

# Maladie à virus Ebola : Épidémiologie, transmission, clinique , traitement ?



Elisabeth Bouvet  
Société de Pathologie Infectieuse de Langue  
Française (SPILF)  
Journée GERES 5 décembre 2014

05/12/2014



Diaporama réalisé sous l'égide, de la SPILF, du  
COREB et du GERES

## Coordination :

- Dominique Salmon Ceron (Infectiologue, Cochin, Paris)
- Elisabeth Bouvet (Infectiologue, GERES, Bichat, Paris)

## Comité de rédaction

- Guillaume Breton (Infectiologue)
- Eric D'Ortenzio (Solthis)
- Sandra Fournier (DOMU APHP)
- Solen Kerneis (Infectiologue)
- Elisabeth Bouvet
- Dominique Salmon

## Experts relecteurs

- Harold Noël (InVS)
- Henri Agut (Virologue)
- Diane Descamps (Virologue)
- Denis Malvy (Infectiologue)
- Marie Tèreèse Baixench (Hygiène)
- François Bricaire (Infectiologue)
- Catherine Leport (COREB, SPILF/Emergences)
- Thierry Debord (coordonateur national délégué)

05/12/2014

## Sommaire

Epidémiologie et **T**ransmission

**V**irologie

Signes cliniques et **T**raitement

**P**révention de la transmission en milieu hospitalier

**O**rganisation et réglementation au niveau national

**C**onclusion

**K**its spécialisés

- Epidémiologie, Virologie, Clinique et perspectives thérapeutiques, Protection du personnel soignant

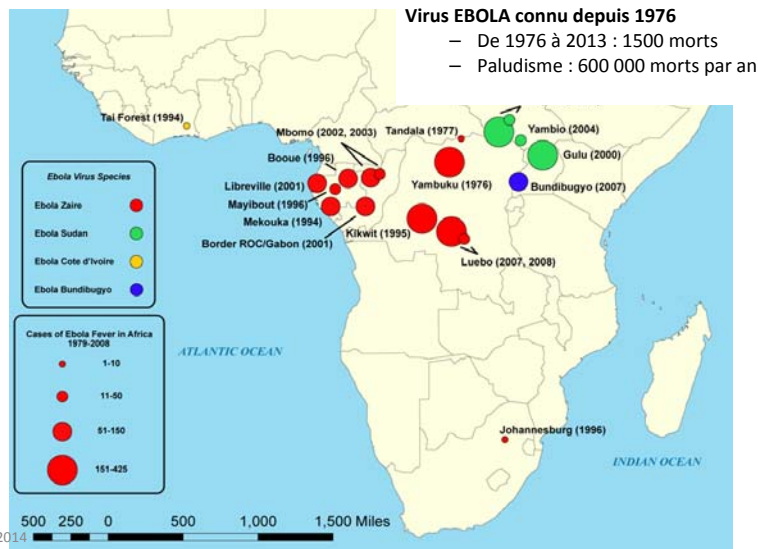
05/12/2014



# Epidémiologie et **T**ransmission

05/12/2014

# Epidémies Ebola 1976-2013



# Localisation des premiers cas de Maladie à virus EBOLA d'épidémie 2014



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



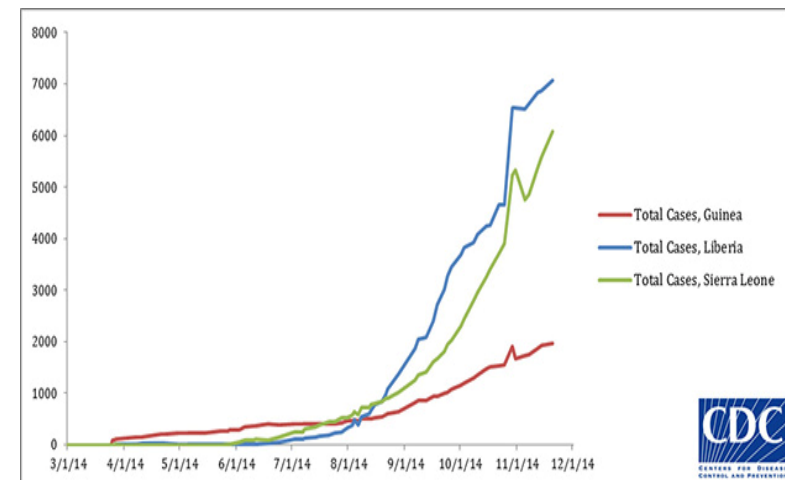
# Epidémie Ebola 2014 en Afrique de l'Ouest

- L'épidémie actuelle touche 4 pays de l'Afrique de l'Ouest
  - Guinée
  - Liberia
  - Sierra Leone
  - Mali : district de Bamako
- Pays sortis des zones à risque
  - Nigéria
  - Rep. Démocratique du Congo



05/12/2014

# Cumulative reported cases of Ebola virus disease in Guinea, Liberia, and Sierra Leone, March 25, 2014 – November 19, 2014, by date of WHO Situation Report, n=15145

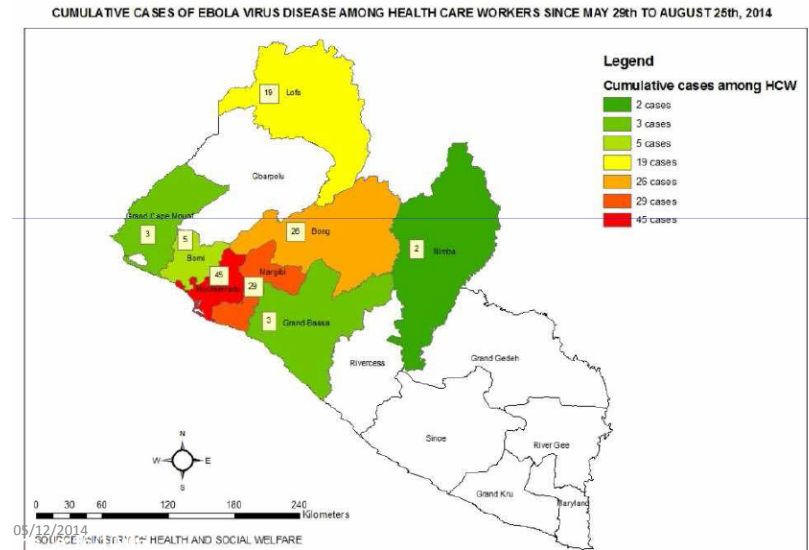


## Maladie à virus Ebola (MVE) hors d'Afrique

- Environ 12 patients atteints ont été rapatriés (Espagne, Royaume-Uni, France, Allemagne et USA)
- La circulation autochtone en dehors de pays d'épidémie reste à ce jour exceptionnelle
  - 1 en Espagne
  - 2 aux USA chez des soignants ayant pris en charge des personnes malades

05/12/2014

## Le risque de transmission aux soignants est important



## Le risque de transmission aux soignants est important

**Table 2. Number of Ebola cases and deaths among healthcare workers West Africa, as of 11 November 2014**

Country	Healthcare worker cases (% of reported cases)	Healthcare worker deaths (% of reported deaths)
Guinea	92 (4.9)	51 (4.5)
Liberia	329 (4.8)	162 (5.7)
Mali	2 (40.0)	1 (20.0)
Nigeria	11 (55.0)	5 (62.5)
Sierra Leone	128 (2.4)	102 (8.7)
Total	562 (4.0)	321 (6.2)

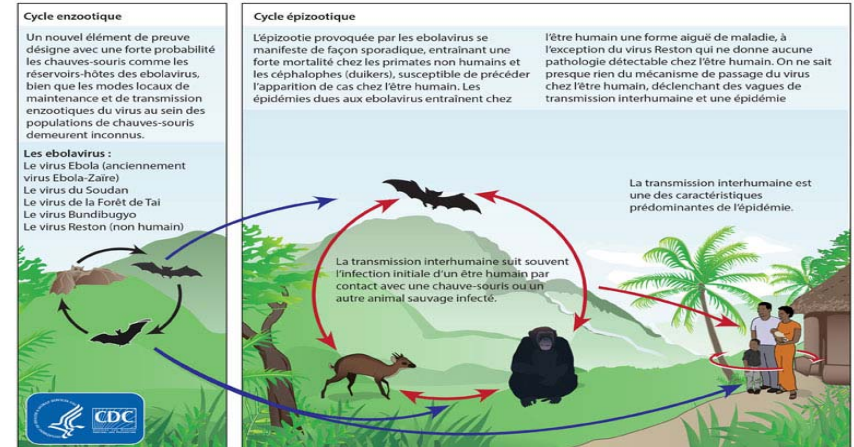
Source: Data are based on official information reported by Ministries of Health [57,62] (See: World Health Organization, Ebola response roadmap situation report, 12 November 2014 [Internet]. Geneva: WHO; 2014 and World Health Organization, Ebola response roadmap situation report, 5 November 2014 [Internet]. Geneva: WHO; 2014)

05/12/2014

## Réservoir et transmission



### Écologie des ebolavirus



05/12/2014

<http://www.cdc.gov/vhf/ebola/ressources/virus-ecology.html>

# Modes de transmission

- **Contact**

- **Direct**

- **par le sang ou les liquides biologiques** d'un patient infecté et malade : urines, selles, vomissements, salive, larmes, sueur, lait maternel, sperme...
    - **Par les objets contaminés par les liquides biologiques** : environnement du patient, aiguilles souillées...
    - **par le corps** d'une personne décédée de MVE.

- **Indirect** par microgouttelettes émises en toussant ou en vomissant.

- **Pas de transmission par voie aérienne** : le virus n'est pas transmis par aérosols comme la grippe ou les coronavirus

05/12/2014

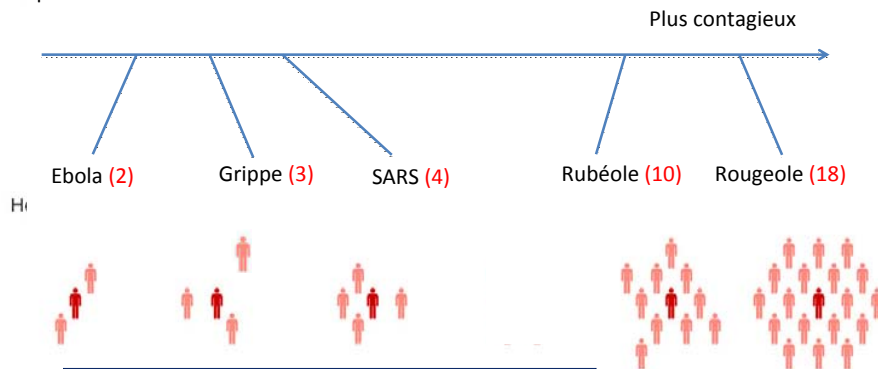
# Modes de transmission

- **Le virus pénètre par voie muqueuse (conjonctivale, buccale) ou cutanée en cas de blessure**
- **Le malade devient contagieux lorsque des symptômes apparaissent**
  - **Un malade qui n'a pas de fièvre n'est pas contagieux.**
- **Les personnes les plus à risque sont celles prenant soins d'un cas (soignants comme entourage proche).**

05/12/2014

## Index de contagiosité du virus EBOLA comparée à d'autres virus

$R_0$ : nombre moyen de nouveaux cas générés par personnes contaminées par une personne malade



Particularité Ebola:  
- pas de transmission aérienne  
- pas de transmission en phase d'incubation

Nishira. Euro Surveil 2014

## Pourquoi cette épidémie est-elle différente des précédentes ?

- **Nombre de cas très important** : > 10 000 au 23/10/2014
- **Durée prolongée** : plusieurs mois
- **Extension à plusieurs pays** d'Afrique de l'Ouest
- **Circulation virus dans zones urbaines** : échanges nombreux, zones plus difficiles à surveiller
- **Débordement des structures sanitaires** locales et des ONG spécialisées



05/12/2014

## Quelque facteur favorisant la diffusion de l'épidémie

- Apparue dans un zone d'Afrique jusque là indemne, donc non préparée
  - méconnaissance de la maladie dans la population
  - d'où retard aux mesures de contrôle de l'épidémie
- Désorganisation et non confiance de la population dans les structures de santé et dans les autorités sanitaires
- Coutumes funéraires
- Déforestation



05/12/2014



## Virologie

05/12/2014

## Virus Ebola : classification



Filovirus

Genre: *Ebolavirus*

Genre: *Marburgvirus*

5 Espèces:

***Zaire ebolavirus***  
*Sudan ebolavirus*  
*Tai forest ebolavirus*  
*Bundibugyo ebolavirus*  
*Reston ebolavirus*

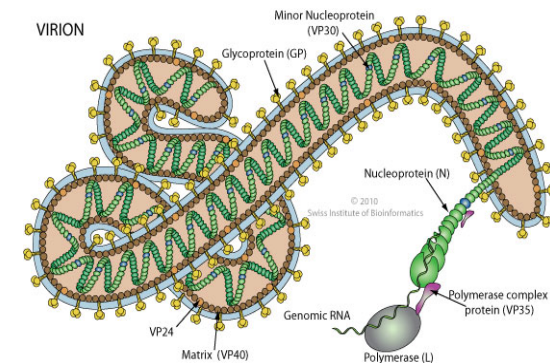
1 Espèce: *Marburg marburgvirus*

- Marburg virus (MARV)
- Ravn virus (RAVV)

05/12/2014

## Virus Ebola

- Virus ARN simple brin
- Glycoprotéine de surface, cible des anticorps neutralisants
- **Virus enveloppé a priori fragile et sensible à la plupart des désinfectants (eau de javel et ses dérivés et solutions hydro alcooliques) à condition de respecter le temps de contact**



05/12/2014



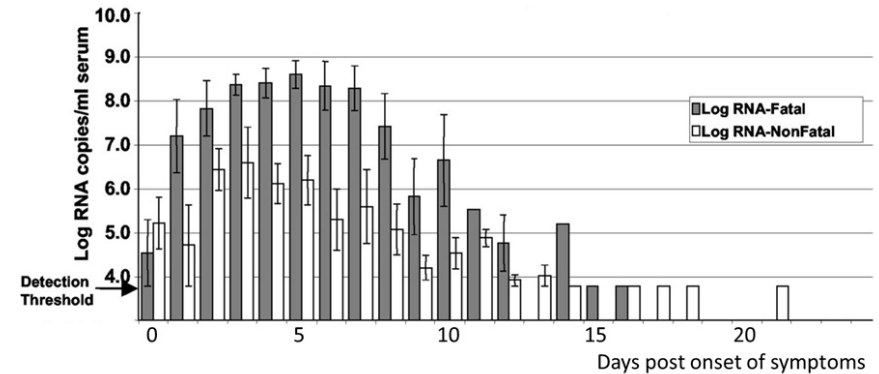
# Diagnostic virologique



- **RT-PCR**
    - Laboratoire de référence : CNR P4 à Lyon
    - Technologie de la RT-PCR en cours de déploiement
      - inactivation virale/lyse puis réalisation dans laboratoire de confinement L3
      - 1 laboratoire agréé par Etablissement zonal (ESR)
      - Charge virale élevée : sang, selles, excréta
  - **Sérologie** : rétrospective
    - Utile pour les contacts
    - Et les cas asymptomatiques
- Nombreux diagnostics différentiels** (palu, typhoïde...)

05/12/2014

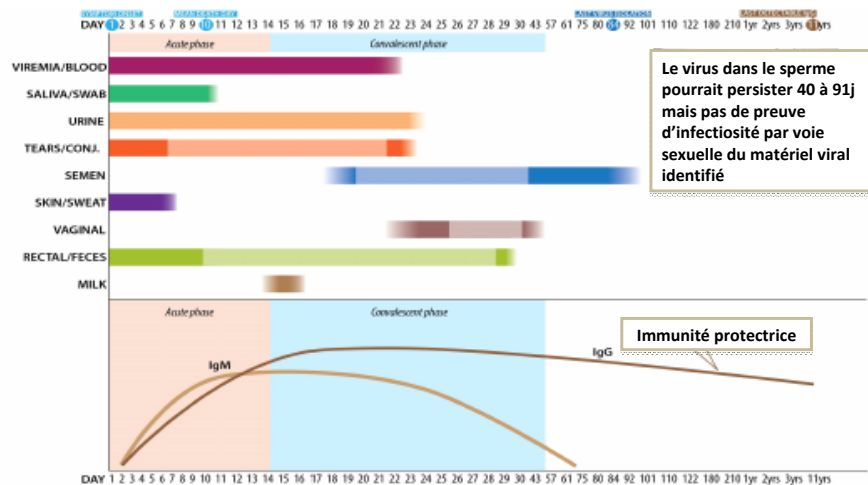
# Cinétique de la charge virale plasmatique au cours du temps



Towner JS. J Virol 2004;78:4330

05/12/2014

# Virus EBOLA dans les liquides biologiques



05/12/2014

D'après O de la Rosa, MSF, sept 2014; Bausch 2007; Rowe 1999

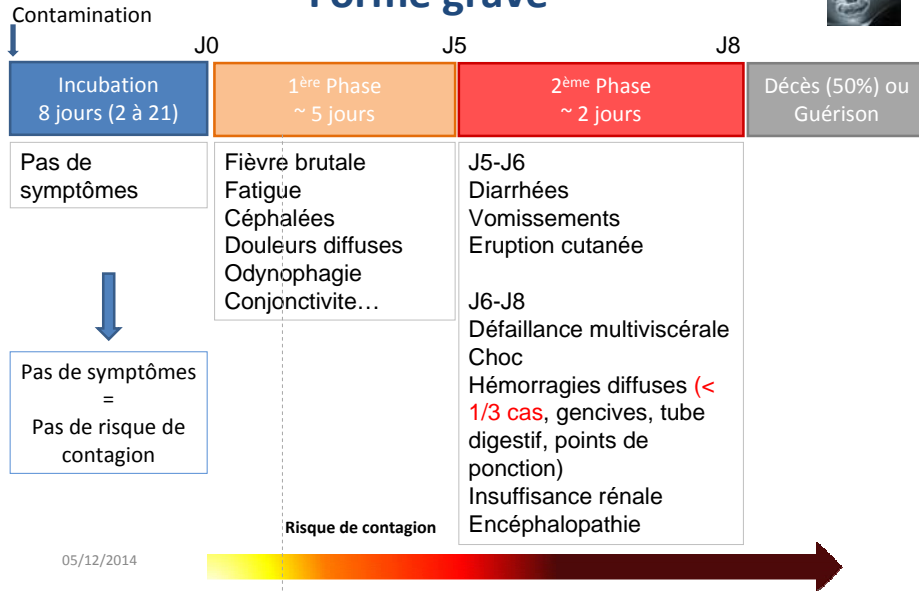


# Clinique et Traitement

05/12/2014

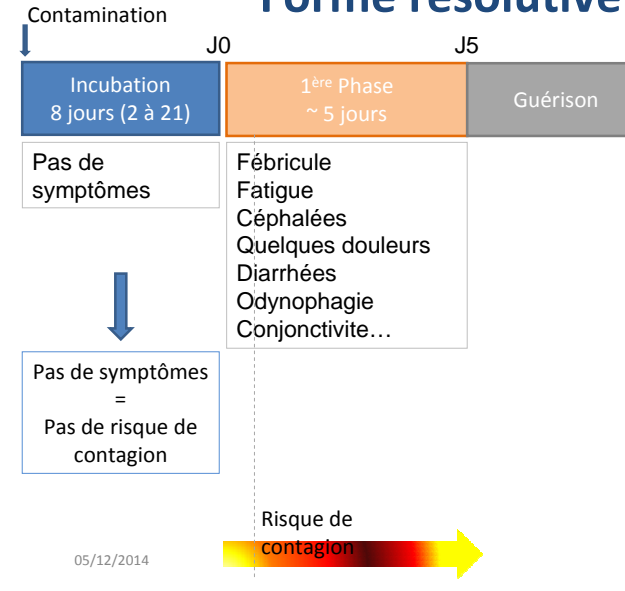
# Maladie à virus EBOLA

## Forme grave



# Maladie à virus EBOLA

## Forme résolutive

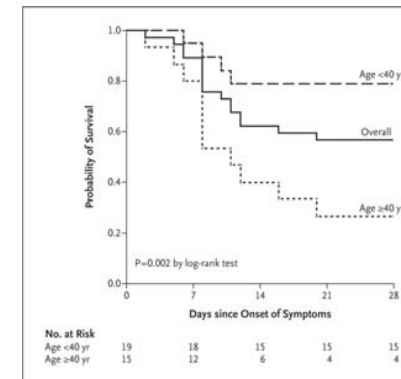


# Maladie Ebola, Manifestations cliniques

Clinical Features of Ebola Virus Disease.		
Phase of Illness	Time since Symptom Onset	Clinical Features
Early febrile	0–3 days	Fever, malaise, fatigue, body aches
Gastrointestinal	3–10 days	Primary: epigastric pain, nausea, vomiting, diarrhea Associated: persistent fever, asthenia, headache, conjunctival injection, chest pain, abdominal pain, arthralgias, myalgias, hiccups, delirium
Shock or recovery	7–12 days	Shock: diminished consciousness or coma, rapid thready pulse, oliguria, anuria, tachypnea Recovery: resolution of gastrointestinal symptoms, increased oral intake, increased energy
Late complications	≥10 days	Gastrointestinal hemorrhage, secondary infections, meningoenzephalitis, persistent neurocognitive abnormalities*

\* Secondary infections are presumptive diagnoses based on clinical features of distributive shock, oral or esophageal candidiasis, and oral ulcers; meningoenzephalitis is a presumptive diagnosis based on clinical features of unconsciousness and stiff neck.

# Deux facteurs associés à la mortalité



**L'âge**  
**La charge virale**

Table 4. Characteristics of Survivors and Nonsurvivors.

Characteristic	Survivors (N=21)	Nonsurvivors (N=16)	P Value
Median age (IQR) — yr	29 (26–37)	45 (40–47)	0.005
Male:female ratio	14:7	10:6	1.00
Viral load at admission			
Mean ±SD — copies/ml	8207±17,189	68,361±111,340	0.02
Median (IQR) — copies/ml	1079 (148–5059)	1915 (141–12,998)	0.47
>100,000 copies/ml — no. (%)	0	4 (25)	0.02
Health care worker — no. (%)	6 (29)	8 (50)	0.31
Clinical features			
Hemorrhage — no. (%)			
Any visible	8 (38)	11 (69)	0.1
Gastrointestinal	4 (19)	6 (38)	1.0
Interval from symptom onset to presentation (IQR) — days	5 (4–8)	5 (2–7)	0.49

# Traitement

- **Symptomatique** : restauration volémique, correction troubles électrolytiques, transfusion/plaquettes, PFC, antidouleurs, antibiotiques si coinfection, antipaludéens...
- **Traitements spécifiques encore expérimentaux** : Antiviraux, immunoglobulines
- **Létalité environ 50% - Moins élevée dans pays du Nord**
- **Plus la prise en charge est précoce, meilleur est le pronostic**

05/12/2014

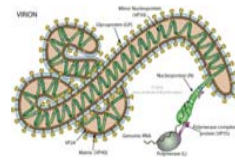
# Traitement spécifiques

## • ANTIVIRAUX

- **Favipiravir (T705, Toyama)**
  - Inhibiteur réplication virus grippal, commercialisé au Japon
  - Activité dans modèle murin jusqu'à 6 jours post infection
  - Phase III en cours à Macenta
- **BCX 4430** : antiviral actif dans le modèle murin
- **Brincidofovir** : anti viral anti CMV, proche du cidofovir
- **ARN interférents (TKM-Ebola, Tekmira)** : Efficace chez le macaque. Phase I suspendue car hyper réponse inflammatoire cytokinique
- **JK-05**: inhibiteur polymérase- Approuvé par l'armée chinoise

Lisa Oestereich et al . Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Research, Volume 105, 2014, 17 - 21

# Traitement spécifiques



## • IMMUNOTHÉRAPIE PASSIVE

- **ZMapp** :
  - 3 ACmo dirigés contre la Gp, préparation sur plantes de tabac génétiquement modifiées.
  - Guérison de macaques à un stade maladie avancée. 7 personnes traitées/ 5 survivants.
  - Stocks épuisés. Financement à 24.9 M par gouvernement américain
- **AC de convalescents** : stocks en cours de constitution

Qiu X. Nature 2014; 514 : 57-43. Olinger GG. Proc Natl Acad Sci, 2012; 109: 18030-5

05/12/2014

# Vaccins contre virus Ebola

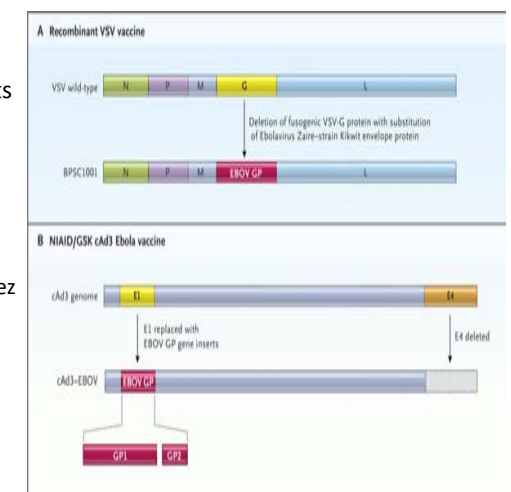
Mutabilité très faible.

Deux vaccins, issus de protéines recombinantes donnent bons résultats chez le singe.

•**Candidat VSV**: Début imminent de phases 1

•**Candidat cAd3 (Okario/GSK)**: AC chez 100% sujets en phase 1

=> Le problème est le délai



05/12/2014

Qui X. Nature 2014; 514: 17-52 ;Kanopathipillai R et al. N Engl J Med 2014. Ledgerwood JE et al. N Engl J Med 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1410863