

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

Ces données sont susceptibles d'évoluer en fonction des connaissances et de la situation épidémiologique. Il est conseillé de se référer à la dernière version en ligne.

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 20 novembre 2014 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la prise en charge des personnes victimes d'un AES/AEV (accident d'exposition au sang/accident d'exposition au virus) professionnel à partir d'un patient index cas confirmé de maladie à virus Ebola (MVE).

Il est demandé au HCSP d'apporter des précisions relatives aux éléments suivants :

- Évaluation des risques liés aux AES ou aux AEV lors de la prise en charge de MVE en fonction du type de l'exposition et du contact : contact sur peau saine, sur peau lésée ou sur les muqueuses ; nature et volume du fluide corporel.
- Procédure de désinfection immédiate à la suite de l'accident d'exposition : nature et concentration des agents désinfectants à utiliser, durée d'application des produits.
- Prophylaxie éventuelle à mettre en place lors d'un accident d'exposition en lien avec l'ANSM : molécules à utiliser, indications, conditions de prescription,
- Préciser les modalités et l'organisation du suivi des personnes victimes.

Le HCSP rappelle un certain nombre d'éléments publiés dans les avis des 10 avril, 10 septembre 2014, et 24 octobre 2014 [1,2,3]

- 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 [4] et 10^7 dans le sérum [5].
- 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 [6].
- 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. La disparition des symptômes chez les survivants est corrélée à la disparition du risque de contagion (toutefois du virus peut persister au niveau du sperme ; cf. Avis du HCSP « Transmission virus Ebola après guérison clinique »).

- La conduite à tenir en cas de contact fortuit et bref sans équipement de protection individuel et sans notion de soins avec une personne fébrile, ambulatoire (valide) et capable de s'occuper d'elle-même, a été définie dans l'avis du 24 octobre 2014 [3].

Le HCSP a pris connaissance des éléments suivants

- **Concernant les risques encourus par les personnels soignants en Afrique de l'Ouest**
 - A la date du 21 novembre 2014, le nombre de professionnels de santé affectés par le virus est de 588 cas dont 337 décès (létalité observée de 57 %) sur l'ensemble des pays affectés par l'épidémie ou ayant accueilli des patients rapatriés (Guinée, Libéria, Nigéria, Sierra-Léone, Mali, Italie, Etats-Unis et Espagne) [7].
 - Les personnels soignants prenant en charge les personnes malades Ebola sont à risque élevé d'infection s'ils ne se conforment pas aux recommandations : port des équipements de protection individuelle (EPI) recommandés et respect strict des mesures de contrôle et de prévention des infections [8]. Les autres facteurs de risque incluent détresse psychologique, travail prolongé, stress lié à la chaleur et déshydratation dus au port d'EPI lourds, et difficultés ergonomiques de manipulation des corps et des échantillons [8].
- **Concernant les risques encourus par les personnels soignants en pays industrialisé**
 - Des accidents de transmission au personnel soignant à partir de malades Ebola rapatriés, limités en nombre, ont été rapportés en pays industrialisés, sans que les détails précis n'aient été publiés.
 - Selon les données rapportées, l'environnement était hautement contaminant avec des diarrhées profuses, les patients sources sont tous décédés.
- **Concernant les niveaux de risque de transmission du virus Ebola selon le type de contact avec un patient infecté par le virus**
 - Décrits par l'ECDC [9], ils figurent dans la Procédure Contact Ebola et l'avis du HCSP du 24 octobre 2014 [3].
 - L'ECDC a publié le 22 octobre 2014 des recommandations pour le suivi de personnes contacts et tout particulièrement des soignants ayant été exposés à des liquides biologiques au décours des soins prodigués à un patient « cas confirmé » ; la notion de risque « très élevé » dans ce cas y est reprise [10].
 - Ces niveaux d'exposition ont été transposés à la situation d'AEV/AES (accident d'exposition au virus) au niveau du tableau 1.

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

➤ **En cas d'AES/AEV survenant en milieu communautaire**

En cas d'AEV/AES survenu avec un patient index diagnostiqué secondairement, le personnel de santé victime de l'AEV/AEV doit prendre immédiatement contact avec l'Etablissement de santé de référence habilité (ESRH) pour prise en charge immédiate et organisation du suivi.

➤ **Concernant les connaissances sur les traitements spécifiques susceptibles d'être utilisés en prophylaxie**

- **Plusieurs traitements ont été identifiés comme ayant une activité sur le virus Ebola (favipiravir, brincidofovir, BCX 4430, Zmapp, TKM 100802 et AVI-7537). Ces traitements diffèrent sur plusieurs aspects :**

- En termes de mécanisme d'action :
 - le favipiravir, le brincidofovir et le BCX4430 sont trois analogues nucléos(t)idiques inhibant l'ARN polymérase ;
 - le Zmapp est une combinaison de trois anticorps monoclonaux dirigés chacun contre un épitope de glycoprotéine de surface du virus Ebola : c13C6, c2G4 et c4G7 ;
 - le TKM-Ebola est une combinaison de deux ARN interférents ciblant la L polymérase et les gènes de la protéine VP35 ;
 - AVI-7537 est un oligonucléotide antisens inhibant la synthèse de la protéine VP24,
- En termes de voie d'administration : voie orale pour les trois analogues nucléos(t)idiques et voie parentérale pour les autres traitements.
- En termes de niveau d'information :
 - pour présager d'une efficacité sur l'infection à virus Ebola : on dispose de données (sous forme de rapport ou de publication) sur le modèle pertinent (primate non humain) pour favipiravir, Zmapp, TKM-Ebola et AVI-7537 alors que pour les autres seules des données sont disponibles *in vitro* et *in vivo* sur modèles rongeurs;

- pour présager de la tolérance : on dispose d'une expérience clinique dans d'autres populations cibles que les patients infectés par le virus Ebola pour le favipiravir et le brincidofovir. Le Zmapp, TKM-Ebola, favipiravir et brincidofovir ont également été administrés dans un cadre compassionnel très limité dans le traitement de l'infection à virus Ebola.
- o Concernant la disponibilité de ces traitements, seuls le favipiravir et le brincidofovir n'ont pas de limite de disponibilité à ce jour. Cependant le laboratoire Chimerix n'envisage pas une mise à disposition du brincidofovir en prophylaxie post exposition à ce jour.
- o **Aussi à ce jour, compte tenu de l'effet antiviral du favipiravir vis-à-vis du virus Ebola, de son administration par voie orale et de sa disponibilité, l'antiviral favipiravir (autorisé au Japon dans le traitement de la grippe) est un candidat potentiel pour la prophylaxie post-exposition.**
- o **Dose**
 - En ce qui concerne la dose à envisager dans ce contexte, même si les patients n'ont pas de virémie détectable durant la phase d'incubation, l'élément critique est d'atteindre une exposition plasmatique suffisante avant l'apparition d'une virémie et ainsi limiter le risque d'une évolution potentielle vers la maladie. Ainsi, si la post-exposition est envisagée dans le contexte de l'infection à virus Ebola la dose devrait être alignée sur la dose déterminée pour le traitement d'un cas confirmé.
 - L'ensemble des simulations réalisées ont *in fine* abouti à définir la dose de favipiravir : une dose de charge de 6 000 mg (2 400 mg à H0 et H8 + 1 200 mg à H16) le 1^{er} jour, suivie d'une dose d'entretien de 1 200 mg x 2/jour [11]. Ceci correspond à des niveaux de dose bien plus élevés que ceux pour lesquels une expérience clinique a été accumulée au travers du développement dans l'infection grippale.
- o **Délai d'initiation**
 - Il convient de débiter le traitement de post-exposition le plus rapidement possible, dans un délai maximal de 10 jours (correspondant à la durée médiane d'incubation du virus Ebola).
- o **Durée de traitement en post-exposition**
 - Une durée qui couvrirait la durée d'incubation (jusqu'à 21 jours) au regard de la forte dose envisagée avec des incertitudes sur le niveau de tolérance, de l'absence de recul sur une durée d'exposition au-delà de 5 jours (dans le contexte du traitement de la grippe) serait discutable.
 - Aussi un compromis a été défini *sur un mode empirique* avec une durée totale de traitement post exposition de 14 jours, qui couvrirait la dure moyenne d'incubation.
- o **Modalités de surveillance**
 - Concernent la mise en œuvre d'une prophylaxie pré-exposition au niveau national dans les centres de référence :
 - Au regard de l'incertitude sur le profil de risque au niveau de dose envisagé, les sujets traités dans un contexte de post-exposition devront être étroitement surveillés ce qui imposera une hospitalisation dont la durée sera à moduler en fonction de la tolérance du patient.
 - La surveillance devra comporter au moins des tests de la fonction hépatique (ALAT/ASAT, GGT) et rénale, un dosage d'acide urique, une NFS, une surveillance des paramètres de la coagulation (le suivi biologique sera réalisé à J1, J3, J5, J10 à et J14), un suivi renforcé de la tolérance gastro-intestinale, et une surveillance électrocardiographique (QT).

- Une PCR Ebola devra être réalisée au moins à J14 (en fin de traitement) et J21 post-exposition (ceci sera à adapter en lien avec le CNR FHV en fonction du tableau clinique).
 - Il est rappelé qu'en l'absence de fièvre ou de signes cliniques, la personne victime d'AEV/AES n'est pas contagieuse et les prélèvements seront traités de manière standard.
- **Concernant les connaissances sur les vaccins spécifiques ou de l'utilisation de sérum de convalescents**
- Deux candidats vaccins sont en cours d'essais cliniques de phase I dans le cadre de la prévention de la fièvre à virus Ebola responsable de l'épidémie actuelle en Afrique de l'Ouest. Des publications font état d'une certaine efficacité dans un modèle primate en post-exposition de vaccins préparés à partir du Virus de la Stomatite Vésiculeuse recombinant dans lequel la protéine VSV G est remplacée par une glycoprotéine de surface du virus Ebola. Les informations très préliminaires sur les premiers sujets qui ont reçu le vaccin expérimental VSV-ZEBOV dans l'essai clinique de phase I, ne rapportent pas d'effets indésirables graves dans la semaine suivant l'injection. Toutefois, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour proposer l'utilisation d'un vaccin dans le cadre d'AES/AEV.
 - L'utilisation de sérum de convalescents est une des pistes thérapeutiques identifiée par l'OMS dans le cadre de l'épidémie à virus Ebola. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, son utilisation reste empirique et devrait faire l'objet d'études permettant d'évaluer son efficacité.
- **Concernant la position de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur l'utilisation compassionnelle des traitements en l'absence de données de sécurité et d'efficacité humaine**
- L'utilisation de médicaments pour lesquels des données exigibles pour l'enregistrement sont manquantes pose un problème éthique face à une épidémie en Afrique de l'Ouest pour laquelle la létalité est d'environ 50 %. Le panel réuni par l'OMS en août 2014 avait conclu à l'unanimité qu'il était « *acceptable, pour des raisons éthiques et sur la base de données factuelles, d'utiliser comme traitement potentiel **ou en prévention** des interventions non homologuées qui ont donné des résultats prometteurs en laboratoire et sur des modèles animaux, mais dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas encore été évaluées chez l'être humain, sous réserve que certaines conditions soient réunies* » [12]. La possibilité d'utiliser ces médicaments en prophylaxie est reprise dans le background document [13].
- **Le statut de ces médicaments dans le cadre de la prophylaxie post-exposition relève du texte réglementaire**
- L'arrêté du 18 septembre 2014 autorisant l'utilisation de traitements pour les patients contaminés par le virus Ebola précise dans son article 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 ; ZMabs. » [14,15].
 - Le nouvel arrêté devrait être rédigé comme suit : « À titre dérogatoire, le médicament contenant la substance Favipiravir peut être importé, stocké, distribué, prescrit, dispensé et administré pour le traitement des personnes exposées au virus Ebola, dans les établissements de santé de référence (ESRH), 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 ».

- **Considérant les différentes recommandations en cas d'exposition professionnelle au virus Ebola publiées par les CDC [16], l'agence de santé publique du Canada [17], l'OMS [18, 19].**

Le HCSP recommande

- **Tout AEV par exposition au sang, à un fluide biologique, sécrétion ou excrétion à partir d'un cas « suspect », « possible » ou « confirmé » doit conduire impérativement et immédiatement à des mesures d'ordre général et des mesures spécifiques en cas de MVE confirmée chez le patient source.**
- **Mesures d'ordre général**
 - ✓ **Dans tous les cas :**
 - l'arrêt sécurisé des tâches en cours ;
 - la sortie de la victime de l'aire de soins ;
 - le retrait sécurisé de l'EPI, avec respect scrupuleux des procédures écrites.
 - ✓ **En cas d'AES (piqûres ou blessures percutanées) :**
 - lavage doux et non traumatique à l'eau et au savon de la zone cutanée concernée par la blessure ou la piqûre ;
 - désinfection à l'Eau de Javel à 0,5% de chlore pendant 10 minutes.
 - ✓ **En cas d'AEV sur peau saine**
 - lavage doux et non traumatique à l'eau et au savon de la zone cutanée concernée par la blessure ou la piqûre ;
 - désinfection à l'Eau de Javel à 0,5% de chlore pendant 10 minutes.
 - ✓ **En cas d'AEV sur muqueuse (comme la conjonctive) :**
 - rinçage abondant au sérum physiologique, à défaut avec de l'eau ou un soluté de lavage oculaire ;
 - sans solution de chlore ou autre désinfectant.
 - ✓ **En cas d'incident survenu lors de la procédure de déshabillage** au décours de soins, constaté par l'intéressé ou par le binôme contrôle :
 - lavage soigneux des mains à l'eau et au savon ;
 - lavage soigneux de la zone cutanée concernée ;
 - désinfection cutanée complémentaire à l'Eau de Javel à 0,5% de chlore ;
 - rinçage abondant au sérum physiologique, à défaut avec de l'eau ou un soluté de lavage oculaire en cas de projection ou de contact avec les muqueuses oculaires ;
 - rinçage abondant à l'eau en cas de projection ou de contact au niveau de la muqueuse buccale.
 - ✓ **Tout AEV d'un cas suspect, possible ou confirmé** doit conduire à une :
 - évaluation vis-à-vis des autres maladies transmissibles, telles que VIH, VHB, VHC ;
 - vérification du statut vis-à-vis du VHB, immuno-vaccination si nécessaire ; à ce sujet le HCSP recommande que les personnels susceptibles de prendre en charge des personnes infectées par le virus Ebola soient correctement immunisées contre le VHB ;
 - évaluation du retentissement psychologique ;
 - information de la personne victime, afin que le patient soit informé des risques et des bénéfices attendus avec la chimioprophylaxie.

➤ **Mesures spécifiques en cas de MVE confirmée chez le patient index**

Tout AEV/AES à partir d'un cas confirmé doit conduire impérativement et immédiatement à faire l'objet d'un signalement, à évaluer le risque lié à l'exposition, à décider de l'opportunité d'une chimioprophylaxie post-exposition.

- ✓ Cette évaluation se fera à deux niveaux :

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).

Niveau national

- Avis collégial de l'ANSM pour validation.
- ✓ **Protocole de chimioprophylaxie post-exposition**
- Tout AES/AEV nécessite une décision urgente de l'application du protocole de chimioprophylaxie par le favipiravir :
 - une dose de charge de 6 000 mg (2 400 mg à H0 et H8 + 1 200 mg à H16) le 1^{er} jour,
 - suivie d'une dose d'entretien de 1 200 mg x 2/jour, pendant 14 jours.
 - La décision de chimioprophylaxie étant prise, l'administration doit se faire dans les délais les plus brefs.
- ✓ **À cet égard, le HCSP souligne la nécessité de la constitution d'un stock de favipiravir dans chaque ESRH pour permettre de débiter en urgence H24 un traitement post-exposition par le favipiravir.**

✓ **Planification et suivi médical**

Tout AEV/AES traité nécessite la planification du suivi médical et paramédical de la victime par l'infectiologue référent de l'ESRH prescripteur :

