

AVIS

relatif à la conduite à tenir face au risque de résurgence virale chez des patients considérés guéris de maladie à virus Ebola (MVE) et à la prise en charge de leurs contacts

14 mars 2016

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 23 octobre 2015 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la conduite à tenir face au risque de résurgence virale chez des patients considérés guéris de maladie à virus Ebola (MVE) et à la prise en charge de leurs contacts.

Il est demandé au HCSP, en complément de l'avis du 18 novembre 2014 relatif à la conduite à tenir concernant la transmission du virus Ebola après guérison clinique par les liquides biologiques, d'évaluer le risque lié à la prise en charge d'un patient considéré comme guéri d'une MVE et sur la conduite à tenir face à ce risque notamment sur les points suivants :

- la définition de cas doit-elle être modifiée pour introduire la notion d'antécédent de MVE ?
- les modalités d'information des professionnels de santé et spécialités cibles ;
- les conditions d'accompagnement et de suivi (social, information, biologique) d'un patient guéri de MVE (ex. une personne guérie de MVE arrivée en France se signale à son médecin) au regard des données disponibles (cohorte ; publication NEJM de 2015) ;
- quels sont les actes médicaux à risque chez ces patients ?

Il est également demandé au HCSP de préciser la stratégie médicale de prise en charge d'un patient en cas de récurrence de MVE et des personnes contacts, notamment :

- les conditions de prise en charge du patient en établissement de santé au regard du niveau de risque de contamination ;
- les modalités et la durée de suivi du patient (suivi clinique et biologique,...) ;
- la stratégie thérapeutique pour le patient en fonction des données disponibles sur les différents traitements expérimentaux ;
- le suivi et la prise en charge des personnes contacts en particulier sur le plan thérapeutique (antiviraux, vaccination,...).

Le HCSP rappelle un certain nombre d'éléments publiés dans les avis du 10 avril 2014, du 10 septembre 2014 et du 18 novembre 2014 [1-3].

- Chez les patients ayant une maladie active, 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 disparition des symptômes chez les survivants est corrélée à la quasi-disparition du risque de contagion. Toutefois, il peut persister du virus dans certains fluides biologiques jusqu'à plusieurs mois (principalement sperme, urines, sécrétions vaginales et lait maternel).
- Persistance du virus dans les fluides biologiques des survivants

- 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.
- 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 [4] et l'œil [5,6] 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 [4,6].
- Les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) rapportent que les survivants ne sont plus porteurs du virus excepté au niveau du sperme dans lequel il a pu être retrouvé jusqu'à trois mois [7].
- L'« European CDC » (ECDC) considère également la possibilité d'excrétion de virus vivant et infectieux pour une « longue période » après sortie de la phase aiguë [8].
- 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.
- L'infectiosité du virus Ebola est mal connue, mais il semble que de petites quantités de virus (quelques Plaque Forming units : PFU) seraient susceptibles de transmettre la maladie [9].

Le HCSP a pris connaissance des éléments suivants :

En décembre 2014, deux mois après sa guérison, un médecin américain âgé de 43 ans a développé des complications oculaires (virus Ebola présent dans les liquides intra-oculaires mais absent des larmes et des tissus extérieurs de cet œil, perte de vision), des douleurs articulaires, une asthénie chronique et des troubles de l'audition.

Une transmission sexuelle liée à la présence de virus Ebola dans le sperme d'un patient considéré comme guéri a été confirmée au Libéria en mars 2015 et plusieurs études ont démontré cette présence virale prolongée après guérison.

Les autorités sanitaires britanniques ont informé, le 8 octobre 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et les États européens de l'hospitalisation pour récurrence de MVE, d'une patiente infectée par le virus Ebola en décembre 2014 et considérée comme guérie. Pour cette patiente, la RT-PCR était positive dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), plus faiblement positive au niveau du sang circulant. Il s'agit de la seconde récurrence virale documentée, dans les suites de l'infection par le virus Ebola.

Pour rappel, 13 patients atteints de MVE confirmée ont été rapatriés en Europe, depuis la zone affectée par Ebola (3 en Allemagne, 2 en France, 2 en Espagne, 2 au Royaume-Uni, 1 en Norvège, 1 en Italie, 1 aux Pays-Bas et 1 en Suisse). Il n'y a pas eu d'évacuation médicale depuis le 18 mars 2015. Le diagnostic de MVE a été porté dans le pays (cas importé) chez 1 patient en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni, chez 4 personnes aux États-Unis. Le nombre de personnes « survivantes » est estimé à 18 000.

De plus, le HCSP a pris connaissance des éléments plus récents suivants :

- La fréquence de séquelles chez les survivants de MVE à type d'arthralgies, de perte d'audition, de pathologies oculaires et de fatigue extrême [4,10,11]. Huit patients sur 10 traités aux États-Unis pour MVE ont survécu et bénéficié d'une évaluation par auto-questionnaire à 5 mois [4-7] ; le symptôme le plus fréquemment signalé était l'asthénie, 5/8 (63 %) rapportent des symptômes oculaires (douleur, inconfort, vision floue) ayant nécessité un examen ophtalmologique pour 4 d'entre eux, et 2 ont présenté une uvéite unilatérale dans un délai de 2 à 8 semaines après sortie de l'hôpital [11] ; 6 patients (75 %) rapportent des troubles psychologiques ou cognitifs (perte de mémoire, insomnie, dépression, anxiété) ; 3 patients (38 %) rapportent des paresthésies ou des

dysesthésies et un patient a été traité pour neuropathie périphérique ; 2 ont été brièvement hospitalisés pour un épisode fébrile non relié à la MVE. Un seul survivant a rapporté une résolution complète de tous les symptômes.

- Le suivi des cohortes de Conakry et de Macenta (375 survivants au 15 décembre 2015) montre 1 081 événements enregistrés chez 296 (79 %) survivants, à type de signes généraux (39 %, fatigue, fièvre anorexie), neurologiques (32 %, céphalées), rhumatologiques (46 %), oculaires (16 %, conjonctivites, iridocyclites, déficience vision), infectieux (22 %), douleurs pelviennes (21 %), anémie (13 %) [12].
- Mattia *et al.* [13] ont procédé à une évaluation clinique systématique des séquelles observées chez 277 survivants (114 hommes, 163 femmes) de l'épidémie 2014-2015, en Sierra Leone (âge moyen 29 ans (IQR 20-36) pour un délai moyen de suivi de 121 jours (extrêmes 82-151) et évalué les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de séquelles. L'ensemble des patients (CV EBOV sérique négative (RT-PCR) lors de la sortie de l'hôpital) a été systématiquement revu en évaluation clinique même en absence de symptômes. Les séquelles rapportées sont fréquentes : arthralgies (210, 76 %), nouveaux symptômes oculaires (167, 60 %), uvéite (50, 18 %), symptômes auditifs (67, 24 %). Une charge virale EBOV élevée lors de la prise en charge initiale constitue un facteur indépendant d'uvéite (OR ajusté 3,33, 95% IC 1,97-5,91) et pour la survenue de nouveaux symptômes oculaires (ORa 3,04, 95% IC 1,87-4,94).
- La persistance, chez un patient survivant, à l'occasion d'une uvéite unilatérale sévère, du virus EBOV viable dans l'humeur aqueuse 14 semaines après le début de la maladie et 9 semaines après clairance de la virémie [11].
- La transmission sexuelle de la MVE d'un survivant à sa partenaire, pour lequel il persistait des acides nucléiques viraux dans le sperme jusqu'à 199 jours après le début de la maladie et 175 jours après la clairance sérique [14].
- Dans des conditions simulant les conditions tropicales au laboratoire (27 °C, 80 % humidité), la persistance de virus Ebola dans le sperme *ex vivo* a pu atteindre 8 jours [15].
- En Sierra Leone, le suivi prospectif de 100 hommes survivants de MVE révèle une RT-PCR positive chez 9/9 hommes 2-3 mois après le début de la maladie, 26/40 (65 %) 4-6 mois après le début de la maladie et 11/43 (26 %) des hommes à 7-9 mois après le début de la maladie [16].
- L'étude prospective de la clairance virale dans le sperme de 25 hommes survivants en Guinée de février à juillet 2015 (Altona RT-PCR) a montré (i) une persistance jusqu'à 300 jours dans un cas, (ii) la détection chez 10 % des patients à un an après le début des symptômes, (iii) un délai prédit de négativation dans le sperme de 50 % et 90 % à 127 jours (95 %IP 71-221) et 375 jours (95 %IP 222-638) respectivement [17].
- Le suivi des survivants dans la cohorte Postebogui (Guinée) montre une persistance virale jusqu'au neuvième mois chez 10/68 hommes (10/98 échantillons positifs) [12].
- Une revue récente de la littérature consacrée à la persistance virale et à la transmission sexuelle à partir des survivants de MVE [18] permet aux auteurs de conclure que (i) EBOV viable peut persister dans le sperme pendant au moins 82 jours, voire davantage, (ii) EBOV RNA peut être détecté dans le sperme jusqu'à 284 jours après le début des symptômes sans que l'on connaisse la présence de virus viable dans ces échantillons, (iii) EBOV viable n'a pas été détecté dans des sécrétions vaginales à ce jour, alors qu'il a pu être détecté de l'EBOV RNA jusqu'à J33 après le début des symptômes chez 1/6 femmes testées lors de l'épidémie de Kikwit, (iv) EBOV viable a pu être isolé des urines d'un patient à J26 et EBOV RNA a pu être isolé de la sueur jusqu'à J40 après le début des symptômes, (v) une femme infectée par EBOV et traitée en Espagne a présenté une RT-PCR positive dans la sueur jusqu'à J30, dans les urines, la conjonctive et les sécrétions vaginales jusqu'à J28 et la salive jusqu'à J22 [19].

