

AVIS

Stratégie de classement des patients « cas suspects » de maladie à virus Ebola

8 juillet 2015

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 5 novembre 2014 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la stratégie de classement des patients cas « suspects ».

Le retour d'expérience du dispositif actuel montre que la classification d'un patient cas « suspect » en cas « possible » ou « exclu » n'est pas toujours évidente.

Certains patients sont classés en « cas possibles » en raison de la difficulté à rassembler les informations permettant de les exclure ou le sont secondairement après apparition d'une complication les faisant entrer dans la définition de « cas possible ».

Dans le cadre des recommandations actuelles, l'ensemble de ces patients doit être immédiatement pris en charge par un SAMU d'un établissement de santé de référence habilité (ESRH) et transféré dans un ESRH.

Outre l'occupation des lits dédiés en ESRH et la consommation peu justifiée de moyens, le déploiement d'un dispositif maximal, comme cela a déjà été observé, entraîne une stigmatisation injustifiée de la part de l'environnement social.

Dans ce contexte, il pourrait être utile d'envisager des modalités de prise en charge différentes des patients pour lesquels le diagnostic de maladie à virus Ebola (MVE) n'est qu'un diagnostic d'exclusion devant des symptômes ou une histoire peu évocateurs.

Dans ce cadre, l'expertise du HCSP est sollicitée pour déterminer :

- l'intérêt de différencier ces cas ;
- les conditions pour lesquelles un résultat négatif d'un test par le kit « Altona » permettrait la levée des mesures d'isolement.

Il est également demandé au HCSP d'évaluer la place d'un test de diagnostic rapide dans le processus de classement des patients, dans l'hypothèse de sa mise à disposition prochaine.

Le HCSP rappelle les éléments suivants

➤ **La définition des cas actualisée à la date du 1^{er} juillet 2015 [1]**

▪ **Patient suspect**

Un patient suspect est défini comme toute personne présentant, dans un délai de 21 jours après son retour de la zone à risque¹, une fièvre mesurée par un soignant supérieure ou égale à 38°C.

¹ Institut de veille sanitaire. Dossier Ebola.

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola>

- **Cas possible**

Un patient possible est défini comme toute personne présentant, dans un délai de 21 jours après son retour de la zone à risque, une fièvre supérieure ou égale à 38 °C et pour laquelle une exposition à risque a pu être établie dans un délai de 21 jours avant le début des symptômes ou pour laquelle il est impossible d'évaluer l'existence d'expositions à risque (patient non interrogeable quelle qu'en soit la raison, ou opposant aux questions par exemple).

Si un patient ne peut pas être exclu au terme de l'investigation, il convient de réaliser une concertation (sous la forme d'une conférence téléphonique) associant le médecin en charge du cas au moment du signalement, l'infectiologue de l'établissement de référence, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Agence régionale de santé (ARS).
- **Cas confirmé**

Un patient confirmé est défini comme toute personne pour laquelle on dispose d'une confirmation biologique d'infection par le virus Ebola réalisée par le CNR des Fièvres hémorragiques virales (FHV) ou un autre laboratoire autorisé, le résultat de ce laboratoire étant validé par le CNR.
- **Cas exclu**

Un patient est exclu :

 - s'il ne remplit pas les critères pour être un cas suspect, **ou**
 - s'il répond à la définition de cas suspect mais pas à celle de cas possible, **ou**
 - si le diagnostic d'infection par le virus Ebola a été biologiquement écarté par un test spécifique réalisé au CNR ou dans un laboratoire autorisé.
- **Le diagnostic biologique de maladie à virus Ebola (MVE)**
 - **Le diagnostic de MVE relève de l'expertise du CNR avec des techniques virologiques déployées dans un laboratoire de très haut niveau de sécurité (LSB4).**
 - **Les principales techniques utilisables sont :**
 - **La détection du matériel génétique du virus Ebola par PCR**

Extrêmement efficace, cette technique peut être utilisée dès les premiers stades de l'infection puisqu'il a été démontré une excellente corrélation entre la fièvre observée chez le patient et la virémie. La RT-PCR doit donc permettre d'établir le diagnostic de **FHV Ebola**. **Cependant, dans de rares cas, la RT-PCR peut s'avérer négative** au début de la phase symptomatique, notamment chez les patients pauci-symptomatiques. C'est la raison pour laquelle on ne peut pas exclure un cas sur la base d'une RT-PCR négative dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.
 - **La détection des anticorps IgM ou IgG spécifiques par des méthodes sérologiques de type Elisa**

Les techniques de sérologie sont beaucoup moins performantes pour le diagnostic d'une MVE. Les anticorps n'apparaissent pas immédiatement avec les premiers symptômes, même pour les IgM les plus précoces, ce qui ne rend pas cette technique très utilisable dans un contexte d'urgence. Il en est de même pour les IgG qui apparaissent de toute façon trop tardivement par rapport aux symptômes initiaux pour être utilisées comme méthode de diagnostic précoce. Il faut de plus noter que dans le cas du virus Ebola, les patients qui décèdent, soit la majorité des patients, ne développent pas d'anticorps suite à l'infection par le virus : ils ne développent pas d'IgG et la réponse IgM est généralement faible et retardée. Les patients survivants, par contre, développent généralement des anticorps spécifiques IgM et IgG dirigés contre le virus Ebola.
- **La nécessité de la prise en charge en parallèle d'autres diagnostics différentiels.**

- **L'évolution de l'épidémie régulièrement actualisée².**

Le HCSP a par ailleurs pris connaissance des éléments suivants

- **Les données provenant de la surveillance épidémiologique en Afrique de l'Ouest (OMS), de l'InVS (nombre d'appels) et de l'activité liée à l'alerte Ebola dans les ESRH ne témoignent pas d'une occupation préoccupante des lits dédiés, ni d'une surconsommation des équipements de protection individuelles (EPI).**
- **L'expérience de la gestion des cas « suspects » et « possibles » en France**

A la date du 29 juin 2015, 897 cas suspects dont 31 cas possibles ont été répertoriés en France par l'InVS.

A ce jour, 6 cas « suspects » ont été classés « possibles » dans le but d'obtenir un test diagnostique de MVE, dans des situations complexes.

Par exemple : difficultés à l'interrogatoire ou à son interprétation, liées à une barrière linguistique, ou à une crainte de discrimination soulignant la nécessité de pouvoir s'appuyer sur un service central de traduction, une aide préfectorale aux migrants, aux structures associatives.
- **La possibilité de gérer en box fermé pendant quelques heures un patient non sécrétant dans l'attente d'une mise en confiance et d'un interrogatoire dans la langue adaptée pour pouvoir exclure le cas.**
- **Les spécificités de prise en charge des deux grands types de patients susceptibles d'entrer dans cette catégorie de patients suspects : les personnes migrantes originaires d'Afrique de l'Ouest, et les personnels français revenant de mission.** Contrairement aux premiers, les personnels ont bénéficié de formations et d'encadrement, l'interrogatoire est plus fiable, et ils entrent à leur retour dans un système de suivi : en cas de signes et/ou symptômes, la gestion de ces cas devrait s'en trouver simplifiée.
- **Les délais de transfert par SAMU :** impactés par les autres urgences, en particulier urgence vitale, ils peuvent être prolongés.
- **Le délai d'obtention des résultats du test diagnostique peut être long,** ce qui prolonge la surveillance des cas « possibles » dans un secteur adapté avec du personnel dédié [2]. Ce délai peut encore être allongé s'il est nécessaire de réaliser une seconde PCR à 48 heures, lorsque la première a été réalisée trop précocement (moins de 48 h) par rapport au début des signes, en particulier en cas de fièvre isolée.
- **Le kit « Altona »**

Ce kit vise à permettre aux ESRH concernés de réaliser le diagnostic de MVE en première intention pour s'affranchir du délai d'envoi des échantillons au CNR, lorsque le résultat est négatif. Les résultats pourraient être disponibles dans un délai de 5 heures.

Tout résultat positif doit être confirmé par le CNR.

