

Arboviroses

Fièvres hémorragiques virales

UE Microbiologie M1BS

C. Bressollette-Bodin

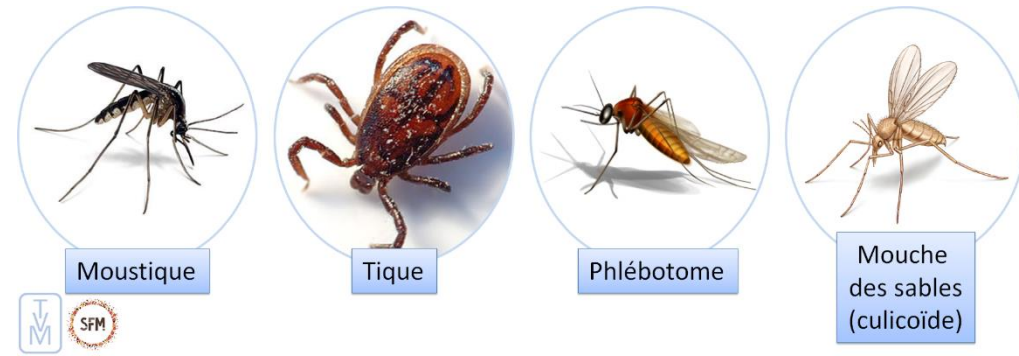
7 mars 2024

Objectifs

- Être capable d'expliquer ce que signifie arbovirose, comment se transmettent ces infections, et quels sont les principaux virus en cause
- Avoir quelques notions épidémiologiques sur la circulation des virus Dengue dans le monde
- Être capable de restituer ce que l'on sait des mécanismes de transmission des virus Ebola
- Être capable d'identifier les situations devant faire évoquer une dengue ou une fièvre hémorragique virale
- Connaitre les principes de prévention et/ou de traitement pour la Dengue et la maladie Ebola

Arboviroses - généralités

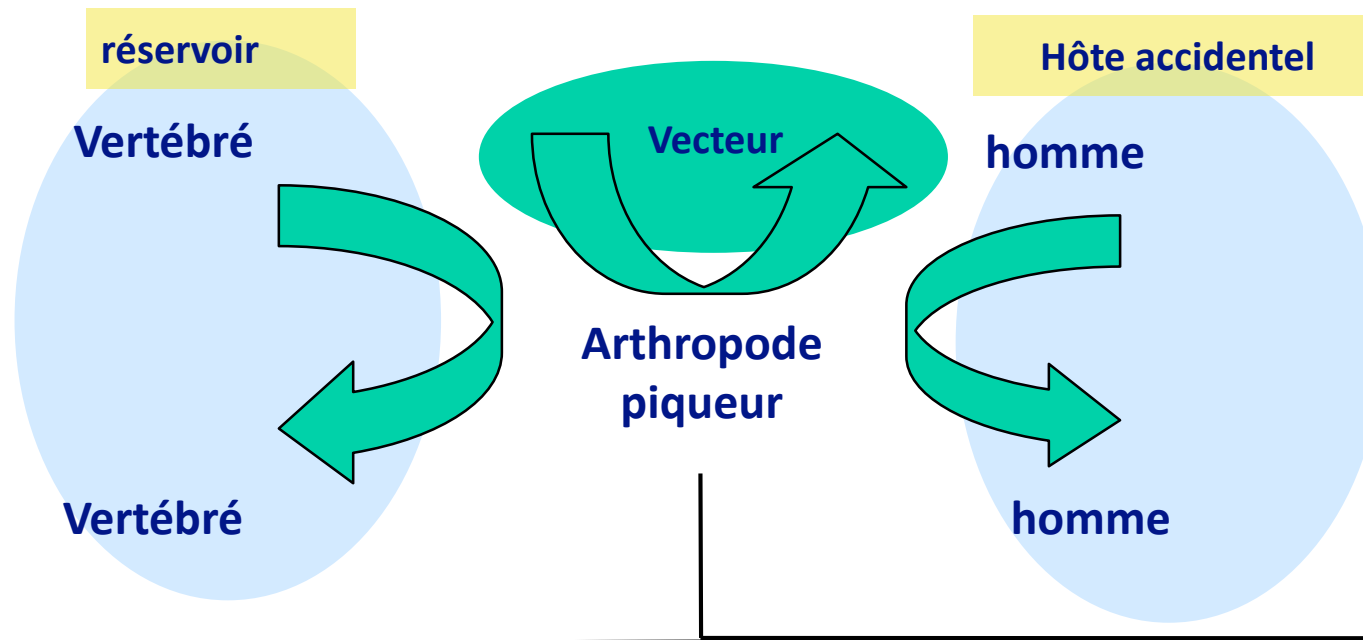
- **Arbovirus = Arthropod Borne Virus**
- Virus qui se multiplie
- Chez les **vertébrés**: animaux / homme
- Chez les **arthropodes**: moustiques, tiques, phlébotomes
- Réservoirs = +++ animaux / homme = souvent hôte «accidentel»
- **Transmission directe** d'homme à homme rare (transmission materno-foetale, transfusion, allogreffe, transmission par voie sexuelle)



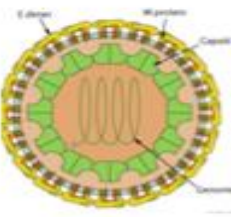
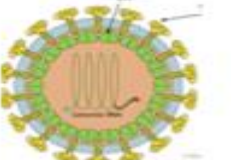
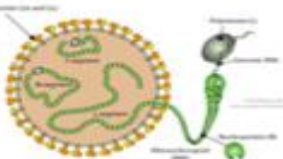
Aedes albopictus



Aedes aegypti



Infection / piqûre vertébré infecté
Multiplication dans le tube digestif
Passage dans les glandes salivaires
Transmission à un autre vertébré ou à l'homme

Famille	Genre	virus
Flaviviridae 	Flavivirus	Dengue West-Nile Usutu Tick-Borne encephalitis Fièvre jaune Encéphalite japonaise Encéphalite de St Louis Uganda S Wesselsbron Zika
Togaviridae 	Alphavirus	Chikungunya O' Nyong Nyong Sindbis Mayaro Semliki Forest Tonate Ross river VEE EEE WEE
Bunyaviridae 	Phlebovirus	Rift Valley Fever Toscana Sandfly Naples Sandfly Sicilian
	Nairovirus	Dugbe Erve
	Orthobunyavirus	Bunyamwera Tahyna
		WEE

- >100 espèces différentes responsables d'infection chez l'animal / l'homme identifiées
- Virus à ARN, enveloppés

Arboviroses - physiopathologie

– Phase initiale

- Injection de salive par un arthropode infectant
- Réplication à proximité du point d'inoculation
- Multiplication dans le **système réticulo-endothélial** (rate, gg°s lymphatiques) > **virémie**

– Phase systémique « sd grippal bénin »

- formes asymptomatiques possibles
 - sd grippal bénin > syndrome fébrile avec douleurs diffuses
 - Dissémination vers organes cibles
 - Encéphalite
 - Hépatonéphrite
 - Syndrome hémorragique
-

Infections transmises par moustiques *Aedes*

- Virus de la Fièvre jaune
- Virus Dengue 1,2,3,4
- Virus Chikungunya
- Virus Zika
 - Profils épidémiologiques, écologiques, évolution similaires
 - Origine = forêts Ancien Monde / cycle sylvatique
 - Dissémination
 - vers ouest > Océan Atlantique
 - Vers est > Océan pacifique
 - Adaptation *A.aegypti* > environnement urbain/peri-urbain, transmission homme-vecteur-homme
 - Clinique : syndromes pseudo-grippaux ++ / sd hémorragique

Infections transmises par Culex

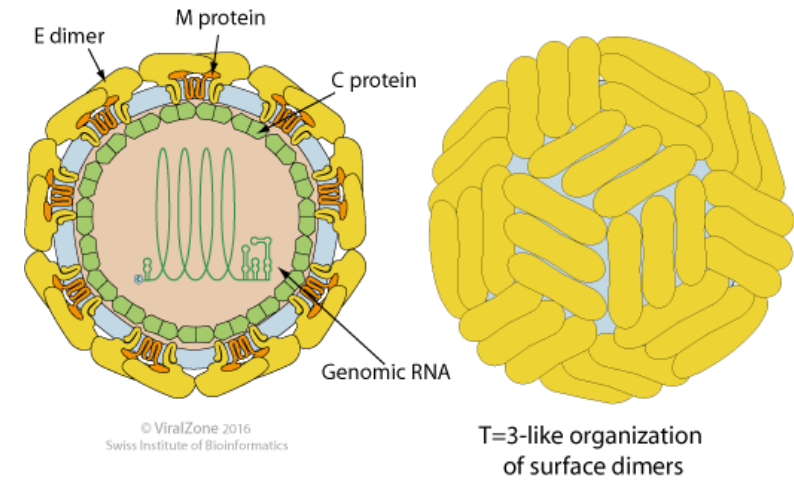
- Virus de l'encéphalite japonaise
- Virus de West Nile
- Virus de l'encéphalite de Saint Louis
- Virus de l'encéphalite de Murray Valley
 - Espèce Culex : ornitophile / autres espèces animales
 - Dissémination fortement liée aux espèces d'oiseaux sensibles à l'infection
 - Clinique : formes sévères = méningo-encéphalites

Facteurs d'émergence des arboviroses

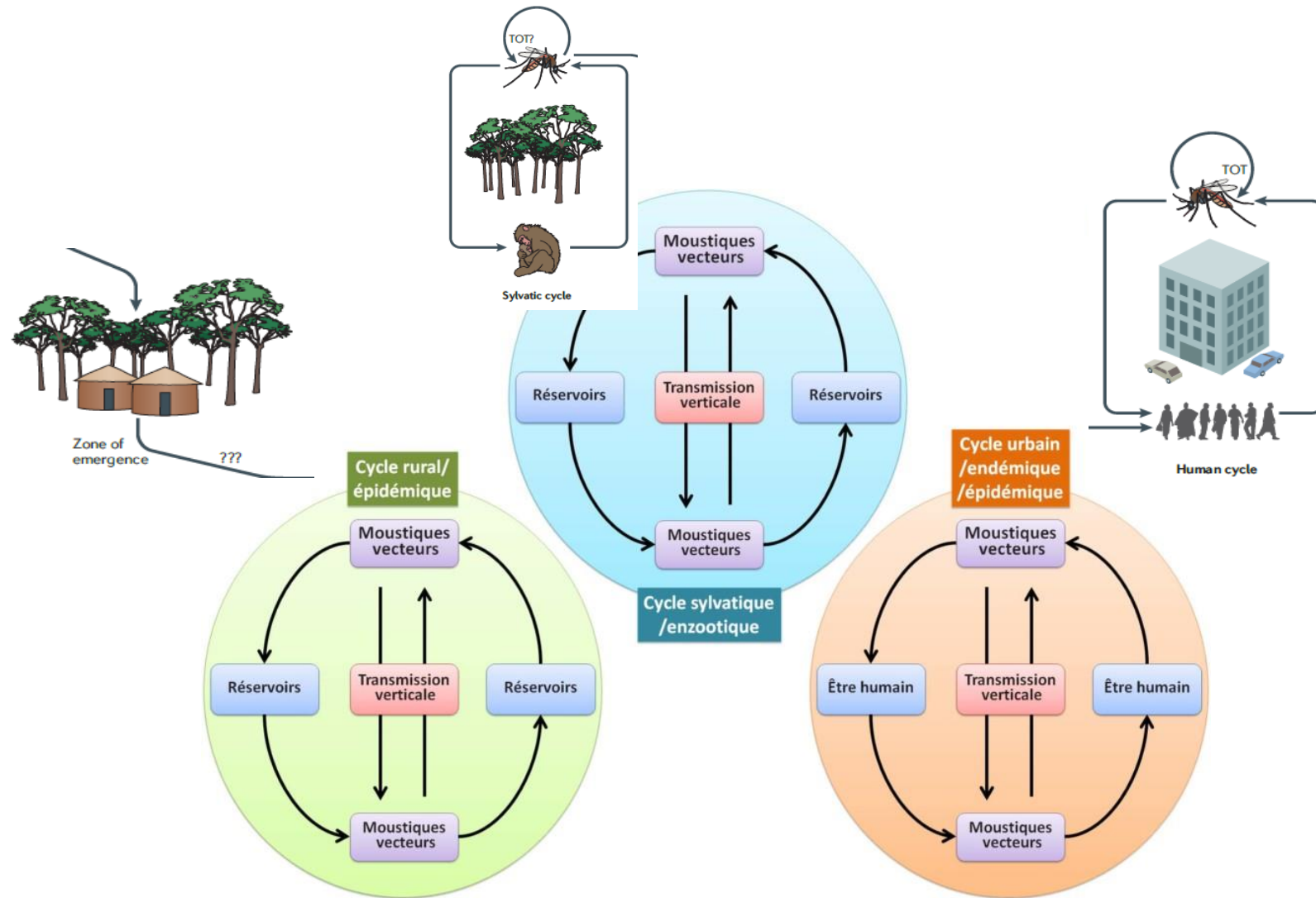
- comportements anthropologiques
- changements climatiques
- mutations du virus
 - CHIKv / épidémies ++ Océan Indien / continent asiatique
 - mutation / protéine d'enveloppe > augmentation infection / transmission par *Aedes albopictus*
 - Dengue / formes sévères zones intertropicales
 - *augmentation densité population humaines / moustique Aedes aegypti par urbanisation intensive, mouvements de populations, échanges commerciaux et militaires*
 - West Nile / continent nord américain
 - *association hôte intermédiaire oiseaux - vecteur Culex*
- Facteurs d'émergence en Europe: Dissémination géographique des vecteurs: augmentation des cas autochtones
 - *Aedes albopictus / Aedes aegypti*: CHIKv / Dengue
 - Culex: West Nile
 - Tiques: Encéphalite à Tique, Fièvre de Crimée Congo
 - Sandflies: Toscana virus

Les virus Dengue

- 4 sérotypes 1, 2, 3, 4
- Flavivirus
- Transmission **vectorielle / moustiques du genre Aedes**
 - *Aedes aegypti* +++
 - *Aedes albopictus*: zones urbaines et périurbaines

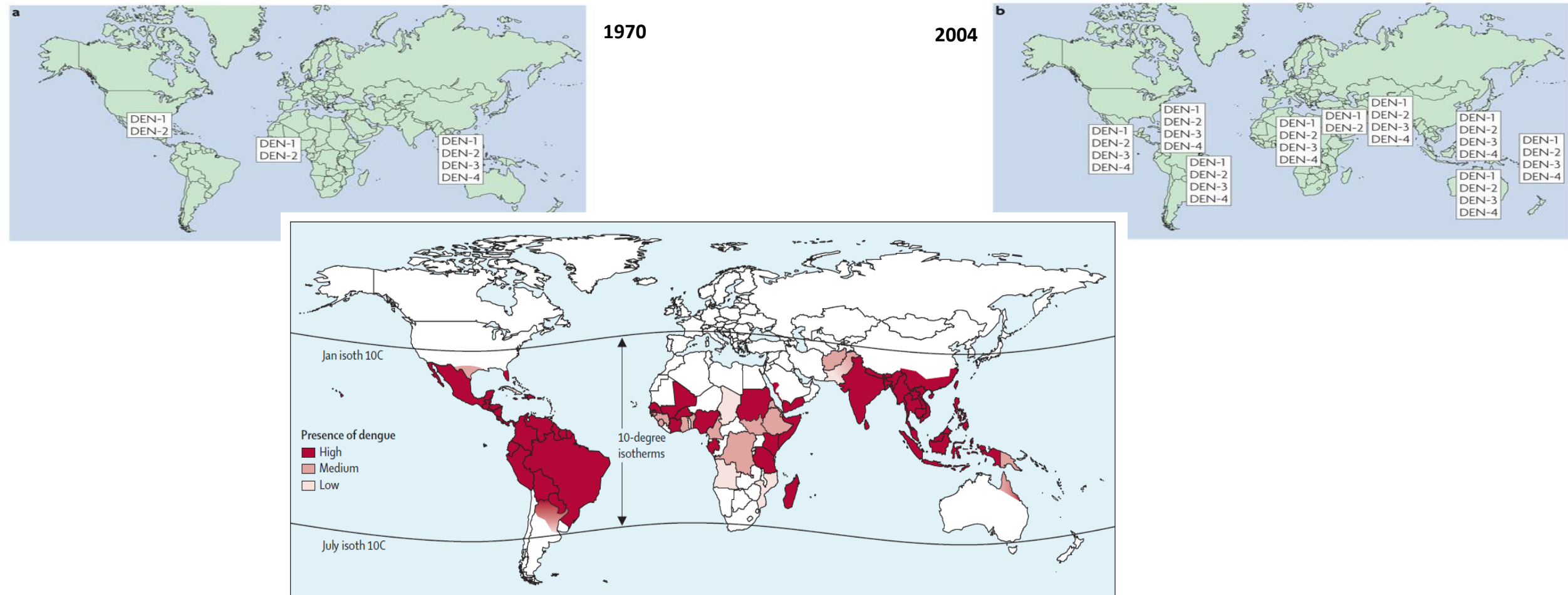


La Dengue. Du cycle sylvatique au cycle urbain



Dengue_épidémiologie

- Extension géographique des 4 virus Dengue entre 1970 > 2010
- ++ urbanisation / voyages



— Figure 1: Global dengue burden, 2014

Data from Bhatt and colleagues,¹ Healthmap,² and WHO³ were integrated to indicate the relative amount of dengue globally according to best estimates.



PLANÈTE · BRÉSIL

Le Brésil menacé par une épidémie de dengue sans précédent

Par Bruno Meyerfeld (Sao Paulo, correspondant)

Publié le 12 février 2024 à 19h00, modifié le 13 février 2024 à 10h57

PLANÈTE · GUYANE

L'épidémie de dengue la plus intense depuis vingt ans « met à plat toute la Guyane »

Par Laurent Marot (Cayenne, correspondant)

Publié le 22 février 2024 à 18h37, modifié le 23 février 2024 à 00h47

Maladie **endémique** dans > 120 pays

>2.5 milliard personnes exposées

>**300 millions de personnes infectées/an dont environ 100 millions symptomatiques**

> 500 000 hospitalisations/an

Dengue hémorragique > 20 000 morts/an, surtout < 15 ans

Progression +++ depuis 30 ans

- ✓ Accroissement démographique des zones exposées
- ✓ Extension des villes sans urbanisation organisée
- ✓ Difficultés de la lutte antivectorielle

Dengue_clinique

- Incubation = 4-8 jours
- **Forme asymptomatique** 50-90% cas ++
- **Forme classique**
 - fièvre élevée
 - frissons, céphalées
 - nausées vomissements
 - douleurs articulaires et musculaires
 - +/- éruption cutanée J5
- **Forme sévère (1% cas symptomatiques)**
 - ++ autour du 4e jour (après défervescence thermique)
 - signes d'alarme: douleurs abdo, vomissements,
 - fuite plasmatique sévère (choc, épanchement liquidien, détresse respi) *ou*
 - hémorragies sévères *ou*
 - atteinte d'organe grave (foie, SNC, coeur..)
- **Traitement symptomatique**



Dengue- tableau clinico-biologique

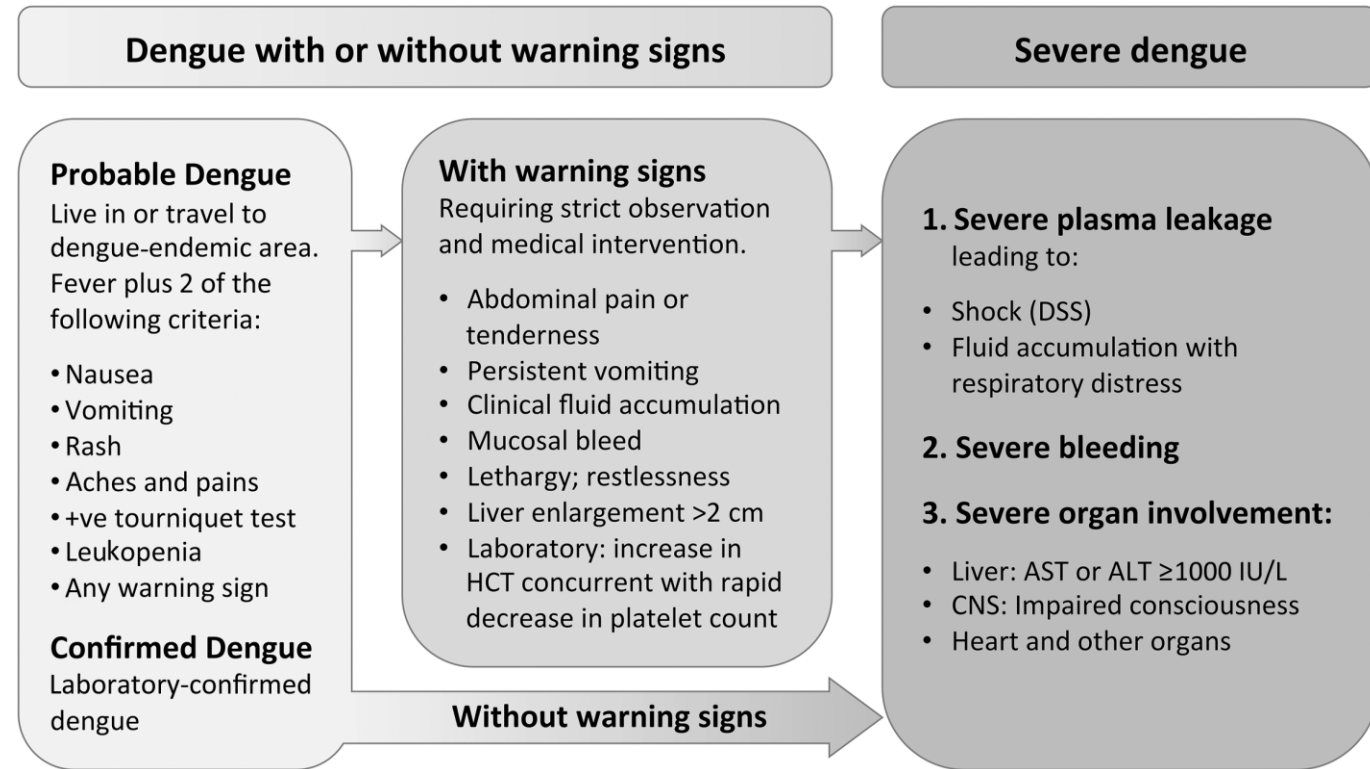
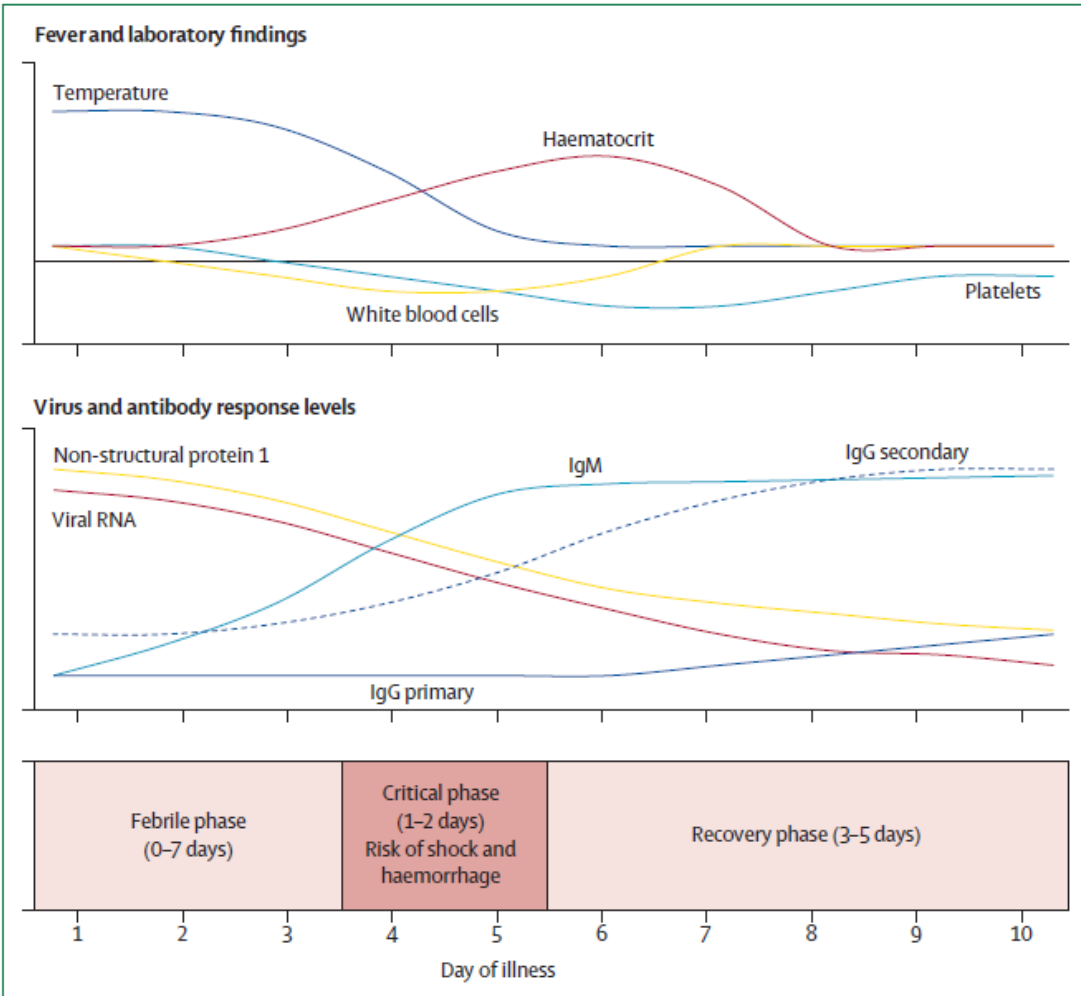
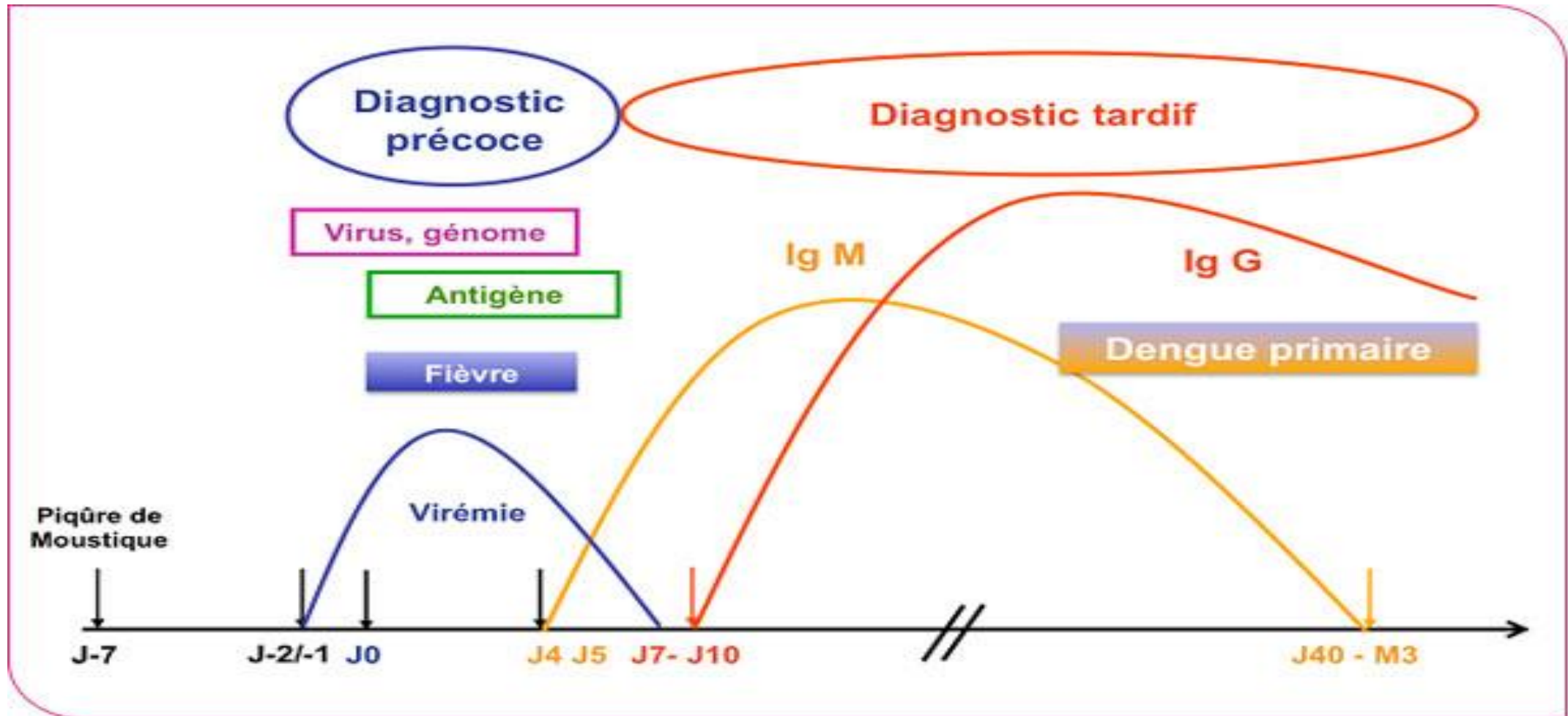


Figure 3: Dengue laboratory findings, virus detection, and immune response
 Data from WHO's dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control,¹⁶ Hunsperger et al,⁶² Chaloeuwong et al,⁶³ and Dussart et al.⁶⁴

Dengue_diagnostic



Des cas de dengue présentant des **manifestations ophtalmologiques** (baisse d'acuité visuelle grave et brutale associée ou non à des scotomes environ 8 jours après le début des signes de dengue) continuent d'être signalés et appellent à la vigilance au vu de leur gravité. Chez les patients présentant ce type de symptômes, une consultation chez un ophtalmologue doit être recommandée sans délai.

Tableau 2 Arboviroses : complications oculaires.

	Dengue	Chikungunya	Zika	West Nile	Fièvre jaune
Hyperhémie conjonctivale	+	+	++	+	+
Pétéchie de la conjonctive	++	–	–	–	–
Épisclérite, sclérite	–	+	–	–	–
Uvéite antérieure	+	++	+	–	–
Uvéite hypertensive	–	+	+	–	–
Uvéite intermédiaire	+	–	–	–	–
Choriorétinite unifocale	+	+	+	+	–
Choriorétinite multifocale	+	–	–	++	–
Vascularite rétinienne	+	–	–	+	–
Neurorétinite	+	+	–	+	–
Maculopathie	++	–	+	–	–
Neuropathie optique	+	++	–	+	–
Paralysie oculomotrice	+	+	–	–	–
Atteinte congénitale	–	–	++	+	–
Complication vaccinale	–	–	–	–	+

– : rare ; + : peu fréquent ; ++ : fréquent.

À côté des **pétéchies de la conjonctive constatées (indépendamment du nombre de plaquettes)** chez près de la moitié des malades, les **manifestations oculaires de la dengue s'observent dans environ 8 % des cas et se traduisent surtout par une maculopathie et une atteinte inflammatoire des segments antérieurs et postérieurs [20–22].**

À l'origine d'une **diminution plus ou moins sévère de l'acuité visuelle ou d'un scotome paracentral/central**, la maculopathie s'observe chez environ 10 % des patients [23]. Elle serait **plus fréquente au cours des épidémies liées au sérotype 1 [24]. Elle est le plus souvent constatée 8 jours après l'apparition de la fièvre [20,25].** L'atteinte est bilatérale dans trois quarts des cas, mais asymétrique

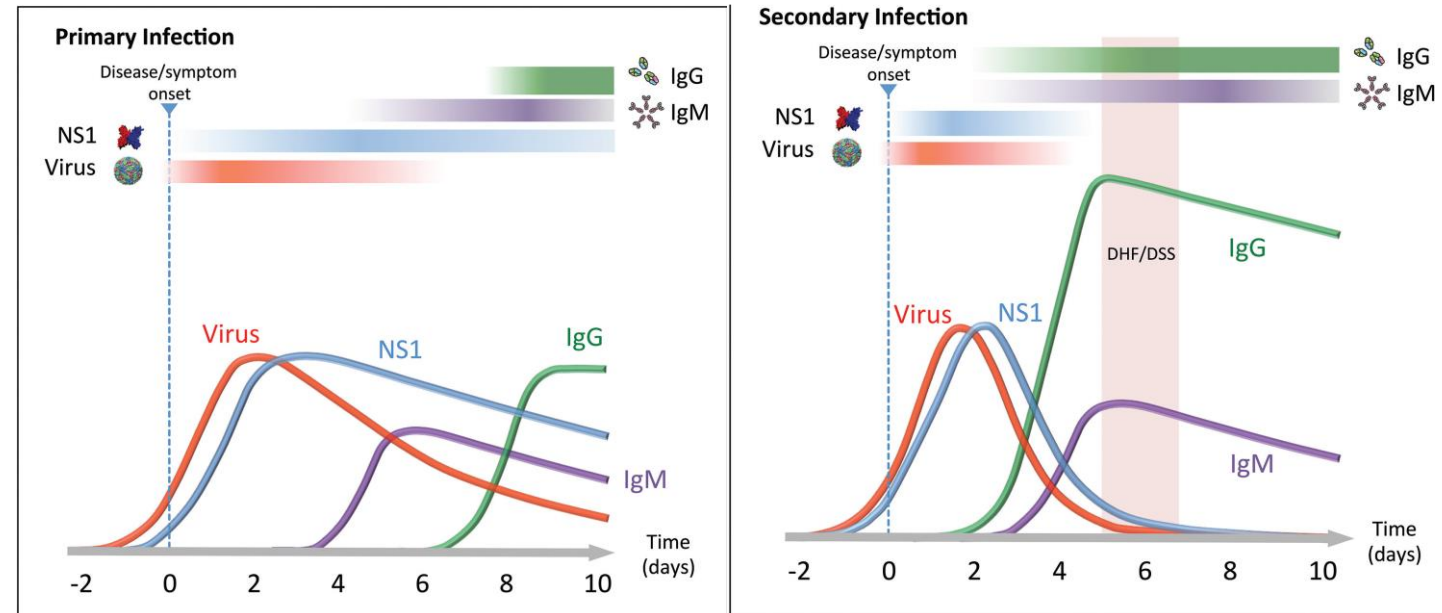
Dengue à la Réunion : Epidémie en cours

Point de situation au 25 mai 2021

Modalités diagnostiques : la circulation ininterrompue de la dengue depuis plusieurs années, et par conséquent l'augmentation du nombre de personnes immunisées, rend les **résultats de sérologies isolées difficiles à interpréter**. Il est par conséquent recommandé d'encourager les patients suspects* à **se faire dépister le plus rapidement possible** après l'apparition des symptômes afin qu'une **PCR** puisse être **réalisée** (virémie +/- 7 jours pour les formes primaires).

Par ailleurs, chez des patients positifs en PCR au SARS-CoV2, des réactivités croisées ont été observées, induisant des faux positifs en IgM pour la dengue.

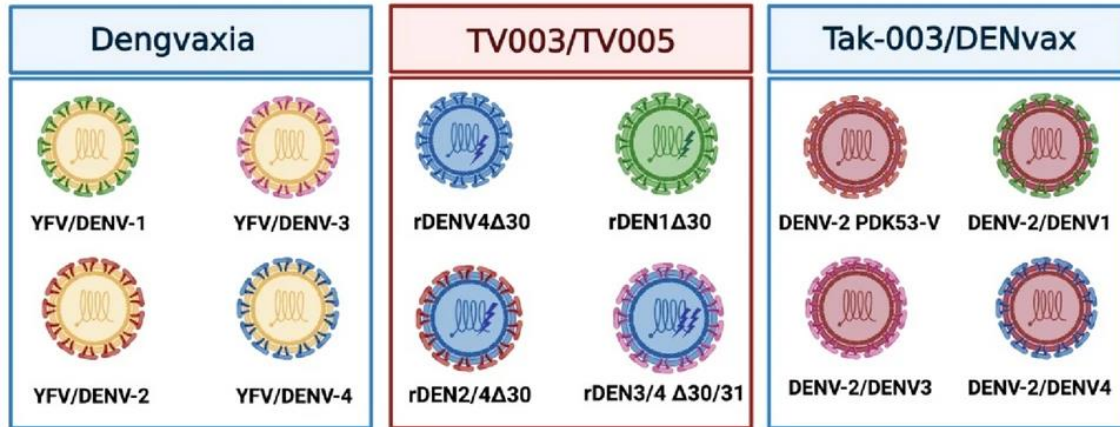
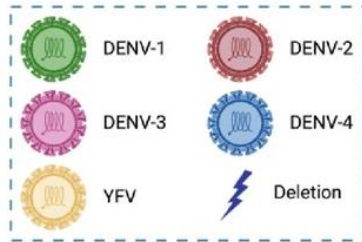
La sérologie garde cependant sa place (dès J3) **en association avec la PCR** car la co-circulation de plusieurs sérotypes est responsable de l'émergence de formes secondaires (presque 10% des cas confirmés en 2020) pour lesquelles la virémie est vraisemblablement plus courte.



Dengue : prévention

- Protection contre les piqûres de moustiques
 - Protection individuelle
 - Moyens de protection physique
 - Répulsifs
 - moustiquaires
 - Lutte antivectorielle
 - Réduire le nombre de gîtes larvaires : suppression des eaux stagnantes (récipients, pneus...)
 - Traitements insecticides
- Mesures de démoustication
- Introduction de moustiques génétiquement modifiés
 - Moustique infectés / bactérie Wolbachia
 - > Infecte les cellules des organes sexuels > transmission possible à la descendance
 - > inhibe la multiplication des virus dans le tube digestif
 - Transmission

Vaccins Dengue

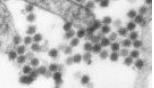
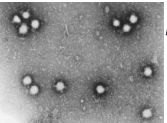
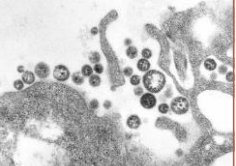



	Dengvaxia	DENVax	TV003/TV005
Backbone	<p>Yellow Fever Virus (17D)</p>	<p>Cell culture attenuated DENV</p>	<p>DENVΔ30 Butantan DV</p>
Serotype-specific efficacy	<p>DENV-4 DENV-3 DENV-1 DENV-2</p>	<p>DENV-2 DENV-1 DENV-4</p>	<p>DENV-4 DENV-3 DENV-1 DENV-2</p>
Overall Efficacy (%)	**30.2% - 60.8%	62%	79,6%
Efficacy (%) seropositive	74.3-83.7 %	52.3%-83.4%	78,7-95%
Efficacy (%) seronegative	35.5%-43.2%	***43.5%-91.9%	57,6-83,7%

Fièvres Hémorragiques Virales (FHV)

- groupe de maladies causées par différentes familles virales
- Atteintes multi-organiques, concernant essentiellement le système vasculaire, la présence de saignements est inconstante et généralement non létale
- Virus ayant en commun:
 - Génome à ARN négatif et présence d'une enveloppe (peu résistants dans le milieu extérieur)
 - Existence d'un réservoir naturel non humain, l'homme est un hôte accidentel
 - Restriction géographique en fonction du type de réservoir

Les virus des fièvres hémorragiques virales

Famille	Genre	Maladie
<u>ARBOVIRUS</u> <i>FLAVIVIRIDAE</i> 	<i>Flavivirus</i>	Fièvre jaune Dengue hémorragique Mal. de la forêt de Kyasanur F. H. d' Omsk
 <i>BUNYAVIRIDAE</i>	<i>Phlebovirus</i> <i>Nairovirus</i>	F. Vallée du Rift F. H. Crimée-Congo
<u>NON ARBOVIRUS</u> <i>BUNYAVIRIDAE</i>	<i>Hantavirus</i>	F. H. avec syndrome rénal
<i>ARENAVIRIDAE</i> 	<i>Arénavirus</i>	F. de Lassa F. H. à virus de Junin F. H. à virus de Machupo F. de Guanarito et Sabia
 <i>FILOVIRIDAE</i>	<i>Filovirus</i>	F. d' Ebola F. à virus de Marburg

Le virus Ebola

- Famille des *Filoviridae*:
 - genre Marburgvirus (1967)
 - genre Ebolavirus (1976 au Zaïre, rivière Ebola)
 - Plusieurs espèces

Maladie Ebola

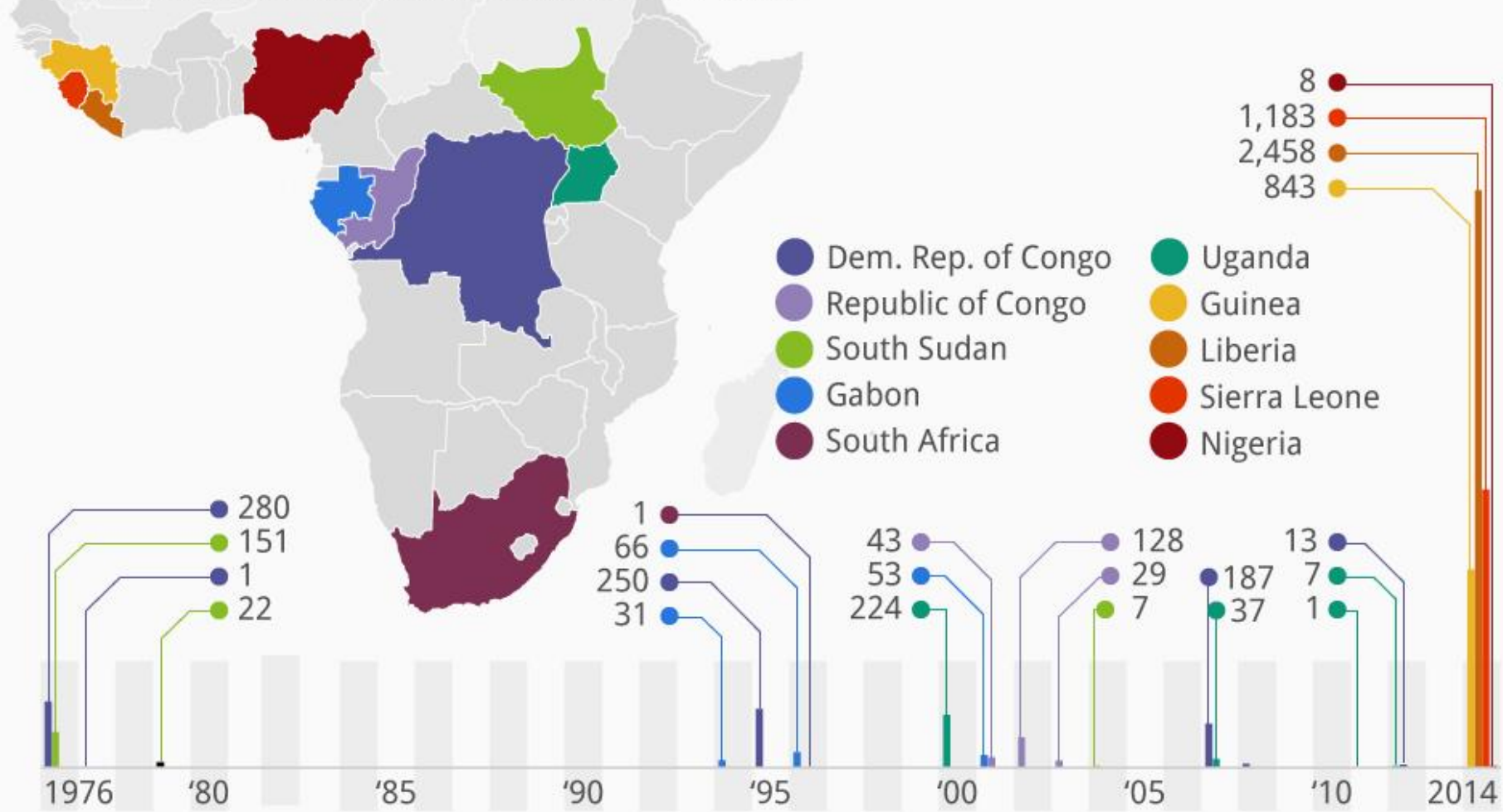
Species	Virus name(s)	Virus abbreviation
<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	Bundibugyo virus	BDBV
<i>Reston ebolavirus</i>	Reston virus	RESTV
<i>Sudan ebolavirus</i>	Sudan virus	SUDV
<i>Tai Forest ebolavirus</i>	Tai Forest virus	TAFV
<i>Zaire ebolavirus</i>	Ebola virus	EBOV

Epidémies Sud Soudan/Ouganda

Epidémies Sud RDC/Congo/Gabon

Africa's Ebola Epidemics Since 1976

Deaths from the Ebola virus in Africa 1976-2014

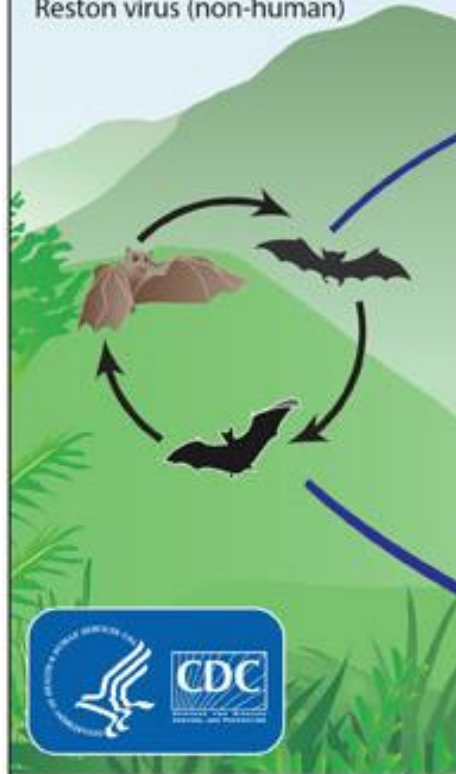


Enzootic Cycle

New evidence strongly implicates bats as the reservoir hosts for ebolaviruses, though the means of local enzootic maintenance and transmission of the virus within bat populations remain unknown.

Ebolaviruses:

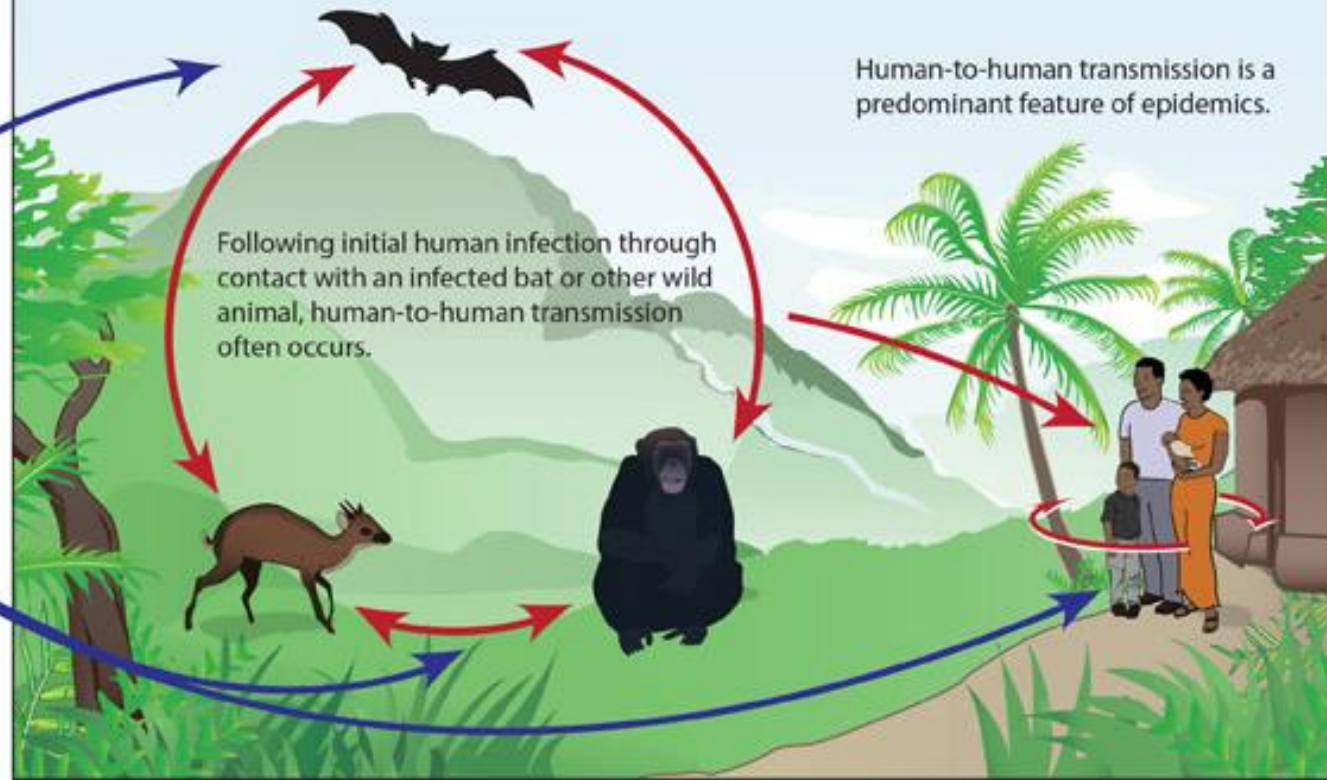
- Ebola virus (formerly Zaire virus)
- Sudan virus
- Tai Forest virus
- Bundibugyo virus
- Reston virus (non-human)



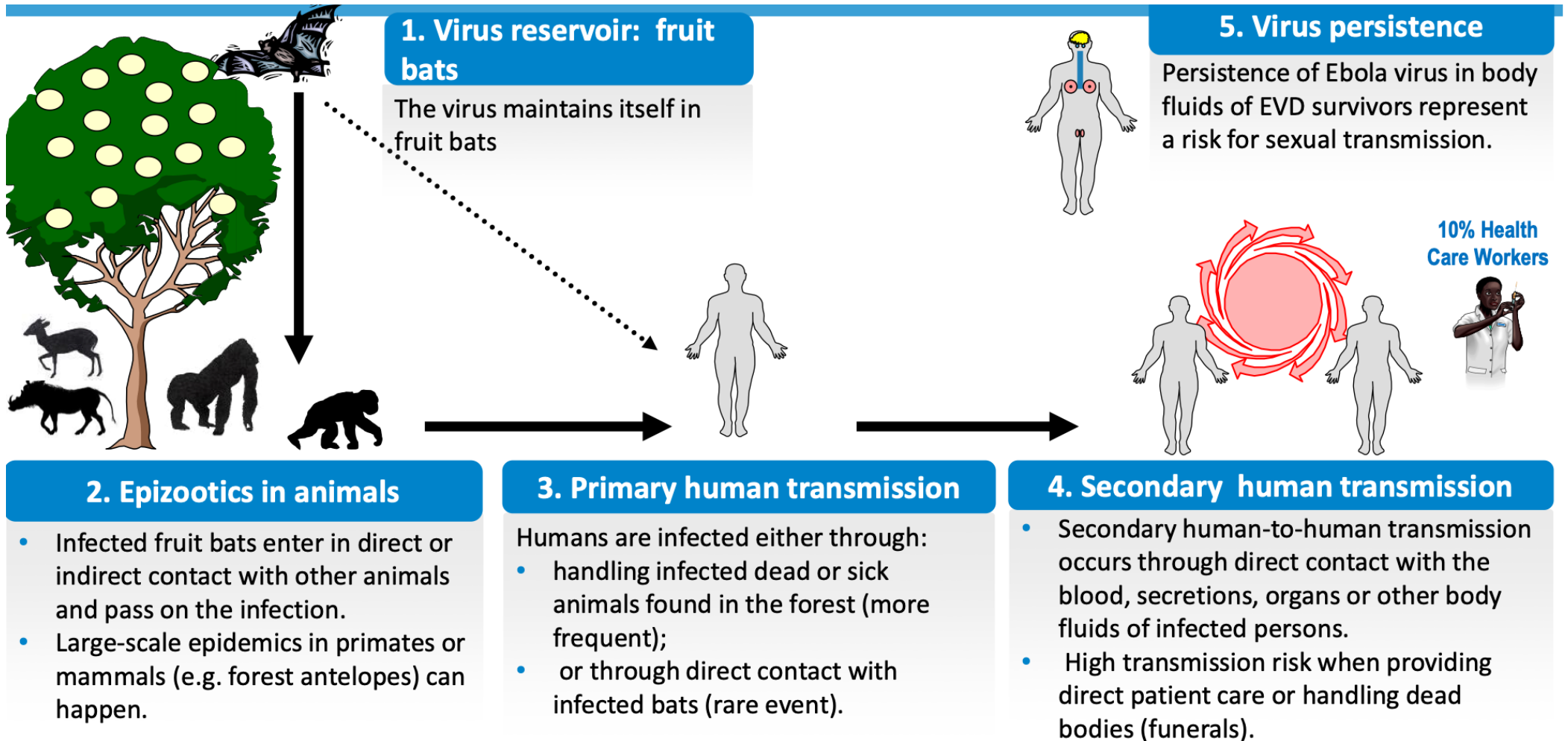
Epizootic Cycle

Epizootics caused by ebolaviruses appear sporadically, producing high mortality among non-human primates and duikers and may precede human outbreaks. Epidemics caused by ebolaviruses produce acute disease among

humans, with the exception of Reston virus which does not produce detectable disease in humans. Little is known about how the virus first passes to humans, triggering waves of human-to-human transmission, and an epidemic.



Le virus Ebola



Transmission

- Réservoir animal = chauves souris (?)
 - Transmission primaire à l'homme / contact avec animaux infectés ou morts / avec chauve-souris?
 - Transmission interhumaine secondaire / Sang, sécrétions, tous fluides biologiques
 - Risque ++ par contact avec corps des personnes décédées d'Ebola (soins funéraires)
 - Infection nosocomiale
 - Transmission par voie sexuelle/survivants
-

Ebola virus : Particule virale

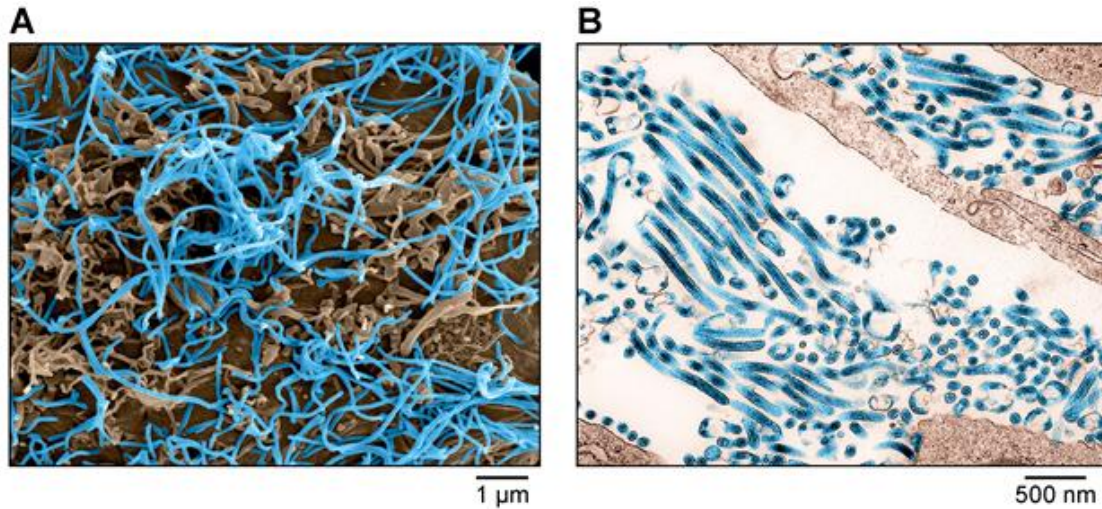
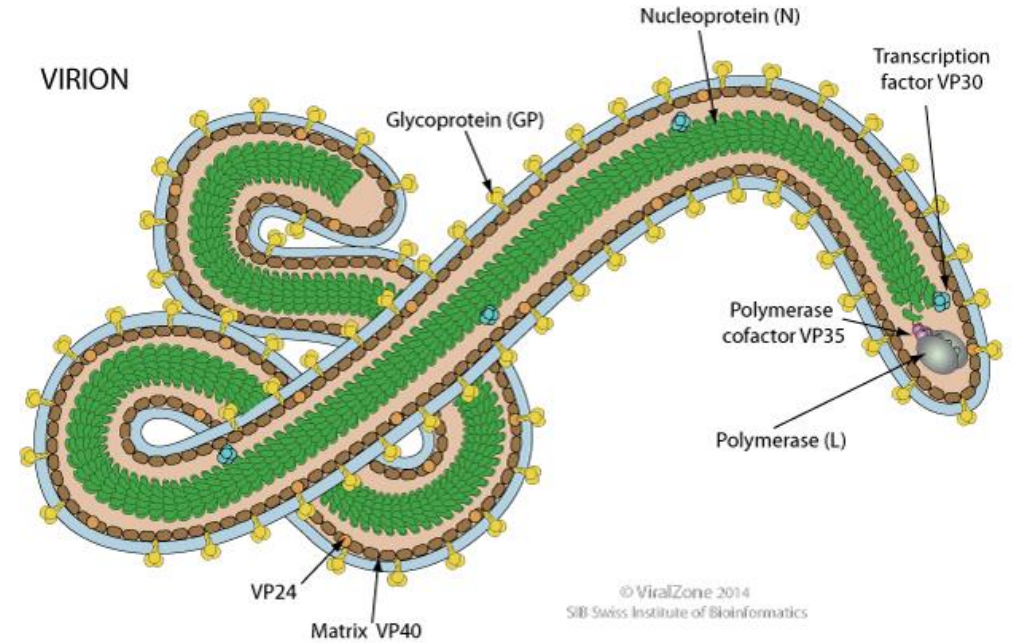
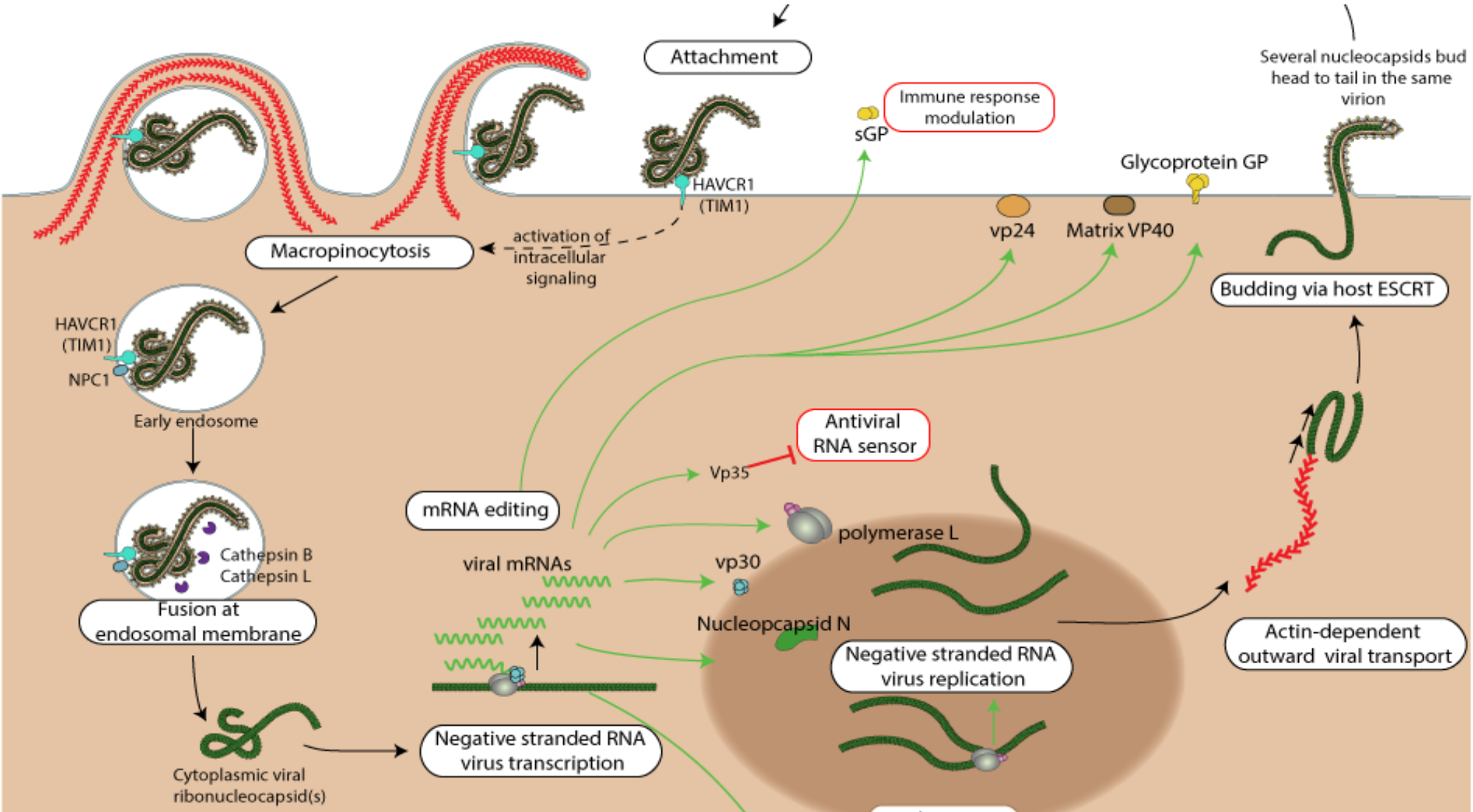


Figure 1. *Ebolavirus*. A) Scanning electron microscopograph of Ebola virus particles (blue) budding from an infected grivet (*Chlorocebus aethiops* Linnaeus, 1758) Vero E6 cell. B) Transmission electron microscopograph of Ebola virus particles (blue) found both as extracellular particles and budding particles from infected Vero E6 cells. Images are colorized for clarity. Courtesy of John G. Bernbaum and Jiro Wada, IRF-Frederick, Fort Detrick, MD, USA.

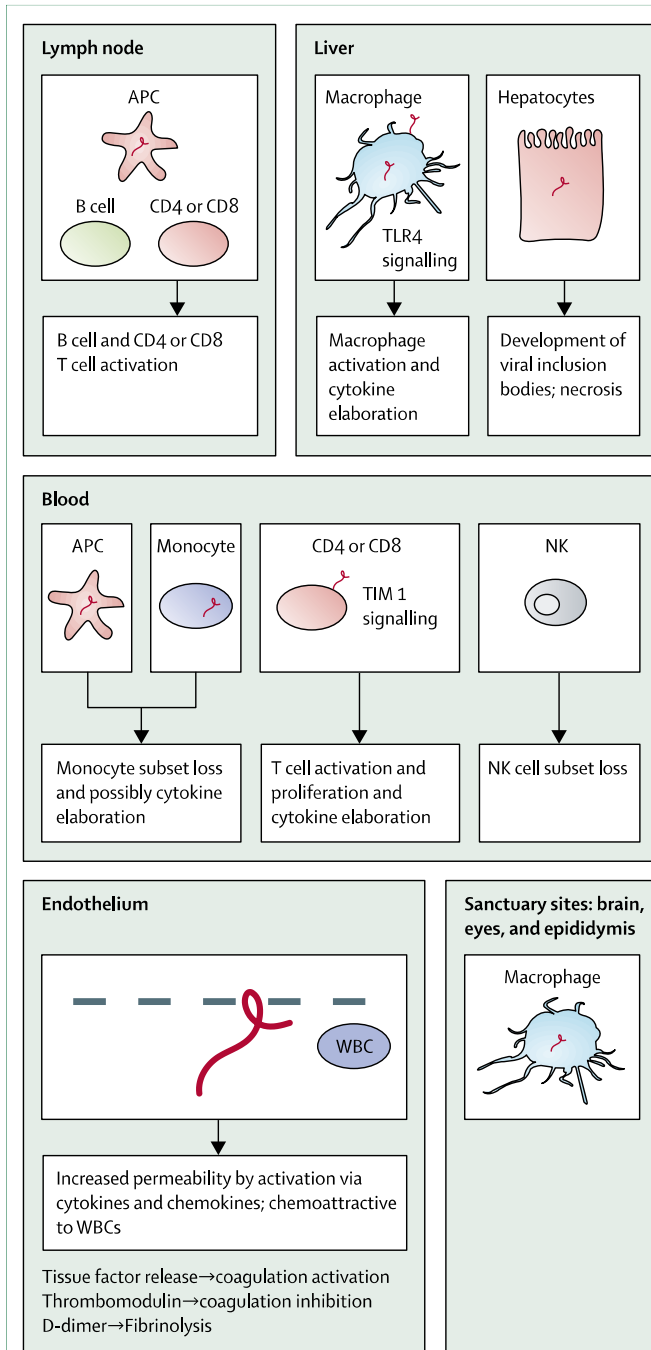


Cycle de multiplication



Tropisme cellulaire

- Large tropisme cellulaire *in vivo*, y compris cellules immunitaires (CPA)



Maladie Ebola: Infection et symptômes

- **Durée d'incubation: 2 à 21 jours, 11.4 jours en moyenne**
 - Apparition des signes 15.3(\pm 9.1) jours
 - Hospitalisation 5.0 (\pm 4.7)jours (temps de contagiosité)
 - Délais décès 4.2 (\pm 6.4) jours
 - Guérison 11.8 (\pm 6.1) jours (N Engl Med, oct 16 1481-95)
 - **Sources de contamination: sang et fluides biologiques (larmes, salive, lait maternel, sueur, sperme), selles, vomissements**
 - **Niveau de contagiosité:**
 - Pas de contamination pendant la période d'incubation
 - La début de la contagiosité est liée à la virémie donc aux premiers symptômes
 - Plus la maladie progresse, plus la charge virale augmente et plus le patient est contagieux
 - **Diagnostic différentiel: surtout avec les autres FHV et avec le paludisme (attention aux co-infections, fréquentes)**
-

Maladie Ebola

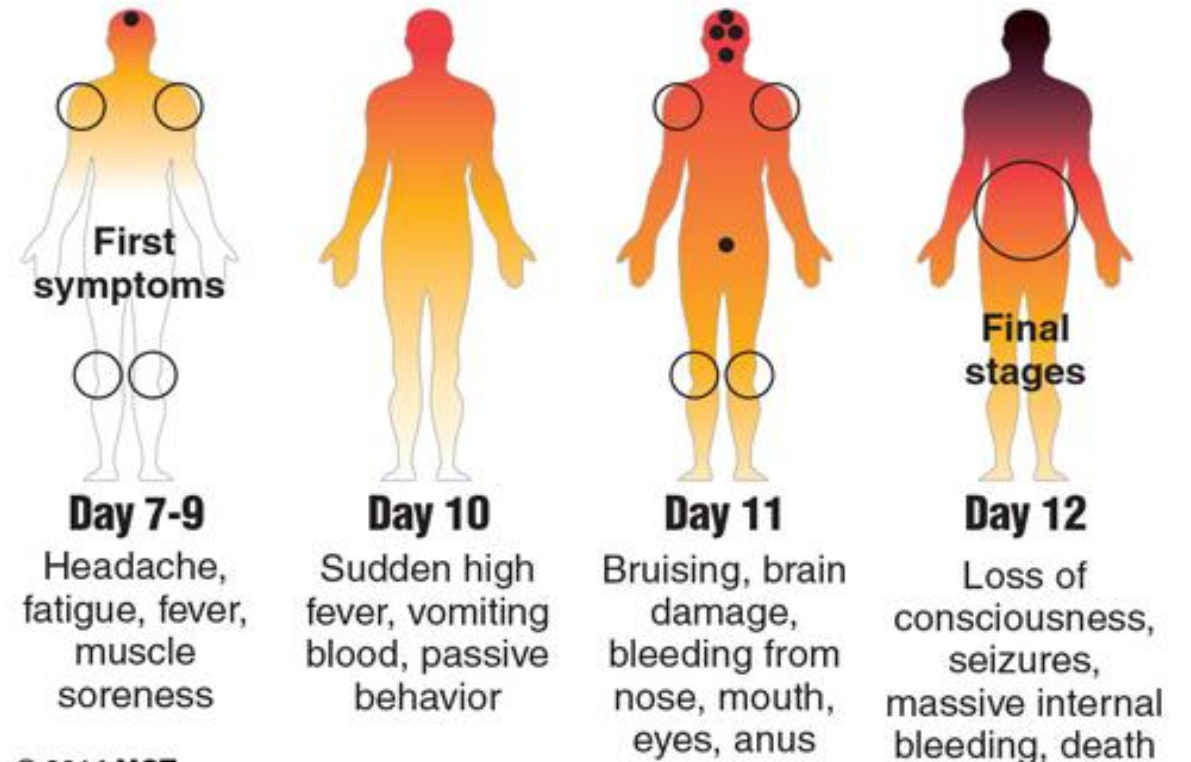
- Décès en moyenne 8 jours après le début de la fièvre
- Si survie:
 - fièvre pendant environ 1 semaine, possibilité de desquamation
 - Convalescence longue (asthénie, arthralgies)
 - Séquelles neurologiques possibles

Ebola outbreak

An outbreak of the deadly Ebola virus has killed at least 59 people in Guinea. Ebola is spread by close contact and kills between 25 and 90 percent of victims; there is no cure or vaccine.



Ebola virus' typical path through a human being



© 2014 MCT

Source: U.S. Centers for Disease and Control, BBC

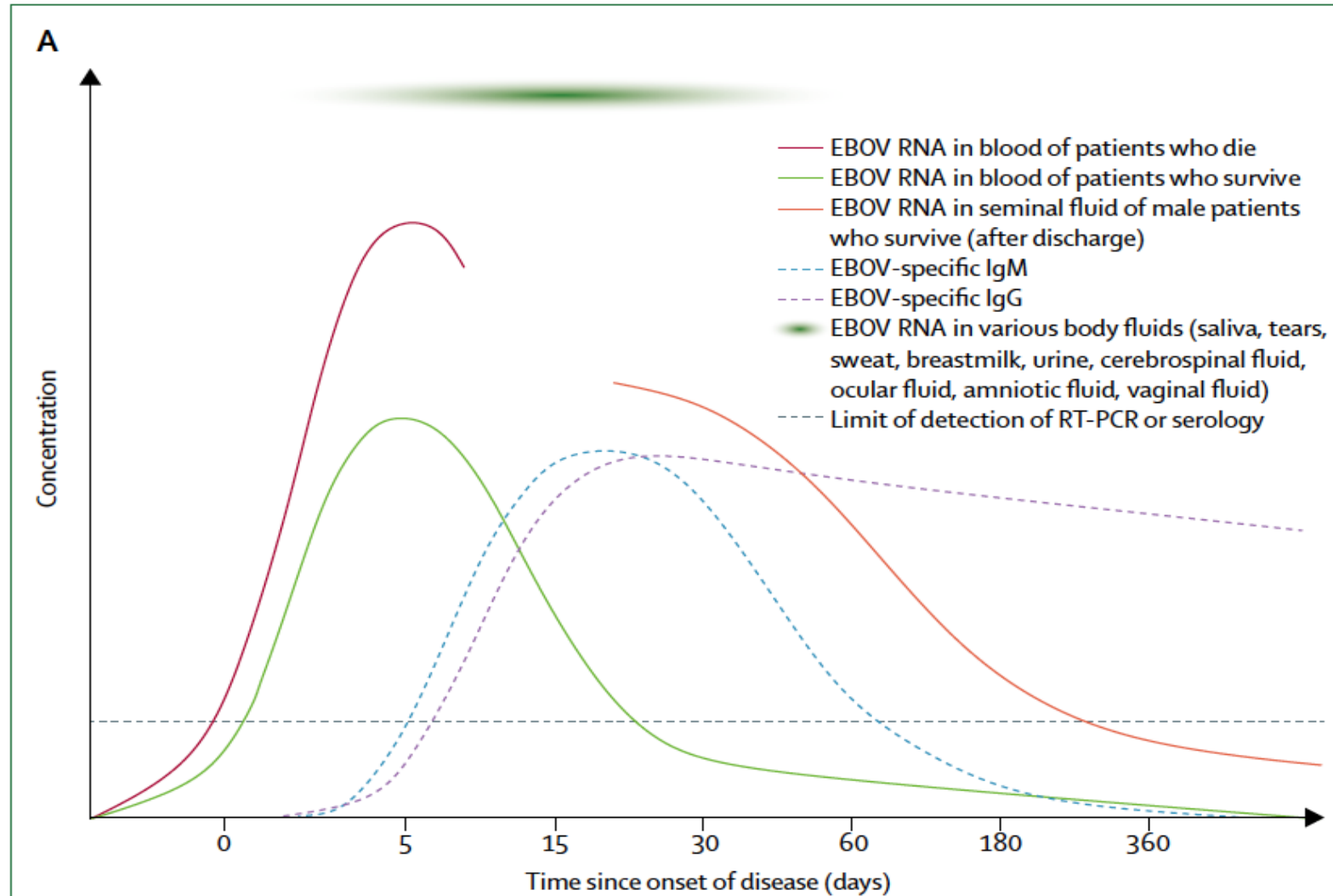
Graphic: Melina Yingling

Marqueurs biologiques de l'infection

Virémie quelquefois faible

Négativation en 3 semaines chez les survivants, avec apparition des AC

Pas toujours d'AC détectables chez les patients qui décèdent



Diagnostic

Isolement du virus en culture cellulaire en laboratoire de type P4

Diagnostic moléculaire : RT-PCR

Détection J3 à J7/J16 après le début des symptômes



Members of the European Mobile Laboratory Project use PCR tests in Guéckédou, Guinea.



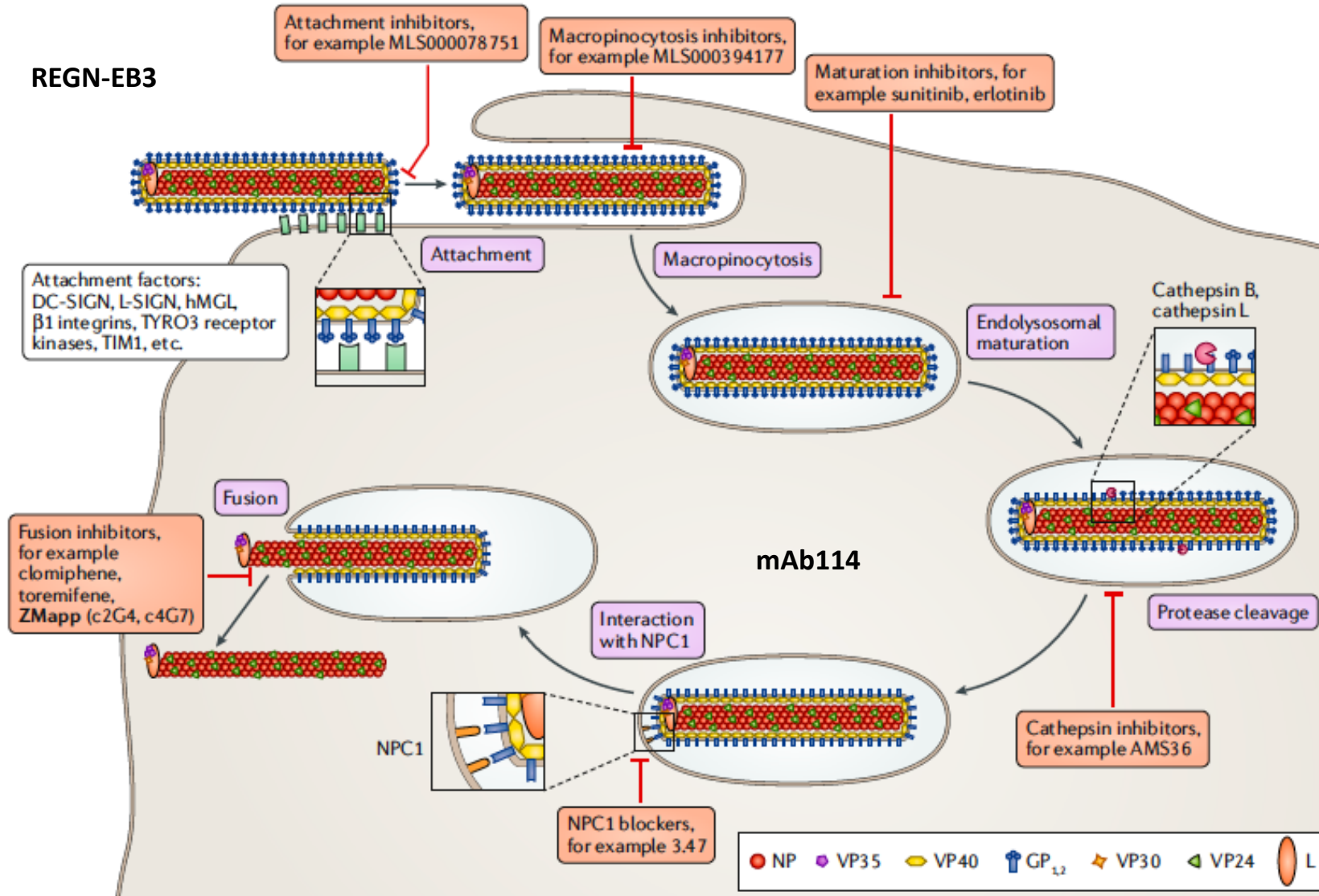
G Vogel Science 2014;345:1549-1550

Traitements en évaluation

- Nouveaux analogues nucléosidiques= Remdesevir
 - Antiviral large spectre ARN= favipiravir
 - TKM-Ebola = combinaison de 3 ARNi ciblant 3 protéines virales
 - mAb114= un seul AcM
 - Zmapp= 3 AcM humanisés anti-gP
 - REGN 3470-3471-3479 = cocktail de 3 Ac
-

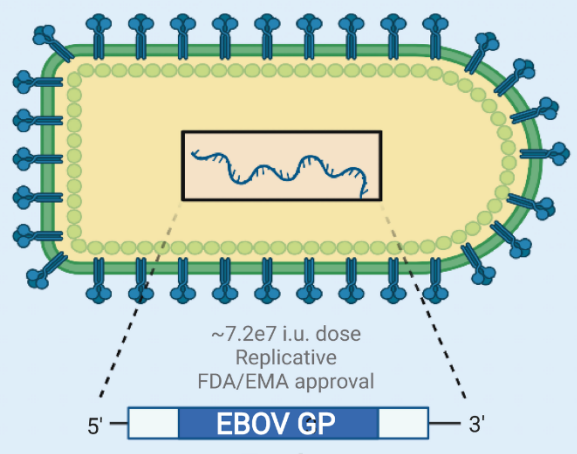
Ebola: Perspectives thérapeutiques

3 anticorps monoclonaux (Zmapp, mAb114 et REGN-EB3) et 1 inhibiteur ARN
polymerase (remdesivir)



Ek

Merck/ New Link Genetics/PHAC

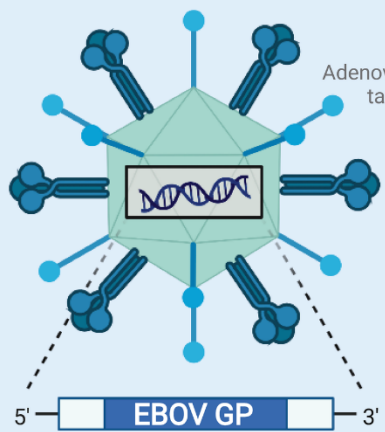


~7.2e7 i.u. dose
Replicative
FDA/EMA approval

Ervebo
(rVSV-EBOV)
Single dose

Proven efficacy is 97.5-100% 10 days onwards

Johnson & Johnson (Janssen)
Bavarian Nordic



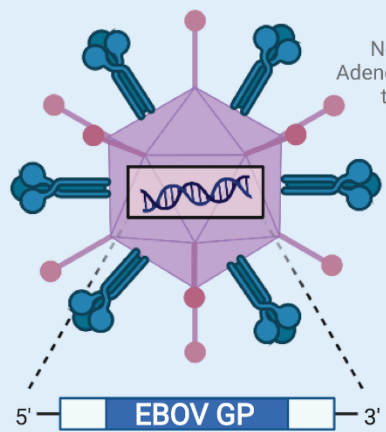
~5e10 i.u. dose
Non-replicative
EMA approval
Adenovirus spike may expand target cell repertoire

Zabdeno
(Ad26.ZEBOV)
Prime

Predicted efficacy is 53.4% after MVA-BN-Filo boost based on immunobridging of human and non-human primate data

+ 8 weeks

GlaxoSmithKline/NIAID/Okairos
Bavarian Nordic



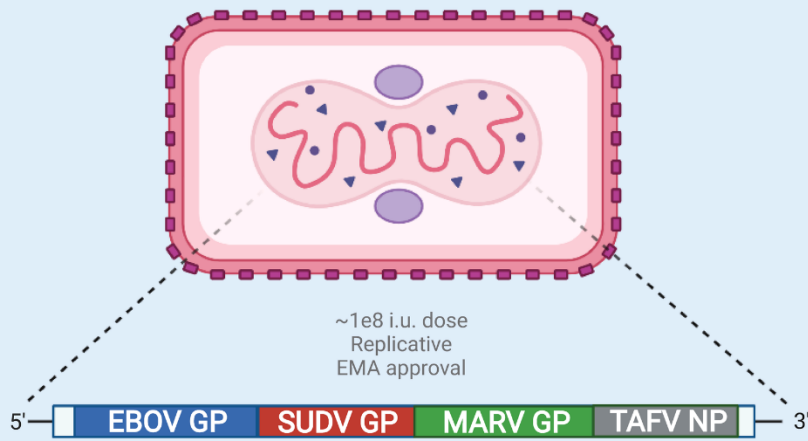
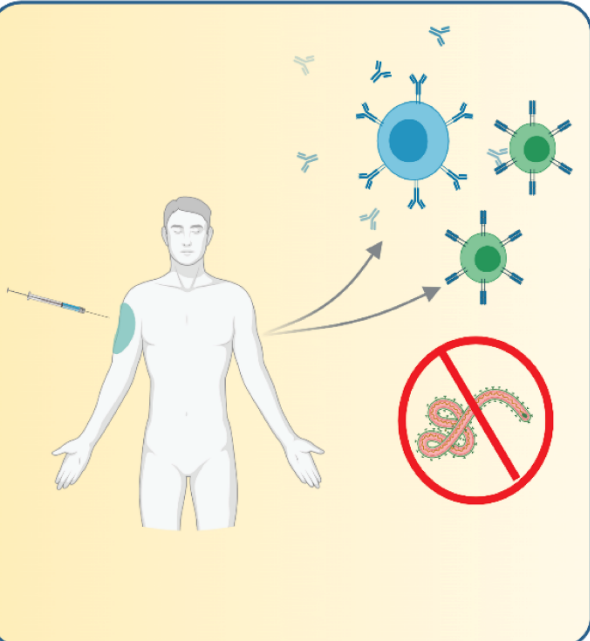
~1e11 i.u. dose
Non-replicative
No FDA/EMA approval
Adenovirus spike may expand target cell repertoire

cAd3-EBOZ
(cAd3-ZEBOV)
Prime

Predicted efficacy without MVA-BN-Filo boost is 60-91% based on immunobridging of human and non-human primate data (target population-dependent)

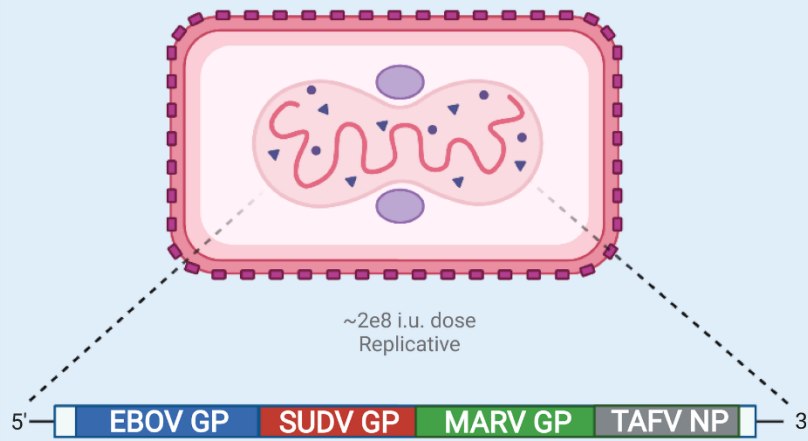
-/+ 8 weeks

Reco
VSV-
ChAc
with
Ad26
MVA
Ad5-
Gam
VSV=v
Table



~1e8 i.u. dose
Replicative
EMA approval

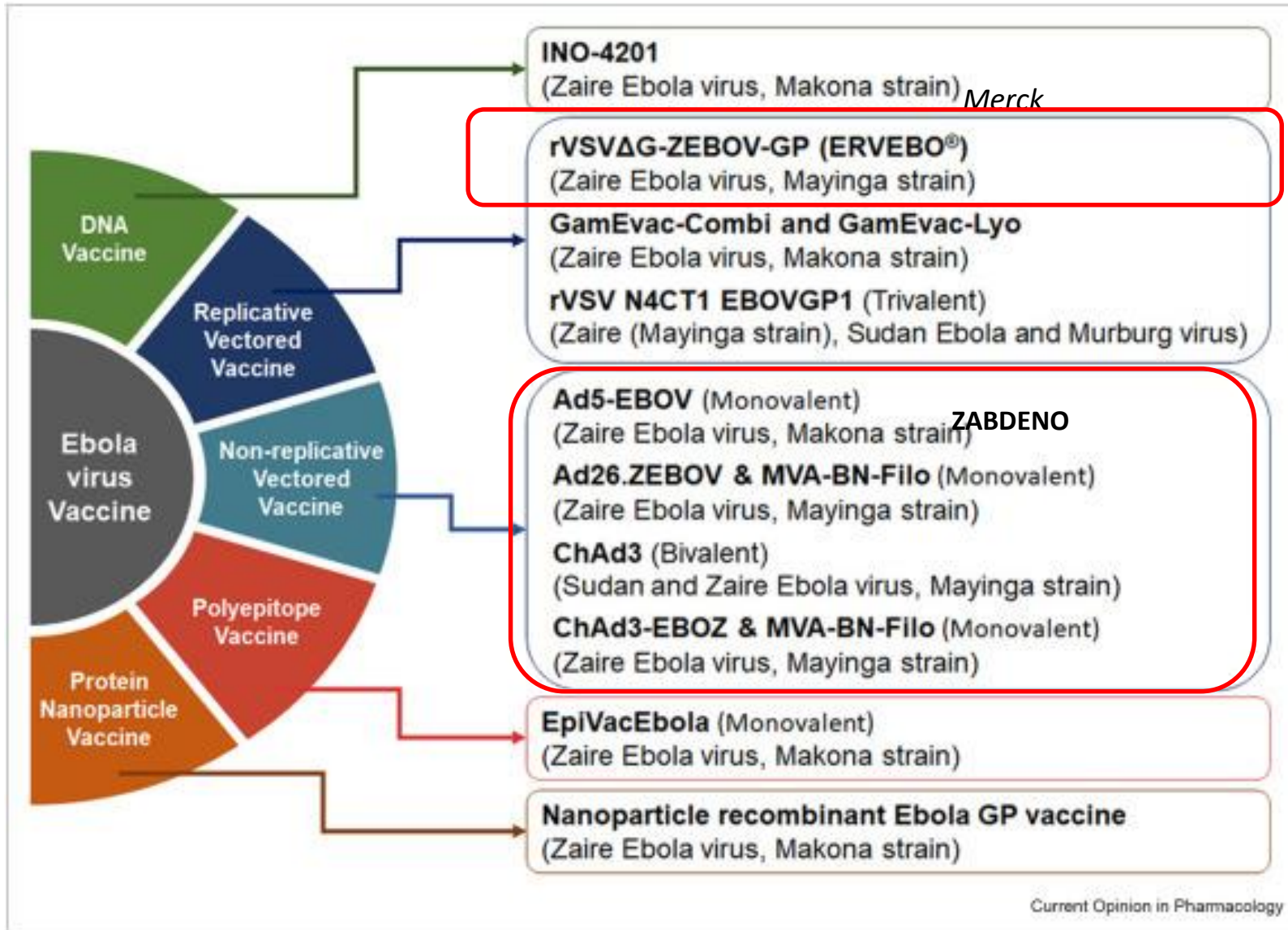
Mvabea
(MVA-BN-Filo)
Boost



~2e8 i.u. dose
Replicative

Mvabea
(MVA-BN-Filo)
Boost

Vaccins anti-Ebola

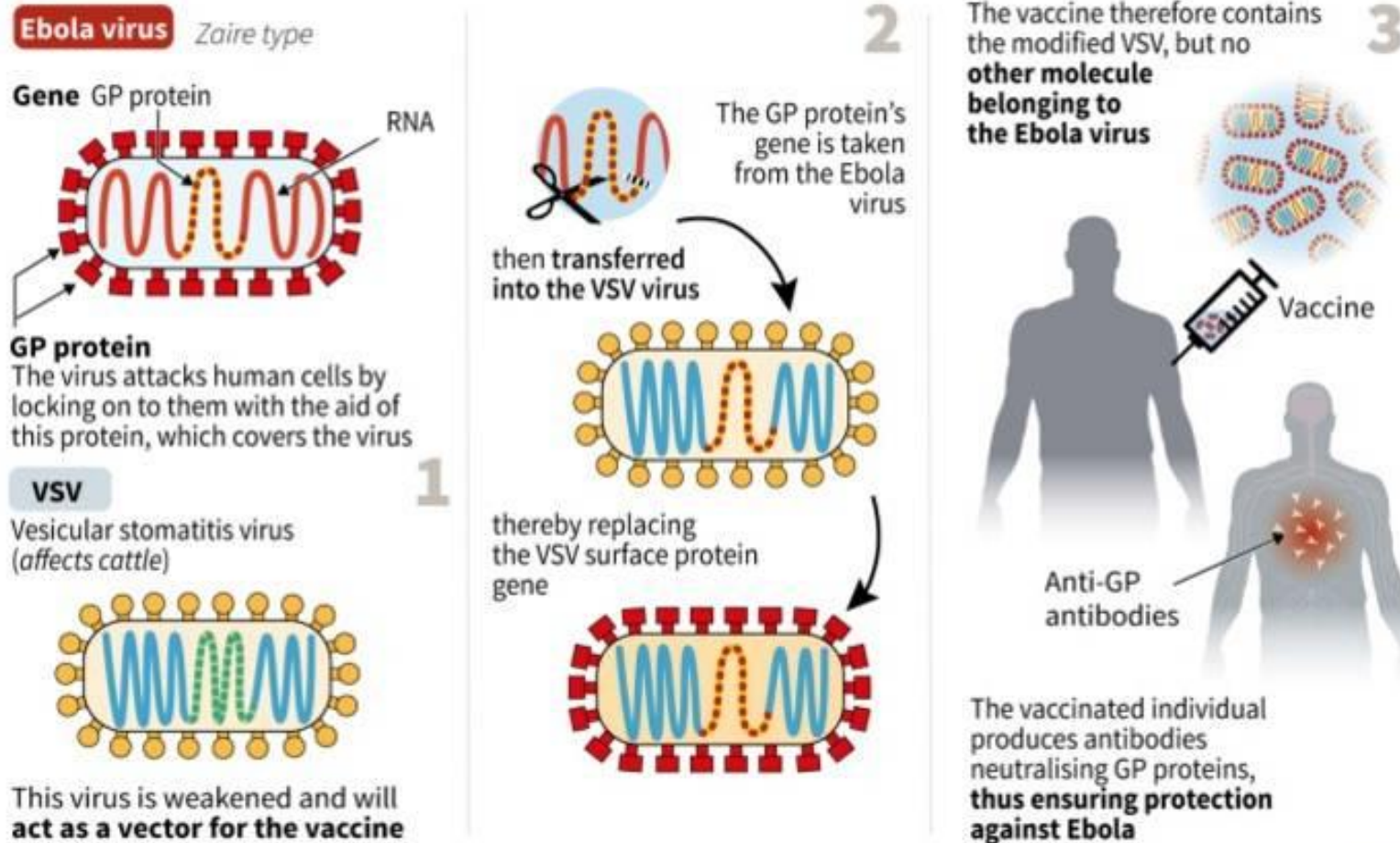


Antigène vaccinal : GP (antigène d'enveloppe)

Vaccination

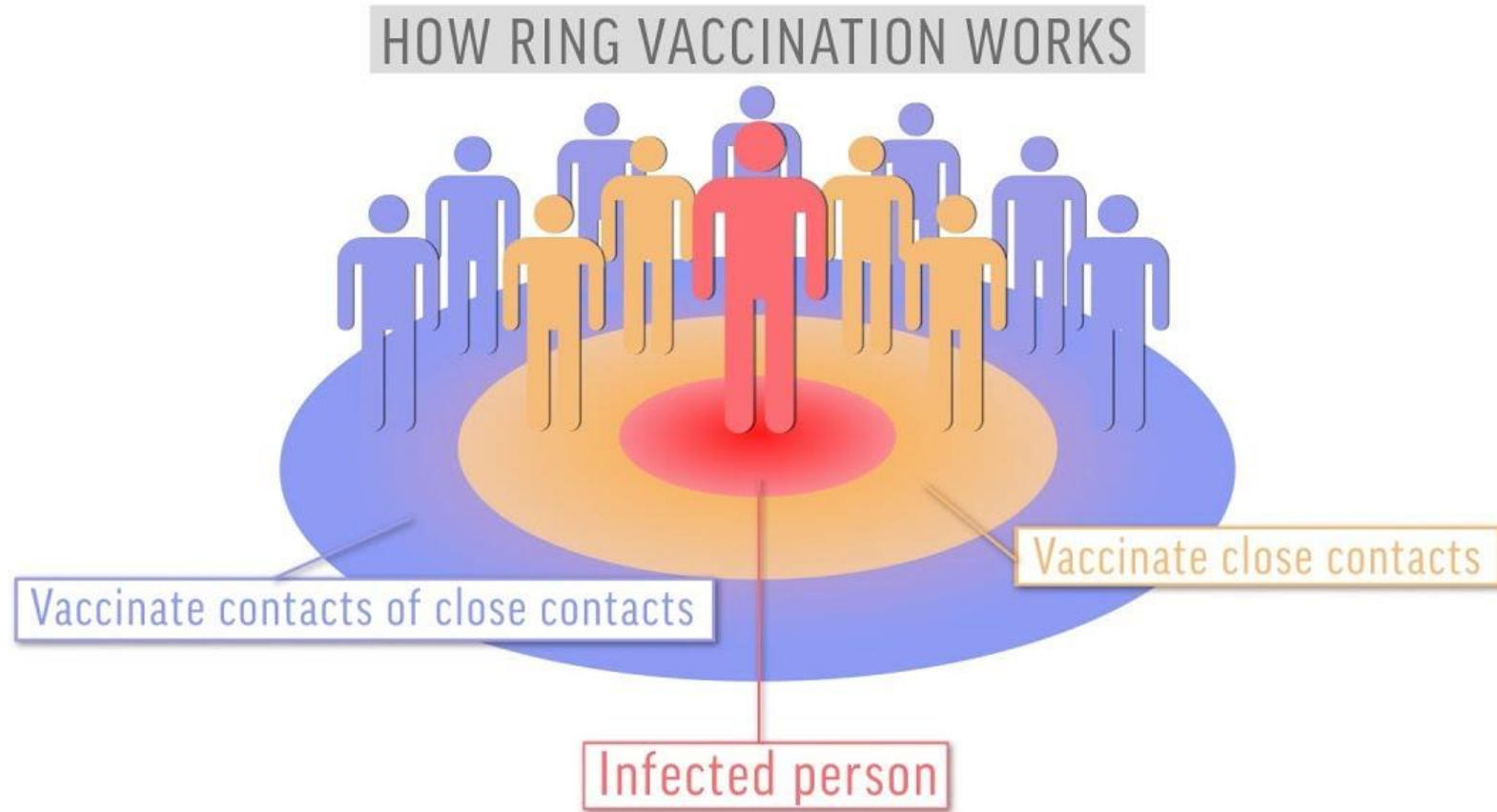
WHO: world “on the verge of an effective Ebola vaccine”

VSV-ZEBOV provides 100-percent protection in a field trial in Guinea



Sources: HUG, Geneva University, WHO

Vaccination en anneau : « Ring vaccination »



Mise en œuvre de la réponse à la situation épidémique

VIRUS EBOLA EN GUINÉE

GUINÉE : SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA MALADIE A VIRUS EBOLA

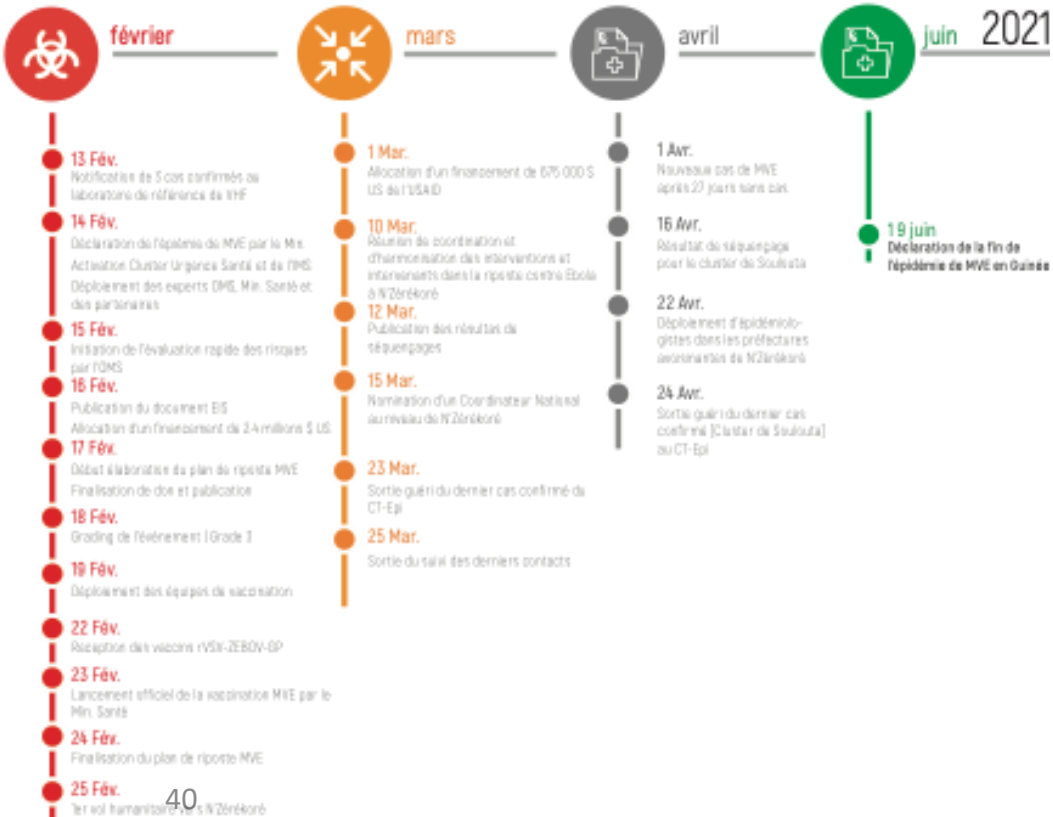


Les autorités sanitaires guinéennes ont déclaré un foyer de la maladie à virus Ebola (MVE) dans la sous-préfecture Gouéké, préfecture de N'Zérékoré, République de Guinée. Cette épidémie a commencé dans la même région de la Guinée que celle de 2014-2016 et qui s'était par la suite propagée au Libéria et en Sierra Leone.

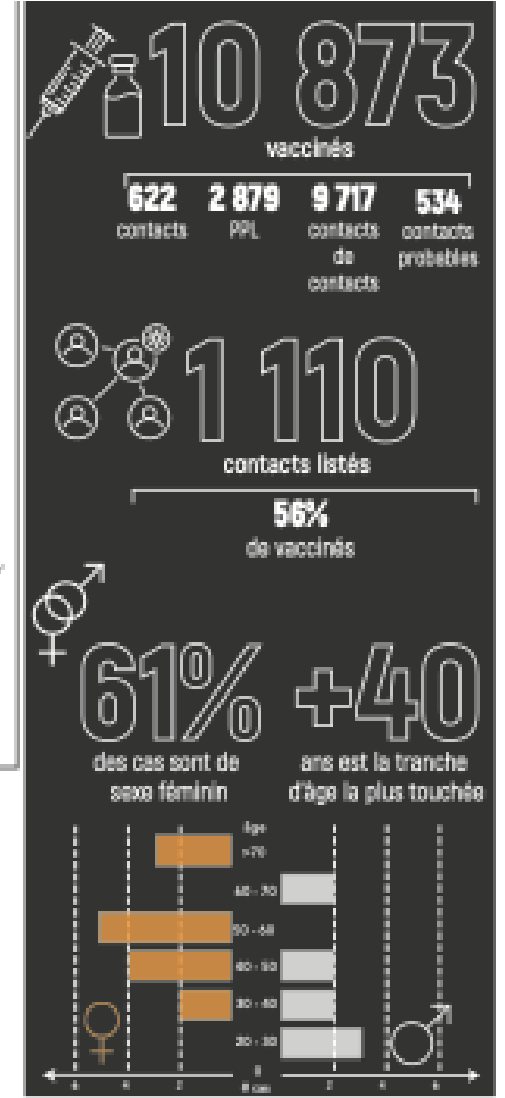
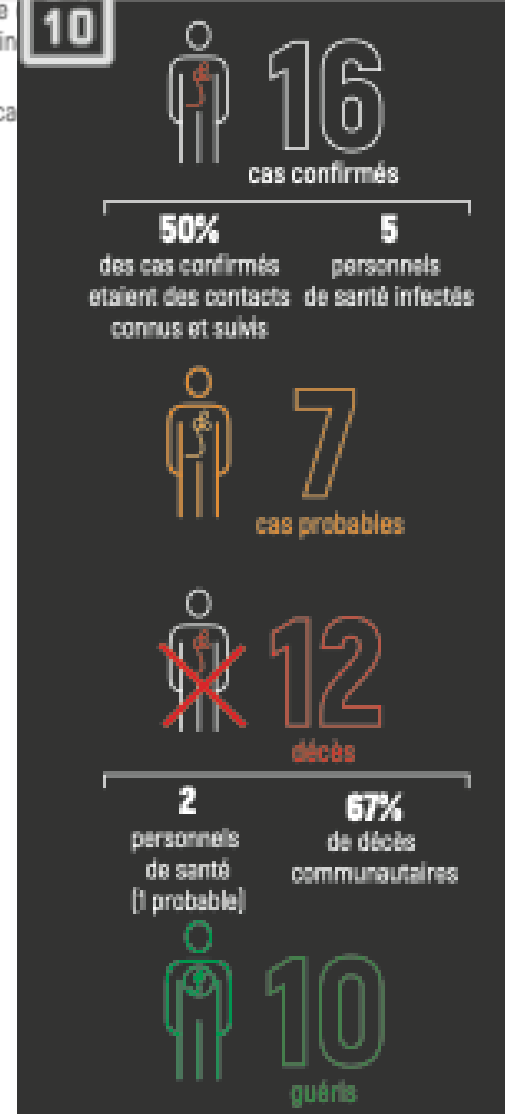
Le gouvernement guinéen avec l'appui de ses partenaires se sont mobilisés pour apporter une riposte rapide et efficace à cette nouvelle épidémie.

La date du 19 juin 2021 marque la déclaration de la fin de l'épidémie de la maladie à virus Ebola en Guinée

chronologie



01 chiffres clés



Le Coordinateur des partenaires de la riposte Ebola ne saurait être tenu responsable de la qualité des données des formes, noms et