- Cette même étude [18] attire l'attention sur les limites de l'utilisation des préservatifs dans le cadre de la prévention de la MVE dues à l'infectiosité très élevée d'EBOV rendant une fuite minimale possiblement contaminante, aux risques liés à la manipulation du préservatif après usage compte tenu de la survie du virus dans les liquides, imposant information, éducation et adhérence [20].
- Au niveau de la cohorte PREVAIL III au Liberia, 65 % des survivants rapportent une activité sexuelle non protégée, dont 48 % avec une PCR positive au niveau du sperme, et 49% des contacts rapprochés ont une sérologie Ebola positive [21].

Ainsi, EBOV serait rapidement éliminé de la plupart des fluides organiques après résolution de la phase aiguë [6,22,23], mais pourrait persister au niveau de sanctuaires immunologiques tels que l'humeur vitrée, les testicules, le sperme [5,22].

- L'OMS recommande actuellement de proposer aux hommes ayant survécu un dépistage du virus Ebola dans le sperme 3 mois après l'apparition de la maladie puis, pour ceux ayant un résultat positif, tous les mois ensuite jusqu'à obtention de deux résultats négatifs consécutifs à la RT-PCR dans le sperme, avec un intervalle d'une semaine entre les deux tests. Jusqu'à ce qu'ils aient obtenu ces deux résultats négatifs à la recherche du virus Ebola dans le sperme, les hommes doivent s'abstenir de tout rapport sexuel ou utiliser des préservatifs, respecter les règles d'hygiène des mains et d'hygiène personnelle, en se lavant soigneusement les mains à l'eau et au savon après tout contact avec le sperme, y compris après la masturbation. Au cours de cette période, les préservatifs usagés doivent être manipulés et jetés sans risque en évitant tout contact avec le liquide séminal [24].
- Les connaissances actuelles sur les antiviraux et les vaccins (données de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) basées sur l'état des connaissances rendues publiques en date du 28 janvier 2016).

Plusieurs candidats traitement avaient été identifiés lors de l'émergence de l'épidémie en 2014 (antiviraux : favipiravir, brincidofovir, BCX 4430 ; cocktail d'anticorps monoclonaux : Zmapp ; ARN interférent : TKM 100802 et antisens AVI-7537). Récemment, un nouveau candidat, le GS-5734 a été développé. A ce jour, le développement est annoncé comme arrêté ou suspendu pour certains produits (dont le brincidofovir et le TKM 100802) ou des incertitudes demeurent sur les possibilités de mise à disposition du produit (ZMapp).

Aussi, au regard des produits disponibles, les possibilités de traitement d'une résurgence de la maladie à virus Ebola pourraient en pratique ne reposer à ce jour que sur le favipiravir et le GS-5734. Cependant, ces éléments sont évolutifs.

Ces deux traitements diffèrent sur plusieurs aspects : (i) en termes de voie d'administration : voie orale pour le favipiravir et voie parentérale pour le GS-5734, (ii) en termes de données disponibles :

- Concernant la distribution tissulaire du produit permettant de présager d'une efficacité au niveau des sites où persiste le virus Ebola, notamment au niveau du système nerveux central : il n'a pas été signalé de franchissement de la barrière hémato-encéphalique par le favipiravir. La distribution tissulaire du GS-5734 n'est pas connue à ce jour.
- Les données *in vitro* (IC₅₀ et/ou EC₅₀) sont en faveur d'une meilleure activité du GS-5734 sur le virus Ebola par rapport au favipiravir.
- Sur modèle animal à virus Ebola : on dispose de données sur le modèle (pertinent) primate non humain pour ces deux produits. Seules les données avec GS-5734 montrent un impact sur la survie des animaux. Un tel impact n'a été montré à ce jour avec le favipiravir que sur le modèle souris.
- Au plan clinique, le GS-5734 n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients infectés par le virus Ebola contrairement au favipiravir. Seuls deux cas d'utilisation

compassionnelle de GS-5734 pour la prise en charge d'infection à virus Ebola (un cas d'infection néonatale et un cas de résurgence avec méningite) ont été rapportés. Un essai clinique chez des volontaires sains recevant le GS-5734 est en cours. On ne peut se prononcer à ce jour sur un schéma posologique ou sur le profil de tolérance du produit.

- En ce qui concerne le favipiravir, initialement développé dans le traitement de la grippe (Avigan-AMM au Japon), les données cliniques chez des patients infectés par le virus Ebola proviennent principalement de l'essai JIKI (Essai phase 2 monobras/Promoteur Inserm) conduit en Guinée, et d'une utilisation limitée à titre compassionnel [25]. De décembre 2014 à avril 2015, 126 patients ont été inclus dont 111 analysés (infection documentée par RT-PCR, âge >1 an, poids ≥ 10 kg, capacité à absorber un traitement oral et consentement éclairé). La dose testée dans cet essai était de 6 000 mg le premier jour (2 400 mg à H0 et H8 et 1 200 mg à H16) puis 1 200 mg 2 fois par jour pendant 9 jours chez l'adulte. Les doses testées chez l'enfant étaient adaptées au poids. Le critère principal d'évaluation était la mortalité à 14 jours. Les résultats de cet essai concernent 99 adultes et adolescents. Soixante patients sont décédés, dont 59 avant le neuvième jour. La mortalité est de 20 % (IC95% : 11,6 à 32,4 %) pour le groupe avec $Ct \geq 20$ et de 91 % (IC95% : 78,8 à 91,1) pour le groupe $Ct < 20$ ($p < 0,001$) et de 23 % versus 88 % pour les patients avec $CV \leq 7,7$ log et $> 7,7$ log, respectivement ($p < 0,001$). Chez les patients avec insuffisance rénale (créatininémie ≥ 110 $\mu M/L$), la mortalité est de 17 % dans le groupe $Ct \geq 20$ versus 97 % dans le groupe avec $Ct < 20$. Dans le contexte de l'étude et de son dessein particulier, les auteurs ne peuvent conclure à l'efficacité du traitement et les résultats, encourageants sur la tolérance (pas d'événement de grade 3 ou 4), manquent de robustesse.
- La dose nécessaire pour optimiser l'efficacité du favipiravir reste à déterminer. A ce titre, un essai clinique est prévu chez des patients considérés guéris de MVE traités par le favipiravir à une dose plus élevée à celle de l'essai clinique JIKI au vu des données pharmacocinétiques et des résultats préliminaires de l'essai clinique JIKI. Les données sur la sécurité d'emploi du favipiravir sont principalement issues du développement de cet antiviral dans le traitement de la grippe avec des doses moindres que celles qui seront utilisées pour traiter les patients infectés par le virus Ebola. Les effets indésirables les plus fréquemment décrits dans les essais cliniques réalisés dans le traitement de l'infection par le virus de la grippe sont les hyperuricémies généralement asymptomatiques, les diarrhées, les céphalées et les douleurs abdominales. Parmi les effets indésirables fréquents, ont également été rapportées une augmentation de certaines enzymes hépatiques (AST, ALT, gamma-GT), une diminution du nombre de neutrophiles et/ou de globules blancs ainsi qu'une augmentation des triglycérides.
- En ce qui concerne la prise en charge préventive des sujets contacts : le vaccin rVSV-EBOV, candidat potentiel, vaccin à virus vivant atténué (vecteur atténué vivant du virus de la stomatite vésiculaire et suppression de la virulence associée à la protéine VSV G, par la glycoprotéine GP du virus Ebola à partir de la souche Zaïre) est destiné à être administré par voie intramusculaire.
 - o Les données d'études réalisées sur le primate non humain seraient en faveur d'une efficacité du vaccin principalement lors d'une pré-exposition au virus Ebola.
 - o L'essai vaccinal conduit en Guinée avec le rVSV-EBOV à la dose de 2×10^7 PFU dans l'entourage des nouveaux cas confirmés (vaccination immédiate ou différée) montre dans l'analyse intermédiaire, une efficacité vaccinale de 100 % (95% CI 74,7-100,0 ; $P = 0,0036$). Les données disponibles seraient en faveur d'une immunité acquise suite à l'administration du vaccin dans un délai d'une semaine [26].
 - o Au plan de la tolérance (sur la base des données préliminaires disponibles), les réactions les plus fréquemment rapportées sont des douleurs au point d'injection,

des céphalées, des myalgies, de la fatigue. Des arthralgies et des arthrites ont été rapportées jusqu'à respectivement 35 % et 22 % des sujets vaccinés et ont persisté dans certains cas jusqu'à 6 mois. Des cas de rash ont également été rapportés, le virus vaccinal a été identifié chez certains sujets [27,28].

À noter également que l'utilisation du favipiravir a été évoquée en prophylaxie pour les contacts de patients MVE [29].

Étant donné le délai d'acquisition d'une immunité (environ 1 semaine) suite à l'administration du vaccin rVSV Ebola, une surveillance étroite couvrant ce délai doit être mise en place chez ces sujets jusqu'à l'obtention de l'immunité. Le recours à un traitement antiviral dans le délai à acquérir l'immunité soulève la problématique d'une potentielle inhibition de l'action du vaccin vivant rVSV Ebola. On ne dispose pas d'élément sur cet aspect.

Il est rappelé que le recours à tout type de traitement dans le cadre de la prise en charge d'infection à virus Ebola doit être couvert par l'article L.3131-1 du code de la santé publique qui autorise le ministre en charge de la santé à prescrire, notamment en cas de menace d'épidémie « toute mesure proportionnée aux risques courus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences des menaces possibles sur la santé de la population ».

L'ensemble de ces éléments pour la prise en charge de cas de résurgence virale chez des patients considérés guéris de MVE et pour la prise en charge de leurs contacts est susceptible d'évoluer en fonction des connaissances.

Le HCSP recommande :

- **Définition de cas**

Il ne semble pas pertinent de modifier la définition de cas dans la mesure où l'épidémie est terminée et où la surveillance est revenue à la situation antérieure de maladie à déclaration obligatoire [30].

En revanche, les connaissances acquises durant l'épidémie concernant le risque de réactivation tardive, ou de transmission du virus après la guérison clinique, devront être prises en compte pour la surveillance pérenne des infections, importées ou non, par la déclaration obligatoire.

- **Conduite à tenir en cas de don du sang et/ou de don d'organe** : pour les personnes guéries (PCR Ebola négative à la sortie d'hospitalisation (*Source : ANSM, octobre 2014*) :
 - **Dons du sang y compris aphérèse destinée au fractionnement** : exclusion pendant 12 mois après la sortie de l'hôpital.
 - **Don d'organe, tissus, cellules y compris gamètes et lait** : exclusion pendant 12 mois après la sortie de l'hôpital.
- **Suivi des survivants de MVE**
 - **Suivi ophtalmologique** : la survenue de séquelles, en particulier oculaires, et spécialement d'uvéïtes, souligne l'importance d'un suivi précoce pour dépistage, idéalement dans la première ou la deuxième semaine après la sortie de l'hôpital. La survenue d'une telle complication étant possible à distance (8-12 mois), un suivi régulier est indiqué, de même qu'une information auprès des survivants leur permettant de consulter en cas de symptômes, pour examen à la lampe à fente et fond d'œil. Cet examen ne comporte pas de risque particulier de contamination pour le praticien.
 - **Suivi neurologique** : une évaluation cognitive lors de la première visite de contrôle, de préférence par un neuropsychologue.
 - **Dépistage VIH** : un dépistage du VIH doit être proposé aux survivants de MVE si cela n'a pas déjà été fait, en raison d'un risque supérieur de recrudescence de MVE et de

risque de complication en cas de corticothérapie (uvéite réfractaire), et de prise en charge de la maladie à VIH.

- **Prévention de la transmission sexuelle chez les survivants :**
 - Réalisation d'un dépistage 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.
 - Respect des règles d'hygiène des mains et d'hygiène personnelle, en se lavant soigneusement les mains à l'eau et au savon après tout contact avec le sperme ou avec les sécrétions vaginales, y compris après masturbation.
 - 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. Ces déchets seront éliminés dans le circuit des ordures ménagères.
- **Nécessité d'un interrogatoire « ciblé » en particulier dans les domaines ophtalmologique, urologique, neurologique et neurochirurgical, assistance médicale à la procréation (AMP), rhumatologie et médecine générale :** tout consultant originaire de l'un des pays d'Afrique de l'Ouest ayant été touché par l'épidémie doit faire l'objet d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents de MVE, et de contact à risque (sexuel) avec un survivant :
 - **Dans le cas d'un antécédent de MVE, certaines précautions doivent être mises en place pour les actes considérés comme à risque, c'est-à-dire :** intervention sur gonades, AMP, don de sperme, ponction prostatique, intervention au niveau de l'œil, ponction lombaire,... :
 - Ces actes doivent être temporisés sans perte de chance pour le patient afin de pouvoir infirmer ou confirmer préalablement la persistance ou non de virus EBOV au sein de ces sanctuaires.
 - Négativité de deux RT-PCR dans le fluide biologique concerné par l'intervention avec un intervalle d'une semaine entre les deux tests, ces actes sont autorisés sans mesure particulière.
 - Positivité d'une RT-PCR : contacter l'infectiologue référent de l'ESRH, mettre en place les mesures pour la prise en charge d'un cas avéré [1,2].
 - En cas d'urgence vitale empêchant la mise en place de cette stratégie, ou en cas d'impossibilité de documenter biologiquement ce risque, prendre contact avec l'infectiologue référent de l'ESRH.
 - **Prise en charge du patient en cas d'actes à risque :** jusqu'à l'acte chirurgical, le patient suit le circuit classique des soins avec des précautions standard d'hygiène. Lors de l'intervention chirurgicale sur un site à risque, réunion d'un groupe multidisciplinaire comportant l'infectiologue référent, l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) et la cellule Ebola de l'établissement pour décider du niveau d'équipements de protection individuelle (EPI) du circuit des DASRIA Ebola, des modalités du suivi par RT-PCR dans les liquides biologiques.
- **Stratégies thérapeutiques**

Au total à ce jour, compte-tenu des limites des données disponibles et du niveau de connaissance :

- devant tout cas de détection de persistance virale avec ou sans résurgence de maladie à virus Ebola, il apparaît indispensable d'avoir un avis collégial multidisciplinaire (cellule Ebola locale et infectiologue référent, ANSM, InVS) afin de statuer sur la prise en charge thérapeutique la plus adaptée possible en fonction de l'état du patient (asymptomatique/symptomatique avec ou non une forme grave) et du niveau de charge virale détecté ;
- la prise en charge des sujets contacts doit également relever d'un avis collégial multidisciplinaire et sera à adapter en fonction du type de contact.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour de la Commission spécialisée Maladies 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] Haut Conseil de la santé publique. 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.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=466> (consulté le 11/01/2016).
- [4] Rowe AK, 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.
Disponible sur http://jid.oxfordjournals.org/content/179/Supplement_1/S28.full.pdf+html (consulté le 11/01/2016).
- [5] Kibadi 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.
Disponible sur http://jid.oxfordjournals.org/content/179/Supplement_1/S13.full.pdf+html (consulté le 11/01/2016).
- [6] Rodriguez LL, 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.
Disponible sur http://jid.oxfordjournals.org/content/179/Supplement_1/S170.full.pdf+html (consulté le 11/01/2016).
- [7] 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).
- [8] 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://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ebola-risk-transmission-via-donated-blood-substances-human-origin-october-2014.pdf> (consulté le 24/10/2014)
- [9] Franz DR, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
- [10] Clark DV, et al. Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:905-12.
- [11] Varkey JB, et al. Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence. *N Engl J Med* 2015;372:2423-7.
- [12] Etard JF, et al. Sequelae of Ebola Virus Disease in Surviving Patients in Guinea: Postebogui. *CROI 2016, Boston 22-25 février 2016 Abstract 73LB*.
- [13] Mattia JG, et al. Early clinical sequelae of Ebola virus disease in Sierra Leone: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2015; Dec 22. pii: S1473-3099(15)00489-2. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00489-2.
Disponible sur <http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2815%2900489-2/abstract> (consulté le 11/01/2016).
- [14] Mate SE, et al. Molecular evidence of sexual transmission of Ebola virus; *NEJM* 2015 ;373(25) :2448-54.
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1509773> (consulté le 11/01/2016).
- [15] Fischer RJ, et al. Ebola virus persistence in semen ex vivo. *Em Inf Dis* 2016; 22(2):
Disponible sur http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/2/15-1278_article (consulté le 11/01/2016).
- [16] Deen GF, et al. Ebola RNE persistence in semen of Ebola virus disease survivors Preliminary report. *NEJM* 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1511410.
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511410> (consulté le 11/01/2016).
- [17] Sissoko D et al. Dynamics of Ebola virus clearance in semen in Guinea. *CROI 2016, Boston 22-25 février 2016 Abstract 103ALB*.

[18] Thorson A, Formenty P, Lofthouse C, Broutet N. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered Ebola survivors: evidence and recommendations. *BMJ Open* 2016;6(1)e008859. doi:10.1136/bmjopen-2015-008859

Disponible sur <http://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e008859.full.pdf+html> (consulté le 11/01/2016).

[19] Mora-Rillo M, et al. Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 554-62.

Disponible sur <http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600%2815%2900180-0.pdf> (consulté le 11/01/2016).

[20] Harris AO, et al. Condom social marketing program to prevent HIV/AIDS in post-conflict Liberia. *Afr Health Sci* 2011; 11(Suppl 1): S77-81.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220129/pdf/AFHS11S1-0S77.pdf> (consulté le 11/01/2016).

[21] Fallah M, et al. A Cohort Study of Survivors of Ebola Virus Infection in Liberia (PREVAIL III) CROI 2016, Boston 22-25 février 2016 Abstract 74LB].

[22] Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis* 2007; 196(suppl 2): S142-47.

Disponible sur http://jid.oxfordjournals.org/content/196/Supplement_2/S142.full.pdf+html (consulté le 11/01/2016).

[23] Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, et al. Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1521-26.

Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/42/11/1521.full.pdf+html> (consulté le 11/01/2016).

[24] OMS. Persistance du virus Ebola après la phase aiguë de la maladie chez les survivants. Octobre 2015.

Disponible sur <http://www.who.int/csr/disease/ebola/virus-persistence/fr/> (consulté le 11/01/2016).

[25] Sissoko D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLOS Medicine* 2016. DOI:10.1371/journal.pmed.1001967].

[26] Henao-Restrepo AM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 2015 ;386(9996): 857-66 doi: 10.1016/S0140-6736(15)61117-5.

[27] Agnandji ST, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1502924.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1502924> (consulté le 29/01/2016).

[28] Huttner A, et al. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(10): 1156-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00154-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00154-1).

[29] Van Herp M, et al. Favipiravir—a prophylactic treatment for Ebola contacts? *Lancet* 2015; 385 : 2350. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61095-9.

[30] OMS 14 janvier 2016. Fin de la flambée d'Ebola.

Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/ebola-zero-liberia/fr/>

(consulté le 29/01/2016).

Bibliographie

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

Epstein L, Wong KK, Kallen AJ, Uyeki TM. Post-Ebola signs and symptoms in U.S. survivors. *NEJM* 2015; 373; 25 2 484-2486 DOI: 10.1056/NEJMc1506576.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1506576> (consulté le 11/01/2016).

Gulland, A. Thousands of Ebola survivors experience serious medical complications. *Br. Med. J.* 2015; 35: h4336 doi: 10.1136/bmj.h4336

Heeney JL. Ebola: Hidden reservoirs. *Nature* 2015; 527(7579): :453-55.

Qureshi AI, Chughtai M, Loua TO, et al. Study of Ebola virus disease survivors in Guinea. *Clin Infect Dis* 2015; 61(7): 1035-42. doi: 10.1093/cid/civ453. Epub 2015 Jun 9.

Nanyonga M, Saidu J, Ramsay A, Shindo N, Bausch DG. Sequelae of Ebola virus disease, Kenema District, Sierra Leone. *Clin Inf Dis* 2015; published online Sept 8, 2015. DOI:10.1093/cid/civ795

MacIntyre CR, Chughtai AA. Recurrence and reinfection—a new paradigm for management of Ebola virus disease (EVD), *International J Inf Dis* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.12.011>

Mackay IM, Arden KE. Ebola virus in the semen of convalescent men. *Lancet Infectious Diseases* 2014 ;14 : S1473. <http://dx.doi.org/10.1016/>

Rogstad KE Tunbridge A. Ebola virus as a sexually transmitted infection. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 83-85.

Centers for Disease Control and Prevention. Review of Human-to-Human Transmission of Ebola Virus.

Disponible sur <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/human-transmission.html> (consulté le 11/01/2016).

Arsuaga M, Ramírez-Olivencia G, *et al.* Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir Med* 2015;3:554-62.

Harris AO, Jubwe S, Kennedy SB, *et al.* Condom social marketing program to prevent HIV/AIDS in post-conflict Liberia. *Afr Health Sci* 2011;11(Suppl 1):S77-81.

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr