

Traitements contre la maladie à virus Ebola

19 août 2022

Traitements contre la maladie à virus Ebola

19 août 2022

Traitements contre la maladie à virus Ebola, 19 août 2022 [Therapeutics for Ebola virus disease, 19 August 2022]

ISBN 978-92-4-005694-7 (version électronique)

ISBN 978-92-4-005695-4 (version imprimée)

© **Organisation mondiale de la Santé 2022**

Certains droits réservés. La présente œuvre est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué cidessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation du logo de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non-responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<https://www.wipo.int/amc/fr/mediation/rules/index.html>).

Citation suggérée. Traitements contre la maladie à virus Ebola, 19 août 2022 [Therapeutics for Ebola virus disease, 19 August 2022]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <https://apps.who.int/iris/?locale-attribute=fr&>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <https://www.who.int/fr/copyright>

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

Clause générale de non-responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'OMS a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Table des matières

Remerciements	iv
Abréviations	vi
Résumé d'orientation	vii
1. Introduction	1
2. Méthodes : comment ces lignes directrices ont-elles été élaborées ?	2
3. Recommandations	6
3.1 Recommandation concernant mAb114 et REGN-EB3	7
3.2 Recommandation concernant le remdesivir	14
3.3 Recommandation concernant ZMapp	17
4. Comment accéder à ces lignes directrices et les utiliser ?	20
5. Incertitudes et recherches futures	22
Références bibliographiques	24
Annexe 1 : Anticorps monoclonal neutralisant mAb114 contre la maladie à virus Ebola (MVE) : orientations pour les agents de santé	25
Annexe 2 : Cocktail d'anticorps monoclonaux neutralisant REGN-EB3 contre la maladie à virus Ebola (MVE) : orientations pour les agents de santé	29

Remerciements

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) tient à remercier tous ceux qui, par leur collaboration, ont contribué à assurer la rapidité, l'efficacité, la fiabilité et la transparence de ce processus.

Co-présidents de la section des questions cliniques : Richard Kojan, ALIMA (République démocratique du Congo) ; Robert Fowler, University of Toronto (Canada).

Président de la section des questions de méthodologie : Gordon Guyatt, McMaster University (Canada).

Membres du GDG¹ : Aasim Ahmad, National Bioethics Committee (Pakistan) ; Cindy Albertson, Samaritan's Purse (États-Unis d'Amérique) ; Séverine Caluwaerts, Médecins Sans Frontières (Belgique) ; A Modet Camara, ALIMA (Guinée) ; Ian Crozier, Frederick National Laboratory (États-Unis d'Amérique) ; Hilde De Clerck, Médecins Sans Frontières (Belgique) ; Susanna Dunachie, University of Oxford (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; William A Fischer, University of North Carolina (États-Unis d'Amérique) ; Bushra Jamil, Aga Khan University (Pakistan) ; Patricia Kabuni, Kinshasa University Clinic (République démocratique du Congo) ; Charline Kahambu Ngorombi, Ministry of Health (République démocratique du Congo) ; Maurice Kakule, Mangodumu Reference Health Centre (République démocratique du Congo) ; Marie-Claire Kolié, ALIMA (Guinée) ; Sulaiman Lakoh, Ministry of Health and Sanitation (Sierra Leone) ; Hans-Jörg Lang, ALIMA (Allemagne) ; J Soka Moses, Ministry of Health (Liberia) ; Isékusu Mpinda Fiston, Ministry of Health (République démocratique du Congo) ; Philippe Mukumbayi Mulumba, Institut National de Recherche Biomédicale (République démocratique du Congo) ; Srinivas Murthy, University of British Columbia (Canada) ; Sorie Samura, National Emergency Medical Services (Sierra Leone).

Une liste des membres du GDG, accompagnée de leur biographie, est disponible sur le site Web de l'unité OMS Gestion clinique et Préparation des services de santé, à la page du Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices relatives aux traitements contre la maladie à virus Ebola (Therapeutics for Ebola virus disease Guideline Development Group).²

Équipe chargée des revues systématiques : Rachel Couban, McMaster University (Canada) ; Ya Gao, Lanzhou University (Chine) ; Long Ge, Lanzhou University (Chine) ; Qiukui Hao, McMaster University (Canada) ; Jinhui Tian, Lanzhou University (Chine) ; Yunli Zhao, West China Hospital, Sichuan University (Chine).

Équipe principale chargée de l'élaboration des lignes directrices selon la méthode GRADE³ : l'équipe principale chargée de l'élaboration des lignes directrices selon la méthode GRADE a examiné la revue systématique et les tableaux GRADE, puis a préparé les documents utiles au GDG et a rédigé la version finale des lignes directrices. Lisa Askie, scientifique et responsable des questions de méthodologie, équipe Méthodes et critères, Département Assurance de la qualité, des normes et des critères, Division des sciences, OMS ; Janet Diaz, responsable de l'équipe Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Robert Fowler ; Gordon Guyatt ; Qiukui Hao ; Richard Kojan ; Marta Lado, Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Daniel Youkee, Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève.

Groupe d'orientation de l'OMS : Julienne Anoko, point focal, Communication sur les risques et participation communautaire, Bureau régional de l'OMS pour les situations d'urgence sanitaire, Dakar ; Lisa Askie ; Mercedes Bonet, Département Santé sexuelle et reproductive et recherche, OMS, Genève ; Alejandro Javier Costa, Préparation et action en cas d'urgence sanitaire, Genève, OMS ; Vanessa Cramond, Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Janet Diaz ; Luca Fontana, Préparation et action en cas d'urgence sanitaire, Genève, OMS ; Pierre Formenty, chef d'équipe, Fièvres hémorragiques virales ; Interventions en cas d'urgence sanitaire, Programme de gestion des situations d'urgence sanitaire, Genève ; Patrice Kabongo, Prise en charge des cas, Région africaine de l'OMS ; Rashidatu Fouad Kamara, responsable de la prise en charge des cas, Région africaine de l'OMS ; Krutika

¹ Groupe d'élaboration des lignes directrices (en anglais Guideline Development Group).

² <https://www.who.int/publications/m/item/who-global-guideline-development-group-for-therapeutics-for-ebola-virus-disease>

³ Classement de l'analyse, de l'élaboration et de l'évaluation des recommandations (en anglais Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Kuppalli, Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Marta Lado ; Lorenzo Moja, Liste des médicaments essentiels, OMS, Genève ; Maurice Nzogu, Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Andreas Reis, unité Éthique et gouvernance de la santé, OMS, Genève ; Pryanka Relan, Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Julie Viry, Gestion clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Victoria Willet, Lutte contre les infections, Préparation des services de santé, OMS, Genève ; Daniel Youkee.

Examineurs externes : Lori Dodd, National Institutes of Health (États-Unis d'Amérique) ; Tom Fletcher, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni) ; Sabue Mulangu, Institut National de Recherche Biomédicale (République démocratique du Congo) ; Jerome Pfaffman, Fonds des Nations Unies pour l'enfance. Le Professeur Andrew Owen, University of Liverpool (Royaume-Uni), a passé en revue les sections portant sur les modes d'action des quatre traitements.

L'OMS a choisi les membres du GDG en veillant à assurer une représentation géographique mondiale, un équilibre entre les genres, ainsi qu'un savoir-faire technique et clinique approprié, et de manière à inclure des représentants des patients. L'unité technique a recueilli et analysé les déclarations d'intérêts. Outre la distribution d'un formulaire de déclaration d'intérêts, le processus de déclaration d'intérêts a été décrit par le Secrétariat de l'OMS au cours de la réunion et le groupe a eu l'occasion de déclarer tout intérêt non cité dans le formulaire. Les recherches sur le Web n'ont permis d'identifier aucun autre intérêt susceptible d'influer sur l'objectivité et l'indépendance des personnes participant à l'élaboration des recommandations. Aucun membre du GDG n'a été jugé comme ayant un conflit d'intérêts significatif.

Source de financement : ces lignes directrices ont été financées par des fonds Unitaid.

Abréviations

Anti-IL-6	anti-interleukine-6
Anti-TNF	anti-facteur nécrosant des tumeurs
AST/ALT	aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase
CFR	taux de létalité
EBOV	virus Ebola
ECR	Essai contrôlé randomisé
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices
GRADE	Classement de l'analyse, de l'élaboration et de l'évaluation des recommandations (en anglais Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
GRC	Comité d'examen des lignes directrices
IC	intervalle de confiance
ICEMAN	Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses
IL-6	interleukine-6
MVE	maladie à virus Ebola
NP	nucléoprotéine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PALM	Pamoja Tulinde Maisha (« Ensemble, nous sauvons des vies » en swahili)
PICO	Population, intervention, comparateur, résultat
RDC	République démocratique du Congo
RBD	domaine de liaison au récepteur
RT-PCR	transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne par polymérase
valeur de CT	valeur du cycle seuil
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
vs	versus

Résumé d'orientation

Question clinique : quelle est la place des traitements ciblant spécifiquement le virus dans la prise en charge des patients atteints de la maladie à virus Ebola (MVE), provoquée par le virus Ebola (EBOV, virus Ebola Zaïre) ?

Contexte : la base de données probantes limitée sur les traitements contre la MVE s'est étoffée avec la publication de l'essai contrôlé randomisé (ECR) Pamoja Tulinde Maisha (PALM) en 2019, qui a comparé ZMapp à trois agents expérimentaux : le remdesivir, REGN-EB3 et mAb114. Les présentes lignes directrices passent en revue les données probantes existantes et fournissent des recommandations concernant l'utilisation de traitements spécifiques contre EBOV chez les patients atteints de MVE.

Public cible : prestataires de soins de santé prenant en charge des patients atteints de MVE, et décideurs politiques impliqués dans la préparation et la riposte à la MVE.

Méthodes : une revue systématique et une méta-analyse des ECR ayant évalué les traitements contre la MVE ont été conduites. Des recommandations fondées sur la synthèse des données probantes qui en a été faite ont été formulées par le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) à l'aide de la méthodologie GRADE.

Nouvelles recommandations : le GDG a émis les recommandations suivantes :

- Recommandation **forte pour** le traitement par mAb114 **ou** par REGN-EB3 chez les patients atteints de MVE confirmée par RT-PCR **et** chez les nouveau-nés dont l'atteinte par la maladie à virus Ebola n'est pas confirmée, âgés de 7 jours ou moins, nés de mères atteintes de MVE confirmée.
- Recommandation **conditionnelle contre** le traitement par ZMapp chez les patients atteints de MVE confirmée par RT-PCR.
- Recommandation **conditionnelle contre** le traitement par remdesivir chez les patients atteints de MVE confirmée par RT-PCR.

Disponibilité : l'accès à ces traitements est difficile, et les prix et l'approvisionnement futur demeurent inconnus, en particulier dans les régions à ressources limitées. Sans actions concertées, l'accès restera limité, et il est donc possible que cette recommandation forte exacerbe les inégalités en matière de santé. D'un autre côté, étant donné les avantages avérés pour les patients, ces recommandations serviront de levier supplémentaire pour mobiliser tous les mécanismes possibles visant à améliorer l'accès mondial à ces traitements.

À propos de ces lignes directrices : les présentes lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) incorporent les données probantes de qualité les plus récentes et fournissent de nouvelles recommandations sur les traitements contre la maladie à virus Ebola ciblant spécifiquement le virus EBOV. Le groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices évalue un médicament dès lors que l'OMS estime que les éléments d'appréciation sont suffisants pour formuler une recommandation. Bien que le groupe adopte le point de vue du patient lorsqu'il élabore des recommandations, il prend également en considération les implications sur le plan des ressources, l'acceptabilité, la faisabilité, l'équité et les droits humains. Les présentes lignes directrices ont été élaborées en conformité avec des normes et des méthodes permettant d'en garantir la fiabilité.

Nomenclature : pour faciliter la compréhension, ces lignes directrices ont gardé les noms des traitements tels qu'ils étaient décrits dans les ECR correspondants et dans d'autres publications examinées par un comité de lecture.

Nom utilisé dans les ECR	REGN-EB3	mAb114	ZMapp	remdesivir
Nom des molécules	atoltivimab, maftivimab, et odesivimab-ebgn	ansuvmab	ZG4, 4G7, 13C6	remdesivir
Appellation commerciale	Inmazeb™	Ebanga™	ZMapp™	Veklury™

1. Introduction

La maladie à virus Ebola (MVE) est une maladie mortelle provoquée par le virus Ebola (EBOV ; virus Ebola Zaïre). Les virus du genre *Ebolavirus* (appartenant à la famille des *Filoviridae*) peuvent être responsables de formes mortelles de la maladie. À ce jour, six filovirus ont été découverts chez l'espèce humaine, quatre dans le genre *Ebolavirus* (virus Bundibugyo, EBOV, virus Soudan, et virus Forêt de Taï) (1). Les deux autres filovirus humains appartiennent au genre *Marburgvirus* (virus Marburg et virus Ravn). Le virus EBOV est à l'origine des flambées de MVE historiquement les plus graves et les plus fréquentes (2). Les présentes lignes directrices, en raison des données scientifiques disponibles, portent uniquement sur le traitement de la maladie à virus Ebola, la maladie provoquée par EBOV (virus Ebola Zaïre).

Aux premiers stades de la maladie, les patients présentent une atteinte fébrile non spécifique, suivie par des signes et symptômes gastro-intestinaux qui entraînent fréquemment une hypovolémie, une acidose métabolique, une hypoglycémie et une défaillance multiviscérale (2). Le taux de mortalité de la MVE reste élevé, avec un taux de létalité groupé de 60 % (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 47–73 %) pour les flambées de la période 2010–2020 (3). Ces dernières années, plusieurs flambées de MVE ont sévi en Afrique ; notamment la flambée épidémique de MVE prolongée de 2013–2016 en Afrique de l'Ouest, les flambées épidémiques en République démocratique du Congo (2018–20, 2020, 2021), et en Guinée (2021) (4).

Suite à la publication d'un ECR démontrant l'efficacité supérieure de deux traitements contre la MVE, par rapport au bras témoin ZMapp (5), l'OMS a proposé d'élaborer de nouvelles lignes directrices. Celles-ci ont été rédigées pour servir de document d'accompagnement des procédures de gestion clinique standard dans le cadre des soins de support optimisés pour la maladie à virus Ebola (6, 7). Les présentes lignes directrices fournissent un résumé des données probantes de qualité concernant les traitements contre la MVE et formulent des recommandations pour l'utilisation de ces derniers.

2. Méthodes : comment ces lignes directrices ont-elles été élaborées ?

Les présentes lignes directrices de l'OMS ont été élaborées en conformité avec des normes et des méthodes permettant d'en garantir la fiabilité, cohérentes avec celles figurant dans le *WHO Handbook for guideline development* (8), 2nd edition (8) (manuel de l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices), et conformément à un protocole préalablement approuvé par le Comité d'examen des lignes directrices (GRC). Le processus d'élaboration des lignes directrices a utilisé la méthodologie GRADE (9).

Étape 1 : réunir le Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices relatives aux traitements contre la maladie à virus Ebola (Therapeutics for Ebola virus disease Guideline Development Group)

L'OMS a choisi les membres du GDG en veillant à assurer une représentation géographique mondiale, un équilibre entre les genres, ainsi qu'un savoir-faire technique et clinique approprié, et de manière à inclure des représentants des patients. L'unité technique a recueilli et analysé les déclarations d'intérêts. Outre la distribution d'un formulaire de déclaration d'intérêts, le processus de déclaration d'intérêts a été décrit par le Secrétariat de l'OMS au cours de la réunion et les membres du groupe ont eu l'occasion de déclarer tout intérêt non cité dans le formulaire. Les recherches sur le Web n'ont permis d'identifier aucun autre intérêt susceptible d'influer sur l'objectivité et l'indépendance des personnes participant à l'élaboration des recommandations. Aucun membre du GDG n'a été jugé comme ayant un conflit d'intérêts significatif.

Les biographies des membres du GDG ont été publiées le 10 novembre 2021 et peuvent être consultées en ligne (en anglais) (10).

Le groupe d'experts présélectionné s'est réuni à deux reprises : la première réunion, qui s'est tenue le 17 novembre 2021, a permis de présenter aux membres du groupe le processus d'élaboration des lignes directrices de l'OMS et d'expliquer la méthodologie GRADE. Le GDG a été chargé d'examiner et de finaliser la question de recherche (population, intervention, comparateur, résultats (PICO)) ; de décider des hypothèses à explorer en termes de sous-groupes de population possibles ; de sélectionner les interventions thérapeutiques d'intérêt ; de prendre en compte la variabilité du comparateur, autrement dit des soins standard ; et de hiérarchiser les résultats importants pour les patients. Le GDG a convenu de ne retenir que les données probantes de niveau ECR pour la synthèse des données probantes. Le rapport complet de la première réunion du GDG est disponible en ligne (en anglais) (10).

Étape 2 : finaliser la question de recherche (population, interventions, comparateur, et résultats)

Population

Le GDG a convenu que la population principale serait constituée de tous les patients présentant une MVE confirmée par RT-PCR.

Le GDG a défini des sous-groupes de population d'intérêt (voir Tableau 1). Le nombre de sous-groupes a été limité à un maximum de cinq pour ne pas décrédibiliser les éventuels effets de sous-groupe apparents détectés. Les analyses n'ont porté que sur les sous-groupes pour lesquels la direction de l'effet était clairement établie par avance. Le tableau montre le risque de mortalité préétabli et la direction supposée de l'effet.

Tableau 1. Sous-groupes de population et direction de l'effet préétablie

Sous-groupes	Catégories	Risque de mortalité par catégorie	Direction supposée de l'effet
Âge	Population pédiatrique/adultes/ personnes âgées ≤5 ans, 5–59 ans, ≥60 ans	Population pédiatrique et personnes âgées = risque de mortalité supérieur	Population pédiatrique et personnes âgées = effet thérapeutique réduit
Vaccination antérieure contre la MVE	Vaccination dans les 10 jours précédents, >10 jours	Vaccination dans les 10 jours précédents = risque de mortalité supérieur	Vaccination dans les 10 jours précédents = effet thérapeutique réduit
Jours de maladie (durée des symptômes avant le traitement)	≤5 jours, >5 jours	Durée plus longue de la maladie (>5 jours) = risque de mortalité supérieur	Durée >5 jours = effet thérapeutique réduit
Grossesse	Par trimestre	Grossesse = risque de mortalité supérieur	Grossesse = effet thérapeutique réduit
Sévérité de la maladie telle que définie par le GDG	Valeur de CT pour la nucléoprotéine (NP)-MVE, considérée comme un indicateur de la virémie Créatinine Fonction hépatique (AST/ALT)	Sévérité plus grande de la maladie = risque de mortalité supérieur Valeur de CT pour NP-MVE <22 = risque de mortalité supérieur	Formes plus sévères de la maladie = effet thérapeutique réduit

Interventions

Le GDG a proposé que les traitements suivants soient inclus dans la question de recherche : agents antiviraux, anticorps monoclonaux neutralisants, plasma de convalescent, anti-inflammatoires, corticostéroïdes, anti-facteur nécrosant des tumeurs (anti-TNF), inhibiteurs du récepteur de l'IL-6, produits du sang, agents de stabilisation endothéliale (Fxo6), interféron, antipaludiques, et antifibrinolytiques.

Comparateur

Le GDG a constaté qu'il existait une grande hétérogénéité dans les habitudes de prise en charge et dans le taux de létalité (CFR) pour la maladie à virus Ebola selon les lieux, selon les flambées et dans le temps. Cette limitation a été notée et est discutée dans la section consacrée aux limitations (section 5). Reconnaisant l'hétérogénéité des habitudes de prise en charge et du taux de létalité associé des flambées de MVE, le groupe d'orientation a inclus deux estimations du risque de base pour la mortalité dans la méta-analyse en réseau. Le groupe a utilisé les taux de létalité les plus bas et les plus élevés des flambées épidémiques ne comptant pas moins de 100 cas diagnostiqués depuis 2013, rapportées par l'OMS (11). L'estimation du risque de base la plus faible, à savoir un taux de létalité de 39,5 %, a été tirée de la flambée épidémique de MVE de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest, et l'estimation du risque de base la plus élevée, à savoir un taux de létalité de 66 %, a été tirée de la flambée épidémique de 2018-2020 en République démocratique du Congo et en Ouganda.

Résultats d'intérêt

Le GDG a établi une liste de 13 résultats présentant un intérêt pour les patients, les familles et les prestataires de soins de santé. Ces résultats ont ensuite été classés par ordre d'importance au moyen d'une enquête en ligne. L'enquête en ligne a été envoyée à 38 participants, membres du comité d'orientation de l'OMS et du GDG. L'enquête a également été envoyée à cinq patients guéris de la maladie à virus Ebola en Sierra Leone et à cinq patients guéris de la maladie à virus Ebola en République démocratique du Congo. Les participants ont attribué un score de priorité à chaque résultat, sur une échelle de 1 à 9 : 7 à 9 pour un résultat considéré comme ayant une importance critique, 4 à 6 pour un résultat jugé important, et 1 à 3 pour un résultat d'importance limitée. L'enquête était disponible en français et en anglais.

Bilan de l'enquête sur la priorisation des résultats d'intérêt

Au total, 25/38 (66 %) des membres du GDG et du comité d'orientation de l'OMS ont répondu à l'enquête, et 10/10 (100 %) des patients atteints de MVE ont répondu à l'enquête. Il n'y a eu aucune réponse partielle ou incomplète, et aucun signe apparent d'inversion d'échelle. Les résultats de l'enquête ont été compilés de manière centralisée, les résultats sont présentés sous forme de moyenne (écart-type) dans le Tableau 2.

Quatre résultats d'intérêt ont été classés parmi les cinq premiers à la fois par le GDG, le comité d'orientation de l'OMS et les patients atteints de MVE : la mortalité, les résultats maternels défavorables, la durée de l'admission et le risque de transmission ultérieure. Le GDG a inclus les effets indésirables graves dans ses cinq premiers, tandis que les patients atteints de MVE ont inclus l'état fonctionnel après MVE. Les patients atteints de MVE ont rapporté des scores de priorité moyens globaux plus élevés que ceux rapportés par les membres du GDG. Tous les résultats auxquels tous les participants avaient attribué un score $\geq 6,5$ ont été inclus dans la stratégie de recherche de revue systématique.

Tableau 2. Scores de priorisation des résultats rapportés par les participants du GDG et les patients atteints de MVE

Résultat d'intérêt	Tous les répondants n = 35, moyenne (ET)	GDG et comité d'orientation de l'OMS n = 25, moyenne (ET)	Patients MVE n = 10, moyenne (ET)	Tous les rangs de classement	Classement GDG	Classement patients MVE
Durée de l'admission	7,3 (1,7)	7,08 (1,7)	7,6 (1,6)	4	4	5
Mortalité	8,7 (0,9)	8,8 (0,5)	8,2 (1,4)	1	1	1
Durée des symptômes	6,8 (1,8)	6,8 (1,9)	6,8 (1,6)	8	7	11
Effets indésirables graves	7,1 (1,7)	7,2 (1,3)	7,0 (2,5)	6	3	10
Résultats maternels défavorables	7,5 (1,5)	7,4 (1,2)	7,6 (2,1)	2	2	4
Délai de clairance virale	6,5 (2,1)	6,4 (1,9)	6,8 (2,7)	9	9	12
Résultats sur la santé mentale	6,4 (1,8)	6,0 (1,4)	7,2 (2,6)	10	10	8
Résultats périnataux défavorables	6,9 (1,7)	6,8 (1,5)	7,2 (2,4)	7	8	7
Interruption de traitement	5,9 (2,6)	5,8 (2,6)	6 (2,7)	13	12	13
Virémie au cours de la maladie	6,3 (2,7)	5,8 (2,7)	7,5 (2,4)	12	13	6
État fonctionnel après MVE	7,2 (1,6)	6,8 (1,6)	8,1 (1,5)	5	6	3
Risque de transmission ultérieure	7,3 (2,0)	6,9 (1,9)	8,2 (1,9)	3	5	2
Résultats sur la fertilité future	6,3 (2,1)	6,0 (1,9)	7,1 (2,3)	11	11	9
Score moyen de priorisation des résultats	6,93 (2,0)	6,78 (1,9)	7,3 (2,2)	—	—	—

Ces étapes ont conduit à la production d'une question finale au format PICO, présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3. Question de recherche finale (PICO)

Population	Tous les patients atteints de MVE confirmée, quelle que soit la sévérité de la maladie
Intervention	Agents antiviraux, anticorps monoclonaux neutralisants, plasma de convalescent. Anti-inflammatoires, corticostéroïdes, anti-TNF, inhibiteurs du récepteur de l'IL-6, produits du sang, agents de stabilisation endothéliale (Fxo6), interféron, antipaludiques, antifibrinolytiques.
Comparateur	Soins standard
Résultats	Mortalité, résultats maternels défavorables, durée de l'admission, risque de transmission ultérieure, effets indésirables graves, état fonctionnel après MVE, résultats périnataux défavorables, durée des symptômes, délai de clairance virale.
Sous-groupes d'intérêt potentiels	<ol style="list-style-type: none"> 1. Âge ≤ 5 ans, 6–17 ans, ≥ 18 ans, > 60 ans 2. Vaccination antérieure contre la MVE 3. Sévérité de la maladie (valeur de CT ≤ 22 vs > 22) 4. Grossesse 5. Nombre de jours de maladie lors de l'admission

Étape 3 : synthèse des données probantes et méthodes GRADE

En se fondant sur la question PICO finale du Tableau 3, l'équipe chargée des revues systématiques a procédé, à la demande du GDG, à une revue systématique indépendante. Cette équipe comprenait des experts en revues systématiques, des spécialistes cliniques, des épidémiologistes cliniques et des biostatisticiens. Les membres de l'équipe sont spécialisés dans l'application de la méthodologie GRADE et dans l'évaluation de la fiabilité des données probantes, en particulier dans les méta-analyses en réseau. L'équipe chargée des revues systématiques a pris en compte les résultats des discussions de la première réunion du GDG, en se concentrant spécifiquement sur les résultats et les sous-groupes priorités par le GDG. L'équipe en charge des questions de méthodologie a évalué la crédibilité des sous-groupes au moyen de l'outil ICEMAN (12). Les méthodes et les résultats de la revue systématique sont publiés (13). À partir des résultats de la méta-analyse, une synthèse des données probantes a été réalisée suivant la méthodologie GRADE avec le comité d'orientation principal de l'OMS sur la MVE, les co-présidents de la section des questions cliniques et le méthodologiste du GDG. Les critères suivants ont été utilisés pour standardiser le processus GRADE :

- Le degré de fiabilité des données a été évalué en fonction d'un effet supérieur ou inférieur à la différence minimale jugée importante. Celle-ci a été déterminée comme suit :
 - **Mortalité** : 10 pour 1000
 - **Événements indésirables graves** : 20 pour 1000
 - **Délai de clairance virale** : 1 jour
 - **Durée de l'admission** : 1 jour
- Le degré de fiabilité des données probantes a été rétrogradé de 1 niveau pour imprécision dans le cas où la limite inférieure ou la limite supérieure de l'IC à 95 % franchissait le seuil.
- Le degré de fiabilité des données probantes a été rétrogradé de 2 niveaux pour imprécision dans le cas où la limite inférieure et la limite supérieure de l'IC à 95 % franchissaient *toutes deux* le seuil à la fois d'effets néfastes importants et d'effets bénéfiques importants.
- Le degré de fiabilité des données probantes a été rétrogradé de 3 niveaux pour imprécision dans le cas où l'IC à 95 % incluait à la fois des effets bénéfiques importants et des effets néfastes importants.

Les IC à 95 % ont été qualifiés de larges lorsqu'ils couvrent un effet clairement important et un effet sensiblement moins important ou non important. Les IC à 95 % ont été qualifiés de très larges lorsqu'ils englobent un effet important et un effet minime ou nul, ou lorsqu'ils englobent des effets bénéfiques importants et des effets néfastes importants. Les IC à 95 % ont été qualifiés d'extrêmement larges lorsqu'ils incluent des effets bénéfiques importants et des effets néfastes modérés ou importants, ou des effets néfastes importants et des effets bénéfiques modérés ou importants.

Étape 4 : recommandations finales

La deuxième réunion des experts du GDG s'est tenue le 23 février 2022 et s'est concentrée sur l'examen des données probantes et les décisions à prendre concernant la formulation des recommandations. L'approche GRADE a servi de cadre pour établir le degré de fiabilité des données probantes et définir à la fois la direction et la force des recommandations (9, 14). Dans le cas où les membres du GDG auraient été en désaccord sur l'évaluation des données ou la force des recommandations, il était prévu que les présidents du groupe appliquent les règles de vote établies par l'OMS (14, 15). Cela s'est avéré inutile ; il n'y a pas eu de vote et toutes les décisions ont été prises par consensus.

Les facteurs clés, énoncés ci-dessous, ont servi à formuler des recommandations à la fois transparentes et fiables :

- effets bénéfiques et néfastes absolus concernant tous les résultats importants pour les patients au moyen de synthèses structurées des données probantes (p. ex. tableaux récapitulatifs des résultats selon l'approche GRADE) (16),
- qualité et fiabilité des données probantes (9, 17),
- valeurs et préférences des patients (15),
- ressources et autres considérations (concernant notamment la faisabilité, l'applicabilité et l'équité) (15),
- estimation des effets et intervalles de confiance pour chaque résultat, avec pour chacun une mesure de la fiabilité des données probantes, le tout présenté dans les tableaux récapitulatifs. Si ces données font défaut, des synthèses narratives en tiennent lieu (16),
- les recommandations sont classées comme conditionnelles ou fortes, en conformité avec l'approche GRADE.

3. Recommandations

Résultats de la revue systématique

Les résultats complets de la stratégie de recherche et le protocole sont disponibles ici [\(13\)](#). Deux ECR ont été trouvés qui répondaient aux critères d'inclusion. PREVAIL II publié par Davey et al. en 2016 (18), et l'essai Pamoja Tulinde Maisha (PALM) publié par Mulangu et al. en 2019 (5). Les deux essais ont étudié quatre traitements, à savoir ZMapp (un agent triple à base d'anticorps monoclonaux), le remdesivir (un analogue nucléotidique, inhibiteur de l'ARN polymérase), mAb114 (un anticorps monoclonal humain unique provenant d'une personne ayant survécu à la maladie à virus Ebola) et REGN-EB3 (un mélange coformulé de trois anticorps monoclonaux IgG1).

PREVAIL II

PREVAIL II était un ECR évaluant ZMapp vs soins standard. Les patients ont été stratifiés en fonction de la valeur initiale de CT obtenue par une PCR ciblée sur le gène de la nucléoprotéine d'EBOV (≤ 22 vs > 22), et en fonction du pays de recrutement. Des personnes de tout âge ont été enrôlées. Aucune femme enceinte n'a été recrutée dans cet essai. Le critère d'évaluation principal était la mortalité à 28 jours. Au total, 72 patients (36 par groupe) ont été enrôlés sur plusieurs sites, deux au Liberia, sept en Sierra Leone, un en Guinée, et un aux États-Unis d'Amérique, entre mars et novembre 2015. Sur les 71 patients qui ont pu faire l'objet d'une évaluation, 21 sont décédés, soit un taux de létalité global de 30 %. Le décès est survenu chez 13 patients sur les 35 qui bénéficiaient des soins standard seuls, et chez 8 patients sur les 36 qui recevaient également ZMapp.

PALM

PALM était un essai randomisé de ZMapp vs trois autres traitements qui ciblaient spécifiquement EBOV, mené en République démocratique du Congo de 2018 à 2019. Les patients ont été répartis dans quatre groupes de traitement selon un rapport 1:1:1:1 pour recevoir ZMapp, remdesivir, mAb114 ou REGN-EB3. Les patients de tout âge, y compris les femmes enceintes, étaient justiciables d'un traitement s'ils avaient un résultat positif à la RT-PCR. Les nouveau-nés de moins de 7 jours dont l'atteinte par la maladie à virus Ebola n'était pas confirmée étaient également justiciables s'ils étaient nés d'une mère dont la MVE était documentée. Les patients ont été stratifiés en fonction de la valeur initiale de CT obtenue par PCR pour le virus (≤ 22 vs > 22). Le critère d'évaluation principal était la mortalité à 28 jours. Un total de 681 patients ont été enrôlés, du 20 novembre 2018 au 9 août 2019. Au 28e jour, le décès était survenu chez 61 des 174 patients (35,1 %) du groupe mAb114, contre 84 des 169 patients (49,7 %) du groupe ZMapp ($P = 0,007$), et chez 52 des 155 patients (33,5 %) du groupe REGN-EB3, contre 79 des 154 patients (51,3 %) du sous-groupe ZMapp ($P = 0,002$).

3.1 Recommandation concernant mAb114 et REGN-EB3

Recommandation forte : administration recommandée

Nous recommandons le traitement par mAb114 ou par REGN-EB3 chez les patients atteints de MVE confirmée par RT-PCR **et** chez les nouveau-nés dont l'atteinte par la maladie à virus Ebola n'est pas confirmée, âgés de 7 jours ou moins, nés de mères atteintes de MVE confirmée (*recommandation forte en faveur de l'administration*).

Remarques

- mAb114 et REGN-EB3 ne doivent pas être administrés ensemble, et doivent être considérés comme des alternatives. Le choix d'utiliser mAb114 ou REGN-EB3 est fonction de leur disponibilité.
- Cette recommandation ne s'applique qu'à la maladie à virus Ebola causée par le virus Ebola (EBOV ; virus Ebola Zaïre).

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Il est probable que mAb114 et REGN-EB3 réduisent la mortalité par rapport aux soins standard dans le cas des estimations du risque de base les plus basses et les plus élevées. La question de savoir si mAb114 et REGN-EB3 augmentent les effets indésirables graves par comparaison aux soins standard est très incertaine. Il se peut que mAb114 et REGN-EB3 aient peu ou n'aient pas d'effet sur le délai de clairance virale.

Effets des sous-groupes

Aucun signe d'effets de sous-groupe n'a été identifié concernant la mortalité pour mAb114 ou REGN-EB3 vs soins standard selon la tranche d'âge ou la valeur de CT. Il n'y a pas eu non plus d'effets de sous-groupe identifiés concernant la mortalité pour mAb114 vs REGN-EB3 dans une comparaison directe en fonction de la tranche d'âge, de la valeur de CT, de la vaccination antérieure contre la MVE déclarée par les patients, ou de la durée des symptômes lors de l'admission.

Fiabilité des données probantes

Concernant la mortalité qui était le critère clé, le groupe a considéré que les données probantes étaient moyennement fiables. En raison de l'absence de bras recevant des soins standard dans l'étude PALM, l'estimation a été établie à partir de comparaisons indirectes pour mAb114 et REGN-EB3 tirées de l'étude PREVAIL II. L'étude PREVAIL II n'incluait que 71 participants, ce qui s'est traduit par des IC très larges. C'est la raison pour laquelle le degré de fiabilité des données a été ramené d'élevé à moyen.

L'effet bénéfique de mAb114 et de REGN-EB3 a été conforté par la grande fiabilité des données qui démontraient la supériorité de mAb114 et de REGN-EB3 par rapport à ZMapp et au remdesivir, et par la faible probabilité que ZMapp et le remdesivir augmentent chacun la mortalité chez les patients atteints de MVE.

La question de savoir si mAb114 et REGN-EB3 augmentent les événements indésirables graves est très incertaine en raison d'imprécisions très importantes associées à des intervalles de confiance extrêmement larges, et en raison du risque de biais dû à l'absence d'insu dans l'ECR PALM.

En raison d'imprécisions très importantes associées à de larges intervalles de confiance qui incluent à la fois les effets bénéfiques et les effets néfastes, les données probantes concernant un quelconque effet de mAb114 et de REGN-EB3 sur le délai de clairance virale sont peu fiables.

Valeurs et préférences

Le groupe a estimé que tous les patients accorderaient une très grande valeur à la diminution du taux de mortalité induite par mAb114 et REGN-EB3.

Ressources et autres considérations

L'accès à ces traitements est difficile (les prix et l'approvisionnement futur demeurent inconnus) dans de nombreux endroits du monde et sans actions concertées, il est probable qu'il le restera, en particulier dans les régions à ressources limitées. Il est donc possible que cette recommandation forte exacerbe les inégalités en matière de santé. D'un autre côté, étant donné les avantages avérés pour les patients, elle servira de levier supplémentaire pour mobiliser tous les mécanismes possibles visant à améliorer l'accès mondial à ces traitements.

Le 5 octobre 2021, l'unité Préqualification de l'OMS a publié la première invitation pour les fabricants de produits thérapeutiques contre la maladie à virus Ebola à soumettre une expression d'intérêt en vue de l'évaluation des produits.⁴

Acceptabilité et faisabilité

Par rapport au remdesivir et à ZMapp, mAb114 et REGN-EB3 sont plus simples à administrer sous forme de dose unique en perfusion intraveineuse, un mode d'administration qui est à la fois acceptable par le patient et réalisable. Par ailleurs, mAb114 et REGN-EB3 nécessitent une surveillance plus simple que le remdesivir, et ne demandent pas un contrôle continu de la charge virale.

La mise à disposition de mAb114 et de REGN-EB3 ne doit pas se faire au détriment de la fourniture de soins de support optimisés. Dans l'ECR PALM, le recrutement a commencé seulement quand chaque site de l'étude a pu dispenser les soins de supports optimisés habituels à tous les participants. Par conséquent, les traitements viennent s'ajouter à la plateforme des soins de support optimisés, et ne sont pas des substituts ou des alternatives à ces soins.

Justification

En raison des profils très similaires des données probantes relatives à mAb114 et REGN-EB3 comparés à la prise en charge standard, et des données probantes de faible fiabilité laissant penser qu'il y a peu ou qu'il n'y a pas de différence entre les deux agents en ce qui concerne la mortalité et les effets indésirables graves en comparaison directe, le GDG a décidé de formuler une recommandation forte pour les deux médicaments sans exprimer de préférence pour l'un ou l'autre.

Les deux traitements, mAb114 ou REGN-EB3, sont probablement tous deux associés à des réductions importantes de la mortalité, résultat le plus important pour les patients, par rapport à la prise en charge standard :

- 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.

Le GDG a décidé d'inclure dans cette recommandation les nouveau-nés de moins de 7 jours, dont l'atteinte par la maladie Ebola n'est pas confirmée, nés de mères atteintes de MVE. Le GDG a décidé de garder les critères d'admissibilité qui étaient utilisés dans l'ECR PALM, en tenant le raisonnement suivant : la mère et le nouveau-né forment une paire connectée, la transmission au nouveau-né est extrêmement probable, la mortalité dans ce groupe est très élevée, et retarder le traitement serait préjudiciable à la santé du nouveau-né.

L'absence de preuves d'une augmentation des effets indésirables graves vient appuyer la recommandation.

⁴ <https://extranet.who.int/pqweb/news/1st-invitation-manufacturers-therapeutics-against-ebola-virus-disease-submit-expression>

Informations pratiques

Pour maximiser la chance d'obtenir un effet thérapeutique, il faut administrer mAb114 ou REGN-EB3 le plus tôt possible après le diagnostic.

Aussi bien mAb114 que REGN-EB3 s'administrent en une seule dose par perfusion intraveineuse. Voir annexes 1 et 2.

Informations relatives à la prescription de mAb114

Formulation de mAb114 disponible

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

Posologie et voie d'administration de mAb114

La dose recommandée de mAb114 chez les patients adultes et pédiatriques est de 50 mg/kg (ou 1 mL/kg) reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, encore diluée et administrée en une seule perfusion intraveineuse sur une durée de 60 minutes.

Pour en savoir plus sur la posologie, voir annexe 1.

Informations relatives à la prescription de REGN-EB3

Formulation de REGN-EB3 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 maffivimab, et
- 241,7 mg (16,67 mg par mL) d'odésivimab.

Posologie et voie d'administration de REGN-EB3

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

50 mg d'atoltivimab,

50 mg de maffivimab, et

50 mg d'odésivimab.

par kg

dilué et administré en une seule perfusion intraveineuse sur une durée de 2 à 4 heures en fonction du poids corporel.

Pour en savoir plus sur la posologie, voir annexe 2.

PICO (5.2)

Population : patients atteints de la maladie à virus Ebola

Intervention : mAb114

Comparateur : soins standard

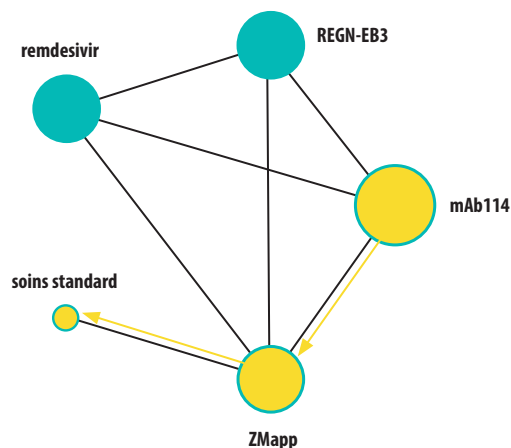
Résumé

Synthèse des données probantes

Les données probantes relatives au traitement par mAb114 comparé aux soins standard ont été fournies
Les données probantes relatives au traitement par mAb114 comparé aux soins standard ont été fournies par les études PALM et PREVAIL II.

Pour les patients atteints de MVE confirmée, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE (Fig. 1) montre les effets relatifs et absolus de mAb114 par comparaison aux soins standard pour les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité, renseignés par la revue systématique. Le graphique en réseau illustrant la comparaison indirecte entre mAb114 et les soins standard est présenté ci-dessous.

Fig. 1. Graphique en réseau illustrant la comparaison indirecte de mAb114 aux soins standard via ZMapp



Résultat d'intérêt Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Estimations des effets absolus		Fiabilité des données probantes (qualité des données)	Résumé en langage courant
		soins standard	mAb114		
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus faible)	Risque relatif : 0,42 (IC à 95 % : [0,19 ; 0,93]) Suivi basé sur des données indirectes	395 pour 1000	166 pour 1000	Moyenne En raison d'imprécisions importantes ¹	Il est probable que mAb114 réduise la mortalité par rapport aux soins standard dans le cas de l'estimation du risque de base la plus faible.
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus élevé)	Risque relatif : 0,42 (IC à 95 % : [0,19 ; 0,93]) Suivi basé sur des données indirectes	660 pour 1000	277 pour 1000	Moyenne En raison d'imprécisions importantes ²	Il est probable que mAb114 réduise la mortalité par rapport aux soins standard dans le cas de l'estimation du risque de base la plus élevée.
Événements indésirables graves	Risque différence 0.016 (CI 95% 0.061-0.93) Suivi basé sur des données indirectes	Différence : +16,0 pour 1000 (IC à 95 % : [-61,0 ; +93,0])		Très faible En raison d'un risque de biais élevé. En raison d'imprécisions très importantes ³	La question de savoir si mAb114 augmente les événements indésirables graves par rapport aux soins standard est très incertaine.
Délai de clairance virale	Mesuré en : jours Échelle : plus le nombre est petit, mieux c'est Suivi basé sur des données indirectes	8,68 Moyenne	7,54 Moyenne	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁴	Il se peut que mAb114 ait peu ou n'ait pas d'effet sur le délai de clairance virale, par rapport aux soins standard.

¹ **Imprécisions : importantes.** Faible nombre de patients inclus ayant fourni des données pour cette comparaison indirecte soins standard vs comparateur ZMapp.

² **Imprécisions : importantes.** Faible nombre de patients inclus ayant fourni des données pour cette comparaison indirecte soins standard vs comparateur ZMapp.

³ **Risque de biais : élevé.** Absence/Insuffisance d'insu des participants et du personnel, d'où un risque de biais de performance. Absence/Insuffisance d'insu des évaluateurs des résultats, d'où un risque de biais de détection.

⁴ **Imprécisions : très importantes.** Intervalles de confiance larges.

PICO

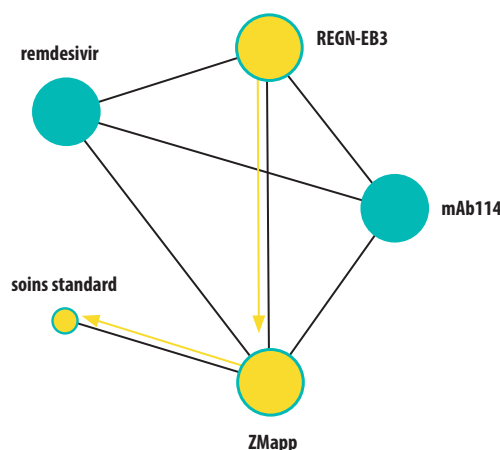
Population : patients atteints de la maladie à virus Ebola

Intervention : REGN-EB3

Comparateur : soins standard

Résumé**Synthèse des données probantes**

Les données probantes relatives au traitement par REGN-EB3 comparé aux soins standard ont été fournies par les études PALM et PREVAIL II. La comparaison indirecte de REGN-EB3 vs soins standard via ZMapp est présentée ci-dessous. Pour les patients atteints de MVE confirmée, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE (Fig. 2) montre les effets relatifs et absolus de REGN-EB3 par comparaison aux soins standard pour les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité, renseignés par la revue systématique. Le graphique en réseau illustrant la comparaison indirecte entre REGN-EB3 et les soins standard est présenté ci-dessous.

Fig. 2. Graphique en réseau illustrant la comparaison indirecte de REGN-EB3 aux soins standard via ZMapp

Résultat d'intérêt Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Estimations des effets absolus		Fiabilité des données probantes (qualité des données)	Résumé en langage courant
		soins standard	REGN-EB3		
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus faible)	Risque relatif : 0,4 (IC à 95 % : [0,18 ; 0,89]) Suivi basé sur des données indirectes	395 pour 1000	158 pour 1000	Moyenne En raison d'imprécisions importantes ¹	Il est probable que REGN-EB3 réduit la mortalité par rapport aux soins standard dans le cas de l'estimation du risque de base la plus faible.
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus élevé)	Risque relatif : 0,4 (IC à 95 % : [0,18 ; 0,89]) Suivi basé sur des données indirectes	660 pour 1000	264 pour 1000	Moyenne En raison d'imprécisions importantes ²	Il est probable que REGN-EB3 réduit la mortalité par rapport aux soins standard dans le cas de l'estimation du risque de base la plus élevée.
Événements indésirables graves	Risque différence 0.016 (CI 95% 0.061-0.93) Suivi basé sur des données indirectes	Différence : +16,0 pour 1000 (IC à 95 % : [-61,0 ; +93,0])		Très faible En raison d'un risque de biais élevé, et d'imprécisions très importantes ³	La question de savoir si REGN-EB3 augmente les événements indésirables graves par rapport aux soins standard est très incertaine.
Délai de clairance virale	Mesuré en : jours Échelle : plus le nombre est petit, mieux c'est Suivi basé sur des données indirectes	8,68 Moyenne	8,38 Moyenne	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁴	Il se peut que REGN-EB3 ait peu ou n'ait pas d'effet sur le délai de clairance virale, par rapport aux soins standard.
		Différence : DM -0,30 (IC à 95 % : [-3,20 ; +2,60])			

¹ **Imprécisions : importantes.** Faible nombre de patients inclus ayant fourni des données pour cette comparaison indirecte soins standard vs comparateur ZMapp.

² **Imprécisions : importantes.** Faible nombre de patients inclus ayant fourni des données pour cette comparaison indirecte soins standard vs comparateur ZMapp.

³ **Risque de biais : élevé.** Absence/Insuffisance d'insu des participants et du personnel, d'où un risque de biais de performance. Absence/Insuffisance d'insu des évaluateurs des résultats, d'où un risque de biais de détection.

⁴ **Imprécisions : très importantes.** Intervalles de confiance larges.

⁴ **Imprécisions : très importantes.** Intervalles de confiance larges.

PICO

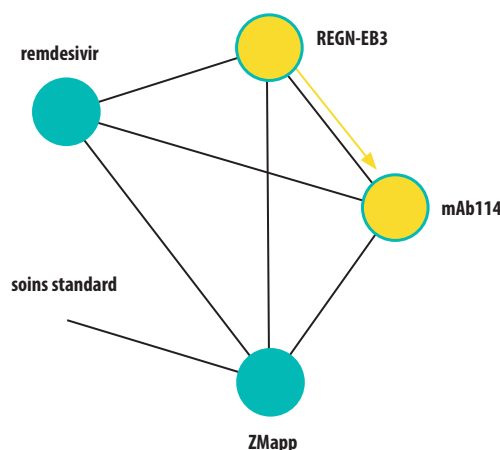
Population : patients atteints de la maladie à virus Ebola

Intervention : REGN-EB3

Comparateur : mAb114

Résumé**Synthèse des données probantes**

Les données probantes relatives au traitement par REGN-EB3 comparé à mAb114 ont été fournies par l'étude PALM. La comparaison directe de REGN-EB3 vs mAb114 est présentée ci-dessous. Pour les patients atteints de MVE confirmée, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE (Fig. 3) montre les effets relatifs et absolus de REGN-EB3 par comparaison à mAb114 pour les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité, renseignés par la revue systématique. Le graphique en réseau illustrant la comparaison directe entre REGN-EB3 et mAb114 est présenté ci-dessous.

Fig. 3. Graphique en réseau illustrant la comparaison directe de REGN-EB3 vs mAb114

Résultat d'intérêt Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Estimations des effets absolus		Fiabilité des données probantes (qualité des données)	Résumé en langage courant
		mAb114	REGN-EB3		
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus faible)	Risque relatif : 0,96 (IC à 95 % : [0,71 ; 1,29]) D'après les données provenant de 329 participants dans 1 étude	166 pour 1000	159 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ¹	Il se peut qu'il y ait peu ou qu'il n'y ait pas de différence entre REGN-EB3 et mAb114 lorsqu'on utilise l'estimation du risque de base la plus faible.
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus élevé)	Risque relatif : 0,96 (IC à 95 % : [0,71 ; 1,29]) D'après les données provenant de 329 participants dans 1 étude	277 pour 1000	266 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ²	Il se peut qu'il y ait peu ou qu'il n'y ait pas de différence entre REGN-EB3 et mAb114 lorsqu'on utilise l'estimation du risque de base la plus élevée.
Événements indésirables graves	(Risque différence: 0.000 (CI 95% 0.012-0.012)) D'après les données provenant de 329 participants dans 1 étude	Différence : -0,0 pour 1000 (IC à 95 % : [-12,0 ; +12,0])		Moyenne En raison d'un risque de biais élevé ³	Il y a probablement peu ou il n'y a pas de différence entre REGN-EB3 et mAb114 en ce qui concerne les événements indésirables graves.
Délai de clairance virale	Mesuré en : jours Échelle : plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données provenant de 216 participants dans 1 étude	7,54 Moyenne	8,38 Moyenne	Moyenne En raison d'imprécisions importantes ⁴	Il est probable que REGN-EB3 présente peu ou ne présente pas de différence par rapport à mAb114 en termes d'effet sur le délai de clairance virale.

¹ Imprécisions : très importantes. Intervalles de confiance larges.² Imprécisions : très importantes. Intervalles de confiance larges.³ Risque de biais : élevé. Absence/Insuffisance d'inclusion des participants et du personnel, d'où un risque de biais de performance. Absence/Insuffisance d'inclusion des évaluateurs des résultats, d'où un risque de biais de détection.⁴ Imprécisions : importantes. Intervalles de confiance larges.

3.1.1 Mécanisme d'action de mAb114 et de REGN-EB3

mAb114

mAb114 est un unique anticorps monoclonal neutralisant qui se lie à un épitope conservé sur la sous-unité glycoprotéique 1 (GP1) du domaine de liaison au récepteur (RBD) (19). Il a été obtenu à partir des lymphocytes B mémoires d'un patient ayant guéri de la maladie à virus Ebola contractée lors de la flambée épidémique de MVE de 1995 à Kikwit, en République démocratique du Congo, environ 11 ans après son infection. mAb114 exerce ses effets antiviraux en se liant et en neutralisant les particules virales présentes dans la circulation, les empêchant ainsi d'entrer dans les cellules (20).

REGN-EB3

REGN-EB3 est un cocktail de trois anticorps : l'atoltivimab, l'odésivimab, et le maffivimab, choisis dans un pool d'anticorps produits chez des souris génétiquement modifiées exposées au virus EBOV. Les trois anticorps se lient à des épitopes qui ne se chevauchent pas sur la glycoprotéine du virus Ebola ; l'atoltivimab se lie à la tête de GP1, l'odésivimab cible la coiffe externe de glycanes, et le maffivimab cible la boucle de fusion conservée de GP2 (19, 20). REGN-EB3 exerce ses effets antiviraux en se liant et en neutralisant les particules virales présentes dans la circulation, les empêchant ainsi d'entrer dans les cellules. L'activation des fonctions effectrices via les mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, de phagocytose cellulaire dépendante des anticorps et de dépôt de complément dépendant des anticorps est également impliquée dans l'activité de REGN-EB3.

3.2 Recommandation concernant le remdesivir

Recommandation conditionnelle : administration déconseillée

Nous déconseillons le traitement par le remdesivir chez les patients atteints de MVE confirmée par RT-PCR (*recommandation conditionnelle contre l'administration*).

Remarque

Cette recommandation ne s'applique qu'à la maladie à virus Ebola causée par le virus Ebola (EBOV ; virus Ebola Zaïre).

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Chez les patients atteints de MVE, les effets du remdesivir sur la mortalité et les événements indésirables graves restent très incertains.

Des données probantes de faible fiabilité indiquent que le remdesivir pourrait avoir peu ou ne pas avoir d'effet sur le délai de clairance virale.

Il n'y a pas eu d'effets de sous-groupe identifiés selon la tranche d'âge ou la valeur de CT pour le remdesivir comparé aux soins standard.

Fiabilité des données probantes

En raison de l'absence de bras recevant des soins standard dans l'étude PALM, les estimations destinées à évaluer le traitement par remdesivir vs soins standard ont été tirées de comparaisons indirectes à partir de l'étude PREVAIL II. La question de savoir si le remdesivir réduit la mortalité par comparaison aux soins standard chez les patients atteints de MVE est très incertaine, en raison d'imprécisions extrêmement importantes, avec la possibilité à la fois d'effets bénéfiques importants et d'effets néfastes importants, tant pour les estimations du risque de base les plus faibles que les plus élevées.

La question de savoir si le remdesivir augmente les événements indésirables graves est très incertaine en raison d'imprécisions très importantes associées à des intervalles de confiance larges incluant des effets bénéfiques et néfastes importants, et en raison du risque de biais dû à l'absence d'insu dans l'ECR PALM.

Le remdesivir, par rapport aux soins standard, pourrait avoir peu ou ne pas avoir d'effet sur le délai de clairance virale.

Il n'y a pas eu d'effets de sous-groupe identifiés selon la tranche d'âge ou la valeur de CT pour le remdesivir comparé aux soins standard.

Valeurs et préférences

Le GDG estime que la plupart des patients hésiteraient à utiliser un médicament pour lequel les données probantes laisseraient une grande incertitude quant aux effets qu'il aurait sur la mortalité et sur les autres résultats qu'ils considèrent comme importants. C'est particulièrement le cas lorsque les données probantes laissent supposer que la possibilité d'un effet néfaste important, tel qu'une augmentation de la mortalité, demeure.

Ressources et autres considérations

Le remdesivir est un antiviral à large spectre, alors que les trois autres traitements inclus dans ces lignes directrices sont des anticorps monoclonaux neutralisants. En raison du mode d'action différent du remdesivir, il serait peut-être justifié d'inclure ce produit thérapeutique dans de futurs essais sur des thérapies combinées, en particulier pour les patients présentant un risque élevé de mortalité.

Étant donné la recommandation de ne pas utiliser le remdesivir, les mesures visant à assurer l'accès aux médicaments devraient se concentrer sur ceux actuellement recommandés.

Acceptabilité et faisabilité

Le remdesivir a été administré par voie intraveineuse sous la forme d'une dose de charge le premier jour (200 mg chez le patient adulte ; ajustée en fonction du poids corporel chez le patient pédiatrique), suivie d'une dose d'entretien quotidienne (100 mg chez l'adulte) débutant le deuxième jour et se poursuivant pendant 9 à 13 jours en fonction de la charge virale. Par rapport aux schémas thérapeutiques à dose unique de mAb114 et de REGN-EB3, le remdesivir est un traitement complexe à administrer, impliquant des perfusions répétées sur plusieurs jours ainsi qu'une surveillance régulière de la charge virale.

Justification

En ce qui concerne la mortalité, résultat le plus important pour les patients, les bénéfices absolus du remdesivir par rapport aux soins standard allaient de 280 décès de moins à 154 décès de plus pour 1000 patients dans le cas de l'estimation du risque de base la plus faible, et de 469 décès de moins à 257 décès de plus pour 1000 patients dans le cas de l'estimation du risque de base la plus élevée. Étant donné que les IC larges incluent à la fois les effets bénéfiques importants et les effets néfastes importants, le groupe a décidé de formuler une recommandation conditionnelle contre l'utilisation du remdesivir.

La question de savoir si le remdesivir procure des bénéfices importants par rapport aux soins standard, ou s'il provoque des effets indésirables importants, demeure très incertaine. Dans ces conditions, le groupe a estimé que la plupart des patients bien informés refuseraient d'utiliser le remdesivir, en particulier si les traitements recommandés mAb114 ou REGN-EB3 étaient disponibles.

Dans une situation où ni mAb114 ni REGN-EB3 ne seraient disponibles, certains patients pourraient accepter le niveau de risque plus élevé du remdesivir en termes d'effets néfastes directs (en raison des IC larges et de l'incertitude) et d'événements indésirables graves, et opter pour le traitement par le remdesivir.

Étant donné que le mode d'action du remdesivir est différent de celui des anticorps monoclonaux neutralisants recommandés, mAb114 et REGN-EB3, il pourrait être justifié d'inclure le remdesivir, ou des thérapeutiques alternatives ayant un mode d'action intracellulaire, dans de futures études de thérapies combinées.

Informations pratiques

Dans l'étude PALM, le remdesivir a été administré par voie intraveineuse sous la forme d'une dose de charge le premier jour (200 mg chez le patient adulte ; ajustée en fonction du poids corporel chez le patient pédiatrique), suivie d'une dose d'entretien quotidienne (100 mg chez l'adulte) débutant le deuxième jour et se poursuivant pendant 9 à 13 jours en fonction de la charge virale.

PICO

Population : patients atteints de la maladie à virus Ebola

Intervention : remdesivir

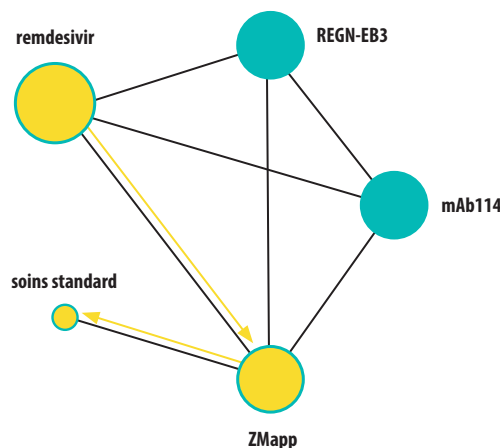
Comparateur : soins standard

Résumé

Synthèse des données probantes

Les données probantes relatives au traitement par remdesivir comparé aux soins standard ont été fournies par les études PALM et PREVAIL II. Pour les patients atteints de MVE confirmée, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE (Fig.4) montre les effets relatifs et absolus du remdesivir par comparaison aux soins standard pour les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité, renseignés par la revue systématique. Le graphique en réseau illustrant la comparaison indirecte entre le remdesivir et les soins standard est présenté ci-dessous.

La comparaison indirecte du remdesivir vs soins standard via ZMapp est présentée ci-dessous.

Fig. 4. Graphique en réseau illustrant la comparaison indirecte du remdesivir aux soins standard via ZMapp

Résultat d'intérêt Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Estimations des effets absolus		Fiabilité des données probantes (qualité des données)	Résumé en langage courant
		soins standard	remdesivir		
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus faible)	Risque relatif : 0,64 (IC à 95 % : [0,29 ; 1,39]) Suivi basé sur des données indirectes	395 pour 1000	253 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ¹	La question de savoir si le remdesivir réduit la mortalité par comparaison aux soins standard est très incertaine dans le cas où l'on utilise l'estimation du risque de base la plus faible.
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus élevé)	Risque relatif : 0,64 (IC à 95 % : [0,29 ; 1,39]) Suivi basé sur des données indirectes	660 pour 1000	422 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ²	La question de savoir si le remdesivir réduit la mortalité par comparaison aux soins standard est très incertaine dans le cas où l'on utilise l'estimation du risque de base la plus élevée.
Événements indésirables graves	Risque différence 0.022 (CI 95% 0.056-0.099) Suivi basé sur des données indirectes	Différence : +22,0 pour 1000 (IC à 95 % : [-56,0 ; +99,0])		Très faible En raison d'un risque de biais élevé. En raison d'imprécisions très importantes ³	La question de savoir si le remdesivir augmente les événements indésirables graves par rapport aux soins standard est très incertaine.
Délai de clairance virale	Mesuré en : jours Échelle : plus le nombre est petit, mieux c'est Suivi basé sur des données indirectes	8,68 Moyenne	8,41 Moyenne	Faible En raison d'imprécisions importantes ⁴	Il se peut que le remdesivir ait peu ou n'ait pas d'effet sur le délai de clairance virale, par rapport aux soins standard.

¹ Imprécisions : ~extrêmement importantes. Intervalles de confiance larges.² Imprécisions : ~extrêmement importantes. Intervalles de confiance larges.³ Risque de biais : élevé. Absence/Insuffisance d'insu des participants et du personnel, d'où un risque de biais de performance. Absence/insuffisance d'insu des évaluateurs des résultats, d'où un risque de biais de détection ;⁴ Imprécisions : très importantes. Intervalles de confiance larges.

3.2.1 Mécanisme d'action du remdesivir

Le remdesivir est un nucléoside inhibiteur de l'ARN polymérase ARN-dépendante. Il possède une activité antivirale à large spectre. Au niveau intracellulaire, le remdesivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate, avec lequel il entre directement en compétition pour l'incorporation dans l'ARN viral naissant, interrompant ainsi la réplication virale par la terminaison de la chaîne d'ARN (21).

3.3 Recommandation concernant ZMapp

Recommandation conditionnelle : administration déconseillée

Nous déconseillons le traitement par ZMapp chez les patients atteints de MVE confirmée par RT-PCR (*recommandation conditionnelle contre l'administration*).

Remarque

Cette recommandation ne s'applique qu'à la maladie à virus Ebola causée par le virus Ebola (EBOV ; Zaire ebolavir).

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Bien que les estimations ponctuelles laissent entrevoir la possibilité d'un bénéfice important sur le taux de mortalité et d'une augmentation faible, mais potentiellement importante des événements indésirables graves, avec seulement 36 patients dans les groupes ZMapp et soins standard, les données probantes nous laissent très incertains quant aux véritables effets bénéfiques ou néfastes de ZMapp.

Fiabilité des données probantes

La question de savoir si ZMapp réduit la mortalité par comparaison aux soins standard chez les patients atteints de MVE est très incertaine, en raison d'imprécisions extrêmement importantes, avec la possibilité à la fois d'effets bénéfiques importants et d'effets néfastes importants, tant pour les estimations du risque de base les plus faibles que les plus élevées.

La question de savoir si ZMapp augmente les événements indésirables graves est très incertaine en raison d'imprécisions très importantes associées à des intervalles de confiance larges, et en raison du risque de biais dû à l'absence d'insu dans l'ECR PALM. Il se peut que ZMapp ait peu ou n'ait pas d'effet sur le délai de clairance virale, par rapport aux soins standard, les données probantes étant de faible fiabilité en raison d'imprécisions très importantes associées à des IC larges compatibles aussi bien avec une augmentation importante qu'avec une diminution importante du délai de clairance virale. Il se peut que ZMapp réduise la durée de l'admission par rapport aux soins standard, les données probantes étant de faible fiabilité en raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions très importantes.

Aucun signe d'effets de sous-groupe n'a été identifié concernant la mortalité pour ZMapp vs soins standard selon la tranche d'âge ou la valeur de CT.

Valeurs et préférences

Le GDG estime que la plupart des patients hésiteraient à utiliser un médicament pour lequel les données probantes laisseraient une grande incertitude quant aux effets qu'il aurait sur les résultats qu'ils considèrent comme importants. C'est particulièrement le cas lorsque la possibilité d'effets néfastes importants demeure.

Ressources et autres considérations

Étant donné la recommandation de ne pas utiliser ZMapp, le GDG a estimé que les mesures visant à assurer l'accès aux médicaments devraient se concentrer sur ceux qui sont actuellement recommandés.

Acceptabilité et faisabilité

Les patients du groupe sous ZMapp ont reçu une perfusion intraveineuse de 50 mg par kg de poids corporel tous les trois jours à partir du premier jour (pour un total de trois doses). Bien que ce schéma soit probablement acceptable pour les patients et réalisable, il est plus complexe à administrer que la perfusion d'une dose unique de mAb114 ou de REGN-EB3.

Justification

En ce qui concerne la mortalité, résultat le plus important pour les patients, les bénéfices absolus de ZMapp par rapport aux soins standard allaient de 284 décès de moins à 103 décès de plus pour 1000 patients dans le cas de l'estimation du risque de base la plus faible, et de 475 décès de moins à 172 décès de plus pour 1000 patients dans le cas de l'estimation du risque de base la plus élevée. Étant donné que les IC larges incluent à la fois les effets bénéfiques importants et les effets néfastes importants, le groupe a décidé de formuler une recommandation conditionnelle contre l'utilisation de ZMapp.

La question de savoir si ZMapp procure des bénéfices importants par rapport aux soins standard, ou s'il provoque des effets indésirables importants, demeure très incertaine. Dans ces conditions, le groupe a estimé que la plupart des patients bien informés refuseraient d'utiliser ZMapp, en particulier si les traitements recommandés mAb114 ou REGN-EB3 étaient disponibles.

Dans une situation où ni mAb114 ni REGN-EB3 ne seraient disponibles, certains patients pourraient accepter le niveau de risque plus élevé de ZMapp en termes d'effets néfastes directs et d'événements indésirables graves, et opter pour le traitement par ZMapp.

Étant donné que le mode d'action de ZMapp est similaire à celui des anticorps monoclonaux neutralisants recommandés mAb114 et REGN-EB3, il semble y avoir peu d'avantages à inclure ZMapp dans de futurs essais de thérapie combinée pour la MVE.

Informations pratiques

ZMapp dans l'ECR PREVAIL II et l'ECR PALM a été prescrit et administré en trois perfusions intraveineuses de 50 mg par kg de poids corporel, administrées tous les trois jours.

PICO

Population : patients atteints de la maladie à virus Ebola

Intervention : ZMapp

Comparateur : soins standard

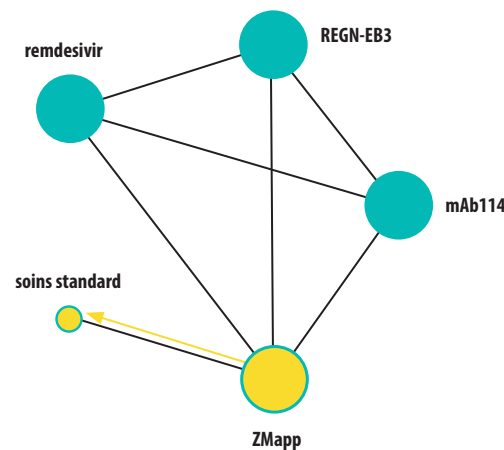
Résumé

Synthèse des données probantes

Les données probantes relatives au traitement par ZMapp comparé aux soins standard ont été fournies par l'étude PREVAIL II. PREVAIL II était un ECR évaluant ZMapp vs soins standard. Les patients ont été stratifiés en fonction de la valeur initiale de CT obtenue par PCR pour le virus (≤ 22 vs > 22), et en fonction du pays de recrutement. Des personnes de tout âge ont été enrôlées. Aucune femme enceinte n'a été recrutée dans cet essai. Le critère d'évaluation principal était la mortalité à 28 jours. Au total, 72 patients, 36 par groupe, ont été enrôlés sur deux sites au Liberia, sept sites en Sierra Leone, un site en Guinée, et un site aux États-Unis d'Amérique, entre mars et novembre 2015. Sur les 71 patients qui ont pu faire l'objet d'une évaluation, 21 sont décédés, soit un taux de létalité global de 30 %.

Pour les patients atteints de MVE confirmée, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE (Fig. 5) montre les effets relatifs et absolus de ZMapp par comparaison aux soins standard pour les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité, renseignés par la revue systématique. Le graphique en réseau illustrant la comparaison directe entre ZMapp et les soins standard est présenté ci-dessous.

Fig. 5. Graphique en réseau illustrant la comparaison directe entre ZMapp et les soins standard



Résultat d'intérêt Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Estimations des effets absolus		Fiabilité des données probantes (qualité des données)	Résumé en langage courant
		soins standard	ZMapp		
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus faible)	Risque relatif : 0,6 (IC à 95 % : [0,28 ; 1,26]) D'après les données provenant de 71 participants dans 1 étude	395 pour 1000 Différence : -158 pour 1000 (IC à 95 % : [-284 ; +103])	237 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ¹	La question de savoir si ZMapp réduit la mortalité par comparaison aux soins standard est très incertaine dans le cas où l'on utilise l'estimation du risque de base la plus faible.
Mortalité (effet absolu estimé à partir du risque de base le plus élevé)	Risque relatif : 0,6 (IC à 95 % : [0,28 ; 1,26]) D'après les données provenant de 71 participants dans 1 étude	660 pour 1000 Différence : -264 pour 1000 (IC à 95 % : [-475 ; +172])	396 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ²	La question de savoir si ZMapp réduit la mortalité par comparaison aux soins standard est très incertaine dans le cas où l'on utilise l'estimation du risque de base la plus élevée.
Événements indésirables graves	Risque différence : 0.028 (CI 95% 0.046-0.102) D'après les données provenant de 71 participants dans 1 étude	Différence : 28,0 (IC à 95 % : [-46,0 ; +102,0])		Très faible En raison d'un risque de biais élevé, et d'imprécisions très importantes ³	La question de savoir si ZMapp augmente les événements indésirables graves par rapport aux soins standard est très incertaine.
Délai de clairance virale	Mesuré en : jours Échelle : plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données provenant de 50 participants dans 1 étude	8,68 Moyenne Différence : DM -0,25 (IC à 95 % : [-2,70 ; +2,20])	8,43 Moyenne	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁴	Il se peut que ZMapp ait peu ou n'ait pas d'effet sur le délai de clairance virale, par rapport aux soins standard.
Durée de l'admission	Mesuré en : jours Échelle : plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données provenant de 50 participants dans 1 étude	15,73 Moyenne Différence : DM -2,02 (IC à 95 % : [-4,05 ; +0,01])	13,71 Moyenne	Faible En raison d'un risque de biais élevé, et d'imprécisions importantes ⁵	Il se peut que ZMapp réduise la durée de l'admission par rapport aux soins standard.

¹ Imprécisions : ~extrêmement importantes. Intervalles de confiance larges.

² Imprécisions : ~extrêmement importantes. Intervalles de confiance larges.

³ Risque de biais : élevé. Absence/Insuffisance d'insu des participants et du personnel, d'où un risque de biais de performance. Absence/Insuffisance d'insu des évaluateurs des résultats, d'où un risque de biais de détection.

⁴ Imprécisions : très importantes. Intervalles de confiance larges.

⁵ Imprécisions : très importantes. Intervalles de confiance larges.

⁵ Risque de biais : élevé. Absence/Insuffisance d'insu des participants et du personnel, d'où un risque de biais de performance. Absence/Insuffisance d'insu des évaluateurs des résultats, d'où un risque de biais de détection.

Imprécisions : importantes. Intervalles de confiance larges.

3.3.1 Mécanisme d'action de ZMapp

ZMapp est un cocktail de trois anticorps monoclonaux : 2G4, 4G7, et 13C6. 13C6 est un anticorps murin humanisé non neutralisant qui se lie à GP1 et peut activer les fonctions effectrices via les mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, de phagocytose cellulaire dépendante des anticorps et de dépôt de complément dépendant des anticorps. 2G4 est un anticorps murin humanisé neutralisant qui se lie à l'interface GP1-GP2, empêchant l'insertion de la boucle de fusion dans la membrane de l'endosome. 4G7 est un anticorps murin-humain neutralisant qui se lie à l'interface GP1-GP2 pour empêcher l'insertion de la boucle de fusion dans la membrane (19).

4. Comment accéder à ces lignes directrices et les utiliser ?

Comment accéder aux lignes directrices

- Via le site Web de l'OMS au format PDF : ce document, à destination des personnes ne disposant pas d'un accès fiable au Web, reprend l'intégralité du contenu MAGICapp.
- Health Care Readiness - Clinical Unit and Ebola Virus Disease : ces ressources ont été élaborées par l'unité Gestion Clinique, Préparation des services de santé, OMS, Genève.
- Le PDF peut également être téléchargé directement depuis MAGICapp (cliquer sur l'icône PDF en haut à droite).
- MAGICapp, dans des formats multiniveaux de présentation en ligne⁵ : il s'agit de la version la plus complète des lignes directrices (voir ci-dessous).

Comment parcourir ces lignes directrices

Les lignes directrices sont rédigées, diffusées et actualisées dans MAGICapp, dans un format et une structure qui les rendent conviviales et faciles à suivre. Cela permet la mise à jour dynamique des données probantes et des recommandations afin de prioriser les faits nouveaux tout en conservant les recommandations existantes, le cas échéant, dans les lignes directrices.

Les formats en ligne et les outils complémentaires, comme les infographies, ont pour objet de faciliter la compréhension et l'utilisation des lignes directrices dans une pratique clinique chargée (22). Les formats multiniveaux de présentation en ligne visent à permettre aux utilisateurs finaux de commencer par se familiariser avec les recommandations, puis de les approfondir en relevant les données probantes justificatives et d'autres informations utiles à l'application des recommandations dans la pratique, y compris les outils pour la prise de décision partagée (23).

Les utilisateurs finaux devront en outre connaître la définition des différents types de recommandations – forte, faible/conditionnelle (voir ci-dessous) – et des niveaux de fiabilité des données probantes (degré de concordance entre l'estimation de l'effet d'un traitement dérivée des recherches et ses effets réels).

Pour chaque recommandation, les onglets suivants donnent accès à un complément d'information :

- **Research evidence (Données de la recherche)** : les lecteurs ont accès aux données de la recherche ayant servi de base aux recommandations. Ces données sont présentées sous la forme de tableaux récapitulatifs des résultats selon l'approche GRADE et de résumés narratifs.
- **Evidence to Decision (Des données probantes à la prise de décisions)** : résumé des effets bénéfiques et néfastes absolus, associé à d'autres facteurs tels que les valeurs et préférences des patients, les questions pratiques relatives à l'administration du traitement et des réflexions sur les ressources, l'applicabilité, la faisabilité, l'équité et les droits humains. Ces derniers éléments sont primordiaux pour l'adaptation des lignes directrices à un contexte national ou local.
- **Justification** : décrit la procédure suivie par le GDG pour examiner et intégrer les données probantes influant sur les décisions lors de la création des recommandations, avec un accent mis sur les controverses et les questions difficiles.
- **Practical info (Informations pratiques)** : posologie, durée du traitement et mode d'administration des médicaments, ou méthodologie de test pour identifier les patients dans la pratique.
- **Decision Aids (Outils d'aide à la décision)** : outils favorisant la prise de décisions communes dans le cadre des consultations cliniques (23).

⁵ <https://app.magicapp.org/#/guidelines>

Diffusion

Ces lignes directrices seront publiées sur le site Web de l'OMS et mises à disposition sur d'autres plateformes telles que celles indiquées ci-dessus. En outre, un cours de formation multipays sur la gestion des cas de MVE est prévu en 2022, organisé par l'OMS/AFRO, auquel 22 États-nations seront invités à participer. Le programme comprend deux modules sur les traitements de la MVE et constituera ainsi un moyen efficace de faire connaître ces lignes directrices.

Orientations supplémentaires sur la MVE et outils de mise en œuvre destinés aux agents de santé :

- Manuel sur les Soins de soutien optimisés pour la maladie à virus Ebola (6).
- Lignes directrices de l'OMS sur la prise en charge des cas de femmes enceintes et allaitantes dans le contexte de la maladie à virus Ebola (24).
- Facility estimator for EVD (25). Cet outil fournit une estimation des éléments essentiels nécessaires à l'ouverture et/ou à la gestion d'un centre de traitement en fonction des données fournies par les utilisateurs telles que le nombre de lits, la durée moyenne d'hospitalisation et la période considérée.

5. Incertitudes et recherches futures

Même si le GDG a été en mesure de formuler des recommandations fortes en faveur de l'utilisation de deux traitements, il subsiste de nombreuses incertitudes. Une liste non exhaustive de questions de recherche pour de nouvelles études est présentée ci-dessous.

Il est nécessaire de poursuivre les recherches sur les traitements de la MVE ainsi que sur les aspects des soins de soutien de la MVE, et de mieux comprendre et caractériser la MVE en tant que maladie aiguë et à long terme. Le GDG a noté que même avec les traitements recommandés, le taux de létalité de la MVE reste inacceptablement élevé, en particulier pour les patients qui consultent à un stade plus tardif de la maladie. Le GDG a noté que l'on ne dispose d'aucune donnée concernant plusieurs résultats classés prioritaires par les patients et par le GDG, notamment l'état fonctionnel après MVE et le risque de transmission ultérieure.

Domaines à explorer par de nouvelles études

Il existe de nombreux besoins en matière de recherche transversale, pour développer des ensembles de résultats de base utilisables dans le cadre des essais cliniques sur la MVE, faire une plus large utilisation des cahiers d'observation standardisés, et permettre l'inclusion continue de populations vulnérables (femmes enceintes, nouveau-nés, enfants et personnes âgées).

Traitements

- Quelle est la posologie optimale de mAb114 et de REGN-EB3 ? Des doses fractionnées d'anticorps monoclonaux neutralisants sont-elles plus efficaces ? Le cas échéant, quelles sont les caractéristiques/fonctions optimales de la région Fc favorisant le déclenchement des réponses effectrices des anticorps spécifiquement dirigés contre le virus EBOV ?
- Quel est le lien (le cas échéant) entre l'utilisation d'anticorps monoclonaux neutralisants et les séquelles cliniques ou la persistance virale chez les personnes ayant survécu à la MVE ?
- Existe-t-il des interactions significatives entre les anticorps monoclonaux neutralisants ciblant la glycoprotéine (GP) du virus EBOV et les vaccins anti-MVE renfermant la GP de ce virus, lorsqu'ils sont administrés simultanément ?
- Le traitement combiné par un anticorps monoclonal neutralisant et un autre agent réduit-il la mortalité comparativement à l'utilisation d'un seul anticorps monoclonal ?
- Y a-t-il un risque potentiel de résistance virale causée par la pression sélective des anticorps monoclonaux neutralisants ?
- Les anticorps monoclonaux neutralisants ont-ils un rôle à jouer dans la prophylaxie post-exposition pour les expositions à haut risque ?
- Quelles sont les nouvelles thérapies les plus prometteuses en termes de largeur du spectre d'activité contre les filovirus ? Quelles sont les nouvelles thérapies les plus efficaces en termes de pénétration dans les sites bénéficiant d'un privilège immunitaire ?

Soins de support optimisés

- Un ensemble de soins de soutien optimisés et de thérapeutiques peut-il réduire le taux de létalité chez les patients les plus à risque ? Quelle est la composition optimale d'un ensemble de soins pour la MVE ?
- Comment mettre en œuvre des soins de soutien optimisés pour tous les patients atteints de MVE, en particulier au début d'une flambée ?
- Quelles sont les interventions de remplacement rénal les plus efficaces et les plus réalisables pour les patients atteints de MVE ?
- Quelle est l'influence d'une infection coexistante ou d'une surinfection par des agents pathogènes endémiques (par exemple, le paludisme, le VIH) sur l'évolution de la maladie et son issue ?

Tests de diagnostic rapide

- Comment les tests de diagnostic rapide de la MVE peuvent-ils compléter les stratégies de dépistage existantes ?
- Les tests de diagnostic rapide peuvent-ils permettre de détecter les patients atteints de MVE plus tôt et de réduire les délais de traitement ?

Caractérisation de la maladie

Il est nécessaire de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie, y compris les formes aiguës de la MVE et les séquelles de la MVE.

- Quelle est la pathogénèse de la défaillance terminale des organes dans la MVE (par exemple, le mécanisme de la lésion rénale aiguë) ?
- Quelles sont l'incidence et la symptomatologie des séquelles de la MVE ? Quels sont les mécanismes sous-jacents aux séquelles de la MVE ? Comment peut-on prévenir et/ou prendre en charge les séquelles de la MVE ?
- Quelle est la prévalence de la persistance virale chez les patients ayant guéri de la MVE, en fonction du temps écoulé depuis leur guérison ? Quelle est l'incidence/la fréquence des rechutes ? Quel est le risque de transmission ultérieure de la MVE d'un patient guéri à une autre personne ?

Le GDG a noté que les ECR disponibles ne concernaient que la maladie à virus Ebola causée par le virus EBOV (virus Ebola Zaïre) et a encouragé la recherche et le développement axés sur d'autres ebolavirus et marburgvirus.

Références bibliographiques

1. Kuhn JH, Adachi T, Adhikari NKJ, Arribas JR, Bah IE, Bausch DG et al. : New filovirus disease classification and nomenclature. *Nature reviews. Microbiology* 2019;17(5):261-263
2. Jacob ST, Crozier I, Fischer WA, Hewlett A, Kraft CS, Vega M-ADL et al. : Ebola virus disease. *Nature reviews. Disease primers* 2020;6(1):13
3. Kawuki J, Musa TH, Yu X : Impact of recurrent outbreaks of Ebola virus disease in Africa: a meta-analysis of case fatality rates. *Public health* 2021;195 89-97
4. Organisation mondiale de la Santé : Principaux repères sur la maladie à virus Ebola. 2021 ;
5. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D et al. : A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine* 2019;381(24):2293-2303
6. OMS : Soins de supports optimisés pour la maladie à virus Ebola : procédures de gestion clinique standard. 2019 ;
7. Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, Murthy S, Brett-Major DM, Jacobs M et al. : Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet (London, England)* 2018;391(10121):700-708
8. World Health Organization : WHO Handbook for guideline development. 2014;
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. : GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7650):924-6
10. Therapeutics for Ebola virus disease. Guideline Development Group meeting, 17 November 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/meeting-report-of-the-first-gdg-meeting-for-therapeutics-for-ebola-virus-disease-%28evd%29>, consulté le 1er août 2022).
11. Bulletins d'information sur les flambées épidémiques. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news>, consulté le 1er août 2022).
12. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne* 2020;192(32):E901-E906
13. Gao Y, Zhao Y, Guyatt G, Fowler R, Kojan R, Ge L, Tian J, Hao Q. Effects of therapies for Ebola virus disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2022 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00123-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00123-9).
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ : Going from evidence to recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7652):1049-51
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66(7):726-35
16. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ : GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):383-94
17. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. : GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):401-6
18. Davey RT, Nordwall J, Proschan MA : Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *The New England journal of medicine* 2017;376(7):700-701
19. Hargreaves A, Brady C, Mellors J, Tipton T, Carroll MW, Longet S : Filovirus Neutralising Antibodies: Mechanisms of Action and Therapeutic Application. *Pathogens (Basel, Switzerland)* 2021;10(9):
20. Tshiani Mbaya O, Mukumbayi P, Mulangu S : Review: Insights on Current FDA-Approved Monoclonal Antibodies Against Ebola Virus Infection. *Frontiers in immunology* 2021;12 721328
21. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H : Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. *Nature reviews. Microbiology* 2019;17(10):593-606
22. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A et al. : Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. *Chest* 2013;144(2):381-389
23. Agoritsas T, Heen AF, Brandt L, Alonso-Coello P, Kristiansen A, Akl EA et al. : Decision aids that really promote shared decision making: the pace quickens. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015;350 g7624
24. Lignes directrices de l'OMS sur la prise en charge des cas de femmes enceintes et allaitantes dans le contexte de la maladie à virus Ebola; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/339856>, consulté le 1er août 2022).
25. Essential Items Estimator Tool (Ebola); 2022 (<https://essentialitemsestimator.com/>, consulté le 1er août 2022).

Annexe 1

Anticorps monoclonal neutralisant mAb114 contre la maladie à virus Ebola (MVE) : orientations pour les agents de santé

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 ansuvimab.

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'Ebola virus 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.

Après reconstitution

La durée maximale de conservation de la solution reconstituée dans le flacon et de la solution diluée dans la poche IV est de **4 heures**.

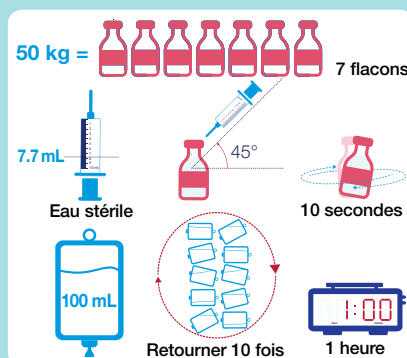
- En cas d'arrêt de la perfusion, pour quelque raison que ce soit, il est possible de la reprendre sur le même patient tant que le délai entre la dilution et la fin de la perfusion ne dépasse pas 4 heures.
- Si le délai a été dépassé, il est nécessaire de calculer la dose restant à perfuser au patient, 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.

POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

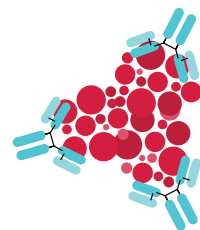
La posologie de mAb114 pour les patients adultes et pédiatriques est de **50 mg/kg (ou 1 ml/kg)** à reconstituer avec de l'eau stérile pour injection, puis à diluer et à administrer en perfusion intraveineuse unique (IV) sur 60 minutes.

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.



Préparation et administration de mAb114 contre la maladie à virus Ebola (MVE)



1. CALCULER LA DOSE 2. RECONSTITUER 3. DILUER 4. ADMINISTRER 5. SURVEILLER

1. CALCULER LA DOSE

- **Peser** le patient.
- **Calculer** la dose conformément au Tableau 1.

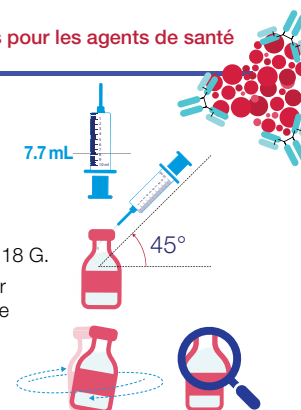
TABLEAU 1. Dose de mAb114, nombre de flacons requis, volume de solution de dilution à ajouter à mAb114, volume final de solution à perfuser

Poids (kg)	Volume de mAb114 (ml)	Nombre de flacons	Volume de solution de dilution à ajouter pour reconstituer mAb114 (ml)	Volume total de la solution diluée à perfuser (ml) (mAb114 et solution de dilution)
1	1	1	5	6
2	2	1	10	12
3	3	1	10	13
4	4	1	10	14
5	5	1	10	15
6	6	1	10	16
7	7	1	10	17
8	8	1	10	18
9	9	2	10	19
10	10	2	10	20
11	11	2	25	36
12	12	2	25	37
13	13	2	25	38
14	14	2	25	39
15	15	2	25	40
16	16	2	25	41
17	17	3	25	42
18	18	3	25	43
19	19	3	25	44
20	20	3	25	45
21	21	3	25	46
22	22	3	25	47
23	23	3	25	48
24	24	3	25	49
25	25	4	25	50
26	26	4	50	76
27	27	4	50	77
28	28	4	50	78
29	29	4	50	79
30	30	4	50	80
31	31	4	50	81
32	32	4	50	82
33	33	5	50	83
34	34	5	50	84
35	35	5	50	85
36	36	5	50	86
37	37	5	50	87
38	38	5	50	88
39	39	5	50	89
40	40	5	50	90
41	41	6	50	91
42	42	6	50	92
43	43	6	50	93
44	44	6	50	94
45	45	6	50	95
46	46	6	50	96
47	47	6	50	97
48	48	6	50	98
49	49	7	50	99
50	50	7	50	100
51	51	7	100	151
52	52	7	100	152
53	53	7	100	153
54	54	7	100	154
55	55	7	100	155
56	56	7	100	156
57	57	8	100	157
58	58	8	100	158
59	59	8	100	159
60	60	8	100	160
61	61	8	100	161
62	62	8	100	162
63	63	8	100	163
64	64	8	100	164
65	65	9	100	165
66	66	9	100	166
67	67	9	100	167
68	68	9	100	168
69	69	9	100	169
70	70	9	100	170
71	71	9	100	171
72	72	9	100	172
73	73	10	100	173
74	74	10	100	174
75	75	10	100	175
76	76	10	100	176
77	77	10	100	177
78	78	10	100	178
79	79	10	100	179
80	80	10	100	180
81	81	11	100	181
82	82	11	100	182
83	83	11	100	183
84	84	11	100	184
85	85	11	100	185
86	86	11	100	186
87	87	11	100	187
88	88	11	100	188
89	89	12	100	189
90	90	12	100	190
91	91	12	100	191
92	92	12	100	192
93	93	12	100	193
94	94	12	100	194
95	95	12	100	195
96	96	12	100	196
97	97	13	100	197
98	98	13	100	198
99	99	13	100	199
100	100	13	100	200



2. RECONSTITUER

- **Préparer** mAb114 dans un espace propre réservé à cet effet dans une zone à faible risque.
- **Se laver** les mains selon le protocole.
- **Retirer les** flacons de mAb114 du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante.
- **Vérifier** l'absence de décoloration dans le contenu des flacons.
- **Prélever** 7,7 ml d'eau stérile pour injection à l'aide d'une seringue stérile de 10 ml et d'une aiguille 18 G.
- **Insérer** l'extrémité de l'aiguille dans le flacon de mAb114. À partir de la position horizontale, incliner l'aiguille à environ 45° vers le bas, au-dessus de la poudre lyophilisée. Injecter lentement l'eau stérile le long de la paroi du flacon sans air pour éviter la formation de mousse et de bulles.
- **Turner** doucement (ne PAS agiter) pendant environ 10 secondes ; puis laisser reposer le flacon pendant au moins 10 secondes. Répéter jusqu'à dissolution de la poudre. Cela peut prendre jusqu'à 20 minutes
- **Vérifier** l'absence de décoloration ou de particules visibles dans la solution reconstituée ; le cas échéant, NE PAS ADMINISTRER la solution et jeter le flacon.

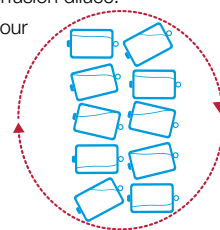


3. DILUTION

Après reconstitution, le mAb114 doit être encore dilué avant la perfusion intraveineuse.

- **Sélectionner** une quantité appropriée de la solution de dilution, soit :
 - chlorure de sodium à 0,9 %
 - solution de Ringer lactate.
- **Prélever et jeter la quantité de** solution de la poche IV nécessaire pour atteindre le volume approprié de solution de dilution (Tableau 1, colonne 4) à l'aide d'une aiguille 18–20 G x 1-1,5" et une seringue de taille appropriée, en utilisant une technique aseptique standard.
- **Prélever** le volume calculé de mAb114 reconstitué du ou des flacons.

- **Injecter** mAb114 dans la solution de dilution pour atteindre le volume total de solution de perfusion diluée.
- **Retourner** la poche IV 10 fois pour assurer un mélange complet. Ne pas agiter.
- **Étiqueter** la poche IV avec le nom du patient, sa date de naissance, son poids en kg, la dose de mAb114 incluse et la date et l'heure de péremption du médicament.

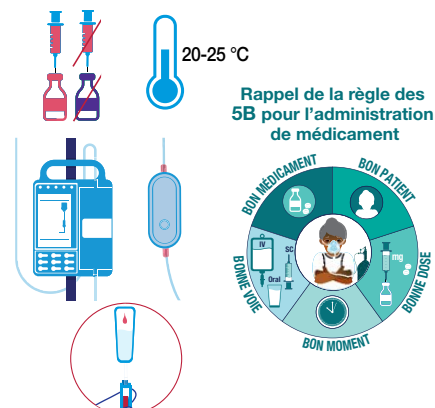


Remarque : Pour les patients pédiatriques, utiliser une seringue de 10 ml et une pompe à perfusion.

4. ADMINISTRER

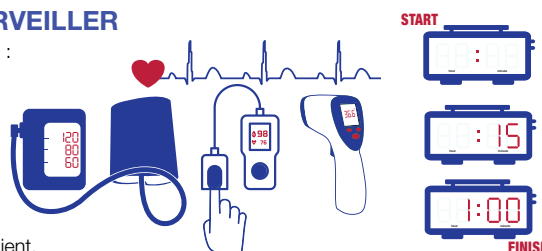
Présentez-vous au patient et expliquez que vous envisagez d'administrer le traitement.

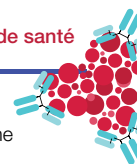
- **Ne pas mélanger** ou administrer avec d'autres médicaments.
- **Laisser** la solution de perfusion diluée atteindre la température ambiante avant de l'administrer.
- **Administrer** la solution de perfusion diluée sur 60 minutes, à l'aide d'une pompe à perfusion (c'est préférable pour les patients pédiatriques de < 20 kg) ou manuellement avec un kit de perfusion intraveineuse contenant une **membrane filtrante stérile de 1,2 micron en polyéthersulfone (PES), sans DEHP, sans latex**.
En cas d'administration manuelle : $\text{débit de goutte-à-goutte} = (\text{volume total (ml)/minutes}) \times \text{calibre du perfuseur}^*$
* Vérifier l'emballage du kit de perfusion concerné !
- **Noter** l'heure et la date de début de la perfusion.
- **Rincer la tubulure** à la fin de la perfusion.
 - En cas d'utilisation d'un pousse-seringue, retirer la seringue et rincer la tubulure avec 2 à 5 ml de solution IV.
 - En cas d'utilisation d'une poche de perfusion, remplacer la poche vide et rincer la tubulure en perfusant au moins 25 ml de solution pour perfusion IV, afin d'assurer l'administration complète du produit.



5. SURVEILLER

- Surveiller les constantes vitales et les symptômes du patient : fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire et saturation en oxygène :
 - immédiatement avant la perfusion
 - 15 minutes après le début de la perfusion
 - à la fin de la perfusion
 - En cas de détérioration clinique au cours de la perfusion, vérifier les constantes vitales plus fréquemment et procéder à une évaluation clinique du patient.





HYPERSENSIBILITÉ ET RÉACTIONS À LA PERFUSION

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des événements associés à la perfusion, ont été signalées pendant et après une perfusion de mAb114. Les événements indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 20\%$) sont la pyrexie, les frissons, la tachycardie, la tachypnée et les vomissements. Le débit de la perfusion de mAb114 peut être réduit ou interrompu en cas d'apparition de signes d'événements associés à la perfusion.

EN CAS D'APPARITION DE SIGNES OU SYMPTÔMES D'UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE OU D'UNE ANAPHYLAXIE, **INTERROMPRE IMMÉDIATEMENT LA PERFUSION** ET INSTAURER UN TRAITEMENT APPROPRIÉ PAR MÉDICAMENT, SOIN DE SOUTIEN ET PRISE EN CHARGE DES VOIES RESPIRATOIRES.

GUIDE EN CAS DE RÉACTION À LA PERFUSION

Suggestions seulement — ne vise pas à remplacer les recommandations cliniques existantes ou à interférer avec le jugement clinique.

INFILTRATION	FIÈVRE	HYPERTENSION	AUTRES SYMPTÔMES :	CONVULSIONS	ANAPHYLAXIE	RÉACTION ALLERGIQUE
(Surveiller la douleur, l'œdème, la tension autour du site d'injection ; le refroidissement ou la décoloration de la peau ; les fuites au site d'insertion) 1. ARRÊTER la perfusion 2. Retirer la perfusion, bander, appliquer de la chaleur OU du froid si disponible 3. Insérer un nouveau cathéter IV	38 °C à 39 °C 1. Poursuivre la perfusion, surveiller les constantes vitales 2. Administrer du paracétamol	Légère 1. Poursuivre la perfusion, surveiller les constantes vitales	FRISSONS HYPOTENSION CÈDÈME NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE Légers 1. Poursuivre la perfusion, surveiller les constantes vitales	Brèves, sans perte de conscience 1. Poursuivre la perfusion et surveiller le patient		
	39 °C — 40 °C 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Surveiller jusqu'à ce que la température soit $< 39\text{ °C}$, puis reprendre en augmentant régulièrement le débit 3. Administrer du paracétamol selon la posologie recommandée	PA >140/90 (OU augmentation de la pression diastolique > 20 mmHg) 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Surveiller la PA toutes les 15 minutes jusqu'à l'obtention d'une PA $< 140/90$, puis reprendre la perfusion prévue	Modérés 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Surveiller jusqu'à ce que les symptômes redeviennent légers 3. Reprendre la perfusion prévue	Crise s'arrêtant d'elle-même 1. ARRÊTER la perfusion 2. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min pendant 15 à 30 min. 3. Si les constantes vitales sont stables et que la crise ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue	Modérée 1. ARRÊTER la perfusion 2. Administrer de la diphenhydramine IV 3. Prévenir le médecin du site dès que possible 4. Continuer à administrer la perfusion IV prévue 5. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min jusqu'à l'atténuation de la réaction et la stabilisation du patient.	Modérée 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Administrer de la diphenhydramine IV 3. Administrer une solution IV 4. Surveiller le patient toutes les 15 minutes jusqu'à la diminution des symptômes jusqu'au grade 1 ou inférieur, puis reprendre la perfusion prévue
	> 40 °C 1. ARRÊTER la perfusion 2. Continuer d'administrer la perfusion IV prévue, paracétamol 3. Mesures de refroidissement externes (si disponibles) 4. Lorsque la température est $< 39\text{ °C}$, reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 % 5. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min au débit réduit de 50 % pendant 15 à 30 min. 6. Si la réaction ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue	PA >160/100 (OU augmentation de la pression diastolique > 30 mmHg) 1. ARRÊTER la perfusion 2. Administrer des médicaments antihypertenseurs si disponibles 3. Lorsque la PA est $< 140/90$, reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 % 4. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min au débit réduit de 50 % pendant 15 à 30 min. 5. Si la réaction ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue.	Graves 1. ARRÊTER la perfusion 2. Lorsque les symptômes redeviennent légers, reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 % 3. Surveiller au débit réduit de 50 % pendant 15 à 30 min. 4. Si la réaction ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue	Crises persistant 1. ARRÊTER la perfusion 2. Évaluer et sécuriser les voies respiratoires 3. Continuer d'administrer la perfusion IV prévue, diazépam 4. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min jusqu'à la disparition des crises et la stabilisation du patient 5. Lorsque le patient stable, reprendre la perfusion à 50 % du débit précédent 6. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min pendant 15 à 30 min. 7. Si les crises ne se reproduisent pas, reprendre la perfusion prévue	Grave 1. ARRÊTER la perfusion 2. Évaluer et sécuriser les voies respiratoires 3. Administrer de l'épinéphrine IM 4. Supplémentation en oxygène 5. Réanimation volémique : 1 à 2 l IV selon les besoins 6. En cas de bronchospasmes résistants à l'épinéphrine IM, donner du salbutamol par nébuliseur ou inhalateur 7. Diphenhydramine IV 8. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min jusqu'à l'atténuation de la réaction et la stabilisation du patient.	

SIGNALEMENT : Accéder au site Web à l'aide du code QR fourni sur le produit.



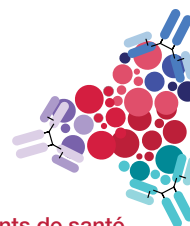
Annexe 2

Cocktail d'anticorps monoclonaux neutralisant REGN-EB3 contre la maladie à virus Ebola (MVE) : orientations pour les agents de santé

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 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).



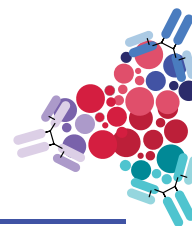
Organisation mondiale de la Santé

Cocktail d'anticorps monoclonaux neutralisant REGN-EB3 contre la maladie à virus Ebola (MVE) 2 août 2022

© Organisation mondiale de la Santé 2022. Certains droits réservés.
La présente publication est disponible sous la licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/).
WHO reference number: WHO/EVD/therapeutics/REGN-EB3/Poster_A/2022.1



Préparation et administration de **REGN-EB3** contre la maladie à virus Ebola (MVE)



1. CALCULER LA DOSE 2. DILUER 3. ADMINISTRER 4. SURVEILLER

1. CALCULER LA DOSE

- Peser le patient.
- Calculer la dose conformément au Tableau 2.

TABLEAU 2. Dose, nombre de flacons, volume total de perfusion diluée et temps de perfusion de REGN-EB3

Poids (kg)	Dose de REGN-EB3 (mg)	Volume de la dose de REGN-EB3 (ml)	Nombre de flacons	Volume total de la solution diluée à perfuser (REGN-EB3 et solution de dilution) (ml)	Temps de perfusion de la solution diluée pour perfusion
1	50	3	1	15	4 heures
2	100	6	1	25	4 heures
3	150	9	1	25	3 heures
4	200	12	1	50	3 heures
5	250	15	2	50	3 heures
6	300	18	2	50	3 heures
7	350	21	2	50	3 heures
8	400	24	2	100	3 heures
9	450	27	2	100	3 heures
10	500	30	3	100	3 heures
11	550	33	3	100	3 heures
12	600	36	3	100	3 heures
13	650	39	3	100	3 heures
14	700	42	3	100	3 heures
15	750	45	4	100	3 heures
16	800	48	4	250	2 heures
17	850	51	4	250	2 heures
18	900	54	4	250	2 heures
19	950	57	4	250	2 heures
20	1000	60	5	250	2 heures
21	1050	63	5	250	2 heures
22	1100	66	5	250	2 heures
23	1150	69	5	250	2 heures
24	1200	72	5	250	2 heures
25	1250	75	6	250	2 heures
26	1300	78	6	250	2 heures
27	1350	81	6	250	2 heures
28	1400	84	6	250	2 heures
29	1450	87	6	250	2 heures
30	1500	90	7	250	2 heures
31	1550	93	7	250	2 heures
32	1600	96	7	250	2 heures
33	1650	99	7	250	2 heures
34	1700	102	8	250	2 heures
35	1750	105	8	250	2 heures
36	1800	108	8	250	2 heures
37	1850	111	8	250	2 heures
38	1900	114	8	250	2 heures
39	1950	117	9	500	2 heures
40	2000	120	9	500	2 heures
41	2050	123	9	500	2 heures
42	2100	126	9	500	2 heures
43	2150	129	9	500	2 heures
44	2200	132	10	500	2 heures
45	2250	135	10	500	2 heures
46	2300	138	10	500	2 heures
47	2350	141	10	500	2 heures
48	2400	144	10	500	2 heures
49	2450	147	11	500	2 heures
50	2500	150	11	500	2 heures
51	2550	153	11	500	2 heures
52	2600	156	11	500	2 heures
53	2650	159	11	500	2 heures
54	2700	162	12	500	2 heures
55	2750	165	12	500	2 heures
56	2800	168	12	500	2 heures
57	2850	171	12	500	2 heures
58	2900	174	12	500	2 heures
59	2950	177	13	500	2 heures
60	3000	180	13	500	2 heures
61	3050	183	13	500	2 heures
62	3100	186	13	500	2 heures
63	3150	189	14	500	2 heures
64	3200	192	14	500	2 heures
65	3250	195	14	500	2 heures
66	3300	198	14	500	2 heures
67	3350	201	14	500	2 heures
68	3400	204	15	500	2 heures
69	3450	207	15	500	2 heures
70	3500	210	15	500	2 heures
71	3550	213	15	500	2 heures
72	3600	216	15	500	2 heures
73	3650	219	16	500	2 heures
74	3700	222	16	500	2 heures
75	3750	225	16	500	2 heures
76	3800	228	16	500	2 heures
77	3850	231	16	500	2 heures
78	3900	234	17	500	2 heures
79	3950	237	17	500	2 heures
80	4000	240	17	1000	2 heures
81	4050	243	17	1000	2 heures
82	4100	246	17	1000	2 heures
83	4150	249	18	1000	2 heures
84	4200	252	18	1000	2 heures
85	4250	255	18	1000	2 heures
86	4300	258	18	1000	2 heures
87	4350	261	18	1000	2 heures
88	4400	264	19	1000	2 heures
89	4450	267	19	1000	2 heures
90	4500	270	19	1000	2 heures
91	4550	273	19	1000	2 heures
92	4600	276	20	1000	2 heures
93	4650	279	20	1000	2 heures
94	4700	282	20	1000	2 heures
95	4750	285	20	1000	2 heures
96	4800	288	20	1000	2 heures
97	4850	291	21	1000	2 heures
98	4900	294	21	1000	2 heures
99	4950	297	21	1000	2 heures
100	5000	300	21	1000	2 heures

Remarque : Le volume de perfusion recommandé garantit que la concentration finale de la solution diluée est comprise entre 9,5 mg/ml et 23,7 mg/ml





2. DILUTION

- **Préparer** REGN-EB3 dans un espace propre réservé à cet effet dans une zone à faible risque.
- **Se laver** les mains selon le protocole.
- **Retirer** les flacons du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante.
- **Vérifier** l'absence de décoloration dans le contenu des flacons.
- **Sélectionner** le type de solution de dilution et le volume requis (Tableau 1), soit :
 - chlorure de sodium à 0,9 %
 - dextrose à 5 % (solution recommandée pour les nouveau-nés) ou
 - solution de Ringer lactate.
- **Prélever et jeter** la quantité de solution de la poche IV égale au volume calculé de REGN-EB3 en ml requis, à l'aide d'une seringue de taille appropriée et d'une aiguille 21 G suivant les techniques aseptiques standard.
- **Ajouter** le volume calculé de REGN-EB3 requis à la poche IV de solution de dilution.
- **Retourner** la poche IV 10 fois pour assurer un mélange complet. Ne pas agiter.
- **Étiqueter** la poche IV avec le nom du patient, sa date de naissance, son poids en kg, la dose de REGN-EB3 incluse et la date et l'heure de péremption du médicament.

3. ADMINISTRER

Présentez-vous au patient et expliquez que vous envisagez d'administrer le traitement.

- **Ne pas mélanger** ou administrer avec d'autres médicaments.
- **Laisser** la solution de perfusion diluée atteindre la température ambiante avant de l'administrer.
- **Administrer** la solution de perfusion diluée à l'aide d'une pompe à perfusion (c'est préférable pour les patients pédiatriques de < 20 kg) ou manuellement avec un kit de perfusion intraveineuse contenant une **tubulure ou un filtre de 0,2 micron** stérile.
- **Sélectionner** le débit de perfusion approprié.

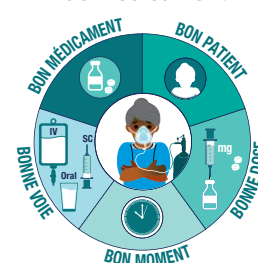
En cas d'administration manuelle : *débit de goutte-à-goutte* = (volume total (ml)/minutes) x calibre du perfuseur*

* Vérifier l'emballage du kit de perfusion concerné !

- **Noter** l'heure et la date de début de la perfusion.

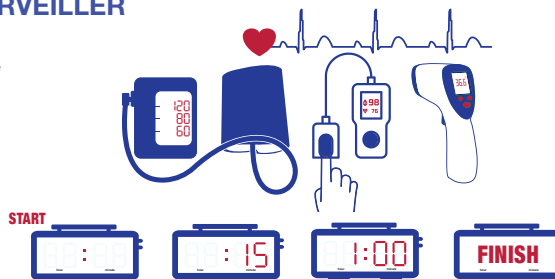
- **Rincer la tubulure** à la fin de la perfusion.
 - Lorsque la poche de perfusion est presque vide, accrocher une poche de rinçage de 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % ou injecter au moins 50 ml supplémentaires de chlorure de sodium à 0,9 % dans la poche de perfusion IV.

Rappel de la règle des 5B pour l'administration de médicament



4. SURVEILLER

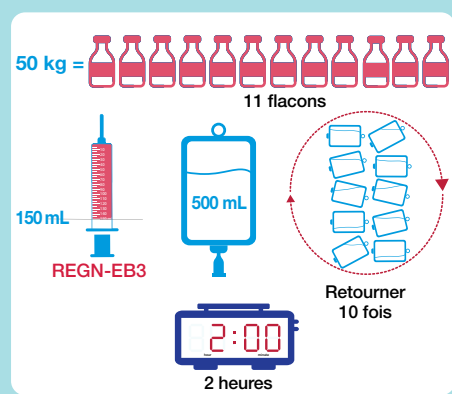
- Surveiller les constantes vitales et les symptômes du patient : fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire et saturation en oxygène :
 - immédiatement avant la perfusion
 - 15 minutes après le début de la perfusion
 - 1 heure après le début de la perfusion
 - à la fin de la perfusion
- En cas de détérioration clinique au cours de la perfusion, vérifier les constantes vitales plus fréquemment et procéder à une évaluation clinique du patient.



EXEMPLE :

Patient pesant 50 kg

- La dose recommandée est de 2500 mg d'atoltivimab, 2500 mg de maftivimab et 2500 mg d'odésivimab OU 150 ml de REGN-EB3.
- La dose nécessite 11 flacons de REGN-EB3.
- Prendre une poche IV de 500 ml de solution de dilution (chlorure de sodium à 0,9 %, lactate de Ringer ou solution de dextrose à 5 %).
- Prélever et jeter 150 ml de solution à l'aide d'une seringue de taille appropriée et d'une aiguille 21 G suivant les techniques aseptiques standard.
- Injectez 150 ml de REGN-EB3 dans la solution pour perfusion afin d'obtenir une solution totale pour perfusion de 500 ml.
- Retourner 10 fois (ne pas agiter).
- Perfuser les 500 ml de solution diluée sur 2 heures.



Préparation et administration de **REGN-EB3** contre la maladie à virus Ebola (MVE) **Orientations pour les agents de santé**

HYPERSENSIBILITÉ ET RÉACTIONS À LA PERFUSION

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des événements associés à la perfusion, ont été signalées pendant et après une perfusion de REGN-EB3. Les événements indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 20\%$) sont la pyrexie, les frissons, la tachycardie, la tachypnée et les vomissements. Le débit de la perfusion de REGN-EB3 peut être réduit ou interrompu en cas d'apparition de signes d'événements associés à la perfusion.

EN CAS D'APPARITION DE SIGNES OU SYMPTÔMES D'UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE OU D'UNE ANAPHYLAXIE, **INTERROMPRE IMMÉDIATEMENT LA PERFUSION** ET INSTAURER UN TRAITEMENT APPROPRIÉ PAR MÉDICAMENT, SOIN DE SOUTIEN ET PRISE EN CHARGE DES VOIES RESPIRATOIRES.

GUIDE EN CAS DE RÉACTION À LA PERFUSION

Suggestions seulement — ne vise pas à remplacer les recommandations cliniques existantes ou à interférer avec le jugement clinique.

INFILTRATION	FIÈVRE	HYPERTENSION	AUTRES SYMPTÔMES :	CONVULSIONS	ANAPHYLAXIE	RÉACTION ALLERGIQUE
(Surveiller la douleur, l'œdème, la tension autour du site d'injection ; le refroidissement ou la décoloration de la peau ; les fuites au site d'insertion) 1. ARRÊTER la perfusion 2. Retirer la perfusion, bander, appliquer de la chaleur OU du froid si disponible 3. Insérer un nouveau cathéter IV	38 °C à 39 °C 1. Poursuivre la perfusion, surveiller les constantes vitales 2. Administrer du paracétamol	Légère 1. Poursuivre la perfusion, surveiller les constantes vitales	FRISSONS HYPOTENSION CÈDÈME NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE Légers 1. Poursuivre la perfusion, surveiller les constantes vitales	Brèves, sans perte de conscience 1. Poursuivre la perfusion et surveiller le patient		
	39 °C — 40 °C 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Surveiller jusqu'à ce que la température soit < 39 °C, puis reprendre en augmentant régulièrement le débit 3. Administrer du paracétamol selon la posologie recommandée	PA >140/90 (OU augmentation de la pression diastolique > 20 mmHg) 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Surveiller la PA toutes les 15 minutes jusqu'à l'obtention d'une PA < 140/90, puis reprendre la perfusion prévue	Modérés 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Surveiller jusqu'à ce que les symptômes redeviennent légers 3. Reprendre la perfusion prévue	Crise s'arrêtant d'elle-même 1. ARRÊTER la perfusion 2. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min pendant 15 à 30 min. 3. Si les constantes vitales sont stables et que la crise ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue	Modérée 1. ARRÊTER la perfusion 2. Administrer de la diphénhydramine IV 3. Prévenir le médecin du site dès que possible 4. Continuer à administrer la perfusion IV prévue 5. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min jusqu'à l'atténuation de la réaction et la stabilisation du patient.	Modérée 1. Réduire le débit de perfusion de 50 % 2. Administrer de la diphénhydramine IV 3. Administrer une solution IV 4. Surveiller le patient toutes les 15 minutes jusqu'à la diminution des symptômes jusqu'au grade 1 ou inférieur, puis reprendre la perfusion prévue
	> 40 °C 1. ARRÊTER la perfusion 2. Continuer d'administrer la perfusion IV prévue, paracétamol 3. Mesures de refroidissement externes (si disponibles) 4. Lorsque la température est < 39 °C, reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 % 5. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min au débit réduit de 50 % pendant 15 à 30 min. 6. Si la réaction ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue	PA >160/100 (OU augmentation de la pression diastolique > 30 mmHg) 1. ARRÊTER la perfusion 2. Administrer des médicaments antihypertenseurs si disponibles 3. Lorsque la PA est < 140/90, reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 % 4. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min au débit réduit de 50 % pendant 15 à 30 min. 5. Si la réaction ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue.	Graves 1. ARRÊTER la perfusion 2. Lorsque les symptômes redeviennent légers, reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 % 3. Surveiller au débit réduit de 50 % pendant 15 à 30 min. 4. Si la réaction ne se reproduit pas, reprendre la perfusion prévue	Crises persistant 1. ARRÊTER la perfusion 2. Évaluer et sécuriser les voies respiratoires 3. Continuer d'administrer la perfusion IV prévue, diazépam 4. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min jusqu'à la disparition des crises et la stabilisation du patient 5. Lorsque le patient stable, reprendre la perfusion à 50 % du débit précédent 6. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min pendant 15 à 30 min. 7. Si les crises ne se reproduisent pas, reprendre la perfusion prévue	Grave 1. ARRÊTER la perfusion 2. Évaluer et sécuriser les voies respiratoires 3. Administrer de l'épinéphrine IM 4. Supplémentation en oxygène 5. Réanimation volémique : 1 à 2 l IV selon les besoins 6. En cas de bronchospasmes résistants à l'épinéphrine IM, donner du salbutamol par nébuliseur ou inhalateur 7. Diphénhydramine IV 8. Surveiller les constantes vitales toutes les 15 min jusqu'à l'atténuation de la réaction et la stabilisation du patient.	

SIGNALEMENT : Accéder au site Web à l'aide du code QR fourni sur le produit.

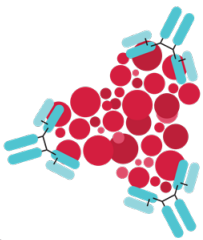


Organisation
mondiale de la Santé

Préparation et administration de REGN-EB3 contre la maladie à virus Ebola (MVE)
2 août 2022

© Organisation mondiale de la Santé 2022. Certains droits réservés.
La présente publication est disponible sous la licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/).
WHO reference number: WHO/EVD/therapeutics/REGN-EB3/Poster_B/2022.1





Contact

Organisation mondiale de la Santé
Avenue Appia 20
1211 Genève 27
Suisse
www.who.int

9789240056947

