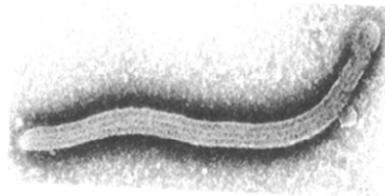


Resaolab



Ebola un virus de fièvres hémorragiques mortel

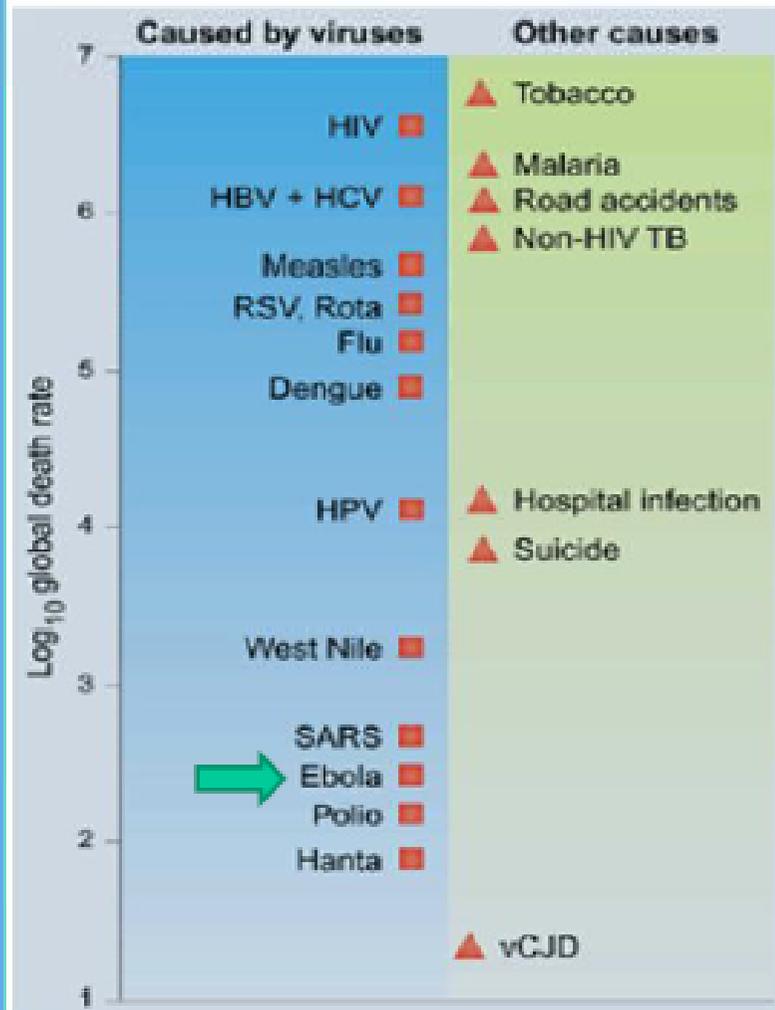


PhC Christophe Peyrefitte, PharmD, PhD

Unité de virologie,
Institut de recherche biomédicale des armées

Emprunts Pr Pialoux, Pr Leloup, Pr Lassel,
Pr Tatevin, CDC, MSF, Pr Rapp

Décès dans le monde



Weiss RA, Nature Medicine, 2004

- **Sida** = 1 500 000 morts en 2013
- **Paludisme** = entre 600 000 et 1,2 millions de morts/an
- **Rougeole** = 1,2 millions d'enfants morts par an
- **SRAS 2003** = 700 morts
- **Corona MERS 2013** = 185 décès
- **Ebola 2014** = 1050 morts au 14 Aout 2014

Objectifs



- Connaître les différents virus de FH, dont le virus Ebola
- Connaître la situation épidémiologique en Guinée
- Reconnaître les symptômes de le FH à Ebola
- Connaître les modes de transmission du virus Ebola
- Connaître les moyens de prévention contre le virus Ebola
- Connaître le diagnostic différentiel de la FH Ebola

FHV: définition clinique

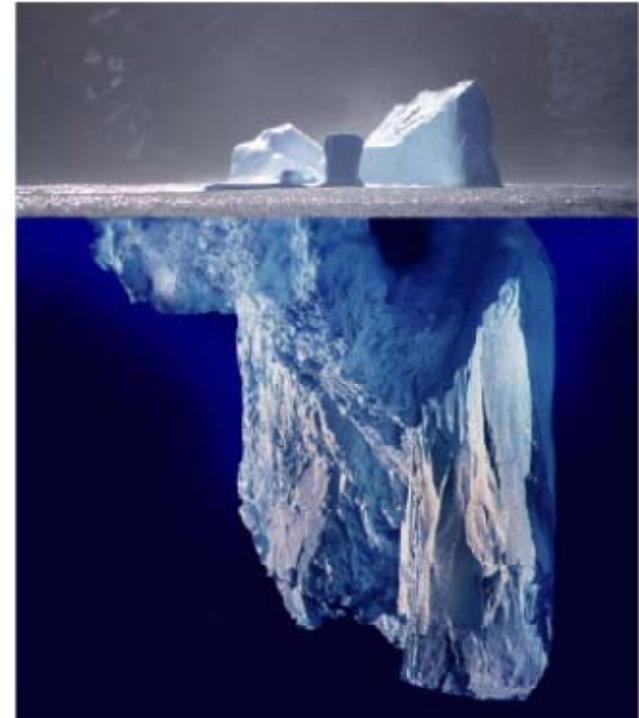


- Infection aiguë qui commence par de la fièvre (38°C), douleurs musculaires, fatigue et évolue vers une maladie grave
- Organes touchés différemment selon les virus
- Trouble de la perméabilité des vaisseaux capillaires
- Les hémorragies résultent des lésions au niveau des petits et des micro-vaisseaux et de la baisse des plaquettes
- Choc, hémorragies massive et encéphalopathie sont de mauvais pronostic

FHV : présentation



- Asymptomatique
- Fébrile associée arthralgie, asthénie
- Hémorragique
 - Mineure : gingivorragie, épistaxis,
 - Sévère : méléna, hématomèse
- Mortalité 1% - 80% des patients hospitalisés



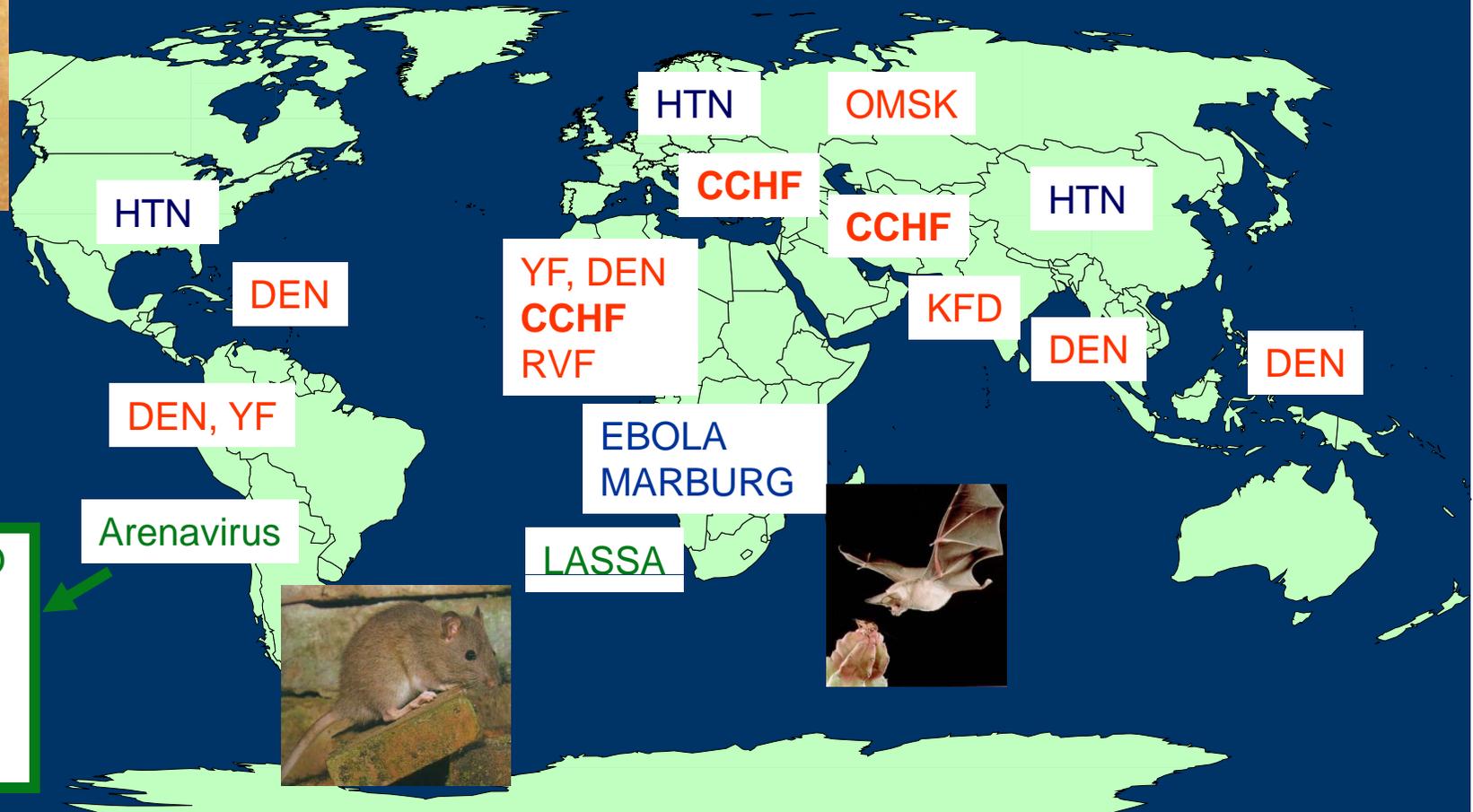
Principaux virus des FH



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

Principal Viral Hemorrhagic Fevers :

Arbovirus, *Filovirus*, *Arenavirus*



GUANARITO
MACHUPO
SABIA
JUNIN
CHAPARE

CCHF : Crimean Congo Hemorrhagic fever, DEN : dengue, YF : Yellow fever,
RVF : Rift valley fever, KFD : Kyasanur Forest disease, OMSK: FH d'Omsk
HTN : Hantavirus

Classification des Filovirus



- **Ordre** : Mononegavirales : *Filoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae* et *Bornaviridae*
virus enveloppé, ARN non segmenté de polarité négative

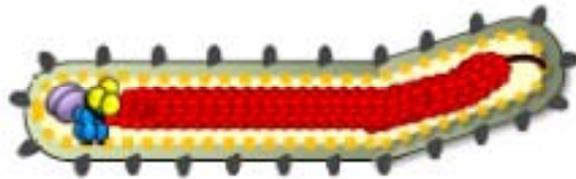
└─ **Famille** : *Filoviridae* : Virus filiforme

├─ **Genre** Cuevavirus (Lloviu virus)

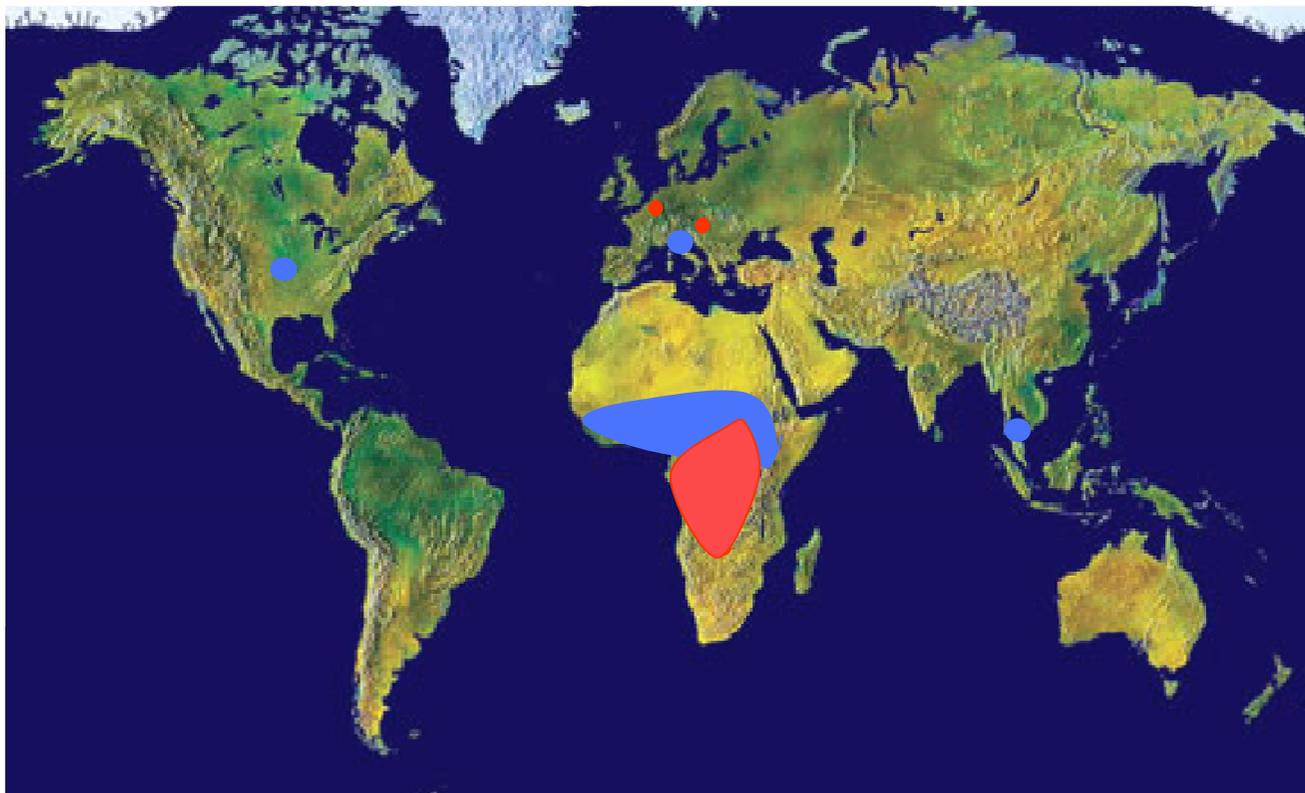
├─ **Genre** Marburgvirus (Marburg et Ravn virus)

└─ **Genre** Ebolavirus

- └─ **Espèces** :
- Zaïre-ebolavirus
 - Soudan-ebolavirus
 - Taï Forest-ebolavirus
 - Bundibugyo
 - Reston-ebolavirus



Répartition des épidémies à Filovirus



1976 Yambuku (RDC)
et Nzara (Soudan)
Rivière Ebola (RDC)

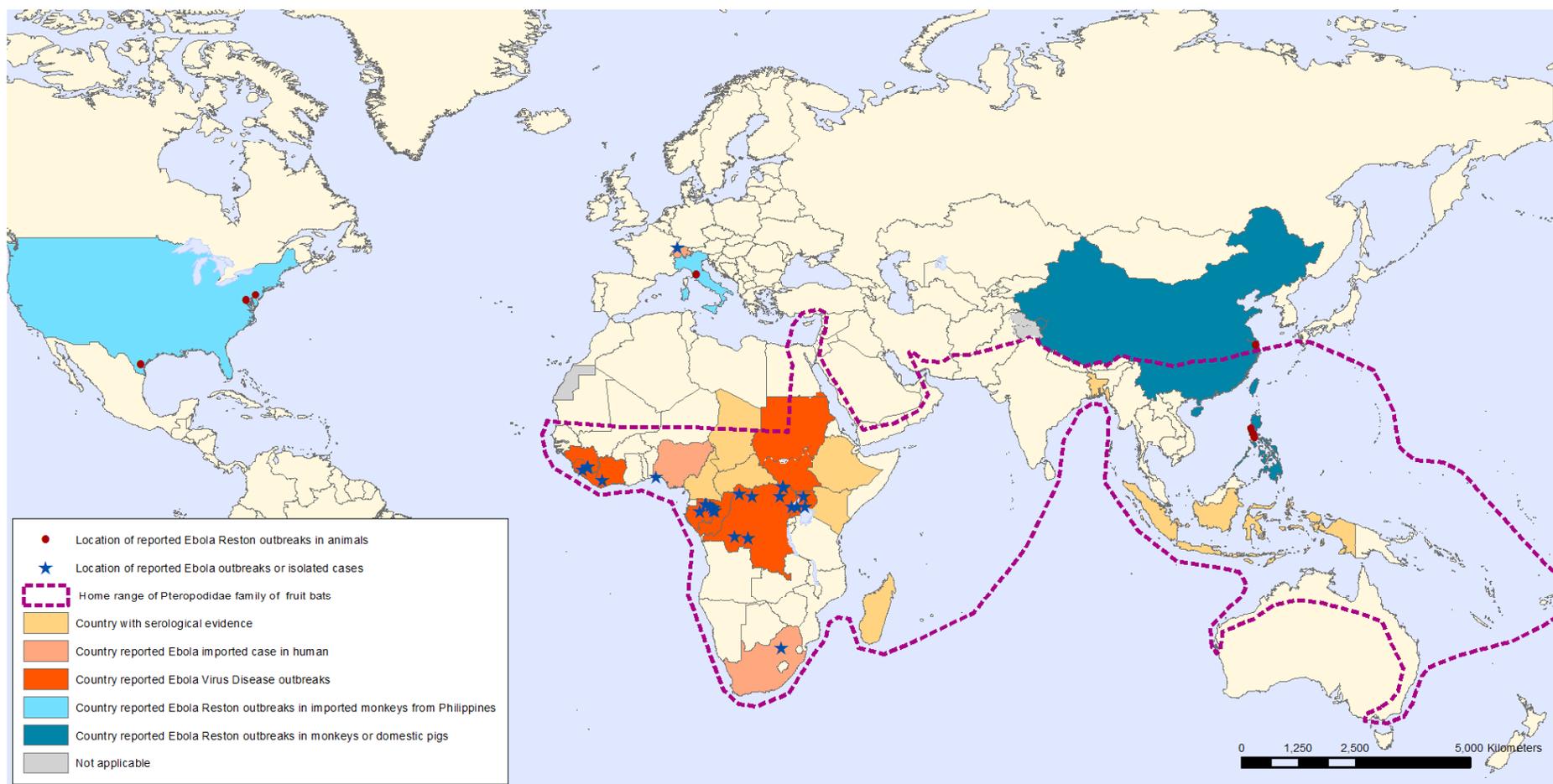
> 2300 cas
dont 1670 décès

● Virus de Marburg

● Virus Ebola

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

Geographic distribution of Ebola virus disease outbreaks in humans and animals



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
 Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI)
 World Health Organization



© WHO 2014. All rights reserved.

Au départ en Guinée



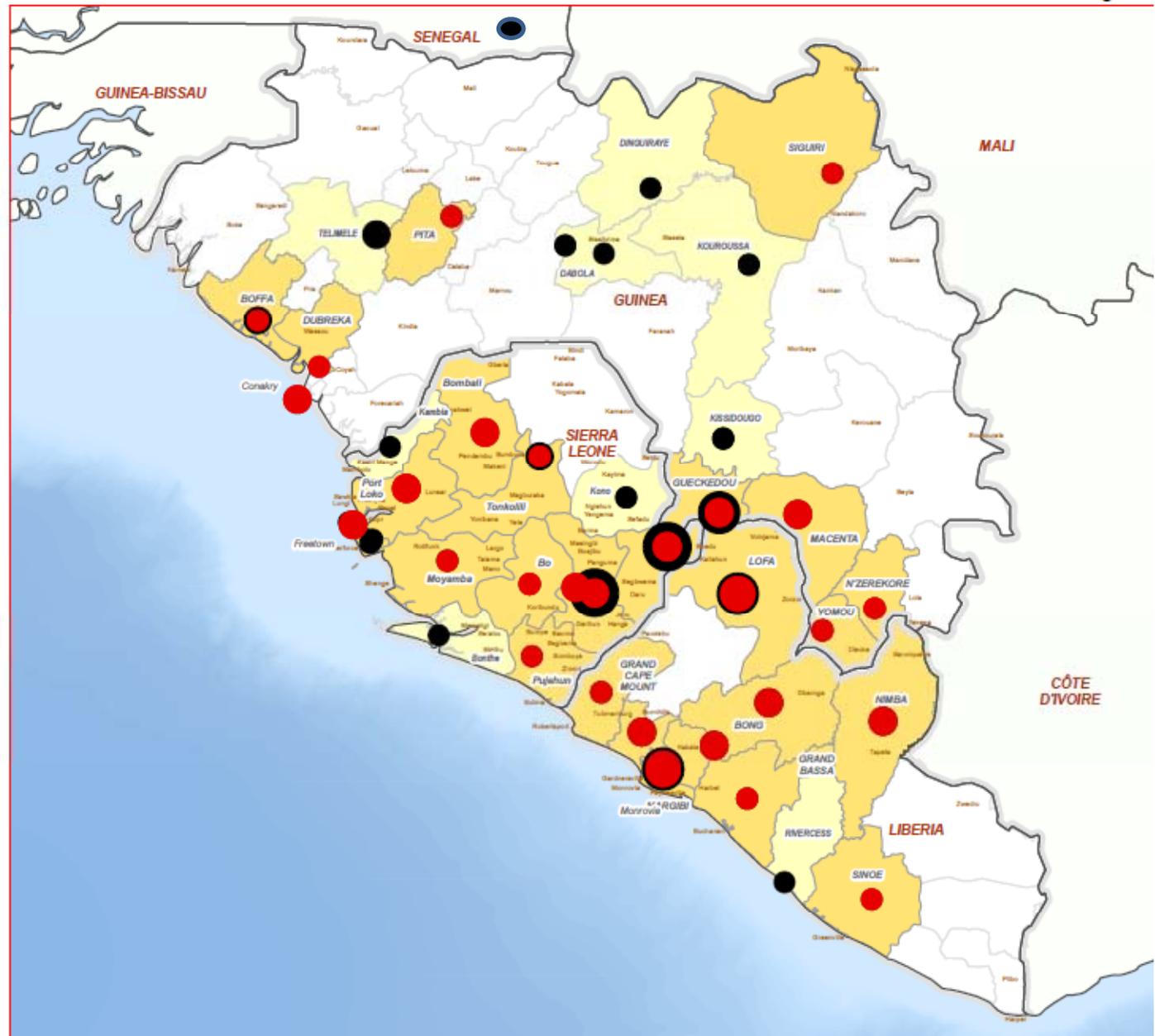
EBOLA OUTBREAK RESPONSE: REGIONAL CONFIRMED AND PROBABLE CASES

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



© WHO 2014. All rights reserved.

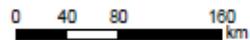
MAP DATE: 29 August



Recent Cases (21 Days Prior)	All cases

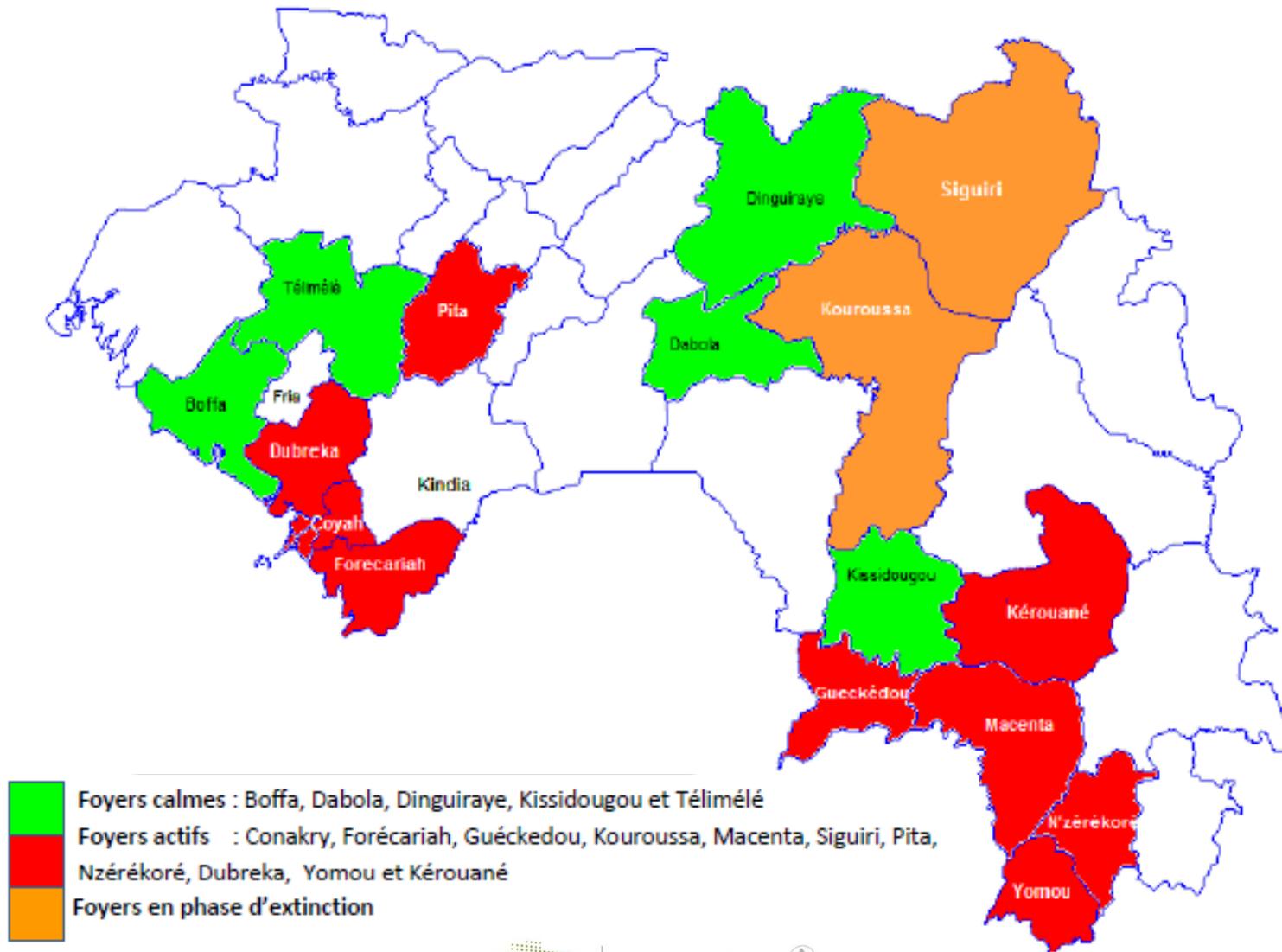
- NOT ACTIVE - No cases in previous 21 days
- ACTIVE - New cases in previous 21 days
- NEWLY INFECTED - New cases in previous 7 days (in previously uninfected areas)

Map Scale (A3): 1:3,700,000
1 cm = 37 km



Situation au 5 septembre

Guinea_Ebola_Sit_Rep_n°143 du 06_Septembre_2014

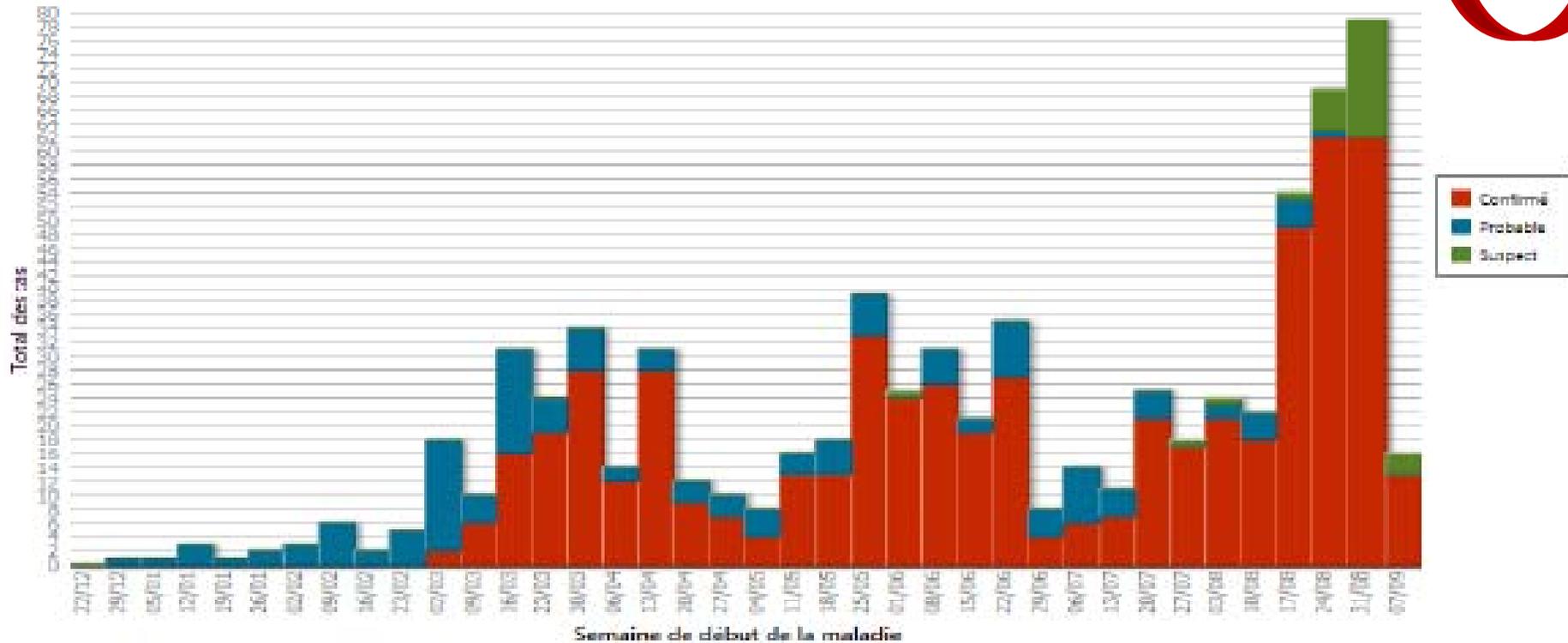


En Guinée : Morbidité mortalité



Guinea_Ebola_Sit_Rep_n°143 du 06_Septembre_2014

1^{ère} Phase 2^{ème} Phase 3^{ème} Phase



5 septembre: **838** cas suspect/confirmés, **531** décès

FHV : les symptômes

Diseases	Filo	RVF	CCHF	YF	DH	Lassa	AmS	HFRS	HPS
Incubation (d)	3-10	2-7	3-7	3-7	7-10	>7	>7	>7	>7
Mortality (%)	50-80	0-10	4-30	10-80	1	15	5-50	0-10	50
Hemorrhages	++	++	+++	++	+	+	++	+	
Rash	++			+	++		+	++	
Petechia	++	+	+++		++		++	++	
Ecchymosis		+	+	++		+			
Melena	++		++	+			+		
Shock	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++
Hepatic failure		++	+++	+++	++	+	+		
Renal failure	+	+	+	++			+	+++	+
CNS	+	++		+		++	+++		
Edema			+++			++	++	++	+++



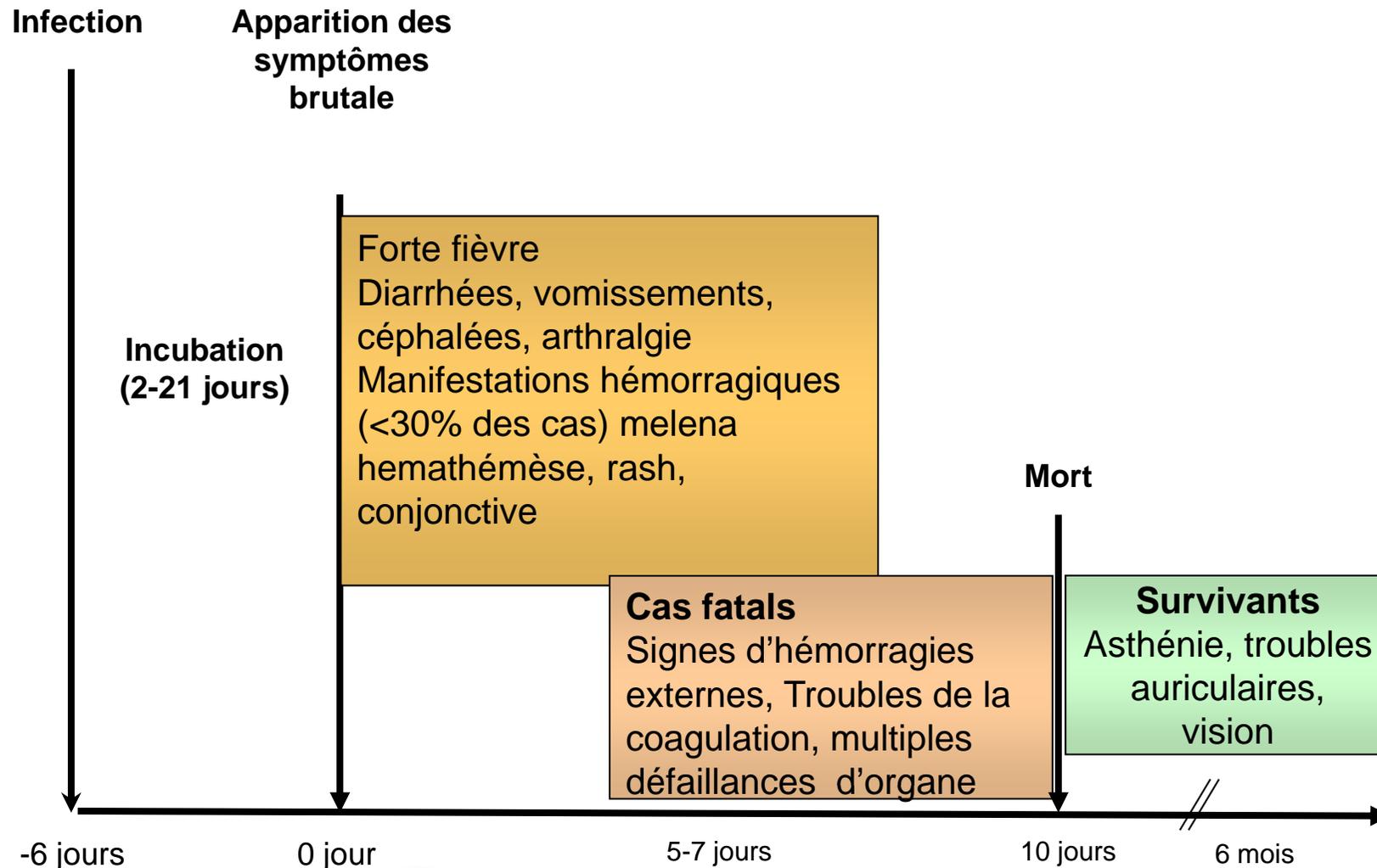
Bannister B, British Medical Bulletin 2010; 95: 193–225

FHV : syndrome clinique général



- Incubation : 7 à 12 j (3 à 21 j)
- Evolution biphasique
 - **Syndrome pseudo-grippal** non spécifique (dengue-like) : fièvre élevée, polyalgies avec myalgies ++, diarrhées, vomissements, pharyngite ± rash, bronchite ou pneumopathie, tr. de conscience.
 - **accalmie** vers le 3–7^{ème} jour
 - **Guérison** ou
 - **phase de reprise avec Syndrome Hémorragique variable** : purpura, Hémorragies muqueuses et viscérales (thrombopénie, CIVD). décès entre le 3-7^{ème} jour d'évolution par défaillance polyviscérale et choc Hémorragique.
 - **variantes symptomatiques** nombreuses : bronchiolite, encéphalite
- **Létalité : 50% à 90 %**

Les fièvres hémorragiques à filovirus



Transmission primaire



Moustiques

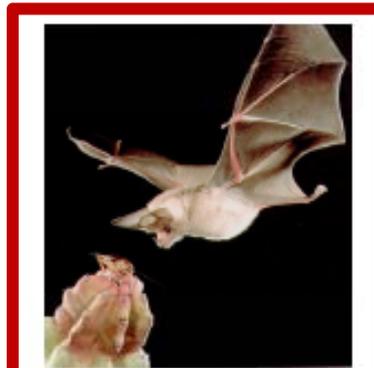


Tiques

DENGUE, YELLOW FEVER,
RIFT VALLEY FEVER
CRIMEAN CONGO HEMORRHAGIC FEVER
KYANASUR FOREST, ALKURHMA
OMSK



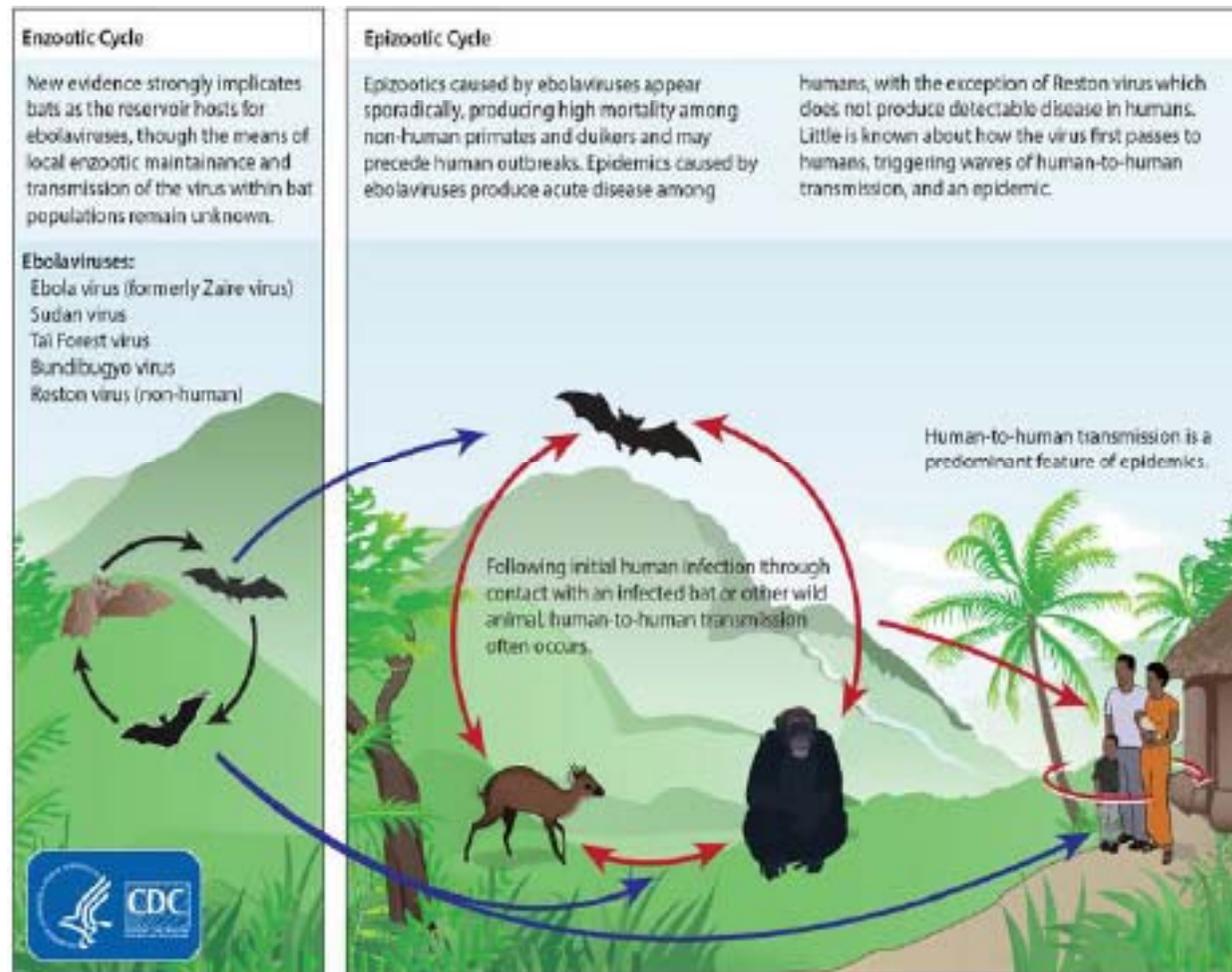
Rongeurs



Chauve-souris

LASSA
JUNIN MACHUPO GUANARITO SABIA
SEOUL HANTAAAN
ANDES
EBOLA MARBURG

Cycle épidémiologique



Transmission primaire

- Contact étroit avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques d'animaux infectés chassés, retrouvés malades ou morts dans la forêt tropicale.
- chauves-souris frugivores, singes, antilopes des bois, porcs-épics, chimpanzés, gorilles
- Viande de brousse



Transmission interhumaine

– contact direct avec liquides biologiques

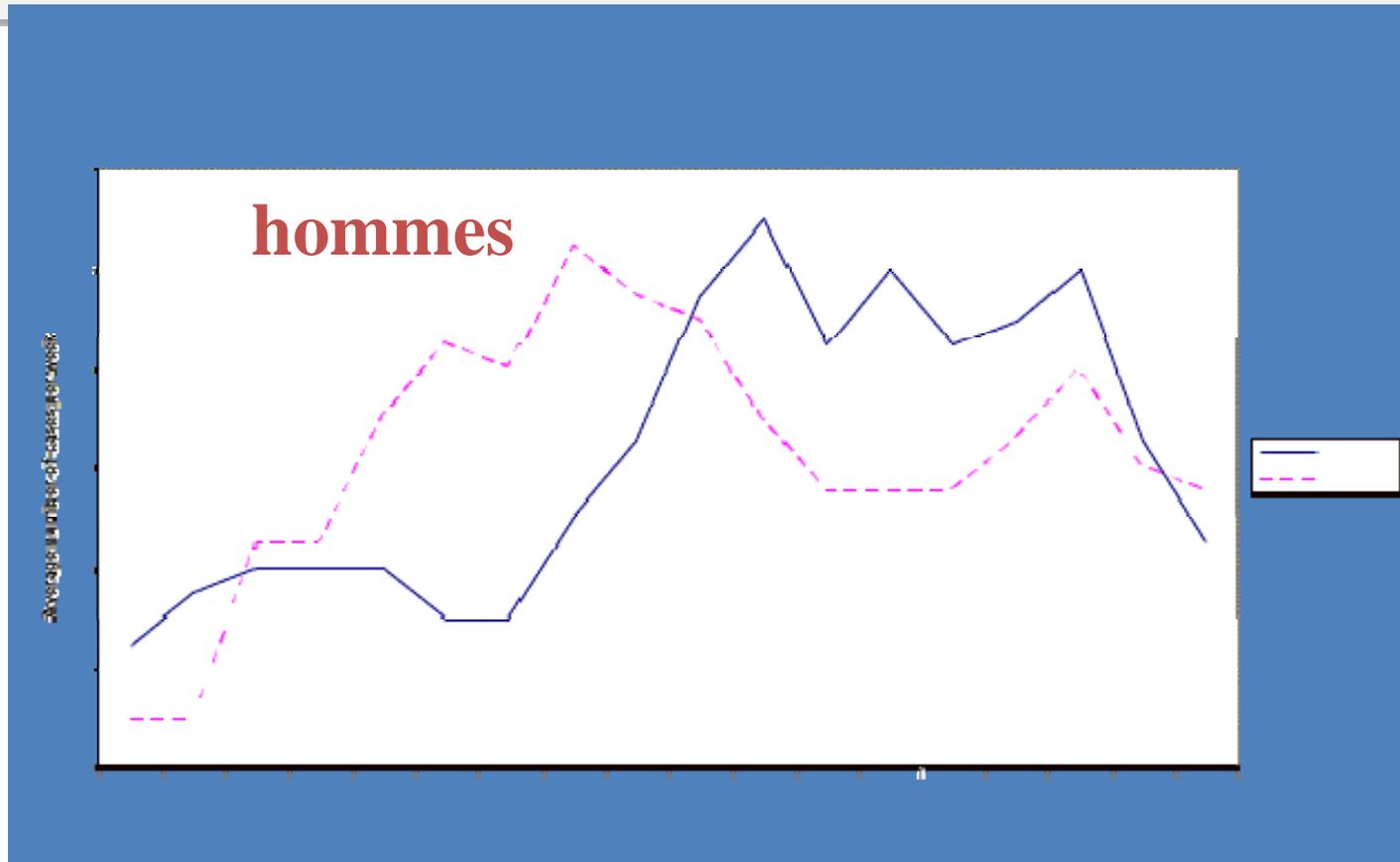


- Liquides biologiques = sang, selles, vomissements, urines, salive, crachats, larmes, sperme
- Peau lésée, organes et muqueuses
- Contact associé à :
 - **stades avancés de la maladie** (pas de transmission en phase d'incubation ou au stade précoce avec fièvre isolée)
 - **circonstances d'exposition**
 - direct proches / soins / toilette funéraire
 - indirect / matériel de soins contaminé
 - pas de transmission interhumaine par voie aérienne



amplification épidémique en milieu de soins

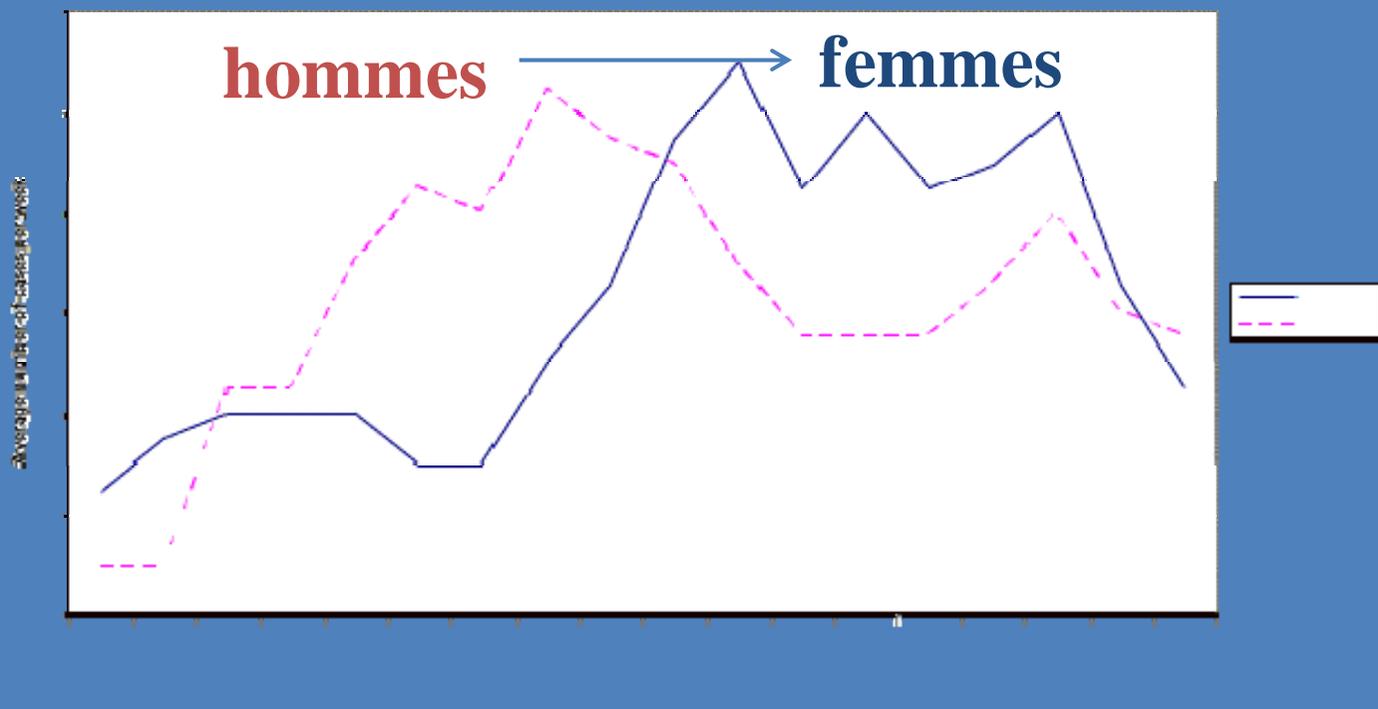
Epidémie FHVE



Les hommes sont infectés au début de l'épidémie par contact avec la faune sauvage

Les femmes sont infectées lors des soins aux malades de la famille

Epidémie FHVE



Les hommes sont infectés au début de l'épidémie par contact avec la faune sauvage

Les femmes sont infectées lors des soins aux malades de la famille

FHV : diagnostic différentiel



- Très proche de
 - **Paludisme +++**
 - Rickettsiose, Erlichioses, Leptospirose
 - Fièvre récurrente, Typhus
 - Shigelloses, Peste
 - Fièvre typhoïde
 - Septicémie Gram négative avec CIVD
- Autres viroses
 - **Autre virus de fièvres hémorragiques +++**
 - Arboviroses
 - Rougeole
 - LCMV
 - Hépatites virales fulminantes
- Envenimations

Traitement



- Symptomatique
 - Sang et fluides de remplacement
- Etiologique
 - Pas de vaccin
 - Pas de molécules antivirales

Traitement symptomatique



- Réhydratation orale ou IV, apport K+
- Pas de dextro 15 %
- paracetamol
- TT du choc
- transfusion
- alimentation semi liquide

Médicaments contre-indiqués

AINS, anticoagulants oraux, héparine

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

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

Mesures barrières et isolement



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

Précautions standard + contact

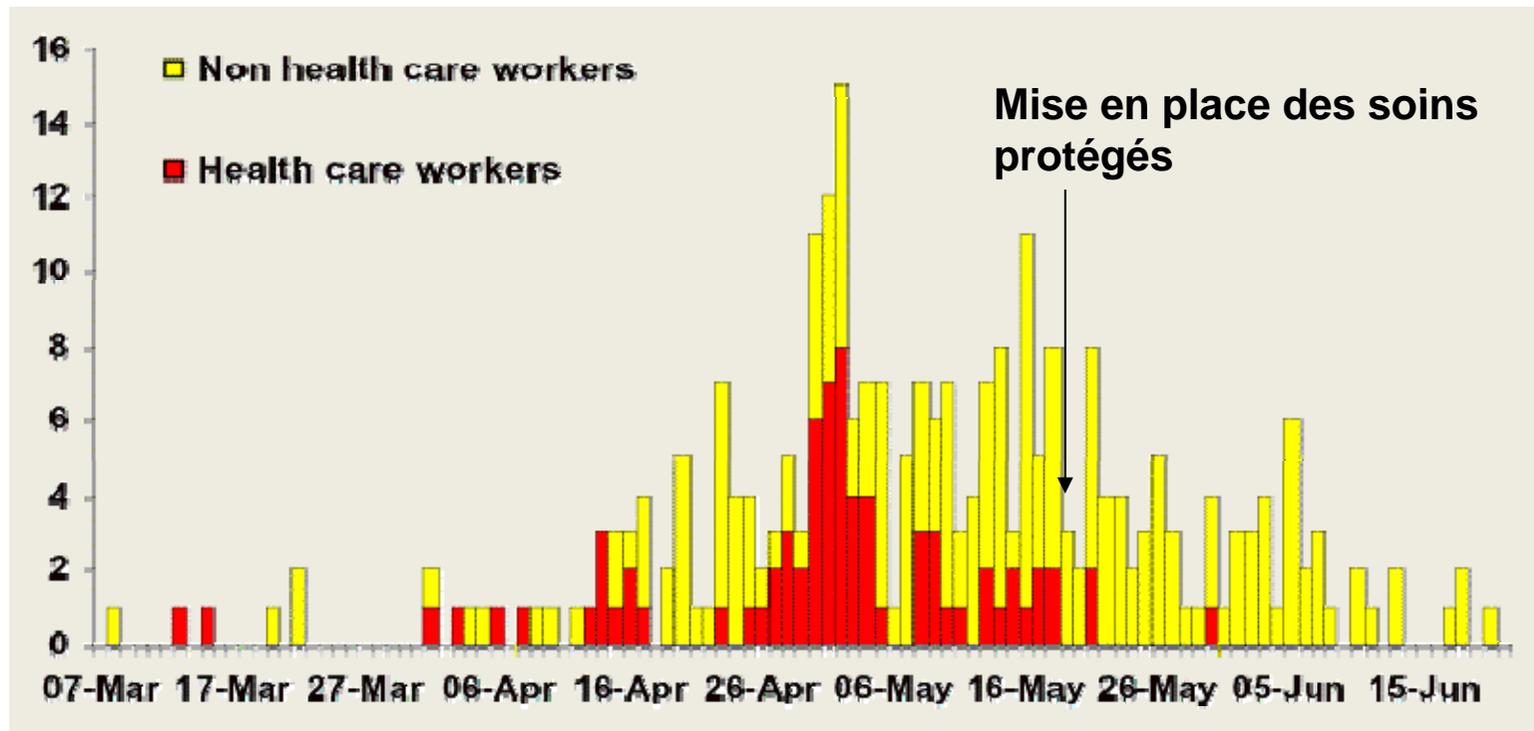


- **Isolement géographique**
chambre individuelle avec SAS
contrôle d'accès
limitation des mouvements et transports
limitation des soignants, regroupement des soins
- **Instruments et matériel**
usage unique ou réservés au patient / désinfectés
- **Élimination des excréta et déchets**
liquides biologiques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

 Procédures écrites, validées par le CLIN

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

Épidémie d'Ebola à Kikwit, Zaire, distribution des cas par date de début des symptômes et du statut agent de santé, 1995



Épidémie au Gabon, octobre 2001



- Mendemba

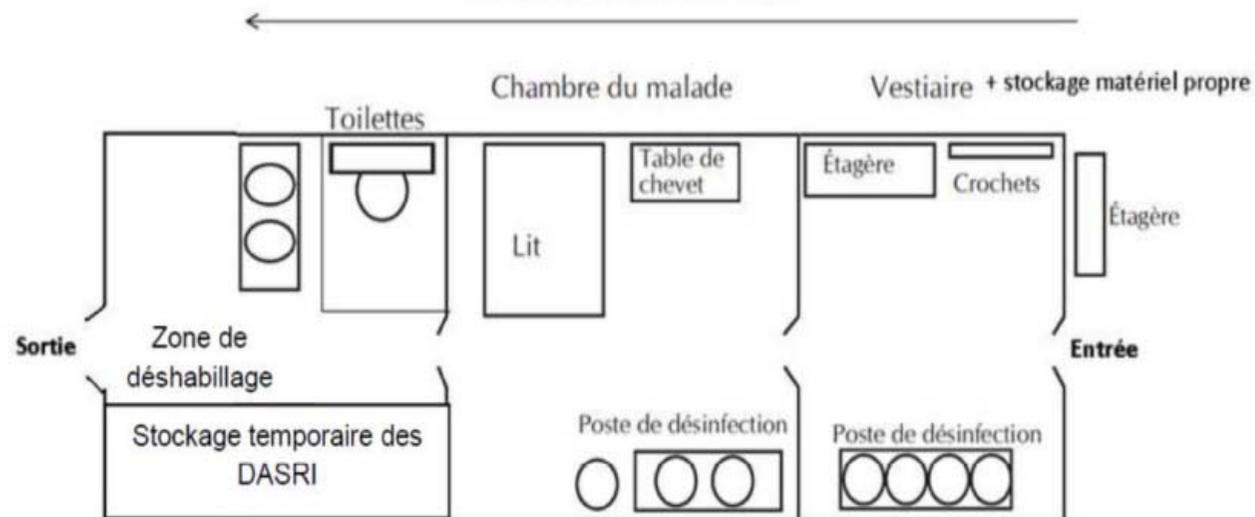


Isolement des patients +++



H Zeller

Principe de la marche en avant



Transport et Traitement des patients

IRBA



Pavillons d'isolement



Kéllé
2002



Incinération des déchets +++

Décontamination eau de javel 3%

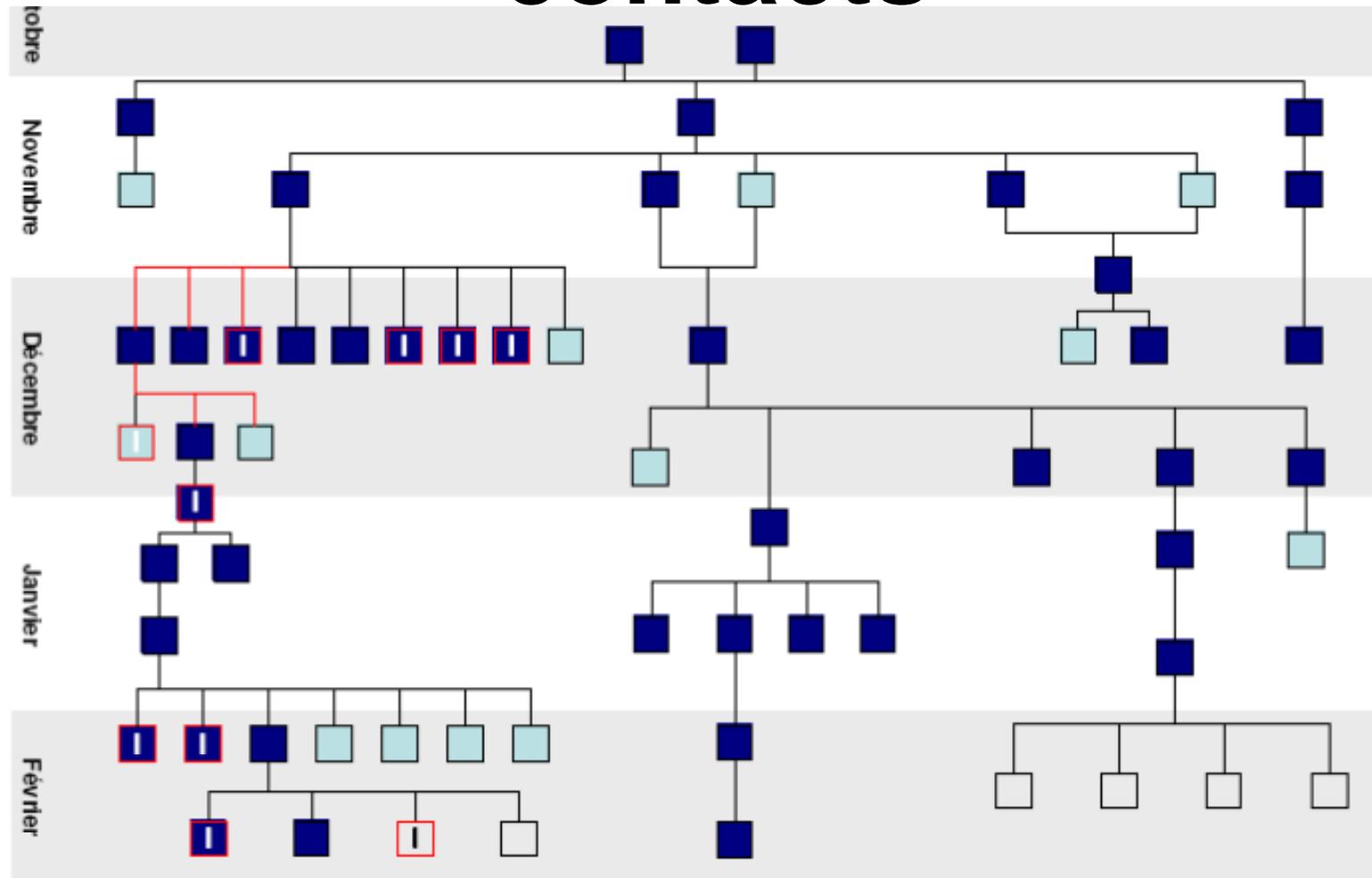
Equipement de protection



Logistique

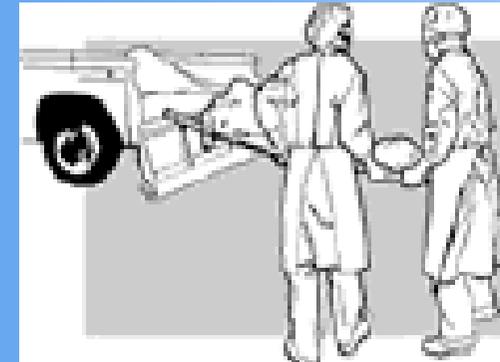


Identifier et surveiller les cas contacts



Death
 Survivor
 Not known
 Isolate case
 Nosocomial Transmission

Pratique mortuaires



VFH : déplacements



Maladie d'importation

Symptômes non spécifiques

Lien épidémiologique douteux

Médecins peu préparés

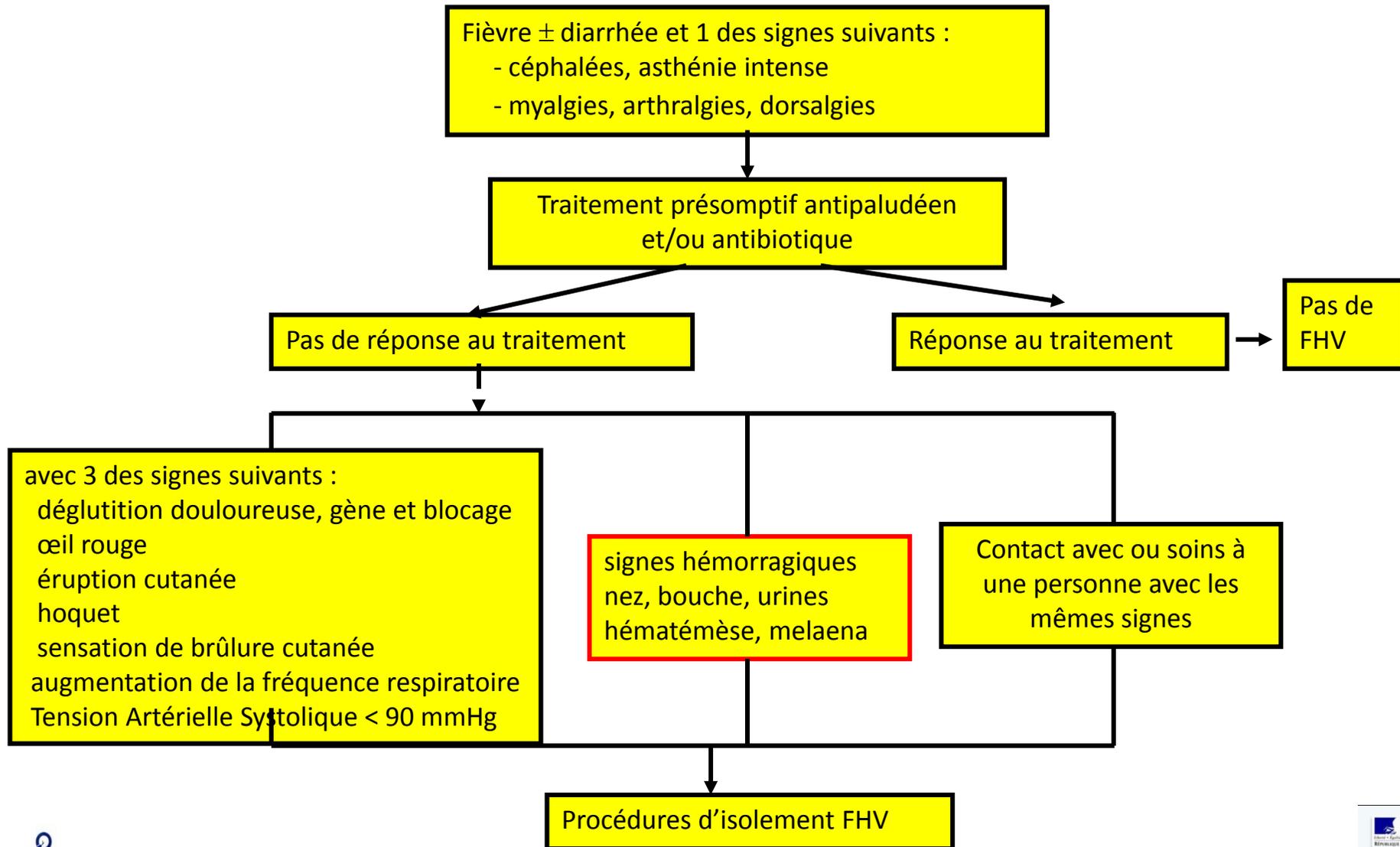
Médias alertés

Le laboratoire doit exclure
beaucoup de pathogènes en peu
de temps



Photos: Wolfgang Preiser, University of Frankfurt

Suspicion de FHV, conduite à tenir



En quelques mots



- La maladie à virus Ebola est une maladie très grave, souvent mortelle chez l'homme (90%)
- Les flambées épidémiques surviennent dans les villages isolés à proximité des forêts
- Les chauves-souris frugivores, seraient les hôtes naturels du virus Ebola
- Le virus se transmet à l'homme à partir des animaux sauvages et se propage ensuite dans les populations par transmission interhumaine par contact avec les fluides biologiques
- Les personnes gravement malades ont besoin de soins intensifs
- Il n'existe ni vaccin ni traitement spécifique homologué

Espoirs futurs : Candidats vaccins

Vaccine	Mouse	Guinea Pig	NHP	Human
DNA	Yes	Yes	Partial	Immunogenic
VRP	Yes	Yes	Yes	NT
Adenovirus	Yes	Yes	Yes	Immunogenic
DNA/Adenovirus prime-boost	NT	Yes	Yes	NT
Virus-like particle	Yes	Yes	Yes	NT
Parainfluenza	NT	Yes	Yes	NT
VSV	Yes	Yes	Yes	NT
Vaccinia	NT	Yes	No	NT
Purified protein	Yes	Yes	Partial with DNA boost	NT
Inactivated virus	Mixed results (partial to complete protection)	Mixed results (partial to complete protection)	Mixed results (no to partial protection)	NT

Espoir proche : Molécules inhibitrices

Compound/Drug	Mouse	Guinea Pig	NHP
S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors	Yes	NT	No
rIFN- α 2b	NT	NT	Delay to death
Convalescent blood	NT	NT	No
Monoclonal Antibodies	Yes ¹	Yes	Partial ²
Polyclonal antibody/sera	Yes ¹	Yes	Yes ³
PMO Antisense	Yes	Yes	Yes
siRNA	Yes	Yes	Yes
rNAPc2	NT	NT	3/9
rhAPC	NT	NT	2/11
FGI-103, 104, 106	Yes	NT	NT

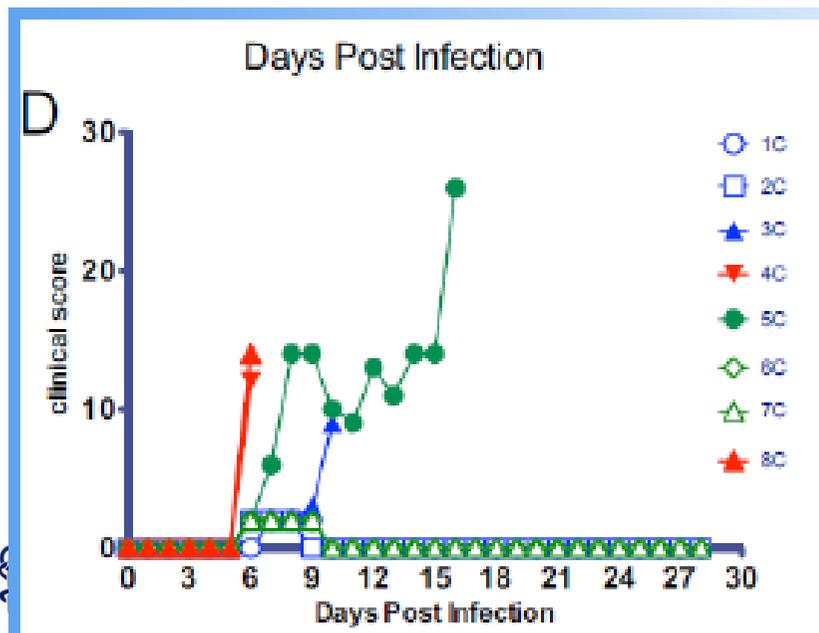
Espoir proche : Molécules inhibitrices

Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques

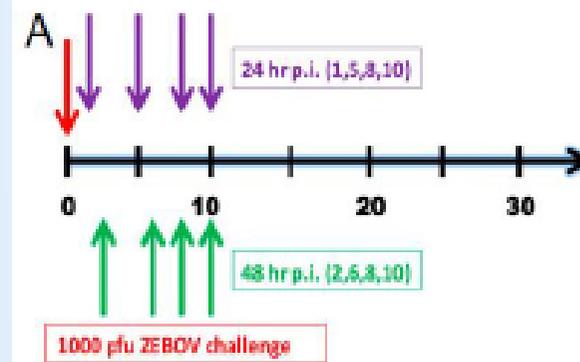
Gene Garrard Olinger, Jr.^{a,1,2}, James Pettitt^{a,1}, Do Kim^b, Cara Working^c, Ognian Bohorov^b, Barry Bratcher^c, Ernie Hiatt^c, Steven D. Hume^c, Ashley K. Johnson^c, Josh Morton^c, Michael Pauly^b, Kevin J. Whaley^b, Calli M. Lear², Julia E. Biggins², Corinne Scully^a, Lisa Hensley^{a,3}, and Larry Zeitlin^{b,2}

^aDivision of Virology, United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Frederick, MD 21702; ^bMapp Biopharmaceutical, Inc., San Diego, CA 92121; and ^cKentucky BioProcessing, LLC, Owensboro, KY 42301

Edited by Charles J. Arntzen, Arizona State University, Tempe, AZ, and approved September 14, 2012 (received for review August 7, 2012)



www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1213709109



4/6 macaques survivants

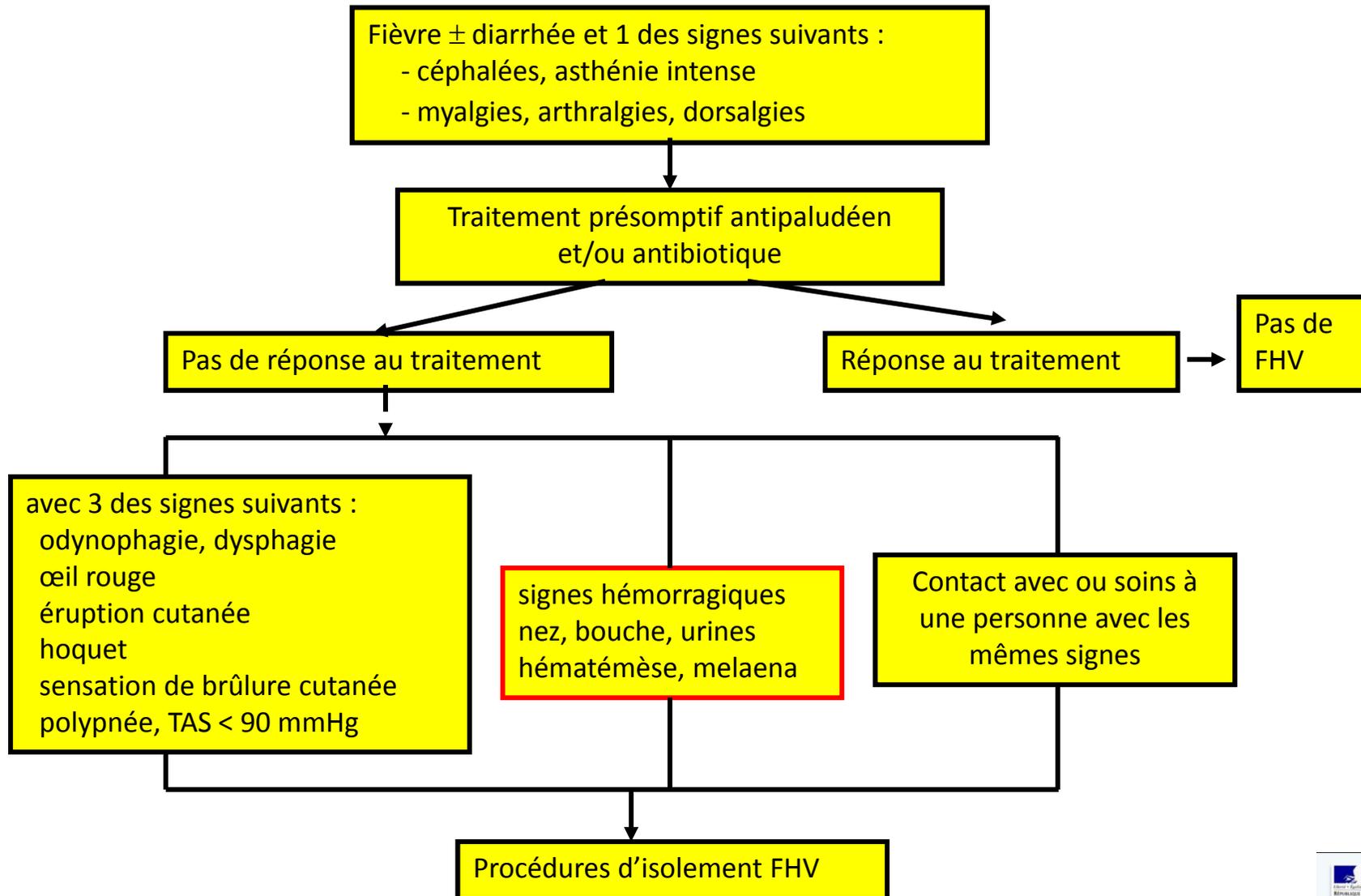
0/2 contrôles



MERCI



Suspicion de FHV, conduite à tenir

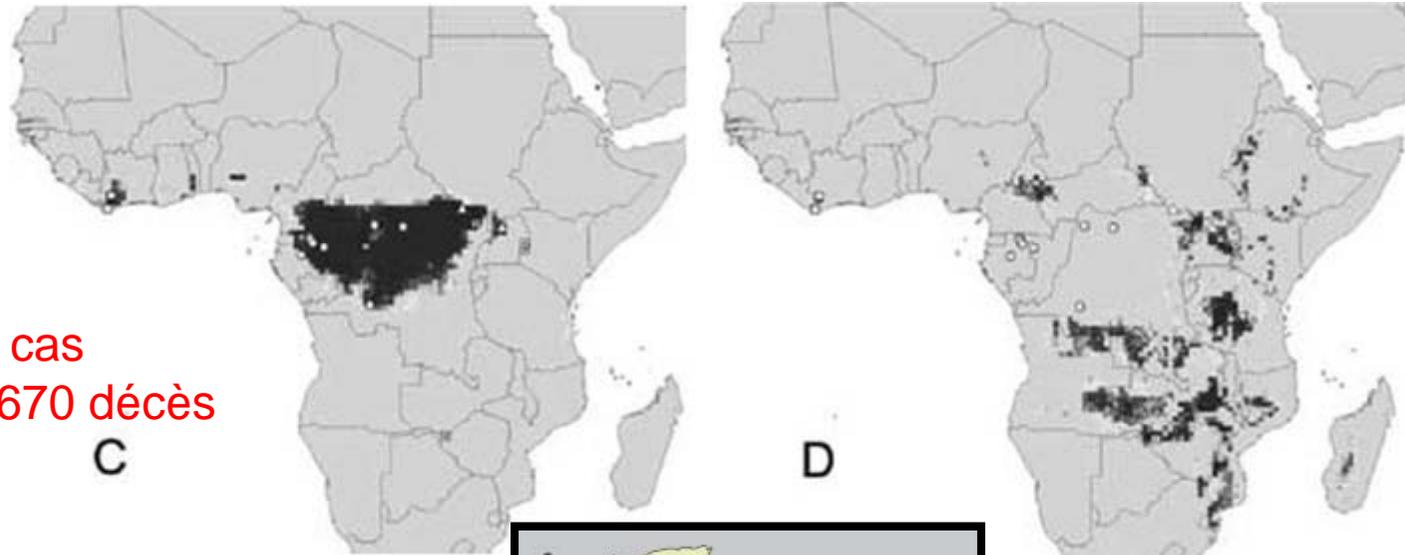


Distribution des FHV

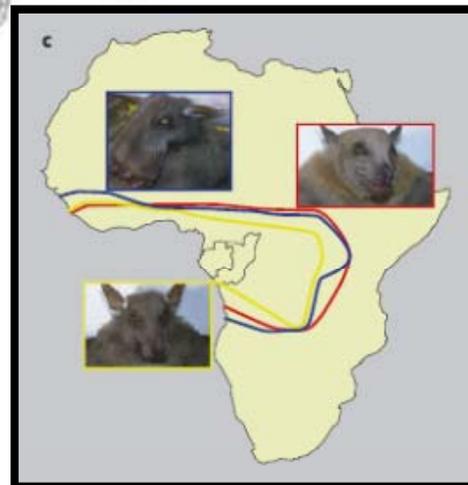


Ebola

Marburg



> 2300 cas
dont 1670 décès



Prévention

- Vaccins
 - Fièvre jaune, 17D vivant atténué
 - Junin (Machupo ?), candid 1
 - Hantavirus
 - CCHF (?)
- En développement : dont recherche IRBA
 - Ebola
 - Marbourg
 - Arenavirus
 - CCHF



Lutte sur le terrain

- Antivectorielle
 - Moustiques : insecticides adulticides et larvicides
 - Tiques : insecticides
 - Rongeurs : pièges



Traitement curatif des virus de FH



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

Articles

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

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

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

Septembre 2014

Christophe Peyrefitte

N°50

Traitement curatif des virus de FH



- **ribavirine injectable (Virazole°)**, en traitement curatif
 - dose de charge : 30 mg/kg (sans dépasser 2 g) en 15-20 mn
 - 6 h plus tard : 16 mg/kg (sans dépasser 1 g) toutes les 6 h pendant 4 j
 - 8 h après la dernière dose précédente : 8 mg/kg (sans dépasser 500 mg) toutes les 8 h pendant 6 j
- **ribavirine orale (Rébétol°)**,
 - en traitement curatif
 - dose de charge de 2g, puis 1,2 g/j en 2 prises (> 75kg)
 - ou 1g/j en 2 prises (< 75kg), pendant 10j

Traitement

- Symptomatique : Réanimation
 - Solutés massifs, transfusion, plaquettes
- Etiologique : Ribavirine
 - Large spectre : Lassa, Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, CCHF
 - 2g dose de charge, 1g/6h/4j, 0,5g/6h/6j
 - Doit être administré très précocement car inhibiteur de la réplication virale
 - Effets indésirables : hémolyse, toxicité rénale
- IRBA recherche de molécules

