

PRISE EN CHARGE DES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES IMPORTEES



Pr C. RAPP

Service des maladies infectieuses et tropicales

Hôpital militaire Bégin, Saint-Mandé

Ecole du Val de Grâce, Paris



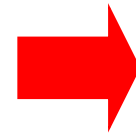
CEMI 17, vendredi 16 mars 2012, Institut Pasteur Paris



FHV et réalité des risques



- Contagiosité ++
- Forte létalité
- Traitements inexistants
ou d'efficacité ?
- Vaccins ?

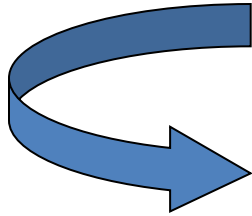


Risque nosocomial

Risque d'importation réel mais faible ...

FHV et réalité des risques

FHV = Highly Infectious Diseases



Mesures spécifiques

Recommandations CDC 1995, 2006

Recommandations françaises HCSP 2001

Recommandations suisses 2008

Consensus européen 2009

Infection control in the management of highly pathogenic infectious diseases: consensus of the European Network of Infectious Disease

*Philippe Brouqui, Vincenzo Puro, Francesco M Fusco, Barbara Bannister, Stephan Schilling, Per Fallin, René Gottschalk, Robert Henner, Helena C Maltezos, Kristi Ott, Renaat Peleman, Christian Perronne, Gerard Sheehan, Heli Siikamäki, Peter Skirhøj, Giuseppe Ippolito, for the EUNID Working Group**

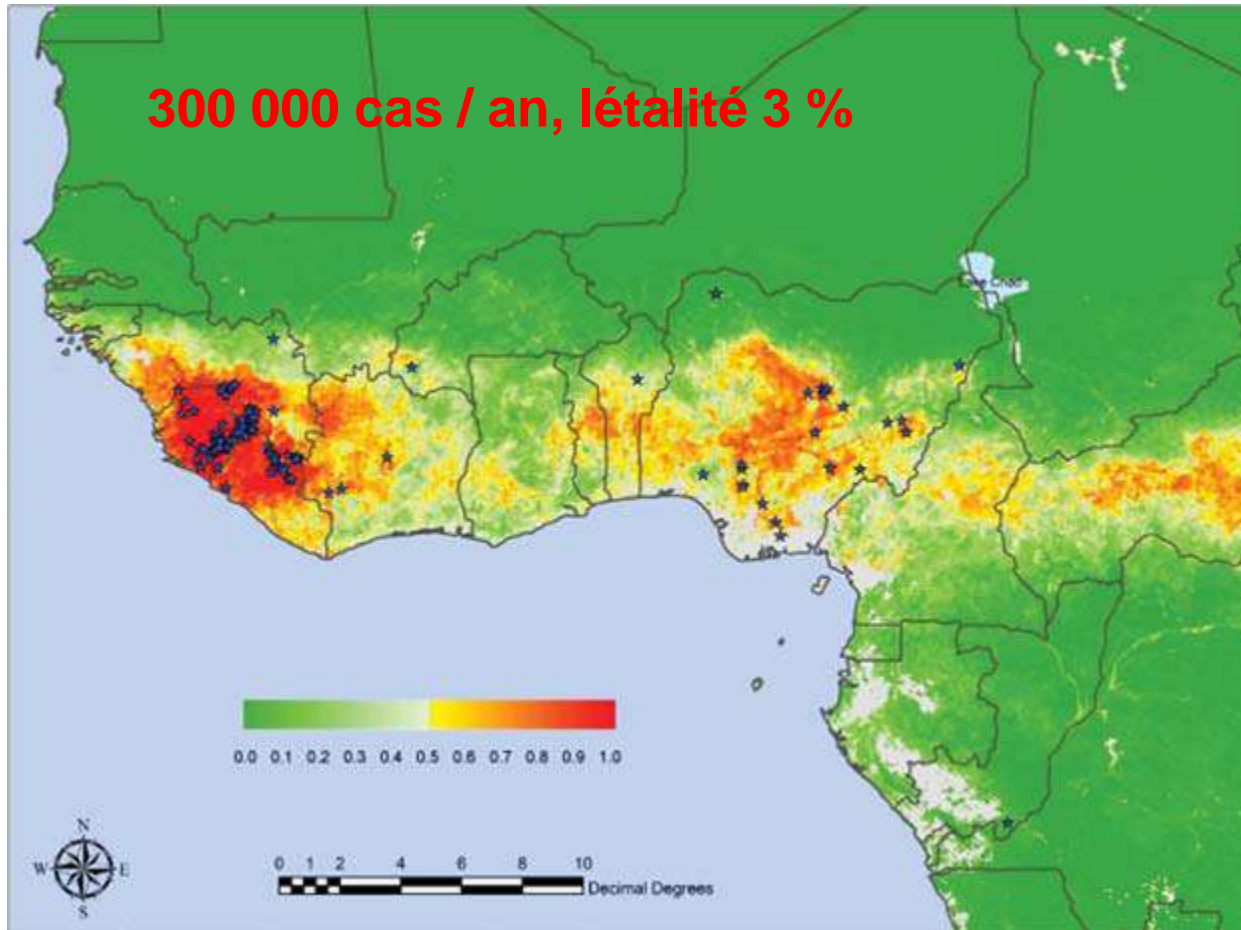
Lancet Infect Dis 2009,9:301-11

Principaux virus des FHV

Famille	Genre	Virus	Distribution	
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	Yellow Fever	Africa S. America	
		Dengue 1,2,3,4.	Tropics	
		Omsk HF, Alkhurma	Russia, S. Arabia	
		Kyasanur Forest Disease	India	
Bunyaviridae	<i>Phlebovirus</i>	Rift Valley Fever	Africa S. Arabia	
		<i>Nairovirus</i>	Crimean-Congo Hem. F.	Africa, Eurasia
		<i>Hantavirus</i>	Hantan Dobrava Puumala	Eurasia
		Sin Nombre Andes	Americas	
Arenaviridae	<i>Arenavirus</i>	Lassa	Africa	
		Junin	Argentina	
		Machupo	Bolivia	
		Guanarito	Venezuela	
		Sabia	Brasil	
Filoviridae	<i>Filovirus</i>	Marburg	Africa	
		Ebola	Africa	

Distribution des FHV

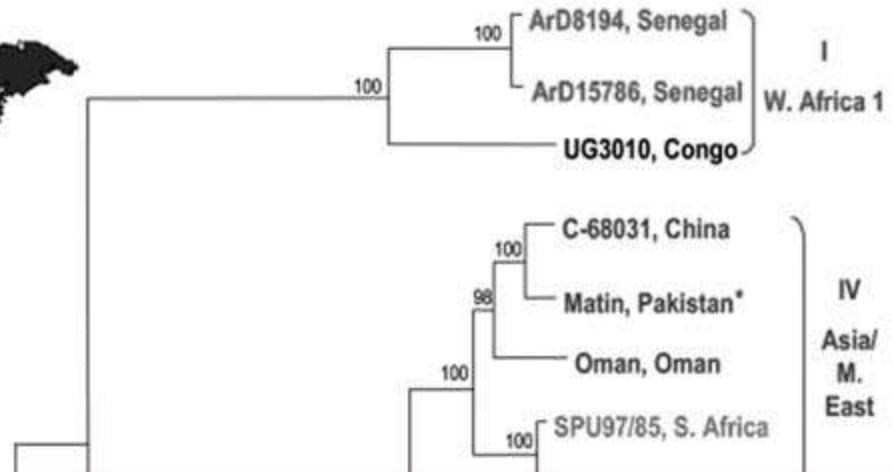
Lassa



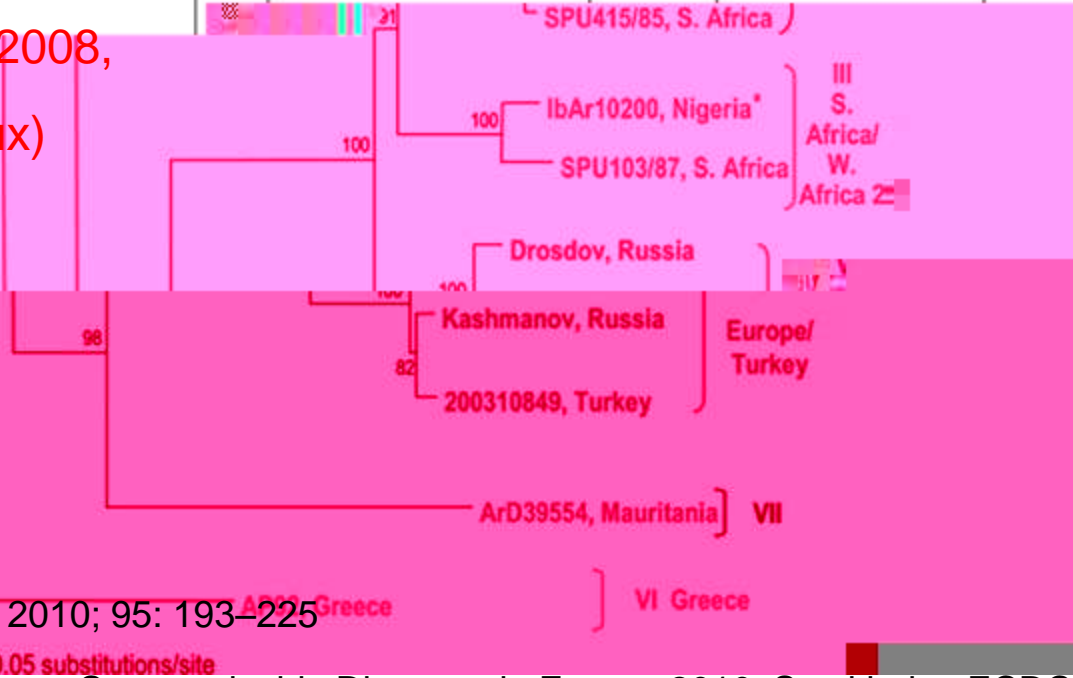
Cartographie du risque en fonction de la pluviométrie et de l'environnement

Distribution des FHV

FHCC



1315 cas en Europe en 2008,
65 décès (8 nosocomiaux)



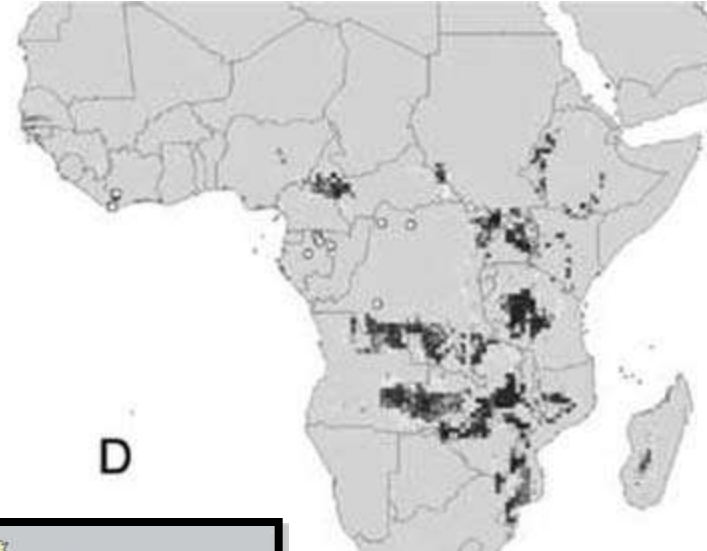
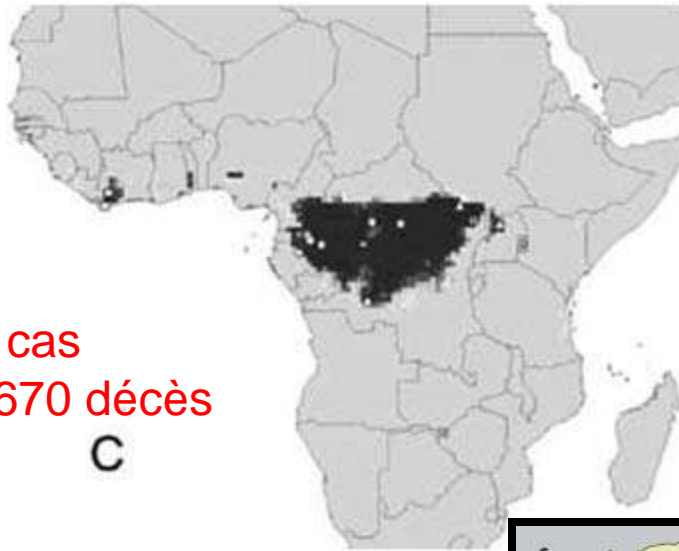
Bannister B, British Medical Bulletin 2010; 95: 193-225



Distribution des FHV

Ebola

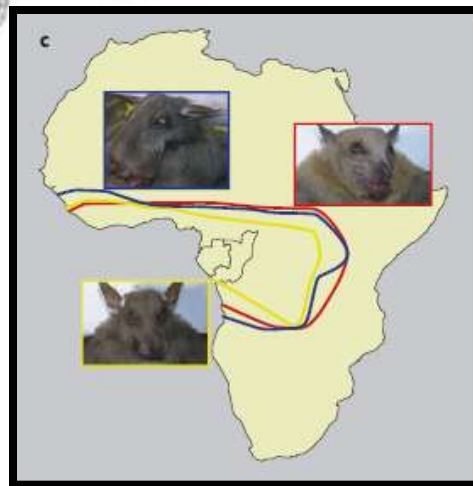
Marburg



> 2300 cas
dont 1670 décès

C

D



Transmission interhumaine des FHV africaines = contact avec liquides biologiques

- Liquides biologiques = sang, selles, vomissements, urines, sécrétions pharyngées
- Transmission sexuelle (Ebola, Lassa), cutanée (Ebola)
- Contact associé à :
 - **stades avancés de la maladie** (pas de transmission en phase d'incubation ou au stade précoce avec fièvre isolée)
 - **circonstances d'exposition**
 - direct proches / soins / toilette funéraire
 - indirect / matériel de soins contaminé
 - pas de transmission interhumaine par voie aérienne rapportée



amplification épidémique en milieu de soins

FHV : syndrome clinique général

- Incubation : 7 à 12 j (3 à 21 j)
- Evolution biphasique
 - Sd pseudo-grippal non spécifique (dengue-like) : fièvre élevée, polyalgies avec myalgies ++, diarrhées, vomissements, pharyngite ± rash, bronchite ou pneumopathie, tr. de conscience.
 - accalmie (pfs absente ou très courte) vers le 3–7^{ème} jour
 - généralement guérison
 - phase de reprise avec Sd Hgique variable : purpura, Hgies muqueuses et viscérales (thrombopénie, CIVD). Guérison ou décès entre le 3-7^{ème} jour d'évolution par défaillance polyviscérale et choc Hgique.
 - variantes symptomatiques nombreuses :
NORB (RVF), bronchiolite, encéphalite
- Létalité : 1 à 75 %(Ebola)

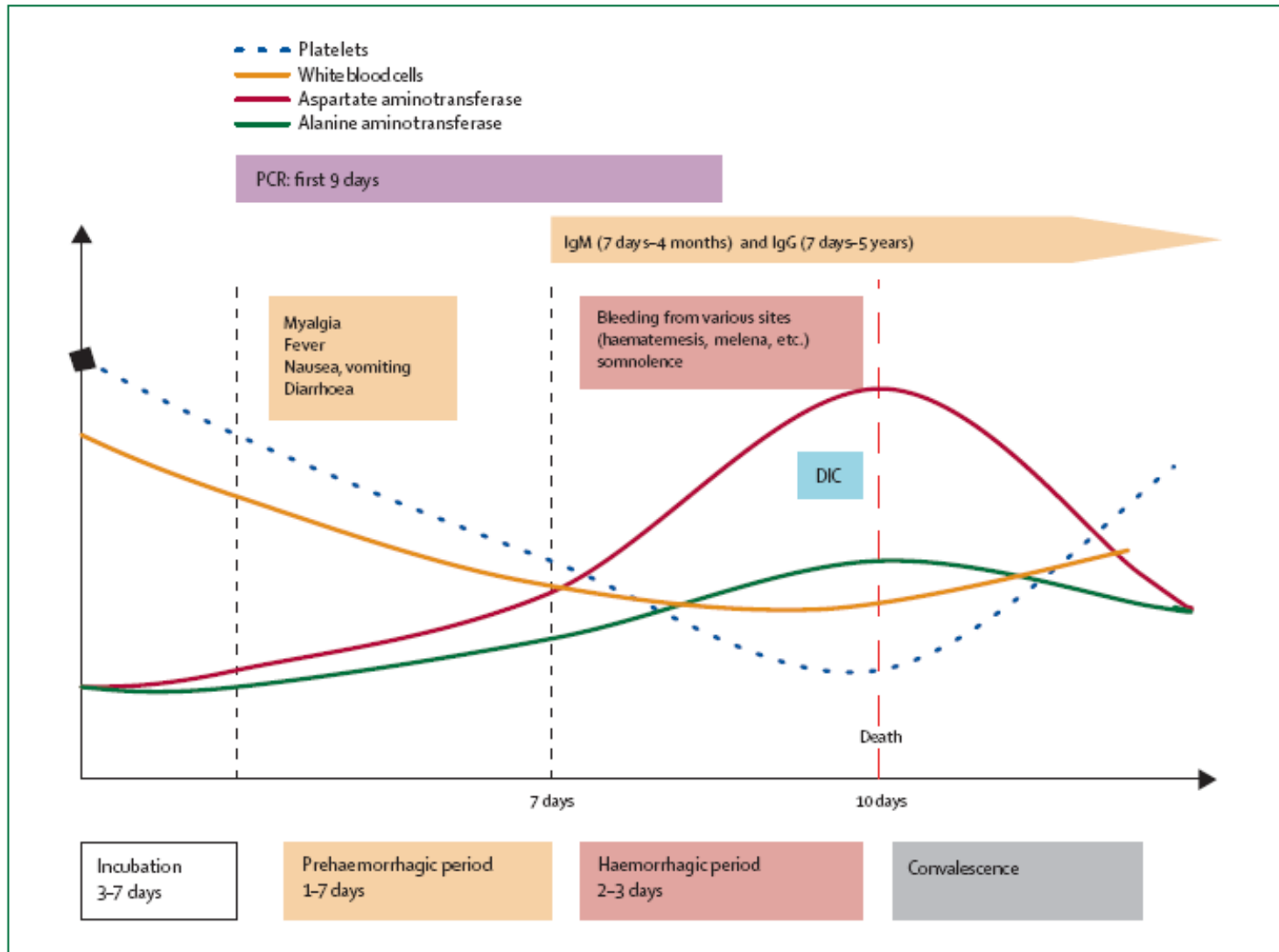


Figure 3: Clinical and laboratory course of CCHF

DIC=disseminated intravascular coagulation.

Caractéristiques des FHV africaines importées

17 cas (12 Lassa) entre 1997 et 2010 Europe-USA

5 rapatriés et 12 cas admis après le retour

Expositions à risque

4/17

Manifestations cliniques

- Manifestations hémorragiques
- Diarrhée, vomissement
- Odynophagie, toux, SF respiratoires
- Neurologiques (Lassa ++)

6/17

6/17

4/17

4/17

Décès

7 / 17 (47 %)

Beeching NJ et al. Travellers and viral haemorrhagic fevers what are the risks?
Int J antimicrob Agents 2010, S26-S35

Andriamanantena D, Rapp C. FHV africaines importées : parcours de soins et pertinence des recommandations. Med Mal Infect 2011

Enquêtes autour des cas

Recherche de cas secondaire

- interrogatoire
- couplé à sérologie pour 2 enquêtes
- pour 5 malades, recherche des contacts non décrite

+ de 1722 contacts identifiés

0 cas secondaire symptomatique, **1 séroconversion**

Haas WH et al. Imported Lassa Fever in Germany, surveillance and management of contact persons Clin Infect Dis 2003;36:1254-8.

Premier cas de FHV importé en France CCHF 2004

- patiente 61 ans, humanitaire, séjour **Sénégal** 6 mois/an, WE à Saly
- Jo : début des symptômes, fièvre +++, frottis -, quinine IV
- J+ 3 : transfert USI **Dakar**, sepsis sévère, signes hémorragiques
antibiothérapie
- J+9 : choc, transfusion,
décision rapatriement (avion médicalisé)
transfert CHU **Rennes** par ambulance privée
- J+10 : admission en réa, précautions contact
- J+12 : transfert MIT
- J+18 : réception résultats sérologiques IgM CCHF +, PCR +

- **Enquête : 181 contacts identifiés, aucun cas secondaire**

Jaureguiberry S, et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Clin Microbiol.2005;43:4905–7

Tarantola A et al. Lookback Exercise with imported CCHF Senegal and France. Emerg Infect Dis 2006;12:1425-26.



Scénarios



- Diagnostic de suspicion porté dans le pays d'émergence

➔ prise en charge avec le maximum de sécurité

- Symptômes apparaissant après le retour d'un pays où une épidémie de FHV est connue ou non

➔ **risque nosocomial + + +**

Principes de prise en charge

1. Assurer une prise en charge **précoce** et efficace d'un **patient suspect**, dans un but diagnostique, thérapeutique, préventif

2. Protéger les patients et les soignants



Isolement et mesures barrières

Prise en charge

Définition du cas suspect

1 - critères épidémiologiques

- séjour en zone d'endémie ou d'épidémie connue ou présumée, actuelle ou passée
- exposition au risque
 - contact avec des malades
 - des primates
 - des rongeurs, des chauves souris
 - exposition avérée ou possible
 - en zone rurale ou en laboratoire

Epidemiological risks for VHFs

CCHF

Being a **farmer** in an endemic area

Removing tick(s) from self or animal in an endemic area

Slaughtering or butchering animals (or ostriches) with asymptomatic CCHF viraemia or carrying infected ticks

Having a **tick bite** in an endemic area

Caring for a sick household member

Being a **healthcare worker** exposed to blood, body fluid or tissue of a CCHF patient

Ebola

Living or working in an area where cases or **outbreaks** have occurred

Handling or butchering dead **primates**, or drying, smoking or consuming their meat

Entering caves or buildings, or camping/sleeping under trees where fruit bats roost,

Or eating fruit contaminated by bats

Caring for a sick household member

Having contact during **funeral ceremonies** with a person who died of fever in an endemic area

Being a **healthcare worker** exposed to blood, body fluid or tissue of an Ebola case

Having a **laboratory exposure** to infectious material

Epidemiological risks for VHFs

Marburg

Uncertain, but consider the factors above, especially **exposure to excreta or saliva of fruit bats**.

Lassa

Hiking, motorcycling or camping in endemic areas

Living or working in accommodation where local **rats** can enter

Consuming food which may have been contaminated by rats

Sweeping and cleaning dust which may be contaminated with rat urine or faeces

Handling, preparing or eating rats

Caring for a sick household member or having contact during funeral ceremonies with a person who died of fever in an endemic area

Being a **healthcare worker** exposed to blood, body fluid or tissue of an Lassa case

Having a **laboratory exposure** to infectious material

Prise en charge

Définition du cas suspect

2 - Critères cliniques

- Délai entre l'exposition et l'apparition des symptômes
- Signes cliniques évocateurs ou compatibles mais **manque de spécificité**
 - fréquence des formes inapparentes (10 à 100 x f. patente)
 - syndrome hémorragique inconstant et différé
 - symptômes associés
- Echec d'un traitement probabiliste (antimalarique, antibiotique)
- Suspicion d'arbovirose (dengue > 7 jours d'évolution)



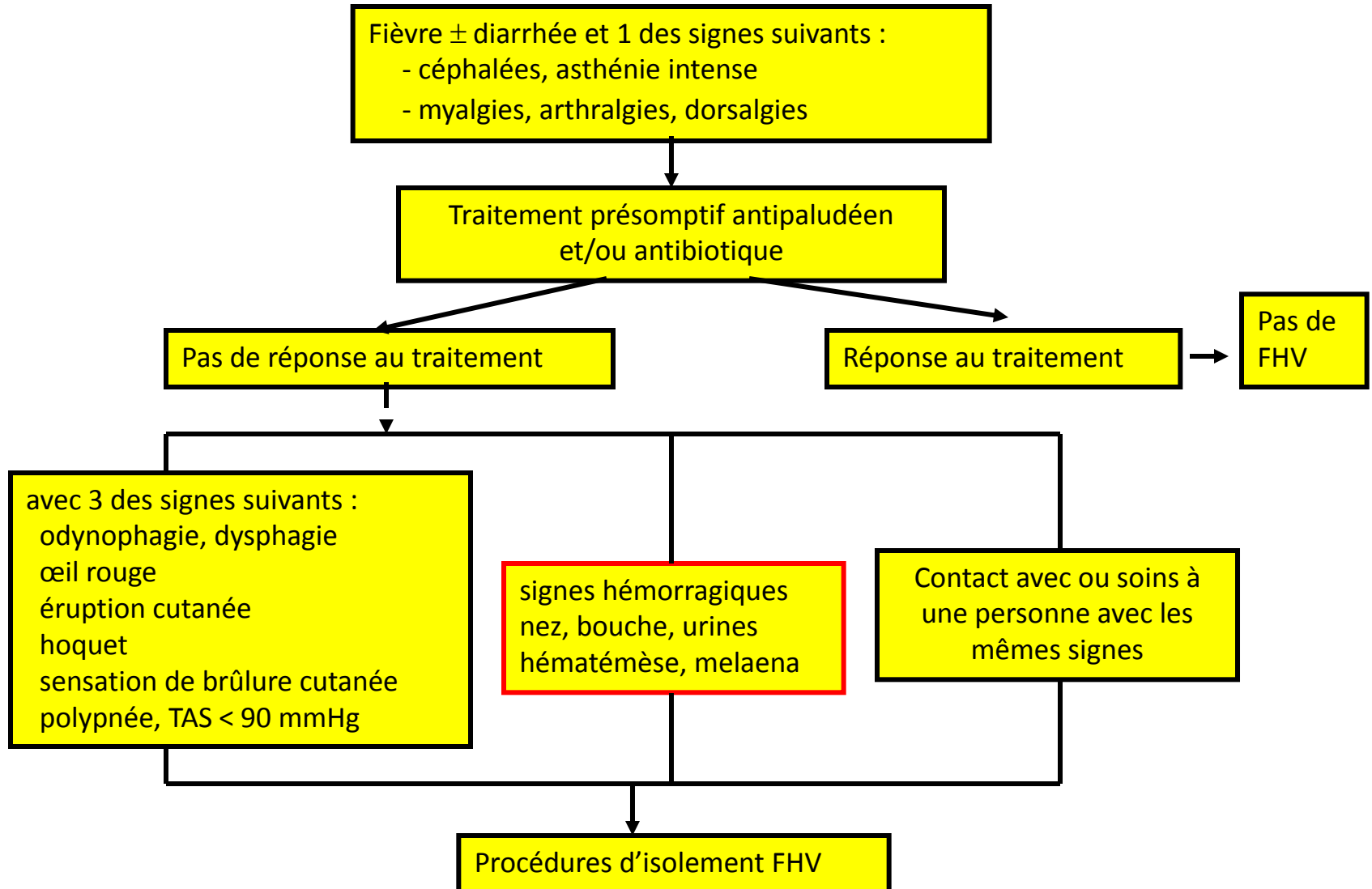
Diagnostic différentiel

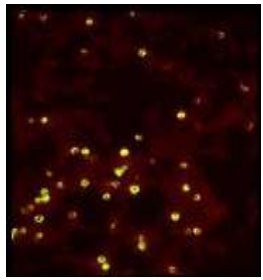


éliminer autres maladies fébriles ± hémorragies, ± choc

- paludisme à *P. falciparum* +++
- septicémies, dont méningococcémies
- leptospiroses, rickettsioses, borrelioses
- fièvre typhoïde, peste
- arboviroses (fièvre jaune, dengue)
- autres viroses
 - infection primaire à EBV
 - primo-infection à CMV
 - hépatite virale grave
 - primo-infection à VIH
 - rougeole grave
- diarrhée infectieuse (*Salmonella*, *Shigella*)
- toxoplasmose disséminée
- sans oublier les envenimations

Suspicion de FHV, conduite à tenir





Diagnostic biologique de certitude

Diagnostic direct

- RT-PCR : rapide (24-48 h), laboratoire BSL 4
- isolement du virus sur cellules Vero et/ou de moustiques
délai de réponse 2-4 j.
- identification de composants viraux (apparition précoce)
antigénémie (Ag-capture) : rapide (qqes heures), peu sensible, emploi limité
- immunohistochimie (biopsie de peau post-mortem)

Diagnostic indirect : sérologie

- IgM par immuno-capture Elisa, IgG par Elisa, IF, séroneutralisation
délai d'apparition des Ac
IgM rarement avant le 7^e j.



Problème du délai de réponse ...

Envoi des prélèvements suspicion de FHV

- avant tout prélèvement et toute expédition téléphoner au CNR
CNR des FHV, Unité de biologie des infections virales émergentes
21, avenue Tony Garnier, 69365 Lyon cedex 07
tel : 04 37 28 24 40
- prévenir du cas suspect et de l'envoi d'échantillons
- organiser le transport
triple emballage, **transporteur agréé**, déclaration de matières dangereuses
- fiche de renseignement clinique



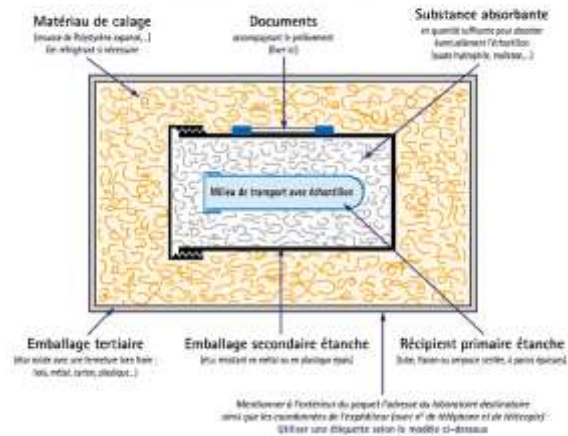
Prélèvements



Triple emballage aux normes de la classe 6. 2 de l'ONU



Schéma simplifié d'un triple emballage
(selon normes de la classe 6.2. de l'ONU.)



FICHE DE RENSEIGNEMENTS
Arboviroses/ Fièvres hémorragiques virales

HÔPITAL		Médecin :	
Service :		Tél n° :	Fax sécurisé
Biologiste :		Tél n° :	Fax :
IDENTIFICATION DU PATIENT :			
Nom :		Prénom :	
Date de naissance : ___/___/___	Sexe :	M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
Domicile (commune, département) :			
DATE DE DEBUT DES SYMPTÔMES : ___/___/___			
hospitalisation : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> date : ___/___/___			
PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES :			
- fièvre	- myalgies		
- céphalées	- arthralgies		
- nausées	- méningite		
- douleurs abdominales	- encéphalite		
- diarrhées			
- éruption	troubles oculaires		
	signes hémorragiques: préciser		
	autres		
NOTIONS DE VOYAGES DANS LE MOIS PRECEDENT :			
PAYS :	LIEUX :	DATES :	
Date du retour :			
VACCINATIONS :			
Fièvre jaune (YF)	non	oui	Date : ___/___/___
Encéphalite japonaise (JE)	non	oui	Date : ___/___/___
Encéphalite à tique (TBE)	non	oui	Date : ___/___/___
Hépatite A	non	oui	Date : ___/___/___
Hépatite B	non	oui	Date : ___/___/___
Typhoïde	non	oui	Date : ___/___/___
BIOLOGIE			
Paludisme: date : ___/___/___	Goutte épaisse :	nég <input type="checkbox"/>	pos <input type="checkbox"/>
	Détection d'antigène :	rég <input type="checkbox"/>	pos <input type="checkbox"/>
Autres diagnostics demandés :	leptospirose :	nég <input type="checkbox"/>	pos <input type="checkbox"/>
Hématocrite :	ALAT :		
Taux plaquettes :	ASAT :		
PRELEVEMENTS : DATE : ___/___/___			
Etat fébrile lors du prélèvement : oui : °C non <input type="checkbox"/> non précisé <input type="checkbox"/>			
sang : <input type="checkbox"/>	sérum <input type="checkbox"/>	LCR : <input type="checkbox"/>	urines : <input type="checkbox"/> biopsie : <input type="checkbox"/>
REMARQUES :			
Arboviroses suspectées :			

Niveau de risque de transmission

Un patient peu symptomatique a une **virémie basse**, n'émet peu ou pas de virus, et est de ce fait relativement peu contagieux. A l'inverse, un malade à un stade avancé de la maladie, qui présente des vomissements ou des signes hémorragiques, a une **charge virale importante**, et émet du virus dans ses sécrétions/excrétions, le rendant fortement contagieux.

Niveau 1: risque de transmission faible: patient suspect ou confirmé, sans toux, ni diarrhées, ni vomissements, ni signes ou symptômes hémorragiques

Niveau 2: risque de transmission élevé: patient suspect ou confirmé avec toux, ou diarrhées, ou vomissements, ou signes ou symptômes hémorragiques

Mesures barrières et isolement



Pour diminuer le risque de cas secondaire nosocomial, l'application rigoureuse des précautions standard et des mesures barrières est nécessaire et suffisante.

Précautions standard + contact

- **Isolement géographique**
chambre individuelle avec SAS
contrôle d'accès
limitation des mouvements et transports
limitation des soignants, regroupement des soins
- **Instruments et matériel**
usage unique ou réservés au patient / désinfectés
- **Élimination des excréta et déchets**
liquides biologiques et DASRI
- **Désinfection environnementale**
matériel / locaux / linge



Procédures écrites, validées par le CLIN

NB : Discuter précautions « air » si risque de niveau 2

Examens paracliniques

Limiter les examens complémentaires au strict minimum

- Radiographie au lit du malade

Masque chirurgical pour le patient

Cassette triplement emballée

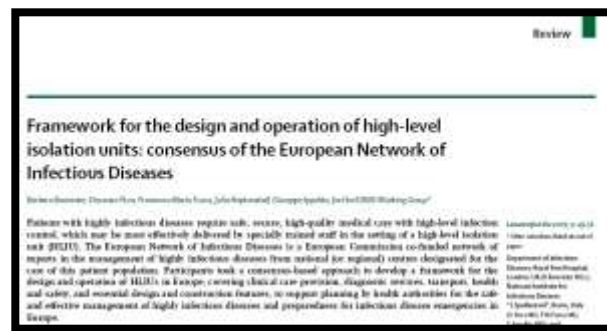
Habillage du personnel (FFP 2)

Détergent / désinfectant (cf procédure CLIN)

- Autres examens ? (Endoscopie ?) = procédures

Pertinence de l'isolement des cas suspects ou confirmés de FHV en HLIU

- transmissibilité moins importante qu'envisagée lors de la rédaction des recommandations
- respect des précautions standard toujours efficace et indispensable
- peu de services hospitaliers équipés de chambre à P^o négative (18 en France)
- Lourdeur des procédures



EuroNHID checklists for the assessment of high-level isolation units and referral centres for highly infectious diseases: results from the pilot phase of a European survey

F. M. Fusco¹, S. Schilling², V. Puro¹, H-R. Brodt³, P. Follin³, B. Jarhall⁴, B. Bannister⁵, H. C. Maltezos⁶, G. Thomson⁷, P. Brouqui⁸ and G. Ippolito¹, for EuroNHID Study Group*

Journal of Hospital Infection (2009) 73, 15–23
 Available online at www.sciencedirect.com
 ScienceDirect
 www.elsevier.com/locate/jhin

Isolation rooms for highly infectious diseases: an inventory of capabilities in European countries

F.M. Fusco^{a,*}, V. Puro^a, A. Baka^b, B. Bannister^c, H.-R. Brodt^d,
 P. Brouqui^e, P. Follin^f, I.E. Gjørup^g, R. Gottschalk^h, R. Hemmerⁱ,
 I.M. Hoepelman^j, B. Jarhall^k, K. Kutsar^l, S. Lanini^m, O. Lyytikäinenⁿ,
 H.C. Maltezos^o, K. Mansinho^p, M.C. Marti^q, K. Ott^r, R. Peleman^s,
 C. Perronne^t, G. Sheehan^u, H. Siikamakii^v, P. Skinhoj^w,
 A. Trilla^x, N. Vetter^y, G. Ippolito^z



Francfort, Germany



Londres , UK



Bégin, St-Mandé, France

Traitement curatif

- traitement anti-viral : **ribavirine**
active sur les virus Lassa, **Crimée-Congo**, vallée du Rift
efficacité liée à **la précocité** du traitement
- recommandée par l'OMS et utilisable
par voie IV (Virazole[®]), **ATU nominative**
par voie orale (Rébétol[°])

Articles

Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys

Thomas W Geisbert, Lisa E Hensley, Peter B Jahrling, Tom Larsen, Joan B Geisbert, Jason Paragas, Howard A Young, Terry M Fredeking, William E Rote, George P Vlasuk

Keshtkar M et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospect of vaccines and therapies anti-vir Res 2011;90:85-92.

Prise en charge des contacts

- Les contacts occasionnels, ayant voyagé dans le même avion ou partagé le même hôtel que le malade, ne nécessitent pas de surveillance particulière.
- Les contacts rapprochés, directs (toucher), sans contact avec les liquides biologiques, justifient une **auto-surveillance bi-quotidienne de la température durant les 21 jours** qui suivent le dernier contact ; seule la survenue d'une fièvre, chez ces contacts, conduit à une surveillance médicale rapprochée.
- **Les contacts à haut-risque**, définis par tout contact avec les **liquides biologiques** (sang, AES, inhalation lors accident labo, selles-vomissements, rapport sexuel) doivent bénéficier de la mise en place d'une **surveillance médicale quotidienne**, également les 21 jours qui suivent le dernier contact.

Prophylaxie post-exposition

- Dans Lassa, parfois CCHF

Ribavirine per os 2g/j en 4 prises pdt 7 jours

En particulier, **AES HCW et exposition à haut risque**

- Essai d'immunoglobulines ?
- Essai vaccin post -exposition (Ebola)

Keshtkar M et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospect of vaccines and therapies. Antivir Res 2011

Tuffs A. Experimental vaccine may have saved Hamburg scientist from Ebola fever. BMJ 2009;338:b1223.

Alerte et déclaration

A signaler à l'ARS...

ARS Ile-de-France
A présent un seul numéro joignable **24h/24**
0 825 811 411
(01 35 61 66 61)

Chaque malade a une TS (Téléphone Santé 116) au cas-lin, 24h/24 (06 71 444 444) et les appels gratuits (19002-3101)

Le circuit de signalement des vigilances réglementaires n'est pas modifié
(hémovigilance, biovigilance, pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance, toxicovigilance, radioprotection)

Adresses de l'ARS Ile-de-France :
ARS - Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire
35 Rue de la gare - Mairie 2
75005 Paris Cedex 19

ars
Agence Régionale de Santé
Ile-de-France

DO

ARS Ile-de-France
ARS - Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire
35 Rue de la gare - Mairie 2
75005 Paris Cedex 19

Par ailleurs, cette maladie fait partie du **Règlement Sanitaire International** et doit être notifiée à l'Organisation Mondiale de la Santé par l'autorité sanitaire (Direction Générale de la Santé).

Anticiper, se préparer

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Infection control management of patients with suspected highly infectious diseases in emergency departments: data from a survey in 41 facilities in 14 European countries

Francesco M Fusco^{1*}, Stefan Schilling², Giuseppina De Iaco³, Hans-Reinhard Brodt⁴, Philippe Brouqui⁵, Helena C Maltezou⁶, Barbara Bannister⁷, René Gottschalk⁸, Gail Thomson⁹, Vincenzo Puro¹, Giuseppe Ippolito¹ and EuroNHID Working Group

Locaux adaptés 15/41, personnels formés 24/41, protocoles 35/41

- . Rédaction de protocoles
- . Veille et cellule de crise (communication)
- . Formation et entraînement des équipes adaptés au niveau de prise en charge

Training health care workers to face highly infectious diseases

B. Bannister, A. Prygodzicz, G. Ippolito For the ETIDE Working Group, CMI 2009

Intérêt des centres référents



■ Moyens

- spécialistes en maladies infectieuses
- circuit dédiée, chambres individuelles avec sas
- Equipe soignante dédiée
- laboratoire LSB3 minimum (équipements de sécurité), USIC,
- stock ribavirine
- protocoles écrits, équipes entraînées.

■ Mise en oeuvre

- accueil de rapatriement sanitaire
- conseil aux hôpitaux régionaux si nécessaire
- mise en œuvre graduelle des mesures d'isolement en fonction du niveau de risque de transmissibilité (probabilité diagnostique et tableau clinique)

Une vision plus large

Intérêt d'une **procédure standardisée** de prise en charge des patients suspects d'infection à risque épidémique et biologique par les services d'urgence et les SMUR.

Intérêt d'un réseau de prise en charge globale, d'une coordination des urgences infectieuses et du risque épidémique et biologique :

Ex : **réseau CO REB en Ile de France**

Pour citer cet article : Catherine Leport et al., Infections à risque épidémique et biologique. Enjeux de l'accueil et de la prise en charge initiale des patients suspects, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2010.10.033.

Presse Med. 2009; [1]: [11]
© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/lpm
www.sciencedirect.com

Éditorial

**Infections à risque épidémique et biologique.
Enjeux de l'accueil et de la prise en charge
initiale des patients suspects**

Catherine Leport¹, Daniel Vittecoq², Christian Perronne³, Thierry Debord⁴, Pierre Carli⁵,
Patrick Camphin⁶, Francois Bricaire⁷, Comité de pilotage de la coordination des
urgences infectieuses et du risque épidémique et biologique
(CO REB) en ile-de-France



PROCEDURE DE GESTION DU RISQUE EPIDEMIQUE ET BIOLOGIQUE AUX URGENCES

INTERROGATOIRE +++

INFIRMIERE D'ACCUEIL ET D'ORIENTATION



TOUX +/- DYSPNEE ET FIEVRE

DIARRHEE

ERUPTION



MASQUE patient anti projection



ET CONTEXTE EVOCATEUR
ALERTE, EPIDEMIE, EXPOSITION A RISQUE

NON

OUI



ISOLEMENT STRICT COREB

PROCEDURES HABITUELLES



NON

INFORMATION MEDECIN SENIOR

Interrogatoire, examen clinique
Traitement symptomatique et spécifique

Evaluation du risque avec SAMU : appel 15

OUI



NON

OUI



TRANSFERT UNITE SPECIALISEE COREB

Conclusions

- Réalité du risque
- Vigilance
- Formation, information
- Actualisation des recommandations

Références utiles

Infections virales aiguës aiguës, importées, hautement contagieuses et leur prise en charge. Rapport du Haut Comité de la Santé Publique 2001

Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Managing Patients with Suspected Viral Haemorrhagic Fever in US Hospitals. http://www.cdc.gov.uk/ncidod/dhqp/bp_vhf_interimGuidance.html

Prise en charge des patients suspects de fièvre hémorragique virale. Swiss-Noso 2002 ; 4 : 1-12.

Bannister B. VHF imported into non endemic countries : risk assessment and management. British Medical Bulletin 2010; 95: 193–225

Bannister B, Puro V, Fusco F et al., for the EUNID Working Group. Framework for the design and operation of high-level isolation units: consensus of the European Network of Infectious Diseases. Lancet Infect Dis 2009;9:45–56.

Fièvres virales hémorragiques. BEH 2006;43-44:331-44.