

Menschen eingesetzt. Der Einsatz von sogenannten small interfering RNA (siRNA), welche durch Interferenz mit der RNA die Genexpression beeinflussen und damit die Virusreplikation hemmen, wurde bei ZEBOV-infizierten Makaken postexpositionell getestet und zeigte vielversprechende Resultate [2]. Diese siRNA-TKM-Ebola (Tekmira Pharmaceuticals, Burnaby, BC, Canada) wurde Anfang 2014 in einer Phase-I-Studie getestet und wird nun weiter untersucht. Verschiedene Vakzine-Kandidaten wurden entwickelt und werden zurzeit in klinischen Studien getestet [3]. Es handelt sich um eine Schimpansen-Adenovirus-ba-

sierte Vakzine [4] und eine Vesikulär-Stomatitis-Virus-basierende Vakzine; beiden Viren wurde das ZEBOV-Glykoprotein eingebaut und diese Vektoren zeigten im Tiermodell eine Schutzwirkung [3].

Die Ausbreitung von EBOV ist beschränkt; ein infizierter Mensch generiert im Durchschnitt 1–3 sekundäre Ansteckungen. Zum Vergleich: Das Masern-Virus breitet sich mit 14–17 Sekundärfällen pro infizierten Menschen deutlich schneller aus. Phylogenetische Analysen konnten zeigen, dass der aktuelle ZEBOV-Stamm aus Westafrika zwar am nächsten verwandt ist zu ZEBOV-Stämmen aus der

Demokratischen Republik Kongo und Gabon, aber eine eigene Linie bildet und somit nicht aus Zentralafrika importiert wurde [5]. Flughunde, welche ein potentielles Reservoir von EBOV darstellen, sind auch in Westafrika weitverbreitet. Woher das EBOV dieses Jahr Eingang in die menschliche Population gefunden hat und wie es sich so schnell ausbreitet und hoffentlich auch wieder verschwindet, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen und Erfahrungen der aktuellen, explosiven Epidemie.

Korrespondenz:  
Zbinden.Andrea@virology.uzh.ch

Andrea Zbinden<sup>1</sup>

## Contexte virologique de la flambée de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014

**L'épidémie fulgurante de maladie à virus Ebola, qui depuis le début de l'année ne place pas seulement les virologues dans un état d'urgence, semble interminable. Certaines substances antivirales et certains candidats-vaccins, qui ont été développés au cours des dernières années et testés sur des modèles animaux, ont été utilisés chez l'homme dans le cadre de traitements expérimentaux.**

L'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014 est la plus vaste et la plus sévère de l'histoire. A l'heure actuelle, 10 143 personnes ont été infectées par le virus, et 4 922 en sont décédées (situation au 25 octobre 2014, [www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa](http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa)). Différents pays d'Afrique de l'Ouest sont touchés, dont la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone. Les premiers cas de fièvre hémorragique causée par le virus Ebola ont été rapportés en 1976 en République Démocratique du Congo (Zaïre) (318 cas) et au Soudan (284 cas). Depuis lors, des épidémies sporadiques sont apparues en Afrique centrale et, pour la première fois en 1994, en Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire).

### Structure du virus Ebola

Le virus Ebola est un virus enveloppé à ARN négatif non segmenté. Au même titre que le genre *Marburg-*

*virus*, le genre *Ebolavirus* appartient à la famille des *Filoviridae* (du latin *filum*, fil), qui présentent au microscope électronique une structure filamenteuse. Aujourd'hui, cinq espèces différentes du genre *Ebolavirus* sont connues: *ebolavirus Zaïre*, *ebolavirus Soudan*, *ebolavirus Reston*, *ebolavirus Forêt de Taï*, et *ebolavirus Bundibugyo*. *Ebolavirus Reston* est principalement présent chez les singes et aucun cas humain n'a à ce jour été mis en évidence. Le virion du virus Ebola est constitué de glycoprotéines stockées dans l'enveloppe virale et responsables de la liaison aux récepteurs cellulaires et ainsi de la pénétration dans la cellule hôte, de protéines formant la nucléocapside et impliquées dans la réplication et la transcription du virus, et de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. Les glycoprotéines forment ce qu'on appelle les péplomères ou «spikes», qui présentent des caractéristiques antigéniques et

entrent ainsi en ligne de compte en tant qu'immunogène potentiel pour les vaccins.

### Transmission du virus Ebola

L'atteinte de l'homme par le virus Ebola est d'abord une zoonose. Le réservoir naturel du virus pourrait être les roussettes, qui elles-mêmes ne sont pas affectées par le virus; le virus Ebola pourrait atteindre la population humaine par le biais de cochons ou primates malades. Le virus peut être transmis d'homme à homme, ce qui nécessite un contact rapproché avec des liquides biologiques infectieux (par ex. sang, salive, excréments) d'une personne malade. Le virus Ebola pénètre ensuite dans le corps humain via les muqueuses, éventuellement via des blessures cutanées ou par voie parentérale. Les personnes les plus menacées sont les professionnels de la santé. De par sa possible transmission et l'absence de traitement ou de vac-

cin spécifique, le virus Ebola appartient au groupe de risque 4.

### Pathogenèse, manifestations cliniques et diagnostic de laboratoire

Le virus Ebola dispose d'un vaste tropisme cellulaire et peut infecter de nombreux types de cellules différents. Les premières cellules à être infectées sont les cellules inflammatoires telles que les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Sur le plan clinique, la maladie se manifeste, après une période d'incubation allant de 4 à 21 jours (la plupart du temps de 4 à 10 jours), par des symptômes non spécifiques tels que fièvre, malaise et myalgies, souvent suivis de vomissements et de diarrhée. Il se produit ensuite une dissémination du virus Ebola dans le système lymphatique, la rate et le foie. L'infection entraîne une destruction cellulaire, par ex. des cellules hépatiques, et un dérèglement du système immunitaire. A un stade avancé, des troubles de la coagulation, des hémorragies internes et externes et des instabilités hémodynamiques peuvent entraîner une défaillance multiviscérale mortelle. A l'heure actuelle, le traitement du virus Ebola repose sur des mesures de soutien relevant de la médecine intensive. Avec 60 à 90% de décès, la létalité d'*ebolavirus Zaïre* est la plus élevée, les autres espèces ebolavirus présentant une létalité de 25 à 60%. Quant au diagnostic de laboratoire, l'ARN du virus Ebola peut être mis en évidence par RT-PCR (transcription inverse et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne) spécifique à partir d'un prélèvement de sang ou de tissus. Sur le plan sérologique, des tests ELISA spécifiques permettent de détecter des anticorps IgM ou IgG.

### Options thérapeutiques expérimentales, vaccination

Ces dernières années, différentes substances antivirales contre le virus Ebola ont été étudiées et même testées chez les primates. Un cocktail d'anticorps neutralisants ciblant trois différentes régions de la glycoprotéine du virus Ebola a par exemple entraîné un taux de survie de 100% chez le macaque en cas d'injection des anticorps au cours des 24 heures après l'infection [1]. Le

mélange d'anticorps monoclonaux en question, ZMapp™ (LeafBio, San Diego, Californie, États-Unis), a d'ores et déjà été utilisé en tant que traitement expérimental postexpositionnel chez l'homme contaminé par le virus. Le recours à ce qu'on appelle des petits ARN interférents (pARNi), qui ont une influence sur l'expression génique en raison de leur interférence avec l'ARN et inhibent ainsi la réplication du virus, a été testé comme traitement postexpositionnel chez des macaques infectés par *ebolavirus Zaïre* et a montré des résultats très prometteurs [2]. Ces pARNi TKM-Ebola (Tekmira Pharmaceuticals, Burnaby, Colombie-Britannique, Canada) ont été testés début 2014 dans une étude de phase 1 et sont toujours à l'étude. Différents candidats-vaccins ont été développés et sont actuellement évalués dans des études cliniques [3]. Il s'agit d'un vaccin basé sur un adénovirus de chimpanzé [4] et d'un vaccin basé sur le virus de la stomatite vésiculaire. La glycoprotéine d'*ebolavirus Zaïre* a été incorporée aux deux virus et ces vecteurs ont montré un effet protecteur chez l'animal [3].

La propagation du virus Ebola est limitée; une personne infectée engendre en moyenne 1 à 3 contamination(s). En comparaison, le virus de la rougeole, avec 14 à 17 cas secondaires par personne infectée, se propage à une vitesse largement supérieure. Des analyses phylogénétiques ont pu démontrer que la souche actuelle d'*ebolavirus Zaïre* d'Afrique de l'Ouest est certes la plus proche des souches d'*ebolavirus Zaïre* de la République Démocratique du Congo et du Gabon, mais forme sa propre ligne et n'a donc pas été importée d'Afrique centrale [5]. Les roussettes, qui représentent un réservoir potentiel du virus Ebola, sont également très présentes en Afrique de l'Ouest. La provenance du virus Ebola qui a cette année touché la population humaine et la raison de sa propagation (et espérons-le, de sa disparition également) si rapide sont autant de questions auxquelles des études et expériences portant sur cette épidémie explosive tentent de répondre.

### Résumé

L'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014 a déjà

entraîné pas loin de 5000 décès et elle est provoquée par l'espèce *ebolavirus Zaïre*. En raison de sa possible transmission d'homme à homme et de l'absence de traitement ou vaccin spécifiques, le virus Ebola appartient au groupe de risque 4. Il provoque une fièvre hémorragique qui, après l'apparition de symptômes non spécifiques, entraîne dans de nombreux cas une défaillance multiviscérale et le décès de la personne infectée. Sa létalité atteint 25 à 90%, en fonction de l'espèce du virus. L'infection par le virus Ebola est d'abord une zoonose, son réservoir étant très probablement les roussettes. Différentes approches thérapeutiques ont été développées, telles que le cocktail d'anticorps ZMapp™ (LeafBio, San Diego, Californie, États-Unis), composé de trois anticorps monoclonaux neutralisants. Des candidats-vaccins basés sur un adénovirus du chimpanzé et sur un virus de la stomatite vésiculaire font actuellement l'objet d'études cliniques.

Correspondance:  
Zbinden.Andrea@virology.uzh.ch

### Referenzen

- 1 Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T, Strong JE, Plummer F, Corbett CR, Alimonti JB et al 2012. Successful treatment of ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med*, 4(138):138ra181.
- 2 Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V, Johnson JC, de Jong S, Tavakoli I, Judge A et al 2010. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet*, 375(9729):1896–1905.
- 3 Kanapathipillai R, Restrepo AM, Fast P, Wood D, Dye C, Kieny MP, Moorthy V 2014. Ebola Vaccine - An Urgent International Priority. *N Engl J Med* Oct 7 [epub ahead of print].
- 4 Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, Trefry JC, Lau-Kilby AW, Johnson JC, Hensley L, Amendola V, Abbate A, Grazioli F et al 2014. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med*, 20(10):1126–1129.
- 5 Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, Soropogui B, Sow MS, Keita S, De Clerck H et al 2014. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*, 371(15):1418–1425.