

DIVERSITÉ DES MODALITÉS DE TRANSMISSION DU VIRUS ÉBOLA À L'HOMME

DIVERSITY OF MODALITIES OF EBOLA VIRUS TRANSMISSION TO HUMAN

Éric Maurice LEROY⁽¹⁾, Gaël Darren MAGANGA⁽²⁾
(Communication présentée le 18 octobre 2018,
Manuscrit accepté le 27 novembre 2018)

RÉSUMÉ

La fièvre hémorragique Ébola est une zoonose qui se manifeste sous la forme de flambées épidémiques dont l'ampleur et la fréquence n'ont cessé de croître au cours des dernières années. Malgré l'introduction de vaccins, la lutte contre les épidémies se heurte à leur imprévisibilité, elle-même liée aux nombreuses interrogations sur les modes de contamination de l'Homme, qu'elle soit d'origine zoonotique ou humaine. En effet, les mécanismes de la transmission interhumaine du virus semblent beaucoup plus complexes et variés que le seul contact avec les fluides biologiques sanglants des patients. Le rôle de la faune animale lors de l'apparition des flambées épidémiques reste énigmatique en raison des incertitudes sur l'identité du réservoir et sur le nombre des espèces animales sensibles. Enfin, l'implication des animaux domestiques dans la dissémination du virus en contexte épidémique a probablement été largement sous-évaluée. L'élucidation de tous ces points constitue un enjeu scientifique et sanitaire majeur si l'on veut pouvoir combattre efficacement le virus Ebola et envisager la disparition des épidémies.

Mots-clés: virus, Ébola, réservoir, zoonose, animal.

ABSTRACT

Ebola haemorrhagic fever is a zoonotic disease that appears in the form of epidemic outbreaks whose magnitude and frequency have steadily increased in recent years. Despite the introduction of vaccines to treat patients, the fight against outbreaks comes up because of their unpredictability which is itself linked to numerous questions about man's modes of contamination, whether of zoonotic or human origin.. In fact, human-to-human transmissions of the virus seem to be much more diversified than the only contact with the bloody biological fluids of the patients. The role of animal fauna during outbreaks remains enigmatic because of uncertainties about the identity of the reservoir and the number of susceptible animal species. Finally, the involvement of domestic animals in the spread of the virus in an epidemic context has probably been largely undervalued. The elucidation of all these points is a major scientific and health issue if we want to effectively fight the Ebola virus and consider the disappearance of epidemics.

Key words: virus, Ebola, reservoir, zoonosis, animal.

(1) UMR MIVEGEC IRD-CNRS-UM, Institut de Recherche pour le Développement (IRD) 911, Avenue Agropolis Montpellier (France)

Tél : +33 684325585

Courriel : eric.leroy@ird.fr

(2) Unité Émergence des maladies virales, CIRMF, BP 769 Franceville (Gabon)

Tél : +241 06287314,

Courriel : gael_maganga@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le virus Ébola a été isolé et identifié pour la première fois en 1976 dans le nord-est de la République Démocratique du Congo (RDC) à partir de plusieurs malades d'une épidémie qui toucha 318 patients et dont 284 moururent (Johnson, 1978). Le nom d'Ébola fut attribué en référence à la rivière du même nom qui coule près du village Yambuku, épice de cette épidémie. La fièvre hémorragique Ébola se manifeste par l'apparition soudaine d'une forte fièvre et de symptômes digestifs intenses (vomissements, diarrhée) qui aboutissent rapidement à des hémorragies multiples et à une défaillance multiviscérale généralisée entraînant la mort d'environ 80% des personnes malades (Kuhn, 2008).

L'infection par le virus Ebola se caractérise au plan physiopathologique par : l'atteinte des cellules du système des phagocytes mononucléés (SPM), des troubles de la coagulation, des hémorragies et des lésions hépatiques importantes (Geisbert *et al.* 2003; Leroy *et al.* 2011). L'infection *in vitro* des monocytes induit la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires qui pourraient favoriser l'adhérence de ces cellules avec les cellules endothéliales, augmentant la perméabilité vasculaire et induisant des phénomènes de coagulation intravasculaire disséminés (Feldmann *et al.* 1996; Geisbert *et al.* 2003). Dans les stades terminaux de la maladie, l'infection des cellules endothéliales aggrave le tableau hémorragique, les troubles de l'hémostase et la chute de la pression sanguine. Au plan immunitaire, les mécanismes impliqués dans le développement de la maladie ainsi que dans la défense contre l'infection ne sont pas encore totalement élucidés. L'infection par le virus Ébola semble être associée à une immunosuppression qui aboutit à l'installation de réponses immunitaires inefficaces (Baize *et al.* 1999; Wauquier *et al.* 2010). Le tropisme privilégié du virus pour les cellules présentatrices d'antigènes, cellules dendritiques et macrophages, est probablement impliqué de manière prépondérante dans l'immunosuppression et la pathogenèse (Geisbert *et al.* 2000; Bradfute *et al.* 2010). En effet, ces cellules représentent les premières et principales cibles du virus permettant sa réplication dans les stades précoces de la maladie et sa dissémination dans de nombreux organes. Les altérations induites par le virus semblent affecter à la fois l'immunité non spécifique et les défenses immunitaires spécifiques à médiation humorale et cellulaire.

Le virus Ébola est aujourd'hui l'un des agents pathogènes les plus virulents et mortels pour l'Homme. Il appartient à la famille des *Filoviridae* (en raison de l'aspect filiforme des particules virales), elle-même incluse dans l'ordre des *Mononegavirales* (Feldmann *et al.* 1999; Pattyn, 1978). L'ordre des *Mononegavirales*, entité taxonomique caractérisée par des virus ayant pour génome de l'ARN monocaténaire de polarité négative, est subdivisé en quatre familles virales possédant une grande importance en médecine vétérinaire. On y trouve la famille des *Rhabdoviridae*, incluant le virus de la Rage, celle des *Paramyxoviridae*, incluant entre autres les virus de la maladie de Carré, de Newcastle, de la peste bovine, de la peste des petits ruminants, ou encore

les virus Nipah et Hendra, la famille des *Bornaviridae* et celle des *Filoviridae*. La famille des *Filoviridae* comprend trois genres distincts dont deux sont pathogènes pour l'Homme, *Ebolavirus* et *Marburgvirus*. Le genre *Ebolavirus* est lui-même subdivisé en cinq espèces virales dont quatre sévissent en Afrique. Reston *Ebolavirus* (virus Reston), seule espèce présente en Asie, ne s'est montrée pathogène que pour le singe macaque et le porc (Jahrling *et al.* 1990; Barrette *et al.* 2009). L'espèce *Tai Forest ebolavirus* (virus Tai Forest), n'a causé qu'un seul cas en 1995 en Côte d'Ivoire, et les espèces *Sudan ebolavirus* (virus Soudan) et *Bundibugyo ebolavirus* (virus Bundibugyo) circulent dans les régions australes de l'Afrique où elles furent à l'origine de plusieurs flambées avec un taux de mortalité d'environ 30% (Smith, 1978; Le Guenno *et al.* 1999; World Health Organization, 2004; Towner *et al.* 2008). L'espèce de loin la plus mortelle est l'espèce Zaïre *Ebolavirus* (virus Ébola) puisqu'elle est associée à un taux de mortalité d'environ 80%. Signalons pour terminer la découverte récente du virus Bombali (*Bombali Ebolavirus*), nouvelle espèce au sein du genre *Ebolavirus*, chez plusieurs chauves-souris capturées dans des habitations en Sierra Leone (Goldstein *et al.* 2018).

Entre 1995 et 2008, le virus Ébola causa des épidémies de petite taille circonscrites à trois pays d'Afrique Centrale, la République du Congo (RC) et le Gabon. Puis, une épidémie d'une ampleur considérable apparut brusquement en 2014 en Guinée Conakry, se prolongea jusqu'en 2015 et embrasa une grande partie de l'Afrique de l'Ouest (Guinée, Sierra Leone et Libéria principalement avec des cas au Nigéria, au Mali et au Sénégal) où elle provoqua la mort de milliers de personnes (Baize *et al.* 2014; Park *et al.* 2015). Parallèlement, le virus Ebola surgit de nouveau à plusieurs reprises en RDC, affectant d'abord la province de l'Équateur en 2014, la province Orientale en 2017, puis encore la province de l'Équateur au début de l'année 2018 et finalement, pour la première fois, la province du Nord Kivu, à l'extrême Est de la RDC et l'Ouganda à partir du mois d'août 2018 (Maganga *et al.* 2014; WHO Health Emergency Program 17 October 2018; WHO Health Emergency Program 25 July 2018). Ainsi, la multiplication et la répétition des épidémies année après année, l'augmentation de leurs amplitudes et l'extension géographique à presque toute la largeur du continent africain, font du virus Ébola une des priorités sanitaires du 21^e siècle.

La fièvre hémorragique Ébola est une zoonose, maladie transmise par les animaux, dont le cycle naturel est encore méconnu. Le réservoir animal n'est toujours pas identifié avec certitude, le recensement des espèces animales sensibles au virus est incomplet et les modalités de contamination de l'Homme sont encore largement méconnues. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les différentes voies de transmission du virus Ébola à l'Homme, qu'elles soient réellement démontrées ou seulement suggérées. Cette revue met clairement en évidence la grande diversité des modalités et des sources de contamination de l'Homme par le virus Ébola, aussi bien au cours d'une épidémie à partir de personnes malades qu'à partir des animaux.

LES TRANSMISSIONS INTERHUMAINES DU VIRUS ÉBOLA

Les premiers cas humains, dénommés cas primaires, contractent le virus directement auprès d'une source animale puis, dès l'expression des symptômes, deviennent à leur tour des sources de contamination pour toute personne venant à leur contact. Dès lors, l'épidémie se développe grâce à des transmissions interhumaines successives. Les investigations épidémiologiques menées au cours des différentes épidémies depuis 1976 ont permis de mettre en évidence plusieurs modalités de transmission interhumaine qui peuvent être classées en deux grandes catégories : les transmissions directes et les transmissions indirectes (*figure 1*).

Transmission directe

Transmission par les fluides corporels des malades

La contamination interhumaine se produit fondamentalement via un contact étroit entre l'individu sain et le sujet infecté. En effet, il a été montré que le taux d'attaque (probabilité qu'un individu tombe malade après un contact avec un patient) chez les amis d'un malade avoisine 5%, alors qu'il est de 20% chez les membres de la famille proche et de 80% chez les personnes exposées directement aux liquides biologiques infectieux (Kuhn, 2008; Osterholm *et al.* 2015). Le virus Ébola se transmet donc lors de contacts physiques avec des liquides corporels infectés, principalement le sang, les selles et les vomissures, le plus souvent au moment des soins familiaux que les parents prodiguent, sans protection, à leurs proches malades. Le sang fut le premier matériel biologique infectieux identifié. Les titrages de prélèvements sanguins de malades présentent en effet des virémies extrêmement importantes durant toute la durée des symptômes, atteignant des taux de plusieurs milliards de particules virales par millilitre de sang. Par ailleurs, des taux élevés de virus ont également été retrouvés dans l'urine, la salive et les fèces de macaques infectés, ce qui indique que ces liquides biologiques représentent autant de sources potentielles de contamination (Fisher-Hoch *et al.* 1985). En conséquence, tout matériel biologique souillé par du sang (écoulement nasal, mucus d'expectoration, liquide diarrhéique, vomissures, écoulements génitaux) est hautement infectieux et peut entraîner une contamination au travers des muqueuses, des peaux abrasées, voire des peaux saines. Les sujets atteints restent hautement contagieux tant que le virus est présent dans le sang.

Par ailleurs, d'autres voies de transmission ont pu être mises en évidence (International Ebola Response *et al.* 2016). La salive, les larmes et la sueur représentent un risque extrêmement faible mais potentiel (Zaki *et al.* 1999; Formenty *et al.* 2006). Les analyses histologiques de prélèvements cutanés effectués lors des différentes épidémies ont mis en évidence la présence de nombreuses particules virales dans la peau, autour et dans la lumière des glandes sudoripares. Ces informations démontrent que la sueur est infectieuse, laissant supposer l'existence d'une contamination par simple contact avec la peau. Enfin, une étude récente a mis en évidence une transmission du virus de la mère

à l'enfant par l'intermédiaire du lait qui s'est avéré contenir des quantités non négligeables de virus infectieux (Sissoko *et al.* 2017). En revanche, malgré la présence de particules virales dans le tractus respiratoire des patients à un stade tardif de la maladie ou de singes expérimentalement infectés (au niveau des alvéoles pulmonaires, au sein du tissu interstitiel ou encore dans les pneumocystes), les études épidémiologiques menées lors de l'épidémie de 2014-2015 semblent écarter définitivement la possibilité d'une transmission par voie aérienne (Mekibib *et al.* 2016).

Transmission par les dépouilles lors des rites funéraires

La plupart des rites funéraires africains reposent sur de multiples scènes de toilette et d'attouchements des morts par leurs proches. En outre, les parents éloignés font parfois le voyage pour venir participer à ces cérémonies, ce qui contribue à la dissémination du virus dans des endroits parfois très distants du foyer primaire de l'épidémie (Georges *et al.* 1999; International Ebola Response *et al.* 2016). En effet, une étude récente a montré que les dépouilles contiennent de fortes concentrations de virus infectieux qui, de surcroît, reste stable pendant une longue période après le décès (Prescott *et al.* 2015).

Transmission par voie sexuelle

L'épidémie de 2014-2015 a révélé que certaines femmes, ayant eu pour partenaires sexuels des survivants après la guérison, ont développé la maladie sans jamais avoir été en contact avec des personnes malades. Les analyses virologiques effectuées à partir du sperme de ces hommes ont mis en évidence du virus infectieux, démontrant que ces femmes avaient été infectées lors des rapports sexuels non protégés avec leurs partenaires. Des études plus poussées ont même pu détecter du virus viable et transmissible dans le sperme plusieurs mois après la disparition des symptômes et de la virémie (présence de virus dans le sang) chez les survivants. Par conséquent, ces découvertes exigent d'intégrer dorénavant la transmission sexuelle dans les stratégies de lutte contre les épidémies (Fischer *et al.* 2016; Barnes *et al.* 2017; Deen *et al.* 2017).

Transmission indirecte par du matériel contaminé

Infections nosocomiales et atteinte du personnel de santé

Les agents de santé officiant dans les hôpitaux ou les dispensaires des villages enclavés dans la forêt et éloignés des voies de communication, ont été particulièrement touchés dans toutes les épidémies répertoriées à ce jour (Shears *et al.* 2015). Dans ces milieux, les infections surviennent généralement en début d'épidémie, avant l'identification de l'agent pathogène et la mise en place de la riposte, par l'utilisation de matériel médical ou chirurgical contaminé en l'absence de moyens de protection et de désinfection (gants, masques, blouses, alcool...). Les patients hospitalisés, ou venus en consultation médicale pour un autre motif, sont aussi habituellement durement touchés et se

contaminant dans les mêmes circonstances que le personnel de santé. Le rôle de l'hôpital dans la dissémination du virus en tant qu'amplificateur des infections, surtout lorsqu'il est mal équipé et dépourvu de tout moyen de protection de base, s'avère donc particulièrement crucial.

Transmission lors des soins traditionnels

Les consultations de tradipraticiens, appelés «Nganga», représentent également de véritables sources de contamination et de diffusion du virus (Georges *et al.* 1999). Ces tradipraticiens pratiquent en effet des thérapies de groupes, qui réunissent des personnes atteintes de maladies très diverses, en ayant recours à des injections et/ou des scarifications non stériles. Lors de ces séances, le même matériel (aiguilles, lames de scalpel...) est utilisé de patient à patient, favorisant *de facto* la transmission du virus.

TRANSMISSION DU VIRUS À PARTIR DES ANIMAUX SAUVAGES

Transmission à partir d'un animal infecté

Généralement, l'origine des épidémies et la source de contamination du cas primaire (première personne infectée) ne sont jamais identifiées. Cependant, en 1996, l'apparition de l'épidémie de Mayibout au Gabon a été clairement reliée à une carcasse infectée de chimpanzé. Les premiers cas étaient en effet des enfants qui avaient découvert un chimpanzé mort dans la forêt, l'avaient dépecé sur place puis en avaient ramené les morceaux au village (Georges-Courbot *et al.* 1997; Leroy *et al.* 2011).

Par la suite, simultanément aux épidémies qui sévirent au Gabon et au en République du Congo entre 2001 et 2003, de nombreuses mortalités animales avaient été signalées dans la forêt des régions touchées par les épidémies (Leroy *et al.* 2004; Rouquet *et al.* 2005; Wittmann *et al.* 2007). Les investigations menées pendant cette période permirent de découvrir 22 carcasses d'animaux à partir desquelles des échantillons biologiques ont été prélevés puis analysés au moyen de méthodes de biologie moléculaire, sérologie et immunohistochimie. Compte tenu de l'état de décomposition avancée de ces cadavres, seuls des échantillons de muscle, de peau ou d'os ont pu être collectés. Des fragments de génome du virus Ébola ont été détectés chez 10 animaux, dont six gorilles, trois chimpanzés et un céphalophe de la famille des Bovidés. Ces résultats, confirmés par immunohistochimie, démontrent que ces 10 animaux ont été infectés par le virus Ébola et qu'ils ont développé une forme létale de la maladie. Entre 2001 et 2003, 79 carcasses d'animaux (50 gorilles, 15 chimpanzés et 14 céphalophes) ont été signalées par les villageois. Ces carcasses ayant été découvertes à proximité des villages, le nombre réel d'animaux morts dans l'ensemble de la région est vraisemblablement considérable, laissant supposer la survenue d'épizooties de grande envergure. Afin d'évaluer l'ampleur de ces épizooties, un recensement de chimpanzés et de gorilles, basé sur le calcul d'indices de présence (contacts visuels et auditifs, fèces, nids, empreintes de pattes, végétaux

brisés...), a été effectué entre 2001 et 2003 au sein du sanctuaire de Lossi, petite enclave d'environ 320 km² située en République du Congo. Ces études ont mis en évidence une chute de 88% de la population de gorilles et de 50% de celle de chimpanzés en deux années (Leroy *et al.* 2004; Bermejo *et al.* 2006). Même si ces résultats restent approximatifs en raison de l'interférence de certains événements pouvant survenir à tout moment (par exemple, la mort d'un mâle gorille dominant provoque l'éclatement du groupe et la dispersion des individus), ils suggèrent que le virus Ébola a provoqué de grandes épizooties qui ont abouti à un déclin dramatique des populations naturelles de chimpanzés, de gorilles et de céphalophes dans la région frontalière du Gabon et du Congo (Huijbregts *et al.* 2003; Walsh *et al.* 2003; Caillaud *et al.* 2006). Ces résultats mettent également en lumière une étude antérieure montrant que les densités de populations de gorilles et de chimpanzés avaient fortement chuté entre 1994 et 1998 dans le bloc forestier de Minkebe, situé au nord-est du Gabon près de la frontière avec le Cameroun (Huijbregts *et al.* 2003). La survenue d'épidémies d'Ébola chez l'homme en 1995 et 1996 dans les mêmes zones (Mékouka et Mayibout) suggère que la disparition de ces animaux dans cette région serait due au virus Ébola (*figure 1*).

Afin de déterminer les modalités de contamination des grands singes, l'ADN de la région codante de la glycoprotéine membranaire (gène le plus variable du génome du virus Ébola) a été amplifiée et séquencée à partir des échantillons collectés sur des carcasses de gorilles et de chimpanzés (Wittmann *et al.* 2007). Les séquences se sont révélées toutes différentes les unes des autres, même celles issues de deux gorilles morts et découverts à quelques centaines de mètres de distance. Cette variabilité écarte donc l'hypothèse de transmissions successives du virus entre individus et évoque plutôt celle de contaminations indépendantes auprès d'autres espèces animales telles que les réservoirs naturels. Afin d'évaluer la réalité et le niveau de l'exposition des grands singes au virus, une enquête sérologique a été menée sur 790 prélèvements issus d'une vingtaine d'espèces de primates du Cameroun, du Gabon et de la République du Congo (Leroy *et al.* 2004). Les analyses ont montré que 12,9% des chimpanzés possèdent des IgG anti-Ébola, certains des échantillons positifs étant antérieurs aux premières épidémies. Cette prévalence élevée suggère que ces animaux sont abondamment exposés au virus et à son réservoir animal et que certains d'entre eux ont développé des infections non létales. La présence d'anticorps spécifiques anti-Ébola chez d'autres espèces de singes (cinq drills, un babouin, un mandrill et un cercopithèque) suggère que la circulation du virus pourrait être beaucoup plus complexe que le simple passage du réservoir aux gorilles et aux chimpanzés. La possibilité que des espèces animales autres que les grands singes soient naturellement infectées par le virus et susceptibles de participer à l'entretien du cycle naturel n'est donc pas à exclure (*figure 1*).

En conclusion, les épizooties d'Ébola chez les grands singes résulteraient de la conjonction entre la propagation du virus d'individu à individu et des contaminations simultanées et indé-

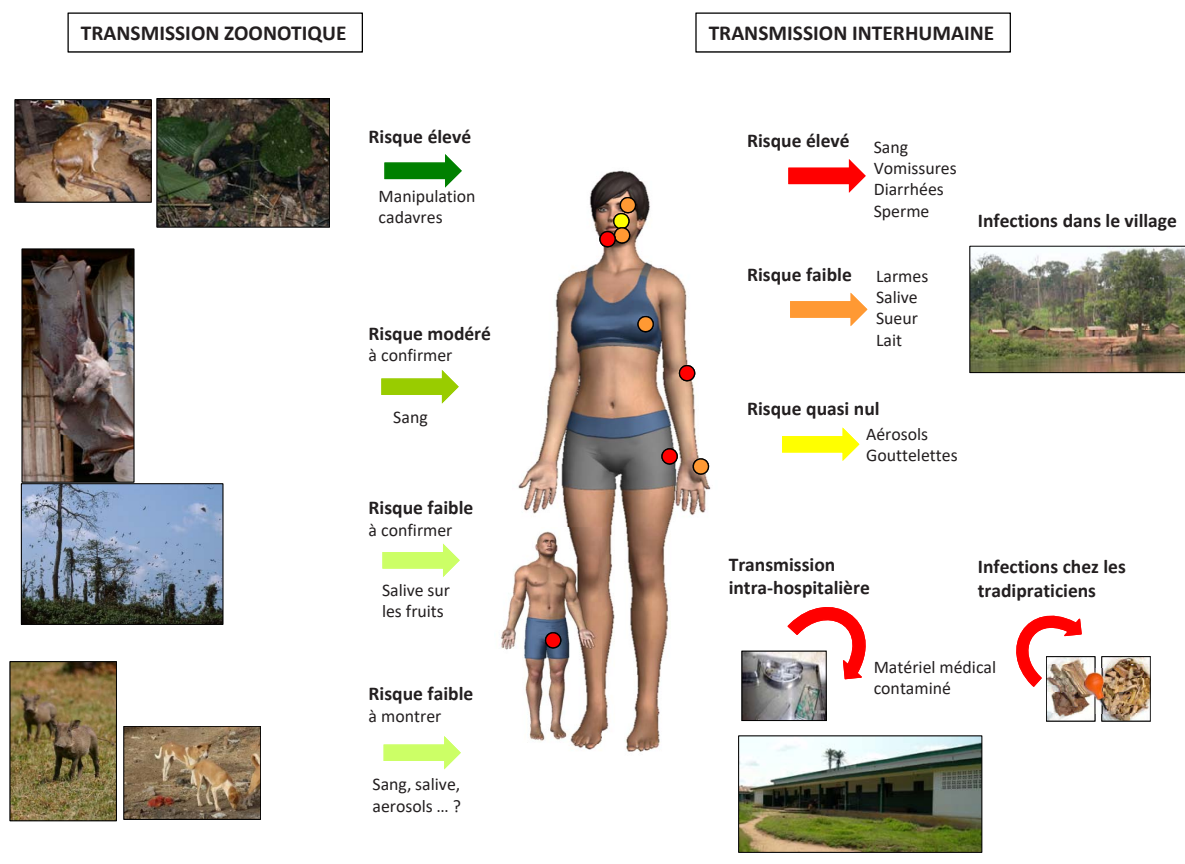


Figure 1 : Récapitulatif des différentes modalités de transmission du virus Ébola à l'Homme. Les transmissions zoonotiques, à partir des animaux, sont présentées à droite de la figure et les transmissions interhumaines à gauche.

pendantes à partir de l'animal réservoir à la faveur de conditions environnementales particulières. Les épidémies surviennent en effet souvent au même moment de l'année, à savoir pendant les périodes de transition entre la saison sèche et la saison des pluies. La contamination de l'Homme s'effectue alors dans un second temps, lors de la manipulation des cadavres animaux (**figure 1**).

Transmission à partir du réservoir

Recherche et identification du réservoir du virus Ébola

Depuis la première épidémie en 1976, de nombreuses études ont été menées, aussi bien sur le terrain qu'au laboratoire, afin de pouvoir identifier l'animal, vertébré ou invertébré, susceptible d'héberger le virus (Monath, 1999; Feldmann *et al.* 2004; Pourrut *et al.* 2005; Mari Saez *et al.* 2015; Pigott *et al.* 2014; Pigott *et al.* 2016).

Entre 1976 et 1997, près de 7000 animaux vertébrés appartenant à de nombreuses espèces (singes, rongeurs sauvages, écureuils, chauves-souris, antilopes, porcs-épics, potamochères, cochons domestiques, oiseaux, amphibiens, reptiles...) et invertébrés (moustiques, punaises, puces, tiques, poux...) ont été capturés près des habitations des malades lors des différentes épidémies survenues en RDC et au Soudan (Johnson, 1978;

Leirs *et al.* 1999; Reiter *et al.* 1999). Des études similaires ont également été conduites dans plusieurs pays indemnes tels que la République centrafricaine et la Côte d'Ivoire. Les tentatives d'isolement ainsi que les recherches d'anticorps spécifiques à partir des organes prélevés se sont toutes révélées infructueuses. Grâce à l'introduction des techniques de biologie moléculaire, de courtes séquences génomiques du virus Ébola ont pu être détectées dans les organes de six souris et d'une musaraigne (Morvan *et al.* 1999). Malheureusement, l'absence de réponse sérologique spécifique, l'absence de particularité nucléotidique dans les séquences virales amplifiées, les échecs d'isolement viral et l'absence de reproductibilité des résultats n'ont pas permis de certifier que ces animaux étaient les réservoirs du virus Ébola.

Parallèlement à ces captures, de nombreuses infections expérimentales d'animaux et de végétaux furent tentées (primates, mammifères terrestres, rongeurs, insectivores, chauves-souris, reptiles, batraciens, mollusques, arthropodes et plus de 33 variétés de plantes). Malheureusement, ces inoculations n'ont pas pu mettre en évidence une quelconque répllication virale (Fisher-Hoch *et al.* 1992; Ryabchikova *et al.* 1996; Swanepoel *et al.* 1996). En revanche, certaines espèces de chiroptères (du genre *Epomophorus* et *Tadarida*) ont développé une virémie transitoire pendant près de quatre semaines après inoculation par voie intra-

veineuse. Mais en raison du manque de reproductibilité de ces expériences, des conditions très particulières de l'infection (dose et voie d'inoculation notamment), ces résultats ne permettaient pas de retenir les chauves-souris comme réservoir du virus Ébola. Cependant, ces résultats ont ouvert des perspectives de recherche que les études de terrain devaient explorer.

Le réservoir du virus Ébola a finalement pu être enfin (presque) identifié à la faveur des épidémies survenues entre 2001 et 2003 au Gabon pendant lesquelles de nouvelles collectes ont été effectuées dans les zones atteintes par les épidémies (Leroy *et al.* 2005; Leroy *et al.* 2006). Les captures d'animaux se sont effectuées dans un rayon d'une dizaine de kilomètres autour des carcasses infectées quelques jours après leur découverte de manière à être au plus près de la source de contamination de ces animaux, donc du réservoir. Au total, 1030 animaux, de plusieurs espèces, ont été capturés, puis autopsiés. Différents organes et le sang ont été prélevés, puis conservés en azote liquide. Des anticorps anti-Ébola ont pu être détectés dans le sérum de 16 chauves-souris dont quatre *Hypsignathus monstrosus*, huit *Epomops franqueti* et quatre *Myonycteris torquata*. De même, des séquences nucléotidiques virales ont été détectées dans les organes de 13 chauves-souris dont trois *Hypsignathus*, cinq *Epomops* et cinq *Myonycteris*. Le séquençage des fragments amplifiés a confirmé la spécificité des séquences ainsi que la proximité phylogénique avec les séquences obtenues à partir des épidémies humaines (Leroy *et al.* 2005; Biek *et al.* 2006). Bien que les tentatives d'isolement aient échoué, que d'autres gènes n'aient pas pu être amplifiés et que les analyses d'immunohistochimie se soient révélées négatives, ces résultats suggèrent que ces trois espèces de chauves-souris frugivores sont les (ou des) réservoirs du virus Ébola. Ces résultats initiaux ont été confirmés quelques années plus tard par la détection de prévalences IgG anti-Ébola assez élevées, comprises entre 4 et 8%, chez les populations de ces espèces de chauves-souris prélevées sur l'ensemble du territoire gabonais (Pourrut *et al.* 2007). Enfin, la découverte récente du virus Bombali chez plusieurs chauves-souris en Sierra Leone appuie l'hypothèse selon laquelle les chauves-souris de manière générale seraient réservoirs des virus du genre *Ebolavirus* (Goldstein *et al.* 2018).

Même si ces travaux n'ont pu aboutir à l'isolement du virus, ils constituent les premières preuves biologiques identifiant certaines espèces de chauves-souris frugivores comme réservoir du virus Ébola (**figure 1**). Ils complètent certains indices épidémiologiques obtenus lors des épidémies antérieures et concordent avec les aires de répartition de ces espèces, qui se superposent aux régions épidémiques (Buceta *et al.* 2017).

Hypothèse de transmission du virus des chauves-souris aux grands singes

Les enquêtes épidémiologiques menées sur le terrain ont montré que les mortalités des grands singes sont apparues principalement pendant les périodes de transition entre les saisons sèches et les saisons humides, à un moment de l'année où les ressources alimentaires se raréfient. L'appauvrissement en ressources alimentaires favoriserait la consommation de mêmes fruits

au même moment par différentes espèces animales frugivores (chauves-souris et grands singes notamment). La promiscuité engendrée par ces rassemblements augmenterait alors la probabilité de contacts directs entre ces animaux. En outre, un certain nombre d'événements comportementaux et physiologiques se produisent chez les chauves-souris incriminées pendant cette période tels que les compétitions intra spécifiques entre mâles et les mises bas groupées des femelles. Ces événements contribueraient à modifier la nature et le niveau des réponses immunitaires, propices à la reprise de la réplication virale dans les organes cibles, voire à l'apparition de virus dans la circulation sanguine. La contamination des grands singes interviendrait alors à la faveur de contacts directs avec les tissus placentaires des femelles chauves-souris au moment de la parturition ou avec le sang des chauves-souris, qui sont occasionnellement chassées et consommées par les chimpanzés (Leroy *et al.* 2006).

Hypothèse de transmission directe du virus des chauves-souris à l'Homme

Les enquêtes épidémiologiques menées lors de l'épidémie survenue en RDC de mai à novembre 2007, dans la province du Kasai Occidental, ont permis de mettre en évidence une corrélation spatio-temporelle entre la migration annuelle de chauves-souris et l'apparition de l'épidémie (Leroy *et al.* 2009). En effet, en retraçant la séquence des événements jusqu'aux cas primaires, ces investigations ont montré que l'épidémie était apparue à la période de l'année où des colonies de chauves-souris séjournaient dans une immense palmeraie abandonnée située à proximité des villages, pour consommer les noix de palme mûres. Les chauves-souris y sont alors massivement chassées et tuées au fusil par les villageois et constituent la principale source alimentaire d'origine animale pour les populations locales. La chasse au fusil s'accompagne inéluctablement d'effusions de sang engendrées par les impacts de balles. Les chasseurs se contamineraient lors de la manipulation, à mains nues, de ces animaux. Bien qu'il n'y ait pas eu de preuve formelle de transmission du virus de ces animaux à l'Homme, ces coïncidences spatio-temporelles, les informations épidémiologiques et socio-culturelles relevées, l'absence d'indicateurs de mortalités animales et le fait que les espèces migratrices soient celles suspectées d'être le réservoir du virus (*Hypsignathus monstrosus* et *Epomops franqueti*) suggèrent que l'épidémie puisse résulter d'une transmission directe du virus des chauves-souris à l'Homme, par contact avec le sang des animaux tués (**figure 1**).

Hypothèse de transmission indirecte du virus des chauves-souris à l'Homme

Afin d'évaluer le niveau de circulation du virus au sein de l'écosystème, une large étude séro-épidémiologique a été réalisée dans les populations rurales au Gabon (Becquart *et al.* 2010). Pour cela, les IgG anti-Ébola ont été recherchées à partir d'un échantillonnage, stratifié par province, sélectionné par sondage aléatoire des villages de moins de 500 habitants. Au total, 4358 échantillons sanguins ont pu être collectés. De manière surprenante, près de 15% des personnes testées présentaient des IgG anti-Ébola, avec

des valeurs supérieures à 21% dans les régions de forêt profonde. Ces résultats ont été confirmés par western-blot et, chez certaines personnes IgG+, par la mise en évidence d'une réponse mémoire lymphocytaire T spécifique. Ces taux élevés excluent l'hypothèse selon laquelle ces personnes IgG+ seraient des survivants, principalement parce que les épidémies d'Ébola en Afrique Centrale sont de petite taille et que le taux élevé de mortalité (80%) est associé à un faible nombre de survivants après chaque épidémie. Des taux aussi élevés sont plutôt compatibles avec une large surface d'exposition des populations au virus et donc aux animaux réservoirs qui, dans ce cas, vivraient groupés en très grand nombre. Par conséquent, les grands singes et les antilopes, chassés et manipulés exclusivement par les chasseurs, ne peuvent convenir. Ces valeurs sérologiques élevées évoquent plutôt des espèces animales grégaires comme le sont les chauves-souris. Lors de la fructification des arbres fruitiers dans les villages (manguiers, palmiers, safoutiers...), ces animaux arrivent par milliers sur les arbres pour y consommer les fruits mûrs. À cette occasion, des fruits partiellement consommés ou encore intacts mais souillés par la salive de chauves-souris, tombent abondamment sur le sol. Ces fruits sont souvent récupérés par les villageois, particulièrement les enfants en bas âge, puis consommés immédiatement sans rinçage préalable. L'infection se produirait alors à la faveur de contacts directs entre la salive de ces animaux et la muqueuse buccale des personnes (**figure 1**). Le développement des réponses IgG spécifiques pourrait résulter d'une infection rapidement avortée ou d'une simple stimulation antigénique.

TRANSMISSION DU VIRUS À PARTIR DES ESPÈCES ANIMALES DOMESTIQUES EN CONTEXTE ÉPIDÉMIQUE

Par ailleurs, lors des dernières épidémies survenues au Gabon et en République du Congo, des chiens ont été observés en train de consommer des restes d'animaux infectés, sans toutefois jamais présenter de signes cliniques. Afin de vérifier si les chiens ont été en contact avec le virus, les anticorps spécifiques ont été recherchés dans le sang de ces animaux (Allela *et al.* 2005). Le pourcentage de chiens porteurs de tels anticorps croît de manière linéaire et significative à mesure que l'on s'approche des foyers épidémiques. De 9 % dans les deux grandes villes du Gabon, la prévalence passe à 15 % dans la plus grande ville de la zone d'épidémie, puis à 25% dans les villages indemnes de cette même zone, pour atteindre 32% dans les villages où des cas humains ont pu être imputés à une source animale infectée. Par comparaison, la prévalence dans une population témoin de chiens de France est quasi nulle (Allela *et al.* 2005). Ces résultats indiquent que les chiens pourraient être infectés par le virus Ébola, et par conséquent excréter du virus pendant un temps donné, devenant de fait une source potentielle d'infection pour l'Homme (**figure 1**).

Par ailleurs, d'autres animaux domestiques, tels que les porcs, ont pu être expérimentalement inoculés (Kobinger *et al.* 2011;

Weingartl *et al.* 2012; Glennon *et al.* 2018). L'infection s'est développée chez ces animaux sous la forme d'une affection respiratoire à tropisme essentiellement pulmonaire. De surcroît, les porcs non infectés maintenus à proximité, mais dans des cages distinctes, ont développé à leur tour la maladie plusieurs jours après l'apparition des symptômes dans le groupe infecté. Les analyses ont montré la présence de virus infectieux dans les sécrétions et aérosols expulsés par les animaux infectés à l'occasion des quintes de toux. Ces résultats, bien que de nature expérimentale, suggèrent que ces animaux sont susceptibles d'être naturellement infectés par le virus, notamment lors de la consommation de restes d'animaux ou des produits biologiques contaminés, devenant ainsi des sources potentielles de contamination pour les villageois qui viendraient à leur contact. Ces résultats suggèrent que ces animaux puissent jouer un rôle dans la dissémination du virus en contexte épidémique (**figure 1**).

Chacune de ces observations pourrait expliquer les contaminations humaines non élucidées observées au cours de chaque épidémie. En effet, il a été montré que 5-10% des patients humains observés ne peuvent être reliés à une chaîne épidémique et n'ont jamais été en contact direct avec un malade. Il apparaît donc nécessaire de prendre en compte ces sources potentielles de contamination dans les mesures de lutte contre les épidémies.

CONCLUSION

La **figure 1** synthétise les différents modes de transmission du virus Ébola à l'Homme. Bien que de nombreux progrès dans la connaissance du cycle naturel du virus aient été accomplis depuis l'apparition de la première épidémie, des incertitudes subsistent encore. Le nombre d'espèces sensibles et susceptibles de participer à la dissémination du virus dans la nature, est probablement sous-estimé. De plus, l'identité du réservoir du virus reste encore à confirmer. Enfin, l'implication des espèces animales domestiques en contexte épidémique n'est que suspectée et, compte tenu de leur promiscuité avec les habitants des villages, devient une priorité absolue à la fois scientifique et sanitaire. En raison de la multiplication des « sorties » du virus à partir de la faune sauvage, une réflexion sur les stratégies à mettre en place afin de prédire la contamination de l'Homme et prévenir l'apparition des épidémies, doit être impérativement entreprise le plus rapidement possible. Or, une telle démarche fait nécessairement appel à une connaissance complète de l'écologie du virus et donc à l'identification exhaustive des hôtes intermédiaires, des réservoirs et des modalités des transferts inter espèces. En conséquence, la confirmation d'une cyclicité des épidémies et la recherche des facteurs conduisant à l'augmentation du taux global d'infection au sein des populations de chauves-souris pourraient s'avérer précieuses pour l'évaluation du risque d'émergence virale et de la prédiction des épidémies. La définition d'un seuil d'alerte serait alors cruciale dans la lutte contre les épidémies pour laquelle la rapidité d'intervention est fondamentale.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'ensemble des participants impliqués, de près ou de loin, dans toutes les études citées dans cet article, en particulier l'ensemble de «l'unité des Maladies virales émergentes» du Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), Gabon.

Les travaux décrits ont été réalisés grâce à des financements conjoints du CIRMF, du Ministère français des Affaires Étrangères (projet Fonds de solidarité prioritaire n° 2002005700) et de l'Agence Nationale pour la Recherche (projet EBOFAC n° ANR-14-EBOL-0003-01).

BIBLIOGRAPHIE

- Allela L, Boury O, Pouillot R, Delicat A, Yaba P, Kumulungui B *et al.* Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(3):385-90.
- Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot M-C, Capron M, Lansoud-Soukate J, Debré P *et al.* Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nature Med.* 1999; 5(4):423-6.
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N *et al.* Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2014; 371(15):1418-25.
- Barnes KG, Kindrachuk J, Lin AE, Wohl S, Qu J, Tostenson SD *et al.* Evidence of Ebola Virus Replication and High Concentration in Semen of a Patient During Recovery. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(8):1400-3.
- Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, Xu L, Zaki SR, Nichol ST *et al.* Discovery of swine as a host for the Reston *Ebolavirus*. *Science* 2009; 325(5937):204-6.
- Becquart P, Wauquier N, Mahlakoiv T, Nkoghe D, Padilla C, Souris M *et al.* High prevalence of both humoral and cellular immunity to Zaire *Ebolavirus* among rural populations in Gabon. *PLoS One* 2010; 5(2):e9126.
- Bermejo M, Rodriguez-Teijeiro JD, Illera G, Barroso A, Vila C, Walsh PD. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science* 2006; 314(5805):1564.
- Biek R, Walsh PD, Leroy EM, Real LA. Recent common ancestry of Ebola Zaire virus found in a bat reservoir. *PLoS Pathogens* 2006; 2(10):885-6.
- Bradfute SB, Swanson PE, Smith MA, Watanabe E, McDunn JE, Hotchkiss RS *et al.* Mechanisms and consequences of *Ebolavirus*-induced lymphocyte apoptosis. *J Immunol.* 2010; 184(1):327-35.
- Buceta J & Johnson K. Modeling the Ebola zoonotic dynamics: Interplay between environmental factors and bat ecology. *PLoS One* 2017; 12(6):e0179559.
- Caillaud D, Levrero F, Cristescu R, Gatti S, Dewas M, Douadi M *et al.* Gorilla susceptibility to Ebola virus: the cost of sociality. *Curr Biol.* 2006; 16(13):R489-91.
- Deen GF, Broutet N, Xu W, Knust B, Sesay FR, McDonald SLR *et al.* Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors - Final Report. *N Engl J Med.* 2017; 377(15):1428-37.
- Feldmann H, Bugany H, Mahner F, Klenk HD, Drenckhahn D, Schnittler HJ. Filovirus-induced endothelial leakage triggered by infected monocytes/macrophages. *J Virol.* 1996; 70:2208-14.
- Feldmann H & Kiley MP. Classification, structure, and replication of filoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999; 235:1-21.
- Feldmann H, Wahl-Jensen V, Jones SM, Stroher U. Ebola virus ecology: a continuing mystery. *Trends Microbiol.* 2004; 12(10):433-7.
- Fischer RJ, Judson S, Miazgowiec K, Bushmaker T, Munster VJ. Ebola Virus Persistence in Semen Ex Vivo. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(2):289-91.
- Fisher-Hoch SP, Brammer TL, Trappier SG, Hutwagner LC, Farrar BB, Ruo SL *et al.* Pathogenic potential of filoviruses: Role of geographic origin of primate host and virus strain. *J Infect Dis.* 1992; 166:753-63.
- Fisher-Hoch SP, Platt GS, Neild GH, Southree T, Baskerville A, Raymond RT *et al.* Pathophysiology of shock and hemorrhage in a fulminating viral infection (Ebola). *J Infect Dis.* 1985; 152(5):887-94.
- Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, Libama F, Lenzi M, Sudeck H *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(11):1521-6.
- Geisbert TW, Hensley LE, Gibb TR, Steele KE, Jaax NK, Jahrling PB. Apoptosis induced *in vitro* and *in vivo* during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab Invest.* 2000; 80(2):171-86.
- Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley L. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in Ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis.* 2003; 188:1618-29.
- Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Larsen T, Kagan E *et al.* Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. *Am J Pathol.* 2003; 163(6):2371-82.
- Georges-Courbot M-C, Sanchez A, Lu C-Y, Baize S, Leroy E, Lansoud-Soukate J *et al.* Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different outbreaks in Gabon. *Emerg Inf Dis.* 1997; 1:59-62.
- Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, Tevi Benissan C, Nabias RJ, Trinh Ngoc M *et al.* Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: Epidemiologic and Health control issues. *J Infect Dis.* 1999; 179(Suppl 1):S65-S75.
- Glennon EE, Restif O, Sbarbaro SR, Garnier R, Cunningham AA, Suu-Ire RD *et al.* Domesticated animals as hosts of henipaviruses and filoviruses: A systematic review. *Vet J.* 2018; 233:25-34.
- Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, Bird BH, Bangura J, Tremeau-Bravard A *et al.* The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of *Ebolaviruses*. *Nat Microbiol.* 2018; 3(10):1084-9. Erratum in: *Nat Microbiol.* 2018 Nov 8.
- Huijbregts B, De Wachter P, Ndong Obiang S, Akou Ella M. Ebola and the decline of gorilla Gorilla gorilla and chimpanzee Pan troglodytes populations in Minkebe forest, north-eastern Gabon. *Oryx.* 2003; 37:437-43.
- International Ebola Response T, Agua-Agum J, Ariyaratna A, Aylward B, Bawo L, Bilivogui P *et al.* Exposure Patterns Driving Ebola Transmission in West Africa: A Retrospective Observational Study. *PLoS Med.* 2016; 13(11):e1002170.
- Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, Johnson ED, Ksiazek TG, Hall WC *et al.* Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990; 335:502-5.
- Johnson KM. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull. World Health Organ.* 1978; 56:271-93.
- Kobinger GP, Leung A, Neufeld J, Richardson JS, Falzarano D, Smith G *et al.* Replication, pathogenicity, shedding, and transmission of Zaire *Ebolavirus* in pigs. *J Infect Dis.* 2011; 204(2):200-8.
- Kuhn JH. Filoviruses. A compendium of 40 years of epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Arch Virol Suppl.* 2008; 20:13-360.
- Le Guenno B, Formenty P, Boesch C. Ebola virus outbreaks in Ivory Coast and Liberia, 1994-1995. Current topics in microbiology and immunology: Marburg and Ebola viruses. 1999; 235:77-84.

- Leirs H, Mills JN, Krebs JW, Childs JE, Akaibe D, Woolen N *et al.* Search for the Ebola virus reservoir in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Reflections on a vertebrate collection. *J Infect Dis.* 1999; 179(Suppl. 1):S155-63.
- Leroy E, Baize S, Gonzalez JP. [Ebola and Marburg hemorrhagic fever viruses: update on filoviruses]. *Med Trop (Mars).* 2011; 71(2):111-21.
- Leroy E, Pourrut X, Gonzalez J-P. Les chauves-souris, réservoirs du virus Ebola: le mystère se dissipe. *Médecine/Sciences.* 2006; 22:78-9.
- Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, Pourrut X, Gonzalez JP, Muyembe-Tamfum JJ *et al.* Human Ebola Outbreak Resulting from Direct Exposure to Fruit Bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 6:723-8.
- Leroy EM, Gonzalez JP, Baize S. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(7):964-76.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P *et al.* Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature.* 2005; 438(7068):575-6.
- Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquière S, Kilbourne A, Froment J-M *et al.* Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central african wildlife. *Science* 2004; 303:387-90.
- Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P, Rouquet P, Roques P *et al.* A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. *J Infect Dis.* 2004; 190(11):1895-9.
- Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Ilunga BK, M DF, Kingebeni PM *et al.* Ebola Virus Disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med.* 2014; 371:2083-91.
- Mari Saez A, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F, Dux A *et al.* Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol Med.* 2015; 7(1):17-23.
- Mekibib B & Arien KK. Aerosol Transmission of Filoviruses. *Viruses.* 2016; 8(5):pii: E148. doi: 10.3390/v8050148.
- Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: Speculations and directions for the future research. *J Infect Dis.* 1999; 179(Suppl. 1):S127-38.
- Morvan JM, Deubel V, Gounon P, Nakoune E, Barriere P, Murri S *et al.* Identification of Ebola virus sequences present as RNA or DNA in organs of terrestrial small mammals of the Central African Republic. *Microbes Infect.* 1999; 1(14):1193-201.
- Osterholm MT, Moore KA, Kelley NS, Brosseau LM, Wong G, Murphy FA *et al.* Transmission of Ebola viruses: what we know and what we do not know. *MBio.* 2015; 6(2):e00137.
- Park DJ, Dudas G, Wohl S, Goba A, Whitmer SL, Andersen KG *et al.* Ebola Virus Epidemiology, Transmission, and Evolution during Seven Months in Sierra Leone. *Cell.* 2015; 161(7):1516-26.
- Pattyn SR, 1978. Ebola virus hemorrhagic fever. Elsevier/North-Holland, Amsterdam.
- Pigott DM, Golding N, Mylne A, Huang Z, Henry AJ, Weiss DJ *et al.* Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *Elife.* 2014; 3:e04395.
- Pigott DM, Millier AI, Earl L, Morozoff C, Han BA, Shearer FM *et al.* Updates to the zoonotic niche map of Ebola virus disease in Africa. *Elife.* 2016; 5:pii: e16412.
- Pourrut X, Delicat A, Rollin PE, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Leroy EM. Spatial and temporal patterns of Zaire *Ebolavirus* antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J Infect Dis.* 2007; 196 Suppl 2:S176-83.
- Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P *et al.* The natural History of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect.* 2005; 7:1005-14.
- Prescott J, Bushmaker T, Fischer R, Miazgowiec K, Judson S, Munster VJ. Postmortem stability of Ebola virus. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(5):856-9.
- Reiter P, Turell M, Coleman R, Miller B, Maupin G, Liz J *et al.* Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: Arthropod studies. *J Infect Dis.* 1999; 179(Suppl. 1):S148-54.
- Rouquet P, Froment J-M, Bermejo M, Kilbourne A, Karesh W, Reed P *et al.* Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001-2003. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:283-90.
- Ryabchikova E, Kolesnikova L, Smolina M, Tkachev V, Pereboeva L, Baranova S *et al.* Ebola virus infection in guinea pigs: presumable role of granulomatous inflammation in pathogenesis. *Arch Virol.* 1996; 141:909-21.
- Shears P & O'Dempsey TJ. Ebola virus disease in Africa: epidemiology and nosocomial transmission. *J Hosp Infect.* 2015; 90(1):1-9.
- Sissoko D, Keita M, Diallo B, Aliabadi N, Fitter DL, Dahl BA *et al.* Ebola Virus Persistence in Breast Milk After No Reported Illness: A Likely Source of Virus Transmission From Mother to Child. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(4):513-6.
- Smith DIH. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. *Bull World Health Organ.* 1978; 56:247-70.
- Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis.* 1996; 2:321-5.
- Townner JS, Sealy TK, Khristova ML, Albarino CG, Conlan S, Reeder SA *et al.* Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic Fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog.* 2008; 4(11):e1000212.
- Walsh PD, Abernethy KA, Bermejo M, Beyers R, De Wachter P, Ella Akou M *et al.* Catastrophic ape decline in western equatorial Africa. *Nature* 2003; 422:611-4.
- Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy EM. Human fatal zaire Ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Neg Trop Dis.* 2010; 4(10):e837.
- Weingartl HM, Embury-Hyatt C, Nfon C, Leung A, Smith G, Kobinger G. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. *Sci Rep.* 2012; 2:811.
- WHO Health Emergency Program. Ebola virus disease, Republic Democratic of the Congo : External situation report 11. 17 October 2018:1-11. [en ligne]. Disponible sur <<http://www.who.int/ebola/situation-reports/drc-2018/en/>> (consulté le 28/11/2018).
- WHO Health Emergency Program. Ebola virus disease, Republic Democratic of the Congo : External situation report 17. 25 July 2018:1-10. [en ligne]. Disponible sur <<http://www.who.int/ebola/situation-reports/drc-2018/en/>> (consulté le 28/10/2018).
- Wittmann TJ, Biek R, Hassanin A, Rouquet P, Reed P, Yaba P *et al.* Isolates of Zaire *Ebolavirus* from wild apes reveal genetic lineage and recombinants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(43):17123-7.
- World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in south Sudan - update. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2004; 79:253.
- Zaki SR, Shieh W-J, Greer PW, Goldsmith CS, Ferebee T, Katshitshi J *et al.* A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: Implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 1999; 179(Suppl. 1):S36-47.