

Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg : l'actualité des filovirus

Leroy E^{1,2}, Baize S³, Gonzalez JP^{1,4}

1. Centre International de Recherches Médicales de Franceville, Franceville, Gabon

2. MIVEGEC (IRD 224 - CNRS 5290 - Université Montpellier 1), Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier, France

3. Unité de Biologie des Infections Virales Emergentes, Institut Pasteur, IFR128-Biosciences Gerland-Lyon Sud, Lyon, France

4. Ministère français des Affaires Étrangères et Européennes, Paris, France

Med Trop 2011 ; **71** : 111-121

RÉSUMÉ • Les virus Ebola et Marburg sont les seuls membres de la famille des *Filoviridae*, une famille dont les particules virales possèdent une forme filamenteuse unique dans le monde de la virologie. Ces virus sont à l'heure actuelle parmi les agents pathogènes les plus virulents pour l'espèce humaine. Ils induisent une maladie d'évolution fulgurante qui se manifeste par une fièvre aiguë suivie d'un syndrome hémorragique généralisé, associée à un taux de mortalité de 90% pour les formes les plus graves. Ces virus, découverts en 1967 (Marburg) et en 1976 (Ebola), ont été à l'origine de nombreuses épidémies qui ont meurtri les populations humaines d'Afrique centrale et dévasté des populations de grands singes au Gabon et en République du Congo. Depuis leur découverte, les filovirus ont été à l'origine de plus de 2 300 cas dont plus de 1 670 décès, bilan toutefois relativement négligeable par rapport à la mortalité due à la malnutrition et aux autres grandes maladies infectieuses qui sévissent régulièrement en Afrique telles que le paludisme, le choléra, le sida, la dengue ou encore la tuberculose. Cependant, le caractère fulgurant de la maladie, la létalité extrêmement élevée, les hémorragies multifocales et la spécificité pour le continent africain ont fait naître une sorte de fascination de la communauté scientifique internationale, mais aussi du grand public, pour ces fièvres hémorragiques dont les virus sont considérés comme des armes biologiques potentielles. Ainsi, de nombreux moyens ont été consacrés à la recherche sur ces virus, et ont abouti à des progrès majeurs dans la connaissance de l'écologie, l'épidémiologie et la physiopathologie et dans l'élaboration de candidats vaccins et de schémas thérapeutiques prometteurs. Cette revue fait le point sur les principales avancées obtenues dans ces domaines au cours de la dernière décennie.

MOTS-CLÉS • Ebola. Marburg. Réservoir. Emergence. Virus.

EBOLA AND MARBURG HEMORRHAGIC FEVER VIRUSES: UPDATE ON FILOVIRUSES

ABSTRACT • The Ebola and Marburg viruses are the sole members of the *Filoviridae* family of viruses. They are characterized by a long filamentous form that is unique in the viral world. Filoviruses are among the most virulent pathogens currently known to infect humans. They cause fulminating disease characterized by acute fever followed by generalized hemorrhagic syndrome that is associated with 90% mortality in the most severe forms. Epidemic outbreaks of Marburg and Ebola viruses have taken a heavy toll on human life in Central Africa and devastated large ape populations in Gabon and Republic of Congo. Since their discovery in 1967 (Marburg) and 1976 (Ebola), more than 2,300 cases and 1,670 deaths have been reported. These numbers pale in comparison with the burden caused by malnutrition or other infectious disease scourges in Africa such as malaria, cholera, AIDS, dengue or tuberculosis. However, due to their extremely high lethality, association with multifocal hemorrhaging and specificity to the African continent, these hemorrhagic fever viruses have given rise to great interest on the part not only of the international scientific community but also of the general public because of their perceived potential as biological weapons. Much research has been performed on these viruses and major progress has been made in knowledge of their ecology, epidemiology and physiopathology and in development of vaccine candidates and therapeutic schemes. The purpose of this review is to present the main developments in these particular fields in the last decade.

KEY WORDS • Ebola. Marburg. Reservoir. Emergence. Virus.

Les virus Ebola (EBOV) et Marburg (MARV), découverts respectivement en 1976 et 1967, sont les seuls représentants de la famille des *Filoviridae* qui, avec les *Rhabdoviridae*, les *Paramyxoviridae* et les *Bornaviridae*, forment l'ordre des *Mononegavirales*, un groupe de virus possédant pour génome un seul brin d'ARN, linéaire, non segmenté et de polarité négative (1, 2). Les particules virales des virus Ebola et Marburg possèdent une forme unique dans le monde de la virologie, celle

d'un filament. EBOV est subdivisé en cinq espèces différentes dont quatre circulent spécifiquement en Afrique subsaharienne, alors que MARV ne comprend qu'une seule espèce.

Les virus Ebola et Marburg sont à ce jour parmi les agents pathogènes les plus virulents pour l'espèce humaine. Ils induisent une maladie qui se manifeste par une fièvre aiguë associée à un syndrome hémorragique évoluant rapidement vers la mort pour 90% des malades présentant les formes les plus graves (1). Ces virus ont été responsables ces dernières années de nombreuses épidémies fulgurantes qui ont affecté les populations humaines de plu-

sieurs pays d'Afrique centrale et qui ont fortement contribué à réduire les populations de chimpanzés et de gorilles de certaines régions du Gabon et de République du Congo. Le caractère fulgurant de la maladie, le taux très élevé de mortalité et l'absence de traitement et de vaccin font de ces virus un problème majeur pour la santé publique des populations d'Afrique centrale souvent faiblement médicalisées. Ils sont de ce fait identifiés à des armes biologiques potentielles de catégorie A dans la nomenclature des agents potentiels de bioterrorisme (3). En conséquence, ces agents ne doivent être manipulés que dans des conditions de sécurité maximale tant pour le

• Correspondance : eric.leroy@ird.fr

• Article reçu le 1/04/2011, définitivement accepté le 14/04/2011

manipulateur que pour l'environnement, à l'intérieur de zones de confinement tels que les laboratoires de classe 4.

Cette classification comme armes biologiques potentielles a largement favorisé les actions de recherche sur ces virus, principalement depuis la grande épidémie d'Ebola ayant sévi en République Démocratique du Congo, à Kikwit, en 1995, dont les images de patients, mourant dans un tableau hémorragique généralisé, ont défrayé la chronique et inondé les médias du monde entier. Depuis, des éléments significatifs ont été obtenus dans la connaissance de la circulation de ces virus dans leur environnement naturel, dans celle des modalités de l'apparition des épidémies chez l'homme, et dans la compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans l'infection. De même, l'élaboration récente de molécules antivirales et de candidats vaccins, qui se sont révélés efficaces aussi bien *in vitro* que dans les modèles animaux, s'annonce très prometteur.

Cette revue a pour objectif de dresser un bilan sur les principales avancées obtenues pendant la dernière décennie dans les domaines de l'épidémiologie, l'écologie, et l'immunologie des filovirus, et de faire un état des lieux des traitements et des vaccins potentiels.

Les *Filoviridae* : une identité structurale unique

EBOV et MARV se présentent sous la forme caractéristique de filaments d'environ 80 nm de diamètre et d'une longueur variant de quelques dizaines de nanomètres à 10-15 µm (figure 1). Toutefois, de nombreuses configurations, telles que des formes en «6», des formes circulaires (figure 1), des formes en «U» ou en épingle à cheveux, et des formes branchées sont fréquemment observées tant en culture de

lignées cellulaires que sur des coupes histologiques d'organes infectés (4-7). EBOV et MARV sont des virus enveloppés dont l'enveloppe dérive en partie de la membrane des cellules infectées. L'enveloppe est recouverte de spicules à la forme globulaire qui sont entièrement formés par des protéines glycosylées, les glycoprotéines (GP), regroupées en macromolécules trimériques responsables de l'aspect grumeleux visible en microscopie électronique.

Le génome est constitué d'un seul brin d'ARN linéaire d'environ 19 000 nucléotides, de polarité négative, transcrit en sept ARN messagers codant sept protéines structurales (3' leader - nucléoprotéine (NP), protéine virale (VP) 35, VP40, GP, VP30, VP24, ARN polymérase (L) - 5' trailer). La partie centrale du virion est occupée par un complexe ribonucléoprotéique (RNP) qui est constitué du brin d'ARN entouré par la NP elle-même liée aux protéines de matrice VP30 et VP35 et à l'ARN polymérase. Ce complexe est impliqué dans la transcription et la réplication des virions (8-10). Les protéines VP40 et VP24 sont liées au complexe RNP d'un côté et à la surface interne de la bicouche lipidique de l'enveloppe des virions de l'autre côté. Ces protéines sont impliquées dans la formation du complexe RNP, l'assemblage et le bourgeonnement des virions à la surface des cellules infectées, et la sélection des cellules cibles (8, 11-17). Les protéines VP35 et VP24 joueraient un rôle majeur dans la pathogénicité du virus en neutralisant les réponses antivirales des cellules infectées par une activité inhibitrice spécifique de la synthèse des IFN de type I (18-23). Enfin, la GP, seule protéine constitutive de l'enveloppe, est constituée de deux fragments reliés par un pont disulfure, l'un extracellulaire, la GP1, et l'autre ancré dans la membrane, la GP2 (10, 24-26). La GP, qui se lie préférentiellement aux cellules endothéliales et aux cellules de la lignée mono-

cytaire par la GP1, permet l'entrée du virion dans la cellule cible, et serait responsable de la disjonction des cellules endothéliales et de la cytotoxicité pour les vaisseaux sanguins observées *in vitro*; elle aurait de plus une action immunosuppressive par l'intermédiaire d'une séquence peptidique homologue à une séquence immunosuppressive des rétrovirus (27-33). A la différence de MARV et des autres virus de l'ordre des Mononégavirales, l'ARN génomique du virus Ebola code, en plus de ces sept protéines structurales, une protéine non structurale (sGP) de 50-70 kDa, dont le rôle reste à élucider (34-36). Le gène codant la GP possède en fait deux séquences de lecture ouverte qui se chevauchent sur un nucléotide. La zone de jonction entre ces deux séquences de lecture comporte sept bases Uridine et constitue un site d'édition. Au cours de la transcription, il se produit l'insertion d'une base Adénosine (A) supplémentaire au niveau du site d'édition pour 20% des brins d'ARN. L'ARNm possédant sept A gouverne la synthèse de la GP, et l'ARNm possédant 8 A celle de la sGP.

Les *Filoviridae* : chronologie des émergences

La fièvre de Marburg : de l'Europe à l'Afrique

Le virus de Marburg a fait sa première apparition en Europe en 1967, simultanément dans les villes de Marburg (ville allemande qui a donné son nom au virus) et Belgrade (Serbie), parmi des techniciens de laboratoire qui se sont contaminés au contact de tissus de singes verts (*Cercopithecus aethiops*) importés d'Ouganda (tableau 1). Trente et un cas ont été notifiés, dont sept décès et 25 cas primaires contaminés directement au contact du matériel biologique des singes (4, 37, 38). Seuls quelques cas sporadiques (39-41), cette fois d'origine naturelle, ont ensuite été rapportés en 1975 en Afrique du sud (3 cas, 1 mort), et au Kenya en 1980 (2 cas, 1 mort) et 1987 (1 seul cas mortel), (figure 2A et tableau 1). Le virus de Marburg a été ensuite responsable d'une épidémie qui s'est étendue entre 1998 et 2000 dans la région de Durba en RDC (42-44). Cette épidémie se développa dans une mine d'or, fit 154 cas, dont la plupart étaient des travailleurs de la mine, et fut associée à un taux de mortalité de 83%. L'identification de plusieurs souches virales au cours de cette épidémie suggère des

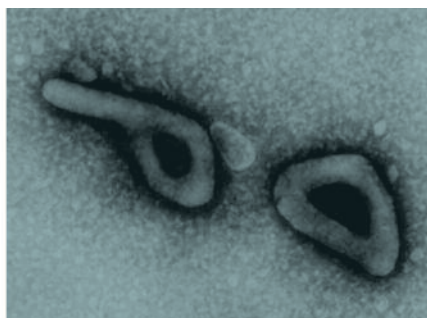


Figure 1. Virus Ebola visualisé en microscopie électronique. Les formes filamenteuses, circulaires et en 6 sont représentées. L'enveloppe virale et l'aspect grumeleux, dû à l'organisation en trimères des glycoprotéines (formant des spicules), sont visibles.

Tableau 1. Liste des épidémies à virus Ebola et Marburg survenues en Afrique. L'année, le nombre de cas, le taux de mortalité, le pays affecté et l'espèce virale sont indiqués pour chaque épidémie.

Virus	Date	Pays	Cas	Mortalité
Virus Marburg	1967	Allemagne - Serbie	31	23 %
	1975	Afrique du Sud	3	33 %
	1980	Kenya	2	50 %
	1987	Kenya	1	100 %
	1998-2000	RDC	154	83 %
	2005	Angola	252	90 %
	2007	Ouganda	4	25 %
	2007	Ouganda	1	0 %
	2008	Ouganda	1	100 %
Virus Ebola	1976	RDC	318	88 %
Zaïre	1977	RDC	1	100 %
	1994	Gabon	49	65 %
	1995	RDC	315	88 %
	1996	Gabon	37	57 %
	1996-1997	Gabon	60	75 %
	2001-2002	Gabon et RC	123	79 %
	2003 début	République du Congo	143	90 %
	2003 fin	République du Congo	35	83 %
	2005	République du Congo	11	75 %
	2007	RDC	264	71 %
2008	RDC	32	47 %	
Virus Ebola	1976	Soudan	286	53 %
Soudan	1979	Soudan	34	65 %
	2000	Ouganda	425	53 %
	2004	Soudan	17	42 %
Virus Ebola	1994	Côte d'Ivoire	1	0 %
Côte d'Ivoire				
Virus Ebola	2007	Ouganda	102	42 %
Bundibugyo				

transmissions multiples et indépendantes du virus à partir des animaux réservoirs vivant dans la mine. La plus grande épidémie de MARV s'est déroulée en 2005 dans la province d'Uige dans le nord de l'Angola où elle provoqua 252 cas et la mort de 90 % des patients (45). Cette épidémie, due à des souches virales proches de celles des épidémies précédentes, est la seule à avoir touché la partie ouest de l'Afrique. Enfin, MARV a été à l'origine de deux petites épidémies, en 2007 puis en 2008, parmi les travailleurs d'une mine d'or et de plomb située en Ouganda (46, 47). Au total, ces épidémies firent six cas dont deux décès (figure 2A).

La fièvre Ebola : de l'émergence à la réémergence

Le virus Ebola a fait son apparition plus tardivement, en 1976, au cours de deux épi-

démies concomitantes (48, 49), l'une en RDC causée par l'espèce Zaïre du virus Ebola (ZEBOV), et l'autre au Soudan causée par l'espèce Soudan, SEBOV (figure 2B et tableau 1). Cette dernière fut la première à apparaître, toucha principalement les villes de Nzara et Maridi, près de la frontière avec la RDC, et provoqua 284 cas et un taux de mortalité de 53 %. L'épicentre de la deuxième épidémie était situé dans la ville de Yambuku en RDC, près de laquelle coule la rivière Ebola qui donna le nom à ce nouveau virus. Cette épidémie, plus meurtrière que la précédente, provoqua la mort de 284 personnes sur un total de 318 malades déclarés. Le taux de mortalité de 89 % associé à ZEBOV témoigne d'un pouvoir pathogène plus élevé que celui de SEBOV. Après un cas isolé survenu en 1979 dans le village Tandala en RDC (50), une nouvelle épidémie à SEBOV se manifesta

une nouvelle fois dans la ville de Nzara en 1979 et fit 34 cas dont 22 décès (51).

Après une période silencieuse de quinze années au cours de laquelle aucun cas ne fut notifié, le virus Ebola réémergea quasiment simultanément dans trois pays (figure 2B et tableau 1). Tout d'abord, en juin 1994 quand une éthologue suisse se contamina sur son terrain d'étude en autopsiant un chimpanzé infecté trouvé mort dans la forêt Taï en Côte d'Ivoire (52, 53). La caractérisation génomique du virus chez le patient et chez l'animal permit d'identifier une nouvelle espèce virale, l'espèce côte d'Ivoire (CIEBOV). Ce patient est le seul cas connu d'infection à CIEBOV. Une grande épidémie à ZEBOV se propagea dans la ville de Kikwit et sa région en 1995, au sud-ouest de la RDC (54). Cette épidémie, qui provoqua la mort de 256 personnes sur un total de 315 malades (mortalité 81 %), affecta principalement le personnel hospitalier (transmission nosocomiale). Trois autres épidémies à ZEBOV ont affecté le nord-est du Gabon successivement entre 1994 et 1997 (55-58), la première en 1994 dans un camp d'orpailleurs à Mekouka, la deuxième en 1996 dans le village de Mayibout où la plupart des victimes étaient des enfants qui avaient transporté et dépecé un chimpanzé trouvé mort, et la troisième entre 1996 et 1997 un peu plus au sud, dans la région de Booué. Cette dernière épidémie, qui fit 60 cas dont 45 décès, produisit un foyer secondaire de 15 cas dont 11 décès dans la capitale Libreville, et un cas en Afrique du sud, une infirmière contaminée par un patient gabonais en provenance de Libreville.

La période 2000-2008 fut marquée par des épidémies qui sont survenues dans plusieurs pays d'Afrique centrale (figure 2B et tableau 1). Tout d'abord, cinq épidémies à ZEBOV ont touché la région frontalière comprise entre le nord-est du Gabon et le nord-ouest de la République du Congo (RC), (59-62). La première, responsable de 143 cas dont 128 morts, s'est étendue du Gabon à la RC, le long de la route reliant Mekambo et Mbomo. Cette épidémie fut en fait subdivisée en plusieurs chaînes épidémiques indépendantes, issues chacune de sources animales différentes qui étaient des carcasses infectées de gorilles, de chimpanzés ou d'antilopes. Ensuite, la RC fut atteinte à trois reprises par des épidémies à ZEBOV entre 2003 et 2005, la région de Mbomo et Kelle au début de l'année 2003 (143 dont 128 morts), de nouveau dans la région de Mbomo à la fin de l'année 2003 (35 cas dont 29 morts)

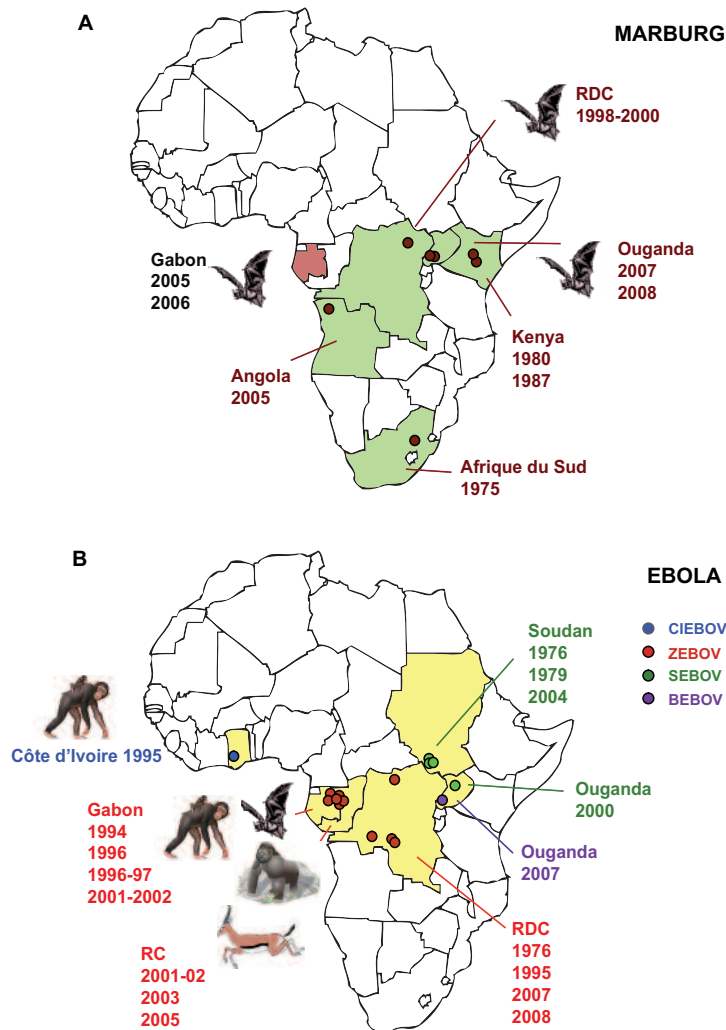


Figure 2. Répartition des épidémies à virus Ebola et Marburg. Les pays touchés par les épidémies de Marburg sont en vert (A), et ceux touchés par les épidémies d'Ebola en jaune (B). Les noms des pays et les années des épidémies de Marburg sont en marron, ceux de l'espèce Zaïre du virus Ebola (ZEBOV) en rouge, de l'espèce Côte d'Ivoire (CIEBOV) en bleu, de l'espèce Soudan (SEBOV) en vert et ceux de l'espèce Bundibugyo (BEBOV) en violet. Des animaux sont schématisés à côté des pays où des mortalités attribuées au virus Ebola ont été mises en évidence. De même, les chauve-souris ont été représentées à côté des pays où des séquences virales ont été détectées chez plusieurs spécimens.

puis celle d'Etoumbi (11 cas dont 9 morts). Simultanément, SEBOV fut responsable de deux épidémies, une importante en Ouganda en 2000 où 425 cas dont 173 mortels furent répertoriés (63, 64), et une autre à Yambio au Soudan en 2004, près de Nzara, où 17 cas dont 7 décès furent enregistrés (65, 66). Enfin, une nouvelle espèce du virus Ebola, Bundibugyo (BEBOV), fut identifiée et caractérisée en 2007 en Ouganda au cours d'une épidémie qui causa la mort de 30 personnes parmi 116 cas, taux de mortalité 26 % (67).

A côté de ces quatre espèces qui circulent en Afrique et qui, à des niveaux différents, sont toutes pathogènes pour l'homme, une autre espèce du virus Ebola (espèce Reston, REBOV), non pathogène pour l'homme, a

été identifiée en 1989 à partir de singes macaques (*Macaca fascicularis*) en provenance des Philippines. Ces singes avaient développé une maladie mortelle de type hémorragique pendant leur séjour en quarantaine dans un laboratoire de la ville de Reston, Virginie, USA (41, 68-71). Le même virus a été retrouvé chez d'autres singes macaques malades dans des laboratoires situés à Austin en 1996 (Texas, USA), à Sienne (Italie) et aux Philippines. Même si aucun cas clinique humain n'a été enregistré, plusieurs animaliers ont développé des IgG spécifiques de REBOV (72, 73). Enfin, REBOV a de nouveau été identifié en 2009 aux Philippines au cours d'une épidémie de syndrome respiratoire ayant touché les porcs domestiques de plusieurs élevages (74).

Les *Filoviridae* : un silence trompeur entre les émergences ?

La caractérisation des zones de circulation des filovirus repose principalement sur les événements épidémiques. Ces informations sont inévitablement incomplètes car elles ne prennent pas en considération la circulation naturelle du virus au sein des espèces animales asymptomatiques infectées, ni la circulation du virus chez les personnes qui n'expriment que des formes cliniques légères passant inaperçues car peu caractéristiques. Ainsi, plusieurs méthodes ont-elles été utilisées pour déterminer les zones de circulation de EBOV et MARV en dehors de tout contexte épidémique. Des méthodes de télédétection et de calculs d'indice de végétation ont pu suggérer indirectement que les aires de circulation sont beaucoup plus larges que celles délimitées par les épidémies (75-78). De même, la recherche d'anticorps spécifiques (IgG) au sein de différentes populations humaines a permis d'identifier avec plus de précision les zones de circulation de ces virus ainsi que les facteurs d'exposition au virus. Une étude sérologique menée sur 4 300 personnes issues de 220 villages répartis sur l'ensemble du Gabon a mis en évidence une prévalence globale de 15,3 % en IgG anti-ZEBOV, sans différence entre les villages épidémiques et les villages non épidémiques (79, 80). En revanche, les taux de prévalence se sont révélés significativement plus élevés dans les zones de forêts (19,4 %) que dans les zones de plaines (12,4 %), de savanes (10,5 %) ou les zones marécageuses (2,7 %). Aucun autre facteur de risque n'a pu être mis en évidence. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans les années 80 dans plusieurs pays d'Afrique centrale où aucun cas clinique n'a été répertorié, tels que le Cameroun ou la République Centrafricaine (RCA), où des taux de prévalence allant de 2 % à 21 % ont été trouvés (81-86). Ces résultats, basés sur une méthode peu spécifique (l'immunofluorescence) ont été confirmés plus tard par la technique ELISA, plus sensible et plus spécifique. Un taux de prévalence de 9,3 % a en effet été trouvé dans plusieurs villages indemnes de RDC autour de Kikwit après l'épidémie de 1995 et des taux de 13,2 % ont été obtenus dans plusieurs villages pygmées de RCA (87, 88).

Les résultats obtenus au Gabon mettent en évidence des prévalences étonnamment élevées non compatibles avec une épidémiologie du virus Ebola caractérisée par un

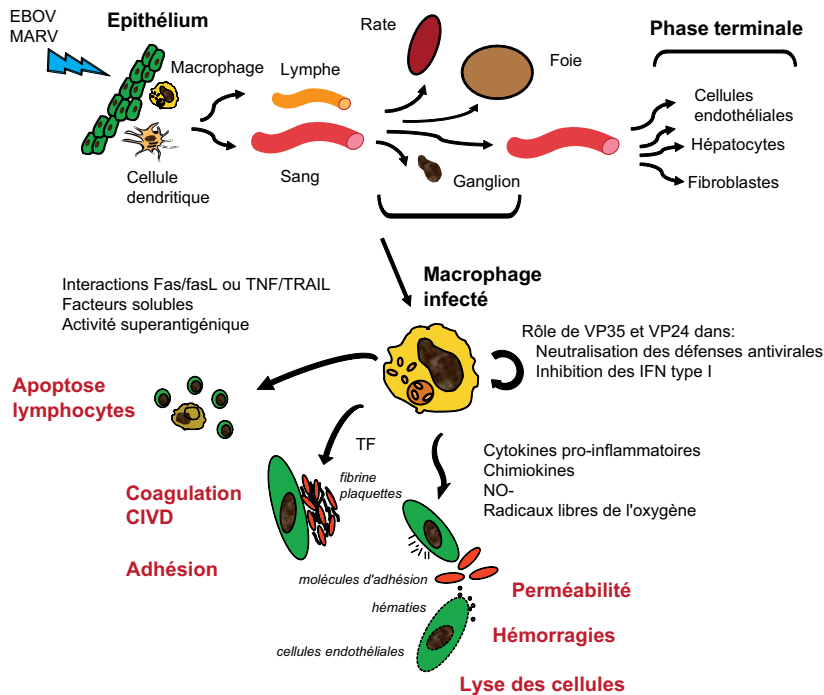


Figure 3. Représentation schématique de la chronologie de l'infection par les virus Ebola et Marburg à partir de l'épithélium cutané, et des principaux mécanismes physiopathologiques et immunologiques impliqués dans l'infection.

faible nombre d'épidémies, des épidémies de faible envergure (moins de 100 cas), et une létalité élevée (80 %) qui laisse peu de survivants après chaque épidémie. Ces taux élevés excluent par conséquent l'hypothèse selon laquelle ces personnes IgG+ ne seraient que des survivants d'une infection par le virus Ebola, et suggèrent au contraire une exposition régulière au virus et/ou des contacts fréquents avec une (des) source(s) animale(s), hôtes naturels ou réservoirs potentiels, qui peupleraient vraisemblablement abondamment les régions d'Afrique centrale. Ces résultats ont permis d'émettre plusieurs hypothèses explicatives : l'exposition au virus pourrait se produire lors de la consommation de fruits souillés par la salive de chauves-souris (hôtes naturels des virus Ebola et de Marburg) ; le pouvoir pathogène réel de ZEBOV pourrait être beaucoup plus faible que celui connu à ce jour (taux de létalité de 80 %) ; l'immunité développée par ces personnes IgG+ pourrait s'avérer protectrice. En effet, la mémoire immunitaire induite chez le singe macaque par les candidats vaccins est soutenue par les IgG+ spécifiques et les lymphocytes T CD8+ sécrétant de l'IFN- γ composants du système immunitaire détectés chez les personnes IgG+ identifiées récemment au Gabon.

Les Filoviridae : un impact important sur la faune sauvage

Plusieurs études ont montré que le virus Ebola a été détectable entre 1995 et 2005 de grandes épidémies parmi les chimpanzés, les gorilles et les antilopes du Gabon et de RC qui ont été à l'origine d'un déclin brutal et rapide des populations de grands singes peuplant ces pays (60, 89-93). Ainsi, le nombre de chimpanzés aurait chuté de près de 80 % dans le nord-est du Gabon au cours de la dernière décennie, et plusieurs centaines de milliers de gorilles auraient péri au nord-ouest de la RC (figure 2B). Une étude sérologique, menée sur 790 prélèvements issus d'une vingtaine d'espèces de primates du Cameroun, du Gabon et de RC, a montré de surcroît que 12,9 % des chimpanzés sauvages possèdent des IgG anti-Ebola, certains des échantillons positifs ayant été prélevés avant les premières épidémies dans ces régions (94). Par ailleurs, une étude conduite dans la forêt Taï en Côte d'Ivoire a montré la disparition de 11 membres d'un groupe de 43 chimpanzés (soit 26 % du groupe) dans le seul mois de novembre 1994 (95). L'analyse positive par immunohistochimie de tissus provenant d'un cadavre de chimpanzé suggère que le virus Ebola (CIEBOV) serait responsable de la disparition d'une partie de

ce groupe (figure 2B). L'ensemble des résultats épidémiologiques et sérologiques suggère que les grands singes peuplant ces régions sont régulièrement en contact avec le virus Ebola, qui est vraisemblablement présent depuis très longtemps dans le bloc forestier d'Afrique centrale.

Afin de comprendre les modes de contamination des grands singes, la partie codante de la GP (gène le plus variable) du génome viral, extrait à partir des tissus de carcasses de gorilles et de chimpanzés, a été systématiquement amplifiée puis séquencée. Des séquences virales différentes ont été obtenues pour chaque carcasse, y compris chez deux carcasses de gorilles retrouvées le même jour à quelques mètres l'une de l'autre. Cette diversité génétique exclut par conséquent une transmission du virus d'un individu à l'autre, car elle aurait été associée dans ce cas à des séquences identiques. Elle indique au contraire que l'infection des grands singes résulterait de contaminations simultanées et indépendantes à partir de sources animales différentes, probablement le réservoir naturel du virus Ebola. Dans ce modèle de « multi-émergence », le passage du virus du réservoir aux grands singes se produirait à la faveur de conditions environnementales particulières (60, 77, 94, 96). En outre, l'existence de deux lignées évolutives distinctes à l'intérieur de l'espèce Zaïre, qui se seraient séparées avant la première épidémie de 1976, et la survenue de recombinaison génétique entre les virus de ces deux lignées, renforcent non seulement le modèle de « multi-émergence » mais aussi l'hypothèse selon laquelle le virus Ebola est présent depuis longtemps dans les forêts tropicales humides d'Afrique centrale (96). Cette recombinaison aurait abouti à la genèse de virus recombinants entre 1996 et 2001, à l'origine des épidémies d'Ebola survenues entre 2001 et 2003 au Gabon et en RC (96).

Les réservoirs des Filoviridae : les chauves-souris frugivores

De nombreuses études de terrain, basées sur la capture d'animaux sauvages (vertébrés et invertébrés), ont été menées entre 1976 à 1995 dans différents pays pour tenter d'identifier les espèces potentiellement réservoirs des virus Ebola et Marburg. Les virus ont été recherchés dans un premier temps par isolement, puis par des techniques de biologie moléculaire (49, 50, 97-101). Au total, parmi près de 7000 vertébrés

et 30 000 invertébrés analysés, seules des séquences nucléotidiques de ZEBOV ont été détectées dans les organes de six rongeurs (*Mus musculus* et *Praomys sp.*) et d'une musaraigne (*Ollula sylvisorex*) capturés en RCA en 1999 (102). Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés et aucune conclusion n'a pu être tirée. De même, de nombreuses inoculations expérimentales de rongeurs, chauves-souris, oiseaux, reptiles, mollusques, arthropodes et de plantes ont été tentées mais ont toutes échoué (103, 104). Toutefois, certaines chauves-souris appartenant aux genres *Epomophorus* et *Tadarida* ont développé une virémie transitoire d'environ 4 semaines, mais là encore sans preuve concluante sur le rôle des chauves-souris comme hôtes naturels des filovirus.

A la faveur des épidémies survenues à partir de 2001, de nouvelles collectes ont été effectuées en 2002 et 2003 au Gabon et en RC pour Ebola d'une part, et en 2002 en RDC, en 2005 au Gabon et en 2007 en Ouganda pour Marburg d'autre part, dans les zones atteintes par les épidémies (46, 105-108). Des fragments d'ARN de ZEBOV ont été détectés dans les organes de chauves-souris frugivores, 3 *Hypsignathus monstrosus*, 5 *Epomops franqueti* et 5 *Myonycteris torquata* (figure 2B). Le séquençage des fragments amplifiés a confirmé la spécificité des séquences. De plus, des IgG anti-ZEBOV ont été détectées dans le sérum de 16 chauves-souris dont 4 *Hypsignathus monstrosus*, 8 *Epomops franqueti* et 4 *Myonycteris torquata* alors qu'elles n'ont été retrouvées chez aucune autre espèce de chauve-souris ni aucune autre espèce animale. Ces résultats ont par la suite été confirmés par des enquêtes de séroprévalence menées sur 2 147 animaux collectés au Gabon et en RC entre 2003 et 2007. Des taux élevés et constants ont été obtenus tout au long des quatre années de captures chez les trois espèces, *Hypsignathus monstrosus* (7%), *Epomops franqueti* (4%) et *Myonycteris torquata* (3%). De plus, une étude récente a montré que l'épidémie de Luebo 2007 en RDC a été liée à la migration massive de chauves-souris frugivores, suggérant fortement que les êtres humains peuvent être infectés directement par les chauves-souris (109). De manière similaire, des anticorps et des séquences nucléotidiques de MARV ont été trouvés dans les organes d'individus d'une espèce de chauve-souris frugivore au Gabon, en RDC et en Ouganda (*Rousettus aegyptiacus*) et de deux autres espèces de

chauves-souris insectivores en RDC (*Rhinolophus eloquens* et *Miniopterus inflatus*). De surcroît, MARV a été, pour la première fois, isolé à partir d'organes de chauves-souris cavernicoles appartenant à l'espèce *Rousettus aegyptiacus* en 2007 en Ouganda (figure 2A).

L'ensemble de ces données montre que certaines espèces de chauves-souris frugivores d'Afrique centrale sont les réservoirs des filovirus.

Clinique

MARV et EBOV induisent une maladie d'évolution rapide marquée par une forte fièvre et une diathèse hémorragique généralisée survenant au stade terminal, associée à un taux de mortalité pouvant s'élever à 90% (44, 110-114). Après une période d'incubation allant de 2 à 21 jours (moyenne 4-9 jours), la maladie apparaît brutalement par de la fièvre associée à des céphalées, nausées, douleurs musculaires et asthénie. Ces signes prodromiques non spécifiques sont ensuite rapidement suivis par des manifestations cutanées (rash érythémateux), des symptômes digestifs violents (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées profuses), des troubles respiratoires (maux de gorge, toux) et des signes neurologiques (prostration, confusion, délire), indiquant une diffusion généralisée du virus et une atteinte multiviscérale. Les manifestations hémorragiques (méléna, hématomèse, injection conjonctivale, saignements de nez, saignements aux sites de ponction veineuse...) ne surviennent que chez environ 1/3 des patients, généralement en phase terminale de la maladie. Dans les formes fatales, les symptômes et les hémorragies s'aggravent et se généralisent rapidement, la mort survient dans les 48 heures dans un état de choc. Dans les formes non fatales, les symptômes s'atténuent rapidement, simultanément à la disparition du virus de la circulation sanguine. La convalescence est généralement longue et marquée d'accès fébriles épisodiques. Des signes d'orchite ou d'uvéïte, liés à la persistance du virus dans les sites immunologiquement protégés, sont parfois observés pendant plusieurs semaines après la disparition des symptômes. Le virus a en effet pu être isolé près de deux mois après la fin des symptômes dans le sperme d'un patient (40, 115).

Les examens biologiques pratiqués chez des animaux expérimentalement infectés ne mettent pas en évidence de modification spécifique des paramètres sanguins

(116, 117). L'infection par EBOV ou MARV est souvent associée à une leucopénie précoce et légère, une lymphopénie, une thrombocytopenie (<100 000 plaquettes/mm³), une hyperprotéïnémie, et une élévation des transaminases. L'allongement du temps de prothrombine et l'augmentation des dérivés de la fibrine dans le sang sont des indicateurs de coagulation intravasculaire disséminée (118, 119).

Pathologie et immunologie

Les cellules présentatrices de l'antigène, les cellules dendritiques et les macrophages sont les principales cibles des filovirus (120-122). Ces cellules, présentes en grand nombre dans la peau et les muqueuses, sont infectées précocement puis sont disséminées dans l'organisme par les circulations sanguine et lymphatique (figure 3). Dans les tissus et organes internes, le virus se multiplie dans les organes lymphoïdes secondaires et les hépatocytes, puis, en phase terminale, infecte d'autres cellules telles que les cellules endothéliales et épithéliales et les fibroblastes (123, 124).

L'infection fatale par les filovirus est caractérisée par un dysfonctionnement de l'immunité innée et un effondrement de l'immunité adaptative (figure 3). Primo, l'infection des monocytes conduit à une libération excessive de médiateurs inflammatoires et de chimiokines, tels que l'IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-15, IL-16, IL-1RA, sTNF-R, IL-10, NO-, IL-8, GRO- α , CCL3, CCL4, CXCL10, MCP-1, et l'éotaxine (121, 125-128). Cet «orage inflammatoire», particulièrement important en phase terminale de la maladie, exerce une action néfaste pour l'organisme. Le TNF α , NO-, et les autres composés vasoactifs favorisent une fuite vasculaire en augmentant la perméabilité endothéliale, en réduisant le tonus vasculaire, et en altérant les fonctions des cellules endothéliales (121, 129-131). L'infection des macrophages favorise également les coagulopathies, induisant la coagulation intravasculaire disséminée par le biais d'une expression importante du facteur tissulaire (TF), (118, 132, 133), (figure 3). Secundo, certaines protéines virales sont capables de neutraliser l'immunité innée en inhibant les défenses antivirales des cellules (figure 3). La VP35 inhibe la synthèse des IFN α/β en s'opposant à l'activation du facteur de régulation de l'interféron (IRF) -3 et IRF-7, interfère avec l'activation de la dsRNA-protéine kinase dépendante (PKR), et, comme les VP30 et VP40, inhibe le

«RNA silencing» (18, 20, 22, 23, 134-137). De plus, la VP24 empêche l'accumulation nucléaire de la protéine STAT1 phosphorylée, neutralisant par conséquent la réponse aux IFN α/β et IFN γ (138, 139). Ainsi, l'inhibition de la synthèse des IFN de type I semble être un élément fondamental de la virulence d'EBOV. De fait, certaines mutations du gène codant la VP35 ont abouti à l'atténuation de la virulence d'EBOV *in vitro* et *in vivo* (140, 141).

La forme fatale de l'infection par les filovirus est également caractérisée par un effondrement de l'immunité adaptative qui se manifeste par une déplétion des cellules lymphoïdes dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, l'apoptose intravasculaire des lymphocytes T et B et des cellules NK (figure 3), et l'absence de production d'IgG spécifiques (122, 127, 131, 142-146). Les lymphocytes n'étant pas infectés par le virus, l'apoptose résulterait d'interactions avec des marqueurs de surface (Fas/FasL, TNF/TRAIL) et/ou de médiateurs solubles apoptogènes et/ou d'une activité superantigénique de certaines protéines virales (147). L'effondrement de l'immunité adaptative peut également découler d'un défaut d'activation et de maturation des cellules dendritiques infectées qui seraient alors incapables d'initier les réponses immunitaires (120, 122, 148, 149).

Au contraire, l'infection non fatale, comme l'infection asymptomatique, est associée à une réponse inflammatoire précoce et modérée et à la mise en jeu de réponses adaptatives aboutissant à des réponses IgG et cytotoxiques spécifiques. De même, aucun évènement apoptogène des cellules de l'immunité n'est observé.

Traitements, Vaccins

Bien que l'isolement des malades et la mise en place de mesures de protection de l'entourage des patients suffisent à endiguer les épidémies, de nombreuses équipes concentrent leurs efforts désormais sur l'élaboration de traitements et de vaccins. Cependant, les infrastructures nécessaires à la manipulation du virus Ebola, ainsi que le manque de modèles animaux pour l'évaluation des candidats vaccins ou des molécules thérapeutiques, freinent considérablement les avancées.

Dans le domaine vaccinal, plusieurs candidats se sont montrés efficaces chez le cobaye mais partiellement, voire complètement, inefficaces chez le macaque, tels que des préparations virales inactivées

par la chaleur, le formol ou les rayons γ , des plasmides codant la GP ou la NP, des particules virales recombinantes du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne exprimant la GP, des vaccins varioliques recombinants exprimant la GP, et des particules virales Ebola encapsulées dans des liposomes (150-154). Récemment, l'utilisation de vecteurs viraux vivants, ou de particules virales, pour produire la GP, a permis la mise au point de deux candidats vaccins qui se sont montrés efficaces à la fois chez le cobaye et le singe macaque (155-166). Deux protocoles vaccinaux ont été testés, l'un repose sur l'administration unique d'une dose de 2×10^{12} particules de l'adénovirus 5 recombinant, exprimant à la fois la GP et la NP (ADV-GP/NP), l'autre sur deux injections à 9 semaines d'intervalle. Les deux protocoles assurent une protection totale, et induisent une réponse CD8+IFN γ + et une réponse humorale après une inoculation à faible dose (13 pfu) et à forte dose (1 500 pfu) une ou quatre semaines plus tard. La variante simple offre une protection plus rapide mais moins durable que la variante double. De même, l'immunisation unique par une dose de 10^7 pfu particules du virus de la stomatite vésiculeuse recombinant, vivant et atténué, exprimant la GP Ebola (VSV Δ G/ZEBOV), assure une protection totale des macaques contre une inoculation de virus Ebola à forte dose (1 000 pfu) 28 jours plus tard. Elle induit une augmentation modérée des IgG anti-GP et une forte augmentation des CD8+IFN γ +, CD8+TNF α +, CD4+IFN γ + et CD4+ TNF α +. A ce jour, près de 30 macaques ont reçu cette immunisation, aucun d'entre eux n'a développé de signe clinique.

Dans le domaine thérapeutique, l'utilisation de fluides ou de molécules biologiques a toujours été infructueuse. L'immunisation passive par du plasma de patients guéris ou par des anticorps monoclonaux s'est montrée inefficace à plusieurs reprises, ce qui confirme que les réponses humorales ne joueraient pas un rôle important dans le contrôle de l'infection par EBOV (167, 168). De même, l'administration d'IFN α recombinant à des singes macaques ne permet pas de les protéger contre l'infection (169). En revanche, plusieurs schémas thérapeutiques se sont révélés récemment efficaces. Le candidat vaccin VSV Δ G/ZEBOV, administré immédiatement après l'inoculation, protège les macaques de la maladie. De même, les administrations d'un facteur VIIa/TF inhi-

biteur de la voie du TF, ou de protéine C activée recombinante permettant d'activer la voie anticoagulante de la protéine C naturelle, ou encore de petits brins d'ARN interférents ou d'oligonucléotides antisens visant à inhiber la réplication virale, ont abouti à des résultats prometteurs (132, 170-174).

Conclusion : entre lutte et prévention, quel avenir ?

Malgré les progrès considérables réalisés dans les domaines de l'immunologie, la physiopathologie, la thérapeutique et la vaccination, les stratégies de lutte et de contrôle des épidémies de filovirus restent, aujourd'hui encore, principalement sur la prévention de la transmission interhumaine du virus. Des candidats vaccins et des molécules antivirales se sont certes révélés efficaces *in vitro* et dans certains modèles animaux, mais les phases ultimes de l'évaluation ne sont pas réalisables. En effet, les essais cliniques chez l'homme ne sont pas envisageables et l'évaluation chez le chimpanzé, génétiquement et physiologiquement très proche de l'homme, se heurte à des problèmes d'éthique. De même, il devient primordial d'identifier avec précision les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apoptose des lymphocytes et l'effondrement des réponses immunitaires adaptatives.

Une réflexion s'est alors engagée sur les moyens de prévenir l'apparition des épidémies, c'est-à-dire la contamination de l'homme à partir des sources animales. Une telle stratégie fait nécessairement appel à une connaissance parfaite de l'écologie du virus et à l'identification complète des hôtes intermédiaires et des réservoirs. En particulier, la géographie de la distribution de ces virus doit permettre de déterminer de manière assez précise les zones à risque. Une certaine saisonnalité des épidémies a été observée à plusieurs reprises, ce qui nécessite l'intégration, dans les stratégies de prévention, d'une dimension temporelle dont les tenants restent encore à définir. Enfin, la mise en évidence récente qu'une part importante de la population, vivant dans les régions où aucune épidémie n'a été observée, possède une mémoire immunitaire spécifique au virus Ebola soulève des interrogations sur les lieux et les modes de l'exposition au virus, la réalité fonctionnelle de cette réponse mémoire ainsi que la pathogénicité réelle du virus.

RÉFÉRENCES

1. Feldmann H, Geisbert TW, Jahrling PB, Klenk HD, Netesov SV, Peters CJ, *et al.* *Filoviridae*. In «Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. Virus taxonomy : VIIIth report of the international committee on taxonomy of viruses». Elsevier Academic Press ed, London, UK, 2005, 645-53.
2. Sanchez A, Geisbert TW, Feldmann H. *Filoviridae*: Marburg and Ebola viruses. In «Knipe DM, Howley PM. Fields virology» Lippincott Williams and Williams, ed, Philadelphia, 2007, 1409-48.
3. Kuhn JH. Filoviruses. A compendium of 40 years of epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Arch Virol Suppl* 2008; 20 : 13-360.
4. Martini GA, Siebert R. Marburg virus disease. Springer ed, New York, 1971.
5. Kiley MP, Regnery RL, Johnson KM. Ebola virus : Identification of virion structural proteins. *J Gen Virol* 1980; 49 : 333-41.
6. Feldmann H, Kiley MP. Classification, structure, and replication of filoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 235 : 1-21.
7. Sanchez A, Khan A, Zaki SR, Nabel GJ, Ksiazek TG, Peters CJ. *Filoviridae* : Marburg and Ebola viruses. In «Knipe DM, Howley PM. Fields Virology». Lippincott Williams & Wilkins ed, Philadelphia, 2001, pp 1279-304.
8. Huang Y, Xu L, Sun Y, Nabel GJ. The assembly of Ebola virus nucleocapsid requires virion-associated proteins 35 and 24 and posttranslational modification of nucleoprotein. *Mol Cell* 2002; 10 : 307-16.
9. Mühlberger E, Weik M, Volchkov VE, Klenk H-D, Becker S. Comparison of the transcription and replication strategies of Marburg and Ebola virus by using artificial replication systems. *J Virol* 1999; 73 : 2333-2342.
10. Volchkov VE, Volchkova VA, Mühlberger E, Kolesnikova LV, Weik M, Dolnik O, *et al.* Recovery of infectious Ebola virus from complementary DNA : RNA editing of the GP gene and viral cytotoxicity. *Science* 2001; 291 : 1965-69.
11. Noda T, Sagara H, Suzuki E, Takada A, Kida H, Kawaoka Y. Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *J Virol* 2002; 76 : 4855-65.
12. Han Z, Boshra H, Sunyer JO, Zwiers SH, Paragas J, Hartly RN. Biochemical and functional characterization of the Ebola virus VP24 protein : Implications for a role in virus assembly and budding. *J Virol* 2003; 77 : 1793-800.
13. Watanabe S, Watanabe T, Noda T, Takada A, Feldmann H, Jasenosky LD, *et al.* Production of novel Ebola virus-like particles from cDNAs : An alternative to Ebola virus generation by reverse genetics. *J Virol* 2004; 78 : 999-1005.
14. Bamberg S, Kolesnikova L, Moller P, Klenk HD, Becker S. VP24 of Marburg virus influences formation of infectious particles. *J Virol* 2005; 79 : 13421-33.
15. Noda T, Watanabe S, Sagara H, Kawaoka Y. Mapping of the VP40-binding regions of the nucleoprotein of Ebola virus. *J Virol* 2007; 81 : 3554-62.
16. Johnson RF, McCarthy SE, Godlewski PJ, Hartly RN. Ebola virus VP35-VP40 interaction is sufficient for packaging 3E-5E minigenome RNA into virus-like particles. *J Virol* 2006; 80 : 5135-44.
17. Ruigrok RW, Schoehn G, Dessen A, Forest E, Volchkov V, Dolnik O, *et al.* Structural characterization and membrane binding properties of the matrix protein VP40 of Ebola virus. *J Mol Biol* 2000; 300 : 103-12.
18. Basler CF, Mikulasova A, Martinez-Sobrido L, Paragas J, Mühlberger E, Bray M, *et al.* The Ebola virus VP35 protein inhibits activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 2003; 77 : 7945-56.
19. Hartman AL, Towner JS, Nichol ST. A C-terminal basic amino acid motif of Zaire Ebolavirus VP35 is essential for type I interferon antagonism and displays high identity with the RNA-binding domain of another interferon antagonist, the NS1 protein of influenza A virus. *Virology* 2004; 328 : 177-84.
20. Cardenas WB, Loo YM, Gale M, Jr., Hartman AL, Kimberlin CR, Martinez-Sobrido L, *et al.* Ebola virus VP35 protein binds double-stranded RNA and inhibits alpha/beta interferon production induced by RIG-I signaling. *J Virol* 2006; 80 : 5168-78.
21. Hartman AL, Bird BH, Towner JS, Antoniadou ZA, Zaki SR, Nichol ST. Inhibition of IRF-3 activation by VP35 is critical for the high level of virulence of Ebola virus. *J Virol* 2008; 82 : 2699-704.
22. Prins KC, Cardenas WB, Basler CF. Ebola virus protein VP35 impairs the function of interferon regulatory factor-activating kinases IKKepsilon and TBK-1. *J Virol* 2009; 83 : 3069-77.
23. Chang TH, Kubota T, Matsuoka M, Jones S, Bradfute SB, Bray M, *et al.* Ebola Zaire virus blocks type I interferon production by exploiting the host SUMO modification machinery. *PLoS Pathog* 2009; 5 : e1000493.
24. Sanchez A, Trappier SG, Mahy BWJ, Peters CJ, Nichol ST. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 3602-07.
25. Volchkov VE, Feldmann H, Volchkova VA, Klenk H-D. Processing of the Ebola virus glycoprotein by the proprotein convertase furin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 5762-67.
26. Volchkov VE, Volchkova VA, Slenczka W, Klenk H-D, Feldmann H. Release of viral glycoproteins during Ebola virus infection. *Virology* 1998; 245 : 110-19.
27. Volchkov VE, Blinov VM, Netesov SV. The envelope glycoprotein of Ebola virus contains an immunosuppressive-like domain similar to oncogenic retroviruses. *FEBS* 1992; 305 : 181-84.
28. Wool-Lewis RJ, Bates P. Characterization of Ebola virus entry by using pseudotyped viruses : Identification of receptor-deficient cell lines. *J Virol* 1998; 72 : 3155-60.
29. Chepurinov AA, Tuzova MN, Ternovoy VA, Chernukhin IV. Suppressive effect of Ebola virus on T cell proliferation *in vitro* is provided by a 125-kDa GP viral protein. *Immunol Lett* 1999; 68 : 257-61.
30. Yang ZY, Duckers HJ, Sullivan NJ, Sanchez A, Nabel EG, Nabel GJ. Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nature Med* 2000; 6 : 886-89.
31. Chan SY, Speck RF, Ma MC, Goldsmith MA. Distinct mechanisms of entry by envelope glycoproteins of Marburg and Ebola (Zaire) viruses. *J Virol* 2000; 74 : 4933-7.
32. Chan SY, Empig CJ, Welte FJ, Speck RF, Schmaljohn A, Kreisberg JF, *et al.* Folate receptor-alpha is a cofactor for cellular entry by Marburg and Ebola viruses. *Cell* 2001; 106 : 117-26.
33. Yaddanapudi K, Palacios G, Towner JS, Chen I, Sariol CA, Nichol ST, *et al.* Implication of a retrovirus-like glycoprotein peptide in the immunopathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *FASEB J* 2006; 20 : 2519-30.
34. Volchkova VA, Feldmann H, Klenk H-D, Volchkov VE. The nonstructural small glycoprotein sGP of Ebola virus is secreted as an antiparallel-orientated homodimer. *Virology* 1998; 250 : 408-14.
35. Feldmann H, Volchkov VE, Volchkova VA, Stroher U, Klenk HD. Biosynthesis and role of filoviral glycoproteins. *J Gen Virol* 2001; 82 : 2839-48.
36. Dolnik O, Volchkova V, Garten W, Carbonnelle C, Becker S, Kahnt J, *et al.* Ectodomain shedding of the glycoprotein GP of Ebola virus. *Embo J* 2004; 23 : 2175-84.
37. Smith CEG, Simpson DIH, Bowen ETW. Fatal human disease from vervet monkeys. *Lancet* 1967; II : 1119-21.
38. Martini GA. Marburg agent disease in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969; 63 : 295-302.
39. Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, Trappier B, Clausen L, Meyers AM, *et al.* Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br Med J* 1975; 4 : 489-93.
40. Smith DH, Isaacson M, Johnson KM, Bagshawe A, Johnson BK, Swanapoel R, *et al.* Marburg-virus disease in Kenya. *Lancet* 1982; I : 816-20.
41. Johnson ED, Johnson BK, Silverstein D, Tukei P, Geisbert TW, Sanchez AN, *et al.* Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl* 1996; 11 : 101-14.
42. Bausch DG, Borchert M, Grein T, Roth C, Swanapoel R, Libande ML, *et al.* Risk factors for Marburg hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 : 1531-7.
43. Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, Borchert M, Rollin PE, Sleurs H, *et al.* Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med* 2006; 355 : 909-19.
44. Colebunders R, Tshomba A, Van Kerkhove MD, Bausch DG, Campbell P, Libande M, *et al.* Marburg hemorrhagic fever in Durba and Watsa, Democratic Republic of the Congo : Clinical documentation, features of illness, and treatment. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 2 : S148-53.
45. Towner JS, Khristova ML, Sealy TK, Vincent MJ, Erickson BR, Bawiec DA, *et al.* Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol* 2006; 80 : 6497-516.
46. Towner JS, 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 : e1000536.
47. Hartman AL, Towner JS, Nichol ST. Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Clin Lab Med* 2010; 30 : 161-77.
48. Smith DIH. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. *Bull World Health Organ* 1978; 56 : 247-70.
49. Johnson KM. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ* 1978; 56 : 271-93.

50. Heymann DL, Weisfeld JS, Webb PA, Johnson KM, Cairns T, Berquist H. Ebola hemorrhagic fever : Tandala, 1977-1978. *J Infect Dis* 1980; 142 : 372-76.
51. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan : Hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ* 1983; 61 : 997-1003.
52. Le Guenno B, Formenty P, Wyers M, Gounon P, Walker F, Boesch C. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola. *The Lancet* 1995; 345 : 1271-74.
53. Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, Stoll A, Rogenmoser P, Wildmer A. Human infection due to Ebola virus, subtype Côte d'Ivoire : Clinical and biologic presentation. *J Infect Dis* 1999; 179 : S48-S53.
54. Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, Le Guenno B, Nabeth P, Kerstiens DL, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 : S76-S86.
55. 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 : S65-S75.
56. Amblard J, Obiang P, Edzang S, Prehaud C, Bouloy M, Le Guenno B. Identification of the Ebola virus in Gabon in 1994. *Lancet* 1997; 349 : 181-82.
57. Georges-Courbot M-C, Lu C-Y, Lansoud-Soukate J, Leroy E, Baize S. Isolation and partial molecular characterisation of a strain of Ebola virus during a recent epidemic of viral haemorrhagic fever in Gabon. *The Lancet* 1997; 349 : 181.
58. 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.
59. Leroy EM, Souquière S, Rouquet P, Drevet D. Re-emergence of Ebola hemorrhagic fever in Gabon. *Lancet* 2002; 359 : 712.
60. 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.
61. 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.
62. 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 : 1521-6.
63. Lamunu M, Lutwama JJ, Kamugisha J, Opio A, Namboozee J, Ndayimirije N, et al. Containing a haemorrhagic fever epidemic : The Ebola experience in Uganda (October 2000-January 2001). *Int J Infect Dis* 2004; 8 : 27-37.
64. Okware SI, Omaswa FG, Zaramba S, Opio A, Lutwama JJ, Kamugisha J, et al. An outbreak of Ebola in Uganda. *Trop Med Int Health* 2002; 7 : 1068-75.
65. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A, Crary SM, Vincent M, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004; 78 : 4330-41.
66. Onyango CO, Opoka ML, Ksiazek TG, Formenty P, Ahmed A, Tukei PM, et al. Laboratory diagnosis of Ebola hemorrhagic fever during an outbreak in Yambio, Sudan, 2004. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 2 : S193-8.
67. Towner 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 : e1000212.
68. 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 : 502-05.
69. Dalgard DW, Hardy RJ, Pearson SL, Pucak GJ, Quander RV, Zack PM, et al. Combined simian hemorrhagic fever and Ebola virus infection in Cynomolgus monkeys. *Lab Anim Sci* 1992; 42 : 152-57.
70. Hayes CG, Burans JP, Ksiazek TG, Del Rosario RA, Miranda MEG, Manaloto CR, et al. Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola-related filovirus. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46 : 664-71.
71. Rollin PE, Williams RJ, Bressler DS, Pearson S, Cottingham M, Pucak G, et al. Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States. *J Infect Dis* 1999; 179 : S108-S14.
72. Miranda MEG, White ME, Dayrit MM, Hayes CG, Ksiazek TG, Burans JP. Seroepidemiological study of filovirus related to Ebola in the Philippines. *Lancet* 1991; 337 : 425-26.
73. Miranda ME, Ksiazek TG, Retuya TJ, Khan AS, Sanchez A, Fulhorst CF, et al. Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996. *J Infect Dis* 1999; 179 : S115-S19.
74. 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 : 204-6.
75. Pinzon JE, Wilson JM, Tucker CJ, Arthur R, Jahrling PB, Formenty P. Trigger events : Environmental coupling of Ebola hemorrhagic fever outbreaks. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 : 664-74.
76. Peterson AT, Bauer JT, Mills JN. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 : 40-47.
77. Peterson AT, Carroll DS, Mills JN, Johnson AM. Potential mammalian filovirus reservoirs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 : 2073-81.
78. Peterson AT, Lash RR, Carroll DS, Johnson KM. Geographic potential for outbreaks of Marburg hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75 : 9-15.
79. Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, Fisher-Hoch SP, Georges-Courbot M-C, Lansoud-Soukate J, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 2000; 355 : 2210-15.
80. 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 : e9126.
81. Ivanoff B, Duquesnoy P, Languillat G, Saluzzo JF, Georges AJ, Gonzalez J-P, et al. Haemorrhagic fever in Gabon. I. Incidence of Lassa, Ebola and Marburg viruses in Haut-Ogoué. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982; 76 : 719-20.
82. Bouree P, Bergmann JF. Ebola virus infection in man : A serological and epidemiological survey in the Cameroons. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32 : 1465-66.
83. Gonzalez JP, Josse R, Johnson ED, Merlin M, Georges AJ, Abandja J, et al. Antibody prevalence against haemorrhagic fever viruses in randomized representative Central African populations. *Res Virol* 1989; 140 : 319-31.
84. Johnson BK, Wambui C, Ocheng D, Gichogo A, Oogo S, Libondo D, et al. Seasonal variation in antibodies against Ebola virus in Kenyan fever patients. *Lancet* 1986; 1 : 1160.
85. Johnson ED, Gonzalez JP, Georges AJ. Filovirus activity among selected ethnic groups inhabiting the tropical forest of equatorial Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87 : 536-38.
86. Gonzalez JP, Herbreteau V, Morvan J, Leroy EM. Ebola virus circulation in Africa: A balance between clinical expression and epidemiological silence. *Bull Soc Pathol Exot* 2005; 98 : 210-7.
87. Busico KM, Marshall KL, Ksiazek TG, Roels TH, Fleerackers Y, Feldmann H, et al. Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola outbreak, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 : S102-S07.
88. Gonzalez JP, Nakoune E, Slenczka W, Vidal P, Morvan JM. Ebola and Marburg virus antibody prevalence in selected populations of the Central African Republic. *Microbes Infect* 2000; 2 : 39-44.
89. 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.
90. 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 : 611-14.
91. 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.
92. Bermejo M, Rodriguez-Teijeiro JD, Illera G, Barroso A, Vila C, Walsh PD. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science* 2006; 314 : 1564.
93. 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 : R489-91.
94. 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 : 1895-9.
95. 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 : S120-26.
96. 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 : 17123-7.
97. Arata AA, Johnson B. Approaches towards studies on potential reservoirs of viral haemorrhagic fever in southern Sudan (1977). In « Pattyn SR, ed. Ebola virus haemorrhagic fever ». Elsevier/Netherlands biomedical ed, Amsterdam, 1978, pp 191-202.

98. Breman JG, Johnson KM, van der Groen G, Robbins CB, Szczeniowski MV, Ruti K, et al. A search for Ebola virus in animals in the Democratic Republic of the Congo and Cameroon : Ecologic, virologic, and serologic surveys, 1979-1980. *J Infect Dis* 1999; 179 : S139-S47.
99. 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 : S148-S54.
100. 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 : S155-S63.
101. Formenty P, Jahrling P, Rossi C, Artsob H, Swanepoel R, LeGuennou B, et al. Search for the Ebola virus reservoir in Taï forest, Côte d'Ivoire : 1996-1997, preliminary results. In : XIth International Congress of Virology. Sydney, Australia, 1999.
102. 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 : 1193-201.
103. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 1996; 2 : 321-25.
104. Turell MJ, Bressler DS, Rossi CA. Lack of virus replication in arthropods after intrathoracic inoculation of Ebola Reston virus. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55 : 89-90.
105. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005; 438 : 575-76.
106. 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.
107. Towner JS, Pourrut X, Albarino CG, Nkogue CN, Bird BH, Grard G, et al. Marburg virus infection detected in a common African bat. *PLoS ONE* 2007; 2 : e764.
108. 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.
109. 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 : 723-28.
110. Martini GA. Clinical syndrome. In «MGAa S R. Marburg virus disease. Springer-Verlag ed, New York, 1971 : 1-9.
111. Smith DH, Francis F, Simpson DIH. African haemorrhagic fever in Southern Sudan, 1976: The clinical manifestations. In «Pattyn SR. Ebola virus haemorrhagic fever». Elsevier/North-Holland biomedical press ed, New York, 1978, 21-26.
112. Peters CJ, Khan AS. Filovirus diseases. In «Klenk HD. Current topics in microbiology and immunology : Filovirus disease». Springer-Verlag, Berlin, 1999, 85-95.
113. Peters CJ, LeDuc JW. An introduction to Ebola : The virus and the disease. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 1 : ix-xvi.
114. Bwaka MA, Bonnet M-J, Calain P, Colebunders R, De Roo A, Guimard Y, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999; 179 : S1-7.
115. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, Makunu R, Muyembe-Tamfum JJ, Bressler D, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999; 179 : S28-S35.
116. Fisher-Hoch SP, Lloyd G, Platt GS, Simpson DIH. Hematological and biochemical monitoring of Ebola infection in rhesus monkeys : Implications for patient management. *Lancet* 1983; 2 : 1055-58.
117. 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 : 887-94.
118. 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.
119. 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 : 2371-82.
120. Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge : Impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol* 2003; 170 : 2797-801.
121. Ströher U, West E, Bugany H, Klenk H-D, Schnittler H-J, Feldmann H. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. *J Virol* 2001; 75 : 11025-33.
122. Geisbert TW, Hensley L, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in Cynomolgus macaques : Evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol* 2003; 163 : 2347-70.
123. Ryabchikova EI, Kolesnikova LV, Luchko SV. An analysis of features of pathogenesis in two animal models of Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179 : S199-S202.
124. Baskerville A, Fisher-Hoch SP, Neild GH, Dowsett AB. Ultrastructural pathology of experimental Ebola haemorrhagic fever virus infection. *J Pathol* 1985; 147 : 199-209.
125. Gupta M, Mahanty S, Ahmed R, Rollin PE. Monocyte-derived human macrophages and peripheral blood mononuclear cells infected with Ebola virus secrete MIP-1 α and TNF- α and inhibit poly-IC-induced IFN- α *in vitro*. *Virology* 2001; 284 : 20-5.
126. Baize S, Leroy EM, Georges AJ, Georges-Courbot M-C, Capron M, Bedjabaga I, et al. Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001; 128 : 163-68.
127. 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 : e837.
128. Villinger F, Rollin PE, Brar SS, Chikkala NF, Winter J, Sundstrom JB, et al. Markedly elevated levels of interferon (IFN)- γ , IFN- α , Interleukin (IL)-2, IL-10, and Tumor Necrosis Factor- α associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179 : S188-91.
129. Feldmann H, Bugany H, Mahner F, Klenk HD, Drenckhahn D, Schnittler HJ. Filovirus-induced endothelial leakage triggered by infected monocytes/macrophages. *J Clin Invest* 1996; 70 : 2208-14.
130. Schnittler HJ, Feldmann H. Molecular pathogenesis of filovirus infections : Role of macrophages and endothelial cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 235 : 175-204.
131. Hensley L, Young HA, Jahrling PB, Geisbert TW. Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models : Possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunol Letters* 2002; 80 : 169-79.
132. Geisbert TW, Hensley L, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VII/tissue factor : A study in rhesus monkeys. *Lancet* 2003; 362 : 1953-58.
133. Ruf W. Emerging roles of tissue factor in viral hemorrhagic fever. *Trends Immunol* 2004; 25 : 461-4.
134. Basler CF, Wang X, Muhlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk HD, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 : 12289-94.
135. Haasnoot J, de Vries W, Geutjes EJ, Prins M, de Haan P, Berkhout B. The Ebola virus VP35 protein is a suppressor of RNA silencing. *PLoS Pathog* 2007; 3 : e86.
136. Feng Z, Cerveny M, Yan Z, He B. The VP35 protein of Ebola virus inhibits the antiviral effect mediated by double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR. *J Virol* 2007; 81 : 182-92.
137. Fabozzi G, Nabel CS, Dolan MA, Sullivan NJ. Ebolavirus proteins suppress the effects of small interfering RNA by direct interaction with the mammalian RNA interference pathway. *J Virol* 2011; 85 : 2512-23.
138. Reid SP, Leung LW, Hartman AL, Martinez O, Shaw ML, Carbonnelle C, et al. Ebola virus VP24 binds karyopherin α 1 and blocks STAT1 nuclear accumulation. *J Virol* 2006; 80 : 5156-67.
139. Reid SP, Valmas C, Martinez O, Sanchez A, Basler CF. Ebola virus VP24 proteins inhibit the interaction of NP1-1 subfamily karyopherin α proteins with activated STAT1. *J Virol* 2007; 81 : 13469-77.
140. Hartman AL, Ling L, Nichol ST, Hibberd ML. Whole-genome expression profiling reveals that inhibition of host innate immune response pathways by Ebola virus can be reversed by a single amino acid change in the VP35 protein. *J Virol* 2008; 82 : 5348-58.
141. Prins KC, Delpeut S, Leung DW, Reynard O, Volchkova VA, Reid SP, et al. Mutations abrogating VP35 interaction with double-stranded RNA render Ebola virus avirulent in guinea pigs. *J Virol* 2010; 84 : 3004-15.
142. 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 : 423-26.

143. Ksiazek TG, E. RP, Williams AJ, Bressler DS, Martin ML, Swanepoel R, *et al.* Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF) : Virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 : S177-87.
144. Baize S, Leroy EM, Mavoungou E, Fisher-Hoch SP. Apoptosis in fatal Ebola infection. Does the virus toll the bell for the immune system ? *Apoptosis* 2000; 5 : 5-7.
145. 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 : 171-86.
146. Reed DS, Hensley LE, Geisbert JB, Jahrling PB, Geisbert TW. Depletion of peripheral blood T lymphocytes and NK cells during the course of Ebola hemorrhagic fever in *Cynomolgus* macaques. *Viral Immunol* 2004; 17 : 390-400.
147. Leroy EM, Becquart P, Wauquier N, Baize S. Evidence for Ebola virus superantigen activity. *J Virol* 2011; 85 : 4041-2.
148. Bosio CM, Aman MJ, Grogan C, Hogan R, Ruthel G, Negley D, *et al.* Ebola and Marburg viruses replicate in monocyte-derived dendritic cells without inducing the production of cytokines and full maturation. *J Infect Dis* 2003; 188 : 1630-8.
149. Jin H, Yan Z, Prabhakar BS, Feng Z, Ma Y, Verpooten D, *et al.* The VP35 protein of Ebola virus impairs dendritic cell maturation induced by virus and lipopolysaccharide. *J Gen Virol* 2010; 91 : 352-61.
150. Geisbert TW, Pushko P, Anderson K, Smith J, Davis KJ, Jahrling PB. Evaluation in nonhuman primates of vaccines against Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 : 503-07.
151. Lupton HW, Lambert RD, Bumgardner DL, Moe JB, Eddy GA. Inactivated vaccine for Ebola virus efficacious in guinea pig model. *Lancet* 1980; 2 : 1294-95.
152. Xu L, Sanchez A, Yang Z-Y, Zaki SR, Nabel EG, Nichol ST, *et al.* Immunization for Ebola virus infection. *Nature Med* 1998; 4 : 37-42.
153. Pushko P, Bray M, Ludwig GV, Parker M, Schmaljohn A, Sanchez A, *et al.* Recombinant RNA replicons derived from attenuated Venezuelan equine encephalitis virus protect guinea pigs and mice from Ebola hemorrhagic fever virus. *Vaccine* 2000; 19 : 142-53.
154. Rao M, Bray M, Alving CR, Jahrling P, Matyas GR. Induction of immune responses in mice and monkeys to Ebola virus after immunization with liposome-encapsulated irradiated Ebola virus : Protection in mice requires CD4(+) T cells. *J Virol* 2002; 76 : 9176-85.
155. Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, Xu L, Yang Z-Y, Roederer M, *et al.* Accelerated vaccination for Ebola virus haemorrhagic fever in non-human primates. *Nature* 2003; 424 : 681-84.
156. Jones SM, Feldmann H, Stroher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, *et al.* Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med* 2005; 11 : 786-90.
157. Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, Shedlock DJ, Xu L, Lamoreaux L, *et al.* Immune protection of nonhuman primates against Ebola virus with single low-dose adenovirus vectors encoding modified GPs. *PLoS Med* 2006; 3 : e177.
158. Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Stroher U, Grolla A, *et al.* Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog* 2007; 3 : e2.
159. Bukreyev A, Rollin PE, Tate MK, Yang L, Zaki SR, Shieh WJ, *et al.* Successful topical respiratory tract immunization of primates against Ebola virus. *J Virol* 2007; 81 : 6379-88.
160. Warfield KL, Swenson DL, Olinger GG, Kalina WV, Aman MJ, Bavari S. Ebola virus-like particle-based vaccine protects nonhuman primates against lethal Ebola virus challenge. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 2 : S430-7.
161. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Lewis MG, Geisbert JB, Grolla A, Leung A, *et al.* Vesicular stomatitis virus-based Ebola vaccine is well-tolerated and protects immunocompromised nonhuman primates. *PLoS Pathog* 2008; 4 : e1000225.
162. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Williams KJ, Geisbert JB, Leung A, Feldmann F, *et al.* Recombinant vesicular stomatitis virus vector mediates postexposure protection against Sudan Ebola hemorrhagic fever in nonhuman primates. *J Virol* 2008; 82 : 5664-8.
163. Swenson DL, Wang D, Luo M, Warfield KL, Woraratanadharm J, Holman DH, *et al.* Vaccine to confer to nonhuman primates complete protection against multistrain Ebola and Marburg virus infections. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15 : 460-7.
164. Geisbert TW, Geisbert JB, Leung A, Daddario-DiCaprio KM, Hensley LE, Grolla A, *et al.* Single-injection vaccine protects nonhuman primates against infection with Marburg virus and three species of Ebola virus. *J Virol* 2009; 83 : 7296-304.
165. Pratt WD, Wang D, Nichols DK, Luo M, Woraratanadharm J, Dye JM, *et al.* Protection of nonhuman primates against two species of Ebola virus infection with a single complex adenovirus vector. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17 : 572-81.
166. Hensley LE, Mulangu S, Asiedu C, Johnson J, Honko AN, Stanley D, *et al.* Demonstration of cross-protective vaccine immunity against an emerging pathogenic Ebolavirus Species. *PLoS Pathog* 2010; 6 : e1000904.
167. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M, *et al.* Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *J Infect Dis* 1999; 179 : S18-23.
168. Jahrling PB, Geisbert JB, Swearngen JR, Larsen T, Geisbert TW. Ebola hemorrhagic fever : Evaluation of passive immunotherapy in nonhuman primates. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 2 : S400-3.
169. Jahrling PB, Geisbert TW, Geisbert JB, Swearngen JR, Bray M, Jaax NK, *et al.* Evaluation of immune globulin and recombinant interferon- α 2b for treatment of experimental Ebola virus infections. *J Infect Dis* 1999; 179 : S224-S34.
170. Warfield KL, Swenson DL, Olinger GG, Nichols DK, Pratt WD, Blouch R, *et al.* Gene-specific countermeasures against Ebola virus based on antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers. *PLoS Pathog* 2006; 2 : e1.
171. Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, Geisbert JB, Macias WL, Larsen T, *et al.* Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 2 : S390-9.
172. Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V, *et al.* Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference : A proof-of-concept study. *Lancet* 2010; 375 : 1896-905.
173. Warren TK, Warfield KL, Wells J, Enterlein S, Smith M, Ruthel G, *et al.* Antiviral activity of a small-molecule inhibitor of filovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 : 2152-9.
174. Warren TK, Warfield KL, Wells J, Swenson DL, Donner KS, Van Tongeren SA, *et al.* Advanced antisense therapies for postexposure protection against lethal filovirus infections. *Nat Med* 2010; 16 : 991-4.