introduction

- Contagiosité ++
- Forte létalité
- Traitements inexistants ou d'efficacité ?
- Vaccins ?



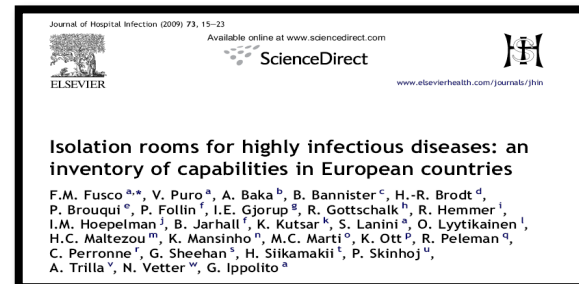
Diffusion au territoire
EX *grippe H1N1*, **SARS Cov-2**

Deux scénarios



Risque nosocomial

Ex *MERS Cov* , Valenciennes

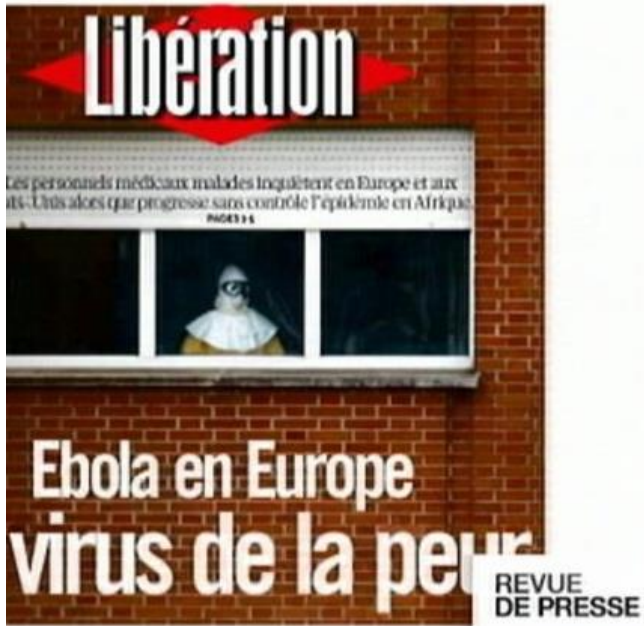


Infection control in the management of highly pathogenic infectious diseases: consensus of the European Network of Infectious Disease

Philippe Brouqui, Vincenzo Puro, Francesco M Fusco, Helena C Maltezou, Kristi Ott, Renaat Peleman, Chris EUNID Working Group*

Lancet Infect Dis 2009; 9: 45-56

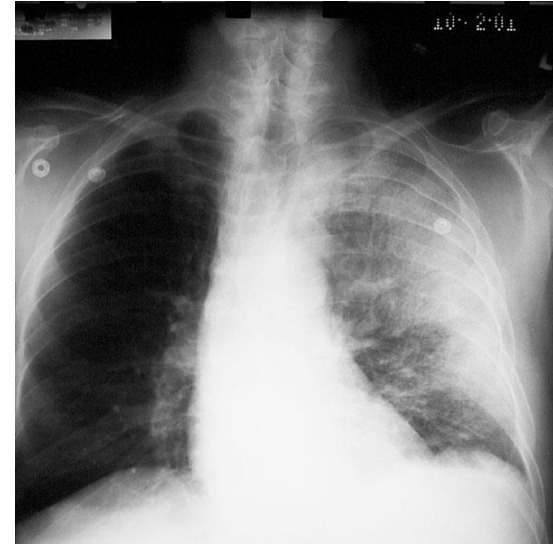
Notion de crise / médiatisation



- Nombreuses victimes, décès
- Inadéquation besoins / moyens ? (Plan ORSAN bio)
- Rumeurs (infodémie), médiatisation, panique
- Perturbation du système de santé

Polymorphisme des infections émergentes

Diagnostic difficile ...



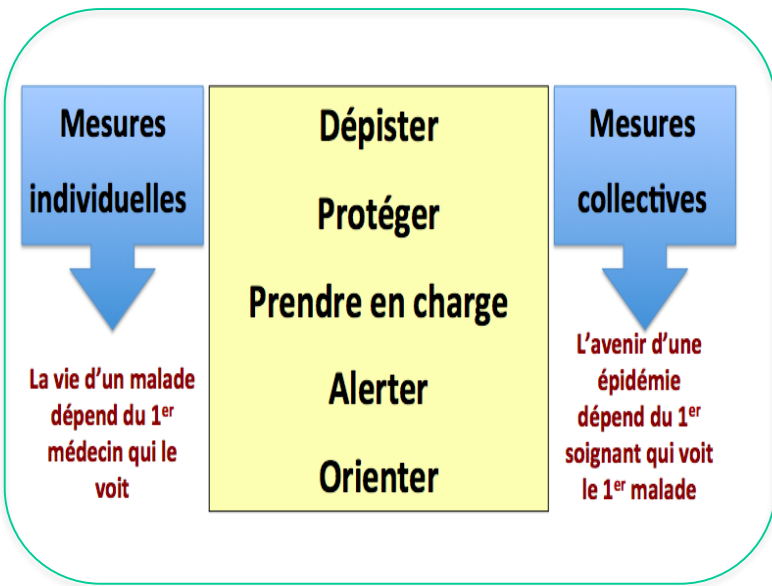
Organisation de la réponse opérationnelle en France

- **Limiter l'introduction de la maladie sur le territoire français**
 - Contrôle des voyageurs
- **Limiter la propagation de la maladie sur le territoire français**
 - Identification rapide des **cas suspects**
 - **Classification précoce des cas suspects** : SAMU → ARS-CIRE/InVS
 - Prise en charge des **cas possibles** dans le cadre d'une filière spécialisée
 - Gestion des **personnes contacts**
- **Préparer le système de santé français à la prise en charge ponctuelle de patients**
 - Sollicitation d'une expertise de haut niveau : HCSP et SPILF-COREB
 - Élaboration d'une doctrine de prise en charge des patients : isolement et prise en charge des cas possibles et confirmés dans une filière de prise en charge spécialisée : ESRH
 - formation des professionnels de santé de première ligne : entraînement et exercices
 - Information des instances et des personnels des établissements de santé

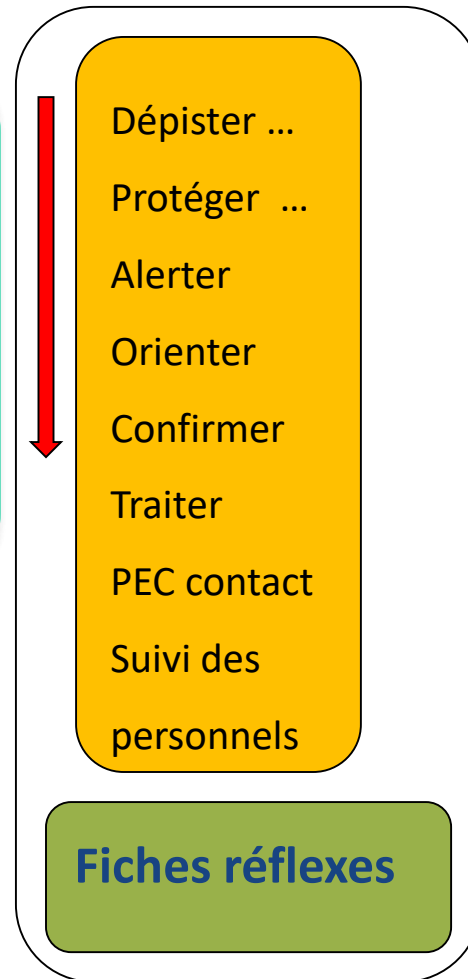
Procédure standardisée



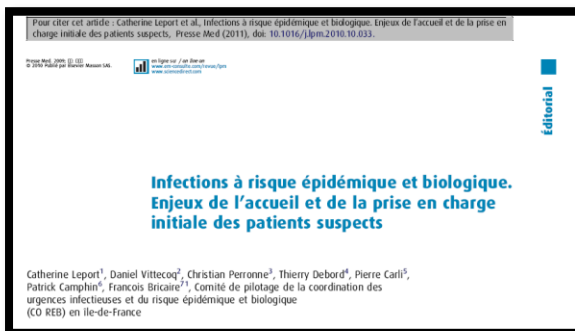
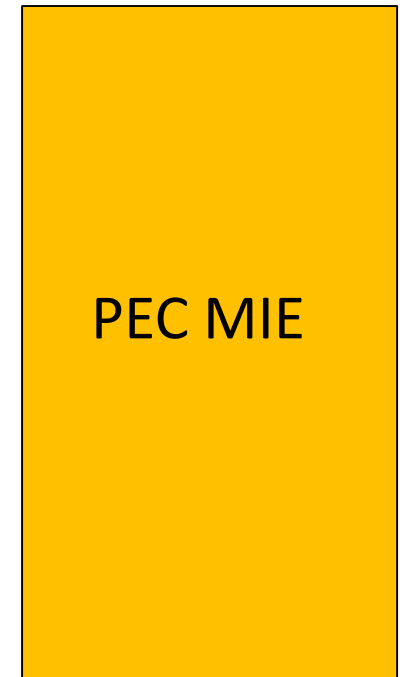
5 étapes



10 points essentiels

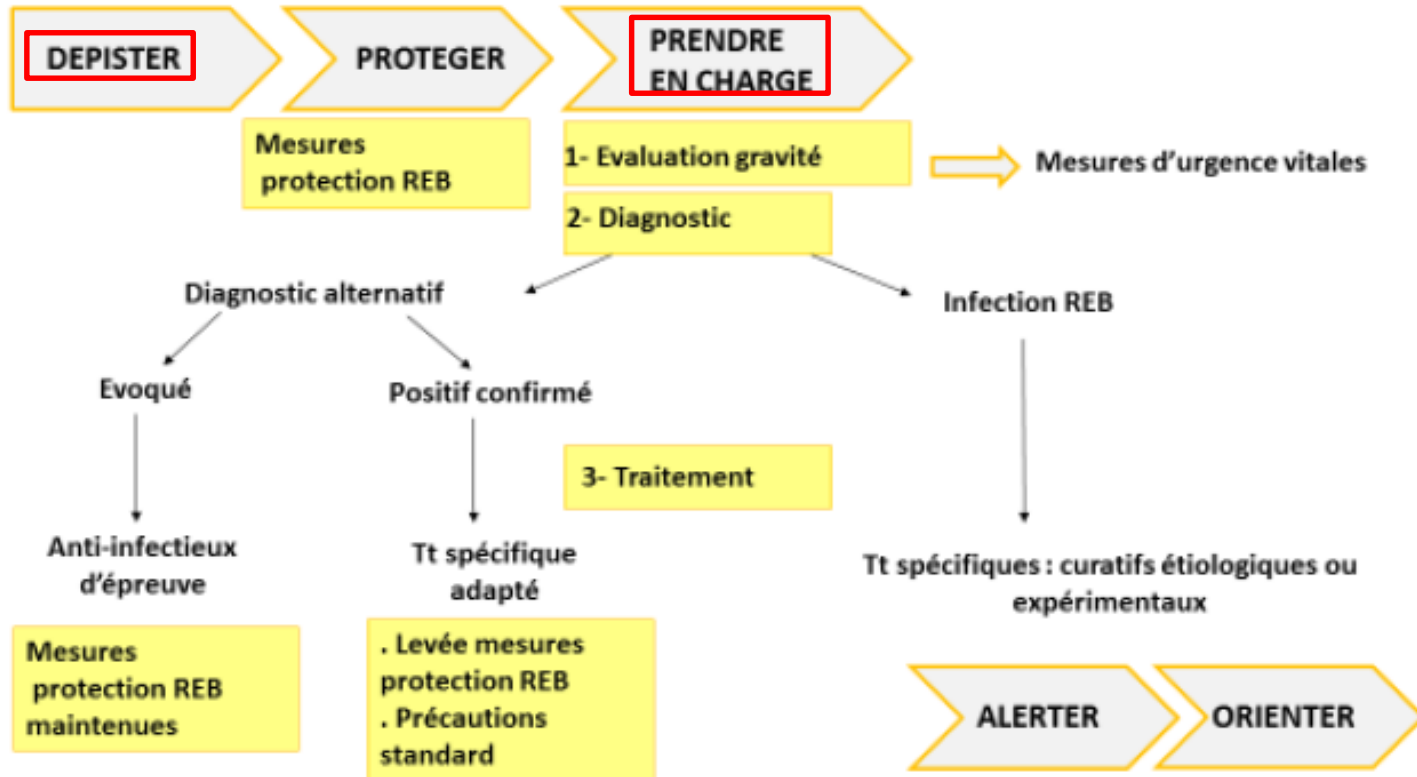


une procédure



Démarche de prise en charge

DEMARCHE de PRISE en CHARGE patient SUSPECT REB



Dépistage des cas, ex MERS Cov

Dépister - Cas suspect = Tableau clinique (< 14 jours après exposition) et exposition compatible

Tableau clinique : signes respiratoires fébriles quelque soit la gravité
+ **Exposition** : retour de la zone à risque (péninsule Arabique) ET hospitalisation (exposition nosocomiale) et/ou contact avec un cas possible / confirmé dans la zone, et/ou avec des camélidés et/ou leurs produits (viande crue, laitages non pasteurisés)

OU SDRA revenant de la zone à risque (même sans facteur d'exposition)

Ou tableau digestif fébrile possible chez patients immunodéprimés ou pathologies chroniques

Importance du diagnostic différentiel

Autres causes de fièvre au retour de la péninsule arabique :

- autre virose respiratoire / covid / grippe,
- infection urinaire haute,
- typhoïde, salmonellose mineure et autres causes de diarrhée du voyageur ; arboviroses (fièvre de la vallée du Rift, fièvre à virus West Nile, fièvre à phlébotomes), brucellose aiguë (endémique dans cette zone),
- paludisme (peu probable mais possibilité de *Plasmodium vivax*) ;
- pneumopathie bactérienne (dont légionellose) ;
- autres infections.

- Eviter la perte de chance pour le patient
- Débuter un éventuel traitement anti-infectieux d'épreuve

Importance du diagnostic différentiel

Autres causes de fièvre au retour de la péninsule arabique :

- autre virose respiratoire / covid / grippe,
- infection urinaire haute,
- typhoïde, salmonellose mineure et autres causes de diarrhée du voyageur ; arboviroses (fièvre de la vallée du Rift, fièvre à virus West Nile, fièvre à phlébotomes), brucellose aiguë (endémique dans cette zone),
- paludisme (peu probable mais possibilité de *Plasmodium vivax*) ;
- pneumopathie bactérienne (dont légionellose) ;
- autres infections.

Dépistage des cas,ex MVE

Dépister - Patient suspect = Tableau clinique (< 21 jours après exposition) ET Exposition compatibles

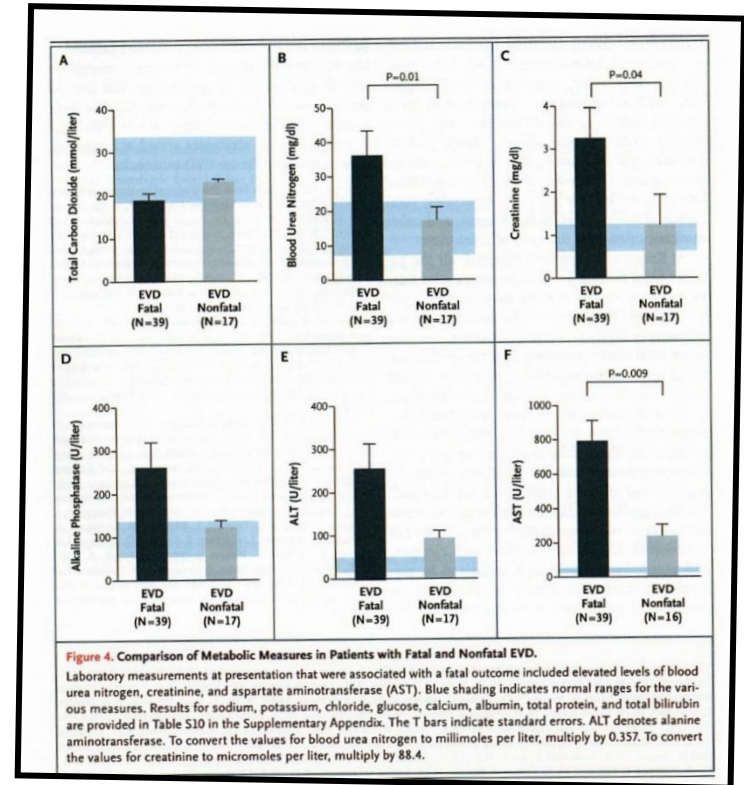
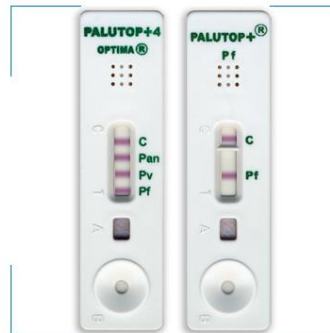
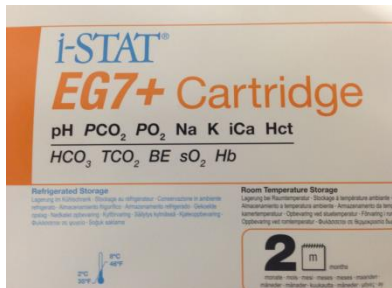
- **Tableau clinique** : fièvre >38°C de début brutal et / ou syndrome clinique compatible parmi :
 - asthénie, céphalées, douleurs abdominales, odynophagie, dysphagie, conjonctivite, rash, hépatosplénomégalie, toux
 - signes évocateurs souvent après J5 : diarrhées, vomissements, hémorragies cutanéomuqueuses et viscérales, voire méningo-encéphalite plus tardive
- **Exposition** : en zone d'alerte épidémique, et zone endémique notamment milieu rural ; contact avec tout fluide biologique de patient suspect, possible, confirmé, guéri ou d'animal possiblement infecté.

