

AVIS

relatif à la conduite à tenir concernant la transmission du virus Ebola après guérison clinique, par les liquides biologiques et notamment par voie sexuelle

18 novembre 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 14 octobre 2014 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la conduite à tenir concernant la transmission du virus Ebola après guérison clinique, par les liquides biologiques et notamment par voie sexuelle.

Sachant que la charge virale est très importante dans les liquides biologiques d'un malade infecté par le virus Ebola (MVE) et que l'évolution de l'infectiosité du virus est encore mal connue, il est demandé au HCSP d'émettre un avis complémentaire sur la conduite à tenir chez un patient guéri, au regard du risque de contamination au cours d'un acte sexuel ou au travers de ses excréta.

Le HCSP rappelle un certain nombre d'éléments publiés dans les avis du 10 avril 2014 et du 10 septembre 2014 [1,2]

- Le virus se transmet par contact avec le sang ou les fluides biologiques tels que les selles, les vomissures, les urines, la sueur, le sperme, le liquide amniotique, les larmes, la salive, le lait maternel, ...
- La charge virale des liquides biologiques d'un patient infecté par le virus Ebola est majeure ; elle peut atteindre 10^9 - 10^{10} PFU/g (Plaque Forming Unit/g) dans des selles diarrhéiques ou des vomissures [3] et 10^7 dans le sérum [4].
- L'infectiosité du virus Ebola est mal connue, mais il semble que de petites quantités de virus (quelques PFU) seraient susceptibles de transmettre la maladie [5].
- Au vu des risques encourus, une personne infectée par le virus Ebola et symptomatique doit être considérée comme hautement contagieuse.
- Le début de la contagiosité est lié à la virémie et donc à l'apparition des premiers symptômes (y compris la fièvre). Plus la maladie évolue, plus le patient est contagieux.
- Un patient asymptomatique n'est pas contagieux.
- La disparition des symptômes chez les survivants est corrélée à la disparition du risque de contagion. Toutefois, il peut persister du virus dans certains fluides biologiques (principalement urines, sécrétions vaginales et sperme).

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants

➤ **Persistance du virus dans les fluides biologiques des convalescents**

- Il existe très peu de données concernant la clairance virale, la persistance ou le portage viral chez les survivants de maladie à virus Ebola. Les rares données disponibles

proviennent d'études anciennes, pour lesquelles des limites d'ordre technique sont signalées par les auteurs.

- Il est important de veiller à la qualité des prélèvements pour la RT-PCR. Le respect des conditions de conservation et de transport dans des conditions optimales est nécessaires à l'interprétation des résultats, en particulier si ces résultats ont un impact sur la décision de levée de l'isolement.
- L'isolement dans le lait maternel du virus après sa disparition du sang a été rapporté dans un cas ; il serait possible que la glande mammaire, comme les gonades [6] et l'œil [7,8] constituent des sites immunologiquement protégés dans lesquels la clairance du virus est différée.
- Le virus Ebola Zaïre a pu être détecté dans le sperme de patients convalescents plusieurs mois après par isolement viral et par RT-PCR [6,8].
 - Ainsi, Rowe a pu étudier en 1995-1997, dans une cohorte de convalescents de FHV Ebola (n=29), la présence du virus dans les fluides corporels et l'existence possible d'une transmission aux personnes contacts vivant sous le même toit (n=152). Le virus a pu être détecté par RT-PCR dans le sperme jusqu'à 91 jours après le début de la maladie, mais aucun de ces échantillons, ni autres fluides non sanguins n'ont été positifs en culture. Aucune séroconversion n'a été observée chez 81 contacts vivant sous le même toit initialement séronégatifs. Pour 5 des contacts domestiques non connus pour une FHV Ebola, les anticorps étaient positifs, et pour un cas, une transmission sexuelle à partir d'un convalescent a été considérée comme possible.
 - Rodriguez a recherché prospectivement (épidémie de Kikwit, RDC, 1995) le virus dans les fluides corporels de 12 malades par RT-PCR et culture virale. L'ARN viral a pu être détecté jusqu'à 33 jours dans les fluides d'origine vaginale, rectale, et conjonctivale chez un patient, et jusqu'à 101 jours dans le fluide séminal de quatre patients. Un virus infectieux vivant a pu être isolé chez un patient 82 jours après le début de la maladie. La discordance entre la positivité de la PCR et l'isolement viral pourrait être expliquée par la perte de viabilité du virus lors du stockage et du transport de Kikwit à Atlanta, une séquestration du virus dans les macrophages, ou une fixation par les anticorps.
- Les « Centers of Disease Control and Prevention » (CDC) rapportent que les survivants ne sont plus porteurs du virus excepté dans le sperme dans lequel il a pu être retrouvé jusqu'à trois mois [9].
- L'European CDC (ECDC) considère également la possibilité d'excrétion de virus vivant et infectieux pendant une « longue période » après sortie de la phase aiguë [10].
- Le virus Marburg, qui est très proche du virus Ebola, a été isolé du sperme et relié à une transmission sexuelle 13 semaines après la convalescence [11].

Au total, la détection du virus Ebola dans un fluide biologique repose le plus souvent sur la positivité de la RT-PCR, mais le caractère infectieux de ces fluides dans un contexte normal n'a pas été établi avec certitude.

➤ **Transmission indirecte du virus par un malade Ebola en période contagieuse**

L'exposition indirecte au sang et fluides corporels par l'intermédiaire des objets inertes (*fomites*) joue un rôle mineur dans la transmission de la maladie [12]. Une étude évoque la possibilité de transmission chez un malade par l'intermédiaire d'une couverture préalablement utilisée par un malade décédé de maladie à virus Ebola (Gulu, Ouganda, 2000-2001) [13].

➤ **Persistance du virus dans l'environnement**

Une étude reproduisant des conditions environnementales favorables rapporte une persistance de virus actif jusqu'à six jours sur différents types de support [14]. Dans le but d'évaluer la contamination de l'environnement durant une épidémie, une étude réalisée dans un hôpital

africain, dans des conditions « de la vraie vie » a démontré l'absence de virus détecté par RT-PCR dans les 33 échantillons non contaminés par du sang, alors qu'étaient positifs en RT-PCR des gants souillés de sang et un site d'insertion d'un cathéter intraveineux chez un patient atteint de MVE [15].

➤ **Attitudes actuelles vis-à-vis de cette problématique**

- Une revue de la littérature consacrée au risque de transmission du virus Ebola à partir des fluides biologiques a été publiée en 2007 [15]. Les auteurs n'ont pu prouver que la positivité isolée de la RT-PCR ne témoigne que d'un résidu viral, et recommandent aux mères survivantes de ne pas allaiter « *dans les semaines* » suivant la convalescence. De manière plus globale, ils recommandent l'absence d'allaitement, l'abstinence sexuelle, ou l'utilisation de préservatif, l'absence de contact avec les membranes muqueuses oculaires dans les trois premiers mois de convalescence.
- Les CDC préconisent l'abstinence sexuelle (incluant le sexe oral) pour au moins trois mois, à défaut l'utilisation de préservatifs [16].
- L'ECDC a précisé l'attitude vis-à-vis d'éventuels dons de sang ou d'autres substances d'origine humaine : pour les survivants et dans l'impossibilité, compte-tenu des connaissances actuelles, de définir une période précise, la période d'éviction pour ces personnes guéries est fixée à 12 mois (ECDC. *Ebola-risk transmission via donated blood substances human origin*). Cependant, cette recommandation ne s'applique pas au don de sang total et de plasma des convalescents pour la préparation de traitement post-exposition [17].

➤ **Retours d'expériences des cas rapatriés et guéris au décours de l'épidémie actuelle**

Cas de Bégin

La sortie a été autorisée chez la patiente devenue asymptomatique, et après deux PCR négatives à 48 heures d'intervalle dans le sang et une dans les urines.

Une PCR a été réalisée dans la salive et une dans les sécrétions vaginales ; elles étaient toutes deux négatives.

Il a été recommandé à cette patiente d'utiliser à son domicile des toilettes et une salle de bain dédiées pendant 15 jours, ainsi que d'avoir recours à des préservatifs pendant 3 mois.

Cas de Hambourg

La levée de l'isolement vers une unité de médecine avec précautions contact a été autorisée après deux RT-PCR sang négatives à 24 heures d'intervalle, chez un patient compliant, capable de suivre les instructions, et continent pour les fèces et les urines.

Les conditions supplémentaires pour sortir de l'hôpital sans aucune précaution barrière mais avec des conseils pour la sexualité et les contacts domestiques, étaient une récupération totale et l'absence de signe d'infectivité dans les échantillons d'urines, de selles, de salive, de conjonctive, et trois frottis cutanés. En cas de positivité de la PCR cutanée, la négativité des cultures virales prélevées à 3 semaines était exigée.

En synthèse, le risque de transmission et de contamination de l'environnement à partir des fluides biologiques d'une personne guérie est faible mais ne peut être écarté. Des connaissances actuelles, il semble se dégager les éléments suivants :

- les fluides pour lesquels la clairance est rapide lors de la guérison clinique, comme le sang ;
- les fluides pour lesquels la clairance serait intermédiaire comme les urines, les sécrétions vaginales ;
- les fluides pour lesquels la clairance serait prolongée : le sperme ;
- les urines constituent le fluide biologique le plus facilement en contact avec le milieu environnemental.

Le HCSP recommande

- **Le lavage des mains :** le lavage soigneux des mains à l'eau et au savon, à défaut une friction avec une solution hydro-alcoolique (SHA), doit être systématique après toute miction, défécation, manipulation de préservatifs ou de protections hygiéniques intimes.
- **Pour la levée d'isolement des personnes guéries**
 - La levée d'isolement chez les personnes redevenues asymptomatiques doit reposer sur la négativité de deux RT-PCR dans le sang à 48 heures d'intervalle et la négativité d'une RT-PCR dans les urines.
 - Les sécrétions vaginales étant des fluides à clairance intermédiaire, il peut être envisagé, sous réserve de tolérance des mesures d'isolement par la patiente, d'attendre également la négativité de la RT-PCR sur les échantillons vaginaux. Cette attitude permet de simplifier la prise en charge en milieu communautaire de ces patientes. Mais l'incertitude importante liée à la variabilité des prélèvements sur écouvillons ne permet pas de retenir formellement ce critère pour une levée d'isolement.
 - Les échantillons biologiques de type sang, sérum, urines prélevés à distance chez des patients guéris et ayant bénéficié d'une levée d'isolement selon les critères ci-dessus, ne sont plus infectieux pour le virus Ebola et peuvent être manipulés avec des règles habituelles de biosécurité en LSB2. **Ceci ne s'applique pas aux échantillons de sperme pendant 3 mois.**
 - Une hospitalisation en chambre seule dans une unité de médecine avec précautions contact après négativation de deux PCR sang à 48 h d'intervalle et une PCR urines négative constitue une étape intermédiaire avant le retour au domicile.

➤ Quant au risque de transmission sexuelle

Le fluide biologique pour lequel le portage semble le plus long est le sperme et, à un moindre degré, les fluides vaginaux. Pour les patients pour lesquels un résultat négatif de RT-PCR sur sperme ou écouvillons vaginaux ne peut être obtenu, le HCSP recommande l'abstinence sexuelle y compris le sexe oral, et l'exclusion des contacts manuels avec des sécrétions génitales, pour une durée minimale de trois mois après la disparition des symptômes, ou à défaut, l'utilisation impérative et correcte de préservatifs, suivie d'un lavage soigneux des mains.

➤ Quant à l'allaitement maternel

Le HCSP recommande l'interdiction d'allaitement maternel dans les trois mois de convalescence.

➤ Quant à l'élimination des objets potentiellement contaminés

Les préservatifs usagés de patients encore excréteurs, voire les protections hygiéniques intimes peuvent être infectieux, ce d'autant qu'une transmission par les objets inertes ne peut être écartée, et que la survie du virus en milieu extérieur peut être de plusieurs jours.

Dans ces conditions, le HCSP recommande l'élimination 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.

➤ Quant à certains types de soins

Certains examens impliquant un contact ou une manipulation avec les muqueuses ou leurs sécrétions (muqueuses oculaires, buccales, génitales), comme les examens ophtalmologiques, gynécologiques et les soins dentaires, seront, sauf urgence, différés à trois mois de délai. Le retrait d'un dispositif intra-utérin (DIU) ne sera réalisé qu'en cas d'impérieuse nécessité ; le DIU sera traité comme un DASRI Ebola (immersion dans l'eau de Javel à 0,5 % pendant 30 minutes).

➤ **Quant aux dons de sang ou d'autres substances d'origine humaine**

Le HCSP indique que des recommandations ont été faites par l'Etablissement français du sang (EFS) et l'Agence de la biomédecine (ABM).

➤ **Pour les patients guéris n'ayant pas été hospitalisés en France**

Les mêmes mesures de précaution s'appliquent à ces personnes. Il leur est conseillé de prendre contact avec un médecin généraliste ou une association de permanence des soins, en vue de les informer sur la mise en œuvre de ces recommandations.

➤ **Le HCSP recommande la rédaction et la diffusion d'un document didactique (dépliant) à l'intention des personnes guéries, pour expliquer les contraintes pendant la phase de convalescence.**

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour de la Commission spécialisée Maladie transmissibles et de la Commission spécialisée Sécurité des patients. Aucun conflit d'intérêt identifié.

Avis validé par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie Ebola. 10 avril 2014.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=414> (consulté le 24/10/2014).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie Ebola : données complémentaires à l'avis du 10 avril 2014. 10 septembre 2014.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=456> (consulté le 24/10/2014).

[3] Bray M, Davis K, Geisbert T, et al. A mouse model for evaluation of prophylaxis and therapy of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1998; 178: 651-61.

Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/178/3/651.long>] (consulté le 24/10/2014).

[4] Zampieri CA, Sullivan NJ, Nabel GJ. Immunopathology of highly virulent pathogens: insights of Ebola virus. *Nature immunol* 2007; 8: 1159-64.

[5] Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.

[6] Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis* 1999; 179(Suppl 1): S28-35.

[7] Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, et al. Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl 1): S13-4.

[8] Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl 1): S170-76.

[9] CDC. Ebola (Ebola Virus Disease). Q&As on Transmission.

Disponible sur <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/qas.html> (consulté le 24/10/2014).

[10] ECDC. Risk of transmission of Ebola virus via donated blood and other substances of human origin in the EU. 6 octobre 2014.

Disponible sur <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ebola-risk-transmission-via-donated-blood-substances-human-origin-october-2014.pdf> (consulté le 24/10/2014)

[11] Martini GA, Schmidt HA. Spermatogenic transmission of the "Marburg virus" (causes of "Marburg simian disease"). *Klin Wochenschr* 1968; 46: 398-400.

[12] CDC. Ebola (Ebola Virus Disease). Review of Human-to-Human Transmission of Ebola Virus.

Disponible sur <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/human-transmission.html> (consulté le 24/10/2014).

[13] Francesconi P, Yoti Z, Declich S, et al. Ebola hemorrhagic fever transmission and risk factors of contacts, Uganda. *Emerging Infectious Diseases*. Nov 2003; 9(11): 1430-37.

[14] Sagripanti JL, Rom AM, Holland LE. Persistence in darkness of virulent alphaviruses, Ebola virus, and Lassa virus deposited on solid surfaces. Arch Virol 2010; 155: 2035-39.

[15] Bausch DG, et al. Assessment of the Risk of Ebola Virus Transmission from Bodily Fluids and Fomites. J Infect Dis 2007; 196: S142-47.

[16] CDC. Ebola (Ebola Virus Disease). Transmission.

Disponible sur http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/index.html?s_cid=cs_3923 (consulté le 24/10/2014)

[17] World Health Organization. Position Paper on Collection and Use of Convalescent Plasma or Serum as an Element in Filovirus Outbreak Response [Internet (English only)]. Blood Regulators Network page, WHO HQ website: World Health Organization (WHO) Blood Regulators Network (BRN); 2014 [updated 14 August 2014; cited 16 September 2014. Guidelines].

Disponible sur

http://www.who.int/bloodproducts/brn/brn_positionpaperconvplasmafiloviruses_finalweb14august2014.pdf (consulté le 24/10/2014).

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr