

# Comment prendre en charge une Fièvre Hémorragique Virale en 2022 ?

Dr Marie Jaspard

ALIMA, Inserm 1219 - Université de Bordeaux

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : 0
- Liens durables ou permanents : 0
- Interventions ponctuelles : 0
- Intérêts indirects : 0

# 2 maladies principales

- **Fièvre de Lassa**
- **Maladie à Virus Ebola**

# Fièvre de Lassa

# Fièvre de Lassa : situation épidémiologique en Afrique de l'ouest

- **NIGERIA (cas confirmés)**

Source = NCDC

- 2018 => 633
- 2019 => 833
- 2020 => 1189
- 2021 => 510
- 2022 => 762 (jusqu'au 8 Mai 2022)

- **Autres pays : moins de 20 cas par an et par pays**

- Guinée
- Sierra Leone
- Liberia
- Bénin
- Togo

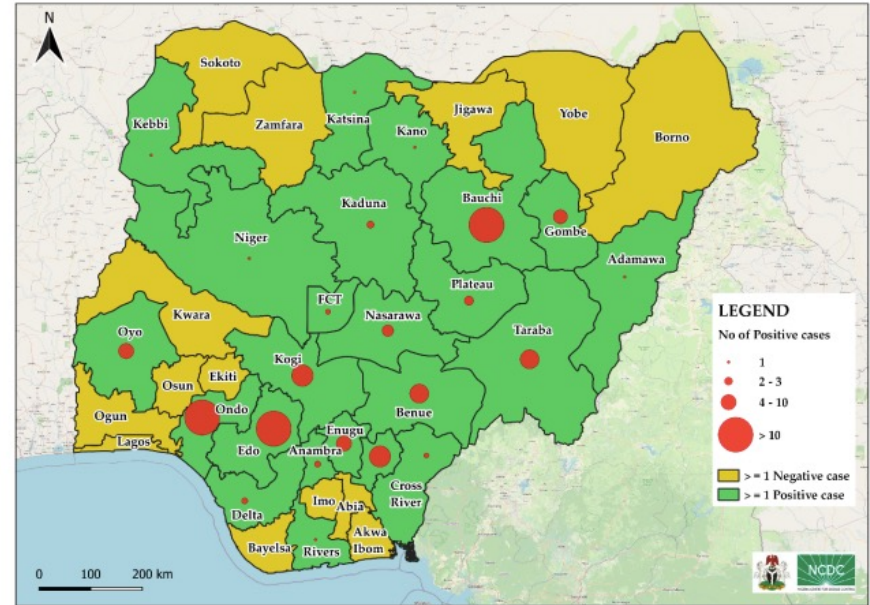
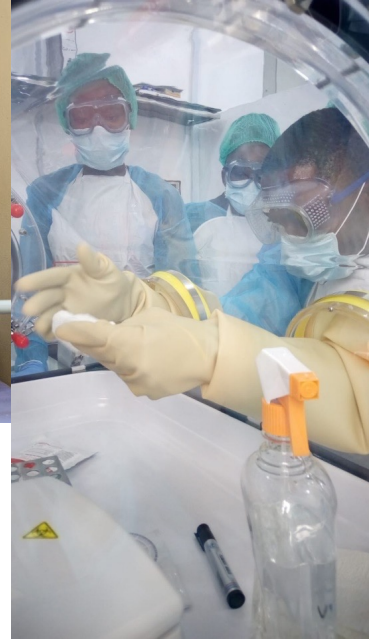


Figure 2. Confirmed Lassa fever cases by States in Nigeria, week 18, 2022



## Lassa fever outcomes and prognostic factors in Nigeria (LASCOPE): a prospective cohort study

Alexandre Duvignaud\*, Marie Jaspard\*, Ijeoma Chukwudumebi Etafo, Delphine Gabillard, Béatrice Serra, Chukwuyem Abejegah, Camille le Gal, Abiodun Tolani Abidoye, Mahamadou Doutchi, Sampson Owhin, Benjamin Séri, Jackson Katembo Vihundira, Marion Bérerd-Camara, Justine Schaeffer, Nicolas Danet, Augustin Augier, Ephraim Ogbaini-Emovon, Alex Paddy Salam, Liasu Adeagbo Ahmed, Sophie Duraffour, Peter Horby, Stephan Günther, Akinola Nelson Adedosu, Oladele Oluwafemi Ayodeji†, Xavier Anglaret†, Denis Malvy†, on behalf of the LASCOPE study group‡



Lancet Glob Health 2021;  
9: e469-78

		Baseline	Entire Follow Up
Impaired level of consciousness	N=508	32 (6%)	73 (14%)
Oxygen sat <92%	N=504	34 (7%)	77 (15%)
NEWS2 ≥ 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%

NEW score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0–4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low-medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5–6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO <sub>2</sub> Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO <sub>2</sub> Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

		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%)

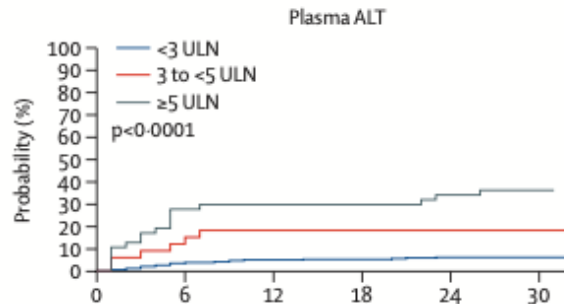
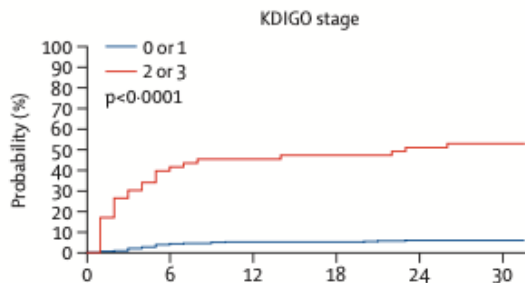
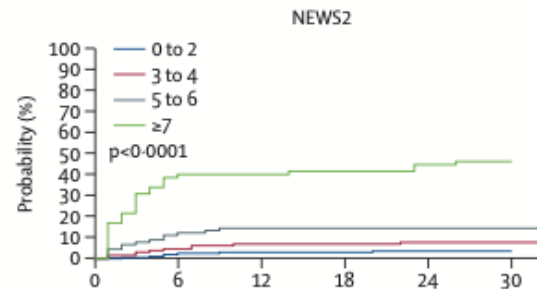
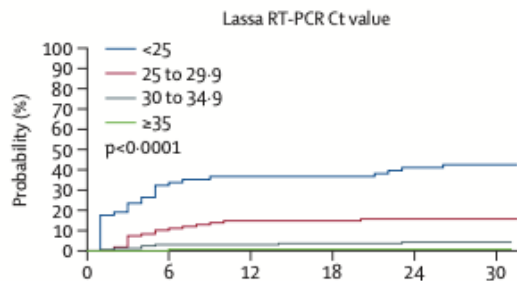
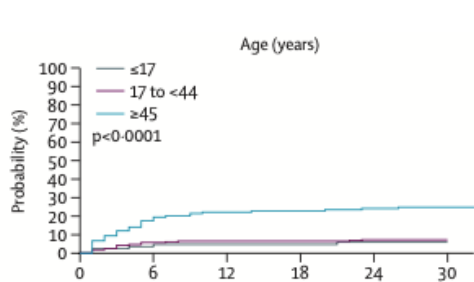
15% ont des CT<25 a baseline  
57% de coinfection paludisme (RDT +)

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 <sup>2</sup>



	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



# 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<sup>1,2</sup>, Vincent Cheng<sup>3</sup>, Tansy Edwards<sup>4</sup>, Piero Olliaro<sup>1</sup>, Jonathan Sterne<sup>3</sup>, Peter Horby<sup>1\*</sup>

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

2021

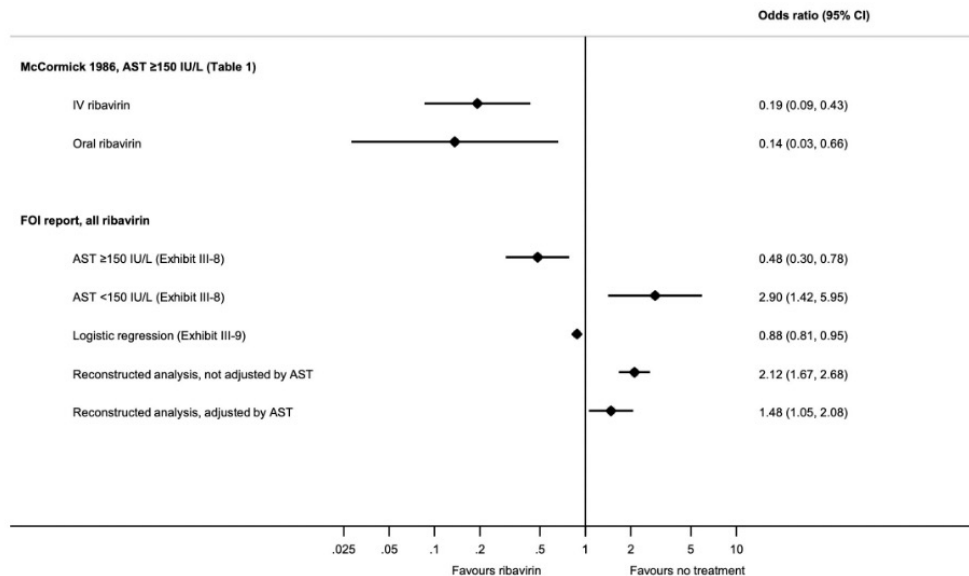
Review

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

Kirsten Alexandra Eberhardt<sup>a</sup>, Johannes Mischlinger<sup>a</sup>, Sabine Jordan<sup>a</sup>, Mirjam Groger<sup>a</sup>, Stephan Günther<sup>b</sup>, Michael Ramharter<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine and I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>b</sup>Department of Virology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany



International Journal of Infectious Diseases 87 (2019) 15–20

# Lassa : 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 $\mu$ 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 ?

# Traitements spécifiques : prochaines étapes

- **Etude SAFARI**
  - Phase 2 tolérance, safety et PK
  - 2 sites : Owo et Irrua
  - Effectif: 20 participants par bras (23 inclus /40)
  - Critères d'inclusion : Lassa confirmé non sévère
  - Bras :
    - Ribavirine « régime Irrua »
    - Favipiravir « faible dose » : 2400mg a H0 et H8, 1200mg a H16 puis 1200mg BD J2-J10
  - Perspectives : évaluation du favipiravir « haute dose »
- **Essai de phase 2-3 adaptatif plateforme**

# Maladie à Virus Ebola

# Point épidémiologique

- 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	Nord Kivu	Béni	08-oct-21	16-déc-21	Ebola Zaïre	11	9	82
14ème	Equateur	Mbandaka	23-avr-22		Ebola Zaire	4	4	100

- En Guinée
  - 1 épidémie
  - Février-juin 2021
  - 16 cas, 12 décès



# 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<sup>1,2</sup>. 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.

# 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 transmis 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,<sup>1</sup> Mory Keita,<sup>2</sup> Samuel Mesfin,<sup>3</sup> Giovanni Rezza,<sup>3</sup> Boubacar Diallo,<sup>4</sup> Steven Van Gucht,<sup>1</sup> Emmanuel Onuche Musa,<sup>4</sup> Zabulon Yoti,<sup>4</sup> Sakoba Keita,<sup>5</sup> Mamoudou Harouna Djingarey,<sup>6</sup> Amadou Baïlo Diallo,<sup>7</sup> and Ibrahima Soce Fall<sup>1</sup>

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,<sup>1</sup> Jerry Brown,<sup>4</sup> David Alain Wohl,<sup>2</sup> Amy James Loftis,<sup>2</sup> Sam Tozay,<sup>4</sup> Edwina Reeves,<sup>4</sup> Korto Pewu,<sup>4</sup> Galapaki Gorvego,<sup>4</sup> Saturday Quellie,<sup>4</sup> Coleen K. Cunningham,<sup>6</sup> Carson Merenbloom,<sup>2</sup> Sonia Napravnik,<sup>2</sup> Karine Duhe,<sup>1</sup> David Adjasoo,<sup>7</sup> Erin Jones,<sup>7</sup> Korlia | Aller à la page 1 vid Hoover<sup>7</sup>

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

# 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



# Essai PALM

- Essai thérapeutique contrôlé randomisé
- Au cours de la 10<sup>ème</sup> épidémie de RDC (Nord Kivu et Ituri)
- 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)

# Traitement MVE : 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

Antiviraux ayant une action  
in vitro/in vivo sur la MVE:

- Favipiravir
- Molnupiravir (?)
- Galidesvir
- Remdesivir

# Prophylaxie Post Exposition

**Stratégie actuelle pour les contact MVE => vaccination avec r-VSV-ZEBOV**

**MAIS :**

- Pas de production d'anticorps vaccinaux dans les 10 premier jours
- Contacts à haut risque recevant la vaccination => risque de MVE
  - Parmi les 11 contacts vaccinés qui ont développé une MVE (essai "Ebola ca suffit"), 10 étaient des contacts à haut risque

*Henao-Restrepo, The Lancet, 2017*

**10<sup>ème</sup> 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*



# Conclusion

- **Fièvre de Lassa :**
  - Mortalité hospitalière = 12%
  - Défaillance rénale : principal enjeux de la prise en charge symptomatique
  - Traitement de référence (ribavirine) remis en question
  - Nouveaux traitements à évaluer
- **Maladie à virus Ebola**
  - Nouveau paradigme dans la transmission de la maladie
  - Evolution dans la stratégie de prise en charge symptomatiques
  - Mise en évidence de nouveaux traitements spécifiques ... et de leurs limites
  - Prophylaxie post exposition : un volet à ne pas oublier

**Merci de votre attention**

**[marie.jaspard@coral.alima.ngo](mailto:marie.jaspard@coral.alima.ngo)**