Importance du diagnostic différentiel

Autres causes de fièvre au retour d'Afrique

- paludisme (Test de Diagnostic Rapide, frottis/GE),
- infection bactérienne dont méningococcie, salmonellose,
- leptospirose (hémocultures, PL)
- Infection virale telle grippe, hépatite, arbovirose (fièvre jaune, dengue, Chikungunya, fièvre de la vallée du Rift...)

APPORT DE LA BIOLOGIE DELOCALISEE

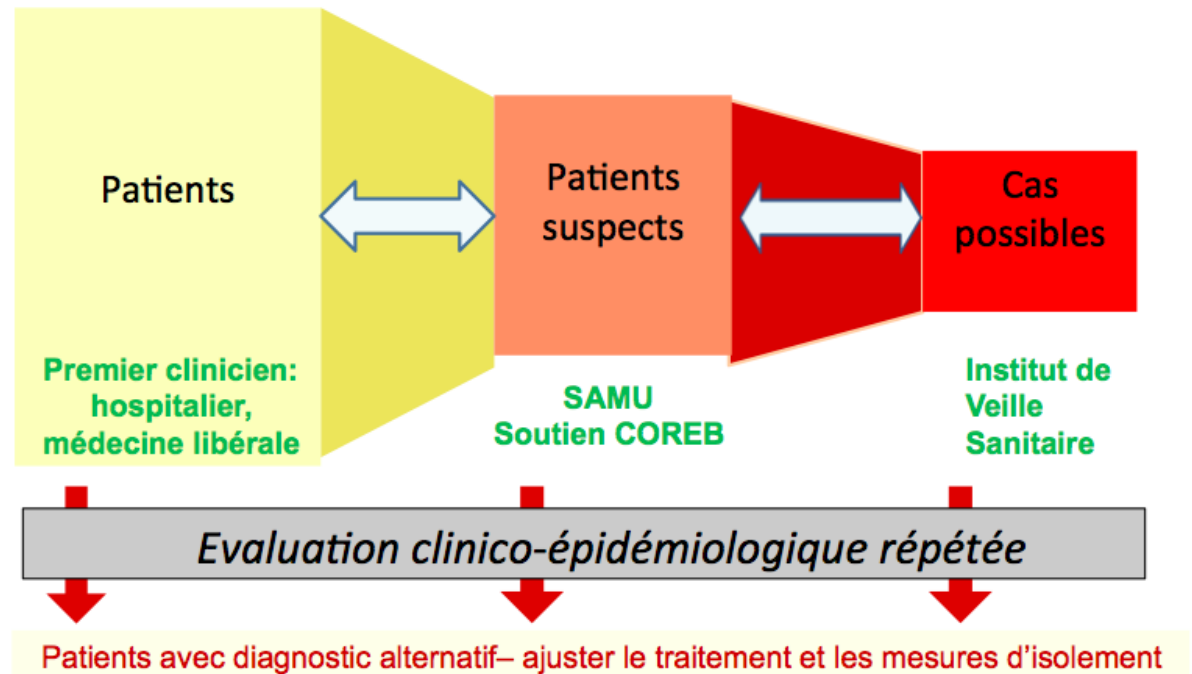


- TDR paludisme
- Coagulation
- Analyses urgentes ou de contrôle (K⁺, GDS)

Facteurs pronostiques

Classement des cas

- Etape décisive



Discussion collégiale :
SAMU, Médecin, ARS (Cire), SPF, Infectiologue référent

Classement des cas

Classement

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DES CAS SUSPECTS D'INFECTION À VIRUS ÉBOLA EN VUE DE LEUR CLASSEMENT, 29 DÉCEMBRE 2015

Investigateur InVS (si questionnaire rempli à l'InVS)

Nom de la personne ayant réalisé l'investigation : _____
Téléphone / _____ / email : _____
Institution : _____
Date de l'investigation / _____ / _____

Personne ayant contacté l'InVS (si questionnaire rempli à l'InVS)

Nom de la personne : _____
Téléphone / _____ / email : _____
Institution (ARS, SAMU, ...) : _____

Médecin prenant en charge le cas

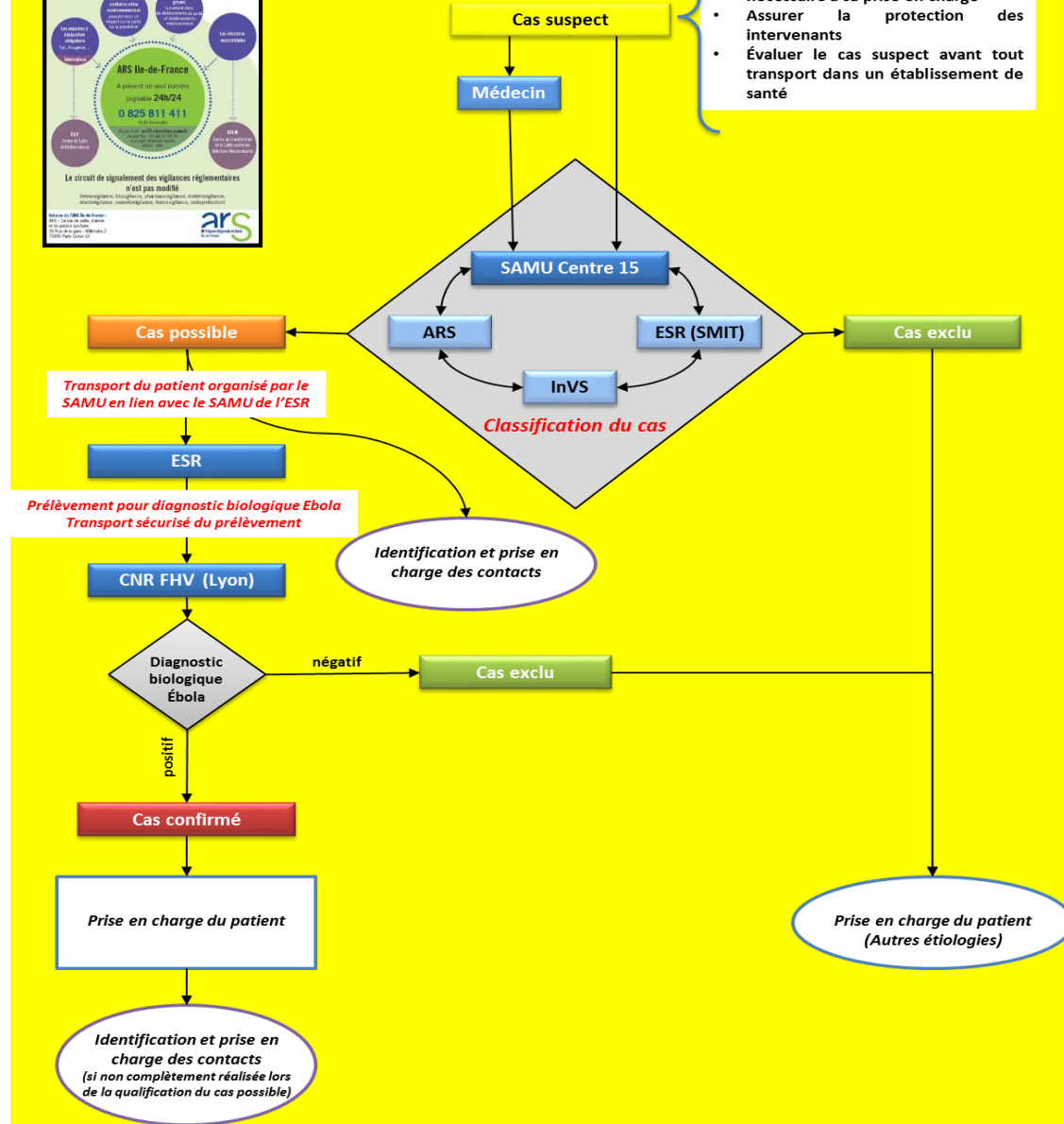
Nom de la personne : _____
Téléphone / _____ / email : _____
Institution (SAMU, Centre Hospitalier...)/ Service : _____

- Case definitions
 - **Suspect case** :
history of travel in an epidemic country in the 3 weeks before onset of fever $\geq 38^{\circ}$ C
 - **Possible case** :
suspect case AND impossible assessment of exposures or at-risk exposures: direct contact with Ebola patient, bodily fluids, attending funerals, contact with wild animals.
 - **Confirmed case** : positive RT-PCR confirmed by National Reference Laboratory (NRL) (Inserm/Institut Pasteur, Lyon, France)



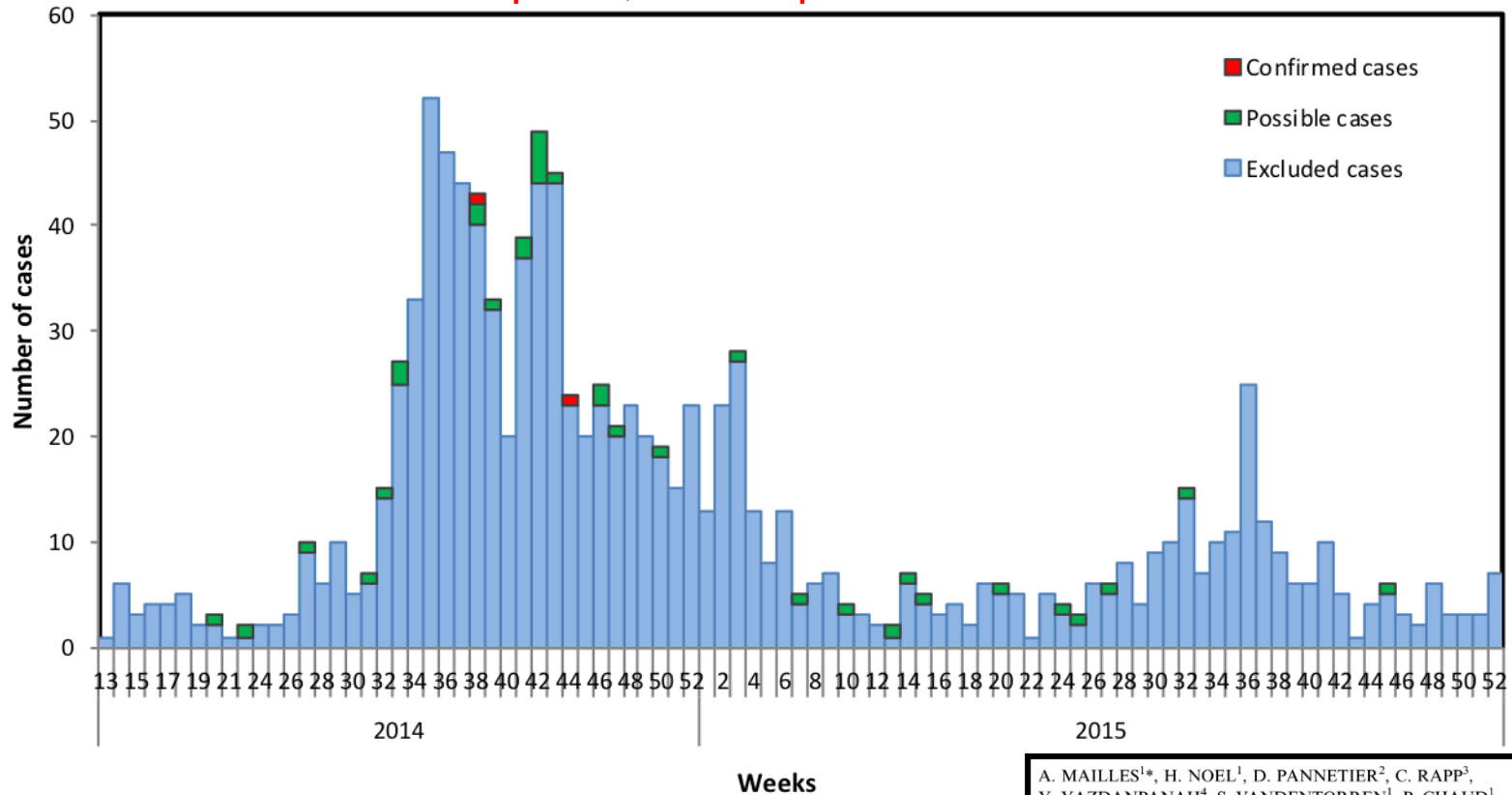
1. Dépister
2. Isoler
3. Classifier → ☎ : 15
4. Protéger les soignants
5. Alerter
6. Transporter les patients cas possibles dans un ESRH
7. Assurer le diagnostic biologique
8. Assurer la prise en charge du patient en fonction des résultats
9. Identifier et prendre en charge les contacts
10. Suivre les soignants

- Isoler le cas suspect et lui faire porter un masque chirurgical
- Limiter les intervenants auprès du cas suspect au strict minimum nécessaire à sa prise en charge
- Assurer la protection des intervenants
- Évaluer le cas suspect avant tout transport dans un établissement de santé



Performance de la surveillance épidémiologique

1064 cas suspects, 34 cas possibles tous infirmés



Dispositif efficace, fonctionnel 24/24 et 7/7

A. MAILLES^{1*}, H. NOEL¹, D. PANNETIER², C. RAPP³,
 Y. YAZDANPANAH⁴, S. VANDENTORREN¹, P. CHAUD¹,
 J. M. PHILIPPE⁵, B. WORMS⁵, M. BRUYAND¹, M. TOURDJMAN¹,
 M. NAHON⁶, E. BELCHIOR¹, E. LUCAS¹, J. DURAND¹,
 M. ZURBARAN¹, S. VAUX¹, B. COIGNARD¹, H. DE VALK¹,
 S. BAIZE², S. QUELET¹, F. BOURDILLON¹, on Behalf of
 the French EVD Team[†]

¹ French National Public Health Agency, Saint-Maurice, France

² French Reference Center for Viral Hemorrhagic Fevers, Lyon, France

³ Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé, France

⁴ Hôpital Universitaire Bichat, Paris, France

⁵ Ministry of Health, Paris, France

⁶ Samu de Paris, Paris, France

Identifier l'agent pathogène

- **Diagnostic alternatif « perte de chance »**

Rechercher les diagnostics différentiels

Prévenir le laboratoire par téléphone du contexte

Ne pas utiliser de pneumatique, **triple emballage**

Circuit des prélèvements (LSB3)



- **Diagnostic étiologique**

Prévenir le laboratoire du cas suspect et de l'envoi d'échantillons

Triple emballage

Prélèvements : sérum, urines, salive, sueur, sperme, prélèvement vaginal

Organiser le transport (**transporteur agréé**) / Fiche de renseignement clinique



- **Rôle des CNR : confirmation**



Prise en charge médicale d'un agent du REB, à la phase initiale

- Séniorisation
- Binôme IDE - AS
- Plannings
 - en 6 à 8h pour les paramédicaux
 - passages des médecins guidés par la clinique
- Soins planifiés
 - préparés avant l'entrée dans la chambre
 - ne pas oublier le sel, Principe de la marche en avant, pas de retour possible vers la zone propre
- Au près du patient
 - Drogues, solutés de remplissage, matériel d'urgence
 - Le moins de stock possible

Traitements symptomatiques : toujours ...

Précoce
Anticiper les défaillances



Thérapeutiques

Hémodialyse

Ventilation

Drogues inotropes

Oxygène, produits dérivés du sang

Antalgiques, antiémétiques, AD, nutrition

Antibiotiques, antipaludiques

Monitoring des électrolytes (POC)

Réhydratation

Disponibilité



Traitements symptomatiques

Correction des désordres hydroélectrolytiques

Table 1. Clinical Variables, Fluid Management, and Laboratory Values during the Course of Illness.*

Variable	Day of illness							
	10	11	12	13	14	15	16	17
Clinical variables†								
Temperature (°C)	38.4	39.3	38.8	40.0	40.0	39.8	38.8	38.8
Respiratory rate (breaths/min)	ND	ND	ND	ND	40	40	39	35
Oxygen saturation (%)	97	93	95	88	89	90	92	93
Heart rate (beats/min)	96	92	80	140	170	160	140	150
Oxygen (liters/min)	—	—	—	—	1	5	6	6
Noninvasive ventilation (hr)	—	—	—	—	—	—	—	—
Fluid measurements (ml)								
Intravenous fluids‡	7850	13,175	11,675	9200	7510	13,734	7574	4418
Oral fluids§	—	—	—	—	—	—	—	80
Diarrhea¶	4400	8400	6850	4030	2230	950	500	—
Vomiting	—	—	1200	1550	—	—	100	200
Urine	1330	1050	400	ND	ND	1760	4940	6870
Balance	2120	3725	3225	3620	5280	11,024	2034	-2572

- Hydratation (ringer lactate)
- Apports Na, K⁺, calcium, magnésium

Traitements étiologiques

- **Anti-infectieux** : expérimentaux / validés (AMM)
favipiravir, remdesivir
paxlovid, oseltamivir, ribavirine, teicovirimat
- **Plasma de convalescent** : MVE, Covid 19
- **Anticytokines** : tocilizumab et Covid 19, dexaméthasone
- **Anticorps monoclonaux** : Ebola et Zmapp, Covid 19 et Evusheld
- Anti-infectieux divers : ivermectine, chloroquine ...
- Autres colchicine, fluvoxamine ...

RECHERCHE EN SITUATION EPIDEMIQUE

Thérapeutiques expérimentales

Principaux traitements utilisés en 2014

Molécule	Type	Mécanisme d'action	Donnée in vitro	Données PNH	Essai EVD
TKM - Ebola	SiRNA	Blocage expression de gènes	Oui	Oui 6/8 singes	Oui 5 dont 1 PPE
Z Mapp	Cocktail AC monoclonaux	Neutralisation	Oui	Oui	Oui 9 (2 décès)
ZMAbs	Cocktail AC monoclonaux	Neutralisation	Oui	Oui	Oui 5
Favipiravir	Analogue nucléotidique	Inhibition ARN polymérase	Oui	Oui	Oui 7 (Europe)
Brincidofovir	Analogue nucléotidique	Inhibition ARN polymérase	Oui	Non	Oui

Traitements étiologiques : ex MVE

- Expérimentaux
- Complexes
- Efficacité ?
- Tolérance médiocre

Table 3. Use of Investigational Therapies.*

Investigational Therapy	Received at Least 1 Dose (N=27)	Completed Course†	Adverse Reactions	Suspected Adverse Reactions
	<i>number of patients (percent)</i>			
ZMapp or MIL77	8 (30)	2 (25)	4 (50)	Fever, hypotension, agitation, tachycardia, tachypnea, flushing, palmar pruritus, rash
ZMab	5 (19)	1 (20)	2 (40)	Fever, urticaria, serum sickness
TKM-Ebola	5 (19)	1 (20)	5 (100)	Fever, chills, hypotension, the systemic inflammatory response syndrome, nausea, lipemia
Favipiravir	10 (37)	5 (50)	3 (30)	Nausea, vomiting, elevated aspartate aminotransferase, neutropenia, QTc prolongation
Brincidofovir	7 (26)	1 (14)	4 (57)	Diarrhea, nausea, vomiting, elevated aminotransferase levels, severe fatigue
FX06	2 (7)	NA	0	
Convalescent plasma‡	10 (37)	NA	3 (33)	Transfusion-related acute lung injury
Convalescent whole blood	1 (4)	NA	0	
Amiodarone§	2 (7)	NA	1 (50)	Bradycardia
Melanocortin	1 (4)	NA	0	

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

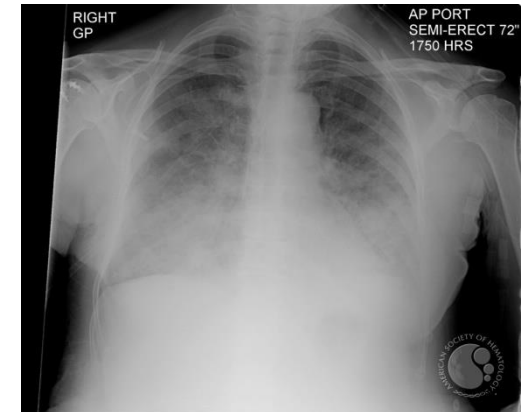
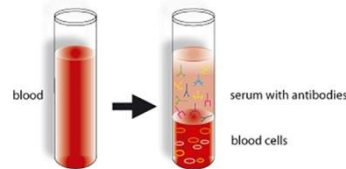
Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe

Timothy M. Uyeki, M.D., M.P.H., M.P.P., Anesh K. Mehta, M.D., Richard T. Davey, Jr., M.D., Allison M. Liddell, M.D., Timo Wolf, M.D., Pauline Vetter, M.D., D.T.M.&H., Stefan Schmiedel, M.D., Thomas Grunewald, M.D., Ph.D., Michael Jacobs, M.B., B.S., Ph.D., D.T.M.&H., Jose R. Arribas, M.D., Laura Evans, M.D., Angela L. Hewlett, M.D., Arne B. Brantsaeter, M.D., Ph.D., M.P.H., Giuseppe Ippolito, M.D., Christophe Rapp, M.D., Ph.D., Andy I.M. Hoepelman, M.D., Ph.D., and Julie Gutman, M.D., for the Working Group of the U.S.–European Clinical Network on Clinical Management of Ebola Virus Disease Patients in the U.S. and Europe*

Plasma de convalescent

Experimental therapies: growing interest in the use of whole blood or plasma from recovered Ebola patients (convalescent therapies)

- Données controversées
- Disponibilité, faisabilité
- Sécurité ?
- Efficacité (*titrage anticorps*)
- Tolérance (TRALI)



œdème lésionnel pulmonaire post transfusionnel

Use of Convalescent Whole Blood or Plasma
Collected from Patients Recovered from Ebola Virus
Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment
during Outbreaks

Traitements étiologiques : ex Covid 19

	<i>Pre- and post-exposure prophylaxis: healthy people w/o symptoms or diagnosis</i>	<i>Ambulatory care: mild-to-moderate disease</i>	<i>Hospitalized: mild-to-moderate disease without need for suppl. oxygen</i>	<i>Hospitalized: severe but non-critical disease (SpO₂ ≥94% on room air)</i>	<i>Hospitalized: critical disease (e.g., in ICU needing MV, or septic shock, ECMO)</i>
<i>Hydroxy-chloroquine^a</i>	NA	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
<i>Hydroxy-chloroquine^a + azithromycin</i>	NA	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
<i>Post-exposure hydroxy-chloroquine</i>	Recommend against use ⊕⊕⊕○	NA	NA	NA	NA
<i>Lopinavir + rtonavir</i>	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
<i>Corticosteroids</i>	NA	NA	Suggest against use†† ⊕⊕○○	Suggest use† ⊕⊕⊕○ R: if dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. ^b	Recommend use ⊕⊕⊕○ R: if dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. ^b
<i>Inhaled corticosteroids</i>	NA	Suggest against use outside context of a clinical trial†† ⊕⊕⊕○	NA	NA	NA
<i>Tocilizumab</i>	NA	NA	NA	Suggest use† ⊕⊕○○ R: Patients, particularly those who response to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab. R: In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥75 mg/L.	Suggest use† ⊕⊕○○ R: Patients, particularly those who response to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab. R: In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥75 mg/L.

Considérations éthiques

Approche individuelle

◆ Principes d'autonomie

- Droit de refuser certains traitement
- Restriction des libertés

◆ Principes de bienveillance

Accompagnement, soins optimaux

◆ Principe de non malfaisance

◆ Principe de justice et non discrimination

◆ Gestion du secret médical

CADRE REGLEMENTAIRE / ASPECTS ETHIQUES

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

**MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES**

Arrêté du 18 septembre 2014 autorisant l'utilisation de traitements
pour des patients contaminés par le virus Ebola

Arrête :

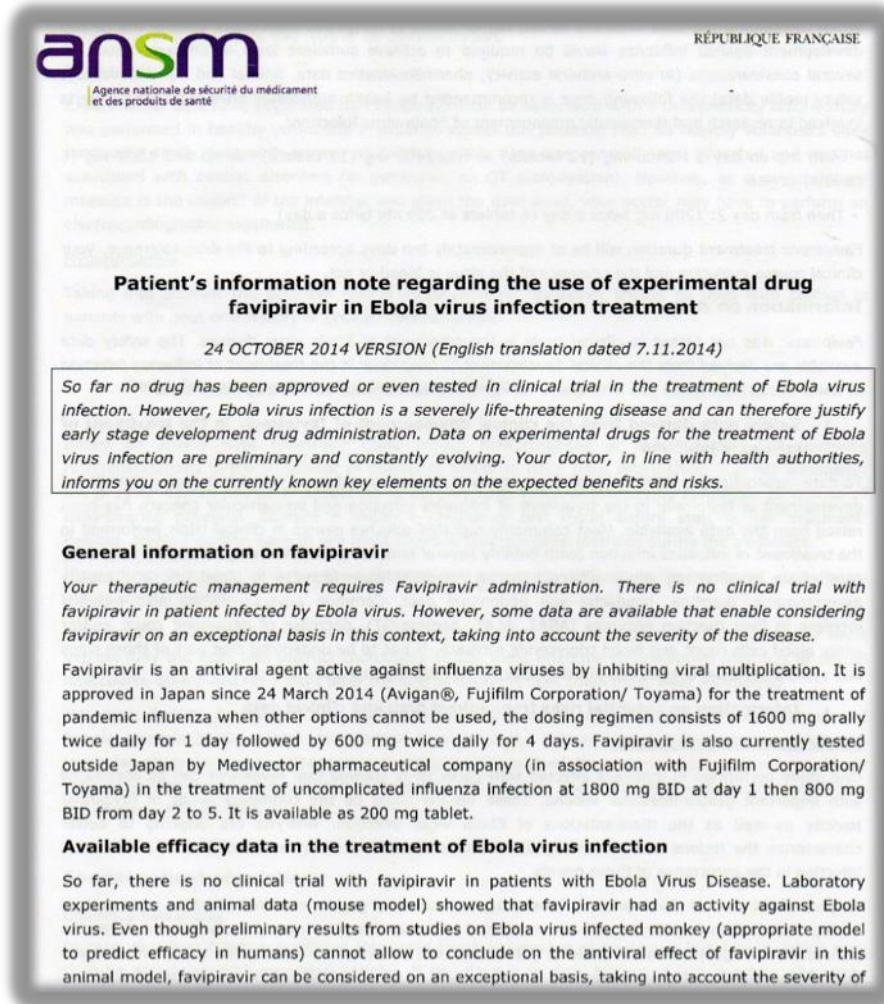
Art. 1^{er}. – A titre dérogatoire, les médicaments contenant les substances suivantes peuvent être importés, stockés, prescrits, dispensés et administrés pour le traitement des personnes contaminées par le virus Ebola, dans les établissements de santé de référence (ESR) et dans les hôpitaux d'instruction des armées (HIA) figurant sur la liste mise en ligne sur le site du ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes :

- Favipiravir ;
- TKM-100-802 ;
- ZMapp.

Ces médicaments pourront être utilisés lors d'une évacuation sanitaire de ressortissants dont l'Etat français a la charge.

ASPECTS ETHIQUES

Consentement éclairé



Rôle ANSM, ESR

Information et Collégialité

Prise en charge des contacts et des soignants exposés

- **Définitions : contacts, co-exposés**
- **Modalités de suivi**
 - Filière dédiée le cas échéant ou consultations dédiées
Ex : grippe H1N1
 - Organisation entre médecin référent infectieux/REB en établissement de santé et le SMIT référent zonal et les médecins traitants en lien avec l'ARS et InVS
- **Contre mesures spécifiques :
Prophylaxie post exposition, / vaccination ?**

Vaccination réactive des personnels soignants : ex MVE



Haut Conseil de la santé publique

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

Vaccin Erbevo

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.

Conclusions

- Capitaliser
- Sensibiliser et former les soignants
- Approche générique
- Multidisciplinarité
- Importance de l'éthique et des sciences sociales