

Risque épidémique et biologique

Diagnostic et traitement

Xavier Lescure xavier.lescure@aphp.fr

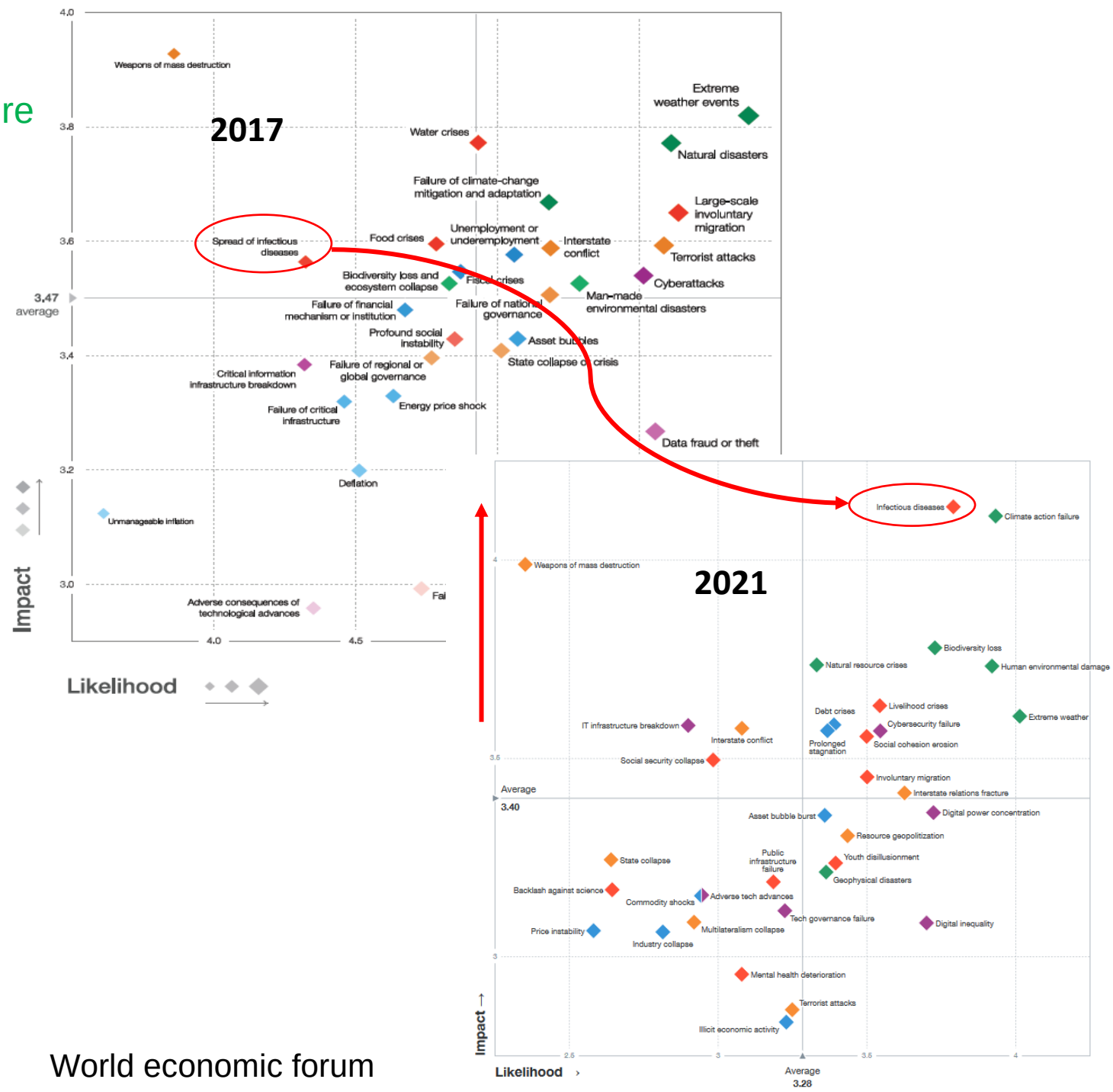
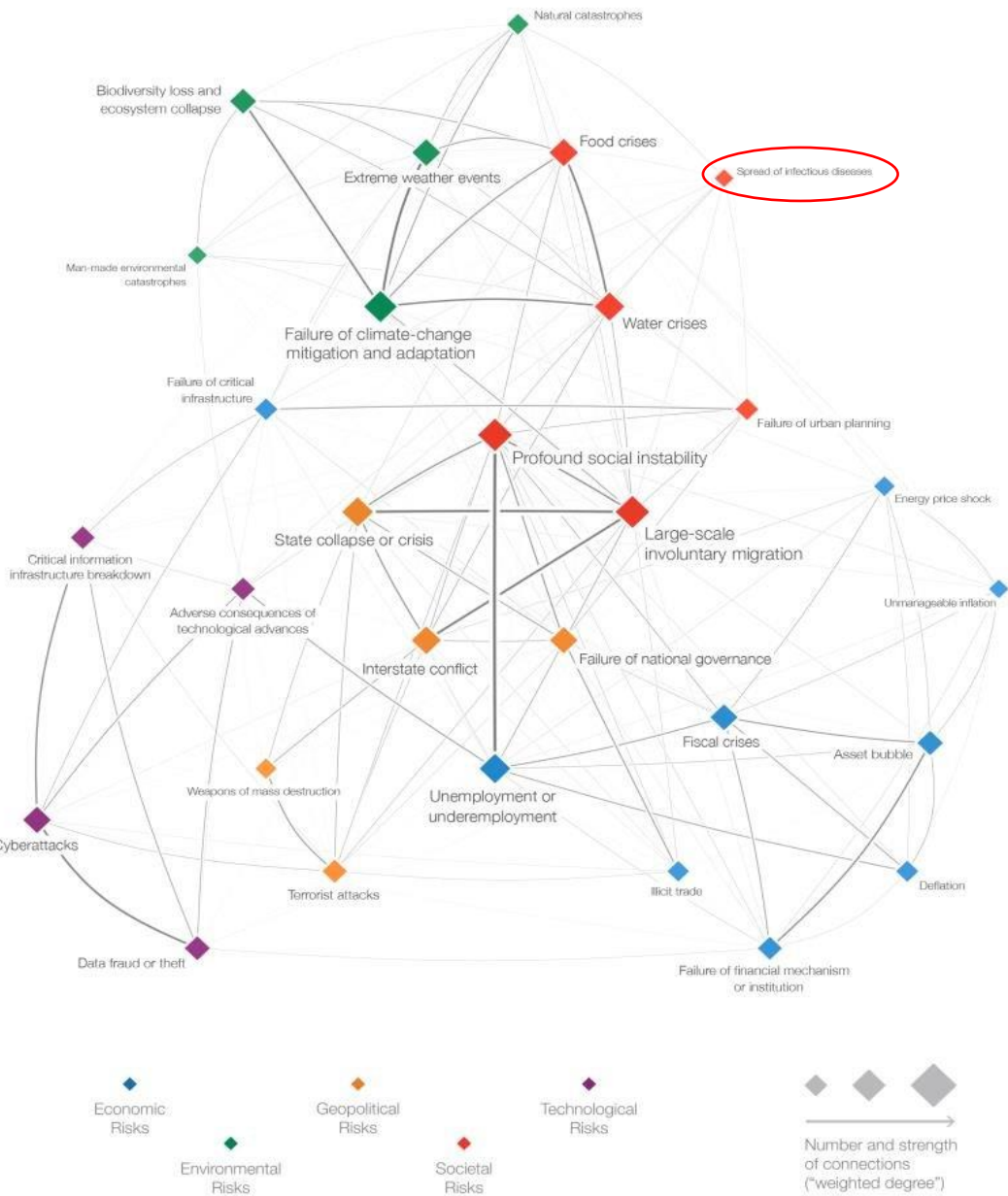
Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat, APHP, Paris

IAME, UMRS 1137, Inserm, Université de Paris cité

COVARS

Risques globaux:

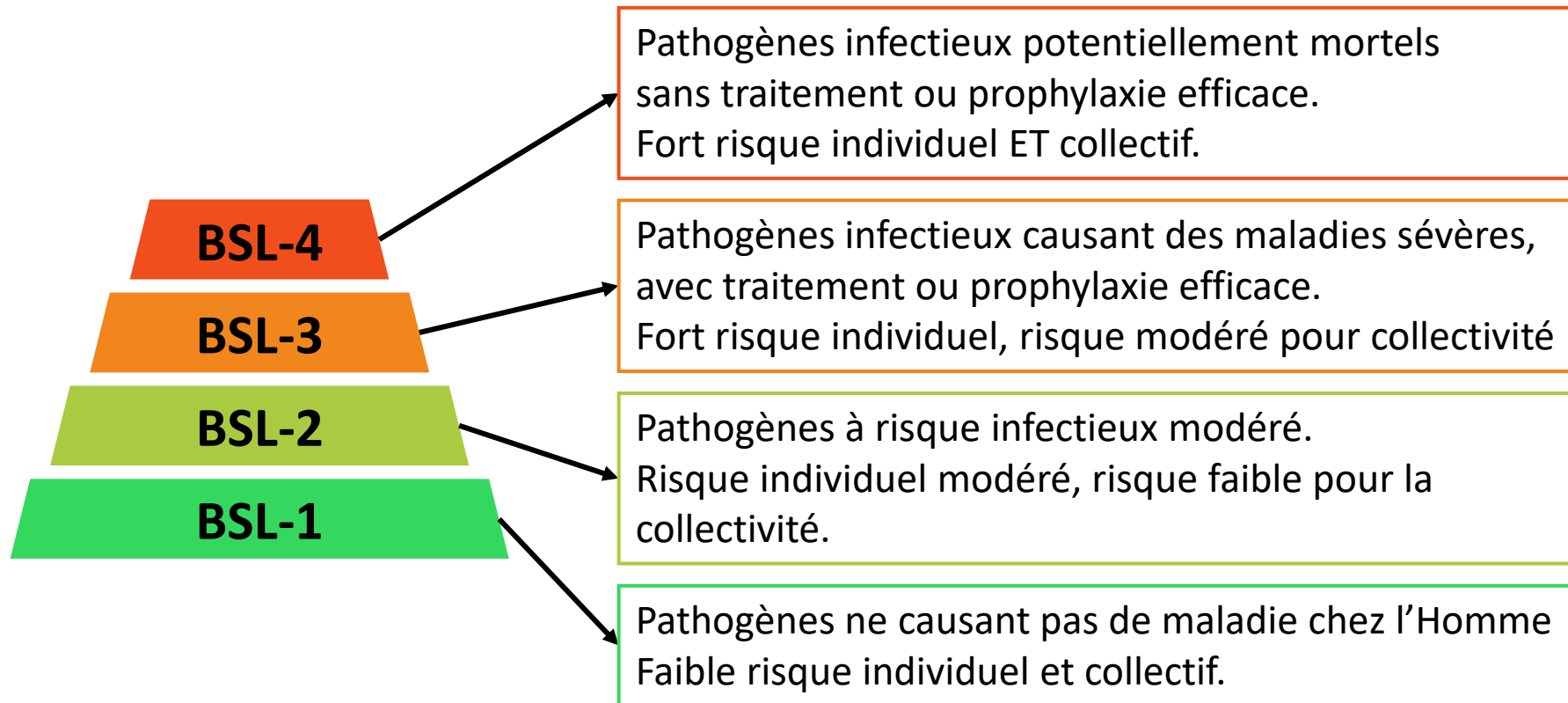
lien émergence-climat-biodiversité-crise alimentaire



Plan

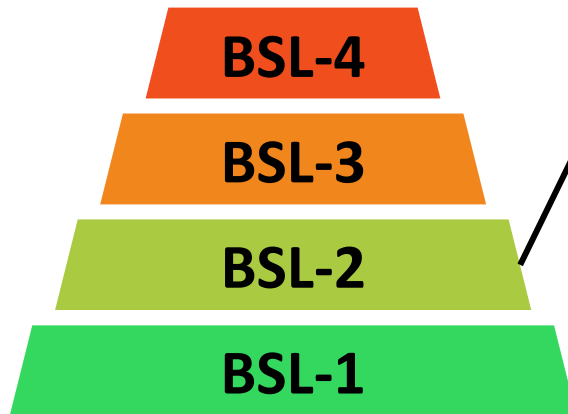
- Fièvres hémorragiques virales
- Coronavirus
- Mpox
- Risque grippal pandémique
- Risque d'arboviroses
- *La proie pour l'ombre*
- *Le diag des IRA*
- *« L'aiguille dans la botte de foin »*
- *Le contexte actuel du système de soin*
- *Attention à la cascade orga du classement*
- *Impact psy et clinique de l'isolement REB*
- *Biologie et microbiologie*
- *Mpox et Mpox*
- *PCR, multiplex et EPOC*
- *« Voyage voyage » (transport transport)*
- *Le SPI et le risque d'arboviroses*

Laboratoires de sécurité biologique



- Niveau de laboratoire de sécurité microbiologique dépend de la classification de l'agent infectieux recherché.
- Classification des agents infectieux publiée au Journal Officiel.

Laboratoires de sécurité biologique

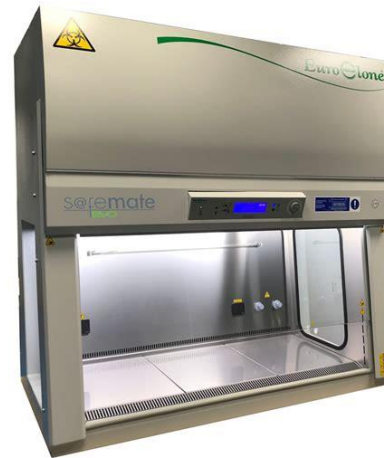


Laboratoire P2

- Laboratoire avec porte séparée
- Utilisation d'un PSM
- Port d'un masque NON obligatoire (dépend des pathogènes recherchés)

Pathogènes à risque infectieux modéré.
Risque individuel modéré, risque faible pour la collectivité.

Ex: Candida albicans, E. coli, S. aureus, virus des hépatites, VIH (diagnostic)

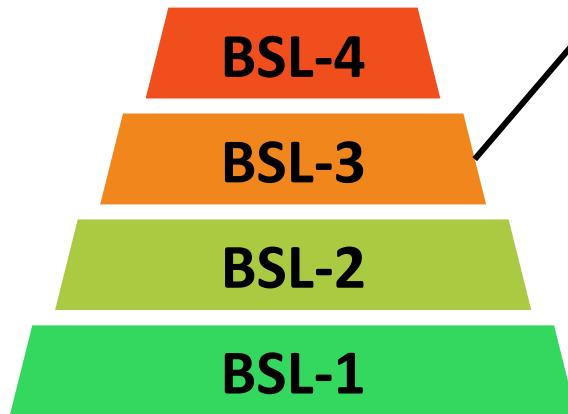


Poste de Sécurité
Microbiologique (PSM)



Equipements de Protection
Individuelle (EPI)

Laboratoires de sécurité biologique



Pathogènes infectieux causant des maladies sévères, avec traitement ou prophylaxie efficace.
Fort risque individuel, risque modéré pour collectivité

Ex: VIH (culture), tuberculose

Laboratoire P3

- Laboratoire en pression négative
- Entrée via sas
- Entrée séparée des prélèvements et du personnel

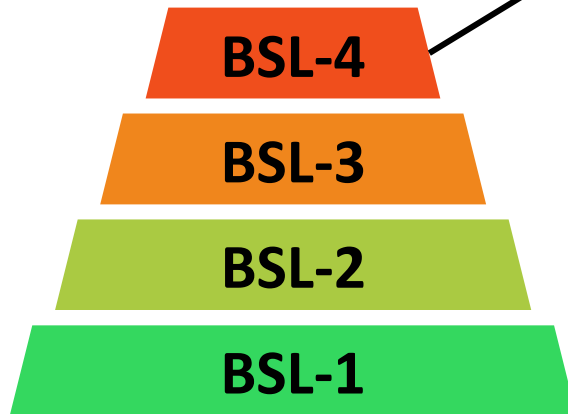


Laboratoire P3
(EPI = combinaison protectrice AVEC protection respiratoire)



Autoclave
(déchets inactivés)

Laboratoires de sécurité biologique



Pathogènes infectieux potentiellement mortels sans traitement ou prophylaxie efficace.
Fort risque individuel ET collectif.

Ex: Ebola, variole, Lassa virus



Laboratoire P4

- Sas avec douche
- Autoclave doit être dans le laboratoire P4
- Alimentation de secours

Laboratoire P4

(EPI = scaphandre hermétique avec pression positive)

3 P4 en France :

- J. Mérieux à Lyon (INSERM)
- 2 P4 militaires (Essonne)

Si déchirure, l'air sort de la combinaison et n'y rentre pas.

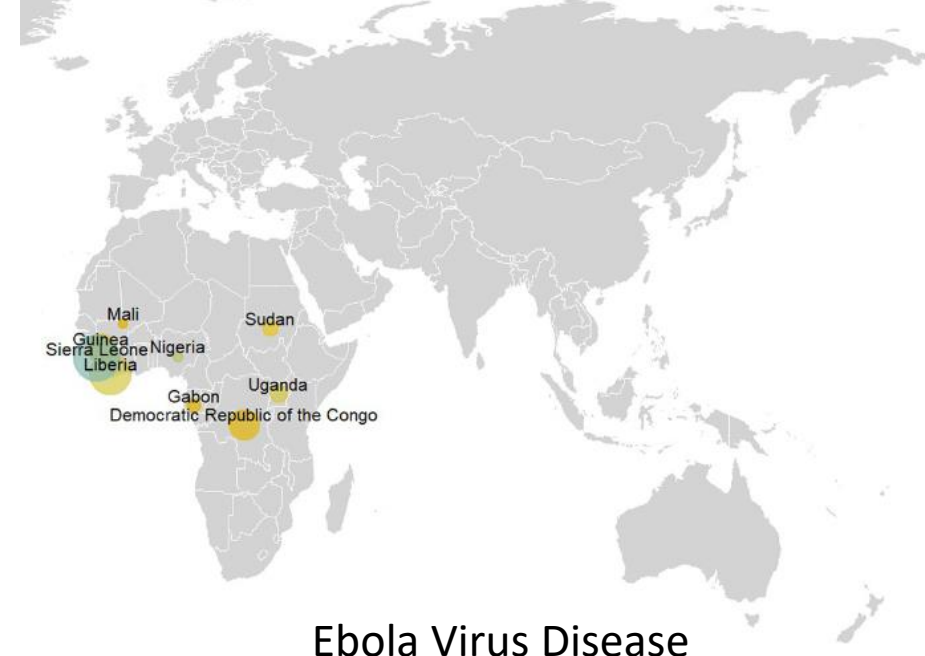
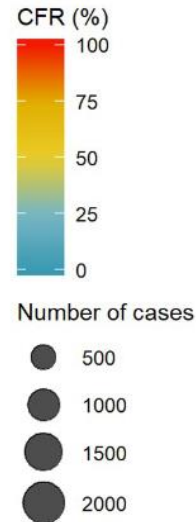


Fièvres hémorragiques virales

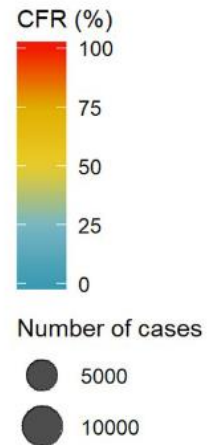




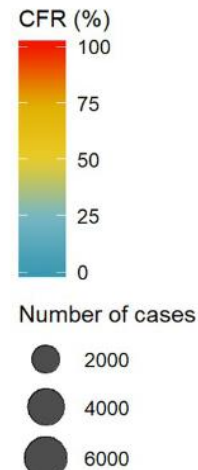
Lassa fever



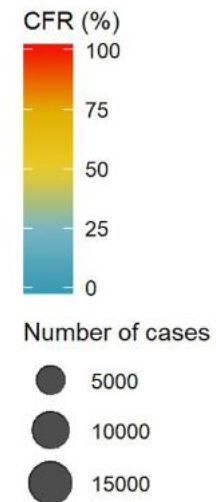
Ebola Virus Disease



Crimean-Congo hemorrhagic fever

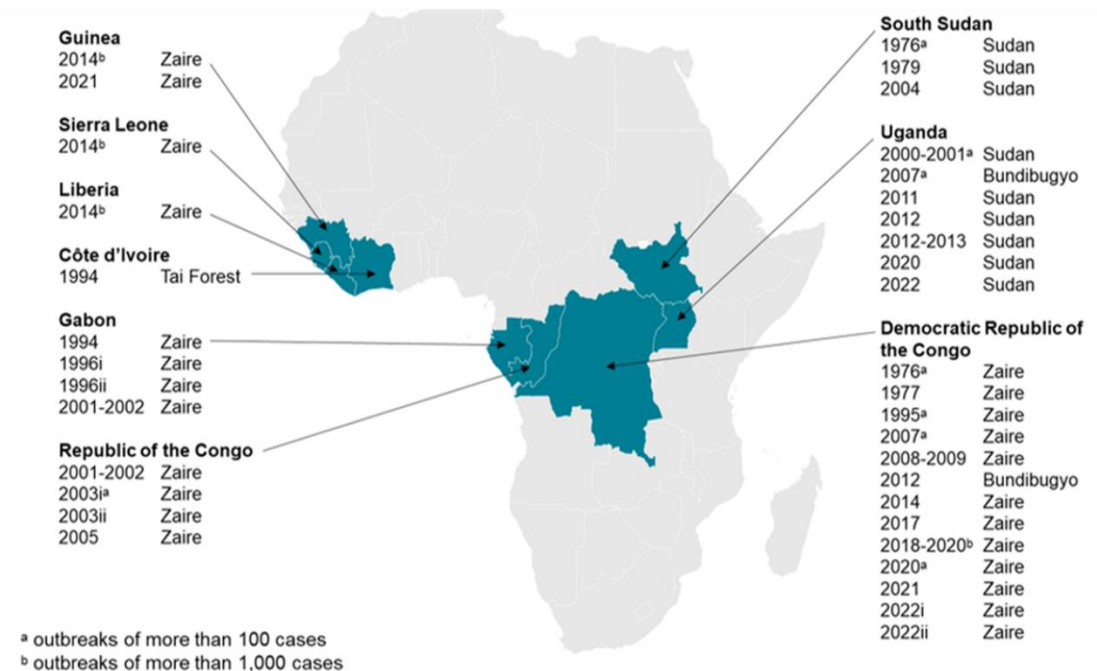
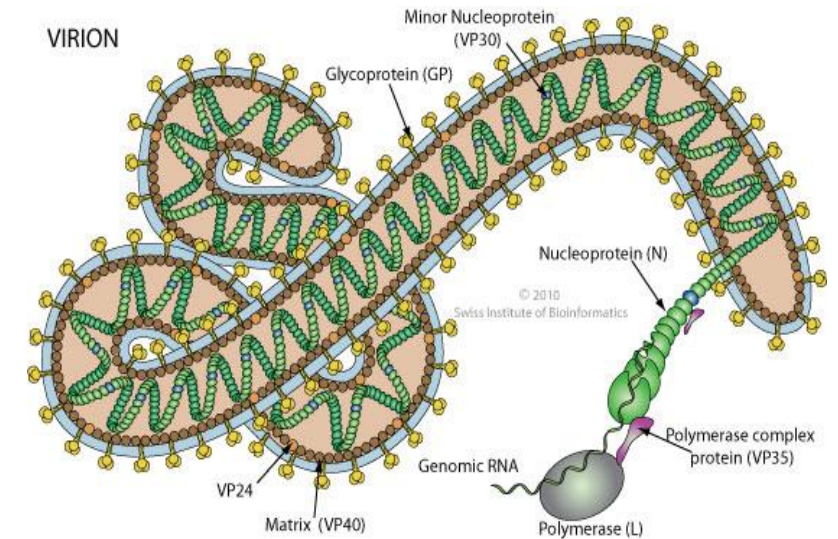


Rift Valley Fever.

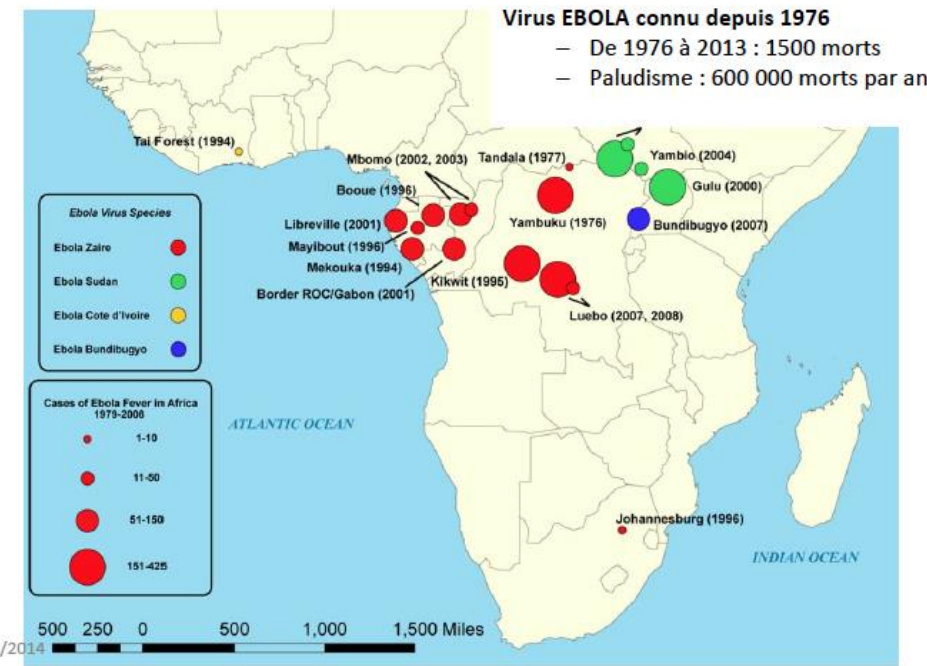


Virus Ebola

- Virus ARN simple brin
- Virus enveloppé a priori fragile et sensible à la plupart des désinfectants (eau de javel et ses dérivés et solutions hydro alcooliques) à condition de respecter le temps de contact
- 6 espèces au sein d'Ebola (EBOV)
 - **Zaire** → Epidémies 2014-2016 et 2018
 - **Bundibugyo**
 - **Soudan** → Epidémie récente en Ouganda
 - Reston
 - **Forêt de Tai**
 - Bombali
- EBOV Soudan (SUDV)
 - Premier isolement = 1976 au Soudan
 - Déjà détecté en Ouganda en 2007 et 2012
 - < 200 cas
 - Mortalité entre 25% (2007) et 67% (2012)



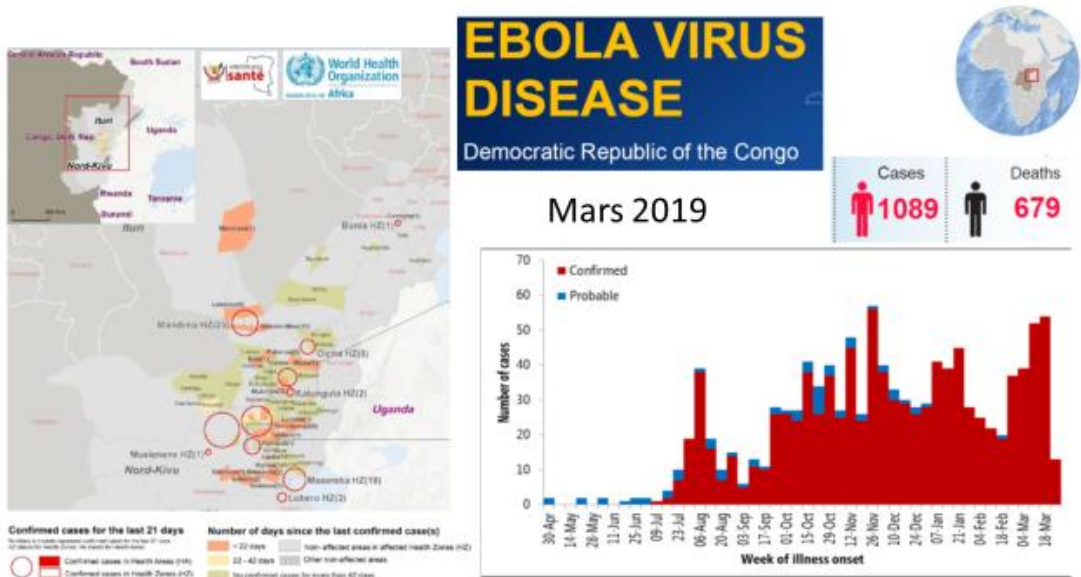
Epidémies Ebola 1976-2013



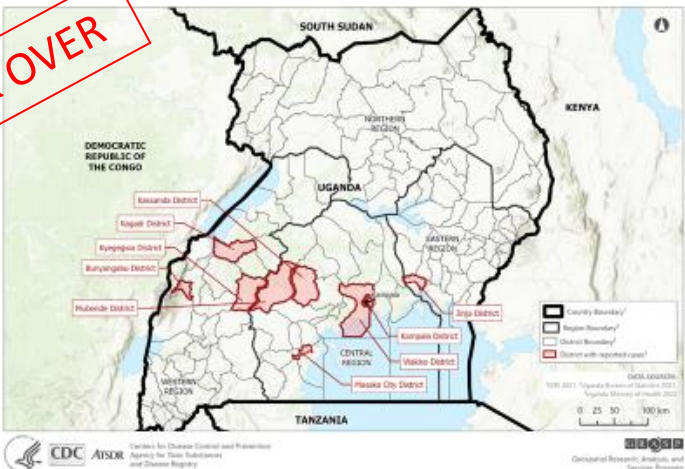
Localisation des premiers cas de MVE, épidémie 2014-2016



Baize S. *New Engl J Med*, 2014; 371: 1418-25



Au 15 novembre 2022



Modes de transmission

Contact direct avec :

- Sang ou liquides biologiques d'un patient infecté et malade : urines, selles, vomissements, salive, larmes, sueur, lait maternel, sperme...
- Objets contaminés par les liquides biologiques : environnement du patient, aiguilles souillées...
- Corps d'une personne décédée de MVE

Transmission indirecte : contact cutanéomuqueux avec projections émises (toux, vomissements...)

Pas de transmission par voie aérienne

- ❑ Le malade devient **contagieux lorsque des symptômes apparaissent**
- ❑ Un malade qui n'a pas de fièvre n'est pas contagieux.

Histoire de la maladie



Contamination



J0

J5

J8

Incubation
8 jours (2 à 21)

1ère Phase
~ 5 jours

2ème Phase
~ 2 jours

Décès (50%) ou
Guérison

Pas de
symptômes

Fièvre brutale
Fatigue
Céphalées
Douleurs diffuses
Odynophagie
Conjonctivite...

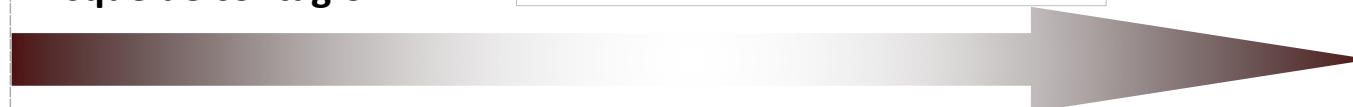
J5-J6
Diarrhées
Vomissements
Eruption cutanée

J6-J8
Défaillance multiviscérale
Choc
Hémorragies diffuses (< 1/3 cas, gencives, tube digestif, points de ponction)
Insuffisance rénale
Encéphalopathie



Pas de symptômes
=
Pas de risque de
contagion

Risque de contagion



Rapport

relatif à la synthèse et à l'actualisation des avis du HCSP concernant la
maladie à virus Ebola (MVE)

17 mars 2022



Patient suspect :

Un patient suspect est défini comme toute personne présentant, dans un délai de **21 jours** après son retour d'une zone de circulation virale, un **tableau clinique évocateur** de MVE :

- fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- OU des symptômes incluant céphalées sévères, asthénie, myalgies/arthralgies, vomissements, diarrhée, douleur abdominale ou saignements inexpliqués
- OU une personne décédée de façon inexpliquée



Cas possible :

- **cas suspect + notion d'exposition à risque :**
Tout patient présentant un tableau clinique évocateur de MVE qui rapporte, dans un délai de 21 jours avant le début des symptômes, une exposition à risque établie (cf. liste) ou, sur le territoire français uniquement, un contact direct avec un cas confirmé sans port d'EPI.
- **cas suspect + exposition impossible à évaluer :**
Tout patient suspect pour lequel une exposition est impossible à évaluer du fait d'un interrogatoire impossible, ou en cas d'exposition à un cas suspect ou possible (non encore classé).
- **cas suspect + triade fièvre –hémorragie-signes généraux même en l'absence certaine d'exposition**
Même en l'absence certaine d'exposition d'après l'interrogatoire, tout patient suspect présentant, dans un délai de **21 jours** après son retour d'une zone de circulation virale, les trois éléments cliniques suivants :
 - fièvre ;
 - ET signes « généraux » (diarrhée, vomissements, asthénie, anorexie, céphalées, myalgies, arthralgies, douleur abdominales, dysphagie, toux, dyspnée, hoquet, etc.) ;
 - ET hémorragie (digestive, gingivale, génitale, épistaxis, hémoptysie, hématomes, purpura, fausse couche spontanée, ...).

Au sein des cas possibles, il est important de distinguer pour une prise en charge optimale :

- les patients non-excréteurs : patient cliniquement stable qui ne présente pas de saignements, de vomissements ou de diarrhée et ne requérant pas de soins de réanimation ;
- des patients excréteurs.

- Les **expositions à risque** sont définies de la manière suivante :
 - Contact à titre personnel ou professionnel avec le sang ou un autre fluide corporel d'un patient infecté, ou une personne suspectée d'être infectée par le virus Ebola, ;
 - Prise en charge pour une autre pathologie ou visite dans un hôpital recevant des patients infectés par le virus Ebola [63], y compris en cas de port d'un EPI en zone à risque ;
 - Contact direct avec une personne présentant un syndrome hémorragique ou avec le corps d'un défunt, dans la zone de circulation virale sans port d'un EPI ;
 - Manipulation ou consommation de viande issue de la chasse, crue ou peu cuite dans la zone de circulation virale ;
 - Travail dans un laboratoire qui détient des souches de virus Ebola ou des échantillons contenant le virus Ebola ;
 - Travail dans un laboratoire qui détient des chauves-souris, des rongeurs ou des PNH (primates non humains) originaires d'une zone de circulation virale ;
 - Contact direct avec une chauve-souris, des rongeurs, des PNH ou d'autres animaux sauvages dans une zone de circulation virale, ou en provenance d'une zone de circulation virale ;
 - Rapports sexuels avec une personne ayant développé une infection à virus Ebola sans limite de durée après son éventuelle guérison.

Traitement symptomatique de la MVE: une efficacité démontrée

Traitement symptomatique: approche similaire à celle du choc septique



Déshydratation – déséquilibre électrolytique – acidose métabolique – détresse respiratoire/hypoxie

Perméabilité vasculaire systémique/hypovolémie – hypotension – défaillance hépatique et rénale – sepsis

Impact significatif sur la mortalité: 27 patients pris en charge dans des unités de soins intensifs / USA (11) - Espagne, UK, Allemagne (3) - France, Italie (2) - Norvège, Suisse, Pays-Bas (1)



Mortalité: 18,5% (Afrique: 50-60%)

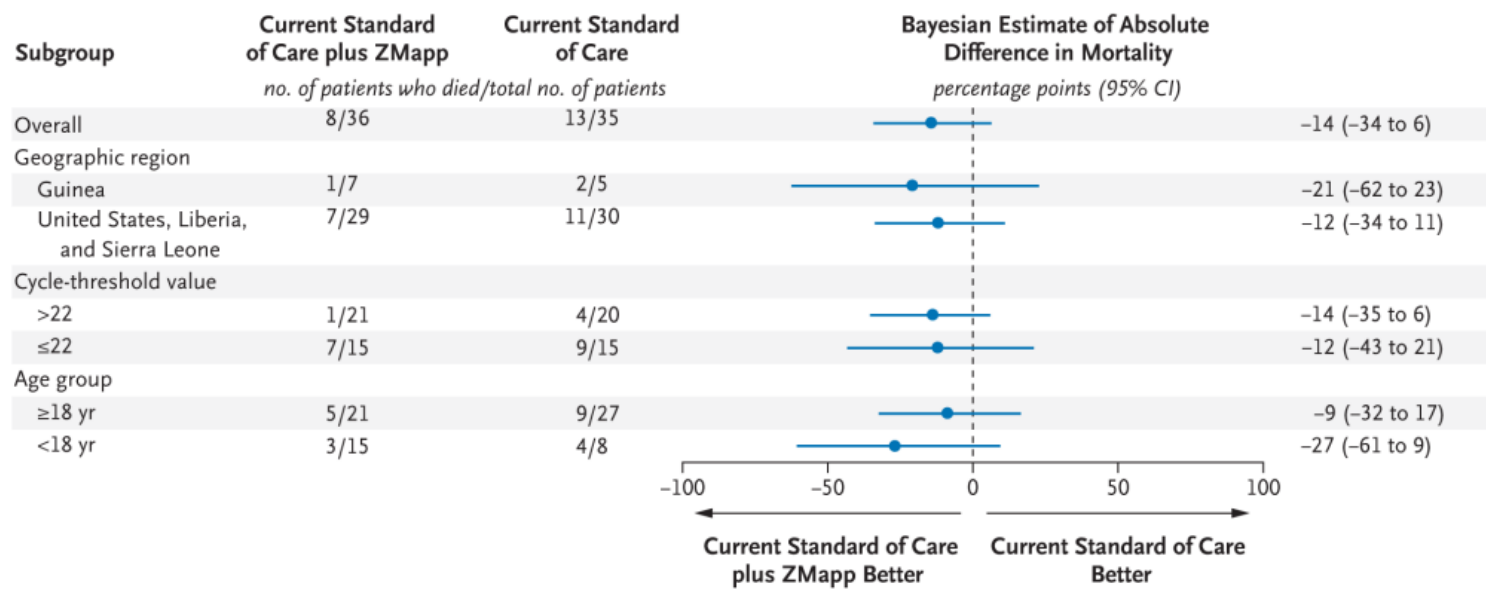
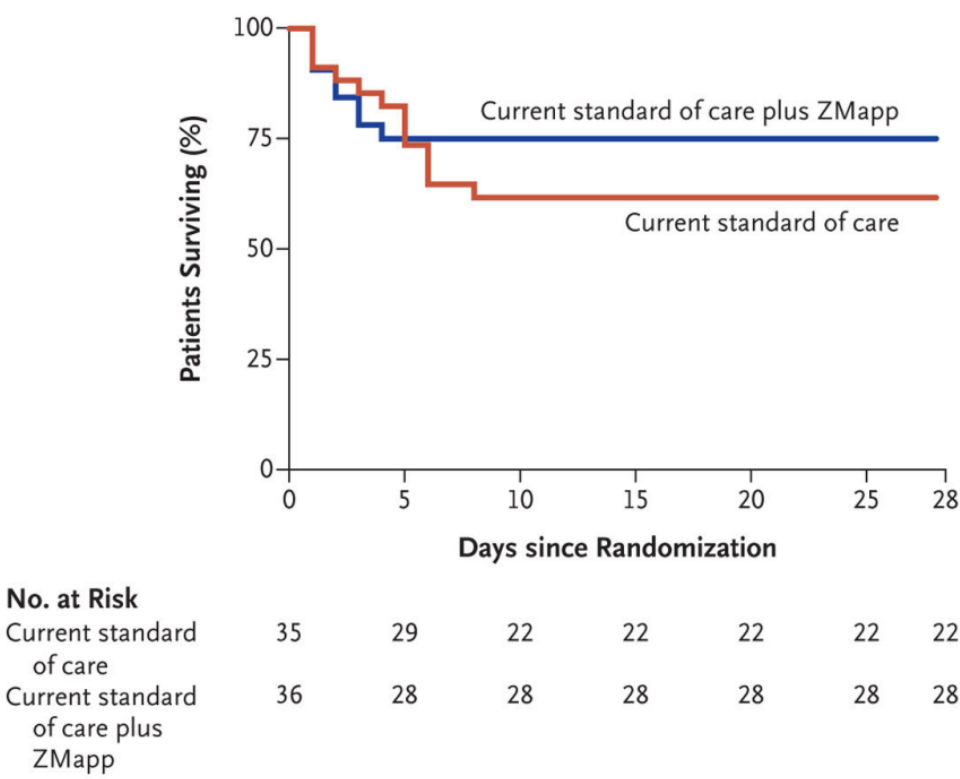


Traitements étiologiques expérimentaux pour la plupart des patients

Recommandations prise en charge MVE (pays épidémique, CTE): (Lamontagne et al, Lancet 17/10/2017)

- Réhydratation orale (*si état patient le permet*)
- Administration parentérale de fluides (*si oral pas suffisant, à monitorer car risques*)
- Monitoring des signes vitaux et de l'état volémique
- Suivi paramètres biochimiques (*correction si besoin*)
- Ratio soignants-patients élevé (*>1 pour 4 lits, 24h/24*)
- Traitement analgésique (*opioïdes*)
- Traitement antibiotiques large spectre (*infections secondaires, sepsis*)

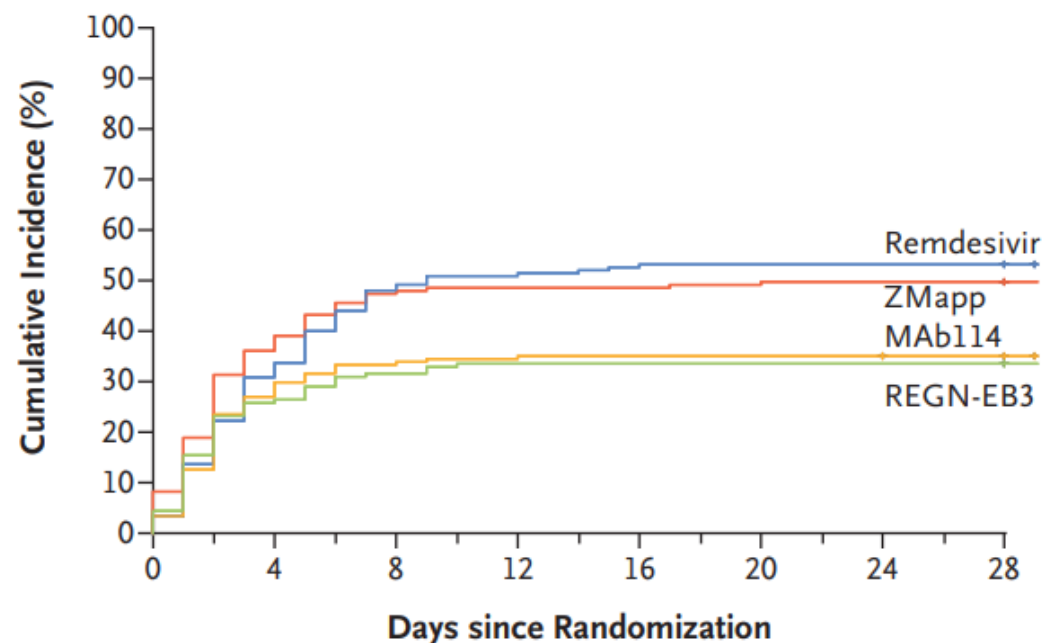
A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection



although the estimated effect of ZMapp appeared to be beneficial, the result did not meet the prespecified statistical threshold for efficacy

A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

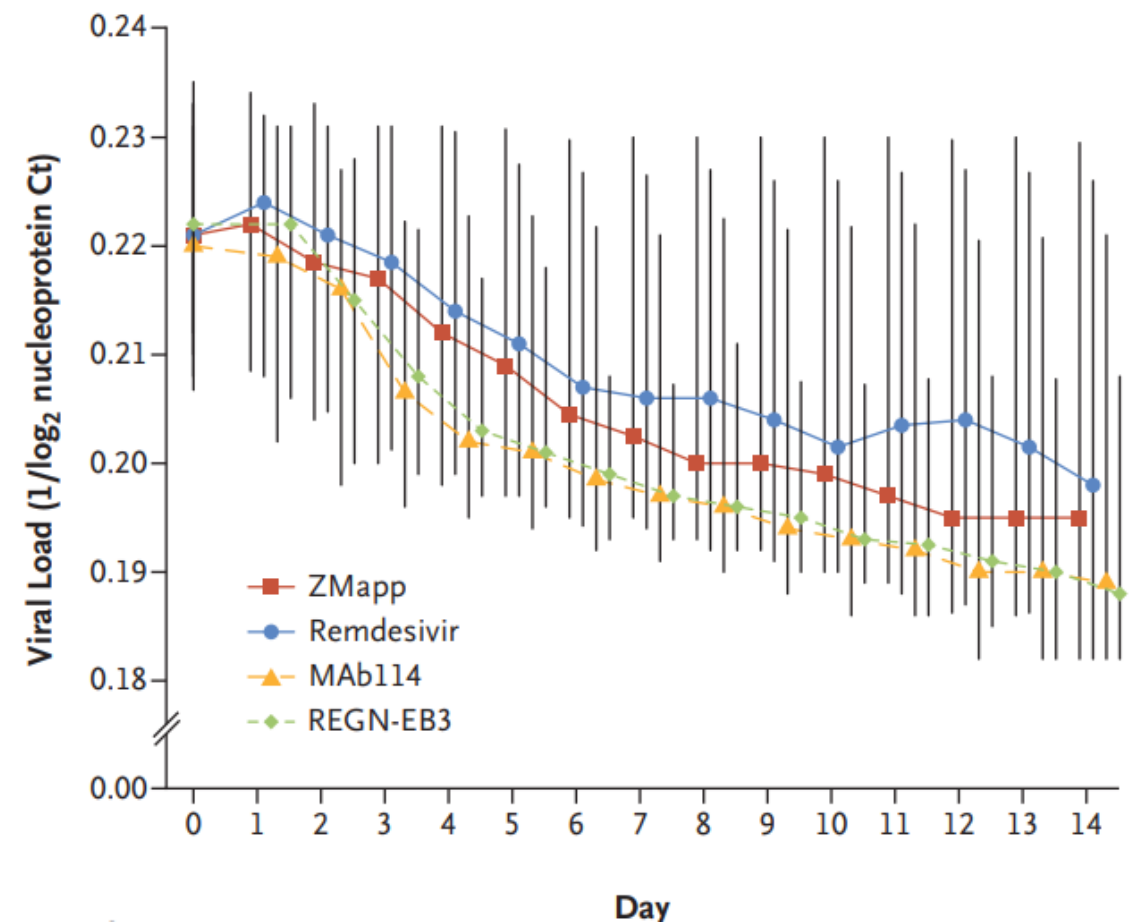
A Incidence of Death, Overall



No. at Risk

ZMapp	169	137	108	96	89	87	87	87	87	86	86	85	85	85	85
Remdesivir	175	151	121	105	91	86	86	85	83	82	82	82	82	82	82
MAb114	174	152	127	119	116	114	114	113	113	113	113	113	113	112	112
REGN-EB3	155	131	115	110	106	104	103	103	103	103	103	103	103	103	103

Viral Load According to Day



Name used in RCTs	mAb114	REGN-EB3	remdesivir	ZMapp
Molecular name	ansuvimab	atoltivimab, maftivimab, and odesivimab-ebgn	remdesivir	2G4, 4G7, 13C6
Commercial name	Ebanga™	Inmaze™	Veklury™	ZMapp™

3.1 Recommendation for mAb114 and REGN-EB3



Strong recommendation for

We recommend treatment with either mAb114 or REGN-EB3 for patients with RT-PCR confirmed EVD **and** for neonates of unconfirmed EVD status, 7 days or younger, born to mothers with confirmed EVD (*strong recommendation for*).

Remarks

- mAb114 and REGN-EB3 should not be given together, and should be viewed as alternatives. The choice of whether to use mAb114 and REGN-EB3 depends on availability.
- This recommendation only applies to EVD caused by Ebola virus (EBOV; Zaire ebolavirus).

19 août 2022



World Health Organization

3.2 Recommendation for remdesivir



Conditional recommendation against

We suggest against treatment with remdesivir for patients with RT-PCR confirmed EVD (*conditional recommendation against*).

Remark

This recommendation only applies to EVD caused by Ebola virus (EBOV; Zaire ebolavirus).

3.3 Recommendation for ZMapp



Conditional recommendation against

We suggest against treatment with ZMapp for patients with RT-PCR confirmed EVD (*conditional recommendation against*).

Remark

This recommendation only applies to EVD caused by Ebola virus (EBOV; Zaire ebolavirus).

Neutralizing monoclonal antibody mAb114 for Ebola virus disease (EVD)

mAb114 is also known by the commercial name Ebanga™ and molecular name ansuvimab.

Guidance for health care workers



Both mAb114 and REGN-EB3 are recommended for use in EVD. The two drugs should not be given together. The choice of which monoclonal antibody to use depends on availability, including emerging information about effectiveness.

CLINICAL INDICATIONS

- All patients with RT-PCR confirmed EVD caused by Zaire ebolavirus, including children, pregnant women, breastfeeding women and older people.
- Neonates < 7 days, without EVD RT-PCR confirmation, born to mothers with RT-PCR confirmed EVD.

Patients should receive mAb114 as soon as possible after confirmation of RT-PCR diagnosis of EVD.



AVAILABLE FORMULATION

A vial contains: 400 mg off-white to white lyophilized powder. Upon reconstitution, one vial contains 8 mL of solution, containing 50 mg/mL of mAb114.

Note: Each vial is used for only one patient, it must not be used for multiple patients.



STORAGE

Prior to reconstitution

Store refrigerated at 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F) in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.



Expiry

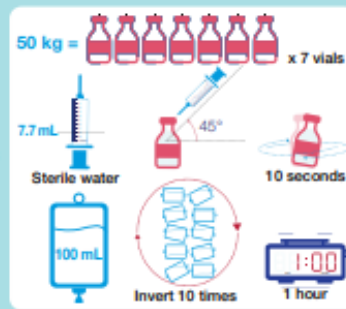
The expiration date for the product is available via a product-specific website which is frequently updated. Access the website using the QR code provided on the product.

DOSAGE AND ROUTE

The dose of mAb114 for adult and paediatric patients is 50 mg/kg (or 1 mL/kg) reconstituted with sterile water for injection, further diluted and administered as a single intravenous (IV) infusion over 60 minutes.

EXAMPLE: Patient weighting 50 kg

- Recommended dose is 2500 mg mAb114 OR 50 mL of mAb114.
- The dosage requires 7 vials.
- Insert in each of the vials: 7.7 mL of sterile water for injection using a sterile 10-mL syringe and an 18-gauge needle. Holding horizontally, angle the needle down at an approximate 45° angle, above the lyophilized powder. Slowly inject the diluent along the wall of the vial without any air to avoid foaming and bubbles. Swirl them gently for 10 seconds and leave them to rest for 10 seconds until all the powder is dissolved. Repeat until the powder is dissolved. This may take up to 20 minutes.
- The total of the mAb114 vials should be 50 mL and should be added to 50 mL of dilution solution (0.9% sodium chloride or Ringer's lactate) to make a total of 100 mL diluted infusion solution.
- Invert 10 times (do not shake).
- Infuse the 100 mL of diluted infusion solution over 60 minutes.



Neutralizing monoclonal antibody cocktail REGN-EB3 for Ebola virus disease (EVD)

REGN-EB3 is also known by the commercial name INMAZE™ and molecular names atoltivimab, maffivimab, odesivimab.

Guidance for health care workers



Both the REGN-EB3 and mAb114 are recommended for use in EVD. The two drugs should not be given together. The choice of which monoclonal antibody to use depends on availability, including emerging information about effectiveness.

CLINICAL INDICATIONS

- All patients with RT-PCR confirmed EVD caused by Zaire ebolavirus, including children, pregnant women, breastfeeding women and older people.
- Neonates < 7 days, without EVD RT-PCR confirmation, born to mothers with RT-PCR confirmed EVD.

Patients should receive REGN-EB3 as soon as possible after confirmation of RT-PCR diagnosis of EVD.



AVAILABLE FORMULATION

A vial of REGN-EB3 (14.5 mL) contains:

- 241.7 mg (16.67 mg per mL) of atoltivimab
- 241.7 mg (16.67 mg per mL) of maffivimab
- 241.7 mg (16.67 mg per mL) of odesivimab.

Note: Each vial is used for only one patient, it must not be used for multiple patients.



DOSAGE AND ROUTE

The recommended dosage of REGN-EB3 is 150 mg/kg (equivalent to 3 mL/kg):

- 50 mg of atoltivimab per kg
- 50 mg of maffivimab per kg
- 50 mg of odesivimab per kg

diluted and administered as a single intravenous (IV) infusion.

Volume of REGN-EB3 needed (mL) = body weight (kg) x 3

Number of vials of REGN-EB3 needed = volume of REGN-EB3 / 14.5



STORAGE

Prior to dilution

Store REGN-EB3 vial refrigerated at 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F) in the original carton to protect from light. Do not freeze or shake.



After dilution

The maximum duration between preparation of the diluted REGN-EB3 to completion of administration to the patient depends on the dilution solution used and the storage conditions within the times in table one.

- If the infusion is stopped for any reason, it can be restarted as long as the time from dilution to completing the infusion remains within the time stated in table one.
- If the timeframe has been exceeded the remaining dosage required for the patient should be calculated, new vials prepared, diluted then administered and the excess diluted drug should be safely disposed. Drugs should not be moved from high-risk to low-risk zones for temporary storage.

TABLE 1. Storage conditions depending on the different dilution solutions

Dilution solution	Storage conditions
0.9% sodium chloride	Store at room temperature up to 25 °C for no more than 8 hours or refrigerated at 2 °C to 8 °C for no more than 24 hours.
5% dextrose solution or Ringer's lactate solution	Store at room temperature up to 25 °C for no more than 4 hours or refrigerated at 2 °C to 8 °C for no more than 4 hours.

Expiry

The expiration date for the product is available via a product-specific website, which is frequently updated (www.regeneron.com).



Firme	Zmapp	MAB114	REGN-EB3
Composition	Mapp Biopharmaceutical 3 Ac monoclonaux chimériques (humain/souris) produits par génie génétique à partir d'une espèce de tabac	NIAID 1 seul Ac dérivé du sang d'un survivant de MVE lors de l'épidémie de 1995 à Kikwit en RDC	Regeneron Pharmaceuticals 3 Ac monoclonaux humains produits sur des cellules CHO
Forme et Voie d'administration	Solution Flacon de 5 ml dosé à 20 mg/ml - Voie IV	Lyophilisat - flacon de 400 mg à reconstituer Voie IV	Solution aqueuse Flacon de 20 ml (dosé à 50 mg/mL Voie IV
Conservation	-20°C à -5°C	Entre 2°C et 8°C	Entre 2°C et 8°C
Posologie Durée de perfusion	50 mg/kg à J1, J4 et J7 4 h	50 mg/kg dose unique 60 min	150 mg/kg dose unique 2 h
Données cliniques	Essai PREVAIL II [87][Prevail 2, 2016] 36 patients exposés Essai non concluant du fait d'un manque de puissance Essai PALM [86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus faible avec Zmapp par rapport au REGN-EB3 ou au ansumimab	Essai phase 1 volontaire sain ⁶ 18 sujets exposés Essai PALM[86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus élevé avec ansumimab ou REGN-EB3 par rapport au Zmapp ou au remdesivir.	Essai phase 1 volontaire sain [89][Sivapalasingam 2018] 18 sujets exposés Essai PALM [86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus élevé avec ansumimab ou REGN-EB3 par rapport au Zmapp ou au remdesivir
Données compassionnelles selon OMS ⁸	OUI	OUI	OUI

	Remdesivir (GS-5734)	Favipiravir
Firme	Gilead Sciences	Toyama/Fujifilm
Composition	Inhibiteur de l'ARN polymérase	Inhibiteur de l'ARN polymérase
Forme et voie d'administration	Lyophilisat - 150 mg dans un flacon de 50 ml	Cp à 200 mg voie orale
Posologie	200 mg* (ou 5 mg/kg chez les enfants <40 kg) à J1, puis 100 mg/j (ou 2,5 mg/kg/j chez les enfants < 40 kg) de J2 à J10, pouvant être prolongé jusqu'à J14. Perfusion 1h * Dose à J1 différente dans programme MEURI =150 mg	A définir (étude FAVIDOSE prévue). <u>Posologie dans l'essai JIKI :</u> -6 000 mg le 1^{er} jour (2 400 mg (12 comprimés) à H0 2 400 mg (12 comprimés) à H8 et 1 200 mg (6 comprimés) à H16) -Puis à partir de J2 : 1 200 mg 2 fois par jour (soit 6 comprimés à 200 mg 2 fois par jour) La durée de traitement du favipiravir sera d'une dizaine de jours en fonction de la tolérance de l'antiviral, de l'évolution de l'état clinique du patient et de la présence ou non de virus dans le sang.
Données cliniques	2 études de phase 1 chez des volontaires sains (n=78 exposés) et en dose unique (n=16 exposés) Essai PALM [86][Mulangu 2019], résultats intermédiaires sur 499 patients exposés, taux de survie plus faible avec remdesivir par rapport au REGN-EB3 ou au mAb114 Etude PREVAIL IV [91][Prevail 4 clinical] en cours (survivants - 38/60 inclus)	Essai JIKI [93][Sissoko 2016] conduit en Guinée lors de l'épidémie 2013-2016 chez 126 patients infectés par le virus Ebola

Les options thérapeutiques comportent les anticorps monoclonaux ansuvimab ou REGN-EB3 et les antiviraux (actuellement limité au remdesivir au regard des incertitudes sur la dose de favipiravir).

Vaccins

Deux vaccins contre le virus Zaïre sont approuvés:

- ERVEBO (Merck Sharp & Dohme B.V., vaccin vivant atténué recombinant) :
 - rVSV-ZEBOV (VSV + glycoprotéine Zaïre), administration unique, AMM conditionnelle EMA 2019
 - 91 492 personnes ont été vaccinées selon la stratégie de vaccination en anneaux ainsi que 28 888 agents de santé et intervenants de première ligne.
 - L'efficacité du vaccin a été estimée à 97,5 % (IC95 % [92,4-99,1]) chez les agents de santé et intervenants de première ligne ayant développé une MVE au moins 10 jours après la vaccination et à 88,1 % (IC95 % [79,9-92,9]), quel que soit le délai d'apparition de la maladie.
- Zabdeno/Mvabea (Janssen, vaccin vivant atténué monovalent recombinant /tétravalent non réplcatif) :
 - Vaccin à schéma hétérologue, deux doses espacées de 56 jours – pas adapté aux contextes d'urgence sanitaire
 - 1^{ère} dose : Ad26.ZEBOV (Ad26 + GP Zaïre) ; 2^{ème} dose : MVA-BN-Filo (MVA + GP Zaïre, Soudan, et Marbourg)
 - Les réponses immunitaires humaines mesurées 21 jours après la dose 2 ont été associées à une augmentation de la probabilité de survie prédite de 0 % (c.-à-d., létale) à 53,4 % (IC à 98,68 % : 33,8 % ; 70,9 %) en utilisant le modèle animal

Vaccins

Deux vaccins contre le virus Zaïre sont approuvés, aucun contre le virus Soudan :

- ERVEBO (Merck Sharp & Dohme B.V.) :
 - rVSV-ZEBOV (VSV + glycoprotéine Zaïre), administration unique
- Zabdeno/Mvabea (Janssen) :
 - Vaccin à schéma hétérologue, deux doses espacé de 56 jours – pas adapté aux contextes d’urgence sanitaire
 - 1^{ère} dose : Ad26.ZEBOV (Ad26 + GP Zaïre) ; 2^{ème} dose : MVA-BN-Filo (MVA + GP Zaïre, Soudan, et Marbourg)

Trois candidats vaccins ciblant le virus Soudan seront évalués lors d’un essai clinique OMS en Ouganda :

- cAd3-EBOS : développé par GSK/NIAID, qui a donné en 2019 la licence au Sabin Vaccine Institute (USA). Vaccin monovalent à adénovirus des chimpanzés contenant la glycoprotéine de virus Soudan, à dose unique, testé lors d’un essai de phase Ib.
- ChAdOx1-bi-EBOV : développé par l’Université de Oxford, actuellement évalué en phase I / Ib au Royaume-Uni et en Tanzanie. Vaccin bivalent à adénovirus de chimpanzé contenant les glycoprotéines du virus Zaïre et Soudan.
- rVSV-SUDV-GP : développé par Merck-IAVI. Même plateforme de ERVEBO, l’antigène utilisé est la glycoprotéine de la souche Soudan

Problématique de la prise en charge de la MVE en soins intensifs

Nécessité de protéger le personnel soignant et l'environnement

- Personnel nombreux, **formé**, **expérimenté** et **volontaire**
- Coût élevé (EPI notamment)
- Biosécurité très compliquée à gérer
(déchets, décontamination, soins...)
- Chambres d'isolement en dépression avec sas d'habillage
Disponibles dans les ESR



Norvège, 2015

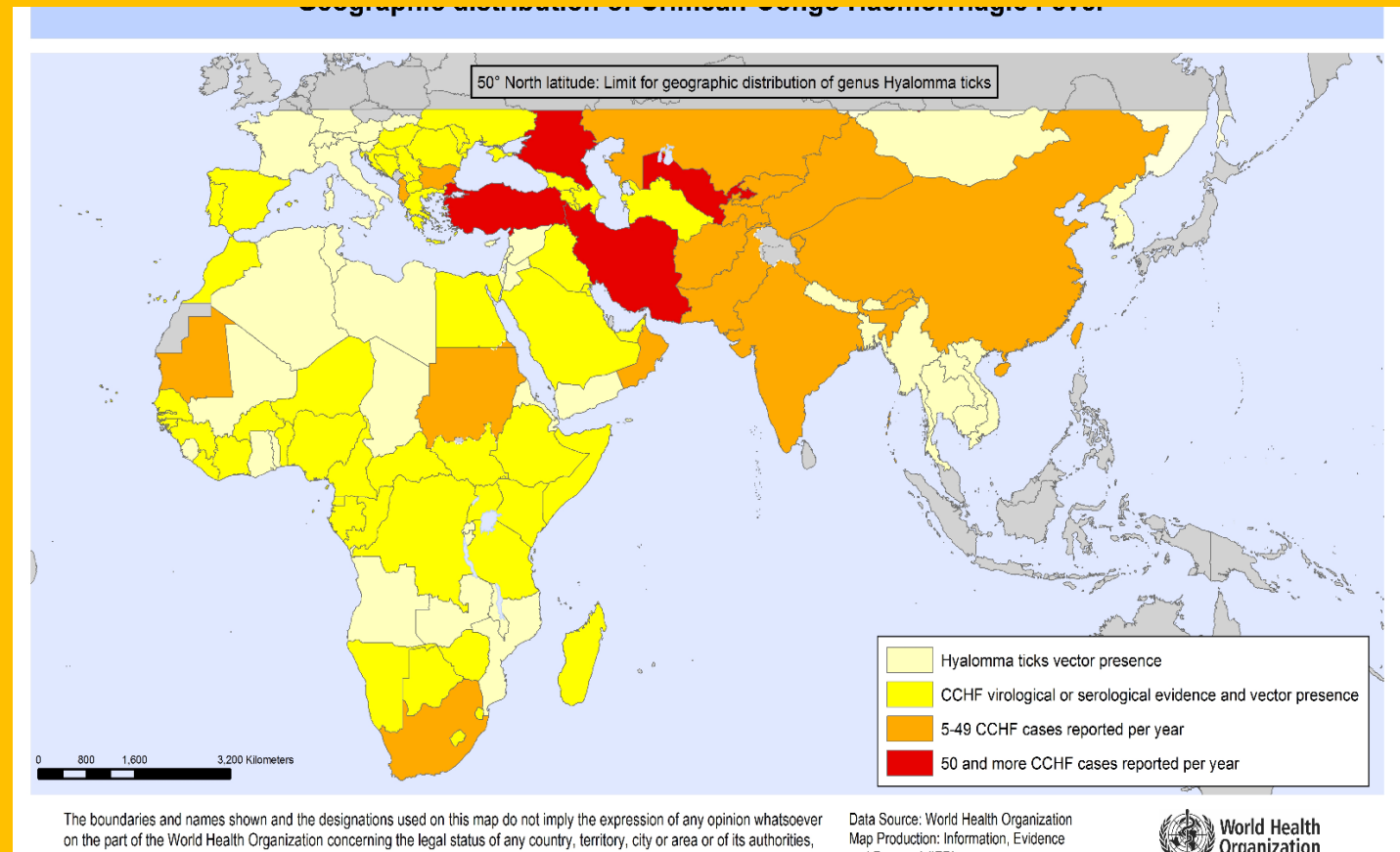


CTE, Royal Free Hospital, London, 2014



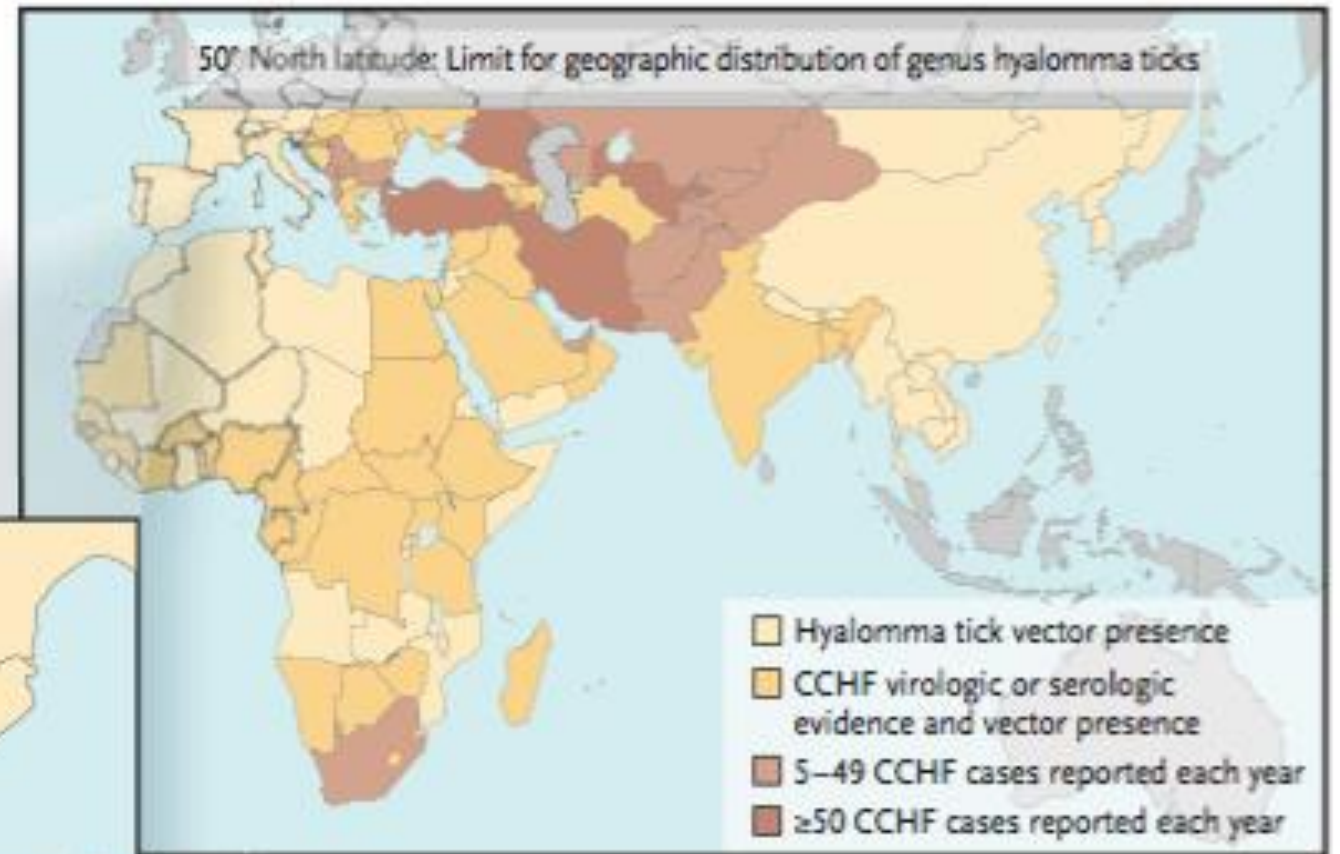
Hôpital Bégin, 2015

Fièvre hémorragique de Crimée Congo



BRIEF REPORT

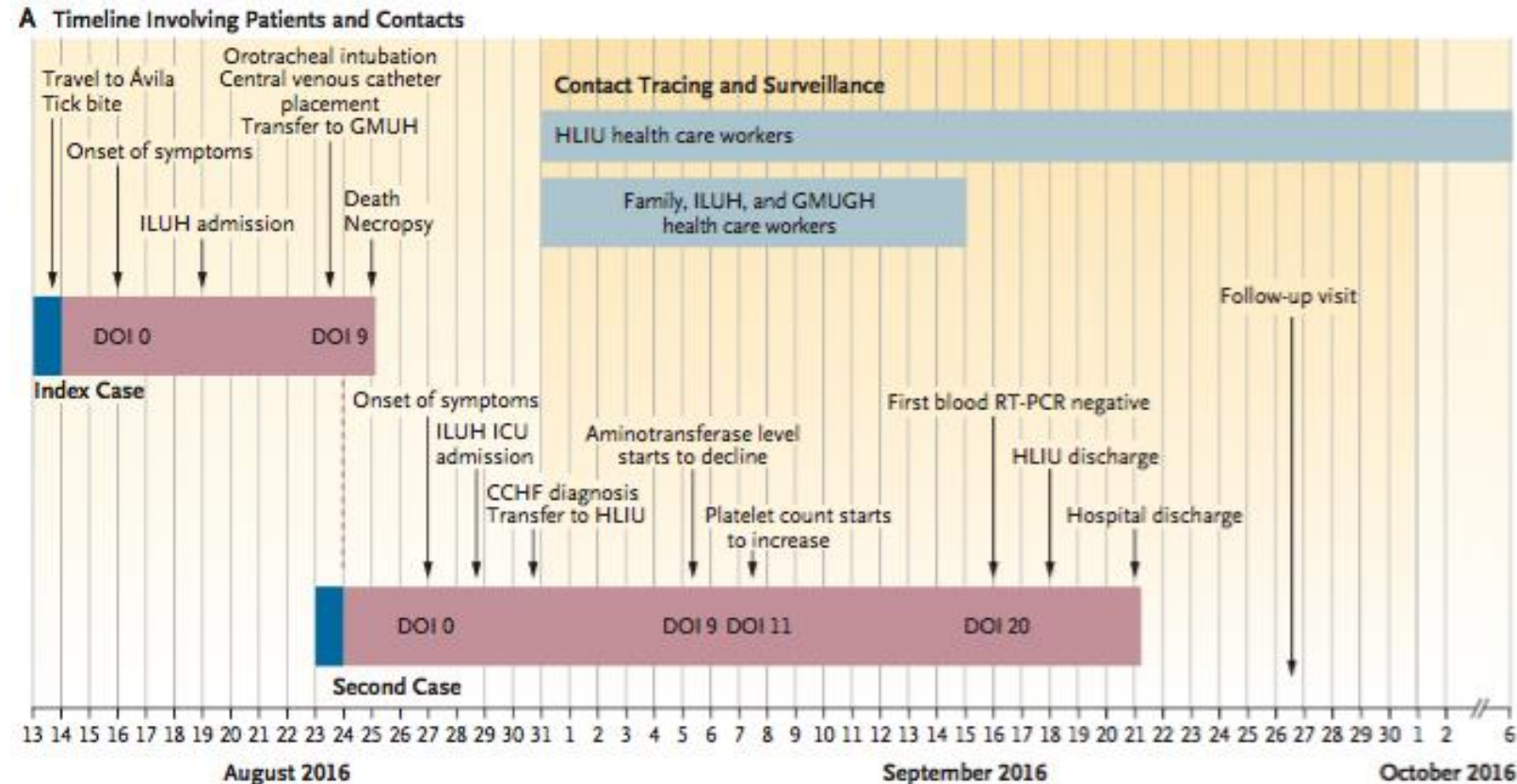
Autochthonous Crimean–Congo Hemorrhagic Fever in Spain



Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever In Spain, A.Negredo et Al, [N Engl J Med.](#) 2017 Jul 13;377(2):154-161

La fièvre de Crimée-Congo : le cas de l'Espagne

- **Août 2016** : agriculteur de 59 ans, mordu par des tiques, région Centre Ouest Espagne, aggravation hémorragique au 7^{ème} jour
- **2nd cas** : l'infirmière qui avait aidé à l'intubation et la pose de KT artériel
- Mesures barrières, précautions standards hygiène : pas d'autres cas secondaires



Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Spain, 2013–2021

Table 1. Main epidemiologic data of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever, Spain, 2013–2021*

Characteristic	Patient no. and source									
	1 (10)	2 (10)	3 (12)	4 (13)	5	6	7	8 (11)	9	10
Age, y	62	50	74	53	70	54	69	32	59	30
Sex	M	F	M	M	M	M	M	F	M	F
Rural location	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
Date	2016 Aug	2016 Aug	2018 Jul	2018 Aug	2020 Jun	2020 Jul	2020 Aug	2013 May	2021 Apr	2021 Jun
Risk factors†	Leisure	Nurse	Hunting	Ag	Ag	Ag	Leisure	Leisure	Ag	Leisure
Comorbidities	HTN, OSA	None	None	Hepatic steatosis, active drinker	Tongue cancer	TB, brucellosis, active drinker	HTN	None	Diabetes mellitus, dyslipemia	Diabetes mellitus
Bakir scale at admission	7	0	7	6	6	4	8	5	2	5
Outcome	Died	Good	Died	Good	Good	Good	Died	Good	Good	Good

*Source is indicated if other than this study. Ag, agriculture; HTN, hypertension; OSA, obstructive sleep apnea.

†Risk factors include high-risk occupations; agriculture includes shepherding activities.

Traitement FHCC

Study	Comparison	Treatment group–No.	Comparator group–No.	Time	Treatment group—Mortality rate (%)	Comparator group—Mortality rate (%)	p-value	Outcome measure	Outcome result	P-value
Elaldi 2009 [12]	Ribavirin VS no ribavirin	126	92	First 8 days	7.1	11.9	0.283	Hazard ratio	10.33 (1.65–64.71)	NR
				After 8 days (to 30 days)	-	-	-	Hazard ratio	0.1 (0.01–8.80)	NR
Dokuzoguz 2013 [13]	Ribavirin +/- corticosteroids VS no treatment	Ribavirin +/- corticosteroids: 235	46	NR	7.7	10.9	NR	Adjusted odds ratio	0.04 (0.004–0.48)	0.01
	Corticosteroids + Ribavirin VS no treatment	Corticosteroids + Ribavirin: 44	217	NR	20.5	4.1	NR	Adjusted odds ratio	0.22 (0.039–1.27)	0.092
Cevik 2008 [14]	Ribavirin VS no ribavirin	9	16	NR	55.5	43.7	0.571	NR	NR	NR
Yilmaz 2016 [15]	Ribavirin VS no ribavirin	198	345	NR	7.6	8.4	0.733	NR	NR	NR
Izadi 2009 [16]	Patients receiving ribavirin after onset of bleeding VS before onset of bleeding or had no bleeding at all	39	24	NR	35.9	8.3	NR	Odds ratio	6.2 (1.3–30.3)	0.018
	Patients receiving ribavirin after the 4th day of disease onset VS within the first 4 days of disease onset	25	38	NR	40.0	15.8	NR	Odds ratio	3.6 (1.1–11.6)	0.031
Tulek 2012 [17]	Ribavirin VS no ribavirin	91	152	NR	1.1	5.3	0.096	NR	NR	NR
Koksal 2010 [18]	Ribavirin VS supportive therapy	64	72	NR	6.3	5.6	0.86	NR	NR	NR
Mardani 2003 [19]	Ribavirin VS historical control	69	12	NR	11.6	58.3	NR	Relative risk in confirmed patients	0.20 (0.09–0.45)	<0.001
Salehi 2013 [20]	Immune globulins + ribavirin VS ribavirin	12	28	Until one week after hospitalisation	25	11	0.24	NR	NR	NR



Lassa

News > Health

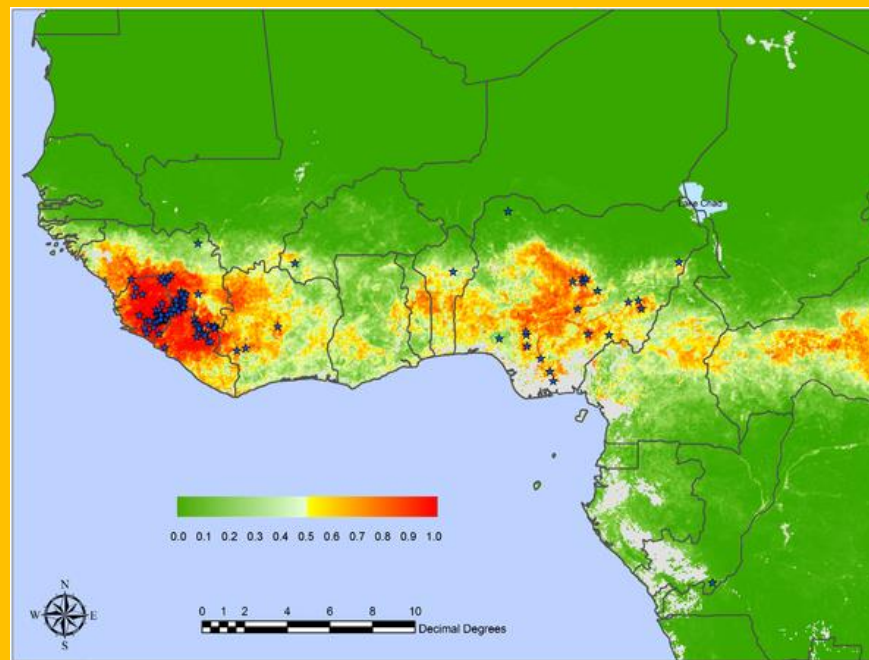
Lassa fever: Major incident declared at hospital after more cases

NHS staff at hospital in the East of England forced to isolated after treating Lassa fever patient

Rebecca Thomas Health Correspondent • Friday 11 February 2022 19:28 • Comments



(Getty Images)



6 choses à savoir sur la FIÈVRE DE LASSA



1 La fièvre de Lassa est une fièvre hémorragique foudroyante causée par le virus de Lassa. L'infection est propagée aux humains par les rats **pluri-mammaires**.



3 Le virus se transmet par contact avec **des urines ou excréments de rat**, ou par contact avec des fluides biologiques de personnes infectées.

Les symptômes apparaissent 2 à 21 jours après l'infection, et peuvent inclure : **fièvre, vomissements, diarrhées, gonflements du visage et saignements de nez.**



5 Il n'existe pas de vaccin, mais un traitement symptomatique augmente les chances de guérison. Le **médicament antiviral Ribavirine** a prouvé être un traitement efficace s'il est administré précocement.

Les mesures de prévention incluent : contrôler les populations locales de rongeurs, **se laver les mains régulièrement**, et bien **nettoyer et cuire les aliments.**



* Source : Institut Pasteur

VIEWPOINTS

Time to reconsider the role of ribavirin in Lassa fever

Alex Paddy Salam^{1,2}, Vincent Cheng³, Tansy Edwards⁴, Piero Olliaro¹, Jonathan Sterne³, Peter Horby^{1*}

1 Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, **2** United Kingdom Public Health Rapid Support Team, London, United Kingdom, **3** Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, United Kingdom, **4** London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

RESEARCH ARTICLE

Ribavirin for treating Lassa fever: A systematic review of pre-clinical studies and implications for human dosing

Alex P. Salam^{1,2*}, Alexandre Duvignaud^{3,4,5}, Marie Jaspard^{4,5,6}, Denis Malvy^{3,4,5}, Miles Carroll⁷, Joel Tarning^{1,8}, Piero L. Olliaro¹, Peter W. Horby¹

1 Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, **2** United Kingdom Public Health Rapid Support Team, London, United Kingdom, **3** Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Division of Tropical Medicine and Clinical International Health, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, **4** UMR1219, INSERM, French National Research Institute for Sustainable Development (IRD), and University of Bordeaux, Bordeaux, France, **5** Programme PAC-CI/ANRS Research Center, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, **6** Alliance for International Medical Action, Dakar, Senegal, **7** Wellcome Center for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, **8** Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand



Marburg

Réunion « suspicion de Fièvre Marburg »

Date : 1er avril 2023 – 22h30

Rédacteur : CORRUSS, Nathan Kahn - Caroline Le Borgne

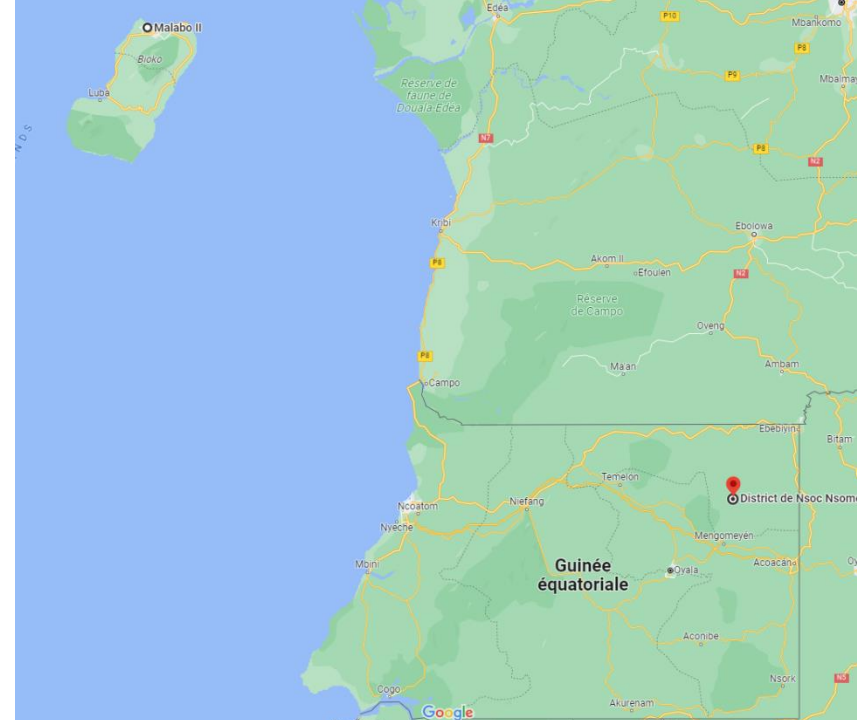
Participants

- CORRUSS, ARS IDF, ARS CVL, APHP, BSPP, SAMU 75, SAMU zonal IDF, SAMU 37, CHU de Tours, SpF.

COMPTE-RENDU ET RELEVÉ DE DÉCISIONS

Informations à disposition à date :

- Un groupe de personnes (chiffres entre 8 et 40 selon les sources) est rentré le 12 mars matin à Paris de Guinée équatoriale (événement UNESCO) – après un séjour du 4 au 12 mars sur l'île de Malabo (capitale), éloignée de plusieurs centaines de km des foyers d'infection de Marburg dans le pays (selon les informations partagées par SpF, la rencontre a spécifiquement été déplacée à Malabo par les organisateurs pour éviter toute zone à risque). Les personnes de ce groupe qui ont été contactées indiquent n'avoir pas eu de contact avec des malades, ni fréquenté de zone foyer d'infection. En revanche, des contacts avec la population locale à Malabo ont eu lieu.
- Deux décès sont recensés auprès de personnes membres de ce groupe :
 - Décès 1 : Patient né en 1970, décédé le 27 mars à la Pitié Salpêtrière. Diagnostic confirmé de paludisme (neuropaludisme avec parasitémie très élevée) – pas de doute des équipes médicales sur le diagnostic. Transport effectué depuis les Lilas vers l'hôpital par la BSPP.
 - Décès 2 : Patient né également en 1970, décédé le 31 mars à son domicile en IDF. Corps en chambre funéraire à Orly. Le médecin SOS médecins qui a constaté le décès n'a pas posé d'obstacle médico-légal. Le médecin n'est pas joignable à cette heure pour récupérer plus d'informations sur ce cas. Ce patient avait été hospitalisé en février à l'hôpital Lariboisière (infection sévère bactérienne à pneumocoque).



Published Date: 2023-03-24 14:54:59 CET

Subject: PRO/AH/EDR> **Marburg** virus disease - Equatorial Guinea (05): (KN,LI,CS) WHO

Archive Number: 20230324.8709121

MARBURG VIRUS DISEASE - EQUATORIAL GUINEA (05): (KIE-NTEM, LITORAL, CENTRE-SUR) WHO

A ProMED-mail post

<http://www.promedmail.org>

ProMED-mail is a program of the
International Society for Infectious Diseases

<http://www.isid.org>

Date: Wed 22 Mar 2023

Source: WHO Disease Outbreak News [edited]

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON449>

Marburg virus disease - Equatorial Guinea

Situation at a glance

Since the 1st Disease Outbreak News on this event was published on 25 Feb 2023, 8 additional laboratory-confirmed cases of **Marburg** virus disease (MVD) have been reported in Equatorial Guinea. This brings the total to 9 laboratory-confirmed cases and 20 probable cases since the declaration of the outbreak in February 2023. There are 7 deaths among the laboratory confirmed, and all probable cases are dead. Of the 8 new confirmed cases, 2 were reported from the province of Kié-Ntem, 4 from the Litoral, and 2 from Centre-Sur provinces. The areas reporting cases are about 150 kilometers [about 93 mi] apart, suggesting wider transmission of the virus.

WHO has deployed experts to support national response efforts and strengthen community engagement in the response.

MVD is a highly virulent disease that causes haemorrhagic fever and is among the viral haemorrhagic fevers that require assessment under the International Health Regulations.

WHO assesses the risk posed by the outbreak as very high at the national level, moderate at the regional level, and low at the global level.

Fièvres Hémorragiques Virales (FHV) Repérer et prendre en charge un patient suspect en France INFORMATION pour les soignants de 1^{ère} ligne

Les FHV, transmissibles par contact avec tous les fluides corporels, sont potentiellement graves. En contexte d'épidémies / endémie de FHV en Afrique de l'Ouest et Centrale, Lassa restant la plus exportée, et Ebola et Marburg responsables de résurgences fréquentes, il est essentiel que dès le 1^{er} contact d'un patient suspect avec le système

de santé, soit organisé, par les 1^{ers} soignants, le recours rapide à l'expertise, avec une application stricte des mesures de protection, tout en recherchant les diagnostics alternatifs plus probables.

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

► Dépister = Protéger

Tableau clinique : fièvre >38°C de début brutal et / ou syndrome clinique compatible parmi :

- asthénie, céphalées, douleurs abdominales, odynophagie, dysphagie, conjonctivite, rash, hépatosplénomégalie, toux
- signes évocateurs souvent après J5 : diarrhées, vomissements, hémorragies cutanéo-muqueuses et viscérales, voire méningo-encéphalite plus tardive

Exposition : en zone d'alerte épidémique, et zone endémique notamment milieu rural ; contact avec tout fluide biologique de patient cas possible, confirmé, guéri ou d'animal possiblement infecté.

► Sans négliger le diagnostic alternatif pour éviter tout préjudice pour le patient et débiter un éventuel traitement anti-infectieux d'épreuve

Autres causes de fièvre au retour d'Afrique :

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

* à réaliser seulement une fois diagnostic FHV exclu.

>> Recours à la triade d'expertise : Infectiologue référent REB + SAMU Centre 15 + CNR des FHV / SpF

Protéger - Dès la suspicion (s'appuyer sur recommandations rapport HCSP Ebola 17/03/2022)

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1228>

► **Patient** : isolement en chambre individuelle, séparée du flux des patients de la structure de soins, usage de solution hydro-alcoolique (SHA), port de masque chirurgical.

► **Soignant** : précautions standard + précautions complémentaires «renforcées REB» : SHA, masque FFP2 résistant aux projections, pyjama usage unique, surblouse imperméable (ou casaque chirurgicale), charlotte, surchaussures, double paire de gants non stériles, port de lunettes largement couvrantes (lunette-masque ou visière), soins regroupés pour limiter le risque d'exposition.

- si forme excrétante : SHA, masque FFP2 résistant aux projections, pyjama usage unique, combinaison intégrale étanche aux liquides (ou à minima surblouse imperméable

ou casaque chirurgicale avec cagoule chirurgicale et surbottes) avec tablier plastique imperméable, double paire de gants nitrile non stériles, port de lunettes largement couvrantes (lunette-masque ou visière), surchaussures.

► **Organisation des soins** : équipe dédiée, entraînée, travail en binôme, médecins et infirmier(els) seniors (pas d'étudiant).

► **Gestion des déchets de soins et effluents gélifiés** : filière spécifique avec incinération.

► **Identification précoce des personnes contact** avec l'ARS pour les contacts communautaires, et avec les hygiénistes et la santé au travail pour les contacts en milieu de soins (définition à faire au cas par cas avec Spf au besoin).

et/ou traitement anti-palustre,

- traitements spécifiques, indications et modalités : Ebola : anticorps/antiviraux selon rapport HCSP 17/03/2022 Autre FHV : traitement à discuter collégialement (ANSM/CNR)

► **Alerte et orientation** : dès suspicion de FHV validée par triade d'expertise, contact ARS pour déclaration obligatoire et si nécessaire, transfert par SAMU compétent vers l'ESR.

► **En lien avec CNR** : choix des prélèvements à réaliser, confirmation ou infirmation virologique dès que possible.

► **Vaccination anti-Ebola** à envisager uniquement si virus Ebola Zaire, pour les soignants et éventuels personnes contacts.

Infectiologue référent à joindre : Nom : tél.

CNR des FHV : tél. 04 37 28 24 40

ARS, tél.

Alerte Marburg février – juin 2023 Guinée Equatoriale, Tanzanie

Contexte

- cas groupés entre février et juin 2023 en Guinée Equatoriale et Tanzanie
- risque d'importation jugé très faible



Particularités de l'agent infectieux

Virus Marburg :

- diagnostic uniquement par le CNR FHV (pas de kits commerciaux disponibles et validés)
- pas de vaccination ni traitements spécifiques validés

Check-list FHV – soignant de 1^{ère} ligne

Le patient revient-il de la zone d'exposition depuis moins de 21 jours ? Si oui, dates du séjour ?

- ✓ Le patient a-t-il des signes compatibles avec une FHV ? Si oui, lesquels ?
 - Fièvre : objectivée, depuis quelle date ?
 - Asthénie, céphalées, douleurs diffuses, odynophagie, dysphagie, conjonctivite, rash, hépatosplénomégalie
 - Forme excrétante = diarrhées, vomissements, hémorragies

- ✓ Les mesures de protection (Précautions complémentaires renforcées REB) sont-elles prises ?

- Patient : isolement chambre individuelle, SHA, masque chirurgical
- Soignant : SHA, masque FFP2 résistant aux projections, pyjama usage unique, surblouse imperméable (ou casaque chirurgicale), charlotte, surchaussures, double paire de gants non stériles, port de lunettes largement couvrantes (lunette-masque ou visière).

- si forme excrétante : SHA, masque FFP2 résistant aux projections, pyjama usage unique, combinaison intégrale étanche aux liquides (ou à minima surblouse imperméable ou casaque chirurgicale avec cagoule type chirurgicale et surbottes) avec tablier plastique imperméable, double paire de gants nitrile non stériles, port de lunettes largement couvrantes (lunette-masque ou visière), surchaussures.



Figure 1. Combinaison intégrale avec APF, lunettes couvrantes/visière, double gants, surchaussures tablier (Source INVS)

Equatorial Guinea confirms first-ever Marburg virus disease outbreak

13 February 2023

Brazzaville/Malabo – Equatorial Guinea today confirmed its first-ever outbreak of Marburg virus disease. Preliminary tests carried out following the deaths of at least nine people in the country's eastern Kie Ntem Province turned out positive on one of the samples for the viral haemorrhagic fever.*

Equatorial Guinean health authorities sent samples to the Institut Pasteur reference laboratory in Senegal with support from World Health Organization (WHO) to determine the cause of the disease after an alert by a district health official on 7 February. Of the eight samples tested at Institut Pasteur, one turned out positive for the virus. So far nine deaths and 16 suspected cases with symptoms including fever, fatigue and blood-stained vomit and diarrhoea have been reported.

Further investigations are ongoing. Advance teams have been deployed in the affected districts to trace contacts, isolate and provide medical care to people showing symptoms of the disease. Efforts are also being made to ensure community collaboration in the outbreak control.

WHO is also facilitating the shipment of laboratory gloves and protective equipment that can be used by 500 health workers.

"Marburg is highly infectious. Thanks to the rapid and effective response, we can get to full steam quickly so that we save lives for Africa."

Marburg virus disease is a highly virulent disease that causes Ebola virus disease. Illness caused by the virus develops severe haemorrhagic symptoms with patients develop severe haemorrhagic symptoms with through direct contact with the bodily fluids of infected people.

There are no vaccines or antiviral treatments approved for the treatment of specific symptoms, improves survival. As well as candidate vaccines with phase 1 data are being tested.



Tanzania confirms first-ever outbreak of Marburg Virus Disease

21 March 2023

Brazzaville/Dar es Salaam – Tanzania today confirmed its first-ever cases of Marburg Virus Disease after laboratory tests were carried out following reports of cases and deaths in the country's north-west Kagera region.

Tanzania's National Public Health Laboratory analysed samples to determine the cause of illness after eight people developed symptoms including fever, vomiting, bleeding and renal failure. Five of the eight cases, including a health worker, have died and the remaining three are receiving treatment. A total of 161 contacts have been identified and being monitored.

"The efforts by Tanzania's health authorities to establish the cause of the disease is a clear indication of the determination to effectively respond to the outbreak. We are working with the government to rapidly scale up control measures to halt the spread of the virus and end the outbreak as soon as possible," said Dr Matshidiso Moeti, World Health Organization (WHO) Regional Director for Africa.

WHO is supporting the Ministry of Health to deploy an emergency team to Kagera to carry out further epidemiological investigations. The emergency team will focus on active case finding in the community and local health care facilities to identify more contacts and provide them with appropriate care.

While Tanzania has never previously recorded a Marburg case, it has had to respond to other health emergencies including COVID-19, cholera and dengue within the past three years. A strategic risk assessment conducted by WHO in September 2022 showed that the country is at high to very high risk of a Marburg outbreak.

"We should stand the country in good stead as it confronts this latest challenge," said WHO Regional Director Dr Matshidiso Moeti. "We are confident in the authorities to save lives."



[Click image to enlarge](#)

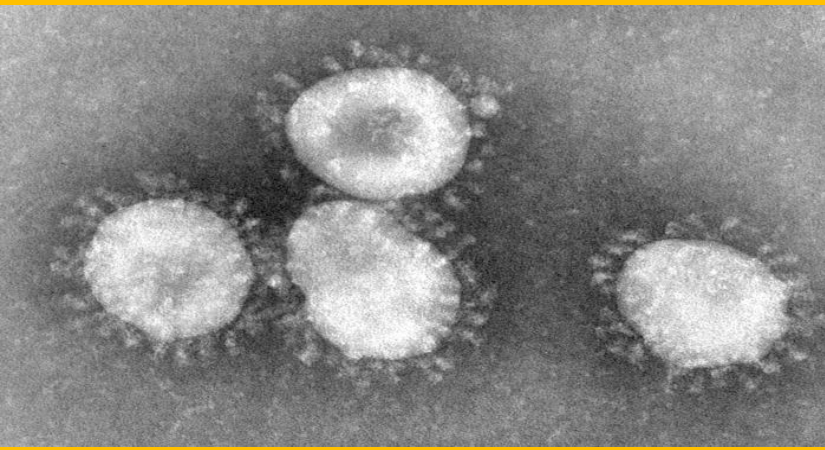
For Additional Information or to Request Interviews, Please contact:

Meenakshi Dalal
Media Relations Officer
WHO Regional Office for Africa
Email: dalalm@who.int
Tel: +254 703 254 761 (WhatsApp)
(WhatsApp)



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

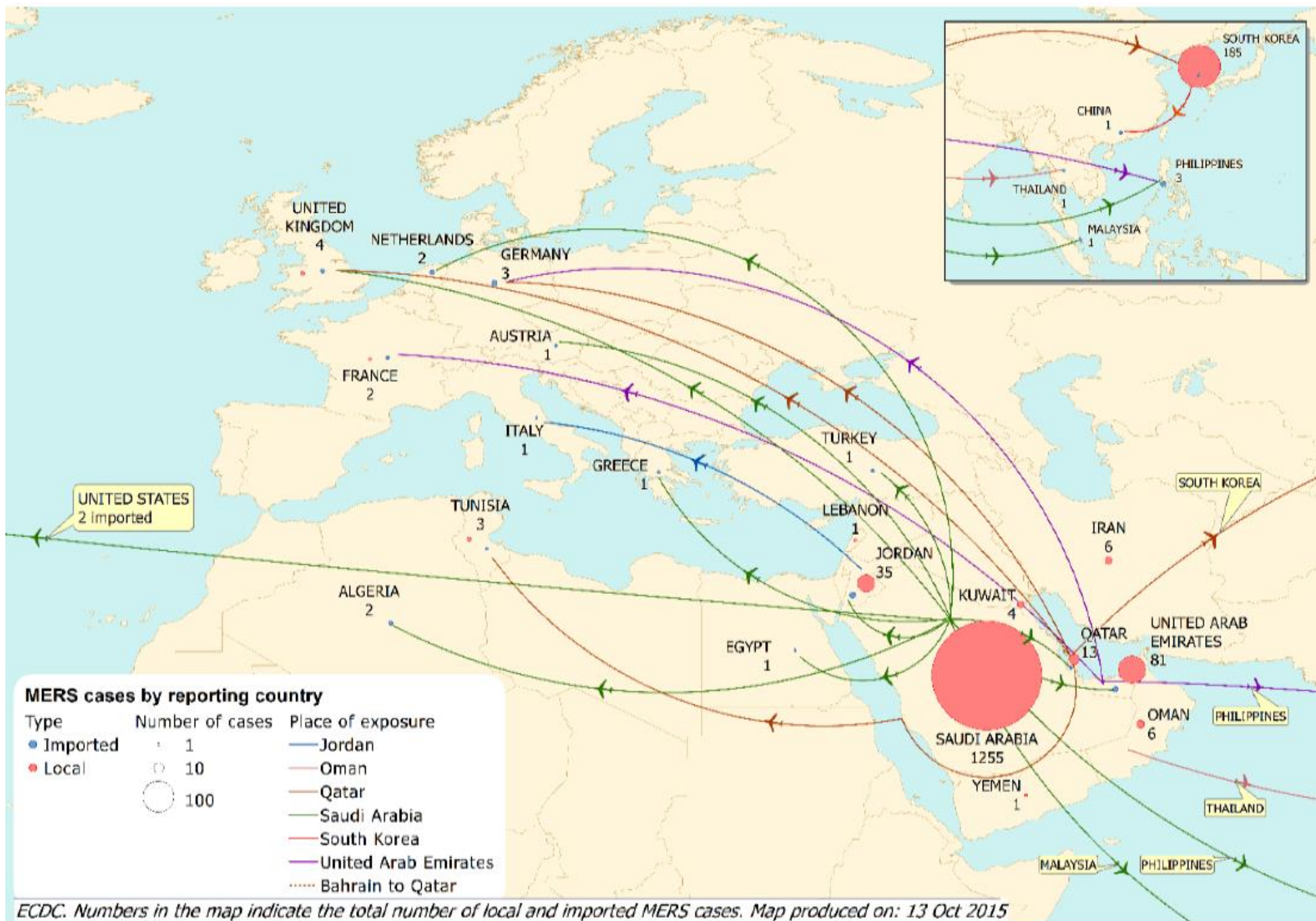
There is currently no Food and Drug Administration (FDA)-approved vaccine or treatment for MVD. In the absence of early diagnosis and appropriate supportive care, MVD has a high mortality rate of 23%–90%. With early intensive supportive care and fluid replacement, mortality rates may be lower.

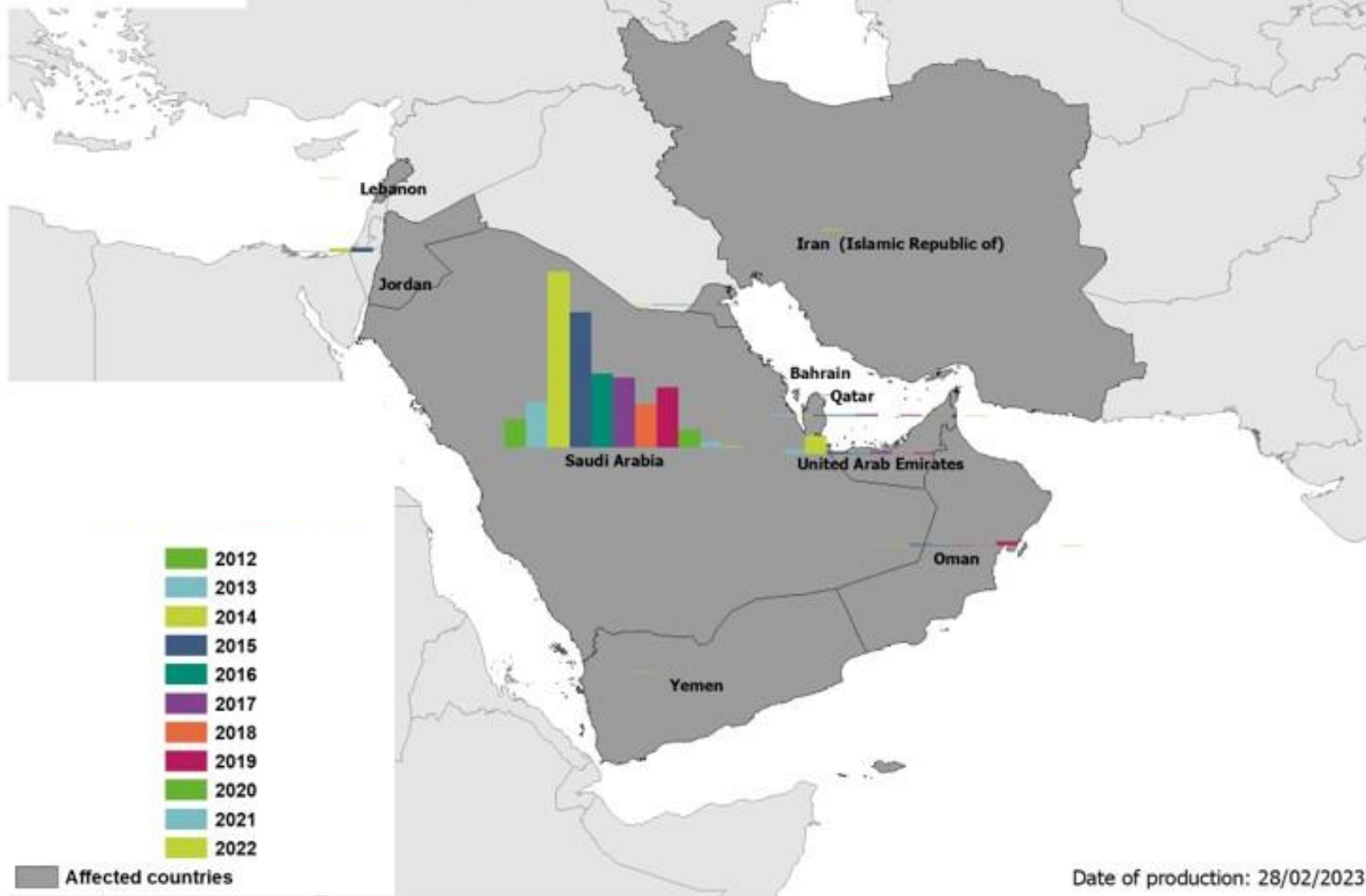


MERS-CoV

Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Virus







Cas possible :

a) **Tout personne présentant un tableau clinique sévère avec :**

- Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

OU :

- Une pneumopathie hypoxémiante définie par une oxygénorequérance associée à des anomalies sur l'imagerie de thorax, avec une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

ET :

- Ayant voyagé ou séjourné dans un pays à risque (listés ci-dessous) dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes.

b) **Tout personne présentant un tableau clinique d'infection respiratoire aiguë, quel que soit le niveau de gravité :**

ET au moins une des expositions à risque listées ci-dessous, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes :

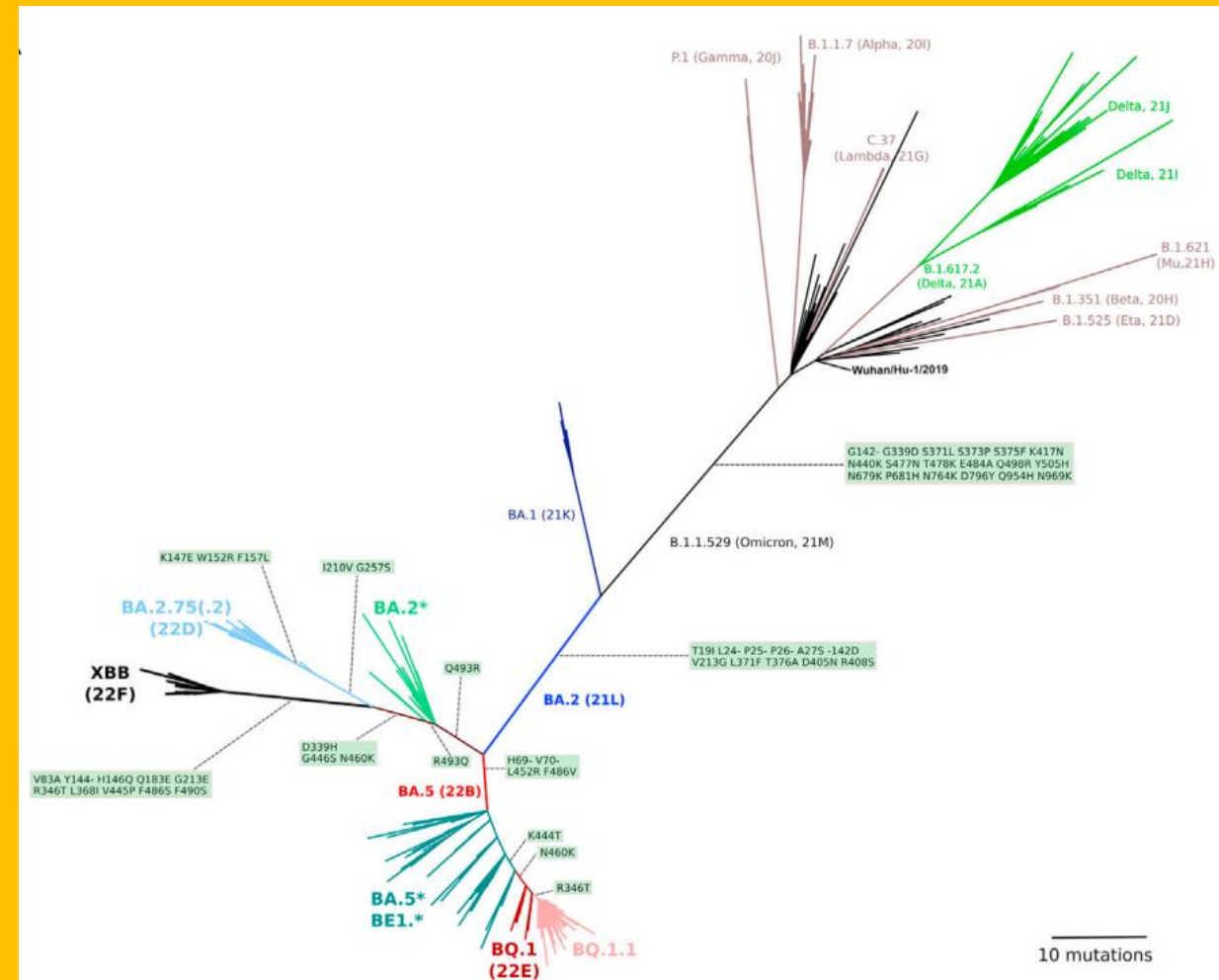
- Contact (ex : famille, soignants) avec un cas possible ou confirmé lorsque que celui-ci était malade (i.e. symptomatique) ;
- Activité professionnelle ou hospitalisation dans un établissement de soins situé dans un pays à risque (cf. liste ci-dessous) ;
- Contact proche avec un dromadaire ou un produit issu de l'animal (lait non pasteurisé, viande crue, urine) dans un pays à risque (cf. liste ci-dessous).

Pour les personnes immunodéprimées ou présentant une pathologie chronique, il faut considérer également la survenue d'un syndrome fébrile avec diarrhée et/ou tableau clinique sévère.

MERS, Traitement

	In vitro	In vivo	Humain
Ribavirine	1 étude +		
Remdesivir	2 études +		
Lopinavir	2 + 1 -		
Oseltamivir			1 -
IFN	1 a+, 2 b +	2 b +	1 -
Ribavirine + IFN	1 a+		2 a+ 4-
Lopi/r	1+	1+	
Lopi/r + IFNb	2+	1 en cours	
IFN nasal	1+		
Macrolides		1-	
Chloroquine	1+ 1-		
Corticoïdes		2 non conclusives	
Plasma convalesc.	1+	1 non conclusive	
Ac monoclonaux	M336, hMS-1, etc.		
Autres			
Camostat	1+		
Baricitinib, etc.	1+		

COVID, novembre 2023



A progressively well-stocked toolbox with instruments increasingly easy to use

Remdesivir: certainty of evidence by respiratory support

Study results and measurements		Absolute effect estimates*			Certainty in effect estimates (quality of evidence)	Summary
		Remdesivir	No remdesivir	Absolute difference		
Patients receiving no or low-flow oxygen at start of treatment						
All-cause mortality at day 28	aOR 0.80 (0.70–0.93); based on data from 8632 patients from 8 trials	92 events per 1000 patients	112 events per 1000 patients	20 fewer events per 1000 patients (95% CI 31 fewer to 7 fewer); NNT=50 (if ACR* is 2-5%, NNT=205)	High	Remdesivir reduces 28-day mortality in this patient subgroup
New mechanical ventilation or death at day 28	aOR 0.78 (0.69–0.87); based on data from 8662 patients from 8 trials	155 events per 1000 patients	190 events per 1000 patients	35 fewer events per 1000 patients (95% CI 51 fewer to 21 fewer)	High	Remdesivir reduces progression to mechanical ventilation or death

Amstutz et al. LID 2022

Effectiveness of nirmatrelvir–rtv in preventing progression to severe disease endpoints

	Discordant sets		Estimated effectiveness (95% CI)	p value (two-sided)
	Outcome observed for recipient, non-recipient censored (n)	Outcome observed for non-recipient, recipient censored (n)		
All-cause hospital admission or death (within 30 days of positive SARS-CoV-2 test)				
Within 5 days of symptom onset	8	11	79.6% (33.9 to 93.8)	0.0080
Any time (regardless of symptoms)	26	23	53.6% (3.6 to 77.0)	0.031
All-cause ICU admission, mechanical ventilation, or death (within 60 days of positive SARS-CoV-2 test)				
Within 5 days of symptom onset	2	7	89.2% (25.0 to 99.3)	0.075
Any time (regardless of symptoms)	10	11	84.1% (18.8 to 96.9)	0.027

Lewnard et al. LID 2023

Efficacy comparison of ensitrelvir and nirmatrelvir against SARS-CoV-2

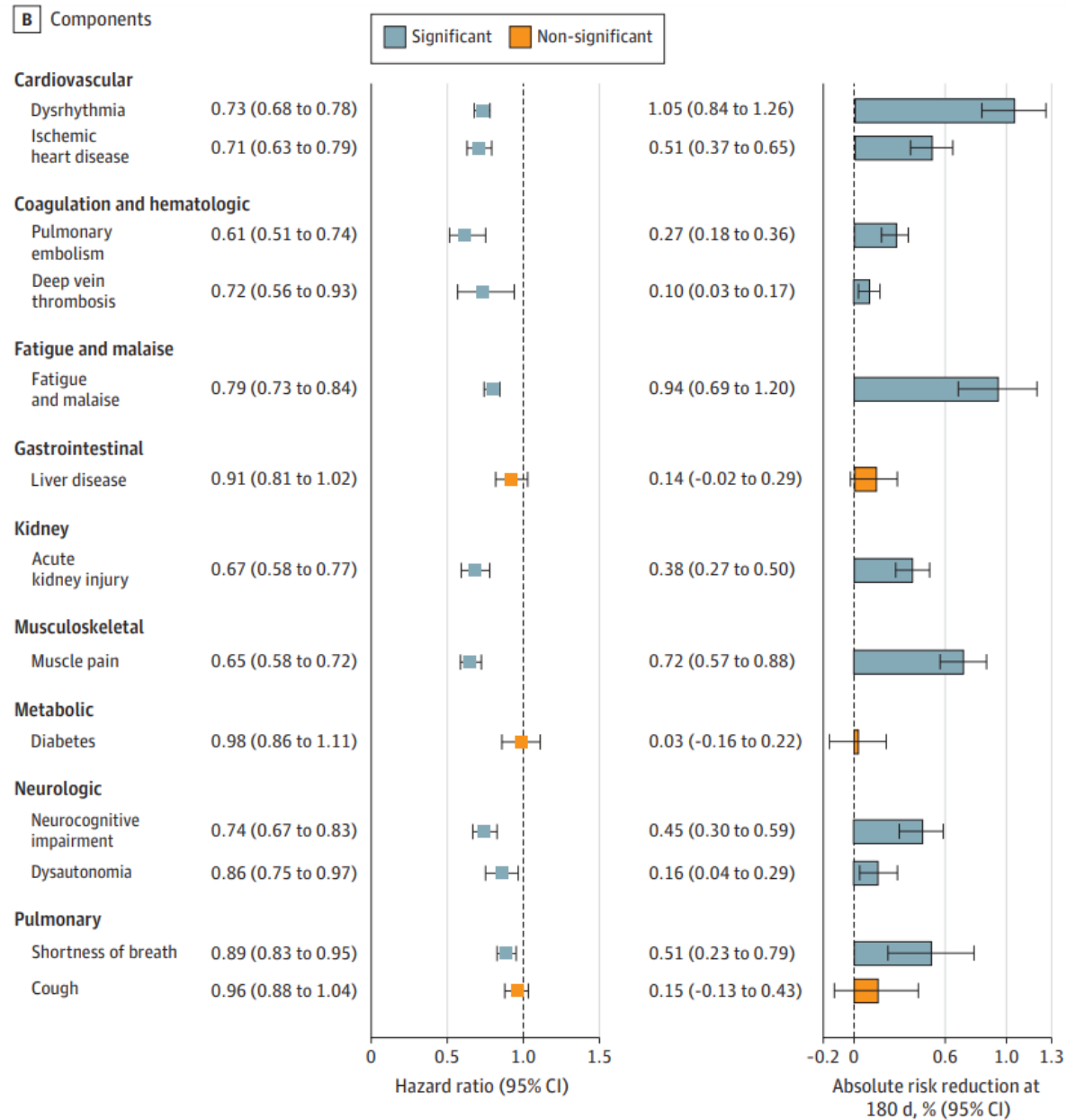
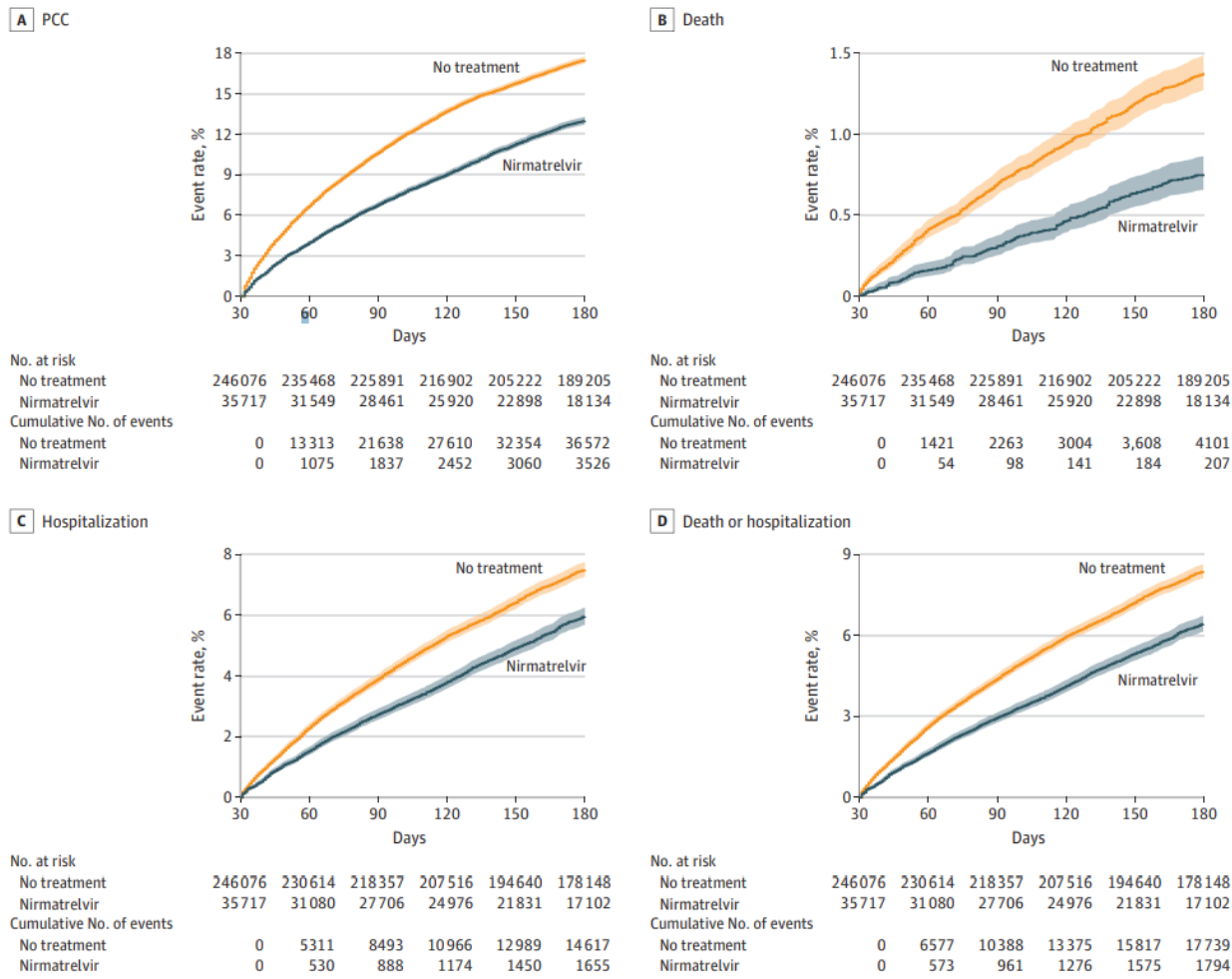
In vitro efficacy of ensitrelvir in human airway epithelial cells compared with that of nirmatrelvir, remdesivir

Cells	SARS-CoV-2	Assay	Day (p.i.)	Ensitrelvir	Nirmatrelvir	Remdesivir
MucilAir (nasal)	Delta	Viral titre	2	51.4 ± 18.2	32.9 ± 2.9	35.9 ± 9.7
		EC ₉₀ (nmol/L)	3	117 ± 26	46.8 ± 10.2	35.9 ± 14.0
MucilAir (nasal)	Omicron(BA.1)	Viral titre	1	66.0 ± 12.5	37.6 ± 17.2	8.97 ± 6.64
		EC ₉₀ (nmol/L)	2	160 ± 57	69.2 ± 14.1	21.1 ± 9.46

Kuroda et al. JAC 2023

Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post–COVID-19 Condition

Figure 2. Event Rates of Post–Acute Outcomes in Nirmatrelvir and No-Treatment Control Group



Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 omicron sub-lineages

Table 1. Activity of therapeutic antibodies against Delta and Omicron BA.2, BA.5, BA.2.75.2, XBB, BQ.1, and BQ.1.1 variants

			Strain						
Antibody			Delta	BA.2	BA.2.75.2	BA.5	BQ.1	BQ.1.1	XBB
Regeneron	Casirivimab REGN10933	EC ₅₀	14.7	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n
		fold-change	–	–	–	–	–	–	–
	Imdevimab REGN10987	EC ₅₀	20.1	345.9	n.n	254.4	n.n	n.n	n.n
		fold-change	–	17.2	–	12.7	–	–	–
GSK/Vir	Sotrovimab (vir-7831)	EC ₅₀	98.6	578.9	422.3	596.5	688.2	1238.0	806.6
		fold-change	–	5.9	4.3	6.0	7.0	12.6	8.2
AstraZeneca	Cilgavimab (AZD1061)	EC ₅₀	21.7	184.0	n.n	147.4	n.n	n.n	n.n
		fold-change	–	8.5	–	6.8	–	–	–
	Tixagevimab (AZD8895)	EC ₅₀	12.4	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n	n.n
		fold-change	–	–	–	–	–	–	–
	Evusheld (AZD7442)	EC ₅₀	12.5	114.9	n.n	265.4	n.n	n.n	n.n
		fold-change	–	9.2	–	21.2	–	–	–
Lilly	Bebtelovimab (LY-Cov1404)	EC ₅₀	0.4	2.6	0.6	6.8	n.n	n.n	n.n
		fold-change	–	6.7	1.5	17.4	–	–	–

n.n, non-neutralizing at the highest concentration tested.
 Interpolated EC₅₀ values are expressed in ng/mL. Sotrovimab EC₅₀ values for Delta, BA.2.75.2, BQ.1, BQ1.1, and XBB are the mean of two independent experiments. For the control strain Delta, EC₅₀ is the mean of two independent experiments (n.n: non-neutralizing). Fold change reductions were calculated in comparison with the pre-Omicron Delta strain.

PCR SARS-CoV-2 + ou
COVID-19

sans nécessité d'introduire ou
de majorer oxygénothérapie

**Nécessité
d'introduire ou
majorer
oxygénothérapie**
Corticoïdes
Remdesivir IV - 5
jours
Voir diapo 8

**Patient à haut risque d'évolution vers
forme sévère (cf diapo 10)**

- ≥ 65 ans
- Comorbidité à haut risque : obésité, diabète, maladies respiratoires chroniques, démence, insuffisance cardiaque, etc.
- Polypathologie
- Dialysés ou DFG < 30 mL/min
- Trisomie 21

Si symptomatique ≤ 5 jours

Indication théorique à PAXLOVID 5 jours

À évaluer au cas par cas balance bénéfique/risque
individuelle notamment si risque d'interaction

(<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>)

Si paxlovid formellement CI

(xarelto, eliquis, tegretol, cordarone, etc.)

**traitement par remdesivir IV 3 jours en hospit
à discuter au cas par cas (55 129) notamment
chez patients avec plusieurs facteurs de risque**

**Patient à très haut risque d'évolution
vers forme sévère**

- Immunodéprimés dont transplantés (cf diapo suivante), traitement anti CD20, etc.
- Cancer / hémopathie en cours de chimiothérapie ou dernière chimiothérapie < 12 mois

**Traitement antiviral précoce au plus
vite, jusqu'à 30 jours après PCR SARS-
CoV-2 positive (symptomatique ou non)**

Par ordre de préférence

1) Inclusion dans OPTICOV

**Essai Paxlovid + Remdesivir dose
unique versus Paxlovid seul**

Appel EMA 55 129

2) PAXLOVID PO

Attention interactions médicamenteuses (<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>) (si transplanté cf diapo 4)

Pas de CI quel que soit DFG (y compris dialyse) mais
adaptation de dose si DFG < 60 (cf diapo 8)

Si contre-indication au Paxlovid

3) REMDESIVIR IV

Pas de contre-indication ni adaptation de dose quel que
soit DFG (à donner après dialyse les jours de dialyse)

TRANSPLANTES D'ORGANE SOLIDE

Traitement antiviral précoce au plus vite, jusqu'à 30 jours après PCR SARS-CoV-2 positive (symptomatique ou non)

Transplantation à risque faible/modéré
de rejet
(non pulmonaire)

Traitement antiviral précoce indispensable

Par ordre de préférence

1) Inclusion dans OPTICOV

Essai randomisé

Paxlovid + Remdesivir vs Paxlovid

Appel EMA 55 129

2) PAXLOVID PO

Attention aux interactions

Discuter avec les référents et le SMIT une suspension temporaire (ou adaptation dose) du traitement immunosuppresseur

Pas de CI DFG (y compris dialyse), adaptation de dose si DFG < 60 (cf diapo 8)

Faire doser les immunosuppresseurs et paxlovid à Bichat si possible

Si contre-indication au Paxlovid

3) REMDESIVIR IV 3 jours

Pas de contre-indication ni adaptation de dose quel que soit DFG (à donner après dialyse les jours de dialyse)

Transplantation à haut risque
de rejet
(pulmonaire ou greffe précoce)

**Ne pas arrêter les
immunosuppresseurs**

Traitement antiviral précoce indispensable

Par ordre de préférence

1) REMDESIVIR IV 3 jours
Appeler le SMIT pour HdJ ou
hospitalisation (57 499)

**En dernier recours
(risque inefficacité selon variants)
SOTROVIMAB dose unique**

**Chez tous les patients transplantés
PCR+ il est recommandé :**

- **de compléter avec PCR quantitative à Bichat**
- **de suivre PCR quantitative**
- **de doser les immunosuppresseurs + paxlovid ou remdesivir**

**Si nécessité d'introduire ou
majorer oxygénothérapie lors
du traitement**

**Indication à hospitalisation
pour remdesivir +/- corticoïdes
Voir diapositive 6**

Leçons de la COVID concernant les IRA

Prevention, Test & treat, PREP & PEP

- Infection banale
 - SF = masque
 - Qualité de l'air intérieur
 - Solidarité par rapport aux plus fragiles
 - Diag non nécessaire
- Formes graves
 - Diagnostic microbiologique
 - & traitement spécifique
- Infections chez les personnes immuno-déprimées
 - PREP & PEP
 - Diagnostic indispensable
 - Intérêt d'un monitoring virologique
 - Durée des traitements et intérêt de bi-thérapie?
- Symptômes persistants
 - Réalité du SPI
 - Prévention
 - Prise en charge



Mpox



Présentation clinique, France mai 2022

Homme, 18-43 ans,
1 poussée



J4



J8



J16

MSM
Multipartenariat

Éruption isolée, précédée ou accompagnée par de la **fièvre**, des **adénopathies**, une **atteinte muqueuse** (buccale, génitale ou anale)

Éruption de type **macules - vésicules, pustules**, parfois de grande tailles, ombilication centrale, parfois nécrotique, pseudo folliculites, inflammation péri-lésionnelle, **atteint tout le corps** notamment paumes et plantes de pieds, visage, cuir chevelu, **peu de prurit** et **parfois peu de lésions mais douleurs souvent intenses**.

Poussée unique en général, mais possibilité de lésions d'âges différents.

Guérison **en 2 à 4 semaines**, avec formation de croûte

Bichat, quali



Genital lesions. A: anal margin, B: early penile ulcerations, C: late penile lesions.



Figure 2. Skin lesions. A: Chest vesicles, B: back rash, C: palmar pustule, D: angina



Bichat, quali

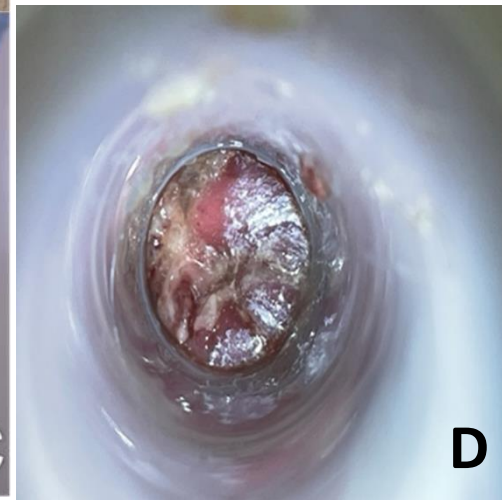


Complications.

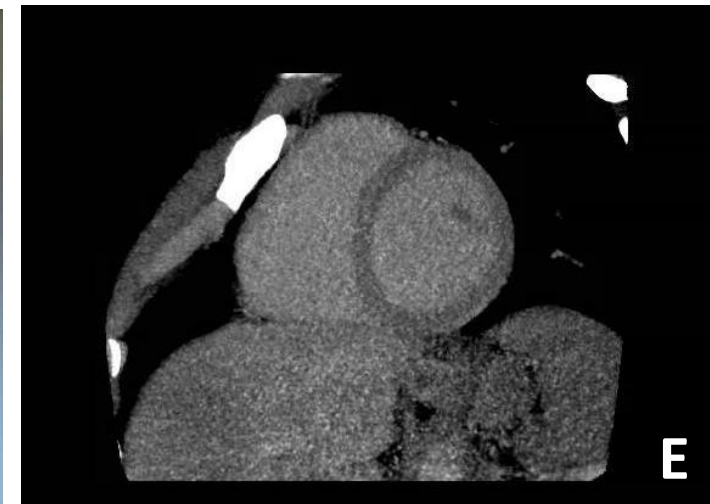
A: paronychia with
lymphangitis,

B: genital necrotizing cellulitis,
C: cheilitis.

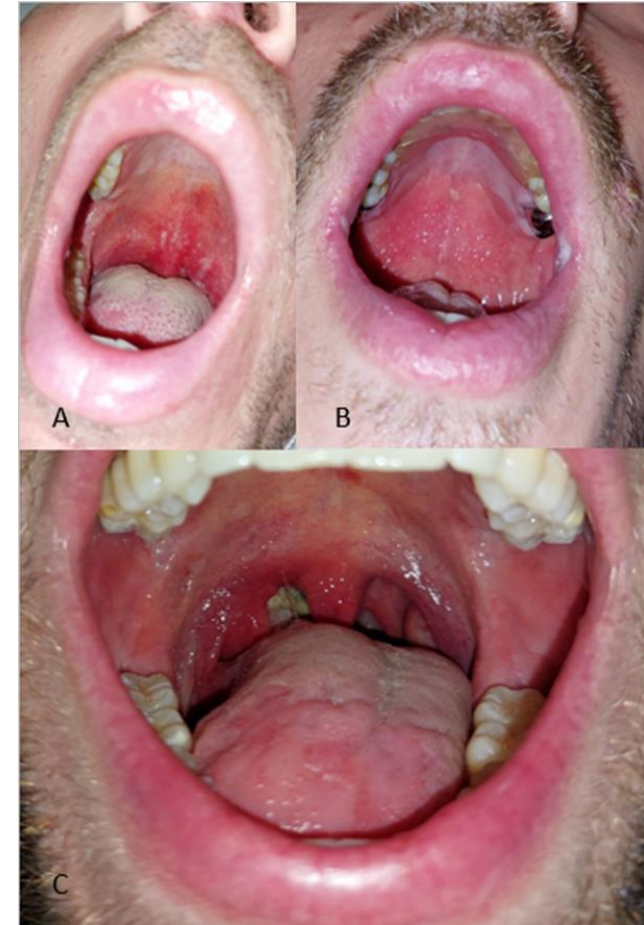
D : Rectitis /canal lesion

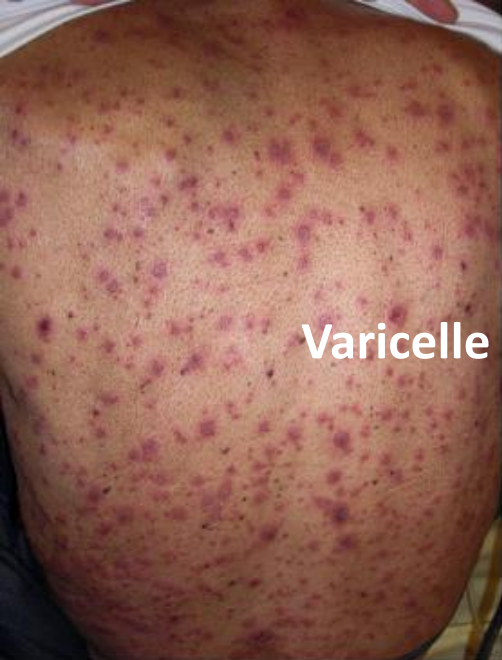


E: Myocarditis



Erythematous maculopapular rash in human monkeypox virus infection: a retrospective observation





Varicelle chez l'adulte



Exanthème papuleux



Syphilis secondaire

Syphilides palmaires



Papules des bourses



Infection herpétique

Bouquet herpétique



Kaposi Juliusberg avec multiples croûteuses jaunâtres



Herpès avec vésicules ombiliquées



Syndrome pied-mains-bouche

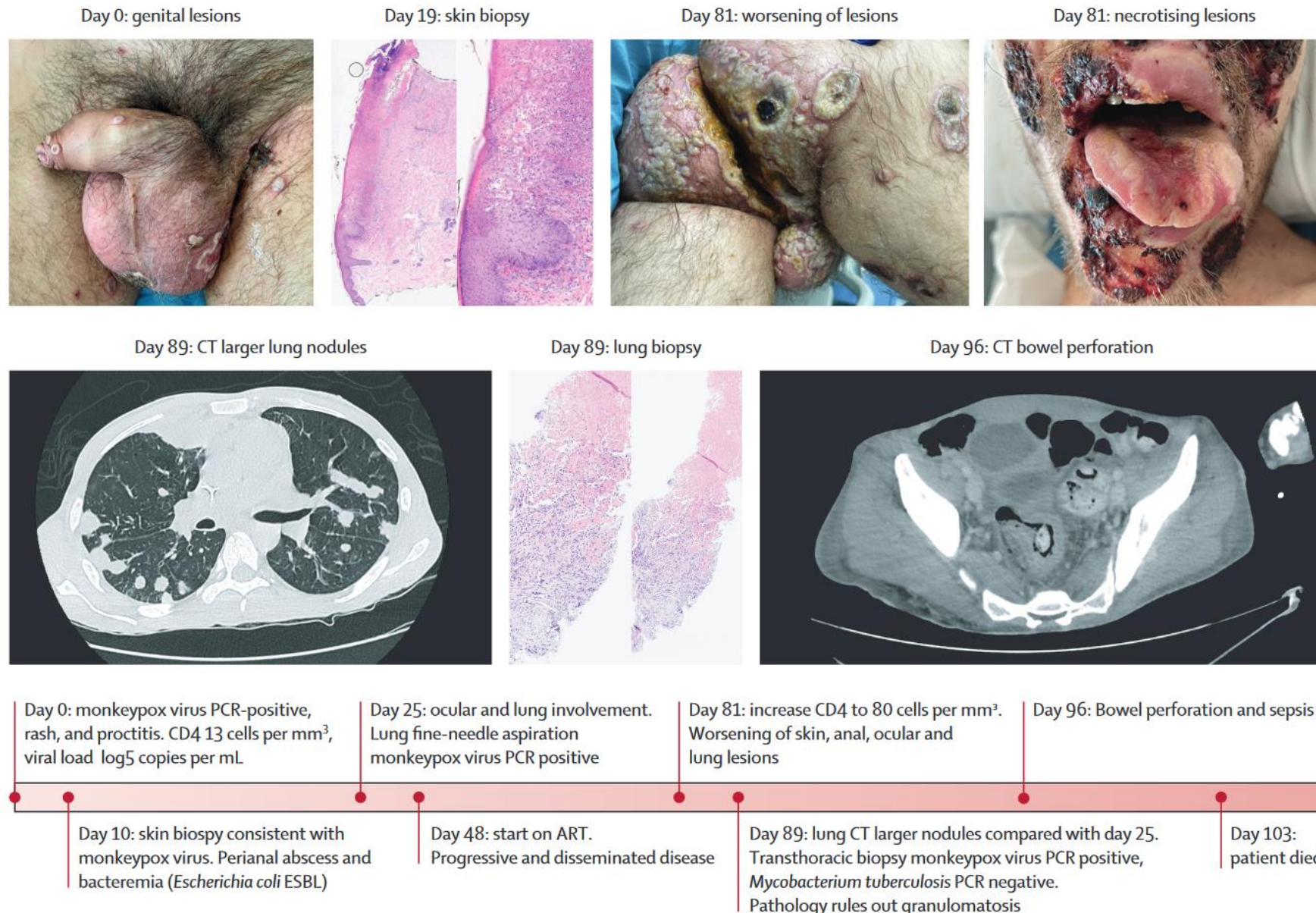


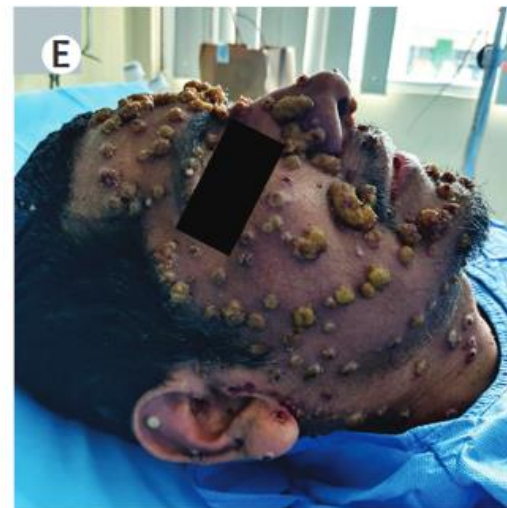
vésicules grisâtres

Principaux diagnostics différentiels

Source : Fiche COREB, Aide au diagnostic dermatologique et au traitement symptomatique (Photos : SMIT Pitié Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université)

Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series





F

Day 33

Day 44

Day 33

Day 44



Novel severe oculocutaneous manifestations of human monkeypox virus infection and their historical analogues



2 patients with mpox and AIDS

Refractory skin necrosis

Ocular or panfacial gangrene

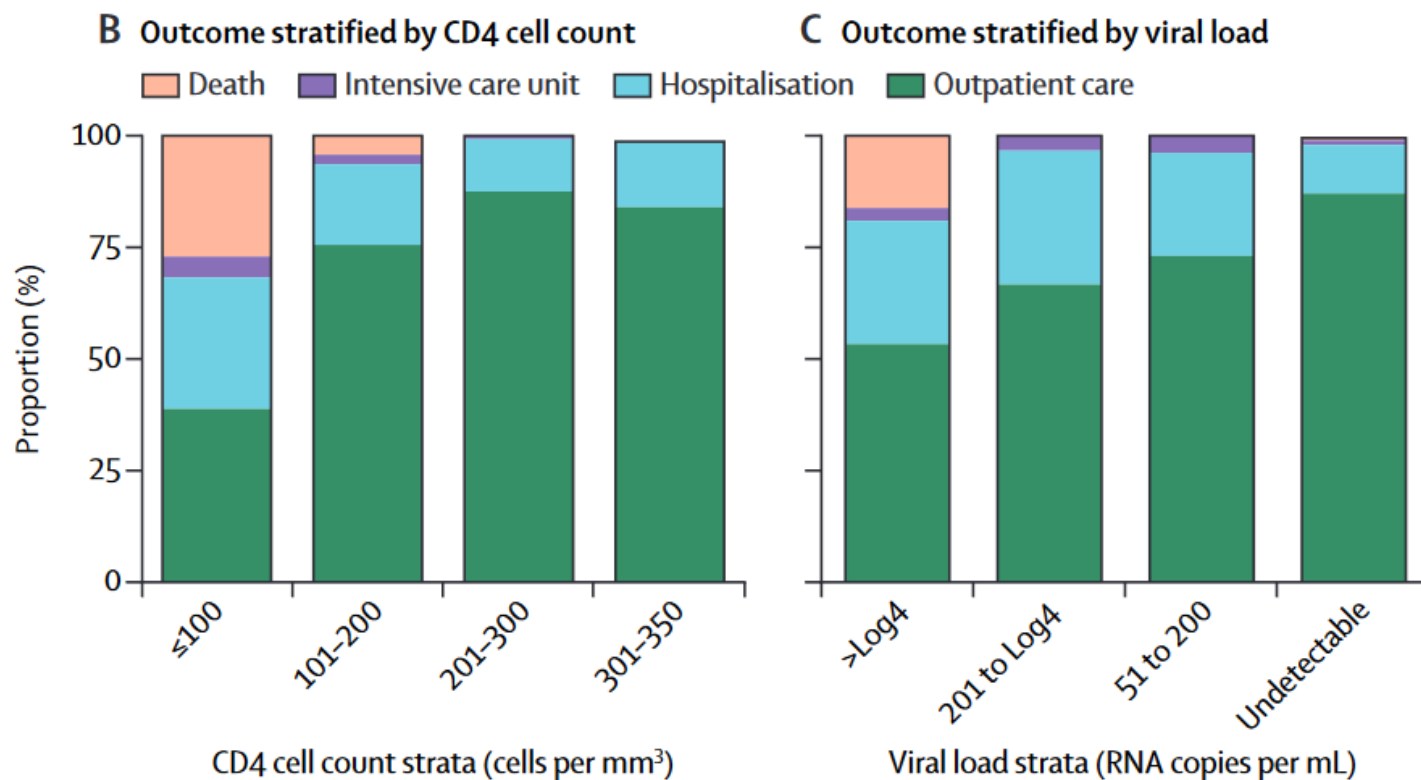
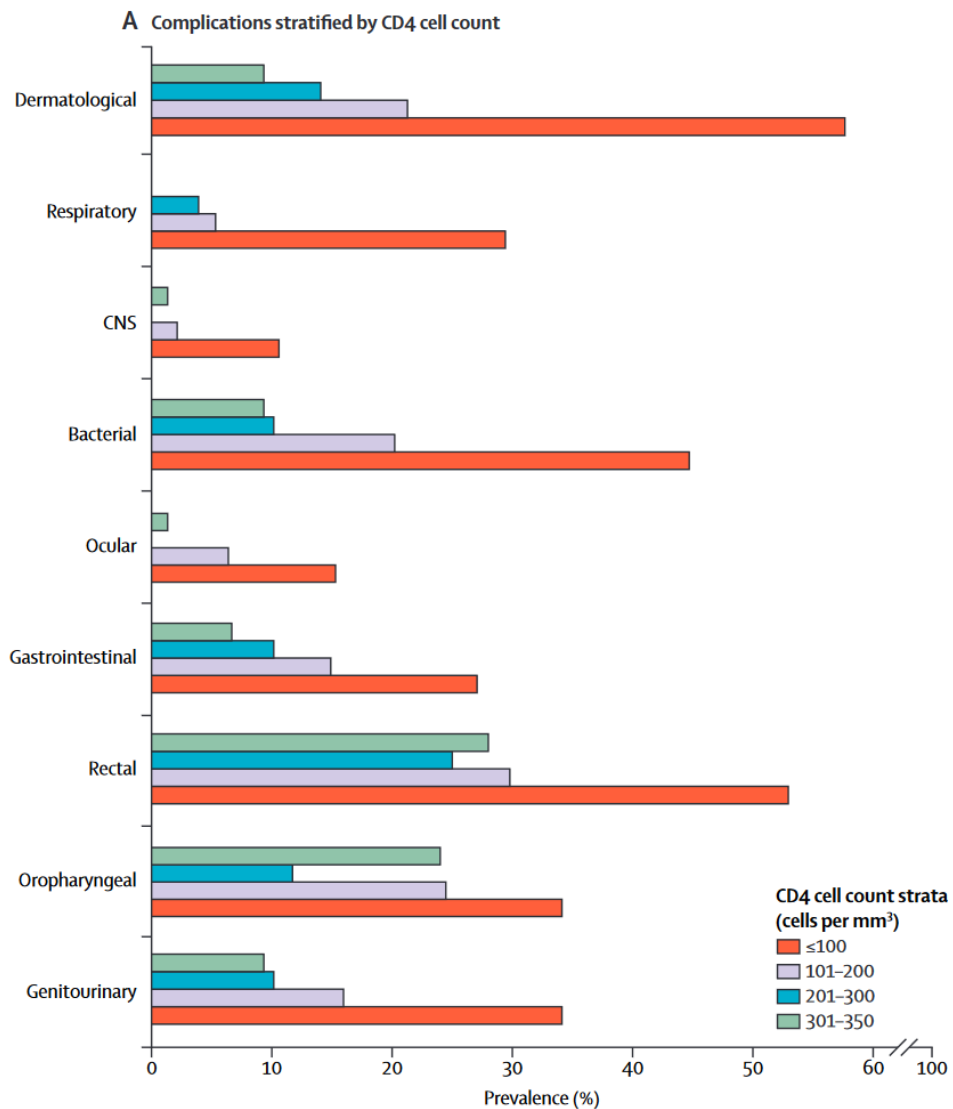
Both patients ultimately died

Systemic complications of their infections.

Clinical evolution /direct intradermal spread



Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series



Traitements spécifiques

Tecovirimat en première intention



→ Antiviral inhibant l'activité de la protéine VP37, codée par le gène F13L

Traitement des infections virales chez les adultes et les enfants > 13kg contre la variole, la variole du singe et la vaccine

Posologie : 200mg/12h entre 13kg et 25kg ; 400mg/12h entre 25kg et 40kg et 600mg/12h supérieur à 40kg ou forme intraveineuse à partir de 3kg

Durée : 14 jours à débuter le plus tôt possible après les diagnostic

Pas recommandé pour les femmes enceintes

Brincidofovir en deuxième intention

Cidofovir en troisième intention

Hôpital Bichat
Claude-Bernard
AP-HP

- Forme ophtalmologique (conjonctivite, kératite)
- Forme cutanée sévère nécessitant chirurgie
- Forme évoquant une vascularite (purpura, lymphangite)
- Forme cutanée diffuse chez un patient immunodéprimé (transplanté, traitement immunosuppresseur, VIH < 200 CD4)
- Femme enceinte
- Myocardite, encéphalite

Clinical Use of Tecovirimat (Tpoxx) for Treatment of Monkeypox Under an Investigational New Drug Protocol
— United States, May–August 2022

Kevin O'Laughlin et al. MMWR sept 2022

Treatment of Mpox with Suspected Tecovirimat Resistance in Immunocompromised Patient, United States, 2022

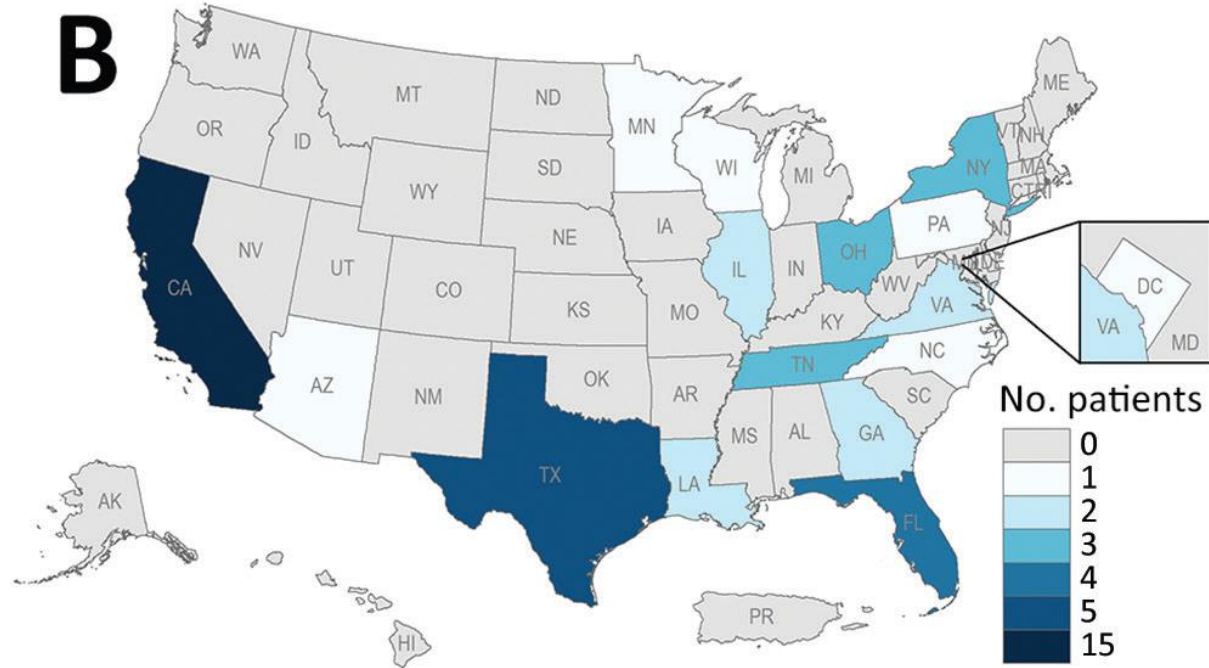


Contag et al. EID 2023

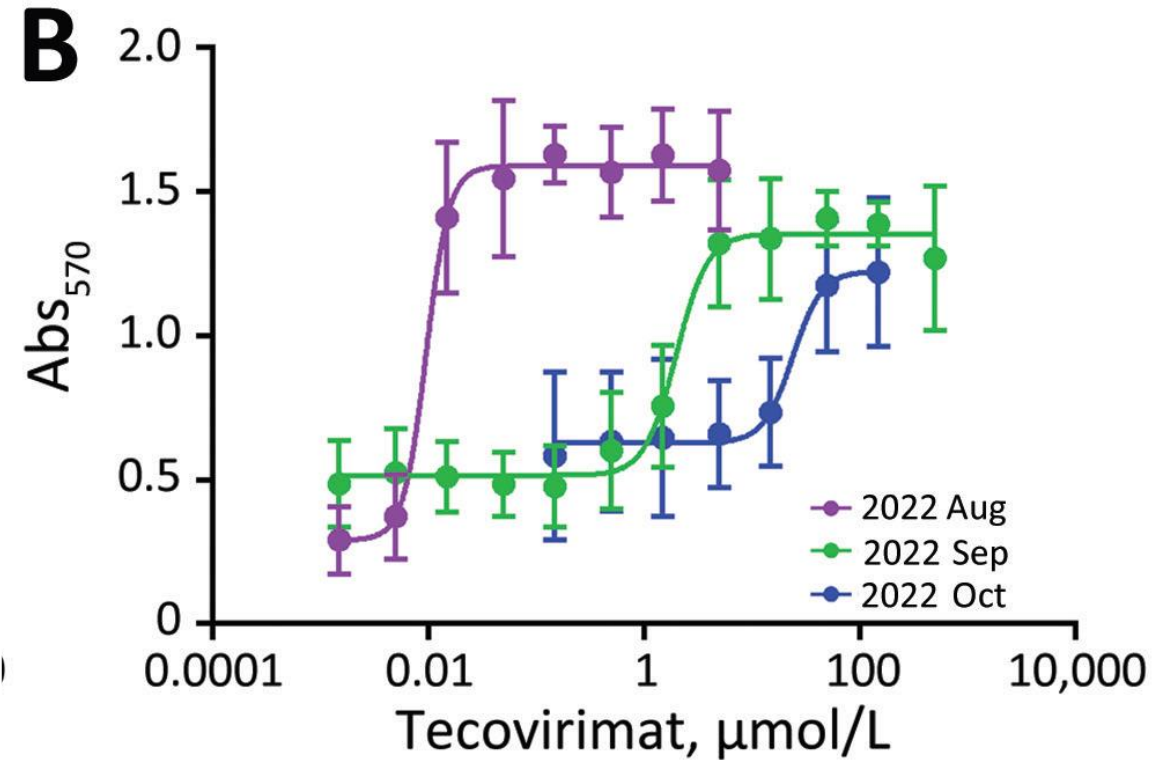
Antiviral therapy	Dose	Days administered*
Tecovirimat	200 mg orally twice daily	0–14, 56–125
Cidofovir	5 mg/kg intravenously weekly	89, 96
Brincidofovir	200 mg orally weekly	103, 111, 117, 124, 132, 140
Vaccinia immune globulin	576,000 units intravenously	92

Tecovirimat Resistance in Mpox Patients, United States, 2022–2023

130 samples from 76 patients



June 2022–July 2023, United States



Samples from the same patient at different times before and after starting tecovirimat treatment in August 2022, showing sensitivity before drug treatment and increasing resistance after drug treatment.

Imvanex (Europe/France)

AMM 2013 : immunisation active contre la variole chez les adultes en circonstances exceptionnelles

Jynneos (USA)

AMM 2019 : prévention de la variole et du Monkeypox virus

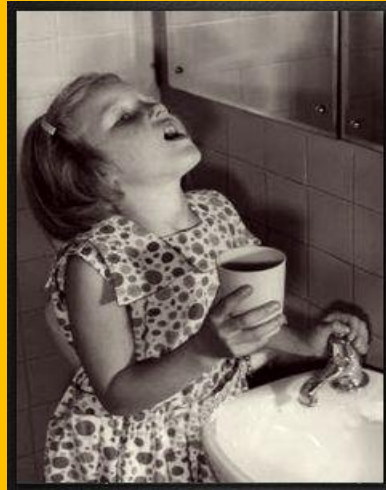
- Vaccins vivants **atténués non réplicatifs** (ne peuvent se multiplier dans l'organisme humain), antivarioliques formulés à partir de virus vivant modifié e la vaccine Ankara (MVA)
- **Pas de contre-indication** pour les personnes immunodéprimées
- **Contre-indication à la vaccination** si hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou aux résidus présents à l'état de traces (protéines de poulet, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine)

Grippes pandémiques



1918: “Grippe espagnole”

H1N1



1957: “Grippe Asiatique”

H2N2



1968: “Grippe de Hong Kong”

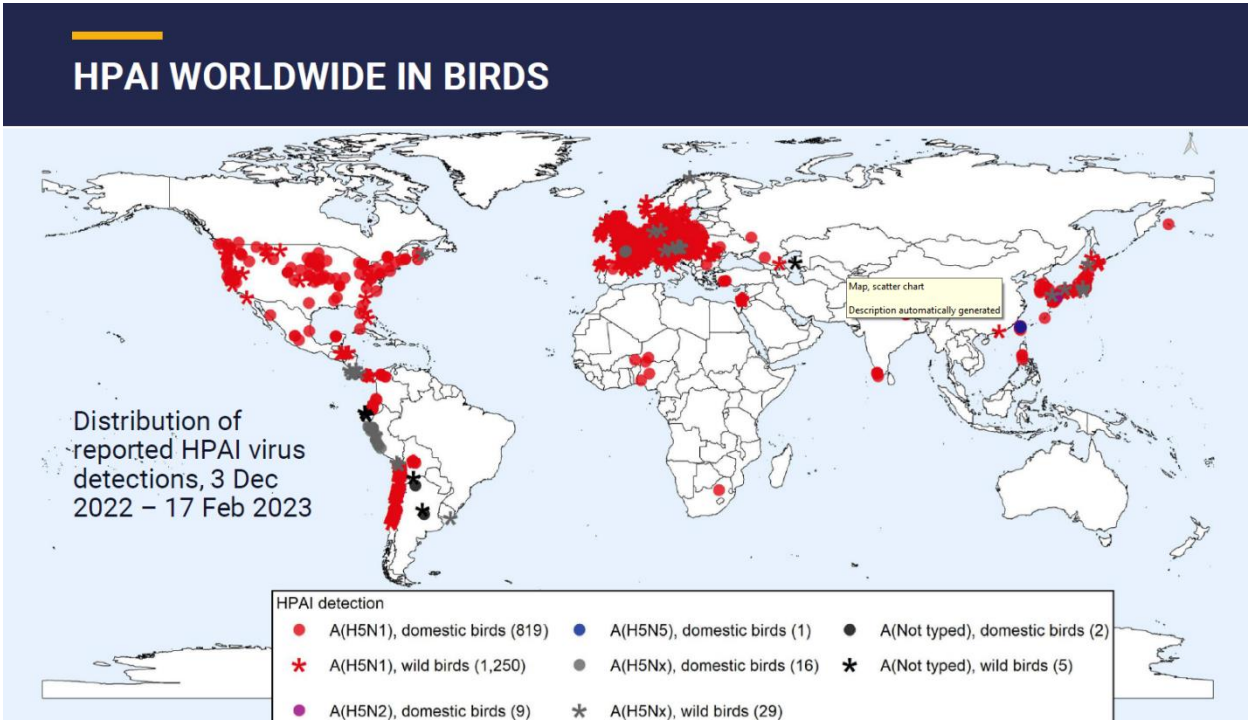
H3N2



2009: “Grippe mexicaine”

H1N1pdm09

Flu zoonotic risk



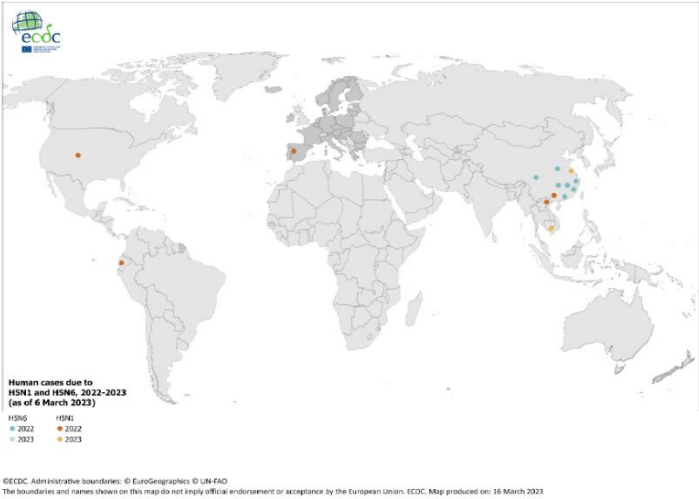
Circulation all year round and no longer seasonal

very intense traffic worldwide

Detection of mammalian adaptation mutations⁶⁷

Distribution of human cases by virus subtype, 2022-2023

27 human cases of avian influenza reported
H5N1: 9 cases
H5N6: 18 cases



Source: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/avian-influenza-overview-december-2022-march-2023>

Risk assessment

ECDC risk assessment has not changed:

The risk of human infection due to avian influenza viruses of the currently circulating clade 2.3.4.4b in Europe is assessed as **low** for the general population and **low to moderate** for people occupationally or otherwise HPAI virus exposed.

Increasing diversity of bird species affected

Increasing diversity of affected mammal species

Dépister

Patient suspect = signes cliniques (< 10 jours après exposition) ET expositions compatibles

✓ Clinique :

- Fièvre + Signes respiratoires

ET

✓ Exposition : depuis moins de 10 jours

- ✓ Contact avec animaux, ou déjections, surtout si fréquent/prolongé (professionnel) : oiseaux sauvages ou domestiques en contexte d'épizootie avéré

- ✓ Contact avec patient confirmé d'infection à IAHP : moins d'un mètre sans protection surtout si symptômes respiratoires chez le patient source

Foyers d'épizootie aviaire :

- Zone Manche-Atlantique
- Couloir Meuse-Rhin-Rhône
- Centre du pays

Mise à jour régulière sur [Influenza aviaire : la situation en France | Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire](#)



IAHP : zones à risque particulier (ZRP) et à risque de diffusion (ZRD) en France



Prendre en charge - un patient possible puis confirmé

Indication d'une hospitalisation pour les premiers cas - Privilégier l'accueil direct en service de maladies infectieuses pour éviter un passage dans les services d'accueil et d'urgences - Agent pathogène de groupe 3 → hospitalisation à privilégier en ESR

► **Recherche de signes de gravité** : vigilance pour les patients âgés (>65 ans) présentant des co-morbidités.

Recherche de :

- signes d'insuffisance respiratoire aiguë ou SDRA,
- choc septique,
- syndrome de défaillance multi-viscérale,
- signes d'atteinte neurologique,
- signes de rhabdomyolyse.

► **Prélèvements respiratoires, en lien avec le virologue de l'ESR ou le CNR** : au minimum prélèvement naso-pharyngé avec recherche des diagnostics alternatifs et si négatif, discuter prélèvements respiratoires profonds (aspiration trachéale, LBA).

► **Traitement du patient** : quelle que soit la gravité

- Symptomatique : selon présentation clinique, oxygénothérapie, réhydratation, antipyrétique
- Spécifique : (le plus précocement possible) =>

oseltamivir 75 mg x2/j pendant 5 jours, possibilité selon gravité et évolution et après expertise et collégialité de zanamivir (IV), favipiravir ou pérāmivir (selon disponibilité).

- Isolement 7 jours.

► **Chimioprophylaxie des co-exposés** (si patient confirmé) : oseltamivir 75 mg par jour pendant 7 jours dans les 10 jours après l'exposition.

► **Traitement préemptif** (dose curative pendant 7 jours) chez les personnes encore asymptomatiques mais à risque très élevé de complications grippales.

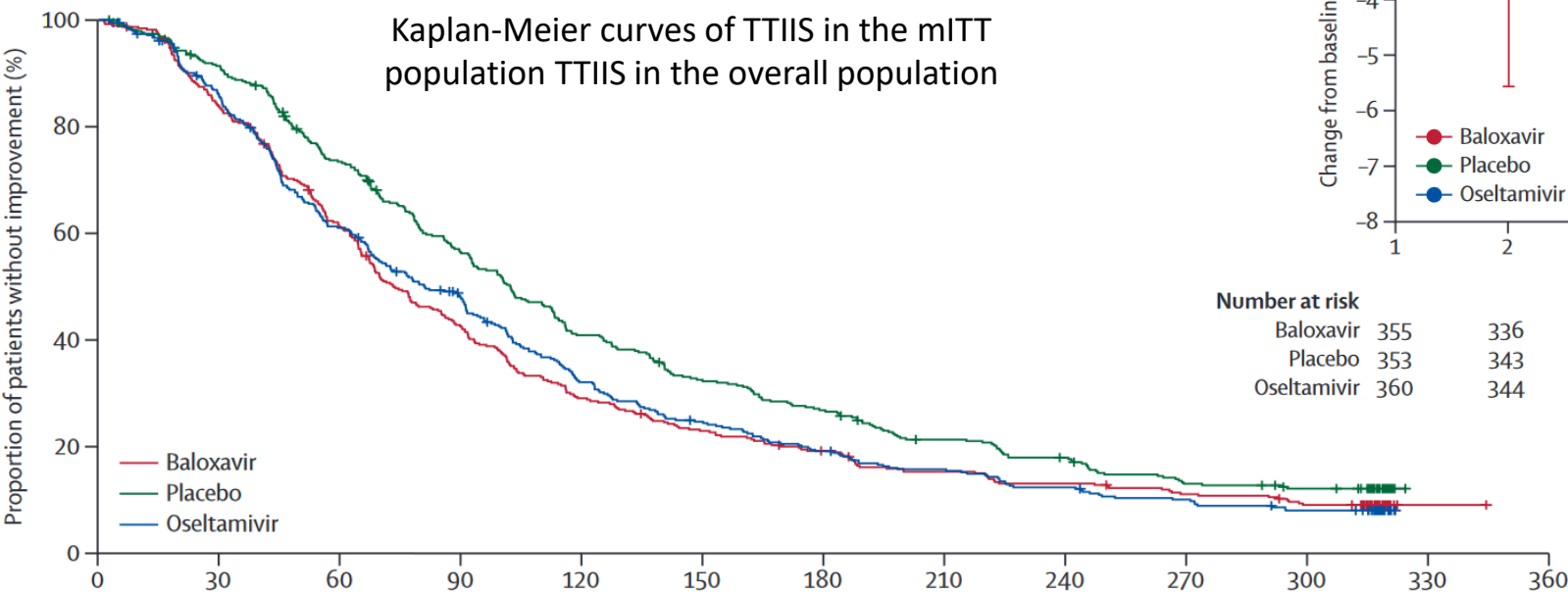
► **Alerte et orientation** : signalement ARS pour déclaration

Surveillance et investigation (fiche Santé publique France) :

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/417584/3383433?version=1> .

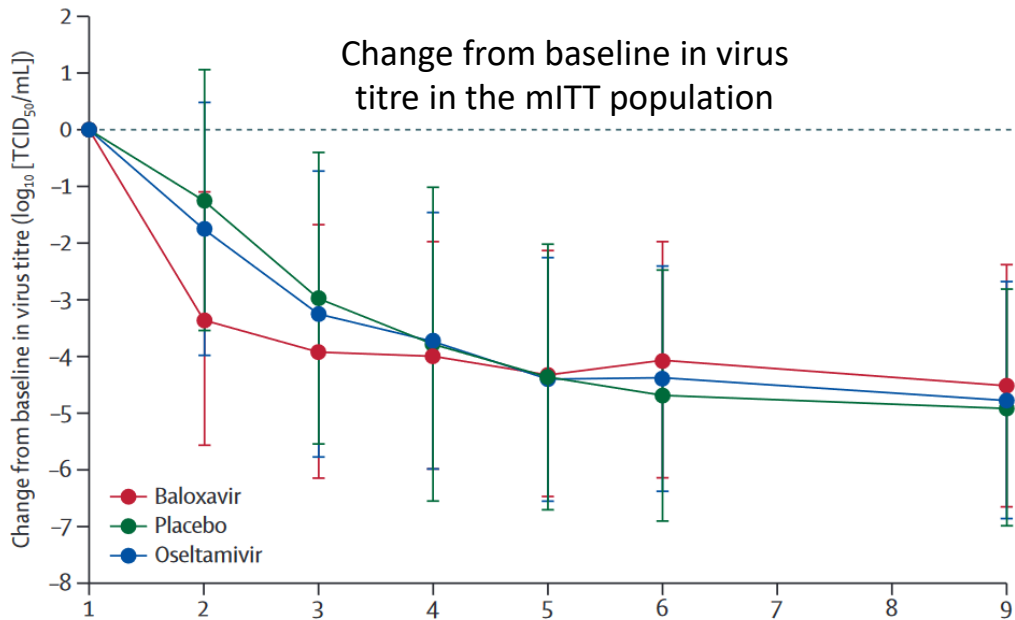
News from treatment with baloxavir

Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial



Number at risk

Baloxavir	385	321	233	161	110	86	70	55	47	39	31	1	0
Placebo	385	349	276	210	152	119	99	76	63	45	39	0	0
Oseltamivir	388	325	231	176	117	89	69	56	44	35	27	0	0



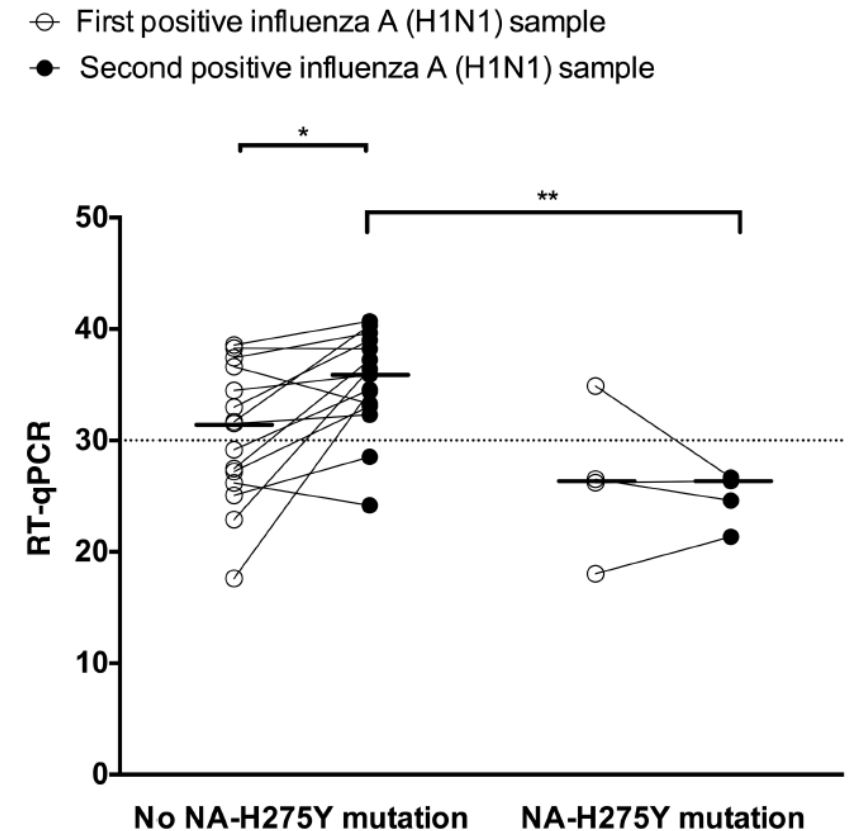
Number at risk

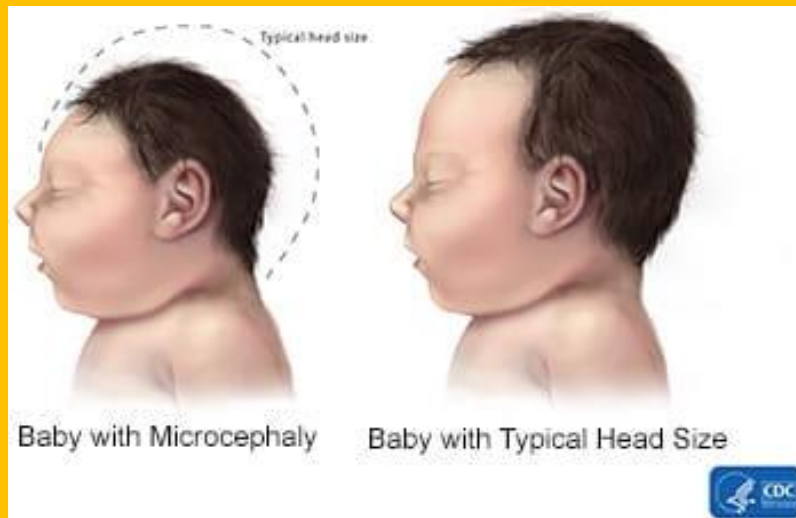
Baloxavir	355	336	338	130	326	115	..	..	327
Placebo	353	343	336	121	321	105	..	..	320
Oseltamivir	360	344	340	124	333	105	..	..	322

Resistance emergence under treatment and potential interest for severe flu in the future ?

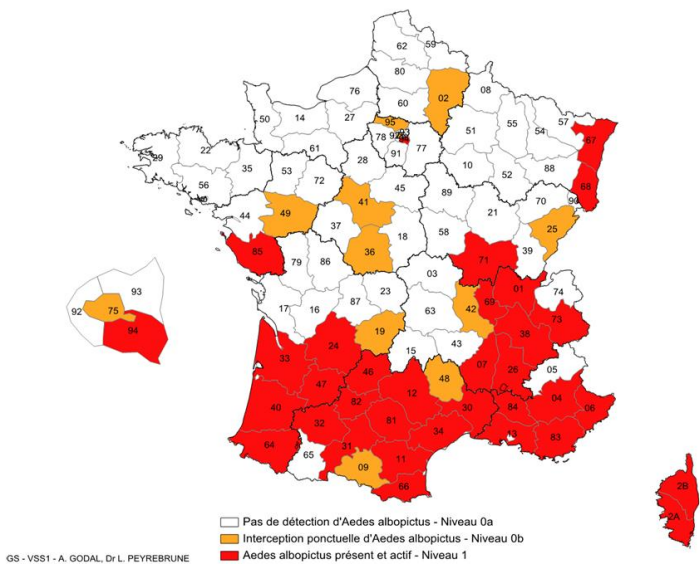
Oseltamivir Resistance in Severe Influenza A(H1N1)pdm09 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome: A French Multicenter Observational Cohort Study

- 23 patients with influenza A non resolving ARDS with at least 2 flu PCR samples in ICU (D1 & D5-Dx) (prolonged viral shedding)
- 23% acquired the NA-H275Y substitution associated with highly reduced sensitivity to oseltamivir during ICU stay while being under oseltamivir treatment
- Patients who acquired this substitution had higher mortality rate 80% vs 12%

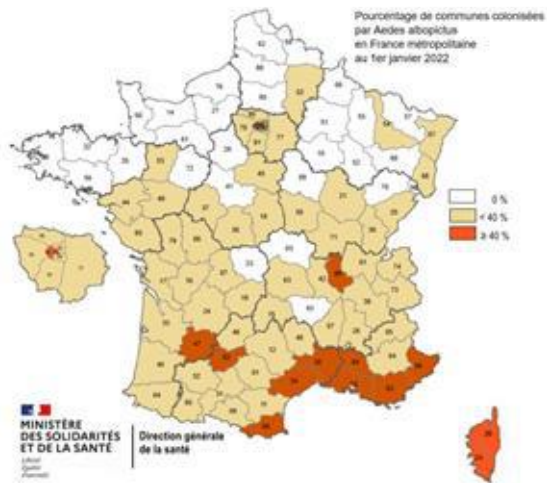




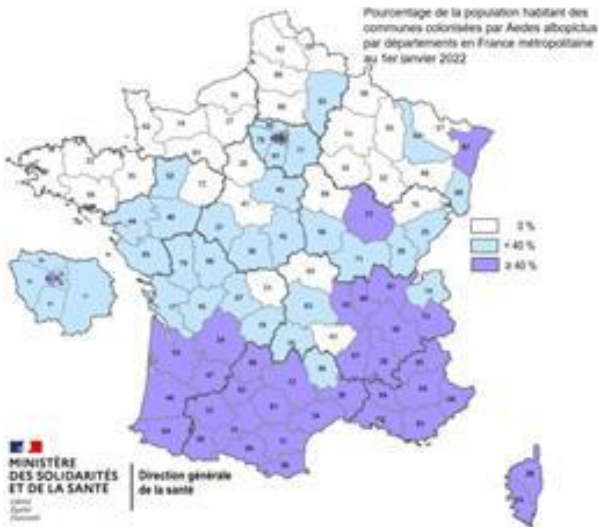
Présence du moustique Aedes albopictus en France métropolitaine (situation au 1er janvier 2017)



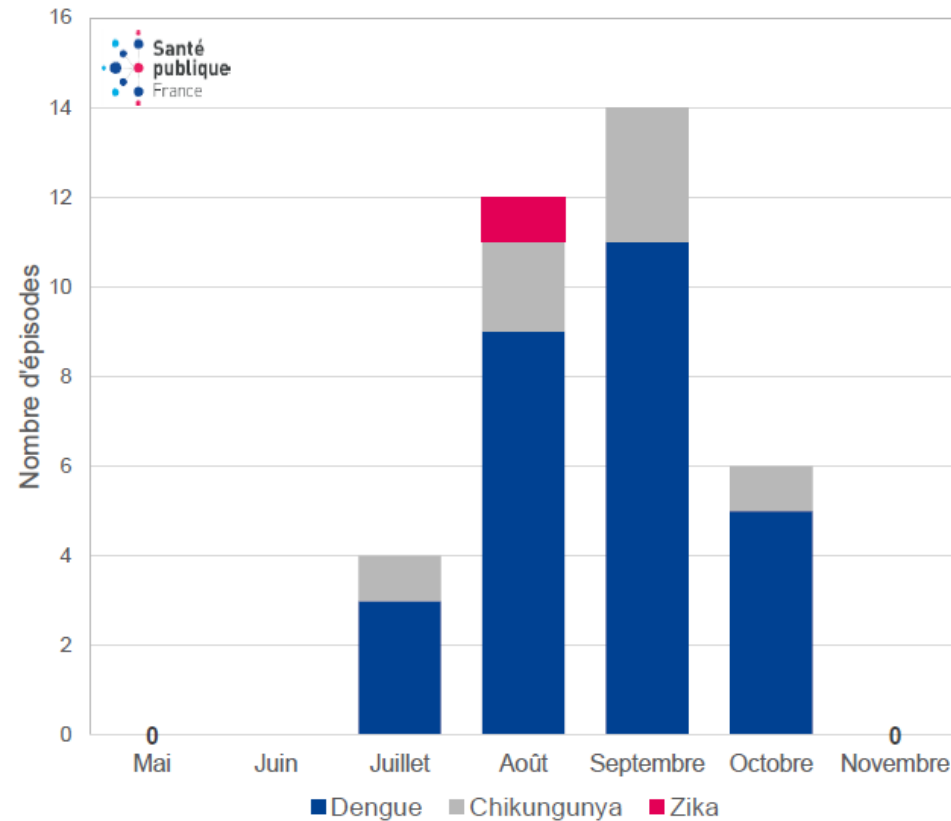
67 départements où la présence du moustique tigre est connue, et le pourcentage de communes colonisées



Pourcentage de la population habitant des communes colonisées par Aedes albopictus par départements en France métropolitaine au 1er janvier 2022



Répartition des épisodes de transmission autochtone de dengue, chikungunya et Zika par mois de circulation, identifiés en France métropolitaine ; 2010-2021



*** Somme supérieure au nombre total d'épisodes, un même épisode pouvant se dérouler sur différents mois de l'année.*

Définition de cas pour la déclaration obligatoire et la surveillance renforcée

	Dengue	Chikungunya	Infection à virus Zika
Cas suspect	Cas ayant présenté une fièvre > à 38,5°C d'apparition brutale et au moins un signe algique (céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies, ou douleur rétro-orbitaire), en l'absence de tout autre point d'appel infectieux	Cas ayant présenté une fièvre > à 38,5°C d'apparition brutale et des douleurs articulaires invalidantes, en l'absence de tout autre point d'appel infectieux	Cas ayant présenté une éruption cutanée à type d'exanthème avec ou sans fièvre même modérée et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies en l'absence de tout autre point d'appel infectieux
Cas confirmé	Cas suspect et confirmation biologique : RT-PCR positive ou séroconversion ou IgM positifs ou test NS1 positif ou isolement viral	Cas suspect et confirmation biologique : RT-PCR positive ou séroconversion ou IgM positive	Cas suspect et confirmation biologique : RT-PCR positive (sur sang, urine, liquide cérébro-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement...) ou séroconversion ou IgM positive ou séroneutralisation
Cas importé	Cas ayant séjourné en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes		
Cas autochtone	Cas n'ayant pas voyagé en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes		

Situations à risque de dengue grave

Grossesse (en particulier dernier trimestre, accouchement)

Âges extrêmes (< 1 an ou > 65 ans)

Fièvre élevée chez l'enfant avec antécédent de convulsions fébriles

Maladies chroniques

- **Drépanocytose**, thalassémie
- Hémophilie, thrombopénie chronique
- Diabète, asthme, insuffisance cardiaque, hépatopathie chronique

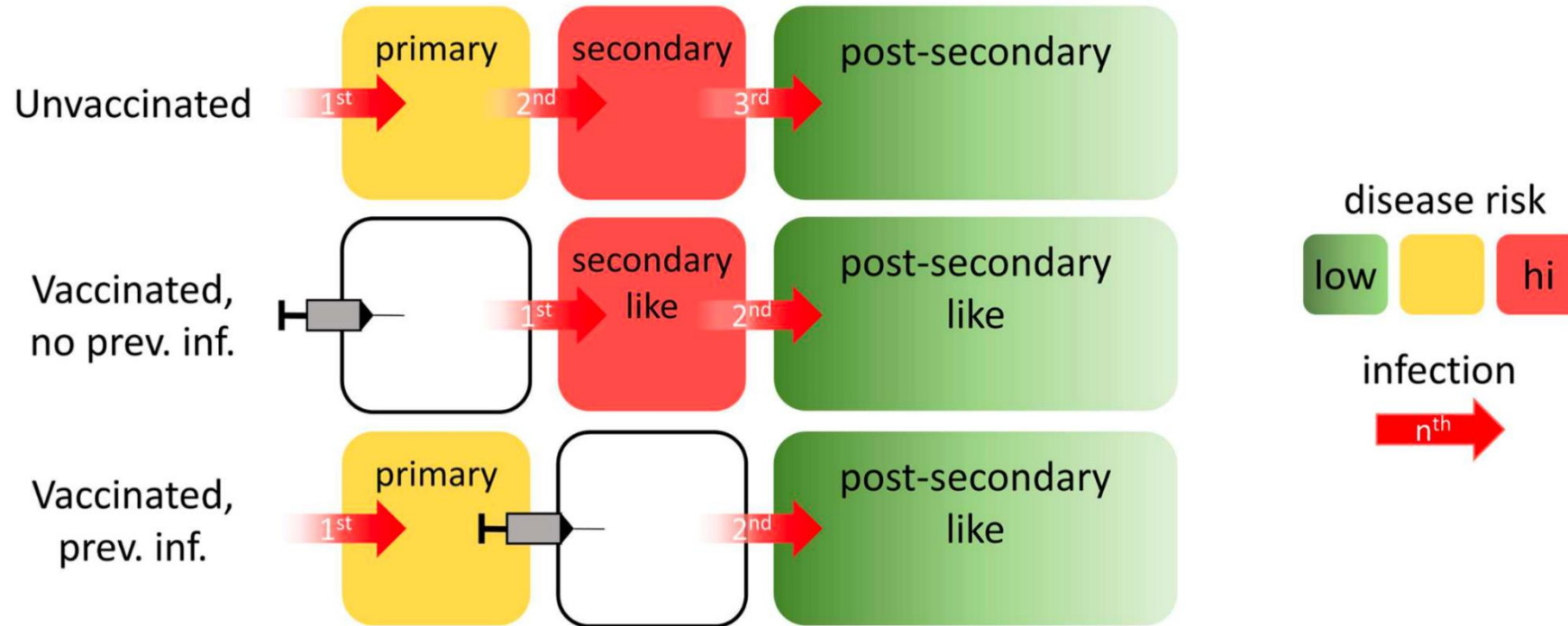
Obésité

Traumatisme, chirurgie ou accidents vasculaires cérébraux récents

Traitements

- Anticoagulants
- Aspirine, anti-inflammatoire
- Prise excessive de paracétamol

Modalités d'action du vaccin contre la dengue



Positionnement de l'OMS (2017)

Augmentation du risque de dengue sévère chez les personnes vaccinées séronégatives pour la dengue

Vaccination uniquement lorsqu'une infection antérieure peut être démontrée

Vaccins en cours de développement contre la dengue, Zika et le Chikungunya

Nom du candidat vaccin et technologie	Développeur(s)	Essai en cours
Dengue		
Butantan-DV, Vaccin tétravalent	Butantan	Phase 3
DENVax, vaccin atténué chimérique	US CDC/ Inviragen/Takeda	Phase 3
Tetravax-DV : TV003 et TV005, mélange tétravalent de vaccins monovalents vivants atténués.	Développé par le NIAID du NIH, sous licence à Panacea Biotech, Butantan, Merck et Medigen	-Phase 3 (Brésil, Institut Butantan en collaboration avec le NIH) -Phase 2 en Inde avec Panacea Biotech
V180, sous-unités recombinantes	Merck et Hawaii Biotech Inc.	Phase 3
TDENV PIV, inactivé purifié tétravalent	Collaboration GSK/WRAIR	-Phase 1 - Une formulation synergique avec un autre candidat vaccin vivant atténué (stratégie prime-boost) en cours d'essai de phase II
TDENV-Lav, tétravalent vivant atténué	GSK, U.S. Army Medical Research and Development Command	Phase 1
Vaccins ADN : Monovalent DENV-1 prME et trivalente prM/E formulé avec Vaxfectin	US NMRC	Phase 1
Vaccin inactivé : purified formalin-inactivated virus (PIV) formulé avec adjuvants	WRAIR/GSK	Phase 1

Zika		
Vaccin ARN: mRNA-1893	Moderna	Phase 3
Vaccin hautement purifié inactivé (PIV) : VLA1601	Valneva	Phase 1 completed
Vaccins ADN: VRC5288 VRC5283 GLS5700	NIAID NIAID GeneOne Life Science, Inovio Pharmaceuticals	Phase 1 Phase 1 Phase 1
Chikungunya		
vaccin monovalent vivant atténué (conçu en supprimant une partie du génome du virus): VLA1553,	Valneva/Butantan (accord de mai 2020 ¹⁴⁵), contrat de 23 millions d'euros avec la CEPI ¹⁴⁶	Phase 3 (Identifiant CLinicalTials : NCT04546724)
mRNA-1388, ARN	Moderna	Phase 1

Partie diagnostic biologique



Quentin Le Hingrat, laboratoire de virologie, Bichat, APHP

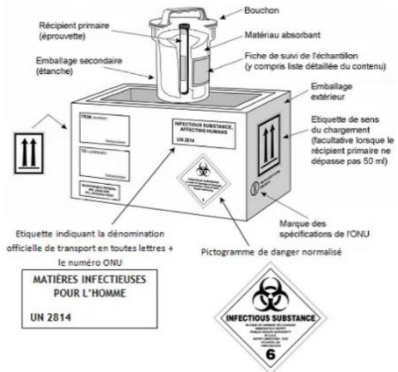
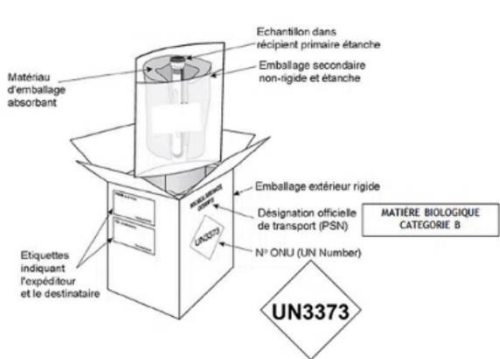
Orientation des prélèvements REB

Classification de l'agent infectieux suspecté impacte l'emballage, le transport et le lieu de technique du prélèvement

	Agent de classe 3	Agent de classe 4
Emballage et transport	Triple emballage Catégorie B N° UN3373 Emballage secondaire rigide ou non	Triple emballage Catégorie A N°UN2814 Emballage secondaire rigide
Technique	Diagnostic possible en BSL3 avec manipulation dans hotte PSM2	Diagnostic possible en BSL3 avec manipulation dans hotte PSM3



Hotte PSM3



Que doit-on faire pour le REB ?

Exclusion *versus* exhaustivité

Arbitrage entre temps et ressources



Que doit-on faire pour le REB ?

Pas de liste exacte de tout ce qui doit être réalisable

Référentiel technique COREB – Novembre 2021

	ESR régional	ESR national
Incubation hémocultures dans BSL3	Non obligatoire	OUI
Panels syndromiques, a minima respiratoire		OUI
RT-PCR MERS-CoV		OUI
RT-PCR SARS-CoV-2		OUI
PCR arbovirus	OUI (localement ou externalisée)	
PCR Poxviridae		OUI
PCR bactéries du risque B		OUI
Capacité de séquençage haut-débit	Non obligatoire	OUI

Diagnostic microbiologique

Diagnostic microbiologique conventionnel/culture

Culture

Frottis

Nécessaire en bactériologie

Lent

Expertise requise

Risque infectieux

(Précautions supplémentaires si culture positive)

Diagnostic microbiologique par biologie moléculaire

PCR simplex

PCR multiplexe

Questions :

- Lyse de l'échantillon ?
- Techniques d'extraction ?
- Quelles PCR (maison, commerciales) ?
- Avec quels contrôles ?
- Existence de techniques validées par le CNR ?
- Envoi des positifs et/ou des négatifs au CNR ?
- Quelles techniques de séquençage (avec ou sans a priori) ?

Biologie moléculaire et REB

Avantages :

- Premiers résultats disponibles en 3 à 6 heures après réception du prélèvement
- Gain de temps important pour équipes cliniques si levée de suspicion !

Limites :

- Equipe technique experte : habillage L3, extractions et PCR "maisons"
- Toutes les techniques n'ont pas les mêmes performances
- Importance des échanges avec le CNR
→ Techniques validées, contrôles disponibles
- Si plusieurs étiologies possibles (ex : suspicion de fièvre hémorragique virale) : **plusieurs PCR** (Ebola, Marburg +/- Lassa, Crimée-Congo, Rift Valley Fever, fièvre jaune, dengue, etc.)



PCR simplex ou multiplexes ?

Développement des PCR syndromiques

FilmArray RP2.1 Plus

- Panel syndromique comprenant la détection du MERS-CoV
- Développé pour prélèvement naso-pharyngé ou prélèvement respiratoire profond recommandé pour exclure infection MERS-CoV
- Risque : exclure infection MERS-CoV devant un résultat négatif sur un prélèvement naso-pharyngé et technique hors laboratoire L3



FilmArray BioThreat

- Détecte Ebolavirus mais **uniquement souche Zaïre**
- Sensibilité sur Ebola Zaïre mal connue
- A compléter avec PCR “pan” filovirus (Ebola + Marburg) si résultat négatif de la PCR syndromique

FilmArray [®] Biothreat Panel		FilmArray [®] Mx400
Sample ID: YB021531		Run Date: 30 Sep 2010
Detected: Bacillus anthracis		1:43 PM
Yersinia pestis		Controls: Passed
Equivocal: Marburg virus		
Result Summary		
✓ Detected	Bacillus anthracis	
Not Detected	Clostridium botulinum	
Not Detected	Brucella species	
Not Detected	Burkholderia species	
Not Detected	Coxiella burnetii	
Not Detected	Ebola Zaïre	
Not Detected	EEE virus	
Not Detected	Francisella tularensis	
↔ Equivocal	Marburg virus	
Not Detected	Orthopox genus virus	
Not Detected	Ricin	
Not Detected	Rickettsia species	
Not Detected	Rickettsia prowazekii	
Not Detected	Staphylococcal enterotoxin gene	
Not Detected	Variola virus	
Not Detected	VEE virus	
Not Detected	WEE virus	
✓ Detected	Yersinia pestis	
Run Details		
Pouch: Biothreat Panel v2.2	Protocol: BT v1 PBS	
Run Status: Completed	Operator: U. Grant	
Serial No.: 00052751	Instrument: ITI FA "AFA14"	
Lot No.: 100920B		

Réglementation MOT



Liste de microorganismes et toxines

- Arrêté du 26 avril 2023 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique

Annexe A

- Pathogènes avec les risques les plus importants pour la santé publique
 - Ex : Ebolavirus, Marburgvirus, Variole, Virus de Crimée-Congo, etc.

Annexe B

- Pathogènes
 - Ex : Lassa virus, Hantavirus, Mpox, poliovirus, etc.
- Et fragments de microorganismes:
 - Variole : si fragment > 500 bases
 - Autres virus : > 800 bases **ET** > 75% de la séquence en acides aminés d'une protéine

Réglementation MOT

Toute opération sur MOT doit être **préalablement** autorisée par l'ANSM

- Détention
- Mise en œuvre (production, fabrication)
- Transfert : acquisition, cession, destruction

Implications +++

- Un échantillon devient MOT quand un organisme MOT est identifié
- Détention autorisée un mois avant transfert ou destruction
- Un témoin positif peut être un MOT
 - ex: plasmide comprenant > 800 paires de bases d'un MOT
- Demande d'autorisations pour tous travaux de recherche
 - Y compris stockage avant envoi aux CNR si >1 mois de stockage
- Une autorisation = une demande (détention ≠ destruction)

Messages clés

1. Impact systémique majeur du risque épidémique + augmentation de ce risque = robustesse médicale et en termes de communication à l'échelle individuelle et collective
2. Le vrai risque est respiratoire. Entraînement tous les hivers avec les virus saisonniers et le système de soins sous tension avec un objectif récurrent : faire moins mal que l'année précédente
3. Prise en compte indispensable du contexte du système de soins avec la pénurie de soignants donc faire simple et rapidement efficace

Points d'attention

1. Attention à la connexion avec la ville en terme de premier recours et de support au débordement
2. Vigilance au moment du classement d'un cas vis-à-vis de la cascade d'évènements à fort impact potentiel

Sites utiles

<https://promedmail.org>

<https://www.hcsp.fr>

<https://www.anrs.fr/fr>

<https://www.coreb.infectiologie.com>

<https://www.santepubliquefrance.fr>

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/fievres-hemorragiques-virales>

<https://www.who.int>

<https://www.ecdc.europa.eu>