- en hospitalisation, les cinq premiers jours au minimum, ensuite en ambulatoire en cas de bonne tolérance, mise en route de la surveillance biquotidienne de la température pendant 21 jours, avec nécessité d'appeler le 15 en cas d'apparition d'une fièvre ou de signes cliniques, pour une évaluation par l'infectiologue référent de l'ESRH prescripteur.
- La surveillance devra comporter au moins des tests de la fonction hépatique (ALAT/ASAT, GGT) et rénale, acide urique, une NFS, une surveillance des paramètres de la coagulation (le suivi biologique sera réalisé à J1, J3, J5, J10 et J14) un suivi renforcé de la tolérance gastro-intestinale et une surveillance électrocardiographique (QT).
- Il est rappelé qu'en l'absence de fièvre ou de signes cliniques, la personne victime d'AEV/AES n'est pas contagieuse et les prélèvements seront traités de manière standard.
- Une PCR-Ebola devra être réalisée au moins à J14 (en fin de traitement) et J21 post-exposition (ceci sera à adapter en lien avec le CNR FHV en fonction du tableau clinique).
- L'arrêt du favipiravir au 14^e jour de traitement devra être confirmé par une PCR Ebola négative.

➤ **Enfin le HCSP rappelle**

- l'absence de quarantaine quel que soit l'AEV ;
- la nécessité, en cas de chimioprophylaxie, d'une surveillance clinique et biologique par l'infectiologue référent de l'ESRH prescripteur ;
- dans les autres cas, la nécessité d'une surveillance biquotidienne en ambulatoire, assurée par l'ARS en cas d'exposition à risque faible, très faible. Une auto-surveillance est possible en cas de risque très faible.

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 et avec le groupe Ebola de l'ANSM.

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] Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir concernant l'identification et le suivi des personnes-contact d'un cas possible ou confirmé d'infection par le virus Ebola. 24 octobre 2014.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=458> (consulté le 14/11/2014).

[4] 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).

- [5] Zampieri CA, Sullivan NJ, Nabel GJ. Immunopathology of highly virulent pathogens: insights of Ebola virus. *Nature immunol* 2007; 8: 1159-64.
- [6] Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
- [7] InVS. EBOLA. Point épidémiologique semaine 42 (du 13/10 au 19/10/2014). <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola/Point-epidemiologique-Ebola-Afrique-de-l-Ouest/Virus-Ebola-Point-epidemiologique-en-Afrique-de-l-Ouest-au-20-octobre-2014>
- [8] WHO. Occupational health and safety risks. http://www.who.int/occupational_health/publications/ebola_osh/en/
- [9] Source eCDC, Rapid Risk Assessment, Outbreak of Ebola virus disease in West Africa, 1st August 2014. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1141
- [10] ECDC. Public health management of persons having had contact with Ebola virus disease cases in the EU. Technical Report, 22 octobre 2014. Disponible sur <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ebola-public-health-contact-management.pdf> (consulté le 14/11/2014).
- [11] Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keita S, De Lamballerie X, Malvy D. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus Disease. *Lancet Infectious Diseases*. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71047-43](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71047-43) <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473309914710473.pdf>
- [12] WHO. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease Report of an advisory panel to WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130997/1/WHO_HIS_KER_GHE_14.1_eng.pdf
- [13] WHO. Consultation on potential Ebola therapies and vaccines. Background document : <http://www.who.int/csr/disease/ebola/ebola-new-interventions-02-sep-2014.pdf?ua=1>
- [14] Arrêté du 18 septembre 2014 autorisant l'utilisation de traitements pour les patients contaminés par le virus ébola.
- [15] Arrêté du 22 septembre 2014 modifiant l'arrêté du 18 septembre 2014 autorisant l'utilisation de traitements pour les patients contaminés par le virus ébola
- [16] CDC. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/infection-prevention-and-control-recommendations.html>
- [17] Public Health Agency of Canada ; <http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/vhf-fvh/ebola-ipc-pci-eng.php - a2>
- [18] OMS http://www.who.int/occupational_health/publications/ebola_osh/en/
- [19] OMS. Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola. September 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130596/1/WHO_HIS_SDS_2014.4_eng.pdf?ua=1&ua=1

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr