

Arboviroses Fièvres hémorragiques virales

UE Microbiologie M1BS

C. Bressollette-Bodin

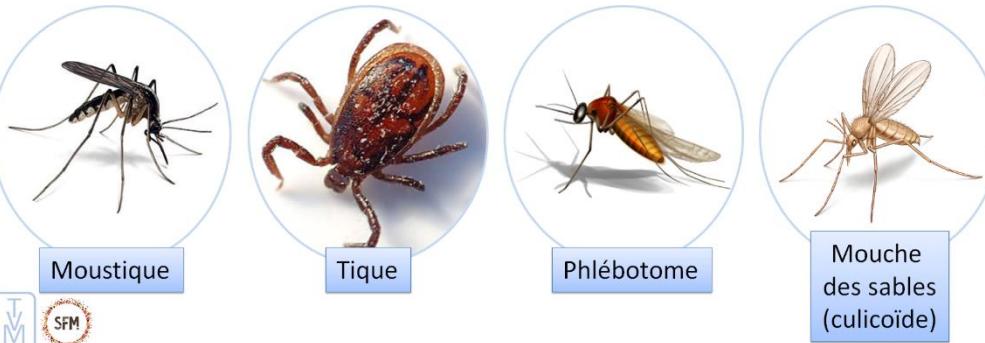
6 mars 2025

Objectifs

- Être capable d'expliquer ce que signifie arbovirose, comment se transmettent ces infections, et quels sont les principaux virus en cause
- A partir de l'exemple Ebola, être capable d'expliquer ce qu'est une fièvre hémorragique virale, comment se transmettent ces infections
- Avoir quelques notions épidémiologiques sur la circulation des virus Dengue et Ebola dans le monde
- Connaitre les stratégies de prévention et/ou de traitement pour la Dengue et la maladie Ebola

Arboviroses - généralités

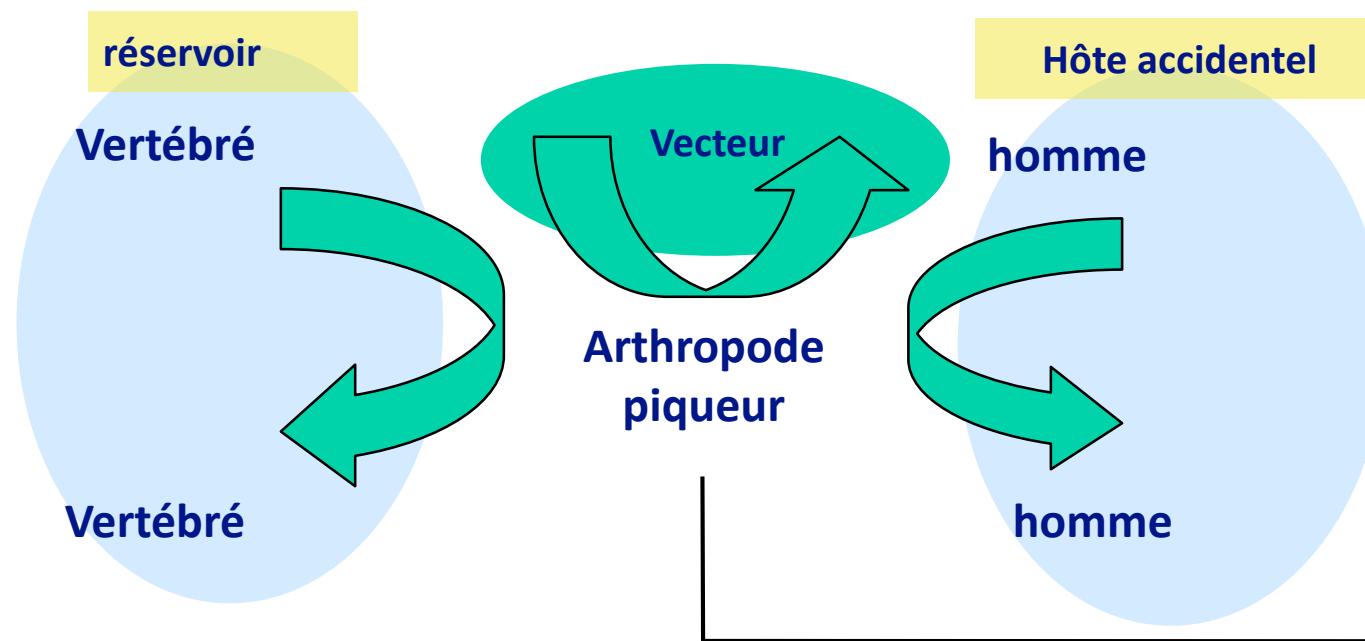
- **Arbovirus = Arthropod Borne Virus**
- Virus qui se multiplient
- Chez les **vertébrés**: animaux / homme
- Chez les **arthropodes**: moustiques, tiques, phlébotomes
- Réservoirs = +++ animaux / homme = souvent hôte «accidentel»
- **Transmission directe** d'homme à homme rare (transmission materno-foetale,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

- Plusieurs familles virales
- Espèces responsables d'infection chez l'animal et/ou l'homme
- Virus à ARN, enveloppés

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 : ornithophile / autres espèces animales
 - Dissémination fortement liée aux espèces d'oiseaux sensibles à l'infection
 - Clinique : formes sévères = méningo-encéphalites

Facteurs d'émergence des arboviroses

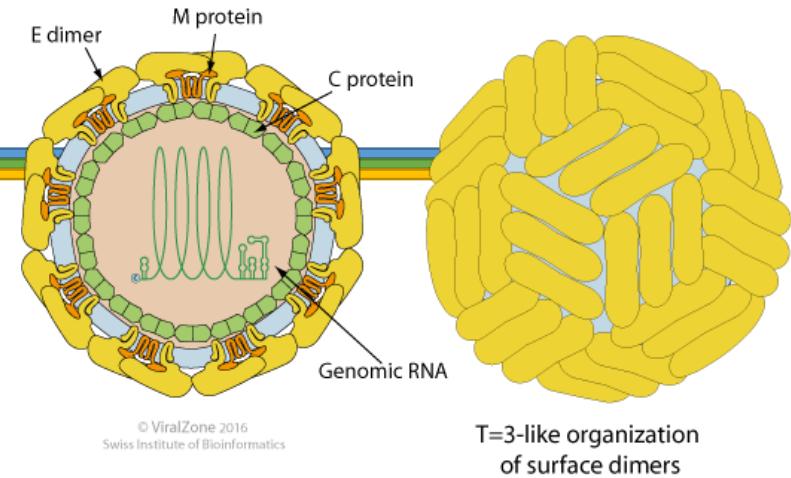
- comportements anthropologiques
- changements climatiques
- mutations du virus
 - CHIKv / épidémies ++ Océan Indien / continent asiatique
 - ✓ mutation / protéine d'enveloppe > augmentation infection / transmission par *Aedes albopictus*
 - Dengue / formes sévères zones intertropicales
 - ✓ *augmentation 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*

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

Les virus Dengue

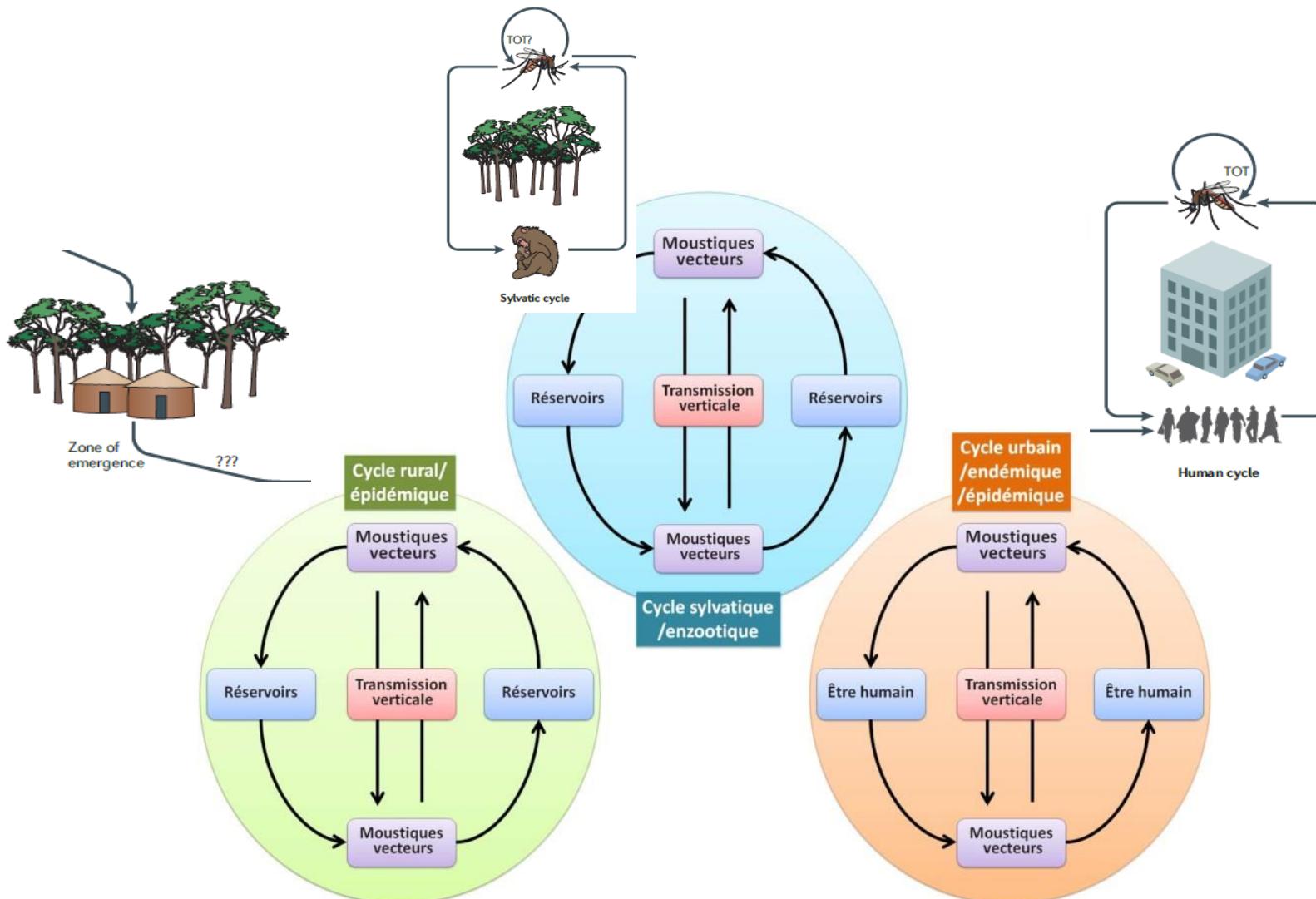
- 4 sérotypes 1, 2, 3, 4
- Flavivirus
- Transmission **vectorielle / moustiques du genre Aedes**
 - *Aedes aegypti* +++
 - *Aedes albopictus*: zones urbaines et périurbaines



© ViralZone 2016
Swiss Institute of Bioinformatics

T=3-like organization
of surface dimers

La Dengue. Du cycle sylvatique au cycle urbain



Dengue_épidémiologie

- Extension géographique des 4 virus Dengue entre 1970 > 2010

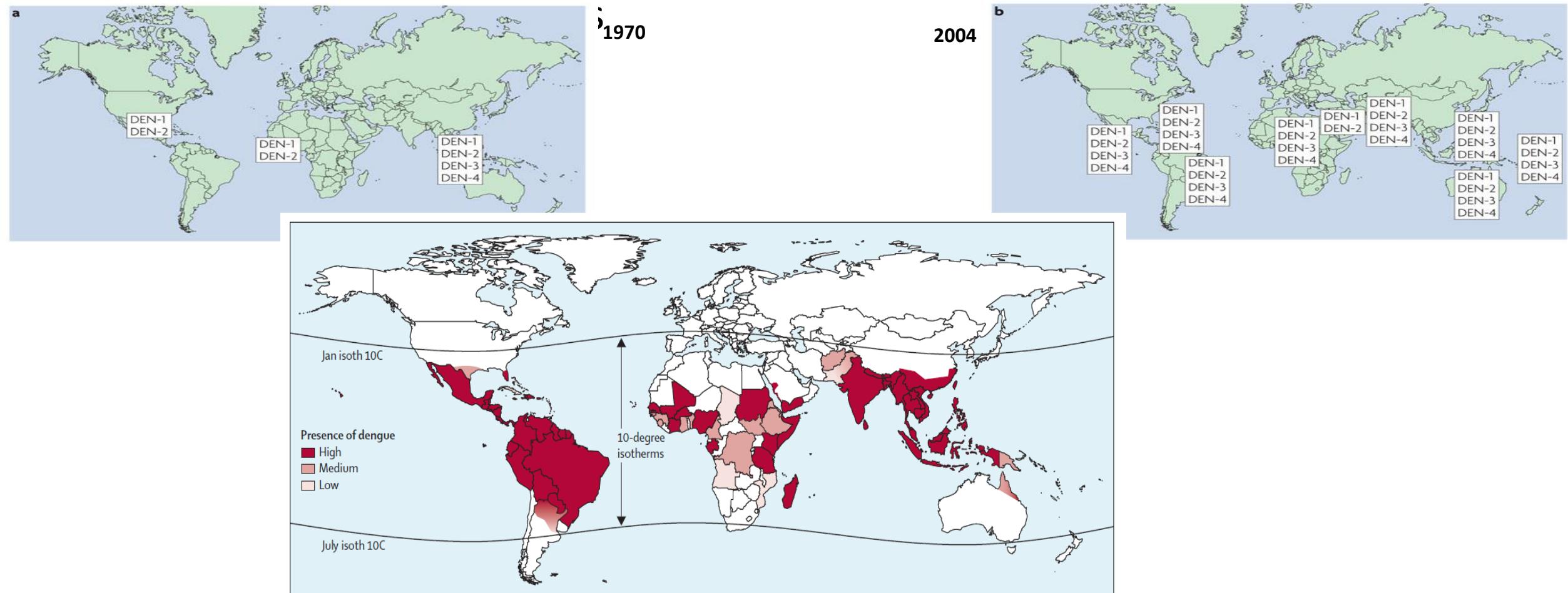


Figure 1: Global dengue burden, 2014

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



Le Monde

Planète Comprendre le réchauffement climatique 9 indicateurs de l'urgence climatique

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

[> Site de surveillance OMS](#)

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

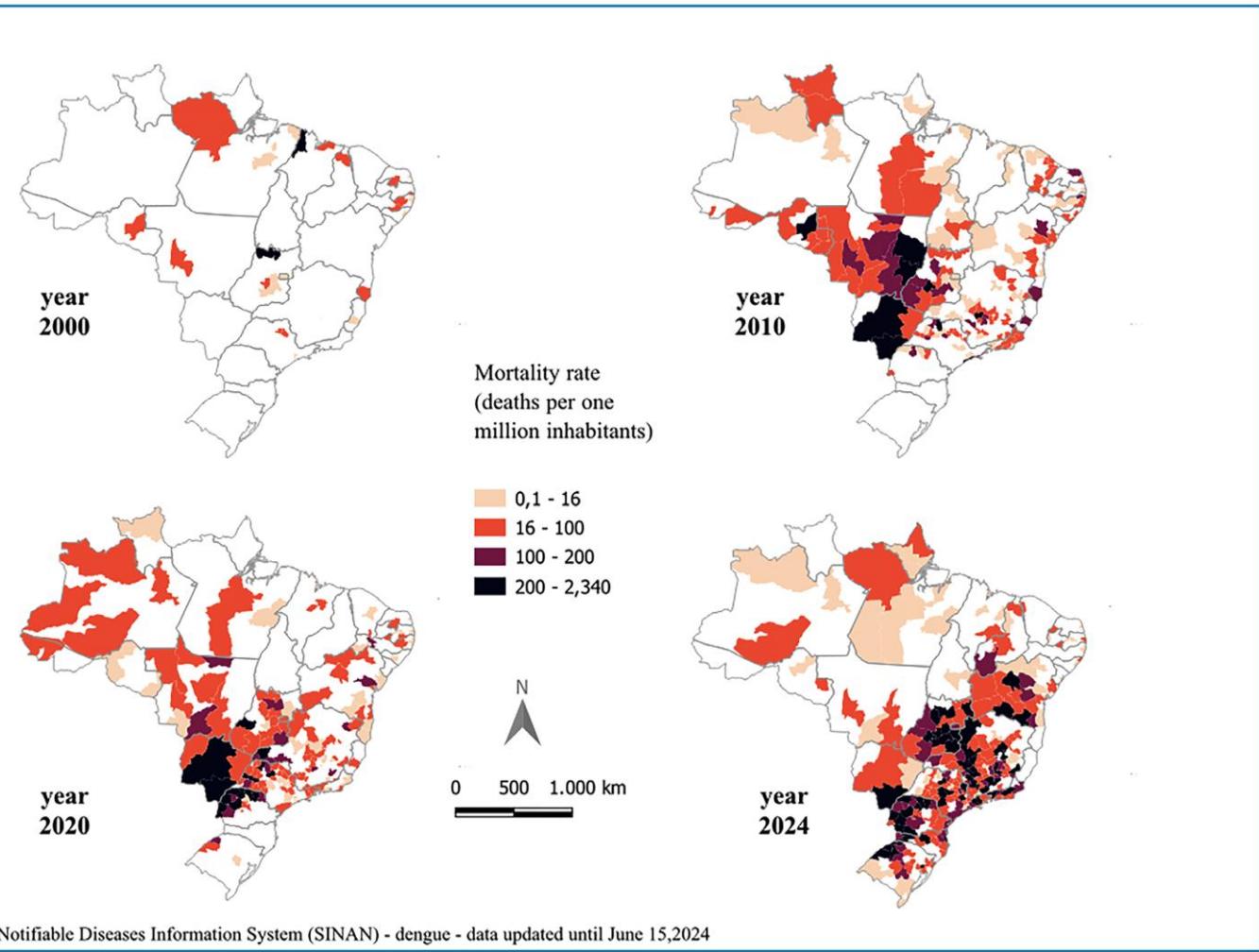
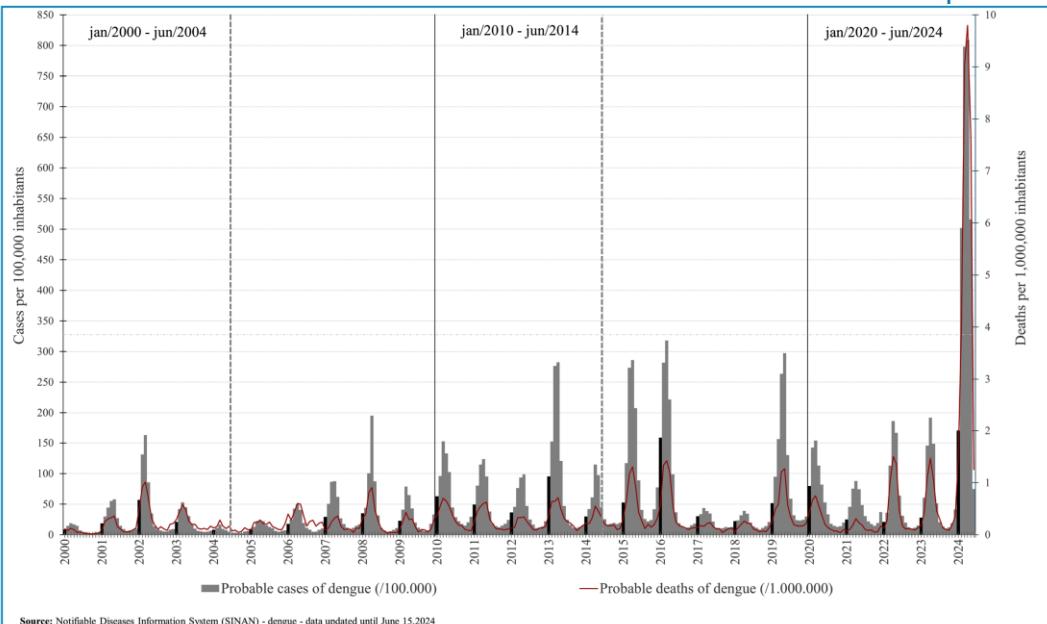
Dengue hémorragique > 20 000 morts/an, surtout < 15 ans

Progression +++ depuis 30 ans

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

Dengue _Epidémiologie

Exemple du Brésil



Dengue_clinique

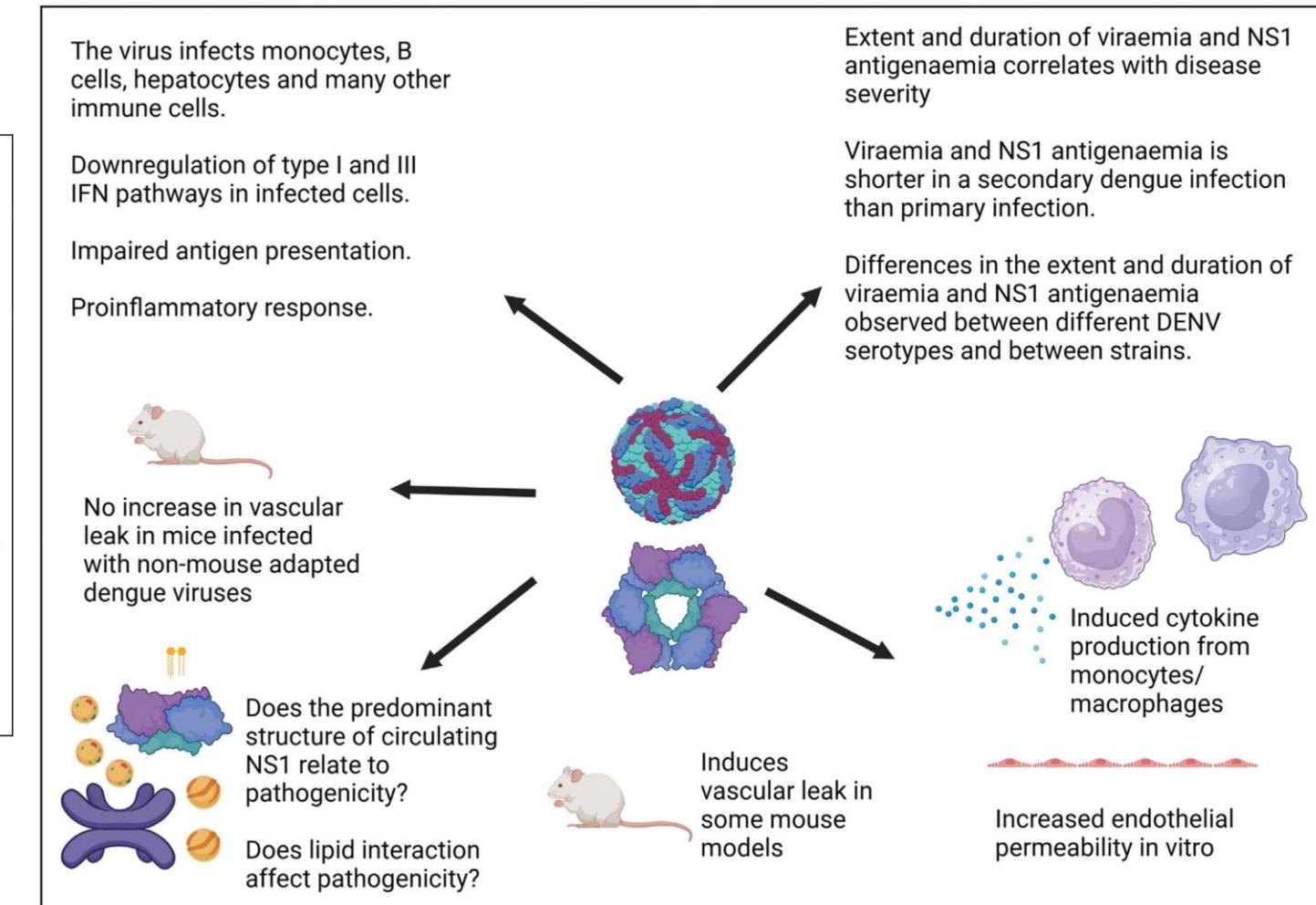
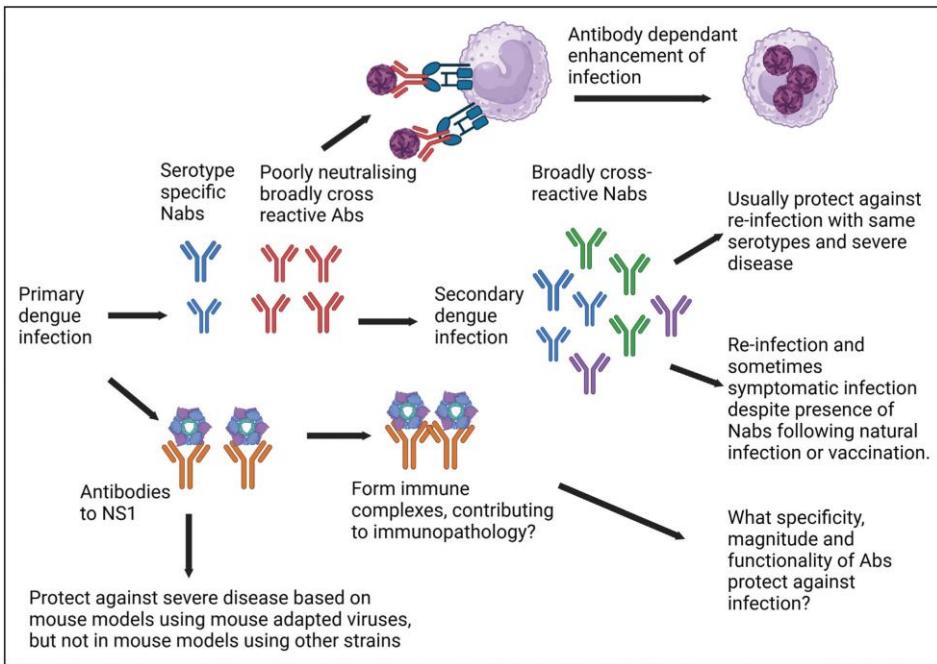
- Incubation = 4-8 jours
- **Forme asymptomatique** 50-90% cas ++
- **Forme classique**
 - fièvre élevée
 - frissons, céphalées
 - nausées vomissements
 - douleurs articulaires et musculaires
 - +/- éruption cutanée J5
- **Forme sévère (1% cas symptomatiques)**
 - ++ autour du 4e jour (après défervescence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



Physiopathologie de la dengue sévère

Mécanismes immunopathologiques ?

Antibody dependant enhancement



Dengue- tableau clinico-biologique

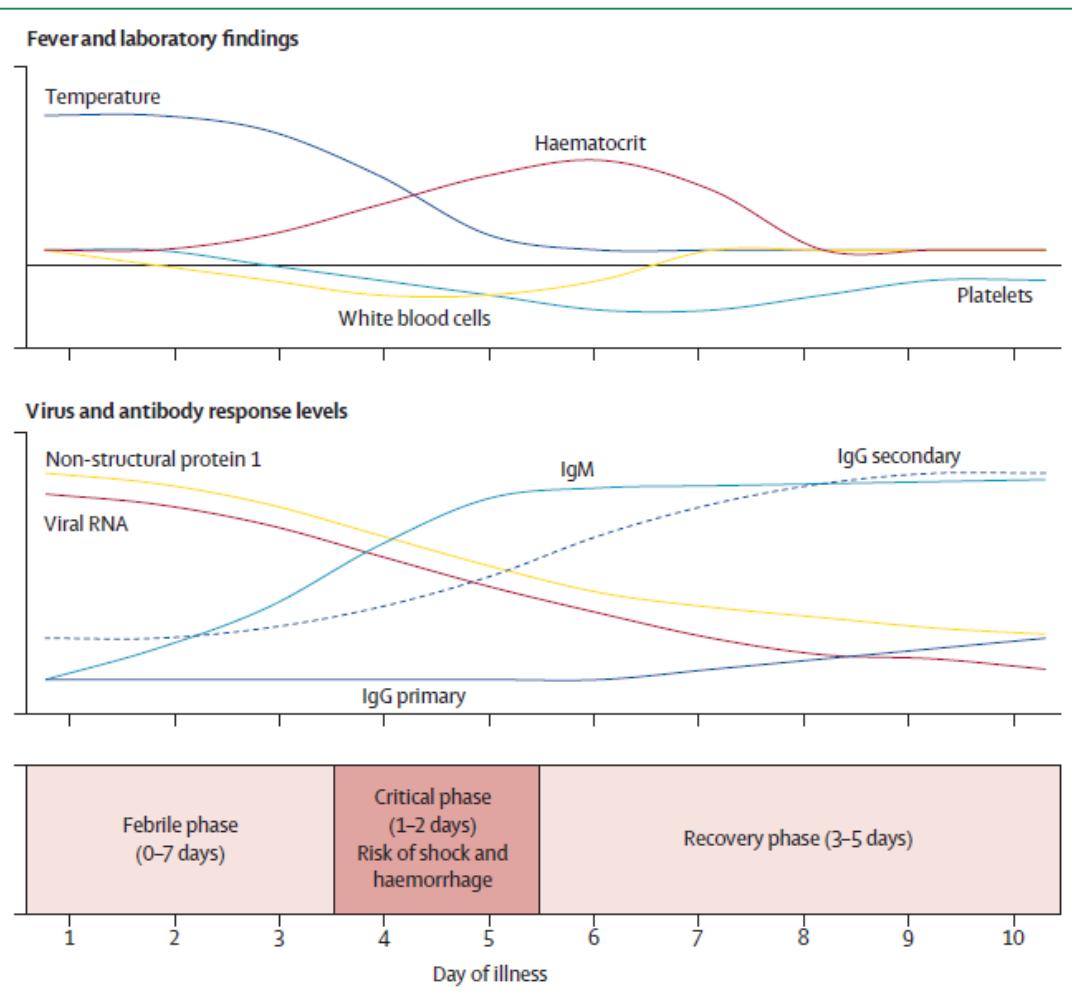
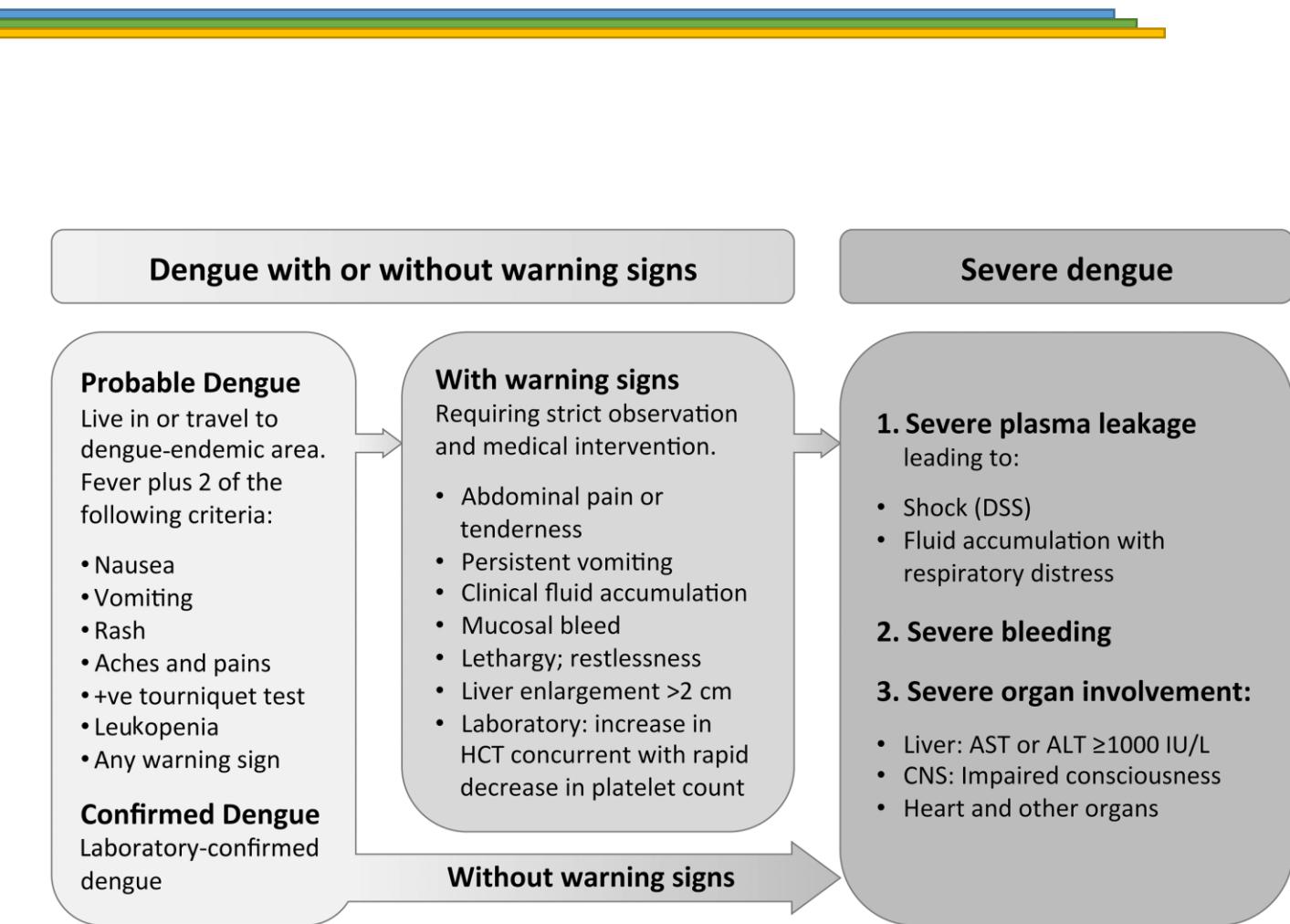
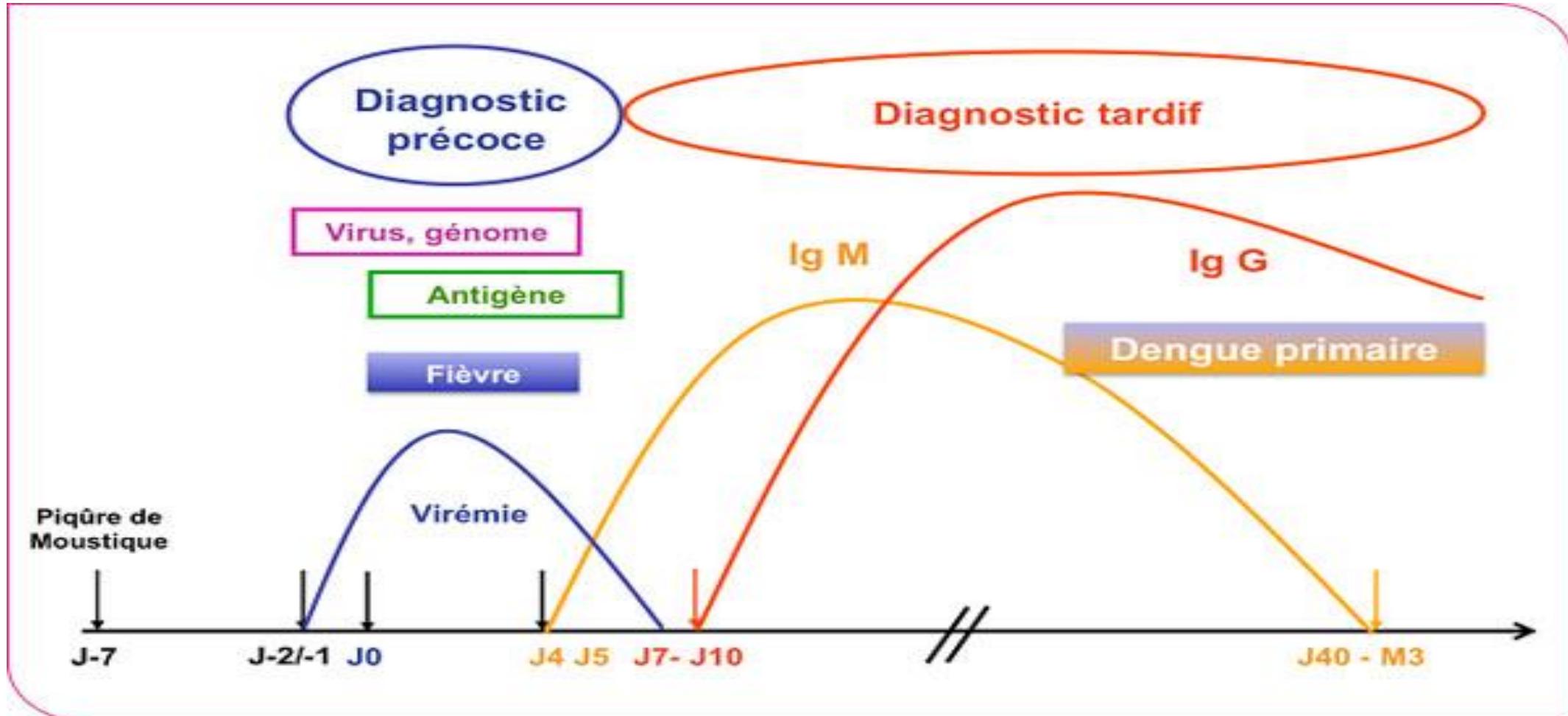


Figure 3: Dengue laboratory findings, virus detection, and immune response

Data from WHO's dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control,¹⁶ Hunsperger et al,⁶² Chaloemwong et al,⁶³ and Dussart et al.⁶⁴



Dengue_diagnostic



Dengue à la Réunion : Epidémie en cours

Point de situation au 25 mai 2021

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	+	+	++	+	+
Pétéchies de la conjonctive	++	—	—	—	—
Episclérite, 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

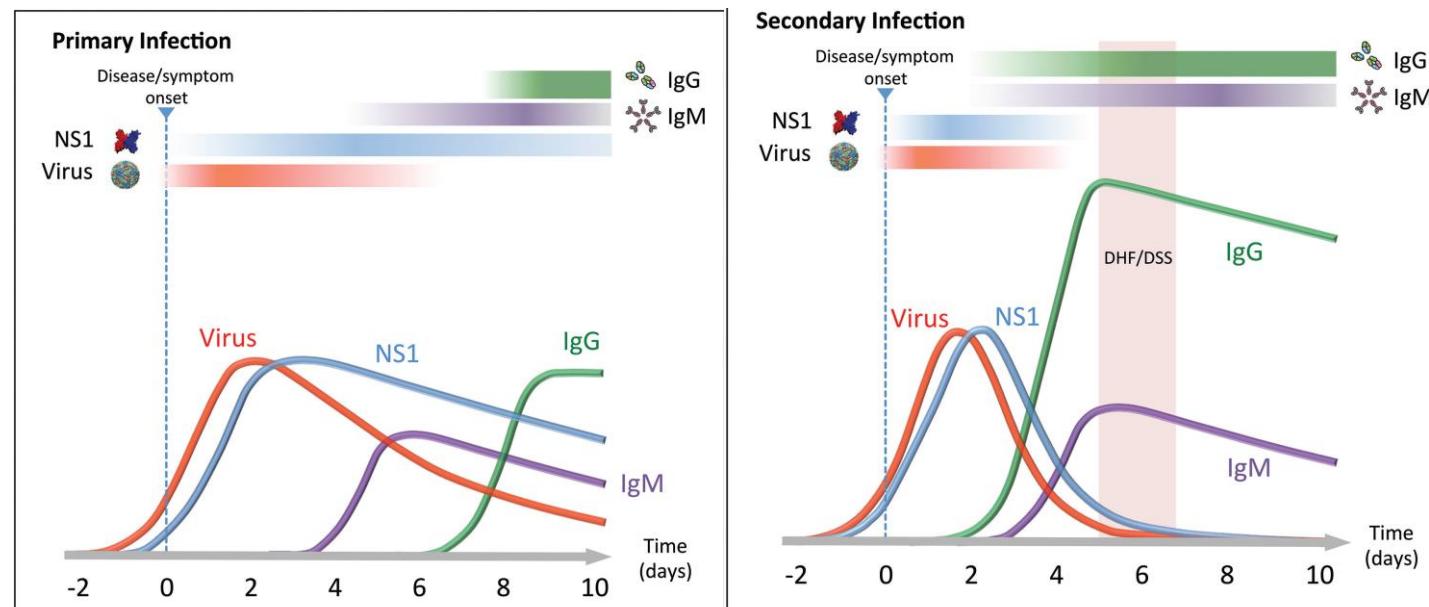
Dengue à la Réunion : Epidémie en cours

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.**

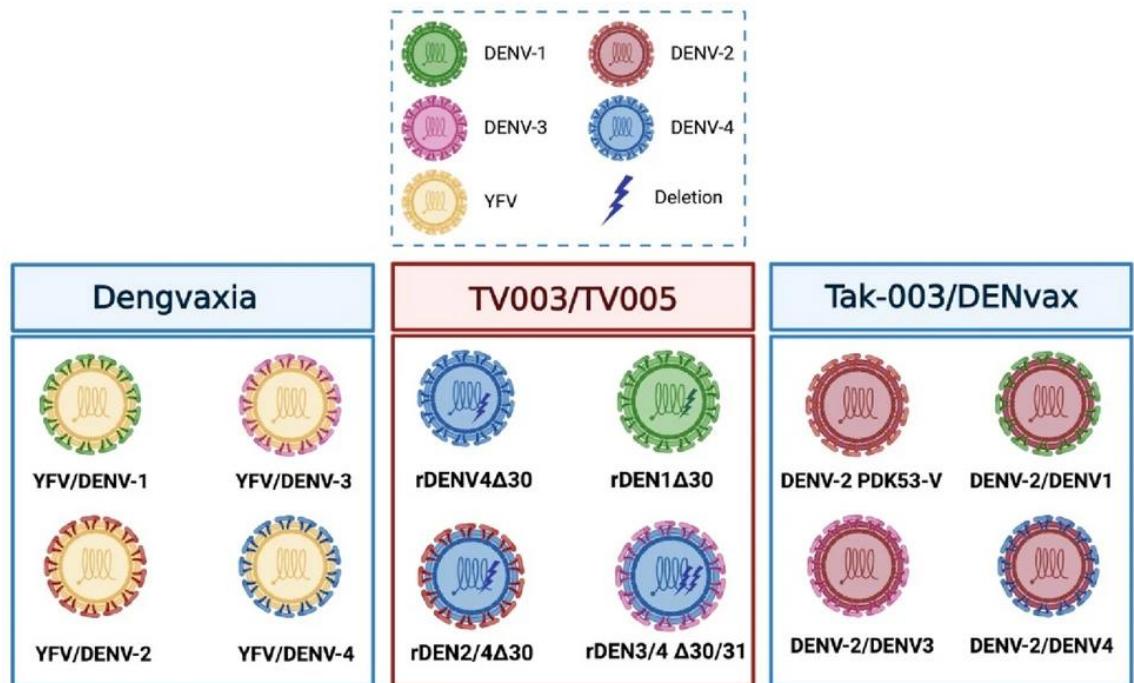
La sérologie garde cependant sa place (dès J3) en association avec la PCR car la co-circulation de plusieurs sérotypes est responsable de l'émergence de formes secondaires (presque 10% des cas confirmés en 2020) pour lesquelles la virémie est vraisemblablement plus courte.



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 (réceptacles, 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

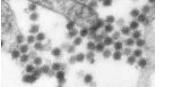
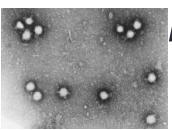
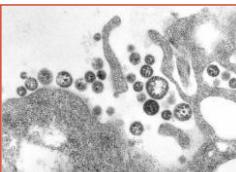


	Dengvaxia	DENVax	TV003/TV005
Backbone	Yellow Fever Virus (17D)	Cell culture attenuated DENV	DENVΔ30 Butantan DV
Serotype-specific efficacy	DENV-4 DENV-3 DENV-1 DENV-2	DENV-2 DENV-3 DENV-1 DENV-4	DENV-4 DENV-3 DENV-1 DENV-2 *
Overall Efficacy (%)	**30.2% - 60.8%	62%	79,6%
Efficacy (%) seropositive	74.3-83.7 %	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

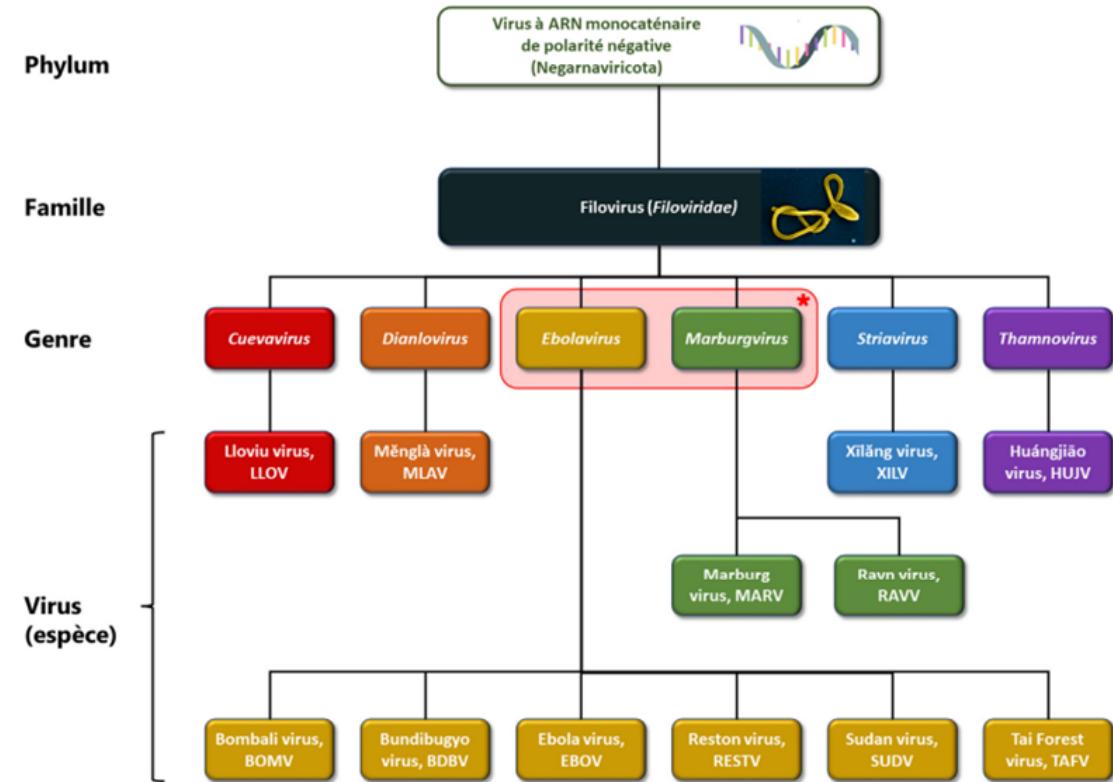
Les virus des fièvres hémorragiques virales

Famille	Genre	Maladie
ARBOVIRUS <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
NON ARBOVIRUS <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



Ebolavirus

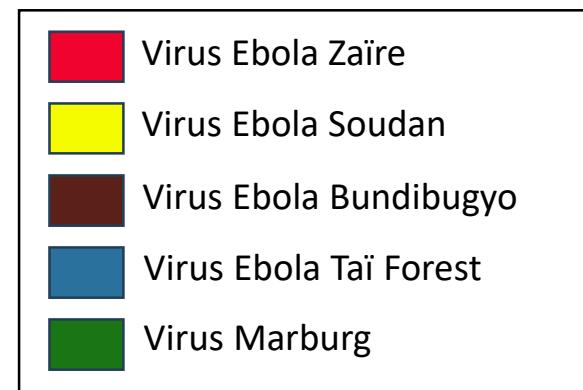
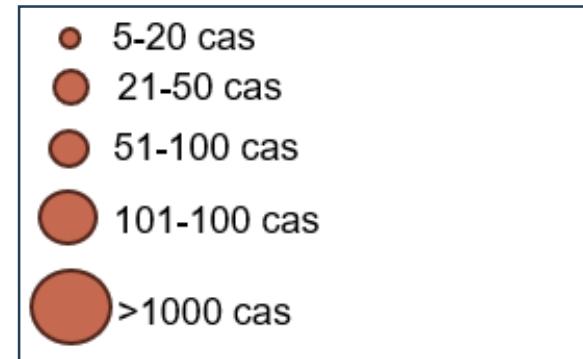
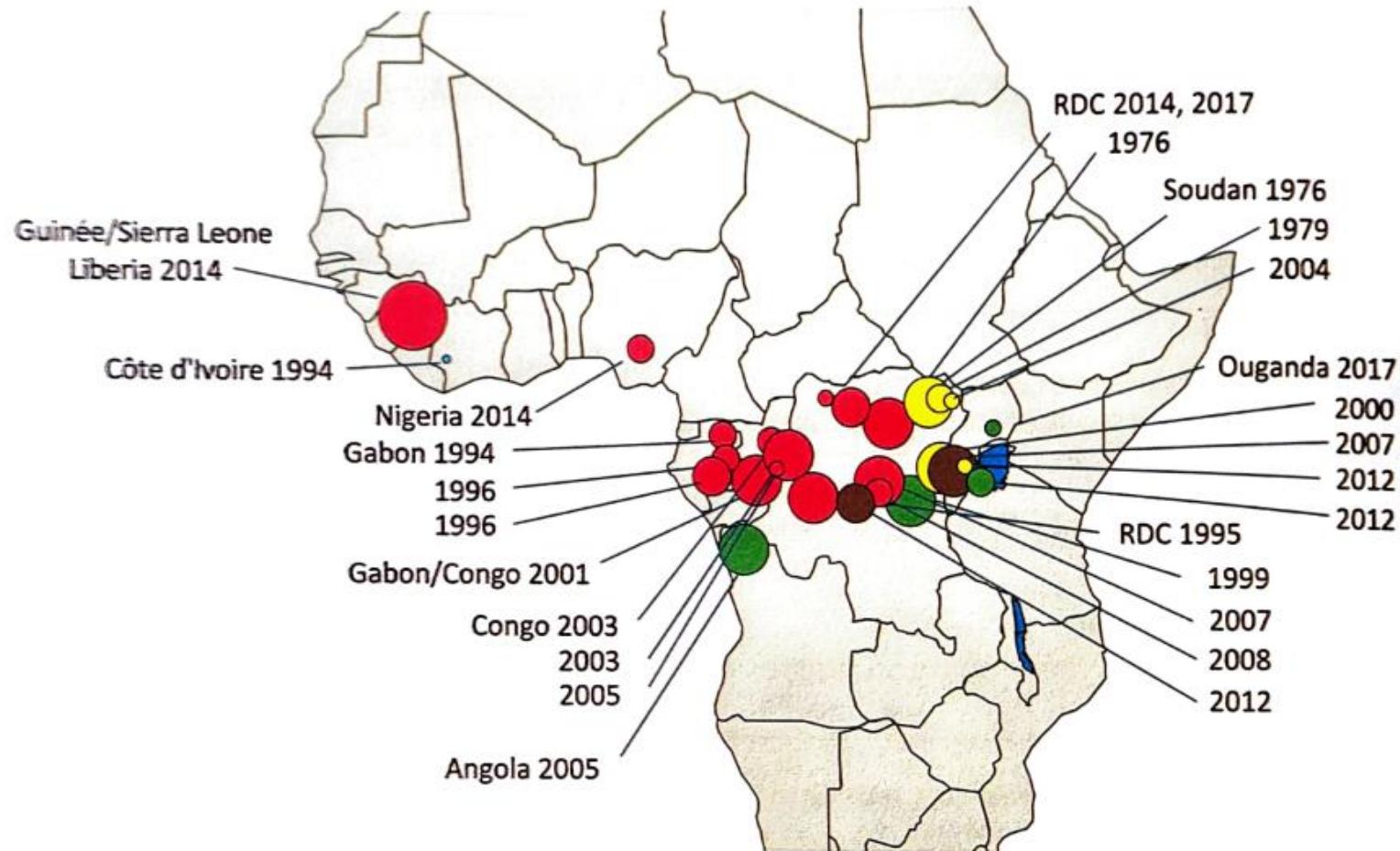
Species	Virus name(s)	Virus abbreviation
<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	Bundibugyo virus	BDBV
<i>Reston ebolavirus</i>	Reston virus	RESTV
<i>Sudan ebolavirus</i>	Sudan virus	SUDV
<i>Tai Forest ebolavirus</i>	Taï Forest virus	TAFV
<i>Zaire ebolavirus</i>	Ebola virus	EBOV

Epidémies Sud Soudan/Ouganda

Epidémies Sud RDC/Congo/Gabon

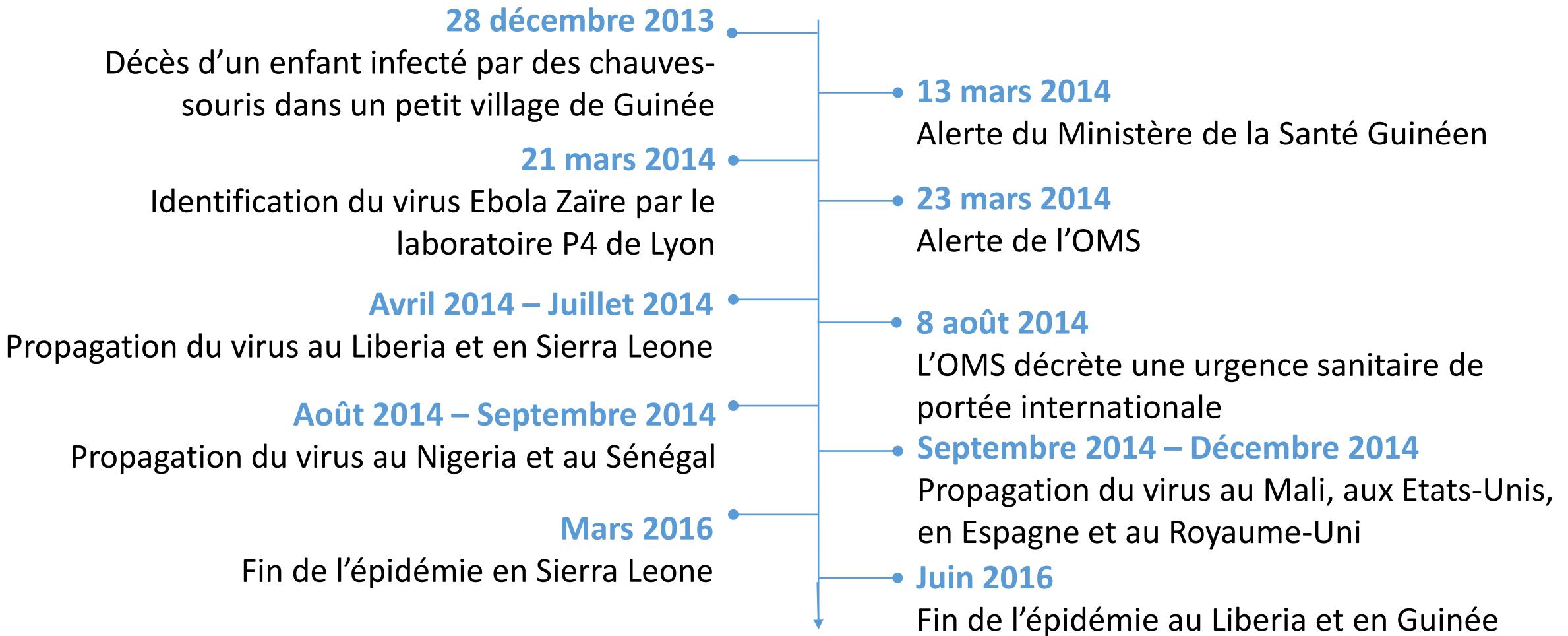
Ebola - Épidémiologie

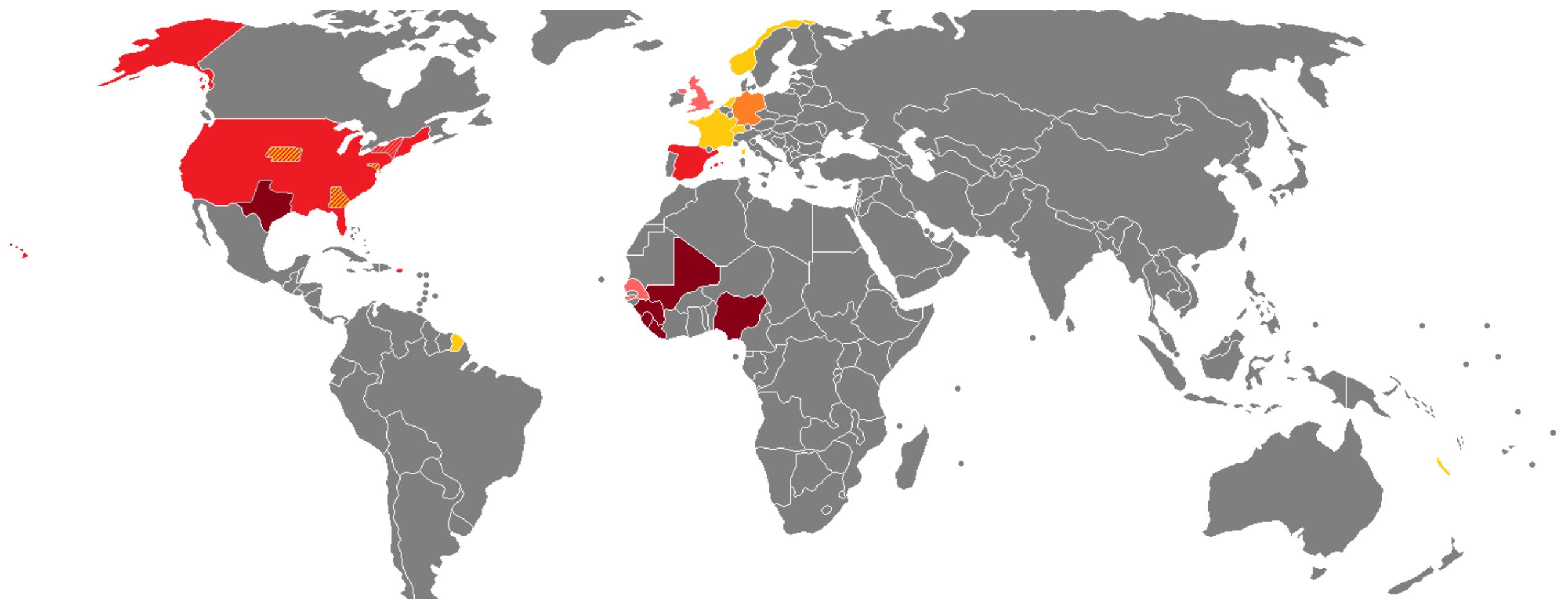
1994-2013, Des épidémies régulières



Ebola - Épidémiologie

2014-2016, Une crise sanitaire majeure



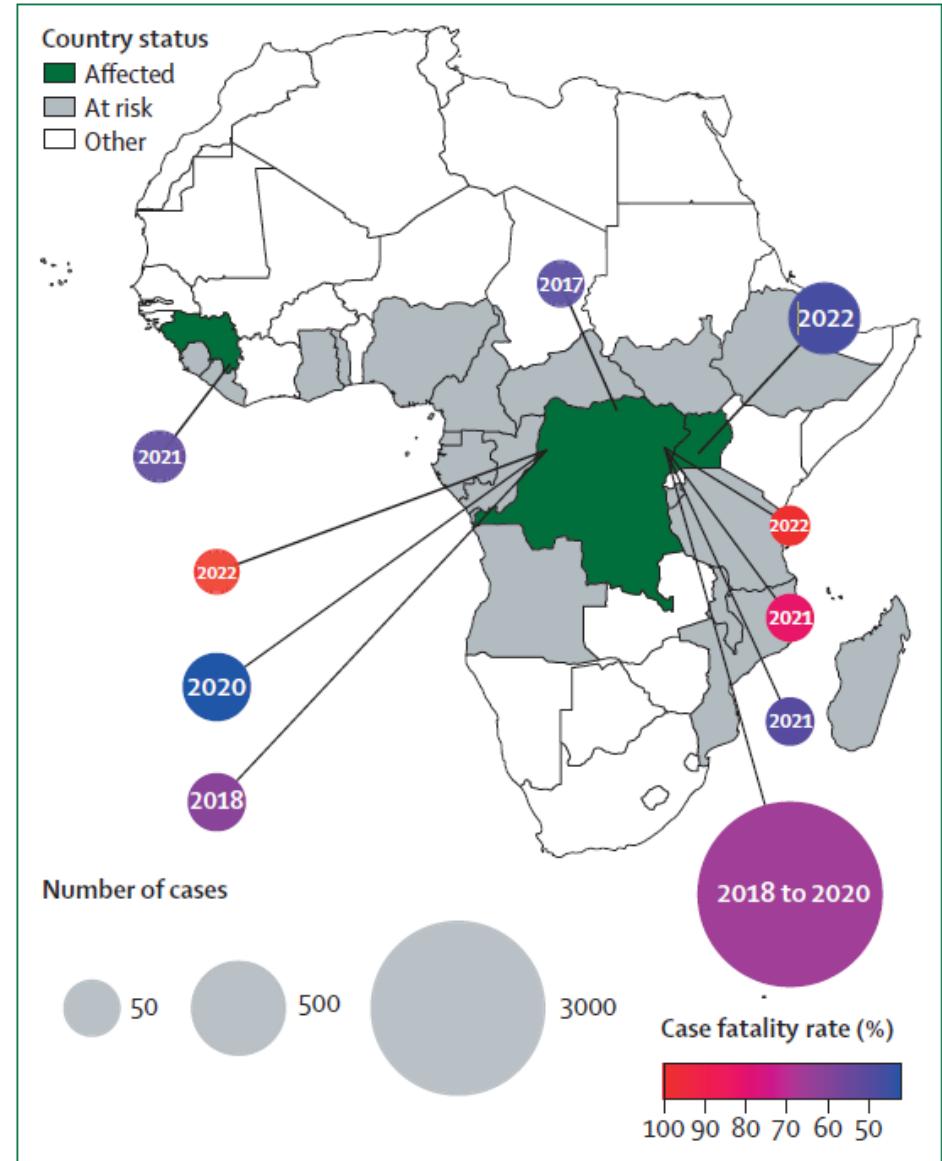


2014-2016 : 2 ans d'épidémie,
28 652 cas, 11 325 décès

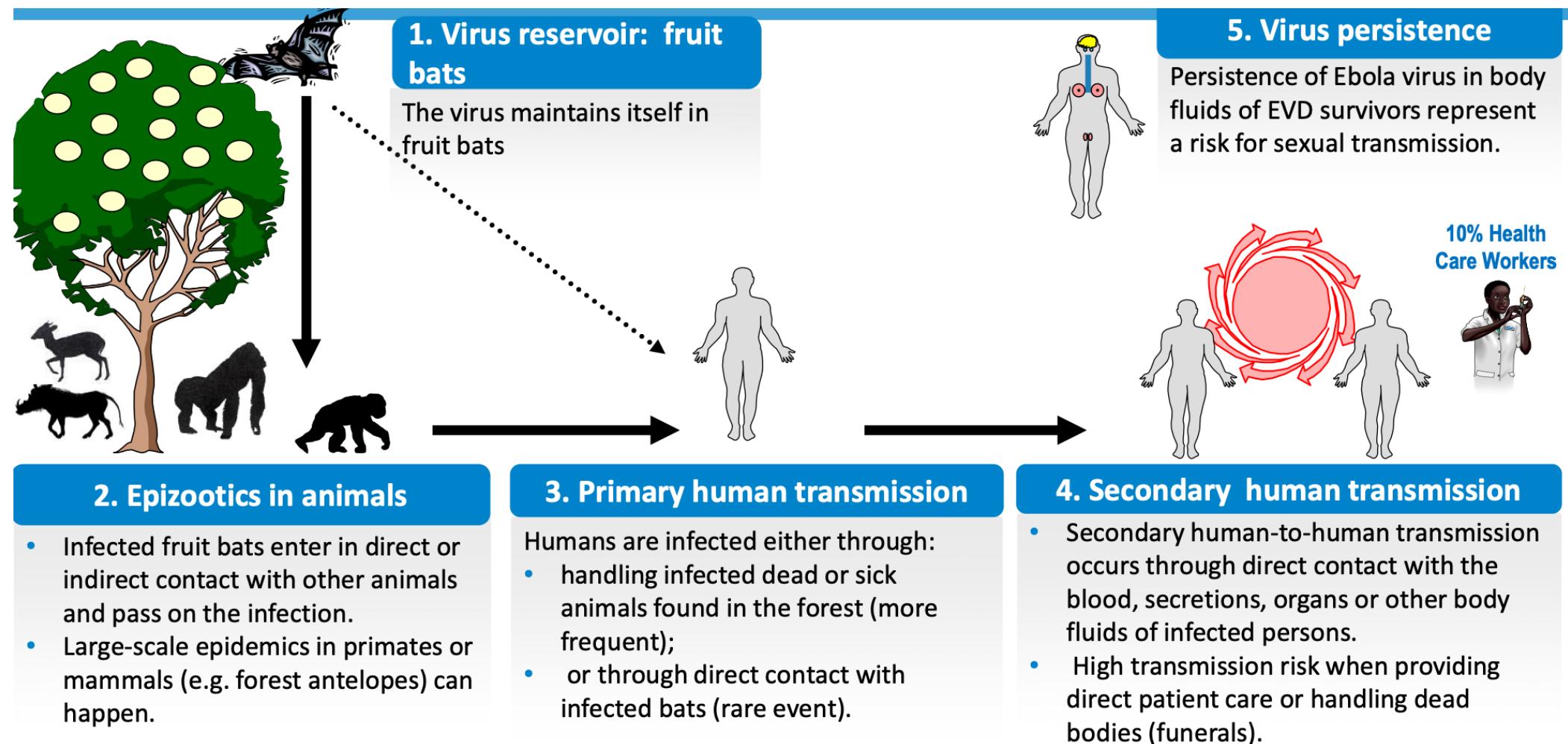
- Cas de contamination et décès recensés
- Cas de contamination recensés
- Cas d'importation sans contamination recensée
- Décès de ressortissants/experts rapatriés
- Rapatriement de ressortissants/experts contaminés

Ebola - Épidémiologie

- Décrite en 1976 en RDC (rivière Ebola à Yambuku)
- 1976 – 2013: Plusieurs épidémies en Afrique Centrale
- Épidémie en Afrique de l'Ouest 2013-2016
 - Guinée Conakry, Liberia, Sierra Leone: 28600 cas dont 11300 décès
- 10 épidémies depuis 2017 : +++ RDC

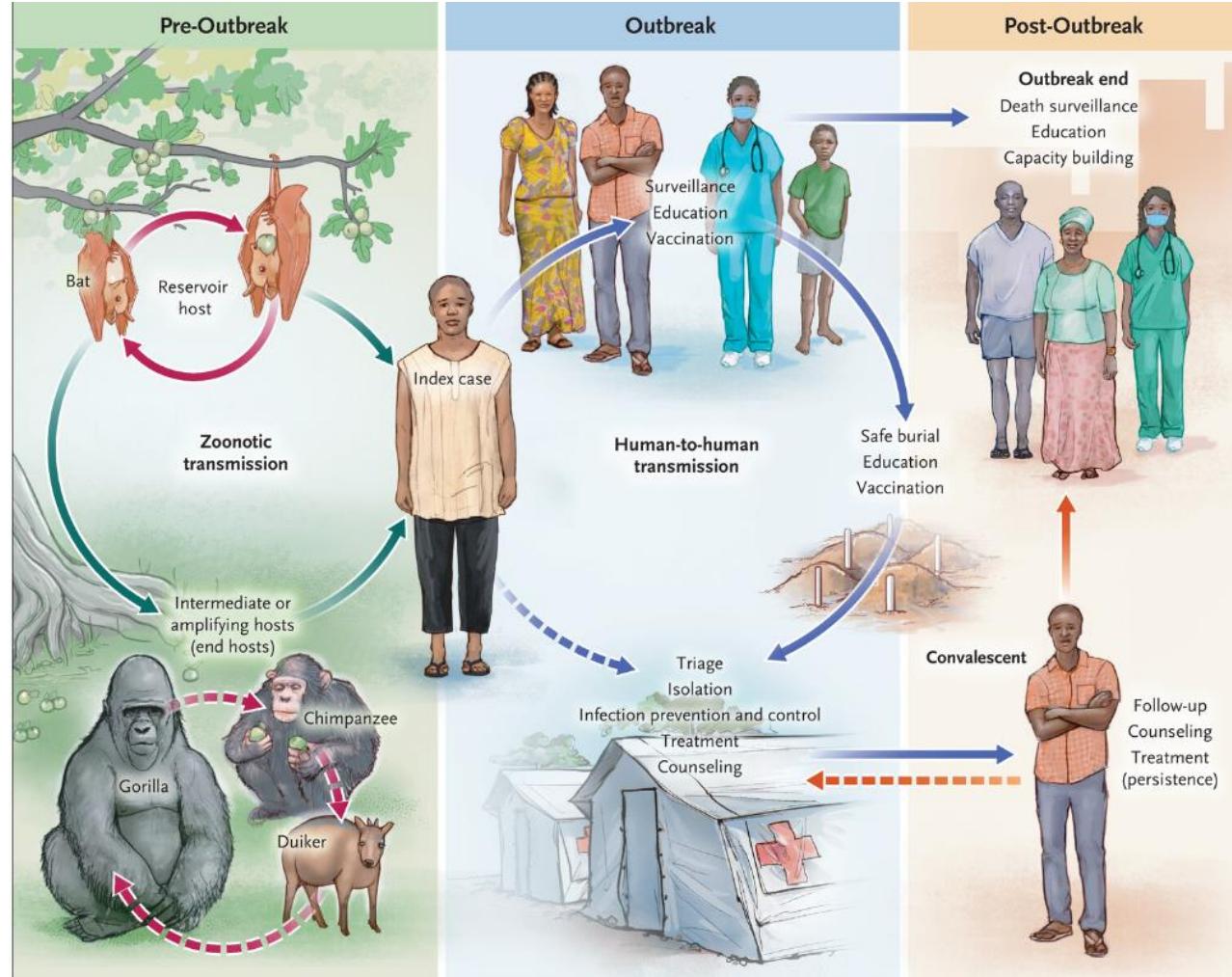


Le virus Ebola

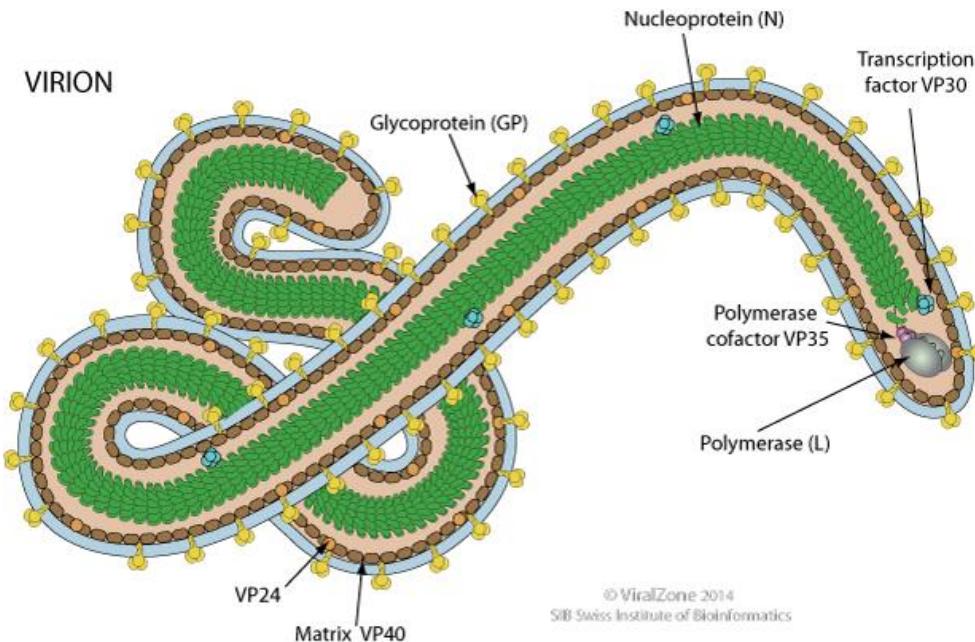
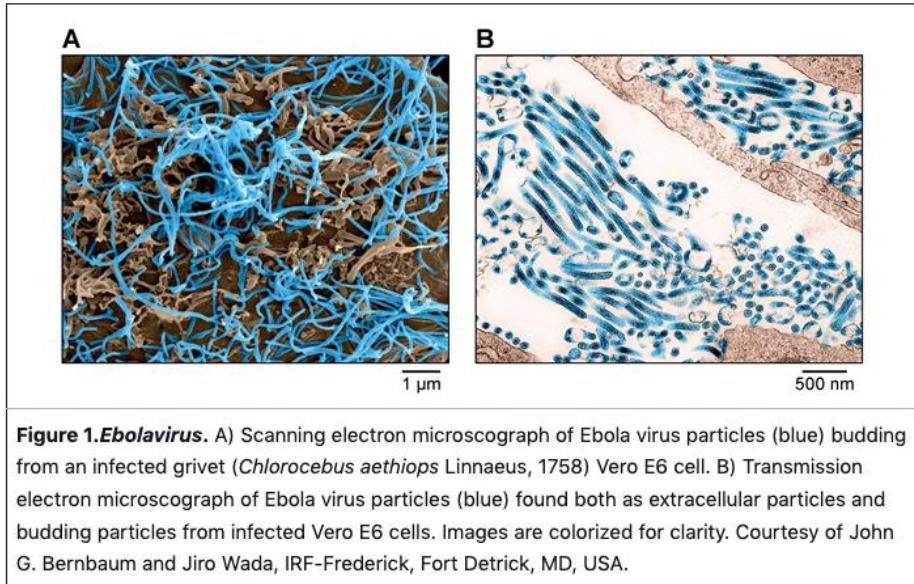


Transmission

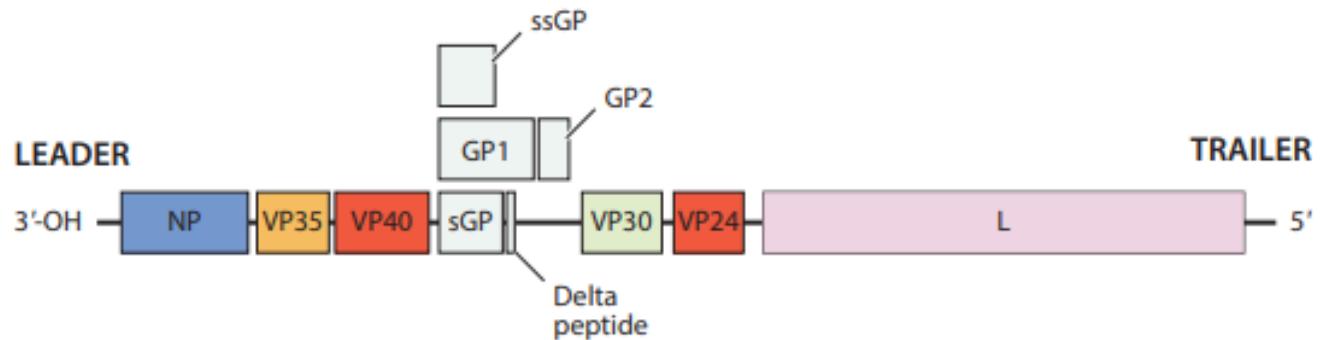
- Réservoir animal = chauves souris
- Transmission primaire à l'homme / contact avec animaux infectés ou morts / avec chauve-souris?
- Transmission interhumaine secondaire / Sang, sécrétions, tous fluides biologiques
 - Risque ++ par contact avec corps des personnes décédées d'Ebola (soins funéraires)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



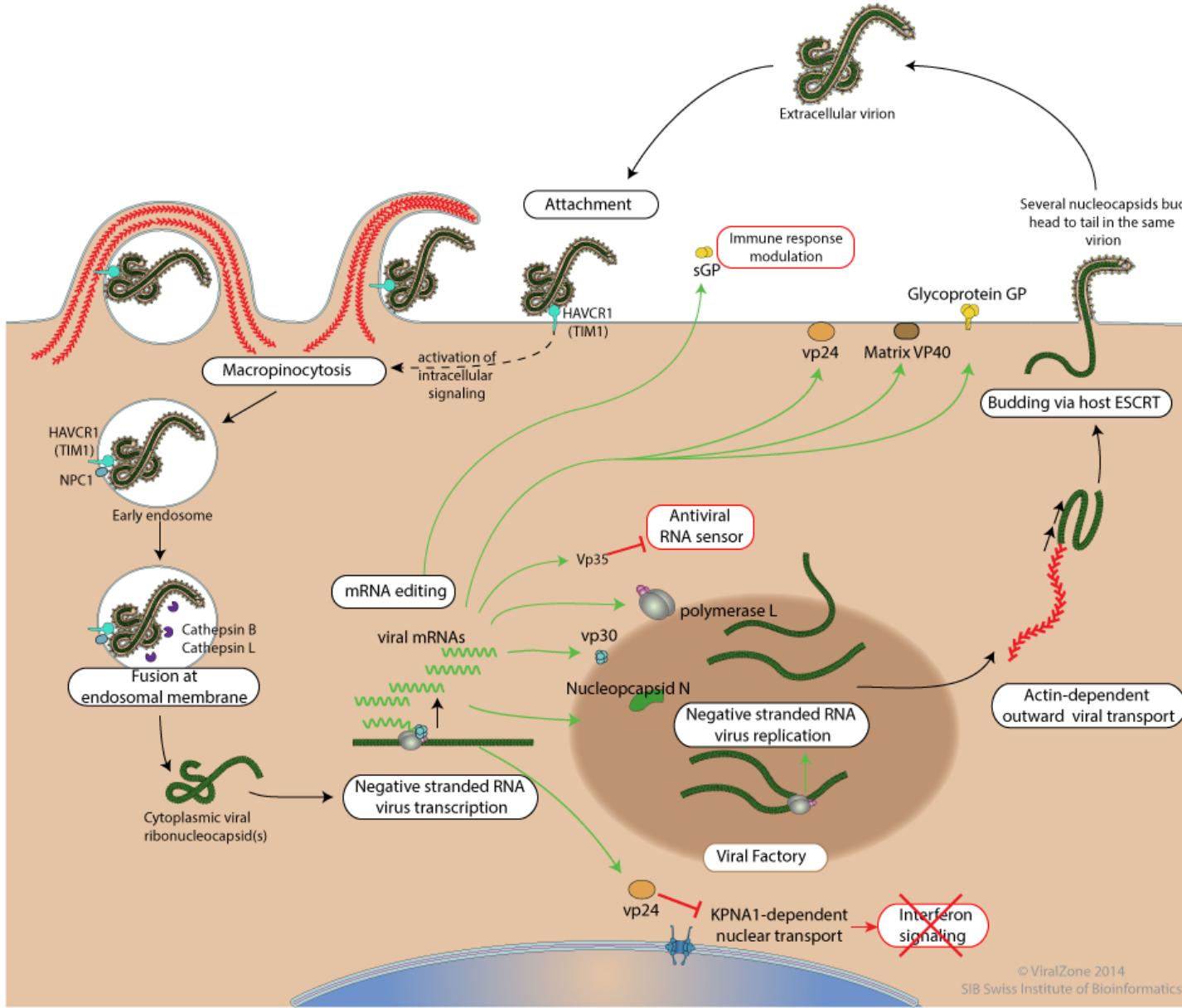
Ebola virus : Particule virale



(-) strand RNA genome

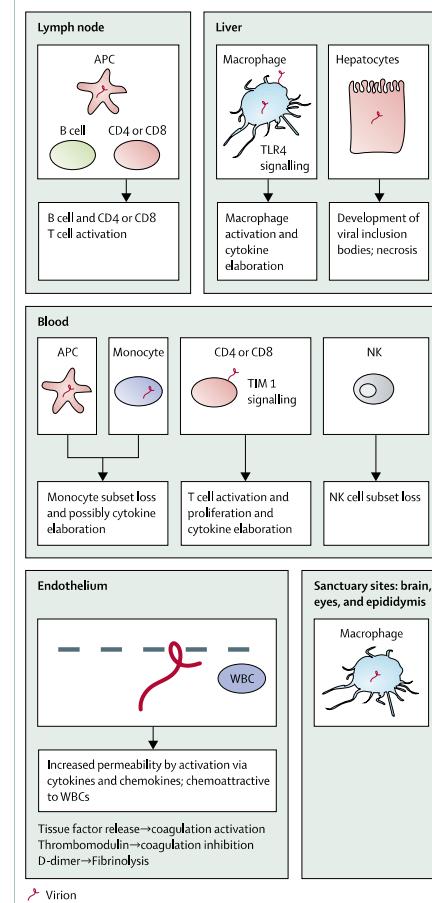


Cycle de multiplication



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

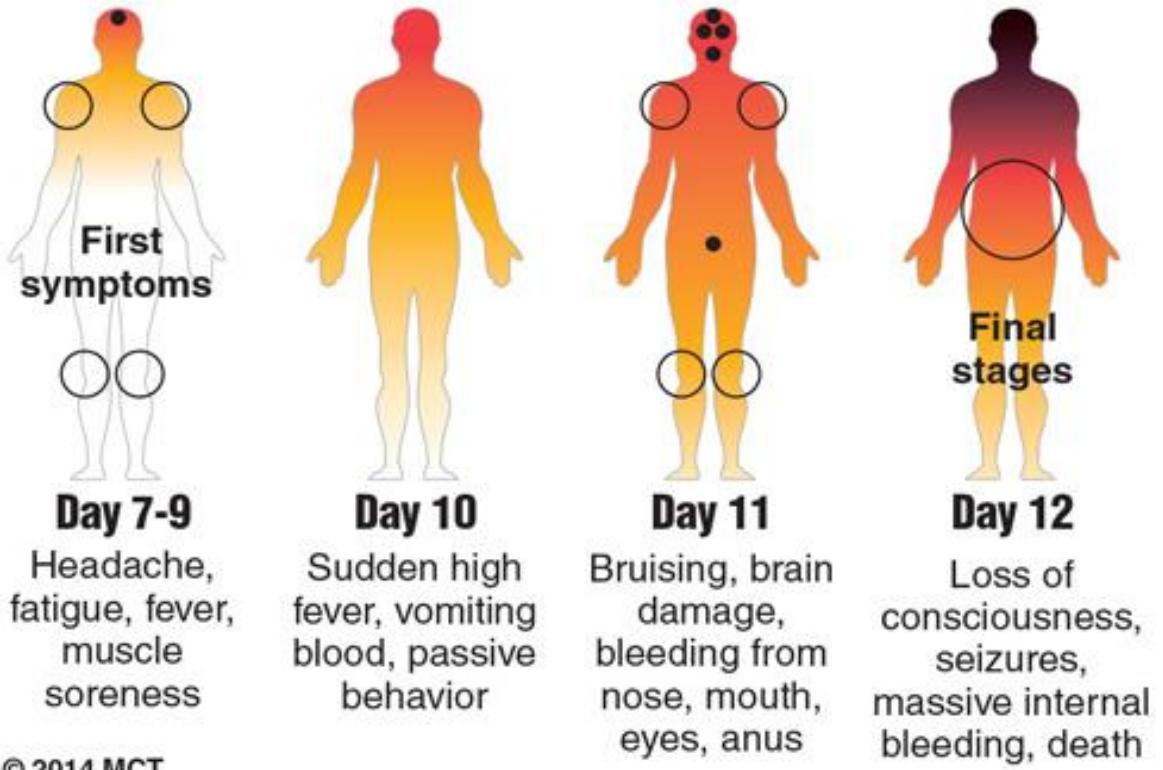
- Décès en moyenne 8 jours après le début des symptômes
- Si survie:
 - fièvre pendant environ 1 semaine
 - Convalescence longue (asthénie)
 - Séquelles neurologiques possibles

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



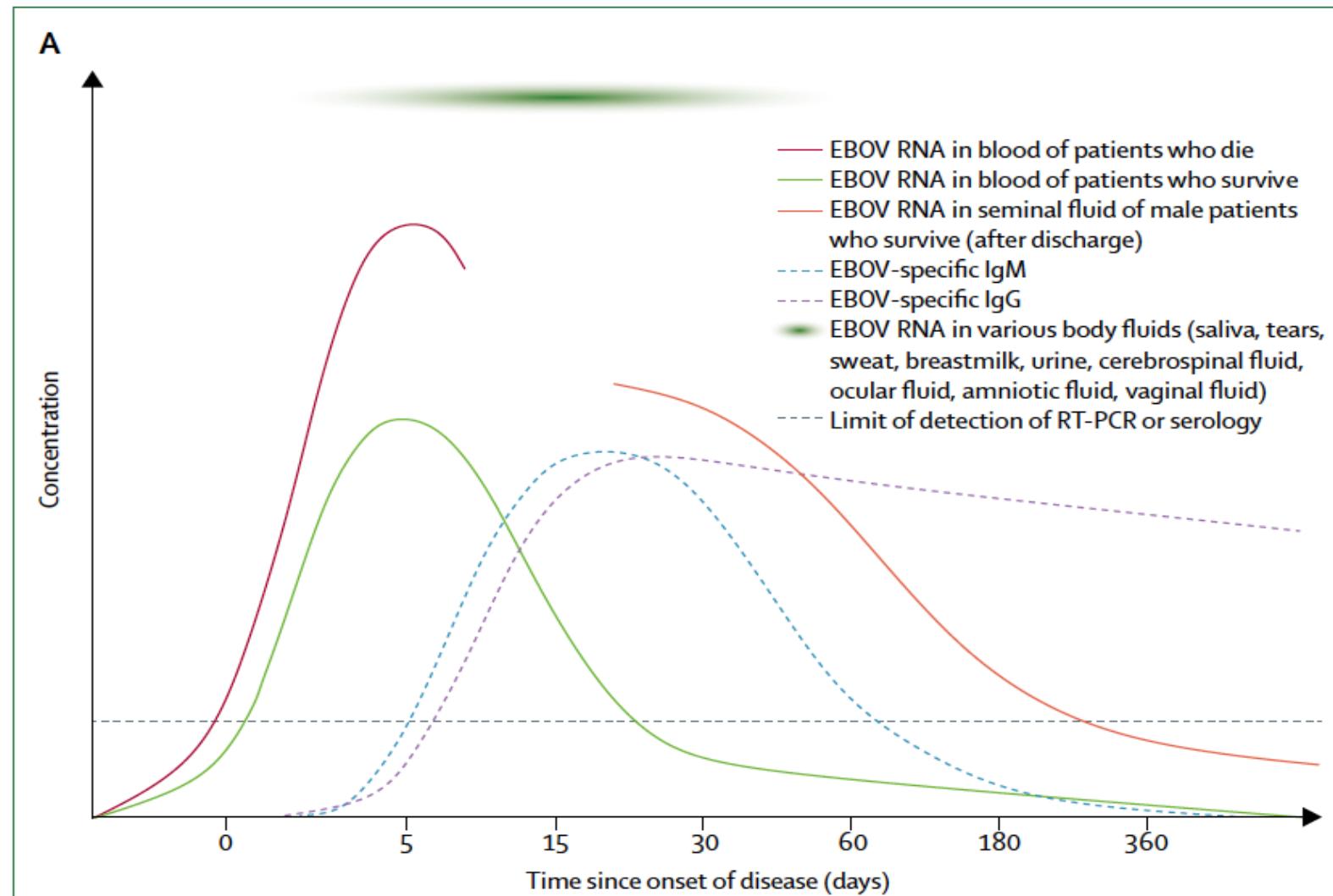
© 2014 MCT

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

Graphic: Melina Yingling

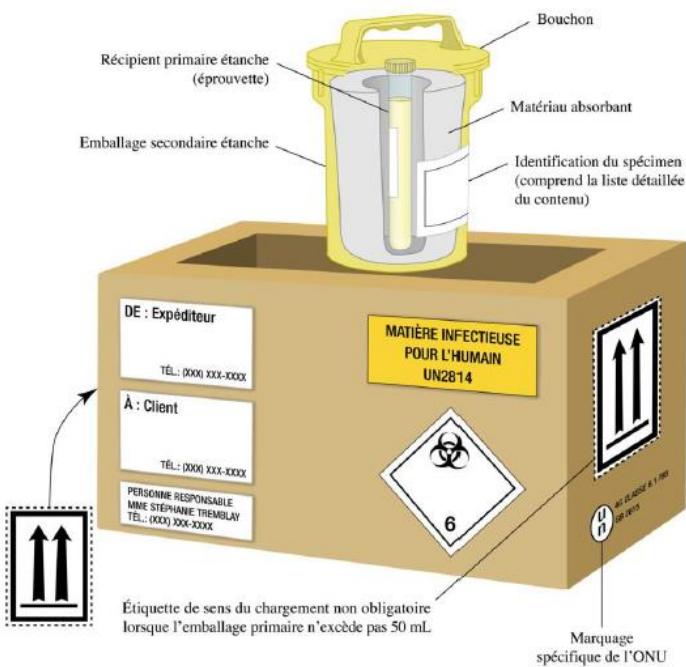
Marqueurs biologiques de l'infection

- 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

**pathogène classe 4 =
Précautions réglementées
pour transport et
manipulation de TOUS les
échantillons biologiques**



- Diagnostic moléculaire : RT-PCR pour recherche de l'ARN génomique
- Détection J3 à J7/J16 après le début des symptômes
- Isolement du virus en culture cellulaire en uniquement en laboratoire de type P4

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



G. Vogel Science 2014;345:1549-1550

Science
AAAS



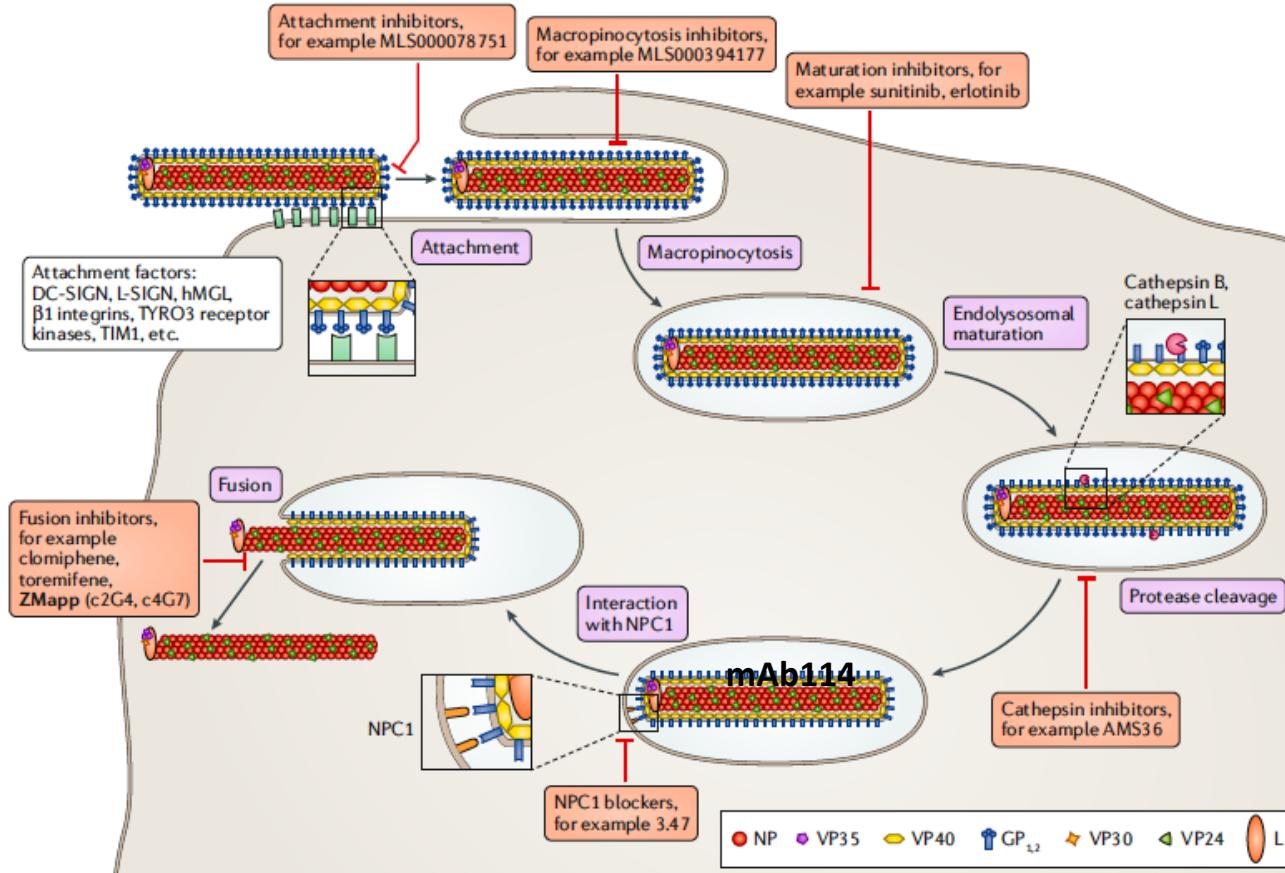
Traitements en évaluation

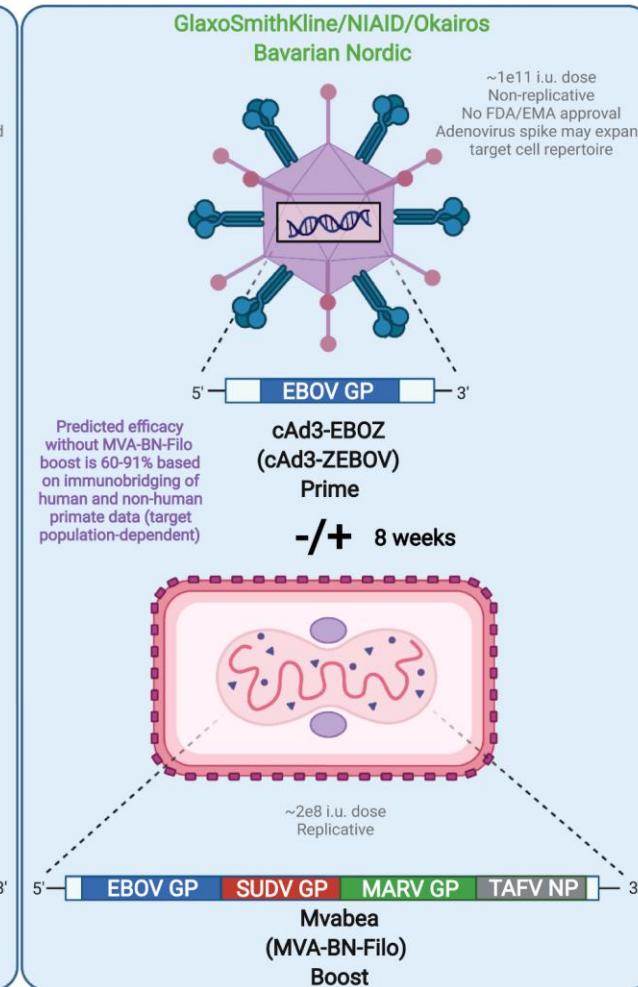
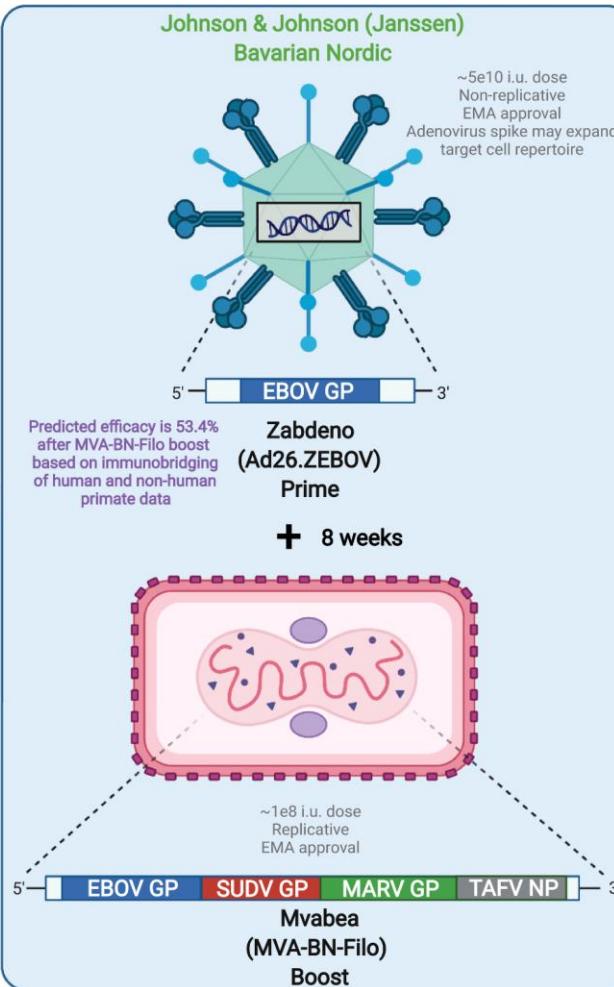
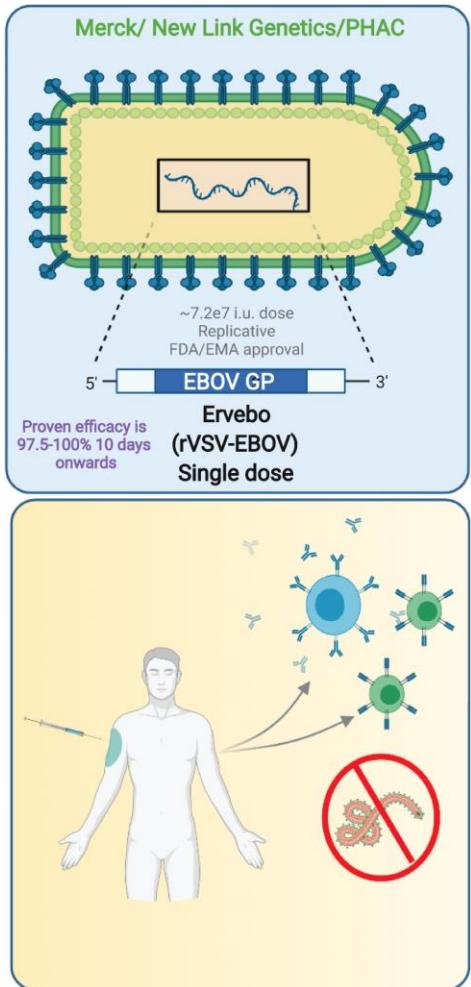
- Nouveaux analogues nucléosidiques= Remdesevir
- Antiviral large spectre ARN= favipiravir
- TKM-Ebola = combinaison de 3 ARNi ciblant 3 protéines virales
- mAb114= un seul AcM
- Zmapp= 3 AcM humanisés anti-gP
- REGN 3470-3471-3479 = cocktail de 3 Ac

Ebola: Perspectives thérapeutiques

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

REGN-EB3





Ebola virus: vaccines

Leading company or institution and country of origin	Vector	Administration	Ebola component and glycoprotein*	Comments
Recombinant VSV-ZEBOV	Merck (USA)	VSV	Single dose	Ebola virus, Kikwit strain (1995) Replication competent vaccine
ChAd3-EBO-Z with or without MVA-BN-Filo	GlaxoSmithKline (UK) and, for MVA-BN-Filo, Bavarian Nordic (Denmark)	Chimpanzee adenoviral serotype 3 or MVA	Single dose or heterologous prime-boost regimen	Ebola virus, Mayinga strain (1976) ..
Ad26.ZEBOV with MVA-BN-Filo	Johnson & Johnson (USA), and MVA-BN-Filo from Bavarian Nordic (Denmark)	Human adenoviral serotype 26 or MVA	Heterologous prime-boost regimen	Ebola virus, Mayinga strain (1976) MVA-BN-Filo encodes Ebola virus, Sudan virus, and Marburg virus glycoproteins, and Tai Forest virus nucleoprotein
Ad5-ZEBOV	Academy of Military Medical Sciences and CanSino Biologics (China)	Human adenoviral serotype 5	Single dose or homologous prime-boost regimen	Ebola virus, Makona strain (2014) Freeze-dried powder, stable for more than 2 weeks even if kept at a temperature of 37°C; licensed in China
GamEvac-Combi	Gamalei Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Russia)	VSV and Ad5-vectored vaccine	Heterologous prime-boost regimen	Ebola virus, Makona strain (2014) Licensed in Russia

VSV=vesicular stomatitis Indiana virus. MVA=modified vaccinia Ankara virus. Ad5=human adenoviral serotype 5. *The year the strain (from which the glycoprotein was derived) was isolated is given in brackets.

Table 4: Overview of the main vaccines with accelerated clinical development during the 2013–16 Ebola virus disease outbreak

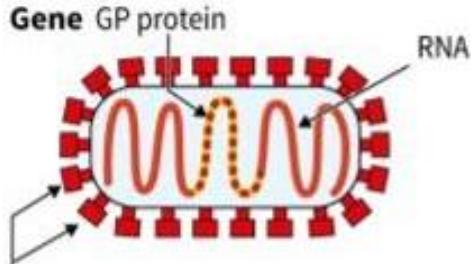
Vaccination



- Vaccin rVSV-ZEBOV (Ervebo®)
 - Vaccin vivant atténué recombinant constitué du virus de la stomatite vésiculaire exprimant la GP d'enveloppe du virus Ebola Zaïre
 - Indication : Adultes et enfants ≥ 1 an (CI femmes enceintes et immunodéprimés)
 - Posologie : 1 dose par voie IM
 - Recommandations OMS :
 - ✓ Stratégie de vaccination « en anneau »
 - ✓ Agents de santé et de première ligne dans les zones touchées
 - Ne prévient pas l'infection par les autres espèces d'ébolavirus
- Autres candidats vaccins en cours d'évaluation

Vaccination

Ebola virus Zaire type

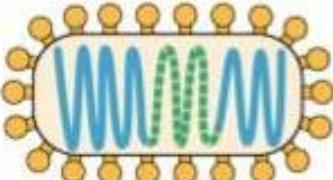


GP protein

The virus attacks human cells by locking on to them with the aid of this protein, which covers the virus

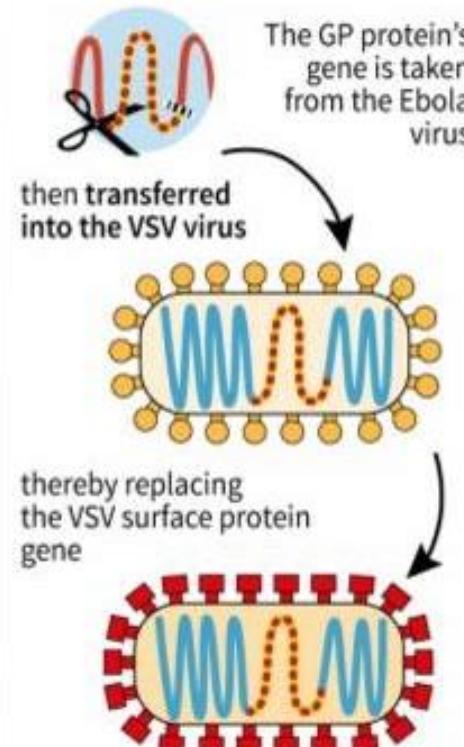
VSV

Vesicular stomatitis virus
(affects cattle)

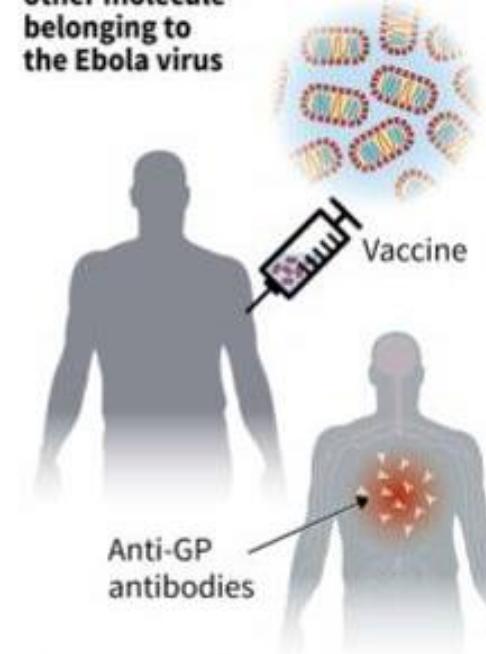


This virus is weakened and will act as a vector for the vaccine

1

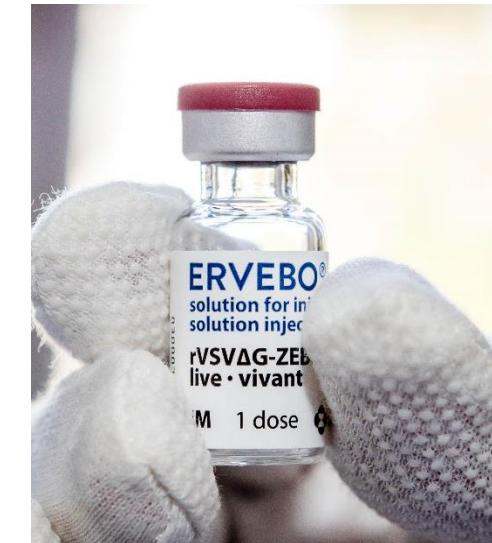


2
The vaccine therefore contains the modified VSV, but no other molecule belonging to the Ebola virus

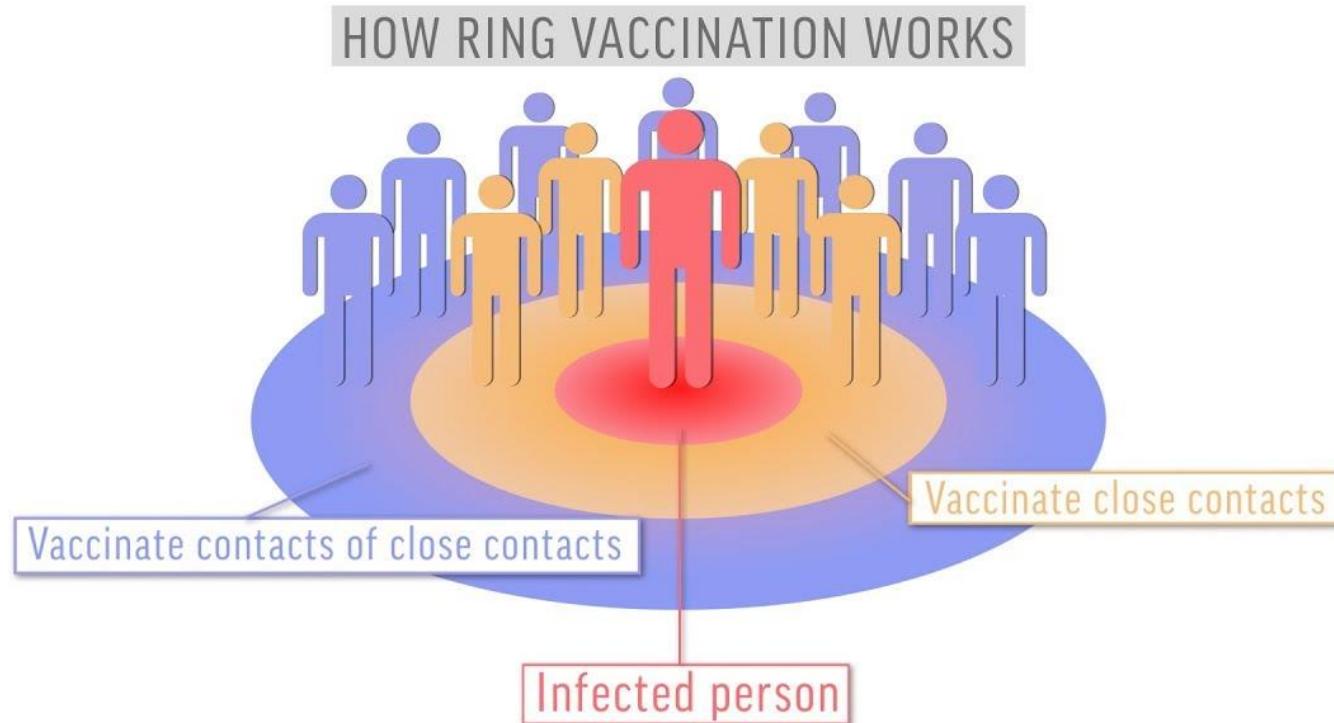


3

The vaccinated individual produces antibodies neutralising GP proteins, thus ensuring protection against Ebola



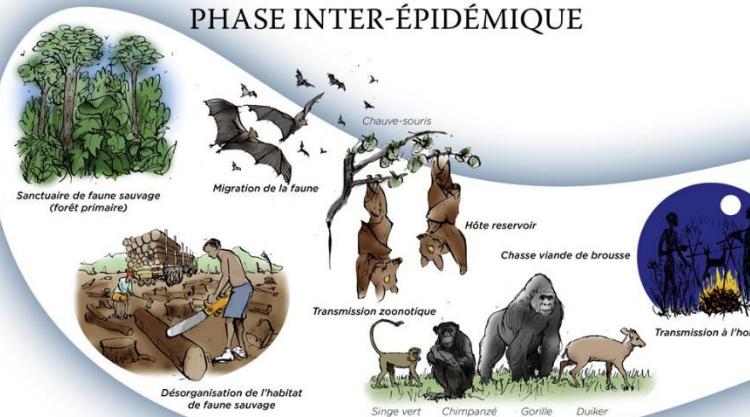
Vaccination en anneau : « Ring vaccination »



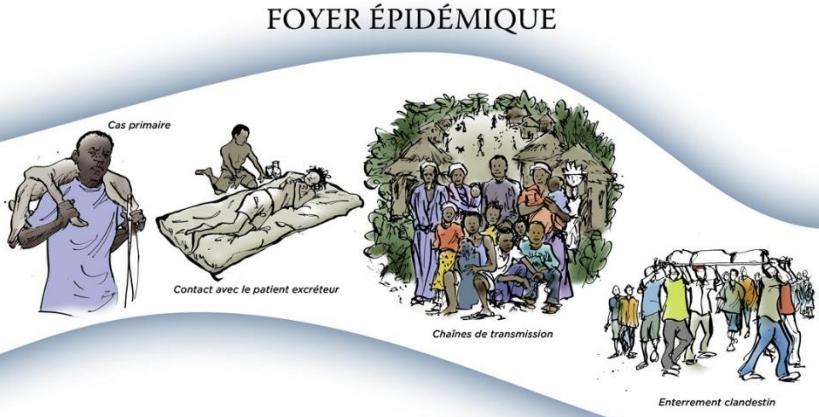
Gestion des épidémies

- Surveillance des épizooties
- Identification précoce des cas
- Isolement des malades
- Protection des personnels soignants
- Suivi des cas contacts
- Sécurisation des enterrements

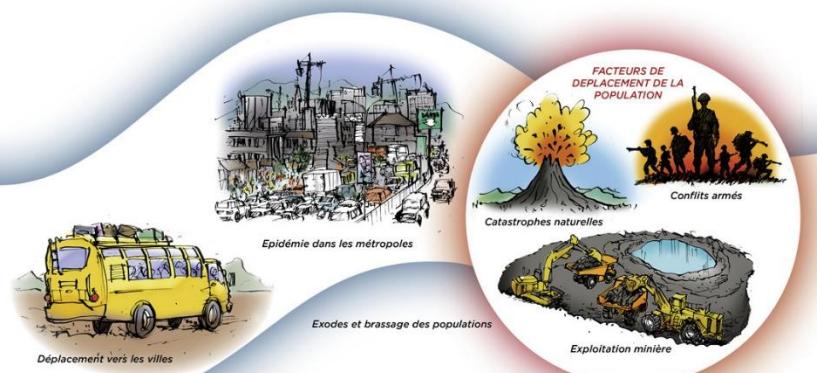
PHASE INTER-ÉPIDÉMIQUE



FOYER ÉPIDÉMIQUE



EXTENSION ET DISSEMINATION



- Identification et compréhension des risques d'émergence
 - Etude des socio-écosystèmes des communautés d'hôtes animaux
 - Réduction des risques d'émergence
 - Surveillance d'événements zoonotiques
 - Détection des signaux d'alerte et anticipation

• Détection précoce et rapide

• Triage, isolation et soins protégés

• Traçage des contacts et vaccination

• Soins, suivi et counselling des convalescents

• Soin psychosocial et éducation

• Enterrements sécurisés

• Mise à l'échelle régionale des systèmes de surveillance

• Sensibilisation communautaire

• Renforcement des ressources de santé

Mise en œuvre de la réponse à la situation épidémique