Le CNR a validé la valeur prédictive négative de ce test.
- **Pré-requis au déploiement**
 - faire partie de la liste des ESRH ;
 - répondre aux obligations réglementaires de l'arrêté du 6 août 2014 relatif à l'autorisation de manipulation dérogatoire de l'agent biologique du groupe 4 Ebola à des fins de réalisation d'examens biologiques pour les patients atteints d'infection avérée à cet agent [3] ;
 - utiliser exclusivement un kit de RT-PCR validé par le CNR et

² Institut de veille sanitaire. Bulletin hebdomadaire international : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-hebdomadaire-international>

- déployer en lien avec le CNR qui doit relire et valider les procédures mises en œuvre par les ESRH préalablement à toute activité de diagnostic.
- **Déploiement**

Le CNR doit être informé systématiquement avant toute réalisation d'un diagnostic, qui doit se faire sous la supervision du CNR FHV, nécessitant des échanges pré-analytiques et post-analytiques entre les équipes.

Le diagnostic Ebola doit être limité aux cas classés « possibles » selon la procédure mise en place par l'InVS.

Il est en outre impératif que le CNR évalue le bien-fondé de limiter la recherche étiologique au virus Ebola. Si d'autres analyses à visée étiologique doivent être réalisées (fièvre hémorragique virale autre qu'Ebola : Lassa, Crimée-Congo, etc.), il sera nécessaire que le CNR reste positionné en première intention. Dans ce cas, l'ESRH peut réaliser un diagnostic Ebola, mais la levée d'isolement ne pourra se faire que lorsque le risque d'infection par un autre agent de classe 4 aura été exclu par le CNR.
- **Validation des résultats**

La validation du résultat obtenu par le biologiste de l'ESRH nécessite une interprétation collégiale avec le CNR FHV, en prenant en compte le résultat mais aussi le contexte clinique dans l'optique de décider ou non de la levée de l'isolement.

Le HCSP recommande

- **De privilégier l'analyse et la décision collégiales** entre ARS-Cire, InVS, infectiologue référent de l'ESRH, CNR, clinicien en première ligne éventuellement s'il diffère de l'infectiologue pour l'interprétation des éléments anamnestiques et cliniques afin de conduire à un classement en « cas possible » ou « exclu ».
- **D'encourager le déploiement du kit Altona** ou de tout kit de diagnostic rapide par RT-PCR accompagné d'une procédure et d'une formation validées par le CNR dans tous les ESRH, et d'en développer l'expérience.
- En cas de résultat positif avec le kit Altona, de faire impérativement confirmer le diagnostic en urgence par le CNR.
- **En cas de résultat négatif avec ce kit, de ne pas réaliser systématiquement une confirmation par le CNR.** Cependant, il pourra être demandé qu'un deuxième prélèvement soit analysé par l'ESRH selon le contexte.
- De procéder à une levée de l'isolement d'un cas possible :
 - **En cas de négativité du kit Altona, et en absence d'évolutivité des signes et symptômes, après concertation collégiale**, en tenant compte des signes cliniques, de l'épidémiologie et du niveau de risque d'exposition, la levée de l'isolement est possible sans attendre la confirmation par la PCR du CNR FHV.
 - **En cas de fièvre isolée spontanément résolutive, et en absence d'évolutivité des signes et symptômes**, l'isolement pourrait être levé à 24 heures sans contrôle de la PCR mais après concertation collégiale.
- Ainsi, le développement du kit Altona en lien avec le CNR d'une part, et l'évolution de l'épidémie en Afrique de l'Ouest et du nombre de recours aux ESRH en France d'autre part ne justifient plus actuellement une modification des définitions à ce stade de l'épidémie.

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] Institut de veille sanitaire. Surveillance des infections à virus Ebola. Définition des cas au 1^{er} juillet 2015.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola> (consulté le 12/05/2015).

[2] 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 12 mai 2015)

[3] Arrêté du 6 août 2014 relatif à l'autorisation de manipulation dérogatoire de l'agent biologique de groupe 4 Ebola à des fins de réalisation d'examen biologiques pour les patients atteints d'infection avérée à cet agent.

Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029350080> (consulté le 12 mai 2015).

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr