



Article
scientifique

Revue de la
littérature

2015

Published
version

Open
Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Ebola: le point au crépuscule d'une épidémie inattendue

Vetter, Pauline; Schibler, Manuel; Dayer, Julie-Anne; Kaiser, Laurent

How to cite

VETTER, Pauline et al. Ebola: le point au crépuscule d'une épidémie inattendue. In: Revue médicale suisse, 2015, vol. 11, n° 470, p. 877–883.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:162890>

Ebola : le point au crépuscule d'une épidémie inattendue

Rev Med Suisse 2015; 11: 877-83

P. Vetter
M. Schibler
J.-A. Dayer
L. Kaiser

Ebola : the unexpected emerging disease

In one year, Ebola virus disease has already been responsible of around 10 000 deaths. 24 patients have been medically evacuated in different University Hospitals in Europe or in the United States. One medical doctor, infected during a humanitarian mission in the field has been treated in Geneva at the end of 2014. This review aims to summarize the epidemiology of the current outbreak, to describe the main virological and clinical characteristics of Ebola virus disease, and to address the most important experimental treatments available. Although the number of cases has fallen the last two months, the outbreak is not over. A safe and protective vaccine is still needed in the race to fight this emerging viral disease.

La maladie à virus Ebola sévissant actuellement en Afrique de l'Ouest a fait près de 10 000 morts en une année. 24 patients ont été rapatriés en Europe ou aux Etats-Unis. Un médecin infecté sur le terrain au cours d'une mission humanitaire a été pris en charge aux Hôpitaux universitaires de Genève à la fin de l'année 2014. Cette revue a pour but de faire le point sur l'épidémiologie actuelle, d'exposer les principales caractéristiques virologiques, physiopathologiques, cliniques et diagnostiques de la maladie, et d'aborder les possibilités thérapeutiques. Bien que les derniers rapports épidémiologiques soient rassurants, l'épidémie n'est pas encore sous contrôle. Le développement d'un vaccin efficace et sûr reste nécessaire pour éviter une nouvelle crise humanitaire d'une telle ampleur.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le virus Ebola Zaïre (EBOV) est identifié pour la première fois en 1976 au Zaïre (aujourd'hui République démocratique du Congo – RDC) près de la rivière Ebola dont il tire son nom.

L'épidémie touche 318 personnes, s'accompagne de symptômes hémorragiques, avec une mortalité de près de 90%.¹ La même année, une espèce distincte de virus fait 151 morts au Soudan.² Depuis sa découverte, le virus a été à l'origine de 24 épidémies recensées, pour la plupart limitées en Afrique Centrale, avec au total 2405 cas.³

En contraste, l'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui sévit actuellement en Afrique de l'Ouest a touché en une année plus de 23 000 personnes et fait près de 10 000 morts (figure 1).⁴ Cette épidémie est due à un nouveau variant EBOV ayant quelque peu divergé de ses ancêtres centre-africains autour de 2004.⁵ Tout a commencé en décembre 2013, dans le village de Méliandou de la province de Guéckédou, en Guinée, où le cas index suspecté serait un enfant de deux ans.⁶ Il aura fallu trois mois pour que l'épidémie soit reconnue. La MVE a rapidement franchi les frontières pour s'étendre au Liberia adjacent dès mars 2014, puis à la Sierra Leone au mois d'avril. Le virus a également atteint d'autres pays, qui sont parvenus à contenir l'épidémie : le Nigéria, où il a atteint vingt personnes et causé huit décès, le Sénégal où un seul cas a été recensé, et le Mali (8 cas, 6 morts). Au mois de septembre 2014, un voyageur en provenance du Liberia est le premier patient diagnostiqué hors d'Afrique aux Etats-Unis. Il contaminera les deux infirmières qui l'ont pris en charge. L'Espagne compte elle aussi une transmission nosocomiale à une aide-soignante ayant été en contact avec un missionnaire infecté rapatrié à Madrid.⁷ En octobre 2014, un médecin américain de retour de mission humanitaire développe les symptômes de la maladie à New York et en décembre, une infirmière anglaise de retour de Sierra Leone est hospitalisée après confirmation du diagnostic au Royaume-Uni.

On compte à ce jour 24 patients évacués ou traités dans différents hôpitaux universitaires d'Europe ou des Etats-Unis.⁸⁻¹⁰

Une seconde épidémie synchrone émerge de juillet à octobre 2014 en RDC, touchant 66 patients et responsable de 49 morts.¹¹ Le séquençage permet de confirmer qu'il s'agit d'un virus quasiment identique aux variants de l'épidémie

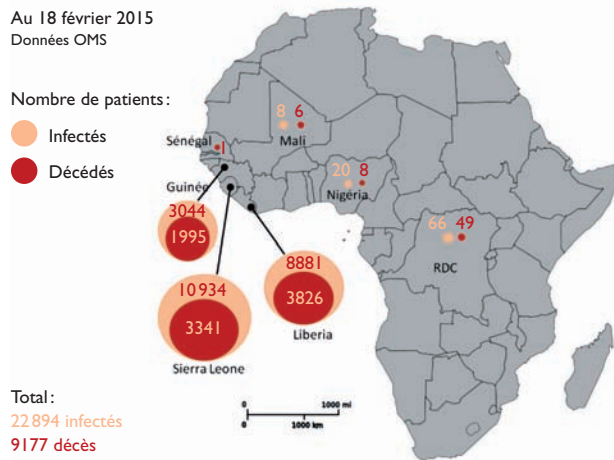


Figure 1. Représentation des pays touchés par Ebola en 2014-2015

L'épidémie ayant eu lieu en République démocratique du Congo en juillet-août 2014 est indépendante de celle qui frappe l'Afrique de l'Ouest.

de 1995 à Kikwit en RDC, et proche mais qui se distingue de celui d'Afrique de l'Ouest, avec lequel il partage néanmoins 97% de son génome.

UN PEU DE VIROLOGIE

Le virus Ebola fait partie de la famille des *Filovirus*, et du genre *Ebolavirus*. Il en existe cinq espèces: Ebola virus Zaïre (EBOV), Ebola virus Soudan (SUDV) et Ebola virus Bundibugyo (BDBV) ont un taux de mortalité allant de 25 à 90%; le virus Reston (RESTV) n'est pas pathogène chez l'homme, et le virus Ebola Forêt de Thaï (TAFV) n'a été isolé que chez une seule patiente, (Suisse), qui a survécu.

Ebola est un grand virus filamenteux, dont la taille moyenne est de 1000 nm.¹² Son génome à ARN simple brin à polarité négative de 19 kB, code pour sept protéines: les protéines de matrice: VP40 et VP24, le complexe de réplication VP35 et sa polymérase L, les protéines nucléaires NP et VP30, ainsi que la glycoprotéine GP (figure 2). Le virus est relativement fragile. Même s'il est capable de survivre dans un milieu liquide jusqu'à 46 jours,¹³ il est très sensible aux solutions hydro-alcooliques ou chlorées, à l'éthanol, ou aux UV.¹⁴

RÉSERVOIR ET TRANSMISSION

La MVE est une zoonose, dont le réservoir le plus probable est les chauves-souris frugivores de la famille des *Pteropodidae*.¹⁵ Elle se transmet à l'homme lorsqu'il est exposé au virus par contact de ses muqueuses avec des sécrétions infectées de chauves-souris, lors de la chasse ou de préparation de viande de brousse contaminée (figure 3).

La transmission interhumaine a lieu par contact avec les fluides corporels infectés: le sang, l'urine, les selles, les vomissements, les larmes, la sueur, la salive, le sperme, les sécrétions vaginales ou encore le lait maternel sont tous

VIRION

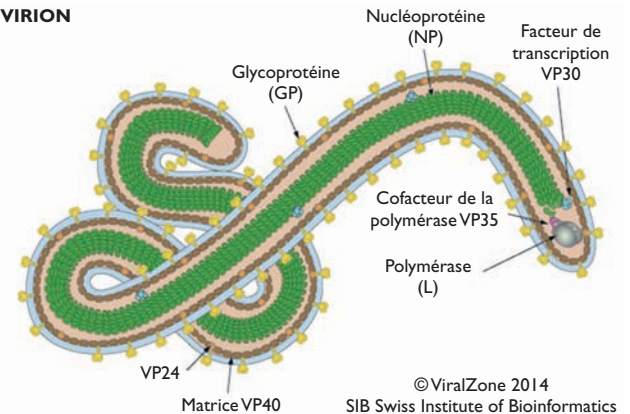


Figure 2. Structure du virus Ebola

(Avec l'autorisation de P. Le Mercier, Institut suisse de bioinformatique).
Viralzone: <http://expasy.org/viralzone>, Swiss Institute of bioinformatics.

considérés comme infectieux.¹⁶⁻¹⁹ Des transmissions sexuelles sont suspectées, et du virus infectieux a été retrouvé jusqu'à 82 jours après l'apparition des symptômes dans le sperme de convalescents.²⁰ Les cadavres de patients décédés sont hautement contaminants, participant à une transmission importante, lors des rituels funéraires. A noter qu'un inoculum initial modeste suffit à être létal chez les grands singes. La transmission interhumaine aéroportée n'a jamais été démontrée mais les expérimentations animales suggèrent que cela est possible.²¹⁻²³ Des particules virales ont été retrouvées lors des autopsies dans les alvéoles pulmonaires,²⁴ et la transmission par gouttelettes infectées est donc plausible.²⁵

Le taux d'infectiosité (R_0) de l'épidémie actuelle sévissant en Afrique de l'Ouest, c'est-à-dire le nombre de cas secondaires par patient infecté est en moyenne de 1,7.²⁶ Pour

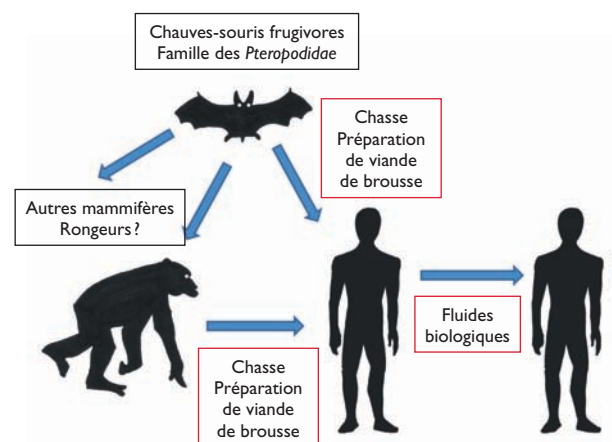


Figure 3. Réservoir et hôtes du virus

Plusieurs espèces de chauves-souris seraient porteuses asymptomatiques du virus, capables de le transmettre soit directement à l'humain, soit via les grands singes tels que les chimpanzés et les gorilles, ou éventuellement d'autres mammifères.

comparaison, chaque cas de rougeole entraîne en moyenne entre douze et dix-huit infections secondaires.

PHYSIOPATHOLOGIE

Une fois dans l'organisme via une brèche cutanée ou une inoculation d'une muqueuse, oculaire, nasale ou oropharyngée, le virus cible les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages, puis rejoint les organes lymphoïdes, le foie, la rate et les glandes surrénales, où il se réplique (figure 4).²⁷⁻²⁹

Grâce à sa glycoprotéine de surface, EBOV entre en contact avec la membrane cellulaire puis rejoint le cytoplasme cellulaire par macropinocytose.

Le virus déclenche, en particulier dans les cas mortels, une tempête cytokinique induite par les monocytes et les macrophages responsable d'une fuite capillaire, d'une coagulopathie et de dommages cellulaires.^{24,30,31} Les cellules dendritiques produisent des chémokines, diminuent leur production de molécules costimulantes et deviennent incapables d'induire la différenciation lymphocytaire. En parallèle, l'apoptose massive des lymphocytes T et des lymphocytes NK, dont le mécanisme reste encore inconnu, participe à la dérégulation de l'immunité cellulaire adaptative. Grâce à certaines protéines spécifiques qui agissent sur les voies complexes de signalisation cellulaire, le virus met en place un système d'échappement immunitaire.³²

CLINIQUE

Le spectre des MVE est large : de pauci-symptomatiques, voire non reconnues médicalement, à très bruyantes,

accompagnées dans la moitié des cas lors de cette épidémie de diarrhées importantes, et parfois d'encéphalite. Il existe des évidences en faveur d'infections asymptomatiques.³³ dans une petite cohorte de 24 patients, 11 ont développé une réaction immunitaire sans symptôme associé.

Après une période d'incubation entre 2 et 21 jours (10 jours en moyenne), les premiers symptômes³⁴⁻³⁷ aspécifiques apparaissent : fièvre, céphalées, asthénie, odynodysphagie, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales, suivies de nausées et de vomissements ainsi que de diarrhées, parfois profuses jusqu'à 8 litres/jour. Malgré le terme fièvre hémorragique virale, les saignements sont rapportés dans une minorité des cas. Une toux sèche est présente dans 40% des cas.³⁸ Une éruption cutanée est retrouvée chez 3 à 20% des patients, apparaissant aux alentours du cinquième jour et spontanément résolutive. Le hoquet est un facteur de mauvais pronostic.

Le taux de mortalité global de l'épidémie actuelle approche les 60%, et est plus important parmi les membres du personnel de santé, les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans.⁴

L'évolution fatale s'observe après six à seize jours et est liée à un état de choc hypovolémique, une défaillance multiviscérale, une insuffisance rénale et hépatique ou une coagulopathie intravasculaire disséminée. La guérison chez les survivants coïncide avec l'apparition des anticorps et la négativation de la virémie entre le cinquième et le dixième jour. La convalescence peut être longue, marquée par la persistance d'une fatigue, d'une anorexie, de douleurs abdominales ou encore d'arthralgies et de myalgies. Des complications à plus long terme à types d'arthralgies persistantes, d'uvéite, d'orchite, d'hypoacousie ou de troubles

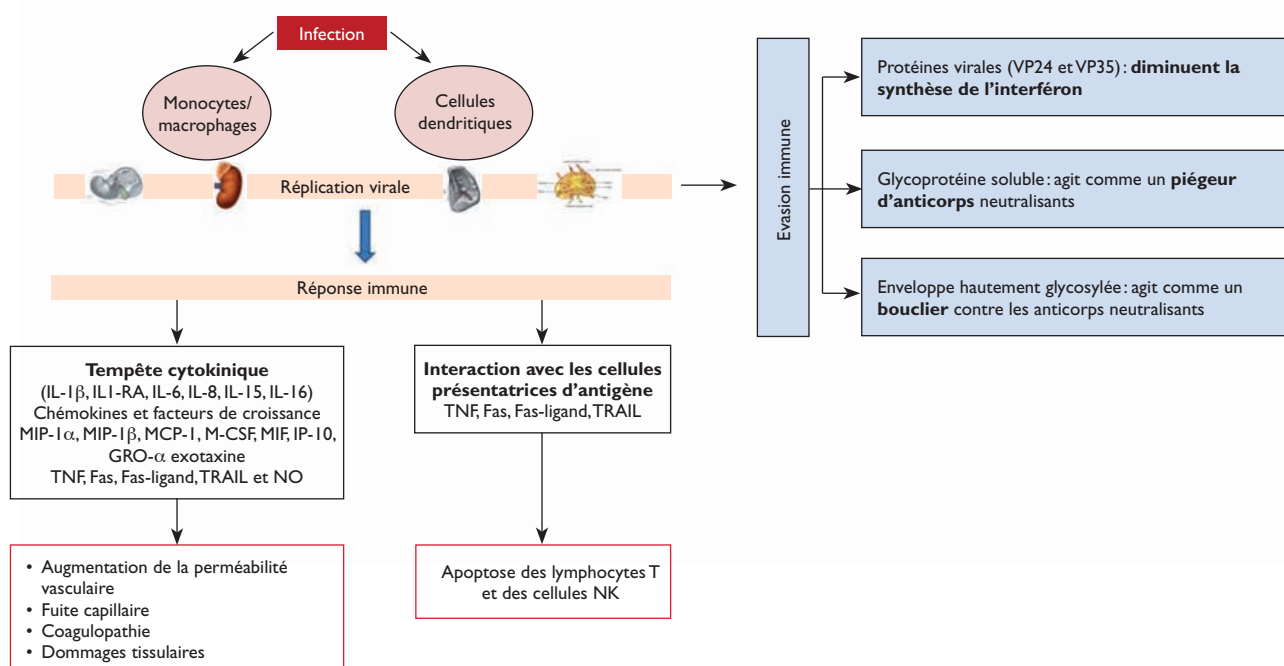


Figure 4. Physiopathologie de l'infection par le virus Ebola et mécanismes d'évasion immunitaire



neuropsychologiques ont été décrites.^{39,40}

Le diagnostic différentiel est large avec les pathologies communément rencontrées en Afrique, les symptômes aspécifiques initiaux pouvant mimer une malaria, une fièvre typhoïde, une gastroentérite, une grippe, une leptospirose, ou une autre fièvre hémorragique virale (Lassa, Crimée-Congo, fièvre jaune, dengue).

ANOMALIES BIOLOGIQUES

Sur le plan hématologique, une leucopénie et une thrombopénie initiales sont respectivement suivies d'une leucocytose avec une lymphomonocytose importante et d'une thrombocytose réactionnelles. L'augmentation du PTT (purpura thrombotique thrombopénique), la diminution du TP (taux de prothrombine) et la positivité des D-dimères sont des anomalies classiques, signes de coagulation intravasculaire disséminée.

Les vomissements et les diarrhées profuses engendrent des troubles électrolytiques : hypokaliémie, hypocalcémie,

hyponatrémie et insuffisance rénale aiguë avec acidose métabolique. Une cytolysé hépatique est fréquemment observée et parfois associée à une insuffisance hépatique. Les ASAT peuvent atteindre jusqu'à plus de 30 fois la limite supérieure de la norme et sont souvent bien supérieures aux ALAT, ceci dans un contexte de rhabdomyolyse marquée comme en témoigne une élévation des CK pouvant atteindre 8000 U/l. L'élévation de la phosphatase alcaline et de la bilirubine reste modérée. Une augmentation de la CRP accompagnée d'une hyperprotéïnémie est classiquement décrite.^{9,10,37,38,41}

DIAGNOSTIC

Le virus Ebola est un agent pathogène qui nécessite un laboratoire de haute biosécurité (niveau P4 pour la culture virale ou P3+ pour le diagnostic).

Le test de choix est la RT-PCR dans le plasma ou dans le frottis oral pour confirmer le diagnostic post-mortem. On retrouve des virémies jusqu'à plus de 10^7 copies/ml dès le

Tableau 1. Principaux traitements antiviraux expérimentaux et candidats vaccins de la maladie à virus Ebola (MVE), leurs modes d'action, et leurs caractéristiques

PEP: prophylaxie postexpositionnelle; ZMApp: cocktails d'anticorps monoclonaux d'origine murine chimériques ou humanisés; CHO: lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine; VSV: virus de la stomatite vésiculaire.

Traitements	Modes d'action	Données précliniques	Données cliniques	Effets secondaires
ZMApp/ZMAb	- Cocktail de 3 anticorps monoclonaux - Production dans des plants de tabac ou sur des CHO	100% de protection des grands singes jusqu'à 5 jours après l'infection	- Usage compassionnel uniquement - Pas d'essai clinique randomisé pour le moment	Réactions allergiques, fièvre
Plasma de convalescent Transfusion de sang total	Neutralisation virale par transfert d'anticorps	87% de survie chez l'homme dans une toute petite série de 8 cas	Essais cliniques en cours sur le terrain en Sierra Leone, au Liberia et en Guinée	Risques transfusionnel et infectieux
Favipiravir	- Antiviral à large spectre analogue au nucléotidique dérivé de la pyrazinamide inhibiteur de l'ARN polymérase et mutagène - Validé contre la grippe au Japon	- Réduction de la virémie de 2 logs chez les grands singes 100% de survie chez les souris	Essai clinique en cours en Guinée non randomisé	- Térogène - Élévation des tests hépatiques - Globalement bien supporté
Brincidofovir	Antiviral à large spectre, prodrogue du cidofovir	- Efficacité démontrée in vitro - Pas de protection chez les souris infectées	- Usage compassionnel chez quelques patients - Essai clinique au Liberia stoppé en janvier 2015 par manque de patients	- Discrète augmentation des tests hépatiques - Symptômes gastro-intestinaux
Vaccin TKM-Ebola	- Petites molécules interférant avec l'ARN - Inhibition de la traduction	100% de protection chez les grands singes, donné 30 minutes après challenge pendant 7 jours	- Usage compassionnel chez quelques patients - Etude de phase I courant 2014 stoppée par la FDA en raison des effets secondaires observés	Hypotensions, sensations vertigineuses, tachycardie
Vaccin ChimpAdeno3	- Candidat vaccin - Glycoprotéine virale d'Ebola Zaïre insérée dans un vecteur d'adénovirus	100% immunogène chez les grands singes	- Essai de phase I en cours - Essai clinique de phases II/III en cours au Liberia	Globalement bien supporté selon les premiers résultats des études de phase I
Vaccin rVSV-ZEBOV	- Candidat vaccin - Glycoprotéine virale d'Ebola Zaïre insérée dans un vecteur viral VSV	50% de protection des grands singes en PEP donné dans les 48 heures 100% de protection et immunogène chez les grands singes	- Utilisé à titre compassionnel en PEP chez quelques patients - Essai de phase I en cours - Essai clinique de phases II/III en cours au Liberia	Etudes de phase I: effets secondaires décrits à type d'arthrite



deuxième jour de la symptomatologie. La charge virale est corrélée à la mortalité, et diminue entre le sixième et le dixième jour de la maladie, parallèlement à l'apparition des anticorps lorsque le patient survit. La détection du virus peut se prolonger dans les urines, le frottis rectal et la sueur, où l'ARN a été mis en évidence respectivement jusqu'à 13, 17 et 23 jours après la négativation de la virémie.^{8,42} Le virus a été identifié dans le liquide amniotique, le placenta et sur les fœtus, après guérison clinique et biologique de la mère.⁴³

L'isolement du virus par culture virale ou sa visualisation par microscopie électronique sont techniquement difficiles, au regard des mesures de biosécurité nécessaires. Le virus a pu être cultivé dans différents fluides biologiques infectieux: les urines, les larmes, la salive, les sécrétions vaginales et le sperme, parfois longtemps après la guérison.

Des tests rapides reposant sur la détection d'antigène viral sont en cours d'évaluation. Si leur faible coût et leur aspect pratique sont séduisants, leur performance en termes de sensibilité et spécificité reste à confirmer.

La sérologie ELISA permet de détecter les IgM dès le deuxième jour après l'apparition des symptômes, et ce pendant 4 à 24 semaines. Les IgG se positivent une semaine après les IgM et persistent jusqu'à douze ans.^{40,44}

TRAITEMENT

Il n'existe aucun traitement antiviral spécifique de la MVE validé, bien que l'OMS ait proposé dès le mois d'octobre 2014 l'utilisation de produits sanguins provenant de patients guéris.

Le traitement est essentiellement supportif et symptomatique, reposant sur une réhydratation et une rééquilibration électrolytique.

Plusieurs antiviraux spécifiques ont été utilisés à titre compassionnel dans de rares cas en Afrique, en Europe ou aux Etats-Unis,^{9,10} et plusieurs essais cliniques ont enfin commencé sur le terrain.

Parmi les plus prometteurs, on retrouve les cocktails d'anticorps monoclonaux d'origine murine chimériques ou humanisés (ZMAPP),⁴⁵ dont l'efficacité a été démontrée dans plusieurs études chez les grands singes, et un inhibiteur de la polymérase virale (favipiravir), développé et validé au Japon pour le traitement de la grippe.⁴⁶ Ce dernier fait l'objet d'une étude sur le terrain, en Guinée, depuis décembre 2014. D'autres stratégies thérapeutiques figurent dans le [tableau 1](#).

LE VACCIN, L'ESPOIR

Le développement, poussé par l'OMS, d'un vaccin efficace s'est considérablement accéléré au cours de cette année. Deux candidats majeurs ont été testés lors d'essais cliniques de phases I/II à Genève et à Lausanne dans le cadre d'études multicentriques. Le premier est le rVSV-ZEBOV,⁴⁷ vaccin vivant atténué contenant un virus de la stomatite vésiculaire exprimant la glycoprotéine virale d'EBOV, dont les premiers résultats sont attendus pour début 2015. Le deuxième est le ChimpAdeno3, dont les effets secondaires observés sont bénins, qui confère une réponse anticorps

dans 90% des cas à quatre semaines à la plus haute dose testée.^{48,49} Un essai clinique à grande échelle a commencé en janvier 2015 au Liberia et consiste à tester ces vaccins contre placebo et vise à terme une cohorte de 27000 volontaires.

LES COMBATTANTS DE L'ÉPIDÉMIE

En l'absence de traitement spécifique, une importance particulière est donnée aux mesures de contrôle de l'infection. L'isolement et le traitement précoce des patients symptomatiques avec des équipements de protection adaptés, la surveillance des cas contacts, les interventions de prévention dans la communauté et la mise en place d'inhumations dans des conditions sûres ont montré leur efficacité sur la diminution de la transmission de la maladie lors de l'épidémie actuelle.⁵⁰

PERSPECTIVES

La reconnaissance tardive de la MVE, son caractère hautement pathogène, les croyances et coutumes locales, associés à un système de santé défaillant dans des pays aux infrastructures peu développées rendant les interventions plus difficiles, ont participé à la considérable expansion de l'épidémie actuelle sévissant en Afrique de l'Ouest. Le rôle d'éventuels déterminants virologiques est difficile à apprécier. Quoi qu'il en soit, l'agent responsable de cette épidémie inattendue est un variant nouveau, qui semble particulièrement adapté à l'être humain. Une grande partie de la pathogenèse reste à élucider, mais le niveau de biosécurité requis entrave les études. Si l'épidémiologie de ces deux derniers mois révèle une accalmie rassurante, la fin de cette épidémie demeure incertaine. Les efforts menés sur le terrain ne doivent pas faiblir. Le risque existe que la MVE devienne endémique en Afrique de l'Ouest, dû à la circulation du virus dans la région. Bien que le virus Ebola soit un virus génétiquement stable, de nouveaux variants introduits par la faune locale pourraient surgir. Dans ce contexte, et pour éviter une nouvelle crise de si grande ampleur, le développement et la validation d'un traitement efficace sont précieux, et le développement d'un vaccin immunogène et sûr reste indispensable. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Stratégie de recherche et critères de sélection

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche extensive dans PubMed comprenant la période allant de 1976 à février 2015, sans distinction de langue. Les mots-clés utilisés ont été «Ebola virus disease», «epidemiology», «clinical manifestations», «laboratory findings», «pathology», «diagnosis», «treatment», «vaccine», «antiviral», «complications» dans différentes combinaisons. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient un intérêt particulier pour chacune des sections principales de la revue.



Implications pratiques

- > La prise en charge de la maladie à virus Ebola (MVE) requiert des infrastructures contraignantes: le diagnostic de la MVE ne peut être effectué que dans un laboratoire de haute bio-sécurité, et un isolement strict et des mesures de protection du personnel maximales sont nécessaires pour les soins du malade
- > La pathogenèse et la nature précise de certaines complications de la MVE demeurent incomplètement connues, ce qui entrave la prise en charge optimale des patients
- > En revanche, l'ampleur de l'épidémie actuelle a permis d'accélérer le développement de stratégies préventives et thérapeutiques: deux vaccins sont actuellement étudiés sur le terrain, et des traitements antiviraux tels que les anticorps monoclonaux et le favipiravir semblent prometteurs
- > Malgré la diminution du nombre de nouveaux cas de MVE en Afrique de l'Ouest, la vigilance doit rester de vigueur, l'épidémie n'étant pas contrôlée tant que le nombre de personnes infectées est supérieur à zéro

Adresses

Drs Pauline Vetter, Manuel Schibler et Julie-Anne Dayer
Pr Laurent Kaiser
Service des maladies infectieuses
Laboratoire de virologie et Centre collaboratif suisse
de référence pour les maladies virales émergentes
(PV, MS, JAD, LK)
HUG, 1211 Genève 14
pauline.vetter@hcuge.ch
manuel.schibler@hcuge.ch
julie-anne.dayer@hcuge.ch
laurent.kaiser@hcuge.ch

Faculté de médecine (LK)
Université de Genève
1211 Genève 4

Bibliographie

- 1 Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Bull World Health Organ 1978;56:271-93.
- 2 Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. Bull World Health Organ 1978;56:247-70.
- 3 ** Kanapathipillai R. Ebola virus disease – current knowledge. New Engl J Med 2014;371:e18.
- 4 WHO. Ebola response roadmap situation report. Geneva: World Health Organization, 2015 <http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-report/situation-reports/ebola-situation-report-18-february-2015>
- 5 Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. Science 2014;345:1369-72.
- 6 Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. New Engl J Med 2014;371:1418-25.
- 7 Parra JM, Salmeron OJ, Velasco M. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. New Engl J Med 2014;371:2439-40.
- 8 Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. New Engl J Med 2014;371:2394-401.
- 9 Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. New Engl J Med 2014;371:2402-9.
- 10 Wolf T, Kann G, Becker S, et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: Treatment of a patient in intensive care. Lancet 2014; epub ahead of print.
- 11 Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. New Engl J Med 2014;371:2083-91.
- 12 Sanchez A, Geisbert TW, Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1409-48.
- 13 Piercy TJ, Smither SJ, Steward JA, Eastaugh L, Lever MS. The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. J Appl Microbiol 2010; 109:1531-9.
- 14 World Health Organization (2014). Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings wfoE, www.who.int/csr/resources/who-ipc-guidance-ebola-final-09082014.pdf
- 15 Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature 2005;438:575-6.
- 16 Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. J Infect Dis 2007;196(Suppl. 2):S142-7.
- 17 Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: A study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis 1999;179(Suppl. 1):S87-91.
- 18 Roels TH, Bloom AS, Buffington J, et al. Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: Risk factors for patients without a reported exposure. J Infect Dis 1999;179(Suppl. 1):S92-7.
- 19 Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, et al. Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. Clin Infect Dis 2006;42:1521-6.
- 20 Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999;179(Suppl. 1):S170-6.
- 21 Alimonti J, Leung A, Jones S, et al. Evaluation of transmission risks associated with in vivo replication of several high containment pathogens in a biosafety level 4 laboratory. Sci Rep 2014;4:5824.
- 22 Jaax N, Jahrling P, Geisbert T, et al. Transmission of Ebola virus (Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory. Lancet 1995;346:1669-71.
- 23 Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P. Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. Int J Exp Pathol 1995;76:227-36.
- 24 * Martinez RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. J Pathol 2015; 235:153-74.
- 25 Osterholm MT, Moore KA, Kelley NS, et al. Transmission of ebola viruses: What we know and what we do not know. MBio 2015;6.
- 26 Team WHOER. Ebola virus disease in West Africa – the first 9 months of the epidemic and forward projections. New Engl J Med 2014;371:1481-95.
- 27 Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: Evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. Am J Pathol 2003;163:2347-70.
- 28 Hensley LE, Jones SM, Feldmann H, Jahrling PB, Geisbert TW. Ebola and Marburg viruses: Pathogenesis and development of countermeasures. Curr Mol Med 2005;5:761-72.
- 29 Zaki SR, Goldsmith CS. Pathologic features of filovirus infections in humans. Curr Top Microbiol Immunol 1999;235:97-116.
- 30 * Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet 2011;377:849-62.
- 31 Rougeron V, Feldmann H, Grard G, Becker S, Leroy EM. Ebola and Marburg haemorrhagic fever. J Clin Virol 2015;64:111-9.
- 32 Audet J, Kobinger GP. Immune evasion in ebolavirus infections. Viral Immunol 2015;28:10-8.
- 33 Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. Lancet 2000;355:2210-5.
- 34 Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. New Engl J Med 2015;372:40-7.
- 35 Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 103 patients. J Infect Dis 1999;179(Suppl. 1):S1-7.
- 36 Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al. Ebola virus disease in West Africa – clinical manifestations and management. New Engl J Med 2014;371:2054-7.
- 37 * Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. New Engl J Med 2014;371:2092-100.
- 38 Dallatomasina S, Crestani R, Sylvester Squire J, et al. Ebola outbreak in rural West Africa: Epidemiology, clinical features and outcomes. Trop Med Int Health 2015; epub ahead of print.
- 39 Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, et al. Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis 1999;179(Suppl. 1):S13-4.
- 40 Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, viro-



logic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Diseases 1999;179(Suppl. 1):S28-35.

41 Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. J Infect Dis 2011;204(Suppl. 3):S810-6.

42 Schibler M, Vetter P, Cherpillod P, et al. Clinical features and viral kinetics in a rapidly cured Ebola virus disease case (submitted).

43 Baggi FM, Taybi A, Kurth A, et al. Management of pregnant women infected with Ebola virus in a treatment centre in Guinea, June 2014. Euro Surv 2014;19.

44 Sobarzo A, Eskira Y, Herbert AS, et al. Immune memory to Sudan virus: Comparison between two separate disease outbreaks. Viruses 2015;7:37-51.

45 Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. Nature 2014;514:47-53.

46 Oestereich L, Luttke A, Wurr S, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Res 2014; 105:17-21.

47 Geisbert TV, Daddario-Dicaprio KM, Geisbert JB, et al. Vesicular stomatitis virus-based vaccines protect nonhuman primates against aerosol challenge with Ebola and Marburg viruses. Vaccine 2008;26:6894-900.

48 Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, et al. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola vaccine – preliminary report. New Engl J Med 2014; epub ahead of print.

49 Rampling T, Ewer K, Bowyer G, et al. A Monovalent Chimpanzee Adenovirus Ebola vaccine – preliminary report. New Engl J Med 2015; epub ahead of print.

50 Faye O, Boelle PY, Heleze E, et al. Chains of transmission and control of Ebola virus disease in Conakry, Guinea, in 2014: An observational study. Lancet Infect Dis 2015; epub ahead of print.

* **à lire**

** **à lire absolument**