

Fièvres hémorragiques virales

Dr Marie Jaspard

Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine

IPLSEP, UMR 1136, THERAVIR

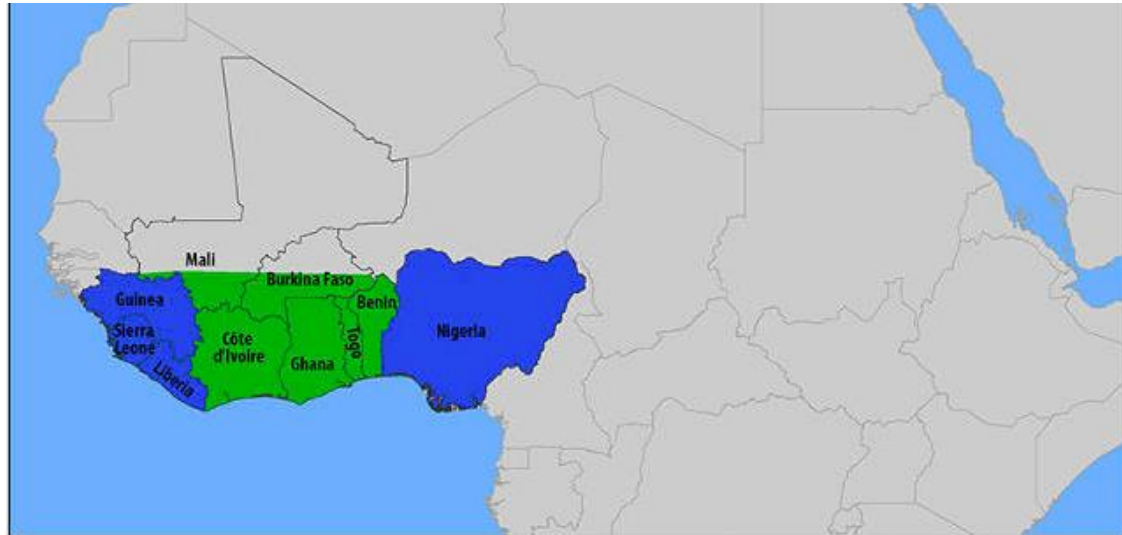
DIU STPPI

14 mai 2025

Famille	Genre	Virus	Fièvre hémorragique	Mode de transmission
Flaviviridae	Flavivirus	Amaril Dengue Omsk Kyasanur Alkhurma	Fièvre Jaune Dengues Fièvre hémorragique d'Omsk Maladie de la forêt de Kyasanur Fièvre à virus Alkhurma	Moustiques Moustiques Tiques Tiques Tiques
Bunyaviridae	Phlebovirus Nairovirus Hantavirus	Rift Valley Crimée-Congo Hantaan Puumala	Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal (FHSR) Néphropathie épidémique	Moustiques Tiques Rongeurs Rongeurs
Arenaviridae	Arénavirus	Junin Machupo Guanarito Sabia Lassa	Fièvre Hémorragique d'Argentine FH de Bolivie FH du Venezuela FH du Brésil Fièvre de Lassa	Rongeurs Rongeurs Rongeurs ? Rongeurs
Filoviridae	Filovirus	Marburg Ebola	F.H de Marburg Maladie à virus Ebola	Singes Singes, Chauves-souris

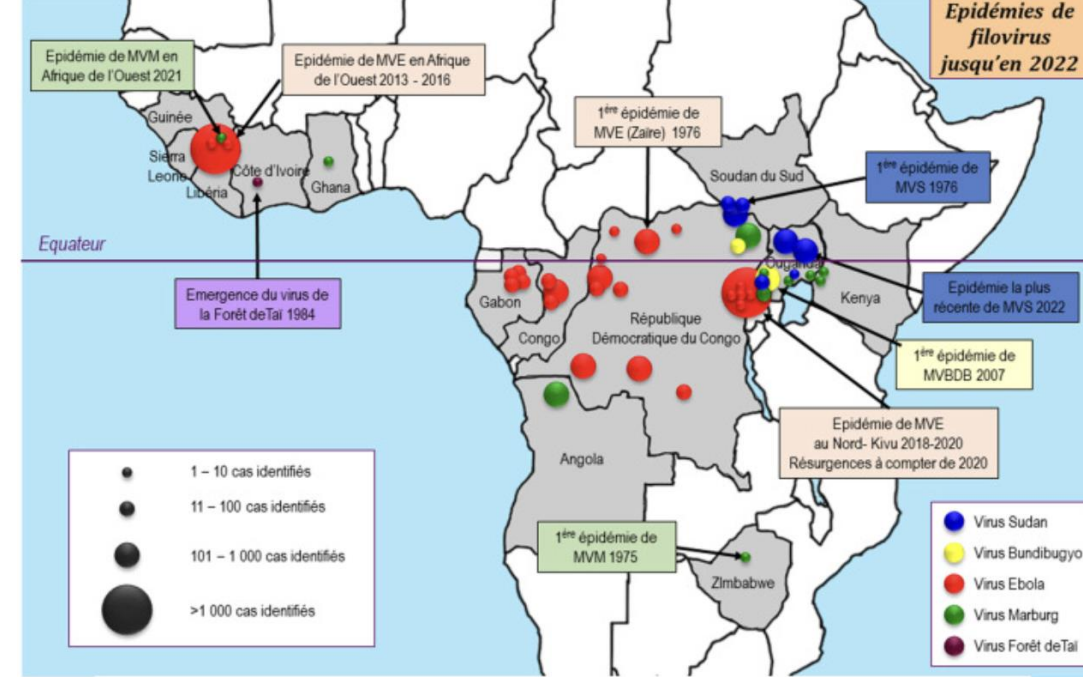
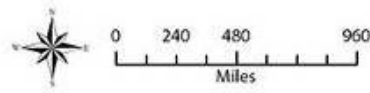
Epidémiologie, quelques chiffres

- Fièvre hémorragique de Crimée Congo
 - <1000 cas par an
 - Asie centrale, Russie, Asie du sud est
- Fièvre de Lassa
 - > 300 000 cas annuels et > 5000 décès annuels, jusqu'à 60% de mortalité
 - Afrique de l'ouest uniquement
- Maladie à virus Ebola
 - Afrique centrale ++ (RDC) mais pas seulement ...
 - Epidémie Afrique de l'ouest
 - 2014-2016, Guinée, Sierra Leone, Liberia => 28 610 cas, 11 308 décès, 40% mortalité
 - puis 2021 => 16 cas, 12 décès (75% mortalité)



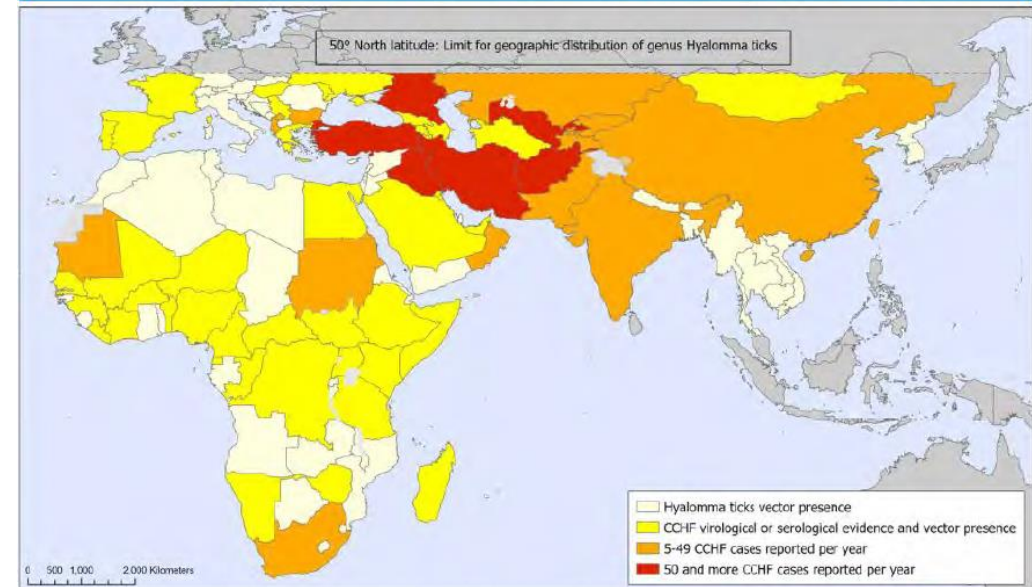
LASSA FEVER DISTRIBUTION MAP

- Countries reporting endemic disease and substantial outbreaks of Lassa Fever
- Countries reporting few cases, periodic isolation of virus, or serologic evidence of Lassa virus infection
- Lassa Fever status unknown



Epidémies de filovirus jusqu'en 2022

Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (2022)



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO 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: WHO - Viral Haemorrhagic Fevers (VHF)
Map Production: Jevgenij Basler, EYE Secretariat
Map Creation Date: 01 September 2022

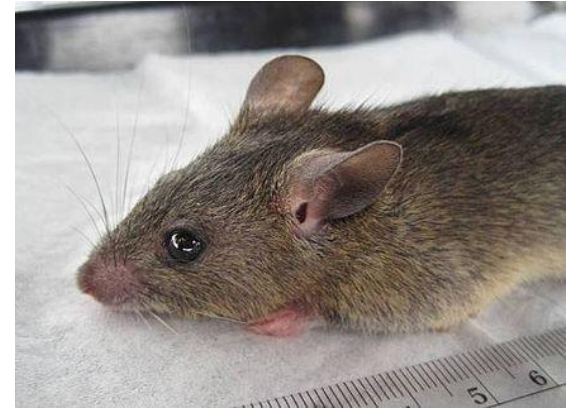
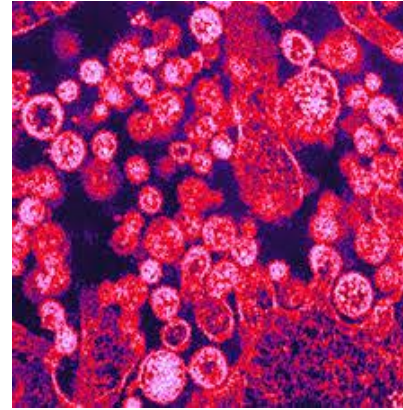
World Health Organization
© WHO 2022. All rights reserved.

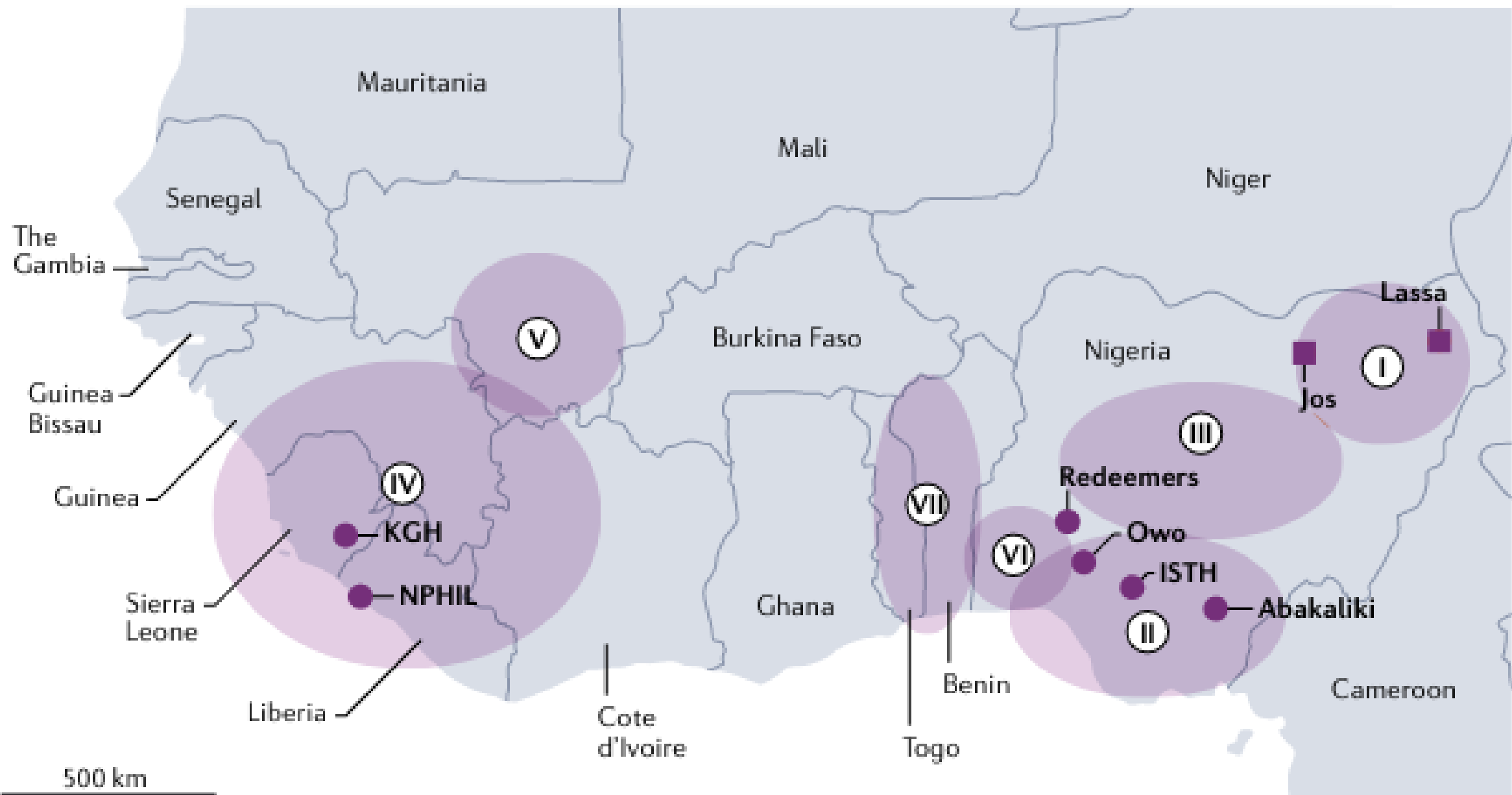
Fièvre de Lassa

Fièvre de Lassa

Généralités

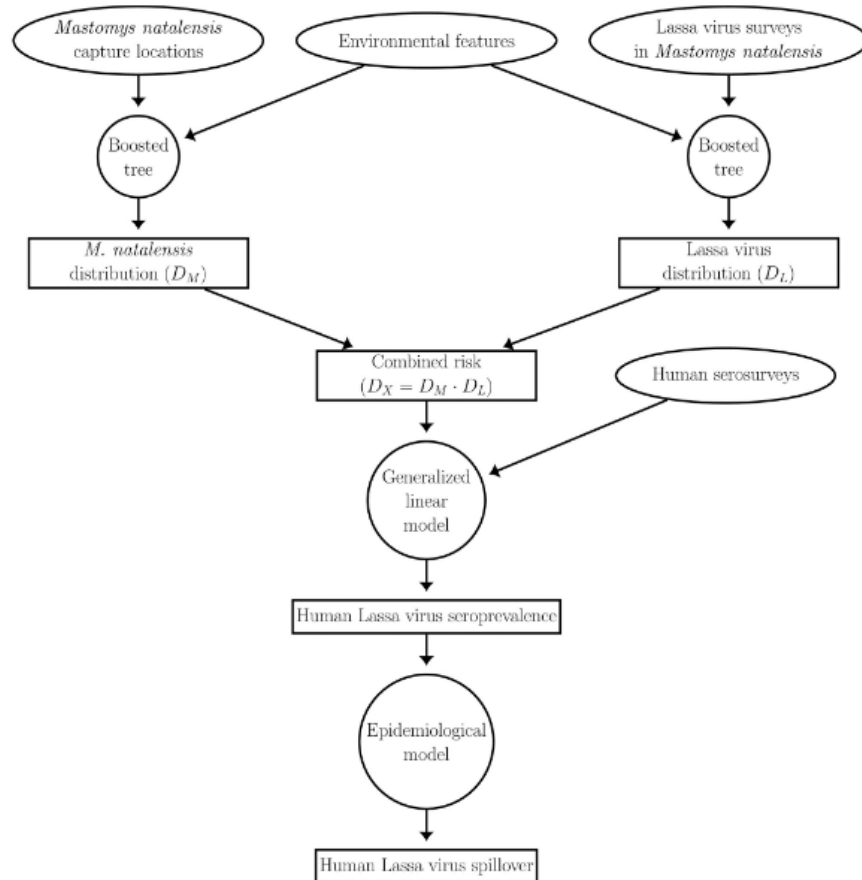
- Arenavirus : Virus Lassa (ARN simple brin)
- Réservoir animal : *Mastomys natalensis*
- Transmission :
 - À partir du réservoir animal (excrétas)
 - Interhumaine :
 - Nosocomiale (épidémies)
 - Communautaire (importance ???)





Epidémiologie: nouvelle modélisation

> 300 000 cas annuels et
> 5000 décès annuels,
jusqu'à 60% de mortalité
(OMS)



- 900 000 – 4 000 000 d'infection par an
- Mortalité 2% => 18 000 décès par an

Basinski et al, plos computational biology, 2021

Situation épidémiologique, Afrique de l'ouest

- Nigeria +++
- Benin \approx 10-15 cas/an
- Liberia \approx 30-50 cas/an
- Sierra-Leone \approx 20 cas/an
- Guinée \approx 5-7 cas/an

=> sous diagnostic +++

Situation épidémiologique au Nigeria

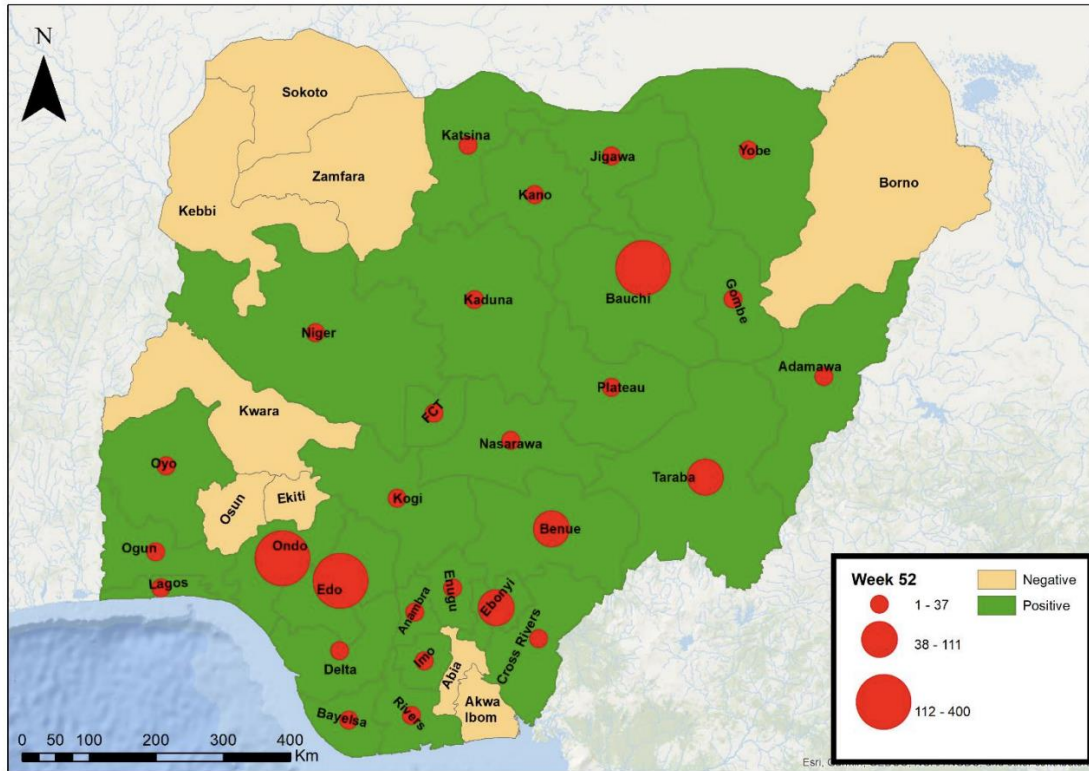


Figure 2: Confirmed Lassa Fever Cases by States in Nigeria, Week 52, 2024

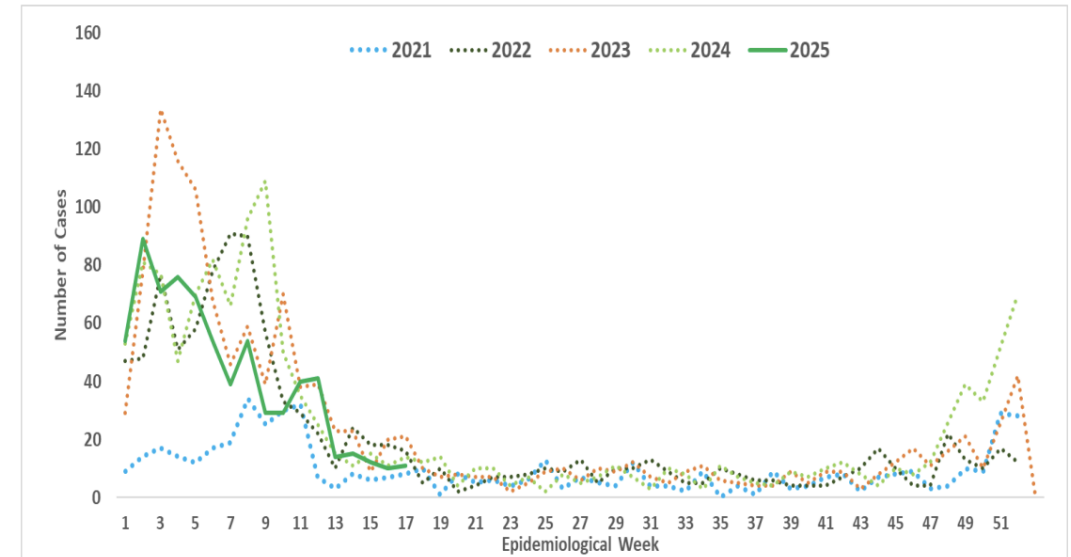


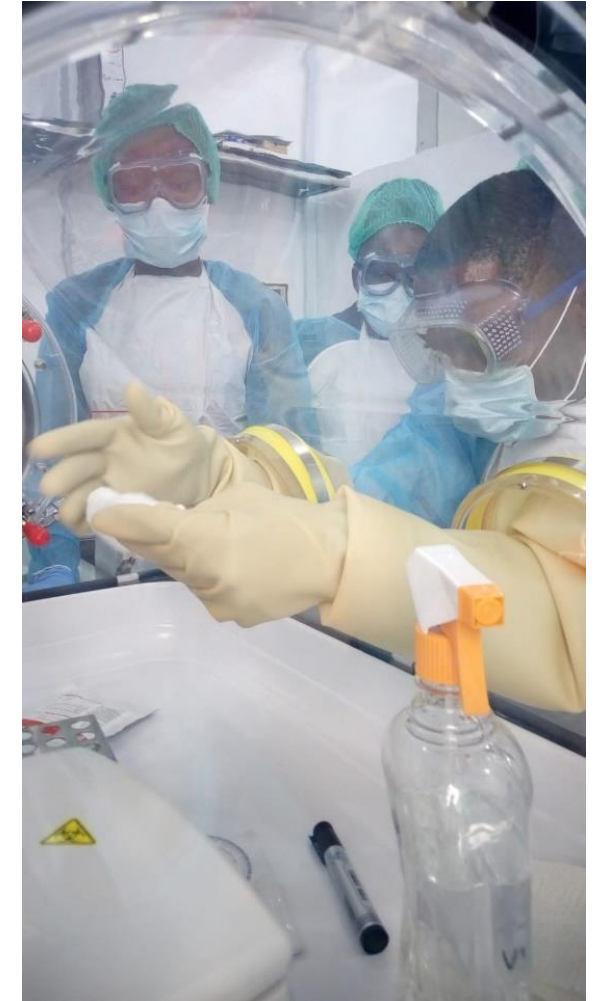
Figure 6: Trend of confirmed cases by epidemiological week, 2021– 2025, Nigeria

NIGERIA (confirmed cases)

- 2018 => 633
- 2019 => 833
- 2020 => 1189
- 2021 => 510
- 2022 => 1067
- 2023 => 1270
- 2024 => 1309
- 2025 => 707 (until April)

Mortalité Nigeria 2024
≈ 16%

Federal Medical Center Owo



Cohorte LASCOPE

		Baseline	Entire Follow Up
Impaired level of consciousness	N=508	32 (6%)	73 (14%)
Oxygen sat <92%	N=504	34 (7%)	77 (15%)
NEWS2 \geq 7	N=484	65 (13%)	120 (25%)
Fever >38°	N=509	389 (76%)	406 (80%)
Vomiting	N = 497	190 (38%)	241 (48%)
Diarrhoea	N=508	120 (24%)	148 (29%)
Bleeding	N=510	98 (19%)	174 (34%)

510 patients inclus (Avril 2018-
Mars 2020)

Médiane premiers symptômes –
admission = 8 jours

Mortalité hospitalière = 12%

		Baseline	Entire Follow Up
Ht < 25%	N=486	50 (10%)	153 (31%)
Plaquettes < 80 000	N=425	47 (11%)	60 (14%)
Leucocytes > 4 000	N=442	116 (26%)	144 (33%)
ASAT > 3N	N=408	154 (38%)	166 (41%)
ALAT > 3N	N = 421	90 (19%)	90 (21%)
Fonction rénale	N=495		
Normale		431 (87%)	410 (83%)
Anormale :		64 (13%)	85 (17%)
- KDIGO 1		11 (2%)	18 (4%)
- KDIGO 2		13 (3%)	10 (2%)
- KDIGO 3		40 (8%)	57 (12%)

Stage	Serum creatinine
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L) increase
2	2.0-2.9 times baseline
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dL (≥353.6 μmol/L) OR Initiation of renal replacement therapy, OR in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 mL/min/1.73 m ²

15% ont des CT<25 a baseline
57% de coinfection paludisme (RDT +)

Participants	
Length of hospital stay, days	
Time to death, days (n=61)	3 (1-6)
People who were discharged alive from hospital (n=449)*	11 (10-15)
Admission in the intensive care unit† of the Lassa fever ward	94 (18%)
Ribavirin therapy	
Received	510 (100%)
Time between first symptoms and first dose, days	8 (7-13)
Duration of treatment, days	10 (9-13)
Oxygen‡	
Received	92 (18%)
Maximum output, L/min	6 (5-6)
Duration, days	3 (2-7)
Total blood transfusion§	
Received	158 (31%)
Number of units (total blood pints)	2 (2-4)
Renal replacement therapy (intermittent haemodialysis)	
Received	42 (8%)
Indications¶	
Fluid overload, no response to diuretics	5 (14%)
Symptomatic hyperazotaemia	33 (94%)
Severe acid-base disorder not responding to medical treatment	1 (3%)
Number of sessions	2 (1-4)
Outcome	
Died	23 (56%)
Survived	18 (44%)

Facteurs associés à la mortalité :

- Age > 45 ans
- Charge virale élevée à baseline (Ct basse <25)
- Gravité clinique à baseline (NEWS 2 >7)
- Insuffisance rénale à baseline (KDIGO 2 ou 3)
- Cytolyse hépatique à baseline (ALAT > 3N)

Mortalité LASCOPE
Maternelle = 7,1%
Fœtale = 57%

Lassa et grossesse

Etude rétrospective, Irrua, 2019

- Cohorte de 30 femmes enceintes
- Incluent entre janvier 2009 et mars 2018
- Toutes traitées par Ribavirine + tentative de maintien de la grossesse
- Mortalité maternelle = 37% (11/30)
- Mortalité fœtale = 57% (17/30)
- Tous les décès maternels surviennent dans les 48h
- Entre 2014 et 2018, 2/11 décès (18%)
 - Meilleur diagnostic
 - Meilleure prise en charge des patients Lassa
 - Sensibilisation communautaire ++
- Les mamans arrivant avec un fœtus décédé avaient plus de risque de décéder (>50%) que celles arrivant avec une grossesse évolutive
- Pas de lien retrouvé entre la mortalité et le terme (T1 = 50%, T2 = 75% ou T3 = 19%, p=0,06)
- Deux types de tableaux cliniques :
 - Signes de gravité clinique (troubles neurologiques, saignement, oligurie) + mort fœtale N=16
=> 59% de mortalité
 - Signes cliniques modérés + fœtus vivant N=14
=> 7% de mortalité
- Facteurs associés avec le mauvais pronostic maternel :
 - Oligurie
 - Saignements vaginaux
 - Mort fœtale in utero
 - Convulsion

Traitement spécifique : la ribavirine

NCDC
2018

LASSA FEVER

Effective Therapy with Ribavirin

JOSEPH B. McCORMICK, M.D., ISABEL J. KING, M.D., PATRICIA A. WEBB, M.D.,
CURTIS L. SCRIBNER, M.D., ROBERT B. CRAVEN, M.D., KARL M. JOHNSON, M.D.,
LUANNE H. ELLIOTT, M.S., AND ROSE BELMONT-WILLIAMS, M.D.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Jan. 2, 1986

Table 1. Outcome of Lassa Fever in Patients Admitted with Serum Aspartate Aminotransferase Levels \geq 150 IU per Liter, According to Treatment.

	OUTCOME		% OF CASES FATAL
	LIVED	DIED	
No therapy	27	33	55
IV ribavirin*	51	12	19
Oral ribavirin†	12	2	14
Plasma‡	14	14	50

*Significantly better than no therapy ($P = 0.00003$ by Fisher's exact test). Also significantly better than plasma ($P = 0.003$). IV denotes intravenous.

†Significantly better than no therapy ($P = 0.006$).

‡Not significantly different from no therapy ($P = 0.30$).

3.2.1A Adults including non-pregnant adults (McCormick regimen)

Period	Dose	Frequency
Loading Dose	33mg/kg (maximum dose of 2.64 g)	Stat
Day 1-4	16mg/kg (maximum dose of 1.28 g)	6 hourly
Day 5-10	8mg/kg (maximum dose of 0.64g)	8 hourly

*For patients who require dialysis, give IV ribavirin 4 hours before dialysis session

3.2.1B Adults including non-pregnant adults (Irrua regimen)

Period	Dose	Frequency
Loading Dose	100mg/kg (maximum of 7g)	In 2 divided doses: 2/3 given stat & 1/3 given 8 hours later
Day 2-7	25mg/kg	Daily (single dose)
Day 8-10	12.5 mg/kg	Daily (single dose)

Day two commences 24 hours after first component of the loading dose and subsequent daily dose follow same dosing pattern

Questionnement autour de l'efficacité de la ribavirine

VIEWPOINTS

Time to reconsider the role of ribavirin in Lassa fever

Alex Paddy Salam^{1,2}, Vincent Cheng³, Tansy Edwards⁴, Piero Olliaro¹, Jonathan Sterne³, Peter Horby^{1*}

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

2021

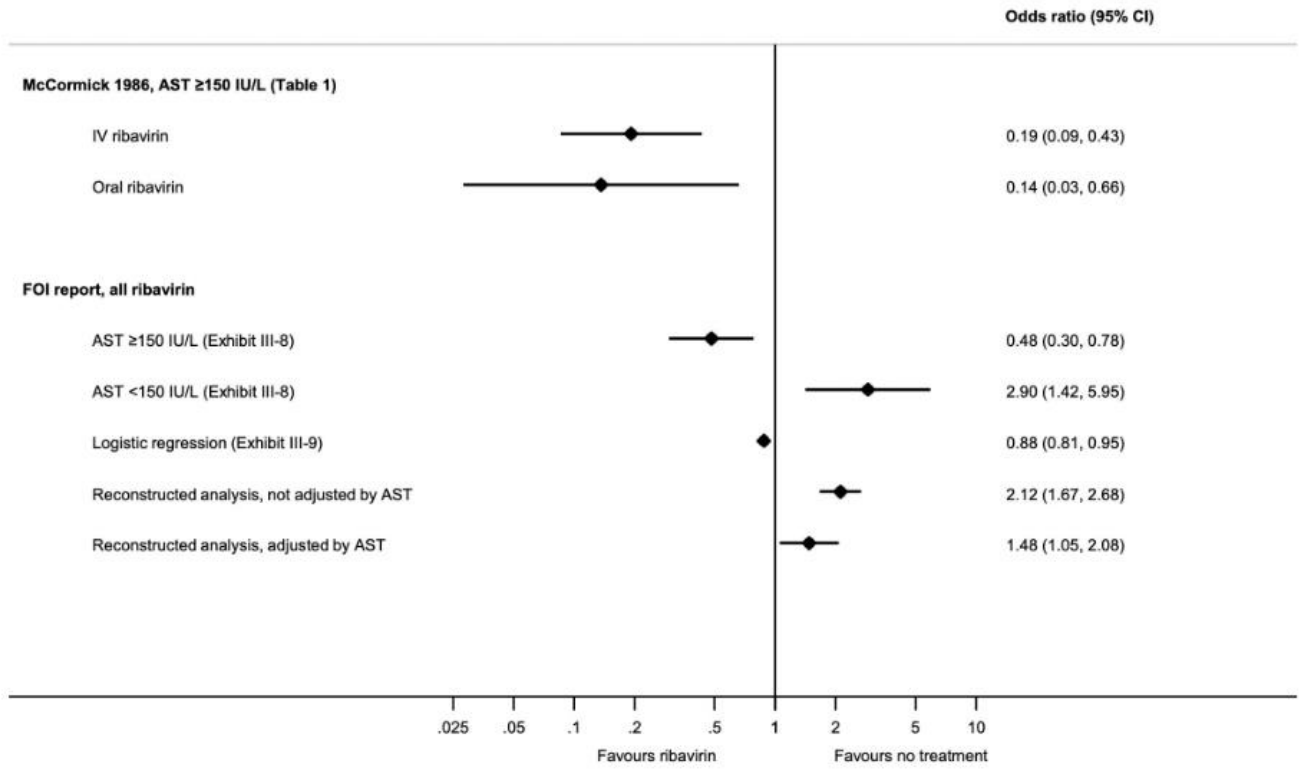
Review

Ribavirin for the treatment of Lassa fever: A systematic review and meta-analysis



Kirsten Alexandra Eberhardt^a, Johannes Mischlinger^a, Sabine Jordan^a, Mirjam Groger^a, Stephan Günther^b, Michael Ramharter^{a,*}

^a Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine and I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
^b Department of Virology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany

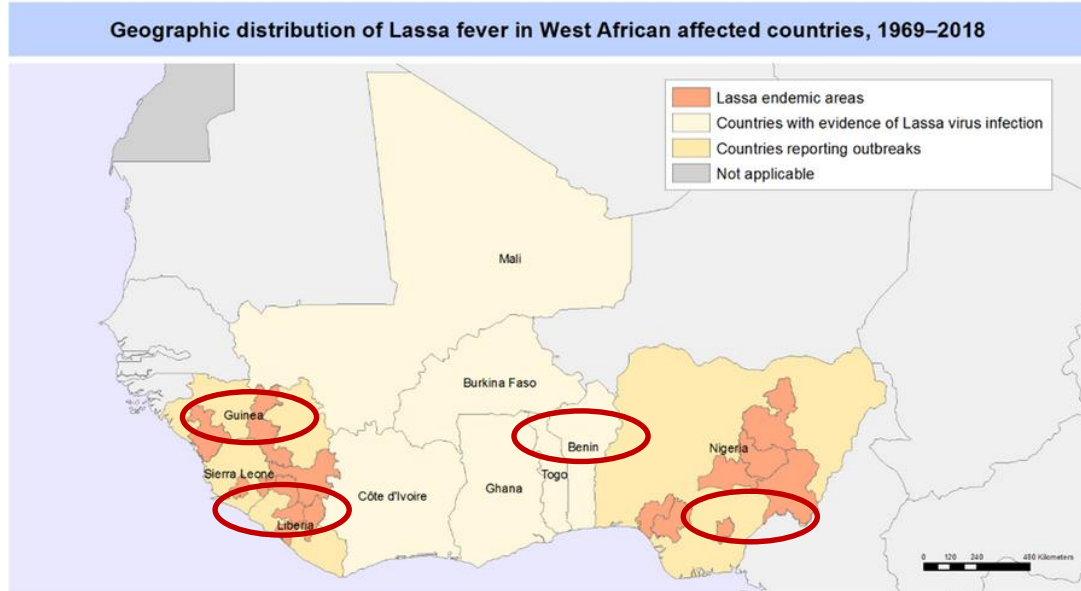


Autres options thérapeutiques

	Type	Target	In vitro (EC50)	Pre clinical efficacy LASV	Ph. I	Ph. II (Lassa)	Comment.
Favipiravir	Small Antiviral Molecule	ARN-pol	29 μ M (LV)	GP NHP	Ongoing for high dose	SAFARI	PK => Dose ?
ARN-75039	Small Antiviral Molecule	Fusion Inh.	<0,3 nM (LV)	GP	2022-2023	-	Low production cost
LHF-535	Small Antiviral Molecule	Fusion Inh.	0,3 nM (PT)	GP NHP	Done	-	High production cost Route of adm. : oral suspension
Arevirumab-3	Mab	Anti-GP (inh. fusion)	<1 nM ?	GP NHP	?	-	Accessibility at large scale ?

Traitement spécifique de la fièvre de Lassa

Essai INTEGRATE



Primary objective : to compare the efficacy of IMPs and SCD to prevent death or organ failure in hospitalized participants with confirmed LF

Design : Multinational, multicentre, controlled, comparative, randomized, phase II-III superiority platform trial with parallel arms

Study design

Ethic & Regulatory approval

Phase II

Non pregnant Adults

Arm1: Ribavirin

Arm2: Favipiravir

Arm3: Favipiravir + Ribavirin

Arm4: Ribavirin + Dexamethasone

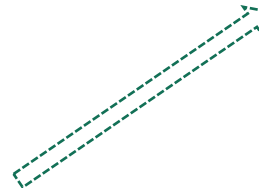
36 participants/ arm

Total N = 144

first inclusion



Data analysis



Phase II

Children
Specific Methodology

Phase III

Non pregnant Adults
Sequential design + Compassionate use program for pregnant women

Arm1: Ribavirin
Arm2: Favipiravir
Arm3: Favipiravir + Ribavirin
Arm4: Ribavirin + Dexamethasone
N=62, 123, 183/arm

Parameter (any of the following)	Measurement definition	Assessment timepoint
Death	Y/N	D0-D10
<u>New onset</u> of acute kidney failure	KDIGO 3	D0-D10
<u>New onset</u> of acute respiratory failure	SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315	
<u>New onset</u> of shock	MBP < 65 mmHg OR SBP < 90 mmHg (measured twice with a time interval of 10min) AND Lactate > 2 mmol/L measured at the same time	

Fièvre de Lassa

Candidats vaccins

- Vaccin recombinant vecteur VSV = phase 1, phase IIA en cours, phase IIB à venir
- Vaccin recombinant vivant atténué vecteur rougeole = phase 1, arrêt du développement
- Vaccin à ADN (Inovio) => arrêt du développement
- Vaccin à vecteur adénovirus (ChAdOx1) => phase 1 à venir
- Vaccin recombinant Mopeia hyperattenué => phase 1 à venir

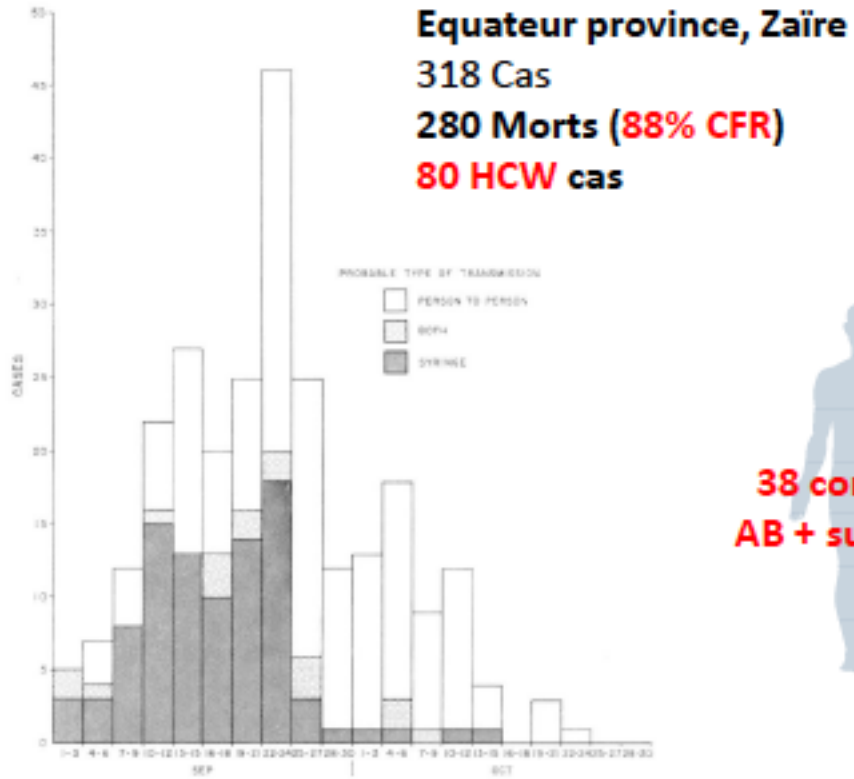
- Autre : mRNA

Fièvre de Lassa : « take home message »

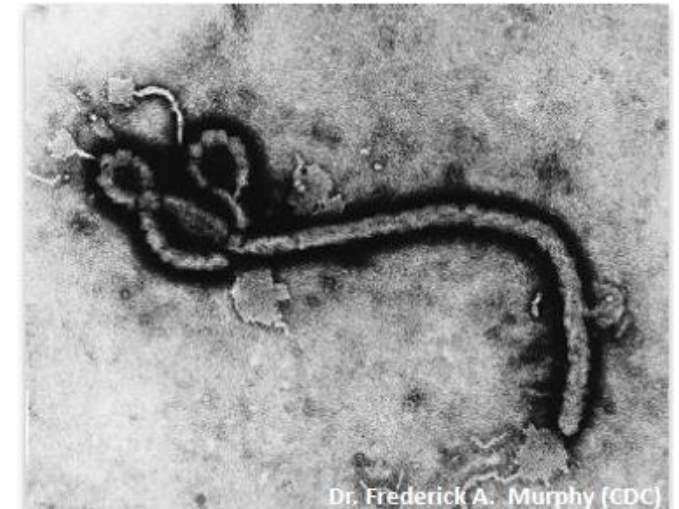
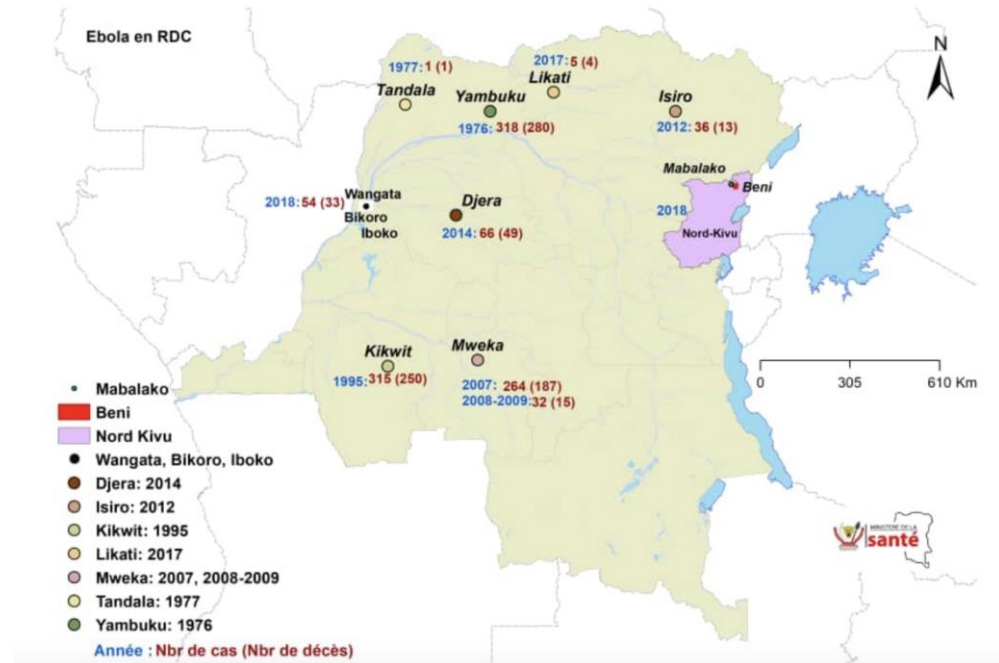
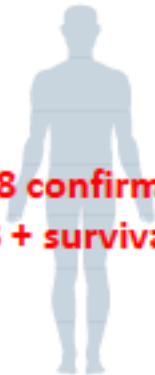
- Mortalité hospitalière = 12%
- Afrique de l'ouest, +++ Nigeria
- Défaillance rénale : principal enjeu de la prise en charge symptomatique
- Traitement de référence (ribavirine) remis en question
- Nouveaux traitements spécifiques en cours d'évaluation
- Développement vaccinal en cours

Maladie à Virus Ebola

Yambuku, 1976



38 confirmés
AB + survivants



Point épidémiologique MVE

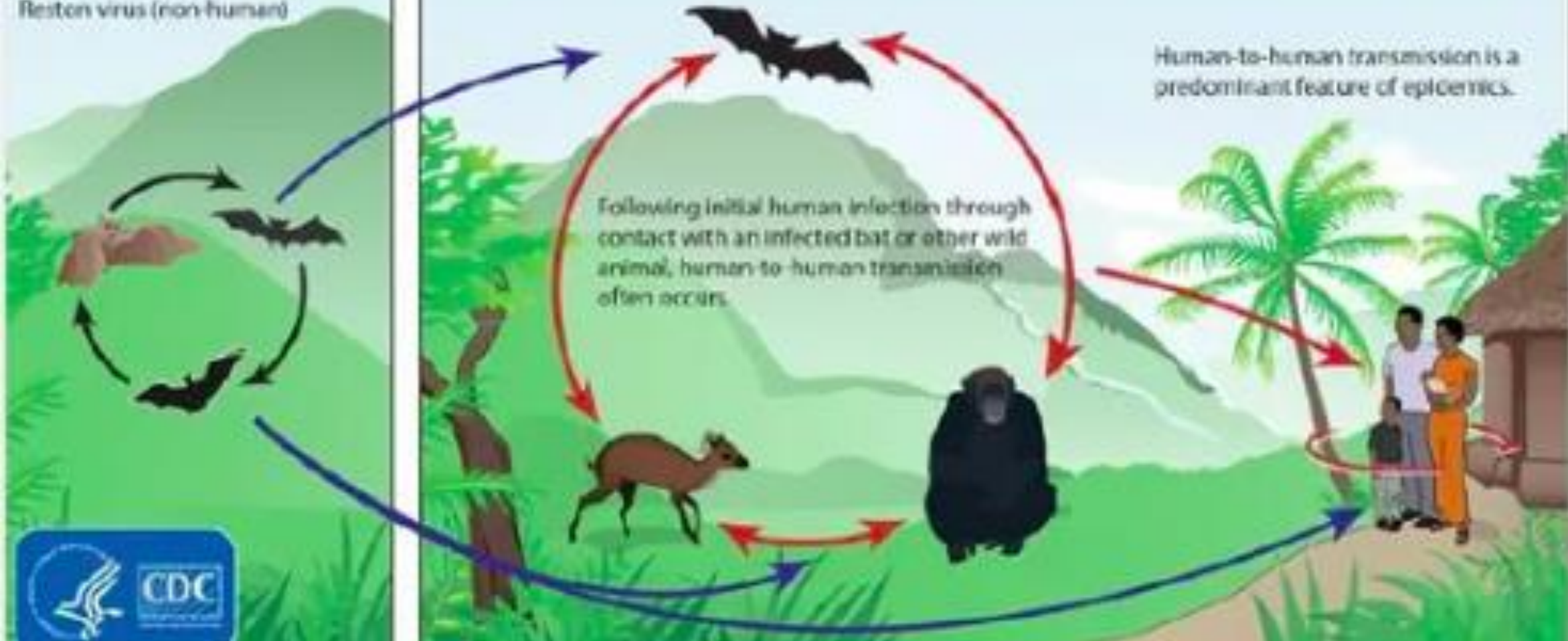
1. Epidémie en Afrique de l'Ouest :
 - 28 610 cas, 11 308 décès (40% mortalité)
 - 3 pays touchés
2. Depuis l'épidémie d'Afrique de l'Ouest
 - En RDC

Num d'épidémie	Région(s) touchée(s)	Zone(s) de santé(s) touchée(s)	Date de début	Date de fin	Sous-type de virus	Nombre de cas	Nombre de décès chez les cas	Létalité (%)
9ème	Equateur	Wangata, Bikoro	08-mai-18	24-juil-18	Ebola Zaïre	54	33	61
10ème	NK / Ituri	Béni / Katwa / Mambassa	1 aout 2018	25-juin-20	Ebola Zaïre	3470	2280	66
11ème	Equateur	Mbandaka	01-juin-20	18-nov-20	Ebola Zaïre	130	55	42
12ème	Nord Kivu	Biena, Butembo	07 Février 2021	03-mai-21	Ebola Zaïre	12	6	50
13ème	NK	Béni	08-oct-21	16-déc-21	Ebola Zaïre	11	9	82
14ème	Equateur	Mbandaka	23 Avril 2022	4 juil 22	Ebola Zaire	5	5	100
15ème	NK	Beni	15 aout 22	27 sept 22	Ebola Zaire	1	1	100

- En Guinée
 - Février-juin 2021
 - 16 cas, 12 décès (75% mortalité)
- En Ouganda
 - Souche Ebola Sudan
 - Septembre 2022-janvier 2023
 - 142 cas, 55 décès (39% mortalité)

Ebolaviruses:

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



Mode de résurgence : nouveau paradigme

Article

Resurgence of Ebola virus in 2021 in Guinea suggests a new paradigm for outbreaks

Nature | Vol 597 | 23 September 2021

Keita et al

Seven years after the declaration of the first epidemic of Ebola virus disease in Guinea, the country faced a new outbreak—between 14 February and 19 June 2021—near the epicentre of the previous epidemic^{1,2}. Here we use next-generation sequencing to generate complete or near-complete genomes of *Zaire ebolavirus* from samples obtained from 12 different patients. These genomes form a well-supported phylogenetic cluster with genomes from the previous outbreak, which indicates that the new outbreak was not the result of a new spillover event from an animal reservoir. The 2021 lineage shows considerably lower divergence than would be expected during sustained human-to-human transmission, which suggests a persistent infection with reduced replication or a period of latency. The resurgence of *Zaire ebolavirus* from humans five years after the end of the previous outbreak of Ebola virus disease reinforces the need for long-term medical and social care for patients who survive the disease, to reduce the risk of re-emergence and to prevent further stigmatization.

Hypothèses :

« cas index » = porteur sain de 2014-2016

- résurgence chez cet individu
 - contamination par transmission sexuelle
- => Epidémie Ebola 2021

Analyse de l'émergence guinéenne

- Cas index présumé : infirmière sans antécédents connus (ni son mari ni ses contacts proches) de MVE
- MAIS, dans sa famille éloignée, 25 personnes ont été infectées en 2014-2016 dont 5 ont survécu
- Hypothèses :
 - Le « cas index présumé » était porteur sain de 2014-2016 et l'épidémie 2021 est liée a une résurgence chez cet individu
 - Le « cas index présumé » n'est pas le « vrai cas index »
 - Le « vrai cas index » était porteur sain et a transmit le virus au cas index présumé
 - Transmission sexuelle ?

Ebola Virus Transmission Caused by Persistently Infected Survivors of the 2014–2016 Outbreak in West Africa

Lorenzo Subissi,¹ Mory Keita,² Samuel Mesfin,² Giovanni Rozza,³ Boubacar Diallo,⁴ Steven Van Gucht,¹ Emmanuel Onuche Musa,⁴ Zabulon Yoti,⁴ Sakoba Keita,⁵ Mamoudou Harouna Djingarey,² Amadou Bailo Diallo,² and Ibrahima Soce Fall⁶

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors — Final Report

Ebola Virus Ribonucleic Acid Detection in Semen More Than Two Years After Resolution of Acute Ebola Virus Infection

William A. Fischer,¹ Jerry Brown,⁴ David Alain Wohl,² Amy James Loftis,² Sam Tozay,⁴ Edwina Reeves,⁴ Korto Pewu,⁴ Galapaki Gorvego,⁴ Saturday Quellie,⁵ Coleen K. Cunningham,⁶ Carson Merenbloom,² Sonia Napravnik,² Karine Dube,³ David Adjasoo,⁷ Erin Jones,⁷ Korlia | Aller à la page 1 | vid Hoover⁷

BRIEF REPORT

Ebola Virus Transmission Initiated by Relapse of Systemic Ebola Virus Disease

Mbala P et al, april 2021

Case report :

- Patient vacciné (décembre 2018) qui est diagnostiqué Ebola en juin 2019 (symptôme + PCR)
- Traitement reçu : Mab 114 + soins de support le 16 juin 2019
- Sortie d'hospitalisation le 29 juin 2019 : 2 PCR consécutives négatives
- Sperme négatif le 27 aout 2019

- 25 novembre 2019 : syndrome grippal puis saignements
- 2 décembre 2019 : admission au CTE avec 3 PCR positives
- 5 décembre 2019 : décès du patient

- 29 cas secondaires de MVE

Ne diffèrent
que par 2
mutations
=> rechute

Présentation clinique

	Temps l'apparition des symptômes	Caractéristiques cliniques	Patient typique
Début fébrile or stade léger	0-3 jours	Caractéristiques non spécifiques: fièvre, faiblesse, léthargie et myalgie	Ambulatoire, capable de compenser les pertes de fluide; aucune indication pour l'administration de liquides IV
Atteinte gastro-intestinale	3-10 jours	Idem au stade précoce plus diarrhée, vomissements, ou les deux, ou douleur abdominale	Incapable de compenser les pertes de fluide en raison de vomissements ou de pertes de volume importantes; indication de l'administration de liquide IV
Étape compliquée	7-12 jours	Identique au stade de l'atteinte gastro-intestinale plus hémorragie, choc, insuffisance organique et complications neurologiques	Gravement malade, généralement hypovolémique, souvent avec confusion ou convulsions

Soins de support MVE

- 2014-2016 Afrique de l'ouest
 - Pas d'analyse biologique
 - Pas de traitement IV
- 2018 Nord Kivu (RDC)
 - CUBE
 - Biologie standard quotidienne
 - Monitoring continu TA
 - Echographie
 - Traitement symptomatique (ATB, antipaludique ...)
 - Transfusion sanguine
 - Oxygénothérapie
 - ...

Jaspard et al, eClinMed 2022





Essai PALM

- Essai thérapeutique contrôlé randomisé
- Au cours de la 10^{ème} épidémie de RDC (Nord Kivu et Ituri) 2018-2020
- Bras control = Zmapp
- Bras d'intervention
 - Mab114
 - REGENERON
 - Remdesivir
- 681 patients inclus
 - dont femmes enceintes et enfants

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

Sabue Mulangu, M.D., Lori E. Dodd, Ph.D., Richard T. Davey, Jr., M.D., Olivier Tshiani Mbaya, M.D., Michael Proschan, Ph.D., Daniel Mukadi, M.D., Mariano Lusakibanza Manzo, Ph.D., Didier Nzolo, M.D., Antoine Tshomba Oloma, M.D., Augustin Ibanda, B.S., Rosine Ali, M.S., Sinaré Coulibaly, M.D., Adam C. Levine, M.D., Rebecca Grais, Ph.D., Janet Diaz, M.D., H. Clifford Lane, M.D., Jean-Jacques Muyembe-Tamfum, M.D., and the PALM Writing Group, for the PALM Consortium Study Team*

Table 2. Comparison of Death at 28 Days According to Treatment Group.

Population	ZMapp	Remdesivir	Difference, Remdesivir vs. ZMapp	MAb114	Difference, MAb114 vs. ZMapp	REGN-EB3	ZMapp Subgroup	Difference, REGN-EB3 vs. ZMapp Subgroup
	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>
Overall	84/169 (49.7)	93/175 (53.1)	3.4 (-7.2 to 14.0)	61/174 (35.1)	-14.6 (-25.2 to -1.7)*	52/155 (33.5)	79/154 (51.3)	-17.8 (-28.9 to -2.9)*
Patients with high viral load†	60/71 (84.5)	64/75 (85.3)	0.8 (-15.3 to 17.2)	51/73 (69.9)	-14.6 (-33.0 to -0.5)	42/66 (63.6)	56/65 (86.2)	-22.5 (-41.8 to -5.1)
Patients with low viral load†	24/98 (24.5)	29/100 (29.0)	4.5 (-9.1 to 19.1)	10/101 (9.9)	-14.6 (-32.4 to -2.6)	10/89 (11.2)	23/89 (25.8)	-14.6 (-32.6 to -2.3)

Traitements spécifiques : perspectives

- Enjeux
 - Persistance virale => épidémies
 - Mortalité élevée chez les patients traités avec une CV élevée (Ct<22)
- Stratégies :
 - Nouveaux médicaments
 - Meilleure efficacité sur les maladies sévères
 - Pénétration dans les réservoirs
 - Multi thérapies
 - Mab + antiviral direct
 - Rôle des corticostéroïdes ?
- Pipeline antiviral
 - Remdesivir
 - Voie IV
 - Pas d'efficacité en monothérapie sur EBOV
 - Place en multithérapie ?
 - Obeldesivir
 - pro drogue du Remdesivir, voie orale
 - Efficacité NHP : EBOV, SUDV, MARV
 - Phase 1
 - Galidesvir => arrêt du développement
 - Favipiravir
 - Données NHP discordantes ...
 - Essai JIKI : signal d'efficacité sur les CV faibles

Essai SOLIDARITY PARTNERS (OMS, Oxford University)

- Essai adaptatif plateforme randomisé contrôlé pan filovirus = EBOV, SUDV, MARV (« core protocol »)
- Bras control = traitement existant (mAbs pour EBOV) ou standard de soin
- Bras d'intervention = Antiviraux, mAbs, traitement de la réponse de l'hôte

Essai vaccinal « Ebola ça suffit »

Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)

Ana Maria Henao-Restrepo, Anton Camacho, Ira M Longini, Conall H Watson, W John Edmunds, Matthias Egger, Miles W Carroll, Natalie E Dean, Ibrahima Diatta, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Pierre-Stéphane Gsell, Stefanie Hossmann, Sara Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kéïta, Souleymane Kone, Eewa Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen, Marie-Paule Kieny**

Pas de survenue de MVE survenant plus de 10 jours après la vaccination

All clusters*				Randomised clusters†			
1	2	3	4	5	6	7	8
All vaccinated in immediate (group A) vs all contacts and contacts of contacts in delayed plus all never-vaccinated in immediate or non-randomised (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible in delayed plus all eligible never-vaccinated in immediate (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) vs delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible never vaccinated in immediate (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible and consented on day 0 visit in delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible in delayed (group B)	All eligible in immediate (group A) vs all eligible delayed (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) vs all contacts and contacts of contacts in delayed (group B)

Group A								
Number of individuals (clusters)	3775 (70)	3775 (70)	7241 (70)	3775 (70)	2108 (51)	2108 (51)	3212 (51)	4513 (51)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	0 (0)	0 (0)	12 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	10 (5)
Attack rate	0%	0%	0.17%	0%	0%	0%	0.22%	0.22%
Group B								
Number of individuals (clusters)	7995 (116)	4507 (104)	4529 (47)	1432 (57)	1429 (46)	3075 (47)	3075 (47)	4529 (47)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	34 (15)	23 (11)	22 (8)	7 (4)	10 (4)	16 (7)	16 (7)	22 (8)
Attack rate	0.43%	0.51%	0.49%	0.49%	0.7%	0.52%	0.52%	0.49%
Vaccine effect								
Vaccine efficacy/ effectiveness‡ (%; 95% CI)	100% (77.0 to 100.0)	100% (79.3 to 100.0)	70.1% (-4.9 to 91.5)	100% (-51.5 to 100.0)	100% (63.5 to 100.0)	100% (68.9 to 100.0)	64.6% (-46.5 to 91.4)	64.6% (-44.2 to 91.3)
p value§	0.0012	0.0033	0.2759	0.125	0.0471	0.0045	0.344	0.3761

*Randomly assigned and non-randomly assigned individuals who were allocated to immediate vaccination were combined. †Non-randomised immediate clusters are excluded from this analysis. ‡From fitting a β -binomial distribution to the cluster-level numerators and denominators and using an inverted likelihood ratio test to identify the lower bound for vaccine efficacy (columns 1, 2, 5, and 6); from a Cox proportional hazards model (column 3, 7, and 8); from signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment-control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4). §From Fisher's exact test (two-sided), which is approximate for columns 1 and 2. From signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment-control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4).

Table 3: Effect of vaccine on cases of Ebola virus disease in different study populations

	Randomised					Not randomised†		All clusters	
	Allocated to immediate vaccination (51 clusters, n=3232)		Allocated to delayed vaccination (47 clusters, n=3096)			All immediately vaccinated (19 clusters, n=2006)		All clusters (117 clusters, n=8334)	
	Consent	No consent	Consent visit D0‡	Consent visit D21‡	No consent	Consent	No consent	Immediately vaccinated	Delayed or never vaccinated
Eligible CCCs									
Number of subjects (clusters)	2151 ^a (51)	1081 (48)	1435 (46)	1104 (45)	557 (35)	1678 ^b (19)	328 (10)	3796 (70)	4538 (105)
Mean (SD) time from randomisation§ to consent, in days	1.46 (1.23)	-	1.71 (1.65)	21.72 (1.25)	-	2.47 (3.24)	-	1.91 (2.39)	10.28 (10.03)
Immediately vaccinated subjects									
Number immediately vaccinated (clusters)	2119 ^a (51)	-	-	-	-	1677 ^a (19)	-	3796 (70)	-
Mean (SD) time from randomisation§ to immediate vaccination, in days	1.58 (1.13)	-	-	-	-	2.47 (3.24)	-	1.97 (2.35)	-
Confirmed EVD cases <10 days since randomisation§									
Number of EVD cases (affected clusters)	11 (4)	9 (7)	6 (5)	-	15 (10)	10 (7)	1 (1)	21 (11)	31 (22)
Contact with index case									
No detailed contact information (no consent)	0/11 (0%)	9/9 (100%)	0/6 (0%)	-	15/15 (100%)	0/10 (0%)	1/1 (100%)	0/21 (0%)	25/31 (80.6%)
Contact of contact	1/11 (9.1%)	-	0/6 (0%)	-	-	0/10 (0%)	-	1/21 (4.8%)	0/6 (0%)
Contact	10/11 (90.9%)	-	6/6 (100%)	-	-	10/10 (100%)	-	20/21 (95.2%)	6/6 (100%)
High-risk contact	10/11 (90.9%)	-	5/6 (83.3%)	-	-	10/10 (100%)	-	20/21 (95.2%)	5/6 (83.3%)
Confirmed EVD cases ≥10 days since randomisation§									
Number of EVD cases (affected clusters)	0 (0)	7 (4)	10 ^c (4)	1 ^d (1)	5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (11)
Contact with index case									
No detailed contact information (no consent)	-	7/7 (100%)	0/10 (0%)	0/1 (0%)	5/5 (100%)	-	-	-	12/23 (52.2%)
Contact of contact	-	-	3/10 (30%)	1/1 (100%)	-	-	-	-	4/11 (36.4%)
Contact	-	-	7/10 (70%)	0/1 (0%)	-	-	-	-	7/11 (63.6%)
High-risk contact	-	-	1/10 (10%)	0/1 (0%)	-	-	-	-	1/11 (9.1%)

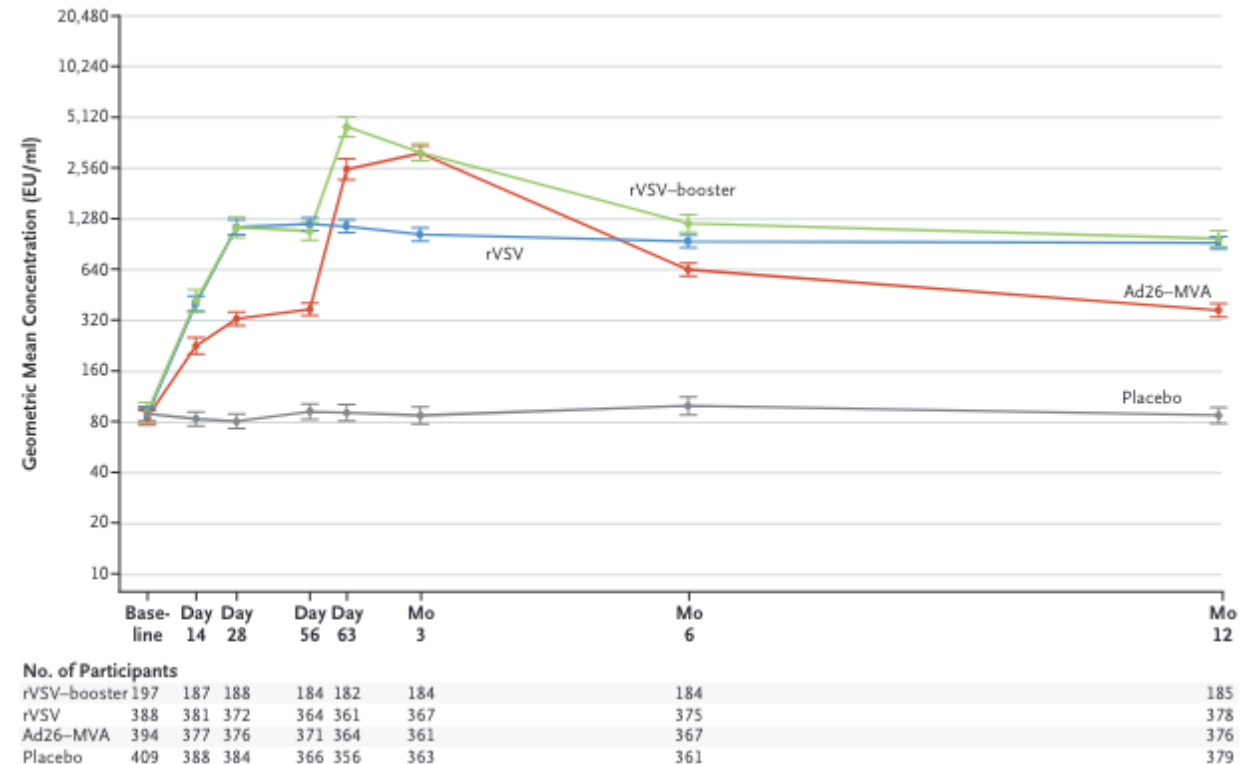
PREVAC

Design

- 3 bras :
 - Ad26 puis MVA à J56
 - rVSV (puis placebo à J56)
 - rVSV puis rVSV à J56
- CJP : réponse Ac à M12
- 1400 adultes, 1400 enfants (>1an)

NEJM, Prevac team, 2022

Résultats



Prophylaxie Post Exposition

Stratégie actuelle pour les contacts MVE =
vaccination avec r-VSV-ZEBOV

MAIS :

- Pas de production d'anticorps vaccinaux
dans les 10 premier jours

Prevac, NEJM, 2023

- Dans les CTE (2018) 33% des patients
declarent avoir déjà été vacciné
 - 31% depuis plus de 10j

Jaspard et al, eClinMed, 2022

Prophylaxie Post Exposition

Stratégie actuelle pour les contacts MVE =
vaccination avec r-VSV-ZEBOV

MAIS :

- Pas de production d'anticorps vaccinaux dans les 10 premiers jours

Prevac, NEJM, 2023

- Dans les CTE (2018) 33% des patients déclarent avoir déjà été vacciné
 - 31% depuis plus de 10j

Jaspard et al, eClinMed, 2022

10^{ème} épidémie MVE en RDC

- 23 contacts à haut risque non vaccinés
 - 8 enfants < 10 ans dont 2 traités à la naissance
- PPE reçue 1 jour après le contact
- Médicament administré
 - 21 MAb114
 - 2 Regeneron
- Suivi clinique et virologique = 14 jours
- **Pas de cas de MVE**

Jaspard, IJID, 2021

Prophylaxie Post Exposition

Stratégie actuelle pour les contacts MVE =
vaccination avec r-VSV-ZEBOV

MAIS :

- Pas de production d'anticorps vaccinaux dans les 10 premiers jours

Prevac, NEJM, 2023

- Dans les CTE (2018) 33% des patients déclarent avoir déjà été vacciné
 - 31% depuis plus de 10j

Jaspard et al, eClinMed, 2022

10^{ème} épidémie MVE en RDC

- 23 contacts à haut risque non vaccinés
 - 8 enfants < 10 ans dont 2 traités à la naissance
- PPE reçue 1 jour après le contact
- Médicament administré
 - 21 MAb114
 - 2 Regeneron
- Suivi clinique et virologique = 14 jours
- **Pas de cas de MVE**

Jaspard, IJID, 2021





UNIVERSITE
CHEIKH ANTA DIOP
DE DAKAR



EBOla Zaïre **Post-Exposure Prophylaxis**, preparedness and efficacy evaluation during outbreak in Central and West-Africa

This project Grant Agreement No 101145675 is supported by the Global Health EDCTP3 Joint Undertaking and its members



Funded by
the European Union

Tools against Ebola Zaire

Vaccine r-VSV-ZEBOV (Ervebo) Merck

Effective in protecting contacts and 'contacts of contacts' (ring vaccination)
Henao-Restrepo. Lancet 2017

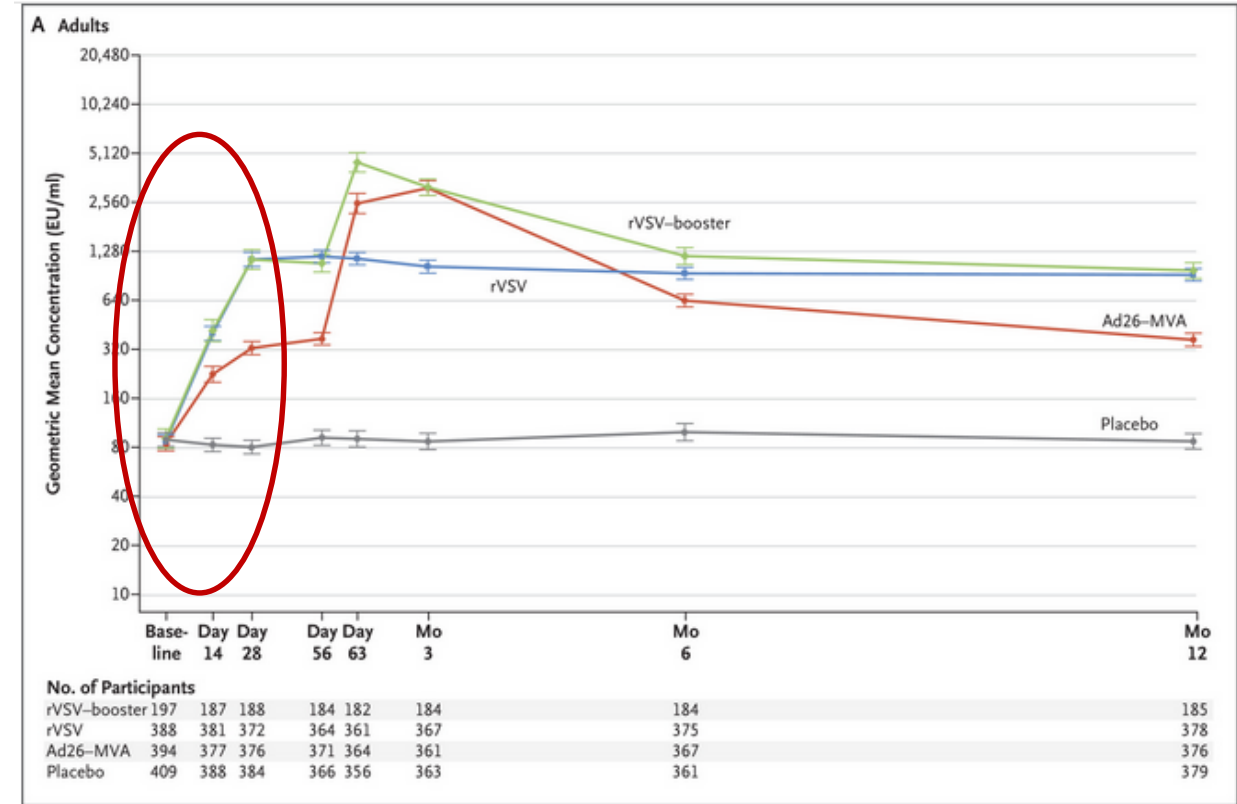
Protective immunity from vaccine delayed from 7 to 14 days

Agnandji NEJM, 2016

Regules NEJM, 2017

Huttner Lancet Infect Dis 2015

PREVAC Study Team, NJEM, 2022



Antibody Response in Adults and Children (Geometric Mean Concentrations), According to Trial Visit. PREVAC study, Kieh, CROI, 2022

Tools against Ebola Zaire

- **Monoclonal Antibodies (mAbs) for EBOV treatment**

REGN-E3B (Inmazeb®) and **MAB114** (Ebanga®) decrease mortality in patients with EVD

- Easy to use (1 injection), well tolerated

PALM Trial, Mulangu NJEM 2019

⇒ **Evaluation in the PEP-MEURI Project** : PEP with mAbs (Inmazeb® or Ebanga®) in high-risk and intermediate-risk contacts of EVD during the tenth epidemic in the DRC:

- Administration of Ebanga® (N = 21) or Inmazeb® (N = 2)
- 78% of patients were high-risk contacts

⇒ **No symptoms of EVD and RT-PCR negative at D14**

Jaspard M, et al. IJID, 2021

PEP for HR contacts

Improving Ebola virus disease outbreak control through targeted post-exposure prophylaxis

Elin Hoffmann Dahl, Placide Mbala, Sylvain Juchet, Abdoulaye Touré, Alice Montoyo, Beatrice Serra, Richard Kojan, Eric D'Ortenzio, Bjorn Blomberg, Marie Jaspard

Lancet Glob Health 2024;
12: e1730–36

➤ Global PEP strategy for high-risk contacts including

- mAbs/antiviral for short-term protection
- Ervebo vaccine for long-term protection

Direct contact with an individual with confirmed Ebola virus disease with diarrhoea, vomiting, or external bleeding (wet symptoms), or their bodily fluids; direct contact with the dead body of an individual with confirmed or probable Ebola virus disease; or a child born to or breastfed by an individual with Ebola virus disease

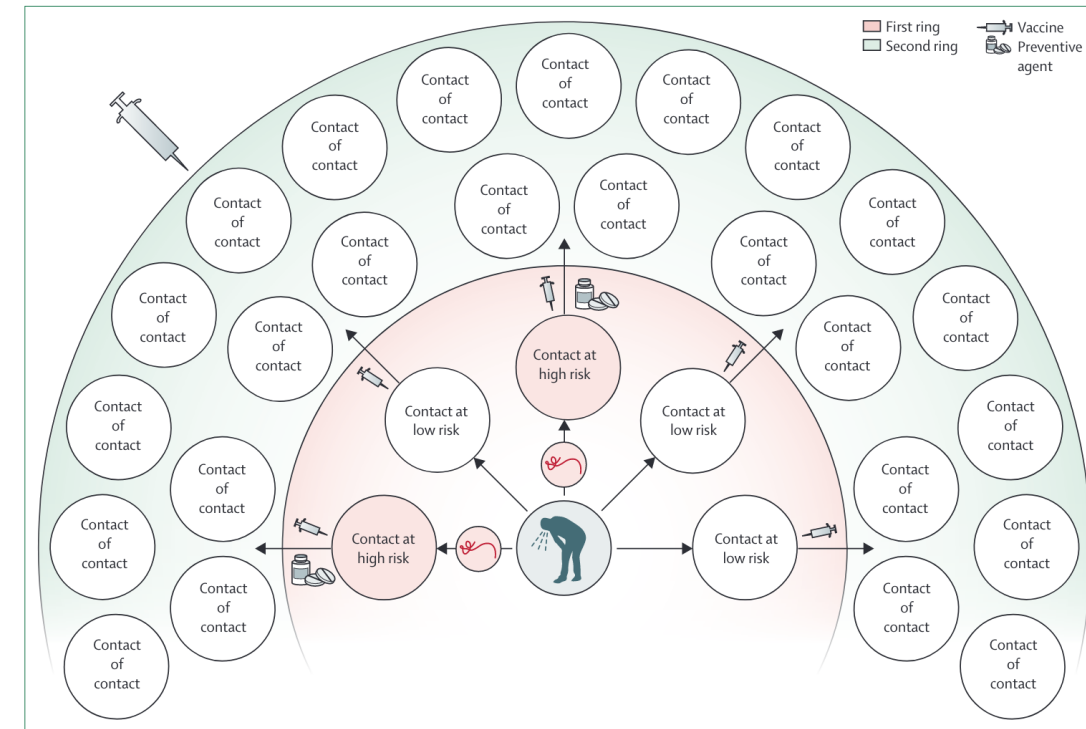


Figure: Proposed differentiated post-exposure prophylaxis strategy for Ebola virus disease depending on exposure level
The first ring includes a differentiated approach. Contacts at high risk of already being infected and in the incubation period are given a preventive agent with or without vaccination. Contacts at low risk of already being infected are given post-exposure vaccination. The second ring includes vaccination for everyone.

EBO-PEP Consortium

France				RDC	
Unité Inserm 1136 Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health	French National Agency for Research into AIDS, viral hepatitis and emerging infectious diseases	Bordeaux University	Alliance for International Medical Action	Pandemic Preparedness Platform for Health and Emerging Infection Response	National Institute for Biological Research

Spain	Belgium	Sénégal	Côte d'Ivoire	Guinea	
Et Instituto de Salud Global de Barcelona	Doctors Without Borders	Cheikh Anta Diop University	PAC-CI Research Center	National Health Safety Agency	Guinea Infectious Diseases Research and Training Centre

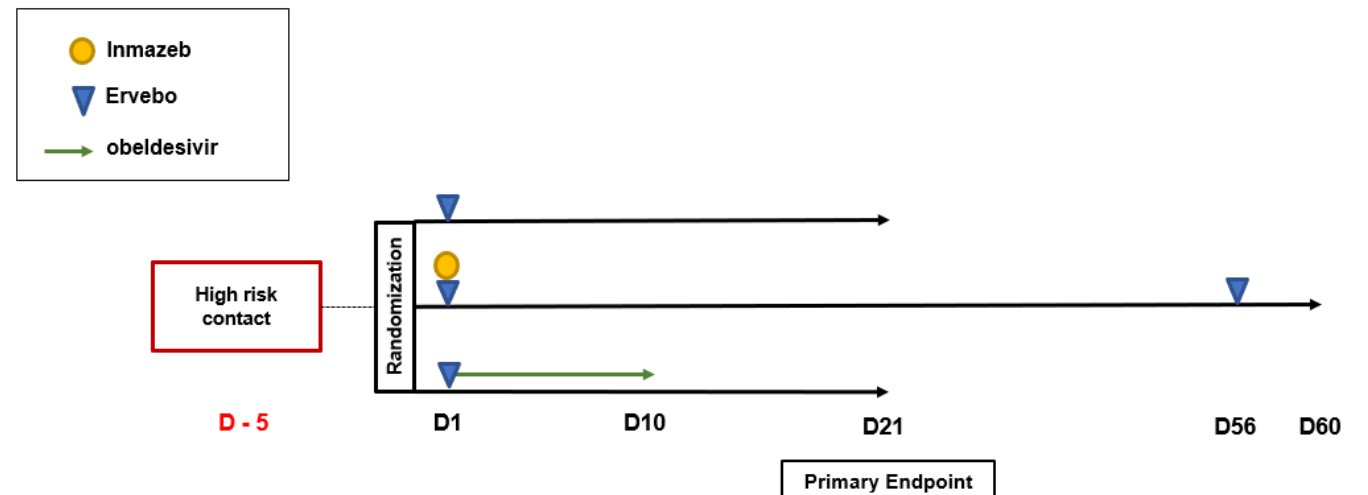
Objective 1 : Set up the EBO-PEP Clinical Trial

Primary objective

To compare the rate of EVD at 21 days for contacts at high-risk of EVD receiving a PEP strategy of Ervebo + Inmazedb or obeldesivir vs. Ervebo alone.

Multi-centre, multi-epidemic, phase III, comparative, randomized, superiority trial with open parallel arms

- Ervebo
- Ervebo + Inmazedb (IV)
- Ervebo + obeldesivir (PO, 10 days)



Multi-centre, where an Ebola outbreak could occur : Guinea, Democratic Republic of Congo, Sierra Leone, Liberia

Objective 2 : Capacity strengthening

Strengthen the capacity of clinical researchers and increase the community's knowledge on Ebola virus research.

➤ **Capacity strengthening of clinical researchers**

- Training programs : GCP, laboratory, data management, protocol, Ebola case management
- Training of research teams (training of trainers)

➤ **Strengthen community knowledge and involvement**

- Develop, implement and evaluate a community engagement strategy

Objective 3 : PEP strategy definition and advocacy

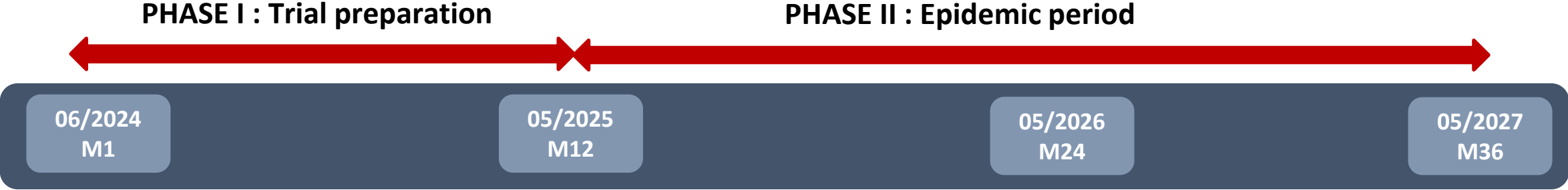
Define the best PEP strategy for high-risk contacts and advocate for the implementation of PEP in Ebola-affected countries.

- **African and international advocacy and communication**
 - Program to disseminate results to African and international health agencies.

- **Treatment access program**
 - Collaboration/discussions with industrial partners

- **Cost-effectiveness analysis of PEP strategies**
 - Cost-effectiveness model

Timeline



- Preparation of research tools and documents
- Capacity building and training
- Regulatory and ethical procedures

 **Be ready in case of outbreak**

Statut (M6)

- Consortium Agreement signed
- Study documents writing ongoing
- AVAREF submission : mid-January
- Contract with pharmaceutical firms ongoing
- Training for research team planned for Mai 2025
- First missions of community engagement planned also for early 2024

Ebola : « take home message »

- Nouveau paradigme dans la transmission de la maladie
- Evolution dans la stratégie de prise en charge symptomatique
- Mise en évidence de nouveaux traitements spécifiques et d'un vaccin
... et de leurs limites
- Prophylaxie post exposition : un volet à ne pas oublier

Maladie à virus Ebola Sudan

- Mortalité plus faible que Ebola Zaire
- Dernière épidémie 2022 en Ouganda :
 - Septembre 2022-janvier 2023
 - 142 cas, 55 décès (39% mortalité)
- Présentation clinique, mode de transmission identique
- Spécificités thérapeutiques
 - mAb : MBP 134, MBP047, MBP087 (Mappbio)
 - Remdesivir (Gilead)
 - Corticostéroïdes
 - => MULTITHERAPIES +++
 - +/- molnupiravir, FX06, plasma de convalescent
- Spécificités vaccinales
 - ChAd3-SUDV de l'Institut Sabin
 - cAdOx1 biEBOV de l'Université d'Oxford/Jenner Institute/Serum Institute of India
 - SV-SUDV de Merck/IAVI

Sudan Ebolavirus - Treatment
October & November 2022



R&D Blueprint
Powering research
to prevent epidemics

Essai SOLIDARITY PARTNERS (OMS, Oxford University)

- Essai adaptatif plateforme randomisé contrôlé pan filovirus = EBOV, SUDV, MARV (« core protocol »)
- Bras control = traitement existant (mAbs pour EBOV) ou standard de soin
- Bras d'intervention = Antiviraux, mAbs, traitement de la réponse de l'hôte

Maladie à virus Marburg

Généralités sur le virus Marburg

Table: Chronology of major Marburg virus disease outbreaks

Year	Country	Cases	Deaths	Case fatality Rate
Year	Country	Cases	Deaths	Case fatality Rate
2023	Tanzania	9	6	67%
2023	Equatorial Guinea	40	35	88%
2022	Ghana	3	2	67%
2021	Guinea	1	1	100%
2017	Uganda	3	3	100%
2014	Uganda	1	1	100%
2012	Uganda	15	4	27%
2008	Netherland (ex-Uganda)	1	1	100%
2008	United States of America (ex-Uganda)	1	0	0%
2007	Uganda	4	2	50%
2005	Angola	374	329	88%
1998 to 2000	Democratic Republic of the Congo	154	128	83%
1987	Kenya	1	1	100%
1980	Kenya	2	1	50%
1975	South Africa	3	1	33%
1967	Yugoslavia	2	0	0%
1967	Germany	29	7	24%

- Mode de transmission identique (roussette égyptienne)
- Transmission interhumaine (nosocomiale +++)
- Symptomatologie identique
- Mortalité élevée ++
- Pas de traitement ni de vaccin identifié

Epidémie Rwanda

- 27 septembre 2024 : déclaration d'une épidémie de maladie à virus Marburg au Rwanda
- Spillover initial : contact unique avec une roussette
- Cas index admis en réanimation (hôpital de Kigali) fin août 2024 et décédé (non diagnostiqué)
 - Homme de 20 an, travaillant dans les mines
 - 3 de ses collègues présentaient une sérologie Marburg positive
- > 80% des cas étaient nosocomiaux
- A total, 66 cas et 15 décès (23% de mortalité)

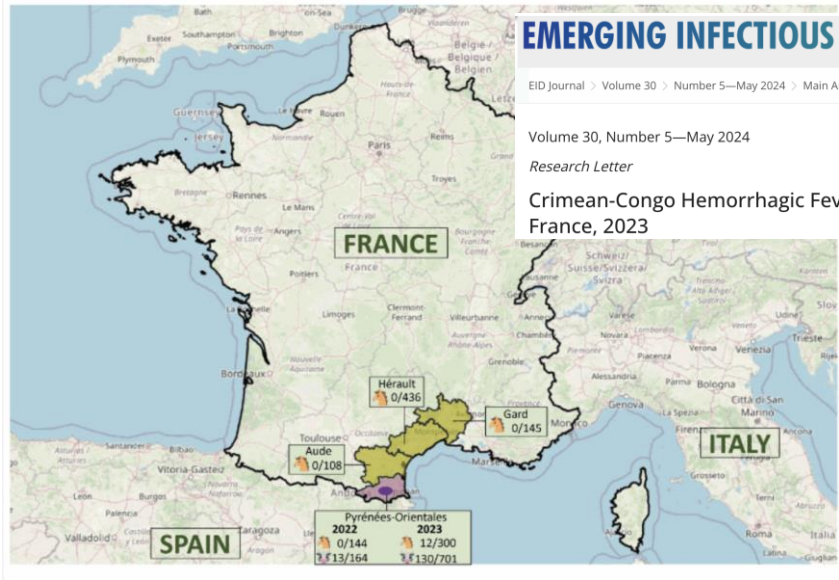
Traitements et vaccins

- Essai thérapeutique SOLIDARITY
 - SOC vs Remdesivir vs MBP 091 (Mappbio) vs remdesivir + MBP091
 - En pratique, remdesivir pour tous en usage compassionnel
 - Remdesivir vs remdesivir + MBP091
- Alternatives :
 - Galidesvir
 - MR 186 YTA + Remdesivir
 - Favipiravir
 - AVI 7288
- Consortium MARVAC (OMS)
- Vaccination par le vaccin Chad3Marburg (Sabin vaccin institute) au Rwanda
 - Chez les contacts
 - Essai vaccinal ?

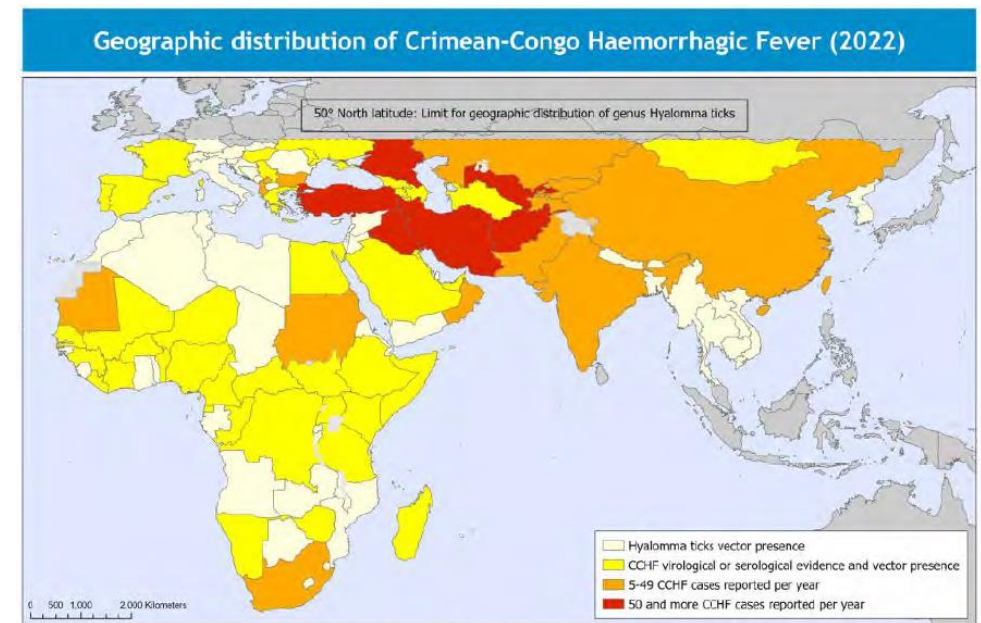
Fièvre Hémorragique de Crimée Congo

Généralités

- Nairovirus famille des Bunyaviridae
- Peut atteindre 40% de mortalité [source WHO]
- Distribution géographique large +++
- Vecteur : tiques genre Hyalomma = tique chausseuses !
 - Marginatum +++
 - Lusitanicum
- Réservoir animal non malade
- Transmission à l'homme :
 - Population cible (abattoir, vétérinaires ...)



Tiques
(collectées sur
bétail) infectées
France



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO 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: WHO - Viral Haemorrhagic Fevers (VHF)
Map Production: Jovanna Bader, EYE Secretariat
Map Creation Date: 01 September 2022



Séroprévalence bétail France

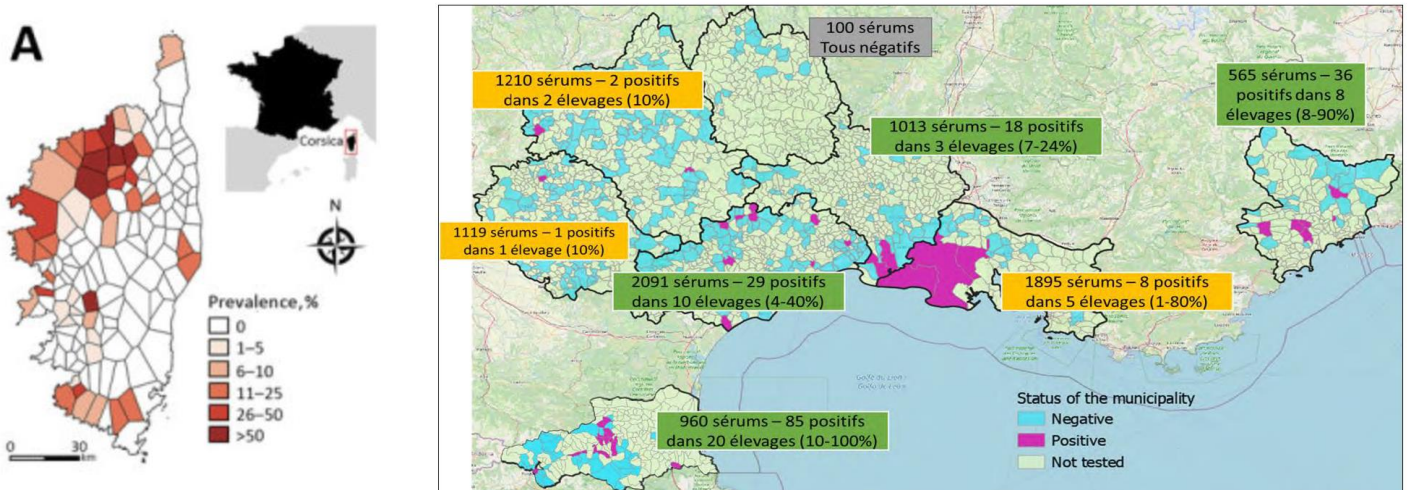
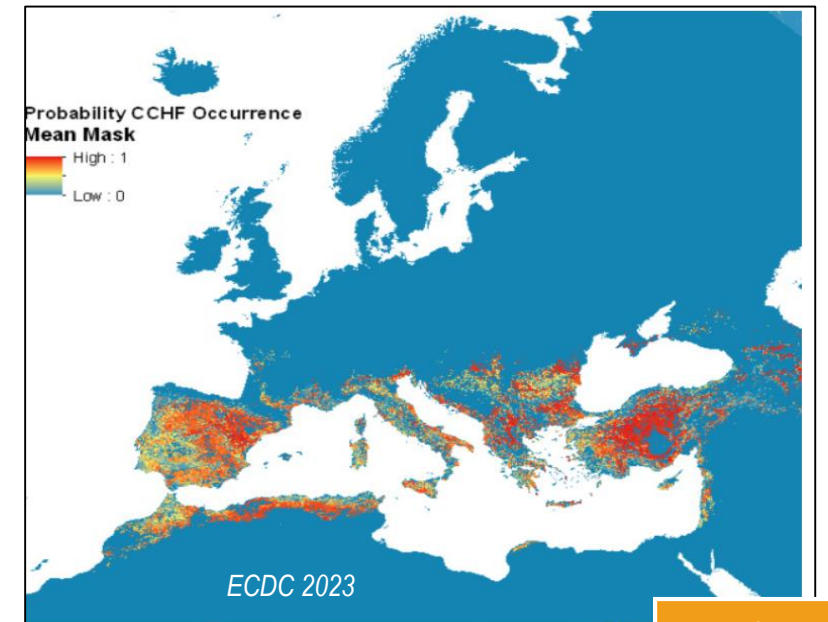
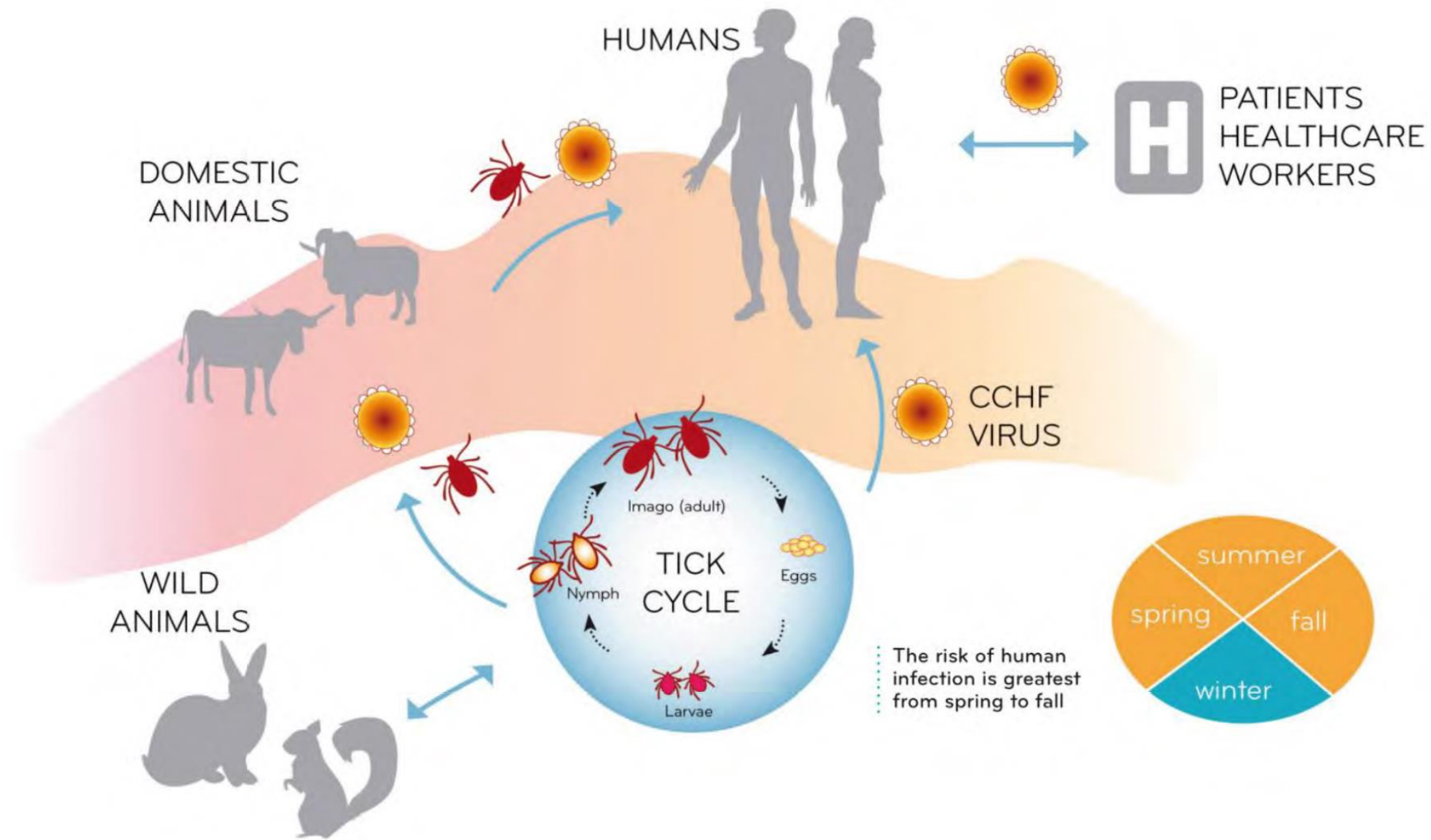


Figure 43 : Résultats de sérologie FHCC sur bovins dans huit départements du sud de la France continentale.

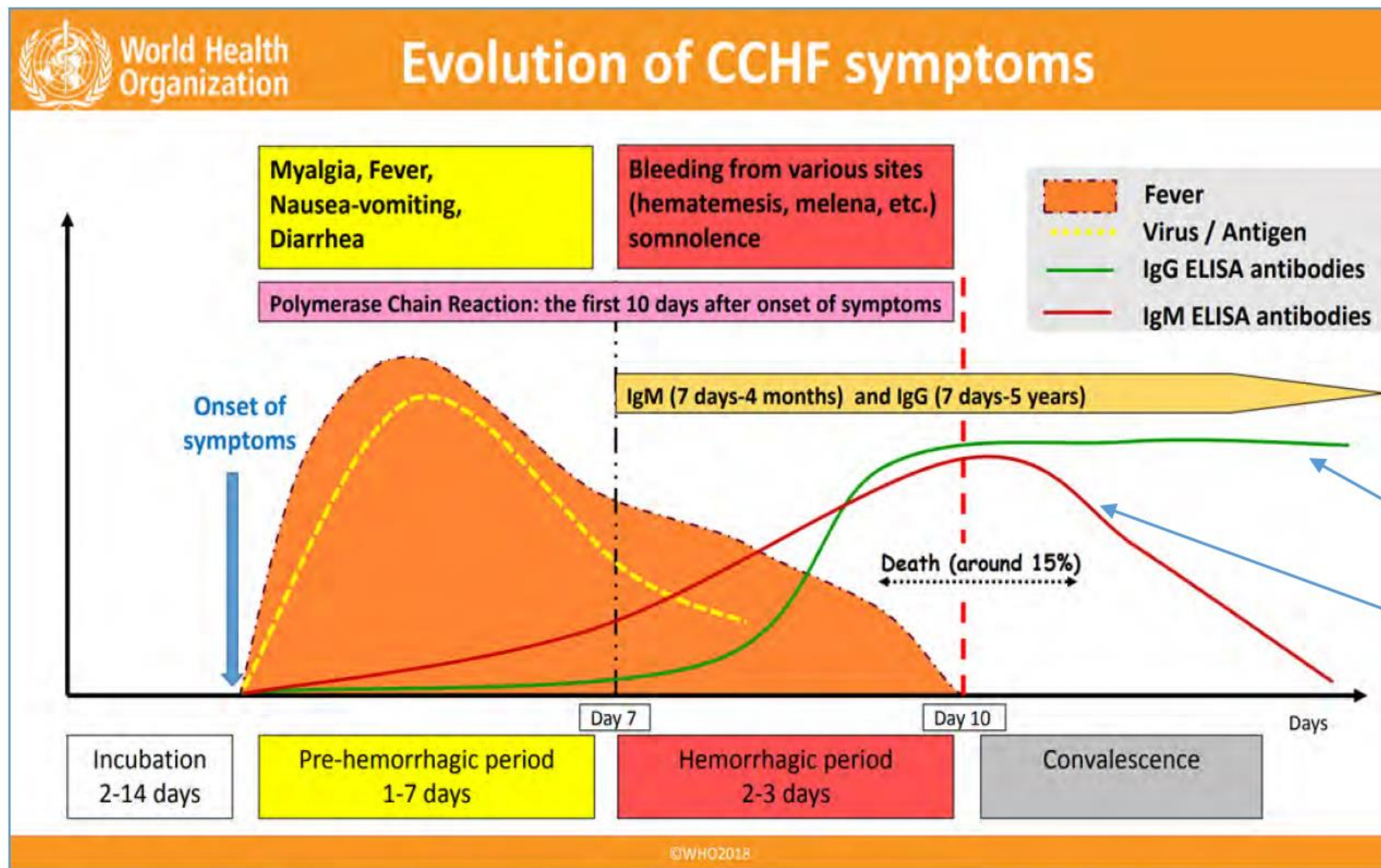


Cas humains

Cycle viral



Présentation clinique



Perspectives CCHF

- Vaccins
 - Vaccin à mRNA
 - Vaccin à ADN
- Thérapeutiques
 - Ribavirine actuellement utilisée (Turquie +++)
 - Essai thérapeutique évaluant le favipiravir

Merci de votre attention

Marie.jaspard@aphp.fr