

MALADIE A VIRUS EBOLA : UNE ZONOSE ORPHELINE ?

EBOLA VIRUS DISEASE: AN ORPHAN ZONOSIS?

Par Sébastien CALVIGNAC-SPENCER¹, Hélène M. DE NYS², Martine PEETERS³ et Fabian H. LEENDERTZ⁴
(Communication présentée le 22 octobre 2015
Manuscrit accepté le 26 Octobre 2015)

RÉSUMÉ

La terrible épidémie de maladie à virus Ebola qui a balayé l'Afrique de l'Ouest a mis en évidence combien nos connaissances sur cette maladie infectieuse sont limitées. Une question particulièrement mystérieuse reste celle du réservoir animal de cette zoonose. L'implication des chauves-souris dans l'écologie du virus semble probable mais il n'est pas encore établi qu'elles jouent un rôle dans sa transmission à l'homme. Près de 40 ans après la découverte du virus, cette communication se propose de faire le point sur les savoirs accumulés et de dégager des pistes de réflexion utiles.

Mots-Clés : Ebola, maladie à virus Ebola, filovirus, chauve-souris.

ABSTRACT

The gigantic Ebola virus disease outbreak that recently swept several West African countries has revealed how little we know about this infectious disease. The question of the animal reservoir of this zoonosis remains particularly mysterious. Bats seem to be involved in the ecology of the virus but it remains unclear whether or not they may be at the origin of spill-over events towards humans. Almost 40 years after the discovery of the Ebola virus, this short communication offers a summary of the progresses made and an outlook on upcoming efforts to solve this outstanding question.

Key-Words : Ebola, Ebola virus disease, filovirus, bat.

INTRODUCTION

Depuis sa découverte en 1976, le virus Ebola⁵ – agent étiologique de la maladie à virus Ebola (MVE) – était essentiellement resté cantonné aux forêts d'Afrique Centrale où il était régulièrement responsable d'épidémies d'ampleur modérée. L'épidémie qui sévit depuis la fin de l'année 2013 en Afrique de l'Ouest – plus particulièrement en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone – a d'ores et déjà causé plus de 28000 infections, parmi lesquelles

plus de 11000 ont été fatales. Fort heureusement, le nombre de nouveaux cas a très fortement décliné au cours des derniers mois et une sortie de crise semble désormais en vue (OMS, 2015). Cette épidémie a mis en lumière tout à la fois la difficulté à prédire l'émergence de nouveaux pathogènes, la vulnérabilité des pays les plus pauvres à ce type de risque infectieux et la capacité de la communauté internationale à y remédier.

(1) Responsable-adjoint de l'équipe « Epidémiologie des microorganismes hautement pathogènes » à l'Institut Robert Koch.

Adresse postale : Robert Koch-Institut, Seestrasse 10, 13353 Berlin, Allemagne.

Courriel : calvignacs@rki.de

(2) Doctorante au sein de l'équipe « Epidémiologie des microorganismes hautement pathogènes » à l'Institut Robert Koch.

Adresse postale : Robert Koch-Institut, Seestrasse 10, 13353 Berlin, Allemagne.

Courriel : denyshelene@yahoo.com

(3) Responsable de l'équipe « Diversité génétique du VIH, émergence des rétrovirus et autres pathogènes » de l'Unité Mixte Internationale 233 (IRD, INSERM et Université de Montpellier).

Adresse postale : Institut de Recherche pour le Développement, 911 Avenue Agropolis, 34394 Montpellier.

Courriel : Martine.Peeters@ird.fr

(4) Responsable de l'équipe « Epidémiologie des microorganismes hautement pathogènes » à l'Institut Robert Koch.

Adresse postale : Robert Koch-Institut, Seestrasse 10, 13353 Berlin, Allemagne.

Courriel : leendertzf@rki.de

(5) Les virus Ebola appartiennent au genre *Ebolavirus* (famille *Filoviridae*). Ce genre comprend 1 espèce asiatique (*Reston ebolavirus*) et 4 espèces africaines (*Bundibugyo ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* and *Zaire ebolavirus*). Par commodité, nous utiliserons ici le terme « virus Ebola » pour nous référer tout à la fois aux quatre espèces africaines.

En dépit de ses conséquences catastrophiques sur le plan humain, l'épidémie ouest-africaine constitue une chance unique de mieux comprendre la MVE. Son ampleur permet en effet d'espérer recueillir une quantité énorme d'informations alors que l'attention sans précédent qu'elle a suscitée garantit, au moins pour un temps, que des fonds conséquents seront alloués à la recherche. De fait, des avancées considérables ont été faites en un laps de temps extrêmement court. Plusieurs vaccins validés chez l'animal – et dont le développement était au point mort depuis des années – sont entrés en phase d'essai clinique, un premier essai vaccinal ayant même déjà démontré la probable efficacité prophylactique de l'un d'entre eux (Henao-Restrepo *et al.* 2015 ; Klenk & Becker, 2015). Autre exemple significatif : dans un effort collectif inédit, 924 génomes complets de virus Ebola ont été séquencés depuis 2013 – contre 35 génomes avant cette date – ce qui a permis une description très précise de l'évolution moléculaire et de la dissémination de ce pathogène au cours de la première année de l'épidémie (Carroll *et al.* 2013; Carroll *et al.* 2015). Il ne s'agit bien sûr ici que de deux domaines bien spécifiques de la recherche sur la MVE et il y a fort à parier que de nombreux autres projets de recherches amèneront bientôt leur lot de découvertes intéressantes.

Une exception à cette brusque accélération de nos connaissances sur la MVE concerne la question de son origine zoonotique. Etant donné le taux de létalité très élevé associé à l'infection, il ne fait en effet aucun doute que le virus Ebola ne circule pas de manière endémique dans les populations humaines. En fait, il semble assez clair que toutes les chaînes épidémiques humaines, l'épidémie ouest-africaine incluse, ont pour origine des événements de transmission zoonotique ponctuels (Baize *et al.* 2014 ; Mari Saez *et al.* 2015). La (ou les) source(s) de ces transmissions reste cependant mystérieuse.

La proximité avec une faune sauvage très riche et la consommation de viande de brousse étant courantes dans toute l'Afrique sub-Saharienne, l'identification du réservoir animal⁶ (ou éventuellement des réservoirs animaux) du virus Ebola est un prérequis indispensable à la mise en place de mesures de surveillance et de prophylaxie efficaces. Cette communication propose un rappel critique des connaissances accumulées en la matière, en mettant un accent plus particulier sur le rôle possible joué par les chauves-souris.

L'ÉMERGENCE D'UNE HYPOTHÈSE

Dès les toutes premières épidémies de MVE au Soudan et en République Démocratique du Congo en 1976, des investigations épidémiologiques avaient été menées afin d'identifier un réservoir animal. Au Soudan, l'usine textile supposée être le lieu de la transmission zoonotique initiale – lieu d'ailleurs aussi associé à une nouvelle épidémie en 1979 – abritait par exemple de nombreux rongeurs, dont des rats (*Rattus rattus*), et une importante colonie de chauves-souris insectivores (*Mops trevori*) ; des échantillons provenant de ces animaux ainsi que des moustiques avaient été prélevés et analysés (OMS, 1978). D'une manière générale, la plupart des études menées au cours des deux décennies suivantes allaient adopter des approches épidémiologiques et expérimentales très « ouvertes », s'intéressant à des mammifères divers, à certains arthropodes et parfois même à des plantes. Si, au cours de cette période, aucune détection directe du virus ou de son matériel génétique n'était rapportée, un certain nombre d'indices allaient s'accumuler et contribuer à réduire la liste des réservoirs potentiels.

Les primates non-humains étaient vite apparus comme des hôtes naturels improbables au vu de la très forte létalité induite par l'infection par le virus Ebola. En Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest, les populations sauvages de grands singes sont ainsi parfois sévèrement décimées par ce virus (Formenty *et al.* 1999, Leroy *et al.* ; Bermejo *et al.* 2004 ; 2006). Certains auteurs estiment qu'en 2002-2003 une flambée épizootique de MVE aurait causé la mort de plus de 80% des chimpanzés et de plus de 90% des gorilles vivant dans le sanctuaire de Lossi et à proximité, dans le nord-ouest de la République du Congo (Bermejo *et al.* 2006). Dans la région, la découverte d'une carcasse de grand singe est généralement considérée comme une véritable aubaine. Il n'est donc pas étonnant que sur cette même période, pas moins de six chaînes épidémiques humaines de MVE aient pu être attribuées à un contact direct avec des restes de grands singes retrouvés en forêt (Leroy *et al.* 2004). Il est intéressant de noter que les autres chaînes épidémiques humaines dont l'origine était résolue impliquaient, elles, un contact avec des carcasses de céphalophes (un groupe d'antilopes forestières). Il semble donc qu'un certain nombre de mammifères soient susceptibles à l'infection par le virus Ebola, voire même durement affectés et que, sans donc en être les hôtes naturels, ils puissent contribuer à l'émergence du virus dans les populations humaines en jouant le rôle d'intermédiaires amplificateurs.

(6) Dans cette communication, nous utiliserons souvent les termes « hôte naturel », « hôte intermédiaire » et « réservoir », qui méritent donc d'être précisés. Nous considérerons ici qu'un hôte naturel supporte, à l'échelle populationnelle, la circulation continue d'un agent infectieux ; en général et en moyenne, l'agent infectieux n'est alors que relativement peu virulent. Contrairement au terme précédent, les termes « réservoir » et « hôte intermédiaire » n'ont de sens que dans le contexte de la surveillance sanitaire ou vétérinaire. Dans ce cadre, un réservoir désigne un hôte naturel qui est la source d'infections humaines ou d'espèces animales d'intérêt. Dans la pratique, ce genre de transfert zoonotique n'est décelé (quasi par définition) que si l'agent infectieux en question a, en moyenne, un effet pathogène sur l'homme ou les espèces animales d'intérêt. Un hôte intermédiaire n'est pas un hôte naturel mais peut à l'occasion être infecté par un agent infectieux via son hôte naturel et transmettre cet agent infectieux à l'homme ou à des espèces animales d'intérêt. A l'échelle populationnelle, les hôtes intermédiaires ne supportent généralement pas une circulation prolongée de l'agent infectieux ; en général et en moyenne, l'agent infectieux y est aussi relativement plus virulent qu'il ne l'est envers son hôte naturel.

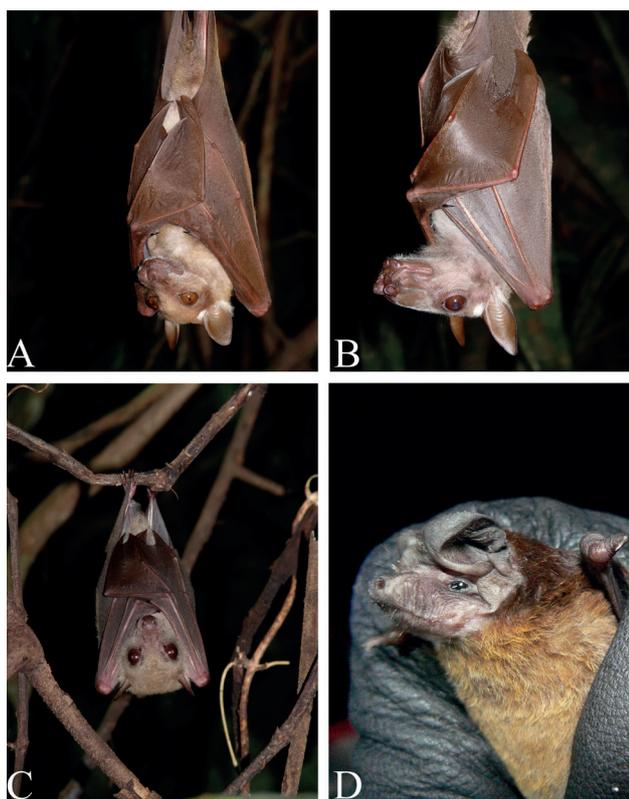


Figure 1 : Chauves-souris frugivores et insectivore. A) *Epomops* sp., B) *Hypsignathus monstrosus*, C) *Myonycteris* sp., D) *Mops* sp.
A-C : les individus appartiennent aux genres/espèces de chauves-souris frugivores auxquels appartenaient les individus PCR-positifs pour le virus Ebola.
D : L'individu présenté est un molosse, une chauve-souris insectivore appartenant au même genre que celles soupçonnées d'être impliquées dans l'infection du cas index de l'épidémie ouest-africaine. Ces photos ont été prises en Sierra Leone. (Crédit photo : Kathrin Nowak).

À l'inverse, dès 1996, la démonstration était apportée que certaines chauves-souris insectivores (*Mops condylurus* et *Chaerephon pumilus*) et frugivores (*Epomophorus wahlbergi*) survivent bien à une inoculation expérimentale et permettent la réplication du virus (Swanepoel *et al.* 1996). Presqu'une décennie plus tard, l'amplification de fragments de génome viral à partir des tissus de spécimens appartenant à trois espèces de chauves-souris frugivores (*Epomops franqueti*, *Hypsignathus monstrosus* et *Myonycteris torquata*) allait ouvrir la voie à une concentration des efforts de recherche sur ce groupe de mammifères (**figure 1 A-C** ; Leroy *et al.* 2005).

LES CHAUVES-SOURIS FRUGIVORES EN TANT QUE RÉSERVOIR

Depuis, plus de 4000 chauves-souris frugivores ont été testées en utilisant les outils sérologiques et/ou moléculaires. Le virus Ebola n'a plus été détecté mais plusieurs études ont confirmé la présence d'anticorps dirigés contre lui chez au moins six espèces de chauves-souris frugivores (les trois pré-citées ainsi

que *Eidolon helvum*, *Rousettus aegyptiacus* et *Micropteropus pusillus*). Les séroprévalences observées sont très souvent basses et semblent varier entre espèces et zones géographiques, sans qu'aucun patron de distribution très clair n'émerge (revue dans Leendertz *et al.* 2015).

Un indice plus indirect d'une implication des chauves-souris frugivores dans l'écologie du virus Ebola est le rôle que certaines d'entre elles jouent dans l'écologie d'autres filovirus. Des anticorps dirigés contre le virus Reston (le seul membre asiatique du genre *Ebolavirus*) ont par exemple été détectés au sein de populations asiatiques de deux espèces (*Acerodon jubatus* et *Rousettus amplexicaudatus*) (Jayme *et al.* 2015). Encore bien plus convaincant : le réservoir principal du virus Marburg⁷, un filovirus également responsable d'épidémies humaines entraînant une létalité élevée en Afrique sub-saharienne, a pu être identifié et il s'agit de *Rousettus aegyptiacus*. Le matériel génétique de ce virus est facilement détectable chez ces chauves-souris frugivores (la prévalence moléculaire peut dépasser les 10%), le virus lui-même peut être isolé d'individus sauvages et un lien clair a pu être établi entre la visite de l'habitat de ces animaux (le milieu souterrain) et le début de chaînes épidémiques humaines (Towner *et al.* 2009; Amman *et al.* 2012). Enfin, le matériel génétique du filovirus le plus récemment découvert – virus qui ne semble appartenir à aucun des trois genres actuellement reconnus – a été détecté en Chine chez une autre espèce de roussette, *Rousettus leschenaultii* (He *et al.* 2015).

LES RAISONS D'UN CERTAIN SCEPTICISME

Bien qu'il existe des éléments qui suggèrent que les chauves-souris frugivores sont un réservoir possible du virus Ebola, beaucoup de chercheurs considèrent que leur rôle exact dans les événements de transmission zoonotique reste à déterminer. Il est en particulier assez frappant que la chasse de chauves-souris frugivores n'ait jamais été connectée de manière indubitable au déclenchement d'une épidémie humaine, alors même qu'il s'agit d'une activité très commune en Afrique sub-saharienne. La seule exception est l'épidémie survenue à Luebo en République Démocratique du Congo en 2007. Le cas index présumé était un homme qui avait acheté de la viande de chauve-souris frugivore sur un marché. Il ne s'agissait pas d'un cas index au sens strict puisque cette personne n'avait présenté aucune manifestation clinique d'une infection par le virus Ebola ; sa fille, âgée de quatre ans, fut par contre le premier patient à succomber à la maladie. Les auteurs de l'étude initiale ont fait l'hypothèse que cet enfant avait été infecté par la sueur de son père, mais il est aussi possible que son infection ait eu une autre origine (Leroy *et al.* 2009).

(7) *Marburg marburgvirus*, genre *Marburgvirus*, famille *Filoviridae*.

Dès avril 2014, notre équipe, composée d'une anthropologue, d'écologues et de vétérinaires, menait pour sa part une expédition à l'épicentre de l'épidémie ouest-africaine, dans la région de Guéckédou en Guinée. Au cours de celle-ci, nous avons passé une dizaine de jours à Méliandou, le village où le cas index, un petit garçon âgé de deux ans, avait vécu et était mort à la fin de l'année 2013. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de surmortalité frappante de la faune sauvage locale, comme cela avait été observé à l'épicentre d'autres épidémies en Côte d'Ivoire, au Gabon ou en République du Congo (Formenty *et al.* 1999, Leroy *et al.* 2004, Bermejo *et al.* 2006). De ce point de vue, il est intéressant de noter que le village se situe dans un paysage profondément altéré par les activités humaines, d'où l'essentiel de la faune sauvage a disparu (**figure 2**). Nous avons en revanche capturé des chauves-souris, et notamment, des chauves-souris frugivores appartenant à certaines des espèces déjà citées plus haut, dans la région et à Méliandou même. Cependant, le foyer du cas index ne comprenait pas de chasseur – il y vivait avec sa mère, sa grand-mère et sa sœur. Il semble donc peu probable que de la viande de chauve-souris infectée soit à l'origine de l'épidémie. Bien que nos investigations n'excluent pas les chauves-souris frugivores comme réservoir potentiel, elles suggèrent que si elles sont la source de la contamination initiale, celle-ci fut vraisemblablement environnementale (Mari Saez *et al.* 2015). Or, un élément marquant de l'environnement du village au moment de la contamination de l'enfant était la présence d'une colonie de molosses (*Mops condylurus*) dans un arbre creux situé à une cinquantaine de mètres de sa maison (**figure 1 D**). Ces chauves-souris sont parmi celles survivant à une infection expérimentale et certains individus sauvages se sont déjà révélés séropositifs dans le passé (Swanepoel *et al.* 1996; Pourrut *et al.* 2009). Une hypothèse alternative à celle des chauves-souris frugivores pourrait donc mettre en cause les chauves-souris insectivores.

LES AUTRES SUSPECTS

De fait, plusieurs indices suggèrent une implication des chauves-souris insectivores dans l'écologie des filovirus. Par exemple, l'ARN du virus Marburg a aussi été détecté chez *Hipposideros* spp., *Miniopterus inflatus* et *Rhinolophus eloquens*, parfois avec des prévalences proches de celles observées chez les roussettes (Swanepoel *et al.* 2007). Plus récemment, le matériel génétique du virus Reston, un virus qui peut aussi infecter les



Figure 2 : Méliandou, le village guinéen point de départ de l'épidémie ouest-africaine de maladie à virus Ebola. Il s'agit d'un village de taille très modeste, comprenant une trentaine d'habitations, situé dans un paysage fortement altéré par l'homme. Par exemple, sur cette photographie, on voit distinctement que la colline apparaissant en arrière-plan a été presque intégralement déboisée pour faire place à des plantations. Bien que cette perspective puisse en donner l'impression, les quelques arbres alentours sont très loin de former une forêt. (Crédit photo : Kathrin Nowak).

porcs (*Sus scrofa*) de manière asymptomatique, a été amplifié à partir d'échantillons prélevés chez des individus appartenant à des populations asiatiques de *Miniopterus schreibersii* (Jayme *et al.* 2015). Un autre filovirus, le virus Lloviu⁸, a été découvert à l'occasion d'un événement de mortalité de masse au sein de populations européennes appartenant à cette même espèce (Negredo *et al.* 2011).

Mais, bien au-delà du simple cas des chauves-souris insectivores, c'est en l'idée que les filovirus seraient des parasites (au sens écologique du terme) multi-hôtes qui gagne progressivement en crédibilité. Les filovirus en général et peut-être le virus Ebola en particulier semblent en effet être (ou au moins avoir été) capables d'infecter un vaste spectre de mammifères. Des indices allant dans ce sens nous viennent de la découverte de « fossiles viraux » génomiques. Il s'agit de séquences virales, le plus souvent relativement courtes, qui se sont insérées dans le génome des cellules germinales de leur hôte et ont par la suite été transmises de génération en génération. De manière tout à fait frappante, ce phénomène n'est pas spécifique aux rétrovirus mais existe aussi, quoi qu'à des fréquences nettement inférieures, pour de très nombreux autres virus, y compris les filovirus (Aiewsakun & Katzourakis, 2015). Ce répertoire génomique de l'association des virus et de leurs hôtes permet de mieux comprendre un passé plus distant, rendu difficile d'accès par les taux de mutation élevés des filovirus. Des inserts filoviraux ont ainsi

(8) Lloviu *cepvirus*, genre *Cuevavirus*, famille *Filoviridae*.

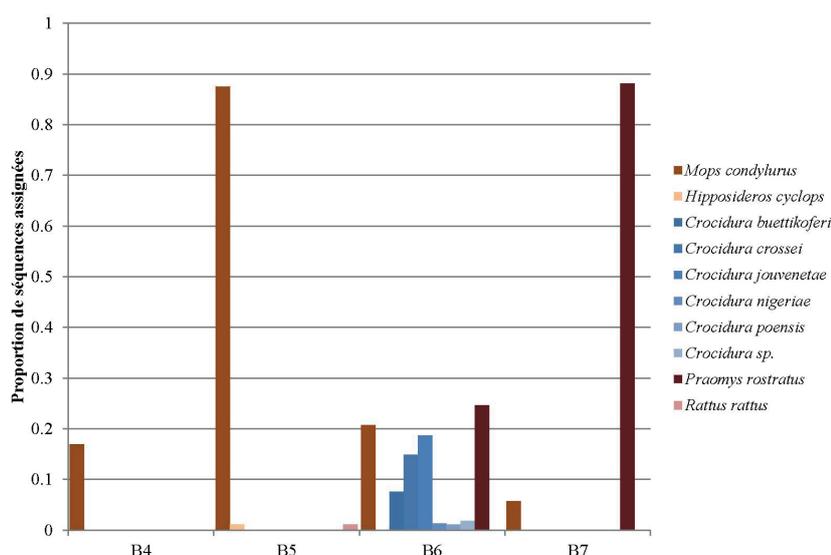


Figure 3 : Détection de séquences de mammifères dans l'arbre ayant abrité une colonie de *Mops condylurus* à Méliandou. L'arbre creux qui, aux dires des villageois, avait abrité une colonie de molosses avait pris feu deux semaines avant notre arrivée en Guinée, pour des raisons encore peu claires. La colonie avait donc été complètement exterminée. Pour confirmer et affiner l'identification des villageois, nous avons mis en œuvre une approche dite de metabarcoding et avons entrepris d'amplifier de l'ADN mammalien à partir de cendres de l'arbre. Les produits de PCR obtenus ont été séquencés sur une plateforme MiSeq (Illumina) et les séquences assignées au plus bas taxon possible. B4 à B7 désignent quatre échantillons de cendre. Les espèces de chauves-souris, insectivores et rongeurs apparaissent en dégradés d'orange, bleu et rouge, respectivement. Seules les espèces représentant plus d'un % des séquences assignées apparaissent ici. B5 et B7 comprennent respectivement une majorité de séquences assignables à une seule espèce de chauve-souris et de rongeur ; B4 comprend une proportion non négligeable (mais minoritaire) de séquences correspondant à une seule espèce de chauve-souris (la plupart des autres séquences correspondaient à une contamination humaine) ; B6 est un mélange complexe de séquences de chauve-souris, insectivores et rongeur. *Mops condylurus* est la seule espèce détectée dans tous les échantillons.

été découverts dans les génomes de nombreux mammifères – chauves-souris insectivores, rongeurs, insectivores mais aussi marsupiaux – démontrant une distribution taxinomique bien plus large et une relation bien plus ancienne que supposées auparavant (Taylor *et al.* 2010).

Bien que cela puisse sembler tout à fait évident, il n'est pas inutile de rappeler que de nombreux mammifères autres que les chauves-souris (frugivores ou insectivores) sont chassés par l'homme et/ou partagent ses habitats. Les analyses génétiques d'échantillons de sols, qui nous ont permis de confirmer la présence d'une colonie de molosses (*Mops condylurus*) à proximité de la maison du cas index de l'épidémie ouest-africaine, ont aussi révélé la présence de plusieurs espèces de rongeurs et d'insectivores (figure 3).

DISCUSSION

Notre capacité à comprendre les conditions de l'émergence de la MVE et donc, à prédire la survenue de nouvelles épidémies, dépend intimement de notre compréhension de l'écologie du virus Ebola. Or, près de 40 ans après la découverte du virus, celle-ci nous reste pour l'essentiel inconnue, ce qui

résulte pour beaucoup de notre incapacité à identifier le ou les hôtes naturels du virus. Après une décennie de recherches relativement infructueuses centrées sur les chauves-souris frugivores, les cartes semblent rebattues. Il apparaît qu'un retour à des approches taxinomiquement moins biaisées est souhaitable.

Que le lecteur considère par exemple que seules une quarantaine d'espèces de chauves-souris ont pu être examinées jusqu'à aujourd'hui, alors que plus de 200 sont répertoriées dans les zones d'occurrence supposée du virus Ebola (Pigott *et al.* 2014). Ou que sur cette quarantaine d'espèces, seules une dizaine ont vu suffisamment d'individus analysés pour exclure avec une certaine confiance qu'elles soient infectées à un taux de prévalence comparable à celui du virus Marburg.⁹

La gigantesque épidémie ouest-africaine a eu cela de bon qu'elle a complètement bousculé les *a priori* des systèmes de santé mondiaux ; la MVE ne peut plus vraiment être considérée comme un risque de santé publique négligeable n'affectant que de rares villages isolés dans les forêts d'Afrique Centrale. La mise en place de programmes de recherche ambitieux et interdisciplinaires – que ce soient dans le cadre de

grandes collaborations nationales ou internationales – est non seulement à l'ordre du jour mais aussi vraisemblablement possible. Ces initiatives gagneraient beaucoup à être étroitement associées à la surveillance des épidémies humaines, ce qui permettrait une collecte d'information plus rapide (et donc plus fructueuse) concernant les circonstances de la transmission zoonotique aux futurs cas index.

Enfin, une partie des efforts de recherche devra aussi poser la question des hôtes intermédiaires dont on sait qu'ils peuvent servir d'amplificateurs et être à l'origine de chaînes épidémiques humaines. Les carcasses retrouvées en forêt, source reconnue de transmission du virus Ebola aux populations humaines, ne sont pas négligées par les chasseurs et sont sans aucun doute vendues sur les marchés de viande de brousse. Le suivi vétérinaire des événements de mortalité de masse affectant les espèces sauvages, ainsi que celui de la qualité sanitaire des viandes consommées en Afrique sub-Saharienne, préconisations centrales de l'approche « Une seule santé », sera aussi un élément important des recherches futures sur les origines de la MVE.

(9) Nombre estimé en calculant l'effectif nécessaire à une probabilité binomiale inférieure à 10%, le taux de prévalence « réel » étant fixé à 3%.

CONCLUSION

En conclusion, une grande incertitude demeure quant aux hôtes naturels du virus Ebola et une incertitude plus grande encore existe quant à ceux qui pourraient constituer le ou les réservoirs à l'origine des épidémies humaines.

Pour que la MVE ne reste pas dix ans de plus une zoonose orpheline, la communauté scientifique devra tout à la fois aborder la question avec une grande ouverture d'esprit et identifier des manières originales et efficaces d'y répondre.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les membres de nos équipes respectives ainsi que nos collaborateurs de différentes institutions africaines, américaines et européennes pour les nombreuses et stimulantes discussions engagées sur l'origine zoonotique du virus Ebola.

BIBLIOGRAPHIE

- Aiewsakun P & Katzourakis, A. Endogenous viruses: Connecting recent and ancient viral evolution. *Virology* 2015; 479-480:26-37.
- Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, Sealy TK, Balinandi S, Swanepoel R *et al.* Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile *Rousettus aegyptiacus* bats coincide with periods of increased risk of human infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8, e1002877.
- 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: 1418-25.
- Bermejo M, Rodriguez-Teijeiro JD, Illera G, Barroso A, Vila C, Walsh PD. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science* 2006; 314, 1564.
- Carroll MW, Matthews DA, Hiscox JA, Elmore MJ, Pollakis G, Rambaut A *et al.* Temporal and spatial analysis of the 2014-2015 Ebola virus outbreak in West Africa. *Nature* 2015; 524: 97-101.
- Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, McMullan LK, Khristova ML, Burt FJ *et al.* Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J Virol.* 2013; 87: 2608-16.
- Formenty P, Boesch C, Wyers M, Steiner C, Donati F, Dind F *et al.* Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Cote d'Ivoire. *J Infect Dis.* 1999; 179 (Suppl 1): S 120-6.
- He B, Feng Y, Zhang H, Xu L, Yang W, Zhang Y *et al.* Filovirus RNA in Fruit Bats, China. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 1675-7.
- Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 2015; 386 :857-66.
- Jayme S I, Field HE, De Jong C, Olival KJ, Marsh G, Tagtag AM *et al.* Molecular evidence of Ebola Reston virus infection in Philippine bats. *Virol J.* 2015; 12: 107.
- Klenk HD, Becker S. VACCINES. Ebola virus vaccines--preparing for the unexpected. *Science* 2015; 349:693-4.
- Leendertz SA, Gogarten JF, Dux A, Calvignac-Spencer, S, Leendertz FH. Assessing the Evidence Supporting Fruit Bats as the Primary Reservoirs for Ebola Viruses. *Ecohealth.* 2015 August 13 (sous presse).
- 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; 9: 723-8.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P *et al.* Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005; 438: 575-6.
- Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquiere S, Kilbourne A, Froment J. *et al.* Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science* 2004; 303:387-90.
- 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: 17-23.
- Negrodo A, Palacios G, Vazquez-Moron S, Gonzalez F, Dopazo H, Molero, F *et al.* Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 2011 Oct;7(10):e1002304. doi: 10.1371/journal.ppat.1002304.
- OMS. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. *Bulletin of the World Health Organization* 1978; 56:247-270.
- OMS. 2015. Ebola situation report - 9 september 2015.
- 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 Sep 8; 3:e04395. doi: 10.7554/eLife.04395.
- Pourrut X, Souris M, Towner JS, Rollin PE, Nichol ST, Gonzalez JP *et al.* Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 159. doi: 10.1186/1471-2334-9-159.
- Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Zachariades NA, Braack LE, Ksiazek TG *et al.* Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis.* 1996; 2: 321-5.
- Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, Formenty P, Leman PA, Kemp A *et al.* Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13: 1847-51.
- Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol.* 2010; 10:193. doi: 10.1186/1471-2148-10-193.
- Towner J S, Amman BR, Sealy TK, Carroll SA, Comer JA, Kemp A *et al.* Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog.* 2009; 5(7), e1000536. doi: 10.1371/journal.ppat.1000536.