

VEILLE SCIENTIFIQUE MENSUELLE SUR LES FILOVIRUS (Marburg & Ebola Sudan virus)

EDITION 2 MAI 2025
N° 2

*Le contenu de ce document est susceptible d'être modifié en fonction de l'évolution de la situation sanitaire.
Toutes les informations proviennent d'une source valide et crédible.*

Rédacteurs : Nathan Claveau, Vincent Cicculli, Eric Rosenthal, Diana Molino, Douae Ammour, Mario Delgado-Ortega, Dahlia Chebbah, Sandrine Halfen, France Lert, Rana Lebdy, Yoann Allier, Mathilde Certoux, Armelle Pasquet et Eric D'Ortenzio

ANRS Maladies infectieuses émergentes - Paris, France

Résumé de la situation

- Le 14 janvier 2025, une épidémie de maladie à virus Marburg a été déclarée en Tanzanie, avec 10 cas signalés (2 confirmés, 8 probables) et un taux de létalité de 100 %. Après 42 jours sans nouveau cas, le ministère de la Santé a officiellement déclaré la fin de l'épidémie le 13 mars 2025.
- Le 30 janvier 2025, l'Ouganda a signalé une épidémie de maladie à virus Soudan (SVD), avec 14 cas (12 confirmés, 2 probables) et un taux de létalité de 29 %. En réponse, un essai vaccinal d'urgence (*TOKOMEZA SVD*) a été lancé pour évaluer l'efficacité du vaccin *rVSV-SUDV* auprès des cas contacts.
- Le 27 avril 2025, l'Ouganda a officiellement déclaré la fin de sa huitième épidémie de maladie à virus Ebola Soudan. L'épidémie a comptabilisé 14 cas (dont 12 confirmés en laboratoire et 2 probables), avec 4 décès (2 confirmés et 2 probables). Au total, 534 contacts ont été identifiés et suivis de près.

Sommaire

Articles scientifiques - P2

Actualités et communiqués de presse - P5

Recommandations et informations pratiques - P5

Bref description de la maladie à virus Marburg et à virus Ebola Sudan - P7

Articles scientifiques

Cette section présente des articles pertinents publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture.

Cette semaine, découvrez des avancées majeures en virologie, caractérisation des pathogènes, thérapeutiques et vaccins pour les virus Marburg et Sudan.

Virologie animale

Modeling natural coinfection in a bat reservoir shows modulation of Marburg virus shedding and spillover potential. Schuh AJ, Amman BR, Guito JC, Graziano JC, Sealy TK, Towner JS.

Publié dans PLoS Pathog en mars 2025.

This study examines how co-infections in Egyptian rousette bats (ERBs) affect Marburg virus (MARV) shedding and its potential to spill over to humans. Researchers experimentally infected bats with MARV alone or in combination with Sosuga virus (SOSV) or Kasokero virus (KASV). SOSV+MARV co-infection reduced MARV oral shedding duration and IgG responses, potentially allowing reinfection. In contrast, KASV+MARV co-infection increased MARV viremia, oral shedding, and IgG response, making bats more infectious. Four KASV+MARV bats were identified as "supershedders," responsible for 72.5% of total MARV shedding in that group. The study reveals that the specific co-infecting virus modulates MARV dynamics differently. This has major implications for understanding MARV transmission among bats and its spillover risk. Supershedders may significantly elevate the threat to human populations. The findings highlight the need to consider coinfections in zoonotic disease modeling.

Intéraction hôtes-pathogènes

Jamaican fruit bats' competence for Ebola but not Marburg virus is driven by intrinsic differences. van Tol S, Port JR, Fischer RJ, Gallogly S, Bushmaker T, Griffin A, Schulz JE, Carmody A, Myers L, Crowley DE, Falvo CA, Riopelle JC, Wickenhagen A, Clancy C, Lovaglio J, Shaia C, Saturday G, Prado-Smith J, He Y, Lack J, Martens C, Anzick SL, Kendall LV, Schountz T, Plowright RK, Marzi A, Munster VJ.

Publié dans Nat Commun en mars 2025.

This study investigates the susceptibility of the Jamaican fruit bat (*Artibeus jamaicensis*) to the filoviruses Ebola (EBOV) and Marburg (MARV). Through experimental infection via oral, nasal, and subcutaneous routes, researchers observed systemic and non-lethal replication of Ebola virus, with oral shedding, whereas MARV replication was localized and transient. In vitro, JFB cells supported more efficient entry and replication of EBOV, linked to the virus's stronger ability to antagonize type I interferon (IFN-I) signaling, unlike MARV, which strongly induced interferon-stimulated genes (ISGs). Methodologies included RT-qPCR, viral titrations, transcriptomic analysis, and immunoblotting. EBOV effectively suppresses IFN-I responses via its VP24 protein, while MARV fails to block this pathway, explaining its limited replication. This model highlights the significance of virus-host specific interactions in understanding viral complementarity and predicting potential reservoir species.

Pathogénèse

Structural insights into the RNA-dependent RNA polymerase complexes from highly pathogenic Marburg and Ebola viruses Li G, Du T, Wang J, Jie K, Ren Z, Zhang X, Zhang L, Wu S, Ru H.

Publié dans Nat Commun en mars 2025.

In this study, the authors presented the cryo-EM structures of the polymerase complexes (two proteins: L and its cofactor VP35) for the Marburg virus and the Ebola virus at 2.7 Å and 3.1 Å resolutions respectively. Despite the similar assembly and overall structures between these two viruses, the authors identify virus-specific L-VP35 interactions. These findings show that intergeneric exchange of VP35 would diminish these interactions and prevent the formation of a functional chimeric polymerase complex between L protein and heterologous VP35. Additionally, a contracted conformation of the Ebola virus polymerase structure was identified, revealing the structural dynamics of the polymerase during RNA synthesis.

Physiopathologie

Sudan Virus Persistence in Immune-Privileged Organs of Nonhuman Primate Survivors Beavis BB, Liu J, Zumbrun EE, Bryan AV, Babka AM, Twenhafel NA, Alves DA, Pitt ML, Nalca A, Zeng X.

Publié dans *Emerg Infect Dis* en février 2025.

The authors studied Sudan virus (SUDV) persistence in nonhuman primates that had survived acute infection without therapeutic intervention. They identified SUDV persistence in the vitreous chamber as well as in the seminiferous tubules in the testes but not in common target organs typically infected during the acute phase of disease. Specifically, SUDV persists primarily in macrophages in the eyes and Sertoli cells in the testes. Ocular and testicular SUDV persistence in nonhuman primates is accompanied by tissue damage, including inflammatory cell invasion. The authors suggest that long-term follow-up efforts are needed to reduce possible recrudescence of disease and reignition of outbreaks caused by virus persistence in human survivors of SUDV infection.

Dual roles of CXCR4 (C-X-C motif chemokine receptor 4) in promoting entry of ebolavirus and targeting excessive glycoprotein for reticulophagic degradation to facilitate viral fitness Huang H, Shi W, Yan H, Fan L, