

CAS CLINIQUE EBOLA

Actualités sur les **Traitements**

Dr Thomas Perpoint
MIT Croix-Rousse Lyon
2024



Hospices Civils de Lyon

■
votre santé,
notre engagement



- **Femme 34 ans**, journaliste radio, vit seule
- Pas d'ATCD connus / Pas de toxique / Pas d'allergie / Pas de retard de règle
- Voyage en **République Démocratique du Congo** pendant 1 mois **12/02 au 13/03/2024** pour couvrir médiatiquement la nouvelle épidémie EBOLA ayant débuté fin 2023. Séjourne à **Goma** puis nord Kivu, épicentre de l'épidémie (2543 cas, 759 morts, pic non atteint)
- **Sur place, visite de nombreux centres de traitement (Alima, MSF) contact avec communauté, participe aux funérailles, jusqu'au jour de son départ**
- Non vaccinée EBOV / Vaccins Fièvre Jaune, HVB/A, typhoïde OK / Prophylaxie anti palu par ATOV/PROG



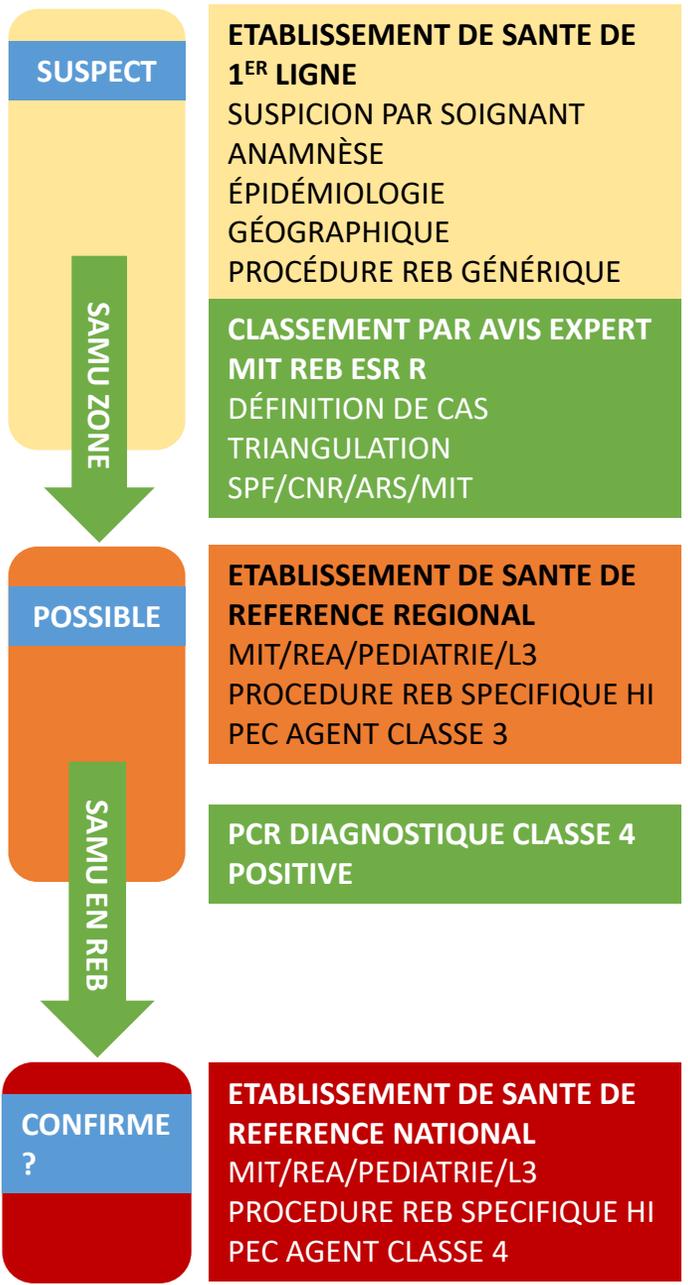
J4 RETOUR, FIÈVRE À 38.3, ASTHÉNIE, MYALGIE ET CÉPHALÉE, QQ TROUBLES DIGESTIFS DEPUIS 72H ... INQUIÈTE, ELLE APPELLE LE SAMU...

- **Que doit proposer le SAMU?**

1. Rester à domicile, surveillance, et passer aux urgences si moins bien dans 48h
2. Aller rapidement aux urgences pour évaluation d'un possible Ebola
3. Appel astreinte REB pour évaluer exposition, triangulation ARS MIT CNR et classement du cas en vue hospitalisation en ESR R

• Que doit proposer le SAMU?

1. Rester à domicile, surveillance, et passer aux urgences si moins bien dans 48h
2. Aller rapidement aux urgences pour évaluation d'un possible Ebola
3. Appel astreinte REB pour évaluer exposition, triangulation ARS MIT CNR et classement du cas en vue hospitalisation en ESR R



CDC Centers for Disease Control and Prevention
 CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People.™
 Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

Ebola Virus Disease Cluster in the United States – Dallas County, Texas, 2014

Please note: An erratum has been published for this article. To view the erratum, please click [here](#).

Weekly

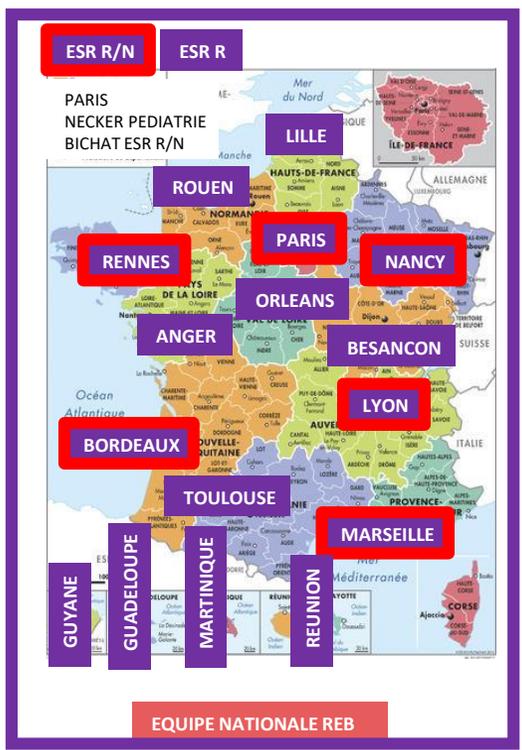
November 21, 2014 / 63(46):1087-1088

On November 14, 2014, this report was posted as an MMWR Early Release on the MMWR website (<http://www.cdc.gov/mmwr>).

Michelle S. Chevalier, MD^{1,2}, Wendy Chung, MD³, Jessica Smith, MPH³, Lauren M. Weil, PhD³, Sonya M. Hughes, MPH³, Sibeso N. Joyner, MPH³, Emily Hall, MPH³, Divya Srinath, JD³, Julia Ritch³, Prea Thathiah, PhD³, Heidi Threadgill⁴, Diana Cervantes, DrPH⁴, David L. Lakey, MD⁴ (Author affiliations at end of text)

Since March 10, 2014, Guinea, Liberia, and Sierra Leone have experienced the largest known Ebola virus disease (Ebola) epidemic with approximately 13,000 persons infected as of October 28, 2014 (1,2). Before September 25, 2014, only four patients with Ebola had been treated in the United States; all of these patients had been diagnosed in West Africa and medically evacuated to the United States for care.

On September 25, a man aged 45 years (patient 1), who had arrived in the United States from Liberia 5 days earlier, went to a Dallas County, Texas, emergency department with fever, initially 100.1°F (38.4°C) but increased to 102.9°F (39.4°C), abdominal pain, and headache (Figure). He was treated for possible sinusitis and discharged. On September 28, the man returned to the hospital by ambulance with persistent fever (101.4°F [38.6°C]), abdominal pain, and new onset diarrhea; he was placed in a private room under standard, droplet and contact precautions and was tested for Ebola. On September 30, real-time polymerase chain reaction (PCR) testing at the Texas Department of State Health Services and CDC confirmed that patient 1 was positive for Ebola virus, and this represented the first imported Ebola virus infection diagnosed in the United States. A CDC team arrived in Dallas later that night by invitation from the Texas Department of State Health Services to assist with its investigation. The objectives were to 1) identify potentially exposed contacts of the Ebola patient, 2) initiate monitoring of contacts, 3) review plans for triaging and testing suspected Ebola patients, and 4) review infection control practices.



EVALUATION CLINIQUE

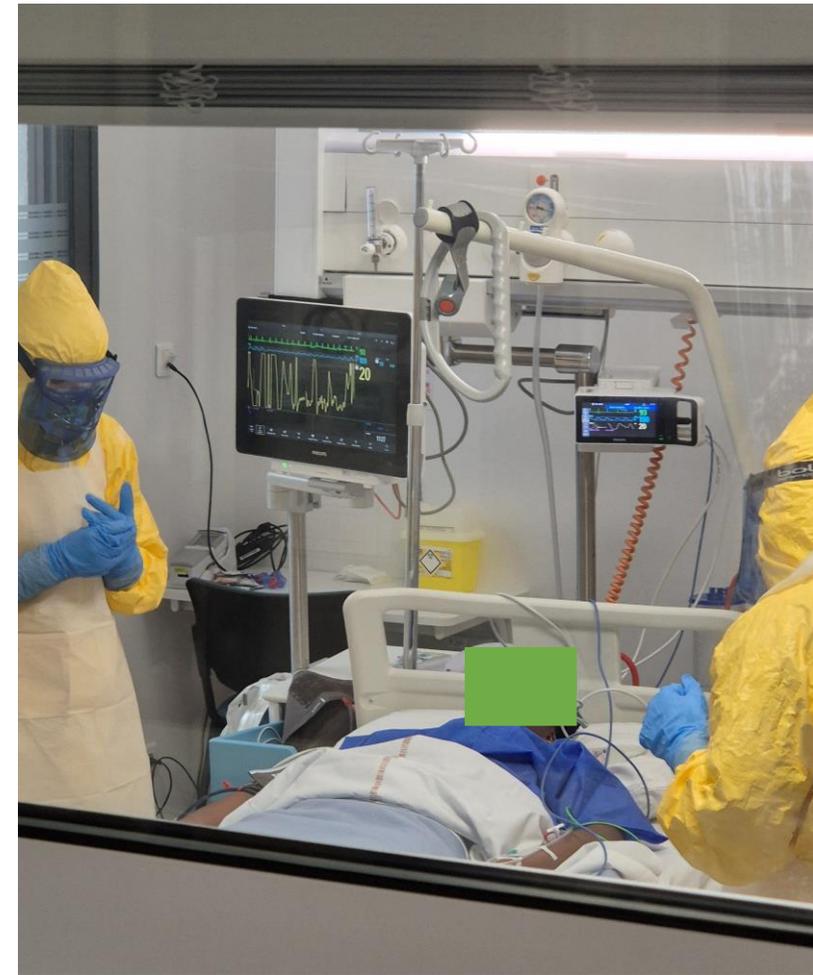
- 39.2° / 107/68 / 97% AA / π123 / FR19
- Pas de confusion, pas de signes neuro ou méningés, pas de marbrure, douleurs abdominales légères diffuses, début de diarrhée liquide, nausée sans vomissement, pétéchies modérées, ECG RS QT normal

BIOLOGIE DELOCALISEE

- Na 132 / K 3,3 / A lactique 1,8



MOTS CLEFS DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET DIAGNOSTIQUE IMMÉDIATE?



- Isolement HI / EPI
- Traitement **Anti Palu** et **C3G**
- Voie d'abord / **Réhydratation**
- **Bilan L3**
 - PCR EBOV spécifique (CNR)
 - PCR multiplex
 - Hémocultures si disponible
 - Test rapide Paludisme/Dengue
 - Iono INR NFP Bilan hépatique

		LABORATOIRE de BIOLOGIE MEDICALE MULTI SITES du CHU de LYON Groupement Hospitalier Nord / CPBP Prélèvement(s) à haut risque infectieux - ASTREINTE ESR_06 27 28 79 31 Laboratoire L3 Sécurité Civile UF 24 463		2024
Prescripteur: Prélèveur: Téléphone:		Coller 1 étiquette patient comportant : N° de séjour: Nom usuel : Prénom : Date de naissance : Service prescripteur :		
Etiquette Code à Barre Laboratoire		incident au cours du prélèvement :		
Date de prélèvement		Heure de prélèvement :		
BIOCHIMIE - Tél : ASTREINTE ESR_06 27 28 79 31 SANG - tube Héparinate de Lithium sans gel - Bouchon vert foncé - Réf 188250 Analyseur Piccolo Xpress - Attention sur analyseur Piccolo : 20 minutes de temps technique par panel d'analyses coché <input type="checkbox"/> NIONL3 Sodium, Potassium, Chlorure, Bicarbonates, Magnésium, Phosphore, Calcium, Glucose, Lactates, Urée, Créatinine, Albumine <input type="checkbox"/> NBHL3 ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale, Protéines totales, Albumine, Amylase <input type="checkbox"/> NCRPL3 Protéine C-réactive Analyseur iSTAT <input type="checkbox"/> NHCGL3 HCG <input type="checkbox"/> NTROPL3 Troponine I				
HEMATOLOGIE - ASTREINTE ESR_06 27 28 79 31 SANG - Tube EDTA - Bouchon violet - Réf 185704 Analyseur poCH-100i <input type="checkbox"/> NNFP3 Numération Formule approchée <i>(Globules blancs, Hémoglobine, Hématocrite, Volume globulaire moyen, Plaquettes, formule approchée avec polymynucléaires neutrophiles et lymphocytes)</i> SANG - Tube Citrate - Bouchon bleu clair - Réf 159370 Analyseur Hemochron signature elite <input type="checkbox"/> NINRL3 INR				
MICROBIOLOGIE - Tél : ASTREINTE ESR_06 27 28 79 31 SANG - Tube EDTA - Bouchon violet - Réf 185704 <input type="checkbox"/> NEDTABFBT BioFire / Panel Bioterrorisme <i>*(B. anthracis, Brucella, Burkholderia, C. burnetii, F. tularensis, Y. pestis, Rickettsia, Tox Botulinique, Ricine, Ebola Zaïre, Marburg, Orthopox, variole)</i> <input type="checkbox"/> NEDTABFGF BioFire / Panel Fièvre Tropicale (Global Fever) <i>*(Chick, Dengue, Zika, WNV, YFV, CCHF, Ebola sp, Lassa, Marburg, B. anthracis, F. tularensis, Y. pestis, Lepto sp, Salmonella, Plasmodium sp, P falcip, P ovale/vivax)</i> <input type="checkbox"/> NSGPAL TDR Paludisme <input type="checkbox"/> NDENG51P TDR AgNS1 (Dengue) HEMOCULTURES <input type="checkbox"/> NHEMO2L3 2 Hémocultures <input type="checkbox"/> Périphérique <input type="checkbox"/> Picline <input type="checkbox"/> VVC <input type="checkbox"/> KT artériel				
PRELEVEMENTS RESPIRATOIRES ASPIRATION ENDOTRACHEALE - BRONCHIQUE (à préciser) <input type="checkbox"/> NABBFBT BioFire / Panel Bioterrorisme * <input type="checkbox"/> NABBIOF BioFire/ Panel Respiratoire BAS ** <i>** *(Acinetobacter, Enterobacter, E Coli, H Infla, Kleb, Morax, Prot, Pseudomonas, Staph, Strepto, Myco&Chlamydia pn, Legionella, Virus panel BF Haut)</i> NASOPHARYNGE <input type="checkbox"/> NNAPBFBT BioFire / Panel Bioterrorisme * <input type="checkbox"/> NBIOF2NAPH BioFire/ Panel Respiratoire HAUT *** <i>*** (ADV, Cov saisonniers, MERS-Cov, SARS-Cov2, hMPV, RhinoV&Enterov, Grippe A&B, ParaIV, Coqueluche, Myco&Chlam pneumoniae)</i> BIOPSIES CUTANEEES / DIVERS <input type="checkbox"/> NBCUBFBT BioFire / Panel Bioterrorisme (biopsie cutanée) * <input type="checkbox"/> NBDIVFBT BioFire / Panel Bioterrorisme (biopsie à préciser) LIQUIDES <input type="checkbox"/> NLDIVFBT Prélèvement à préciser				
Version 3_16/09/2024				
Coller cette étiquette sur le sac de transport →		 SUSPICION DE PRELEVEMENT BIOLOGIQUE A HAUT RISQUE INFECTIEUX NE PAS OUVRIER PRELEVEMENTS BIOMEDICALS 06 27 28 79 31		Conditionnement des échantillons: - 1 sac pour 2 flacons d'hémoculture - 1 sac pour les tubes de sang - 1 sac pour les autres prélèvements (poudriers, tubes LCR...)

- **RÉSULTATS L3**

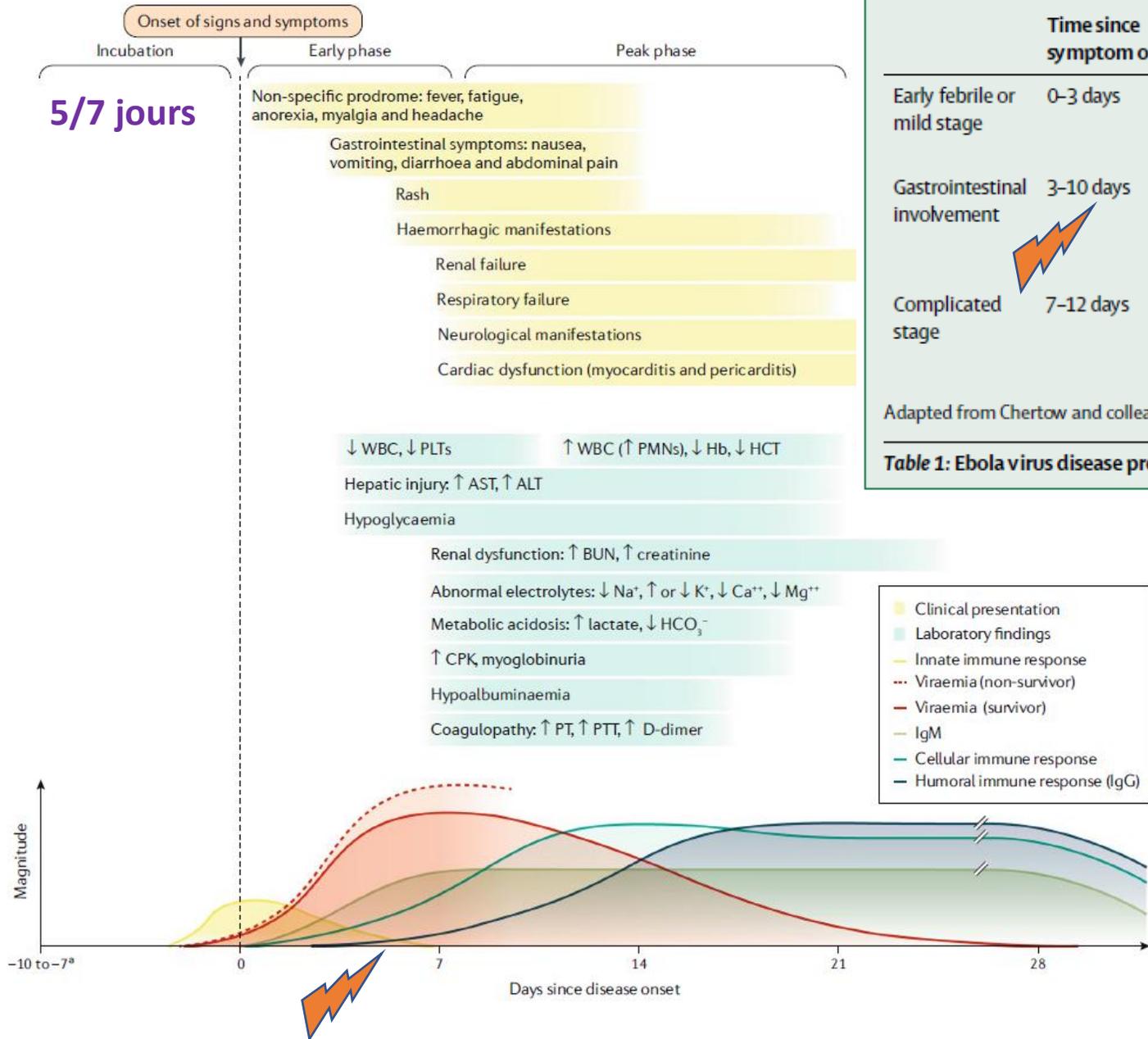
- **PCR EBOLA zaïre positive** CT 20
- Na 128 / K+ 3,1 / Créat 213 (2,4) / ASAT 370 / ALAT 260/ Pla_q 62 / Hg 13
- Test rapide Palu Négatif / Ag NS1 négatif

- **CLINIQUE**

- 39° / 106/68 / 96% AA / π103 / FR24
- Nausée / vomissements / diarrhées+++ / léger rash / neuro OK



**EVOLUTION CLINIQUE « ATTENDUE » DE LA PATIENTE?
PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES?**



	Time since symptom onset	Clinical features	Typical patient
Early febrile or mild stage	0-3 days	Non-specific features: fever, weakness, lethargy, and myalgia	Ambulatory, able to compensate for fluid losses; no indication for intravenous fluid administration
Gastrointestinal involvement	3-10 days	Same as early stage plus diarrhoea, vomiting, or both, or abdominal pain	Unable to compensate for fluid losses because of emesis or large volume losses; indication for intravenous fluid administration
Complicated stage	7-12 days	Same as gastrointestinal involvement stage plus haemorrhage, shock, organ failure, and neurological complications	Critically ill, usually hypovolaemic, often with confusion or seizures

Adapted from Chertow and colleagues⁶³ and Hunt and colleagues.⁶⁴

Table 1: Ebola virus disease presentation by stage

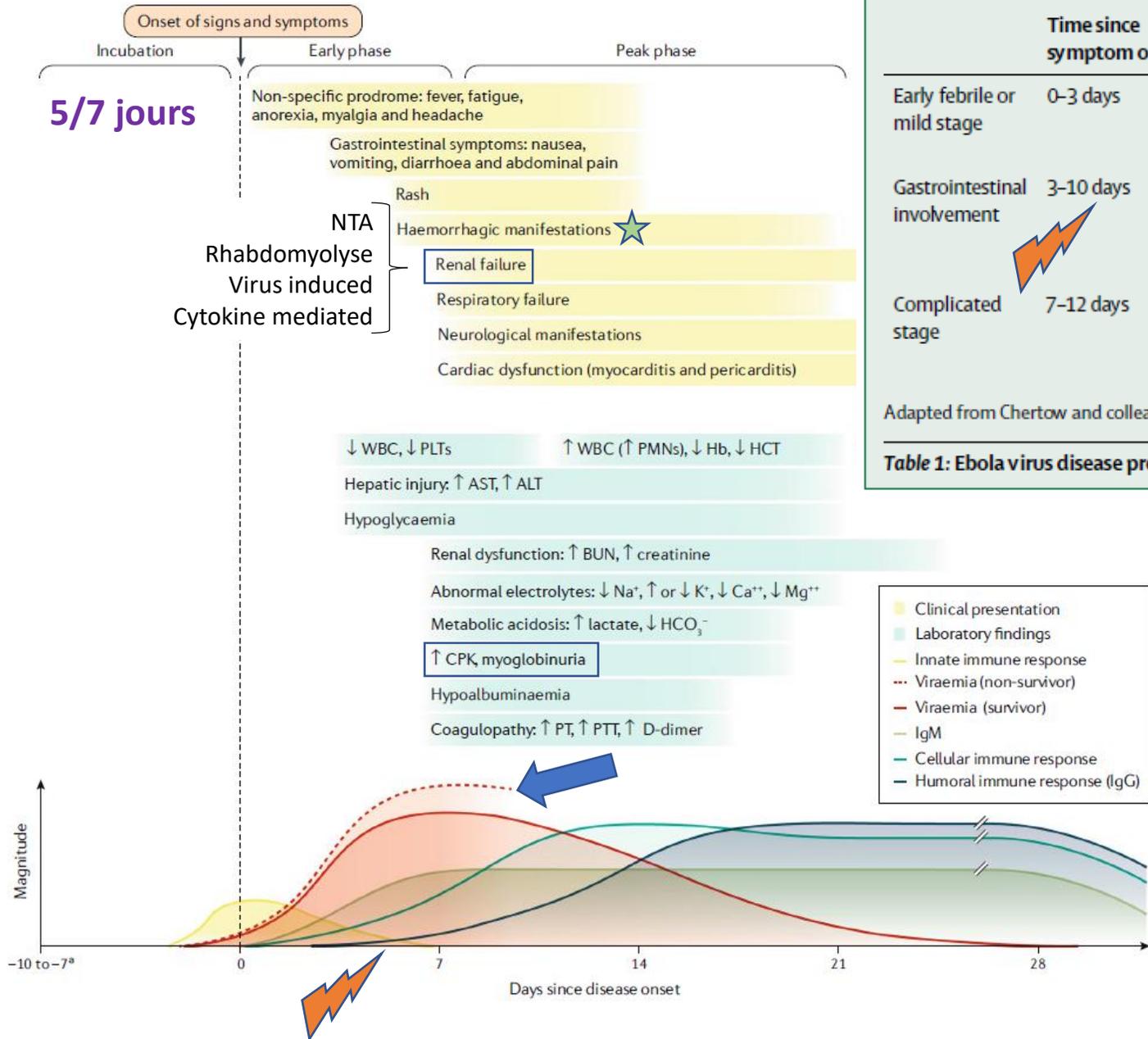
CFR

Global environ **40%** ou plus et **diminue depuis 40 ans** Izudi JIPH 2024

the CFR of 27 patients with *EVD managed with aggressive supportive care measures in Europe and the US was only 18.5% compared with the overall mean CFR of 39.5% in Western Africa* Uyezki NEJM 2016

60% si CT ≤20 Mulangu NEJM 2019

Jacob Nature Review 2020 / Malvy Lancet 2019



	Time since symptom onset	Clinical features	Typical patient
Early febrile or mild stage	0-3 days	Non-specific features: fever, weakness, lethargy, and myalgia	Ambulatory, able to compensate for fluid losses; no indication for intravenous fluid administration
Gastrointestinal involvement	3-10 days	Same as early stage plus diarrhoea, vomiting, or both, or abdominal pain	Unable to compensate for fluid losses because of emesis or large volume losses; indication for intravenous fluid administration
Complicated stage	7-12 days	Same as gastrointestinal involvement stage plus haemorrhage, shock, organ failure, and neurological complications	Critically ill, usually hypovolaemic, often with confusion or seizures

Adapted from Chertow and colleagues⁶³ and Hunt and colleagues.⁶⁴

Table 1: Ebola virus disease presentation by stage

CFR

Global environ **40%** ou plus et **diminue depuis 40 ans** Izudi JIPH 2024

the CFR of 27 patients with *EVD managed with aggressive supportive care measures* in Europe and the US was only **18.5%** compared with *the overall mean CFR of 39.5% in Western Africa* Uyezki NEJM 2016

60% si CT ≤20 Mulangu NEJM 2019

Jacob Nature Review 2020 / Malvy Lancet 2019

Risk factors	Categories	Points
ALT > 5N (U/L)	No	0
	Yes	3
Age (years)	< 50	0
	≥ 50	1
Creatinine (mg/dL)	≤ 1.3	0
	> 1.3	3
Time from 1st symptom to admission (days)	< 4	0
	≥ 4	1
mNEWS2 score > 4	No	0
	Yes	2
EBOV RT-PCR NP Ct value ≤ 22	No	0
	Yes	3
Score category^a	Low	0–5 Points
	Medium	6–9 Points
	High	10–13 Points

Table 4: Points associated with each of the categories of the PREDS score and risk categorization.

^a The score is obtained by adding the points obtained by individual risk factors.

Enfant surmortalité

a longer duration of symptoms before treatment increased the odds of death by 11% for each day of delayed therapy

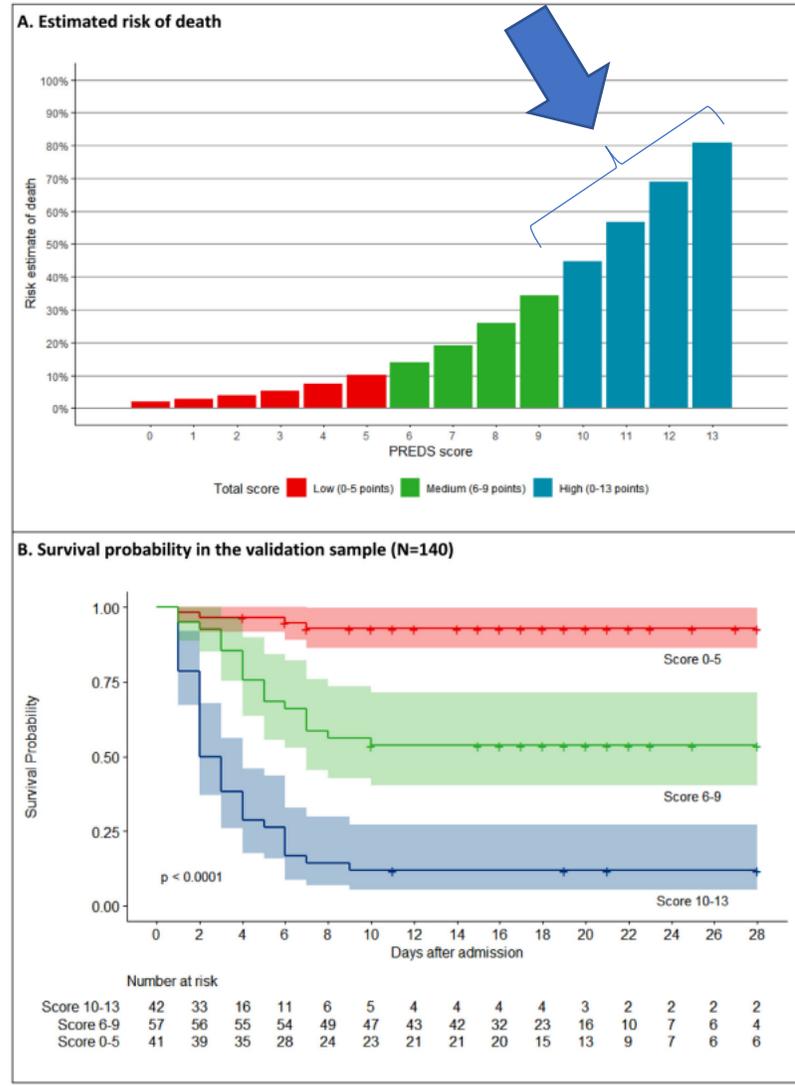


Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0		≥39.1

Risk factors	Categories	Points
ALT > 5N (U/L)	No	0
	Yes	3
Age (years)	< 50	0
	≥ 50	1
Creatinine (mg/dL)	≤ 1.3	0
	> 1.3	3
Time from 1st symptom to admission (days)	< 4	0
	≥ 4	1
mNEWS2 score > 4	No	0
	Yes	2
EBOV RT-PCR NP Ct value ≤ 22	No	0
	Yes	3
Score category^a	Low	0–5 Points
	Medium	6–9 Points
	High	10–13 Points

Table 4: Points associated with each of the categories of the PREDS score and risk categorization.
^a The score is obtained by adding the points obtained by individual risk factors.

a longer duration of symptoms before treatment increased the odds of death by 11% for each day of delayed therapy

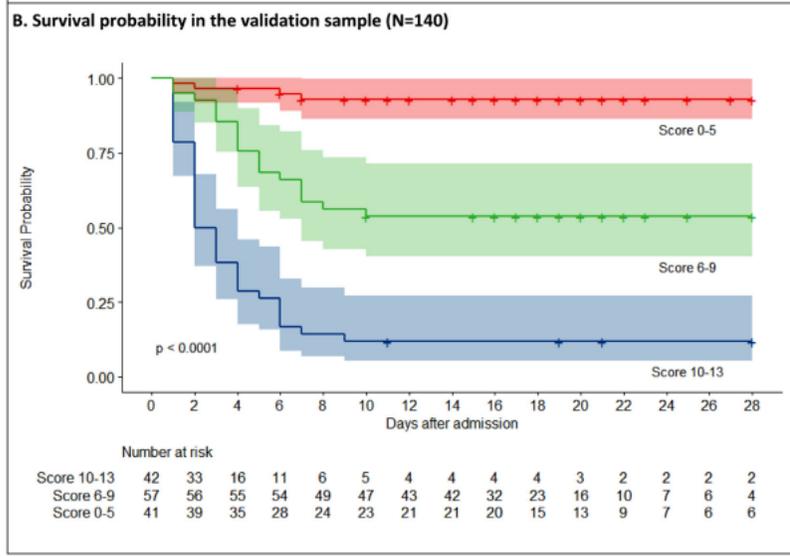
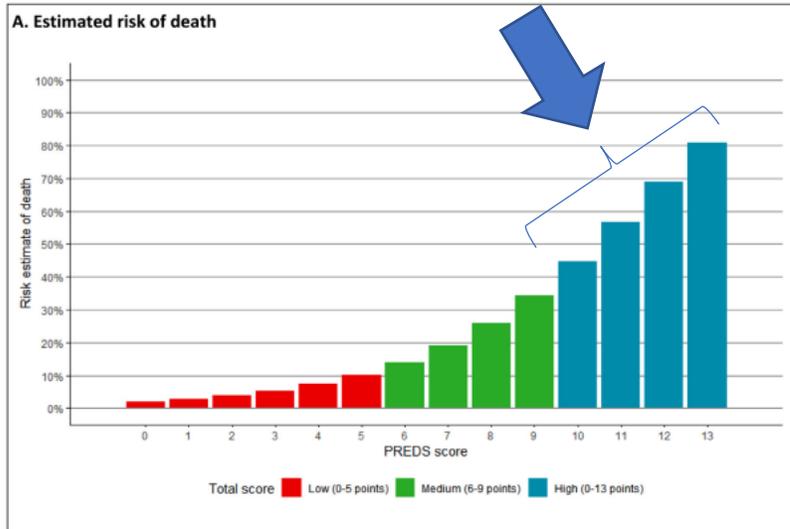


Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0		≥39.1

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score 0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5–15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.
^a Glasgow Coma Scale scores range from 3–15; higher score indicates better neurological function.
^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.
^c Glasgow Coma Scale scores range from 3–15; higher score indicates better neurological function.

SOFA
Bordes ICM 2015

+ The percentage of patients who died was lower among those who reported that they had received the rVSVΔG-ZEBOV-GP vaccine than among those who reported no vaccination (27.1% [42 of 155 patients] vs. 48.4% [225 of 465]) PALM 2019 NEJM





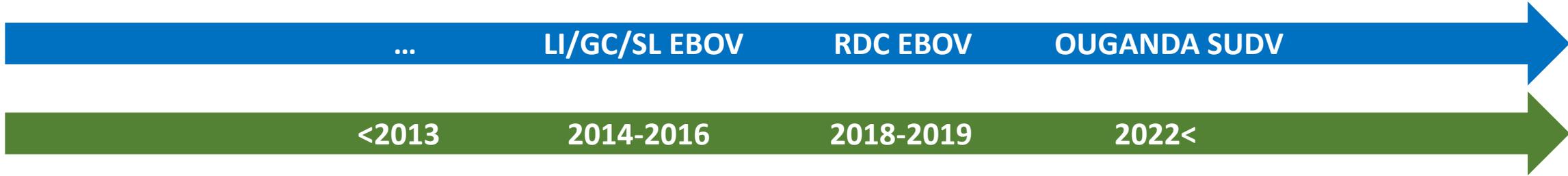
QUELLES THÉRAPEUTIQUES PROPOSEZ-VOUS?



QUELLES THÉRAPEUTIQUES PROPOSEZ-VOUS?

1. **Traitement Standard Optimisé oSOC**
2. **Anticorps monoclonaux mAb114 / REGN-EB3**
3. Echec PFC / Favipiravir / Zmapp / remdesivir...

QUELLES THÉRAPEUTIQUES PROPOSEZ-VOUS?



1. oSOC
2. Mab

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de maladie avérée à virus Ebola (MVE) en France

--

Recommandation professionnelle multidisciplinaire opérationnelle (RPMO)

Mission COREB nationale
avec le groupe SPILF-COREB-Emergences (SCE)
et la Société de réanimation de langue française (SRLF)



Document validé le 25 janvier 2019*

2019



Organisation mondiale de la Santé



Soins de supports optimisés pour la maladie à virus Ebola

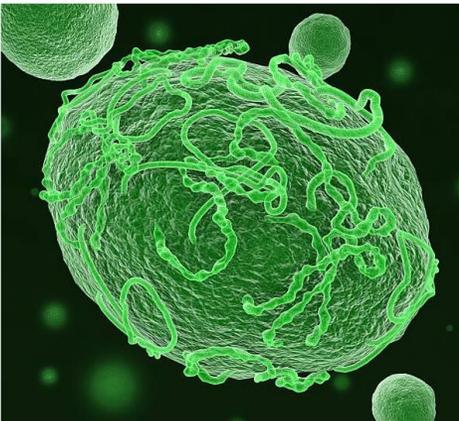
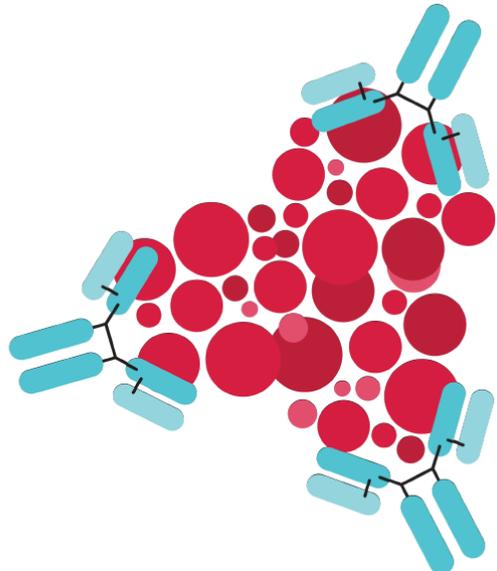
PROCÉDURES DE GESTION CLINIQUE STANDARD



HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

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

17 mars 2022

Traitements contre la maladie à virus Ebola

19 août 2022



Organisation mondiale de la Santé

OPTIMIZED STANDARD OF CARE

<2013

2014-2016

2018-2019

2022<

Évaluation et réévaluation systématiques de tous les patients atteints de MVE

- Ratio soignant / soignés : > 1 clinicien pour 4 patients.
- Évaluation de chaque patient au moins 3 fois par 24 heures.
- Suivi rapproché des patients, afin de détecter toute modification aiguë de l'état clinique et de réagir en conséquence.

Réanimation liquidienne

- Réhydratation par voie orale chez les patients qui peuvent boire
- Réhydratation par voie parentérale chez ceux qui ne peuvent boire ou en état de déshydratation sévère ou de choc.

Surveillance et correction des électrolytes

- Surveillance quotidienne des paramètres biochimiques en phase aiguë et des paramètres hématologiques à l'admission et à répéter au besoin.
- Correction des anomalies électrolytiques et hématologiques.

Surveillance et gestion de la glycémie

- Glycémie vérifiée au moins trois fois par jour, ainsi que des signes vitaux associés.
- Correction de la glycémie par voie intraveineuse si besoin.

Traitement des co-infections potentielles

- Antibiothérapie empirique à l'admission avec réévaluation à la 48ème heure.
- Traitement antipaludique empirique dans l'attente des résultats du test ou jusqu'à la fin du traitement en cas de positivité.

Nutrition

- Alimentation entérale précoce et optimisée selon la tolérance.
- Glucose par voie IV aux patients qui ne peuvent se nourrir par voie orale et qui présentent des signes d'hypoglycémie.

Traitements symptomatiques et prévention des complications

- Traitements symptomatiques de la fièvre, de la douleur et des nausées, Etc.
- Prévention des infections liées aux cathéters et des escarres.

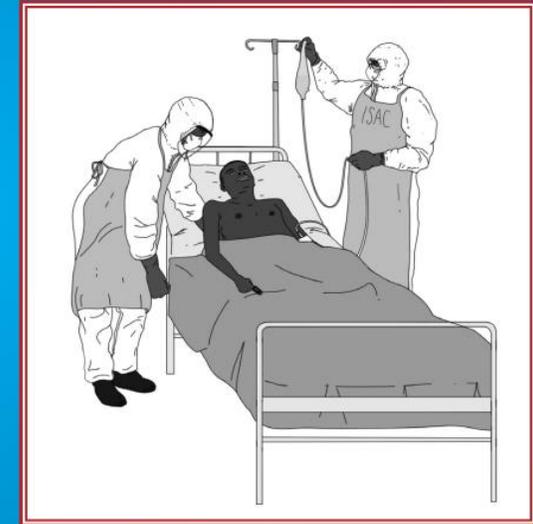
Prise en charge des complications.

Volémie
Réhydratation
Glycémie
Anti-Infectieux

Prise en charge clinique des cas de fièvre hémorragique virale

Guide de poche pour l'agent de santé de première ligne

FÉVRIER 2016



Guide d'urgence provisoire à adapter aux conditions d'exercice dans les différents pays

Organisation mondiale de la Santé

2019

Organisation mondiale de la Santé

Soins de supports optimisés pour la maladie à virus Ebola

PROCÉDURES DE GESTION CLINIQUE STANDARD

ANTICORPS MONOCLONAUX

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 12, 2019 VOL. 381 NO. 24

A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

Mulangu NEJM 2019



<2013

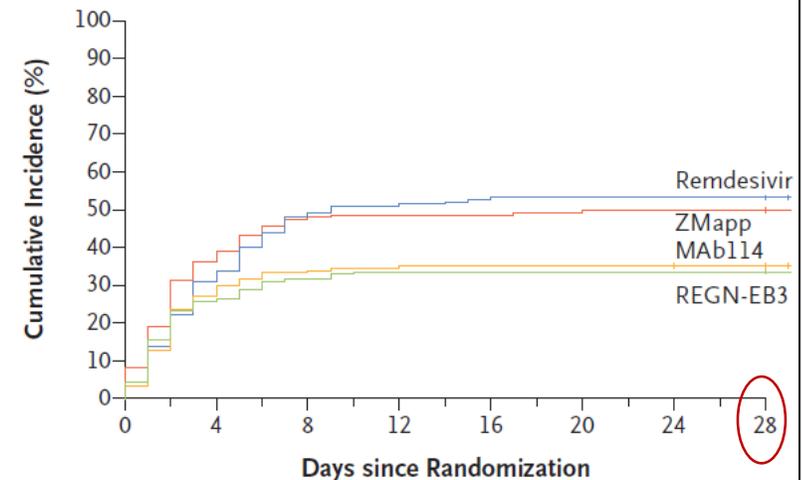
2014-2016

2018-2019

2022<

Agent name	Agent design, origin and key biology	Previous study design	Previous study results	PALM design (NCT03719586)	PALM key results	Notes
mAb114	Monoclonal anti-EBOV-GP _{1,2} IgG1 antibody derived from a human survivor of the 1995 Kikwit outbreak	Phase I dose escalation study (NCT03478891) ¹⁵⁸	Well tolerated, no infusion reactions and mild systemic symptoms in 4/18 patients (22%) in all dose groups; linear pharmacokinetics, $t_{1/2}$: 24.2 days; no development of anti-mAb114 antibody	Dosing 50 mg per kg IV infusion over 30 min compared with ZMapp control ¹²⁶	61/174 patients (35.1%) died compared with 84/169 (49.7%) in the ZMapp control group, absolute difference 14.6% (95% CI -25.2 to -1.7; $P=0.007$). Median time to first negative result 16 days compared with 27 days in the control group	Superior efficacy
REGN-EB3	Cocktail of three fully human anti-EBOV-GP _{1,2} IgG1 antibodies in 1:1:1 ratio; the antibodies have three different epitope targets but can bind simultaneously; initially derived from VelocImmune humanized mice then fully humanized	Phase Ia randomized double-blinded, placebo-controlled dose escalation study (NCT002777151)	Well tolerated, no deaths, serious adverse events or adverse events leading to discontinuation; mild treatment-emergent adverse events included headache (33%, mild-moderate) and, less common, nausea, chills and polyuria; linear pharmacokinetics, $t_{1/2}$: 21.7-27.3 days for all monoclonal antibodies; no development of anti-REG-EB3 antibody	Dosing 150 mg per kg IV infusion over 2 (adults) to 4 (paediatric population) hours compared with ZMapp control	52/155 patients (33.5%) died vs 79/154 patients (51.3%) in the comparable ZMapp control group ^a , absolute difference 17.8% (95% CI -28.9 to -2.9; $P=0.002$); median time to first negative result 15 days compared with 27 days in the control group	Superior efficacy
Remdesivir (also known as GS-5734)	Prodrug of adenosine nucleoside analogue that is metabolized intracellularly to adenosine triphosphate analogue and inhibits viral polymerase	Case reports of compassionate use in neonate with acute EVD a survivor of EVD with meningo-encephalitis ^{174,215}	To be reported	Dosing: for body weight ≥ 40 kg, 200 mg IV loading dose then 100 mg IV per day for 10-14 days; for body weight < 40 kg, 5 mg per kg loading dose IV then 2.5 mg per kg IV for 10-14 days; infusion over 30 min	93/175 patients (53.1%) died vs 84/169 patients (49.7%) in the comparable ZMapp control group, absolute difference 3.4% (95% CI -7.2 to 14.0; non-significant); time to first negative result > 28 days ^b	Equivalent efficacy; does not require refrigeration; broad activity against other filoviruses; requires monitoring of AST and/or ALT
ZMapp	Cocktail of three monoclonal anti-EBOV-GP _{1,2} antibodies; chimeric, initially derived from <i>Nicotiana</i> spp. tobacco plants	Phase II/III randomized controlled trial of ZMapp plus oSOC versus oSOC control group ¹⁵² (NCT02363322); no phase I study; compassionate use case reports ¹⁵⁹	91.2% posterior probability that ZMapp plus oSOC was superior to oSOC alone; failed to meet predefined threshold of $> 97.5\%$; infusion reactions required slowing administration	Dosing: 50 mg per kg IV on days 0, 3 and 6, infused per protocol over 4-6 hours	See above for comparison with other agents. 84/169 patients (49.7%) died overall; time to first negative result 27 days	ZMapp served as the control group comparator for the other agents in the PALM trial

A Incidence of Death, Overall



No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24	28
ZMapp	169	137	108	96	89	87	87	87
Remdesivir	175	151	121	105	91	86	86	85
MAB114	174	152	127	119	116	114	114	113
REGN-EB3	155	131	115	110	106	104	103	103

673 Patients

R1:1:1:1

ttt DDS μ 5,5j

25% vaccinés

CT μ 24 42% \leq 22

Si décès 97% ds les 10j après rando

Résultats idem sur CT haut ou bas

Clearance virale plus rapide 15j versus 27

- Le bénéfice absolu de mAb114 sur la mortalité, entre 229 et 383 décès de moins pour 1000 patients, est une réduction importante de la mortalité.
- Le bénéfice absolu de REGN-EB3 sur la mortalité, entre 237 et 396 décès de moins pour 1000 patients, est une réduction importante de la mortalité.



Meta analyse Gao Lancet Microb 2022

ANTICORPS MONOCLONAUX

<2013

2014-2016

2018-2019

2022<

EBANGA[®]

Anticorps monoclonal neutralisant mAb114 contre la maladie à virus Ebola (MVE)

Le mAb114 est également connu sous la dénomination commerciale Ebanga[™] et la dénomination moléculaire ansumimab.

Orientations pour les agents de santé

L'utilisation de mAb114 et de REGN-EB3 est indiquée contre la MVE. Les deux médicaments ne doivent pas être administrés ensemble. Le choix de l'anticorps monoclonal à utiliser dépend de sa disponibilité, notamment des dernières informations sur son efficacité.

INDICATIONS CLINIQUES

- Tous les patients atteints de MVE due à l'Ebolavirus du Zaïre et confirmée par RT-PCR, y compris les enfants, les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les personnes âgées.
- Nouveau-nés < 7 jours, sans confirmation de la MVE par RT-PCR, nés de mères ayant une MVE confirmée par RT-PCR.

Les patients doivent recevoir mAb114 dès que possible après confirmation du diagnostic de MVE par RT-PCR.

FORMULE DISPONIBLE

Un flacon contient : 400 mg de poudre lyophilisée d'une couleur allant de blanc cassé à blanc. Après reconstitution, un flacon contient 8 ml de solution, comportant 50 mg/ml de mAb114.

Remarque : Chaque flacon est utilisé pour un seul patient, il ne doit pas être utilisé pour plusieurs patients.

CONSERVATION

Avant reconstitution

Conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Ne pas agiter.



Péremption

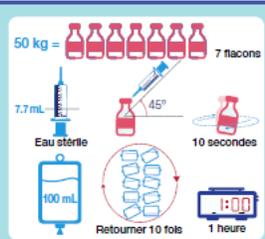
La date de péremption du produit est disponible sur un site Web spécifique au produit qui est fréquemment mis à jour. Consulter le site Web en utilisant le code QR fourni sur le produit.

POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

La posologie de mAb114 pour les patients adultes et pédiatriques est de **50 mg/kg (ou 1 ml/kg)** à reconstituer avec de l'eau stérile pour injection, puis à diluer et à administrer en perfusion intraveineuse unique (IV) sur 60 minutes.

EXEMPLE : Patient pesant 50 kg

- La dose recommandée est de 2500 mg de mAb114 OU 50 ml de mAb114.
- La dose nécessite 7 flacons.
- Injecter dans chacun des flacons : 7,7 ml d'eau stérile pour injection à l'aide d'une seringue stérile de 10 ml et d'une aiguille 18 G. À partir de la position horizontale, incliner l'aiguille à environ 45° vers le bas, au-dessus de la poudre lyophilisée. Injecter lentement le diluant le long de la paroi du flacon et sans air pour éviter la formation de mousse et de bulles. Tourner doucement pendant 10 secondes et laisser reposer pendant 10 secondes jusqu'à dissolution complète de toute la poudre. Répéter jusqu'à dissolution de la poudre. Cela peut prendre jusqu'à 20 minutes.
- Le volume de l'ensemble des flacons de mAb114 doit être de 50 ml et il doit être ajouté à 50 ml de solution de dilution (chlorure de sodium à 0,9 % ou de Ringer lactate) pour obtenir un volume total de 100 ml de solution pour perfusion diluée.
- Retourner 10 fois (ne pas agiter).
- Perfuser les 100 ml de solution diluée sur 60 minutes.



INMAZEB[®]

Cocktail d'anticorps monoclonaux neutralisant REGN-EB3 contre la maladie à virus Ebola (MVE)

Le REGN-EB3 est également connu sous la dénomination commerciale INMAZEB[™] et la dénomination moléculaire atoltivimab, maftivimab, odésivimab.

Orientations pour les agents de santé

L'utilisation de mAb114 et de REGN-EB3 est indiquée contre la MVE. Les deux médicaments ne doivent pas être administrés ensemble.

Le choix de l'anticorps monoclonal à utiliser dépend de sa disponibilité, notamment des dernières informations sur son efficacité.

INDICATIONS CLINIQUES

- Tous les patients atteints de MVE due à l'Ebolavirus du Zaïre et confirmée par RT-PCR, y compris les enfants, les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les personnes âgées.
- Nouveau-nés < 7 jours, sans confirmation de la MVE par RT-PCR, nés de mères ayant une MVE confirmée par RT-PCR.

Les patients doivent recevoir REGN-EB3 dès que possible après confirmation du diagnostic de MVE par RT-PCR.

FORMULE DISPONIBLE

Un flacon de REGN-EB3 (14,5 ml) contient :

- 241,7 mg (16,67 mg par ml) d'**atoltivimab**
- 241,7 mg (16,67 mg par ml) de **maftivimab**
- 241,7 mg (16,67 mg par ml) d'**odésivimab**.

Remarque : Chaque flacon est utilisé pour un seul patient, il ne doit pas être utilisé pour plusieurs patients.

POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

La posologie recommandée de REGN-EB3 est de **150 mg/kg** (équivalent à **3 ml/kg**) :

- 50 mg d'**atoltivimab** par kg
 - 50 mg de **maftivimab** par kg
 - 50 mg d'**odésivimab** par kg
- dilués et administrés en perfusion intraveineuse (IV) unique.

Volume de REGN-EB3 nécessaire (ml) = poids (kg) x 3

Nombre de flacons de REGN-EB3 nécessaires = volume de REGN-EB3/14,5

CONSERVATION

Avant dilution

Conserver le flacon de REGN-EB3 au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler ni agiter.

Après dilution

Le délai maximal entre la préparation de la dilution de REGN-EB3 et la fin de l'administration au patient dépend de la solution de dilution utilisée et des délais de conservation indiqués dans le Tableau 1.

- En cas d'arrêt de la perfusion, pour quelque raison que ce soit, il est possible de la reprendre sur le même patient tant que le délai entre la dilution et la fin de la perfusion reste dans les limites indiquées dans le Tableau 1.
- Si le délai a été dépassé, il est nécessaire de calculer la dose restant à perfuser au patient, de préparer, diluer puis administrer de nouveaux flacons et d'éliminer le médicament dilué en excès en toute sécurité. Les médicaments ne doivent pas être déplacés des zones à risque élevé vers les zones à faible risque pour un stockage temporaire.

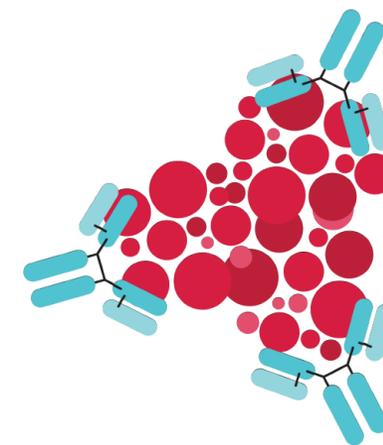


TABLEAU 1. Conditions de conservation en fonction des différentes solutions de dilution

Solution de dilution	Conditions de conservation
Chlorure de sodium à 0,9 %	Conserver à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant 8 heures maximum ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures maximum.
5% dextrose solution or Ringer's lactate solution	Conserver à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant 4 heures maximum ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures maximum.

Péremption

La date de péremption du produit est disponible sur un site Web spécifique au produit qui est fréquemment mis à jour (www.regeneron.com).



Traitements contre la maladie à virus Ebola

19 août 2022



Organisation mondiale de la Santé



- FA
- Ileus paralytique
- Hyperthermie WBC 22 Mero+Vanco
- Pose de VVC et PICO artériel

- FA
- Iléus paralytique
- Hyperthermie WBC 22 Mero+Vanco
- Pose de VVC et PICO artériel
- ...



- **AES du médecin réanimateur**

- piqure avec aiguille post ponction du KT artériel
- Blessure cutanée avec saignement malgré double paire de gants
- Médecin vacciné à sa demande 9 jours auparavant par une dose de rVSV-ZEBOV-GP (ERVEBO® – Merck Sharp & Dohme B.V) *HCSP 2022 / Ebola ça suffit! Lancet 2017*
- Patiente source VHC neg, VIH neg



PROPHYLAXIE POST EXPOSITION?

- **Attitude non spécifique**
 - l'arrêt sécurisé des tâches en cours
 - la sortie du réanimateur de l'aire de soins
 - le retrait sécurisé de l'EPI, avec respect scrupuleux des procédures écrites
 - lavage doux et non traumatique à l'eau et au savon de la zone cutanée concernée par la piqûre
 - désinfection à l'eau de Javel à 0,5% de chlore pendant 10 minutes
- **Attitude spécifique / risque maximal**
 - Pré vaccination
 - Proposition
 - Mab délai post 5/7 jours **après** Vaccin *HCSP 2022*
 - Favipiravir: dose / durée?

	Approach	Advantage	Disadvantage
Option 1	Vaccinate with rVSV-ZEBOV, wait for the vector to replicate (ie, for 2–3 days), then administer the monoclonal antibody	Potential synergistic effect: recent administration of rVSV-ZEBOV (ie, 1 day before or less than 2 days after symptoms) does not seem to decrease the treatment efficacy of monoclonal antibodies and might even provide a synergistic effect leading to increased survival ^{23,35}	No immediate protection: this strategy could jeopardise the immediate protection of exposed individuals since prevention of disease might be impaired by delaying the administration of monoclonal antibodies ²⁵
Option 2	Administer the vaccine and monoclonal antibody concomitantly	Increased operational feasibility: this strategy reduces the risk of loss to follow-up before administration of the vaccine	Potential reduction in long-term protection: since existing monoclonal antibodies and the rVSV-ZEBOV vaccine share the same viral target and the rVSV-ZEBOV is a replicative vaccine, monoclonal antibodies could plausibly prevent the replication of rVSV-ZEBOV, thus hampering the vaccine's long-term efficacy against future exposure ^{3,4,23,36}
Option 3	Administer the monoclonal antibody, then delay vaccination until the residual concentration of monoclonal antibodies is low enough to avoid potential rVSV-ZEBOV replication; a booster dose regimen could also be considered	Immediate protection: as monoclonal antibodies would confer protection before notable vaccination immunity develops, the vulnerability window could be narrowed	Reduced operational feasibility: this strategy increases the risk of loss to follow-up before administration of the vaccine

Table 2: Outline of the alternative strategies proposed for combining vaccination and monoclonal antibodies to optimise short-term and long-term protection against Ebola virus disease

- FA
- Ileus paralytique
- Hyperthermie WBC 22 Mero+Vanco
- SDRA J9 IOT (videol) Extubation J21
- AKI J11 CVVHD (>EER exposition) fin J35
- Delirium au réveil
- PCR négative sang J37/J39
- Convalescence J44

Table 1. (Continued.)

Clinical Finding or Intervention*	Patients (N=27)
	no. (%)
Intravenous access¶¶	27 (100)
Peripherally inserted central catheter	11 (41)
Central venous catheter ←	18 (67)
Other intervention	
Rectal tube	12 (44)
Indwelling urinary catheter	17 (63)
Critical illness	11 (41)
Resuscitation attempt	2 (7)

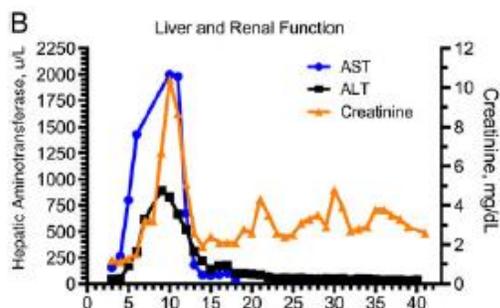
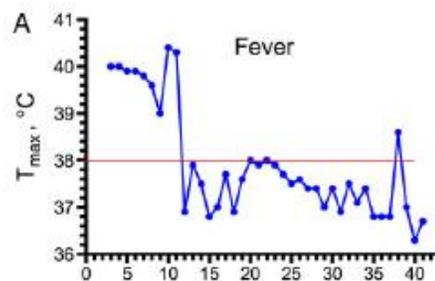
Table 4. Results of Virologic Testing.*

Variable	No. of Patients	Value	No. of Days after Onset of Illness
		median (range)	
EBOV RNA level at admission			
RT-PCR cycle-threshold value	19	24.0 (16.6–34.9)	5 (2–15)
EBOV RNA level — copies/ml	13	27×10 ⁶ (0.114–1200×10 ⁶)	6.5 (5–11)
Peak viral detection			
Lowest RT-PCR cycle-threshold value	21	22.3 (13.2–39.5)	7 (2–15)
Highest EBOV RNA level — copies/ml	14	73×10 ⁶ (0.5–2100×10 ⁶)	7 (2–11)
Duration of viremia — days† ←	22		17.5 (5–27)

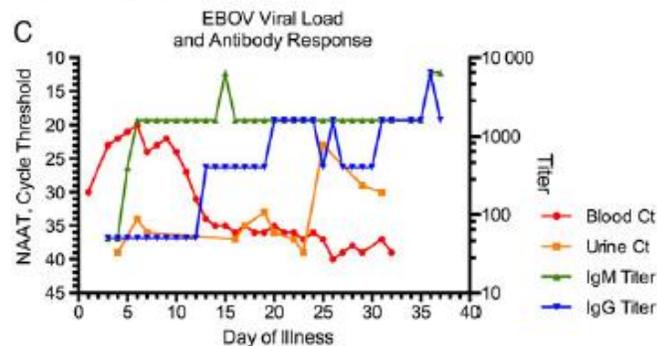
Uyezki NEJM 2016

Table 1. Clinical Findings and Interventions for 27 Patients with Ebola Virus Disease during Hospitalization in the United States or Europe.

Clinical Finding or Intervention*	Patients (N=27)
	no. (%)
Fever†	25 (93)
Pulmonary findings	
Hypoxemia‡	14 (52)
Pulmonary edema	12 (44)
Pneumonia	7 (26)
Respiratory failure	9 (33)
ARDS§	6 (22)
Supplemental oxygen¶	19 (70)
Noninvasive ventilation	4 (15)
Invasive mechanical ventilation ←	7 (26)
Renal findings	
Oliguria (urine <500 ml/day)	9 (33)
Anuria (urine <100 ml/day)	5 (19)
Dialysis catheter	5 (19)
CRRT ←	5 (19)
Cardiac findings	
Arrhythmia or electrocardiographic changes	11 (41)
Vasopressors or inotropes	8 (30)
Gastrointestinal findings	
Diarrhea	27 (100)
Vomiting	20 (74)
Ileus**	4 (15)
Intestinal paresis	4 (15)
Abdominal distention	10 (37)
Infectious findings	
Sepsis†† ←	7 (26)
Septic shock†††	2 (7)
SIRS†††	16 (59)
Malaria‡‡ ←	2 (7)
Neurologic findings	
Delirium§§ ←	9 (33)
Encephalopathy or encephalitis§§	9 (33)
Seizures	1 (4)
Coma	3 (11)
Hematologic findings	
Oozing from intravenous sites	14 (52)
Frank hemorrhage ←	2 (7)



Kraft CID 2015



AUTRES TTT À ENVISAGER?

AUTRES TTT À ENVISAGER À L'AVENIR?



• Immunomodulation large

• Essai plateforme Remdesivir / Mab/ Corticoïdes

- SUDV Remde seul ou MBP134 seul ou both +/- Corticoïdes
- EBOV (Mab114/RG +/- Remdesivir +/- Corticoïdes)

- Remdesivir 200mg on first day followed by 100mg daily on subsequent days for a total of 10 days (or until discharge, whichever comes sooner)
- Low dose corticosteroid: dexamethasone 6 mg once daily either intravenously or by mouth for 10 days or until discharge, whichever comes sooner.

• Syndrome d'activation macrophagique

- Immunomodulation spécifique AntIL1?
- Liu JID 2023

• Futures molécules

- Small interferon RNA, Galidesivir



World Health Organization

SOLIDARITY TRIALS CORE Protocol

Randomized trial to evaluate the efficacy and safety of select therapeutic agents in the treatment of Ebola Disease
(Solidarity Trial -Ebola Disease Therapeutics)

Solidarity against Ebola/ Tokomeza Ebola

Version 1.0
November 16, 2022



R&DBlueprint
Powering research to prevent epidemics

Previously, REGN-EB3 and MAB 114 were approved for the treatment of Zaire *Ebolavirus* due to the evidence of efficacy and safety from the PALM trial in DR Congo. These treatments, unfortunately, cannot work against *Sudan Ebolavirus*. Therefore, the present protocol is aimed at demonstrating efficacy and safety against Ebola disease, including that caused by *Sudan ebolavirus* which is causing the current outbreak in Uganda



World Health Organization

HEALTH EMERGENCIES programme

SOLIDARITY

United in solidarity against filovirus threats
Building research readiness for a future filovirus outbreak

20-22 February 2024

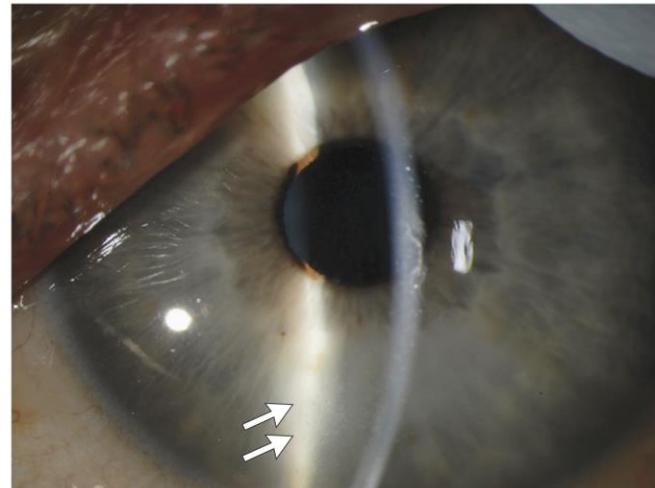
Kampala, Uganda

Executive Summary

- Durant les 2, 3 mois après sa sortie d'hospitalisation, avec une amélioration lente, la patiente garde une fatigabilité importante avec dyspnée d'effort, des douleurs multiples, articulaires et musculaires, le sommeil est de mauvaise qualité et elle évoque des troubles de concentration, une baisse de l'audition et un prurit, sa vue se trouble parfois, sensation de corps étranger et photophobie
- Fin mai brutalement, elle se plaint d'une **baisse de la vue** de l'œil gauche qui est assez rapidement **douloureux, œil rouge**
- L'examen note une augmentation de la pression oculaire (44mmHg)



QU'EN PENSEZ VOUS?

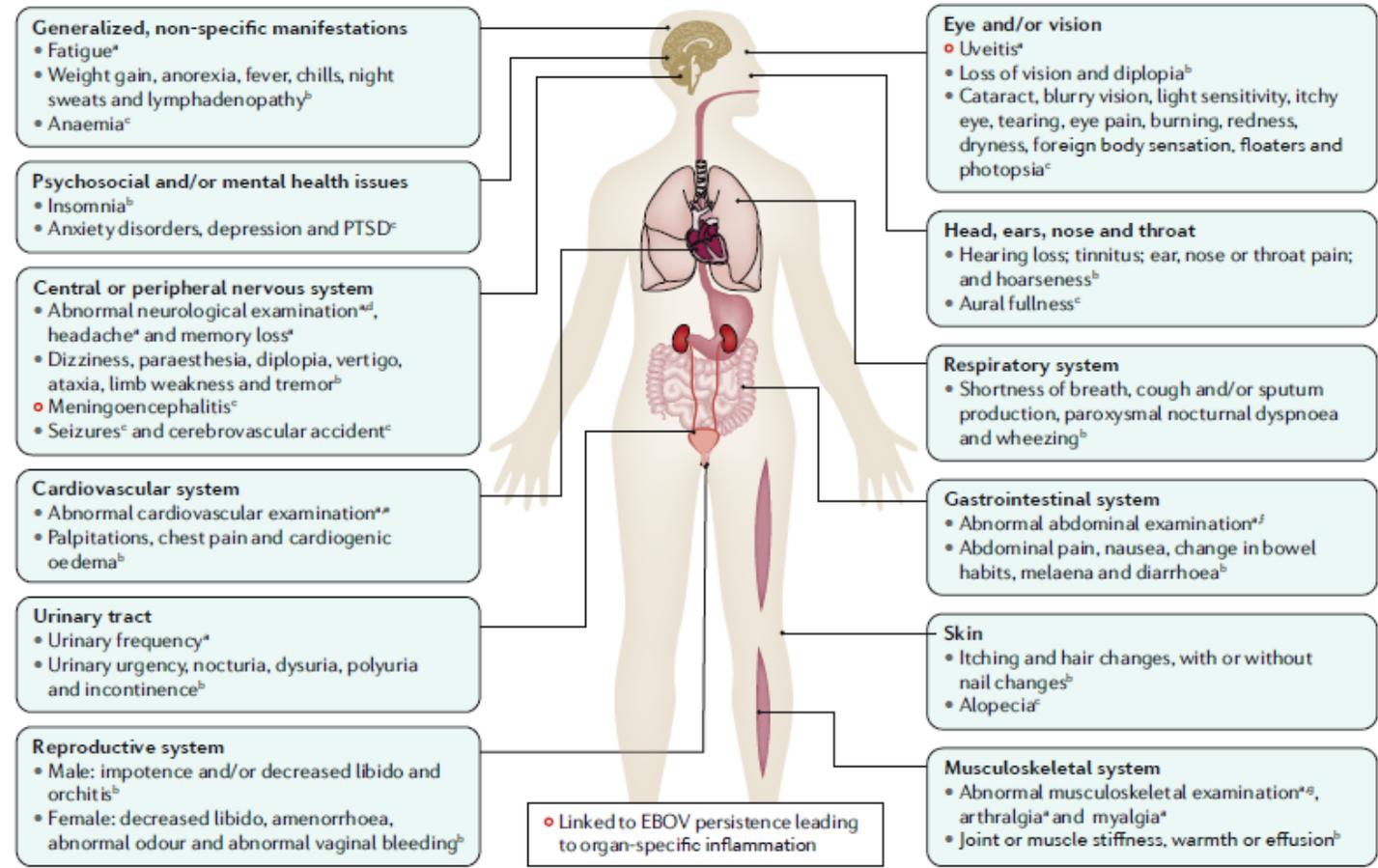


• Séquelles du survivant EBOV

PREVAIL III NEJM 2019, à 12 mois

Table 3. Incidence of New Symptoms and Physical Examination Findings among Survivors and Controls.

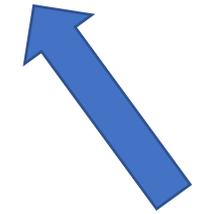
Symptom or Finding	New Cases		Incidence		Adjusted Odds Ratio	
	Survivors number	Contacts	Survivors cases/1000 person-yr	Contacts	Estimate	P Value ^a
Urinary frequency	17	43	18.76	20.20	1.26	0.42
Headache	148	291	163.29	136.68	1.58	<0.001
Fatigue	69	71	76.13	33.35	2.59	<0.001
Muscle pain	126	234	139.02	109.91	2.25	<0.001
Memory loss	48	5	52.96	2.35	23.82	<0.001
Joint pain	120	202	132.40	94.88	2.34	<0.001
Chest findings	18	39	19.86	18.32	1.35	0.30
Joint findings	21	21	23.17	9.86	1.86	0.04
Neurologic findings	18	9	19.86	4.23	3.55	0.002
Muscle findings	10	9	11.03	4.23	3.49	0.01
Abdominal findings	57	115	62.89	54.02	1.28	0.18
Uveitis [†]	85	52	177.82	101.32	2.22	<0.001
Acute uveitis [†]	18	10	37.66	19.48	3.04	0.02
Chronic uveitis [†]	79	48	165.27	93.53	2.00	0.001



Jacob Nature Review 2020

• Panuvéite à EBOV Varkey NEJM 2015

- PCA CT 18,7 / sang conjonctive larme négatif
- Corticothérapie local et systémique, Favipiravir 21 jours
- Evolution favorable, cataracte secondaire



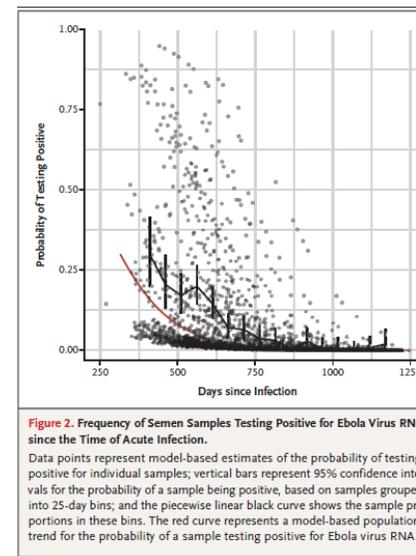
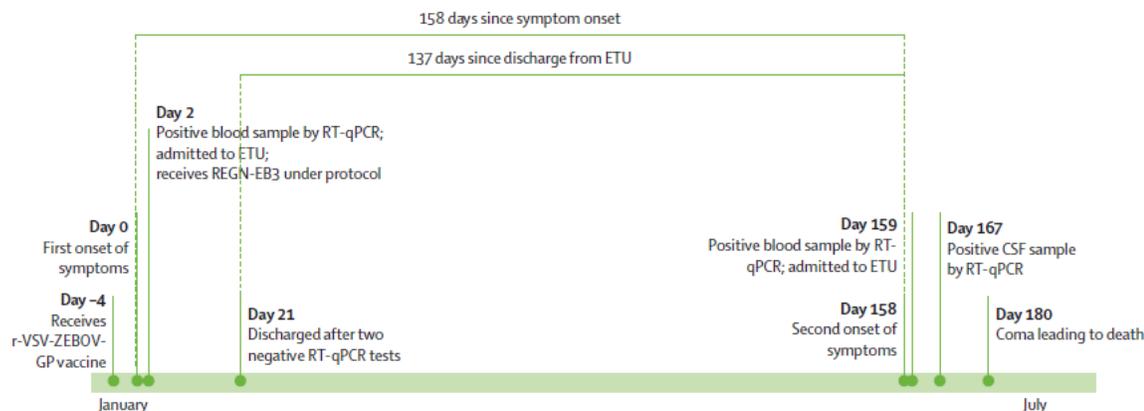
Atteinte **virale** ou **inflammatoire/immune?**

Bond JID 2024

Persistence virale = Relapse

Méningoencephalite (second épisode, même virus)

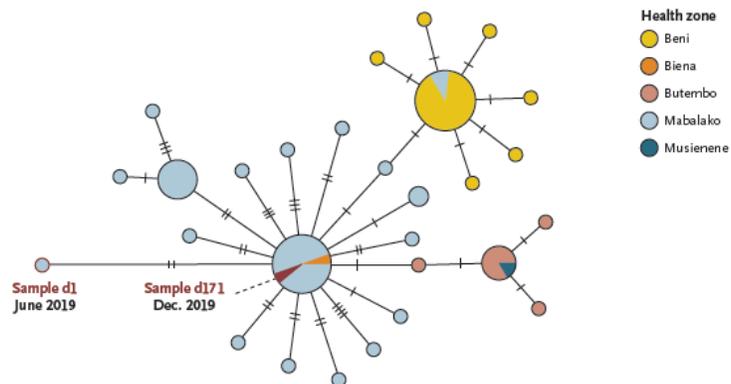
EBOV persistence study Group Lancet Microb 2024



Sperme
PREVAIL III NEJM 2019

De Zoonose à une Maladie interhumaine / Résurgence

A Haplotype Network



“... the patient had had a relapse of acute EVD that led to a transmission chain resulting in **91 cases across six health zones over 4 months.**”

Mbala NEJM 2021

“From 1976 to 2022 there were 35 Ebola disease outbreaks with 48 primary/index cases. While the majority of outbreaks were associated with wildlife spillover, resurgence of **human-to-human transmission** could account for roughly a **quarter of outbreaks caused by Ebola virus**”

Judson JID 2023

Traitement de la persistance / ou de l'aigu pour éviter la persistance?

- Remdesivir *PREVAIL IV remdesivir semen CID 2021*

- **Physiopathologie** du sepsis viral
 - MVE ≠ MIE Hémorragique
 - Antiviraux directs / Mab spé ou global EBOD
 - Pro et anti inflammatoire ciblé ou global
- Poids sur le CFR des **contre-mesures médicales non spécifiques**
 - Clinique / Biologie / Réanimation
 - EER / Echo Monitoring
- Avoir des **essais plateformes contrôlés prêts** pour proposer et valider des attitudes thérapeutiques spécifiques
- Immunité à long terme avec **persistance / relapse / résurgence** sur l'évasion des filovirus
- **A LIRE ABSOLUMENT** *Shevin T. Jacob, Ian Crozier NATURE REVIEWS 2020*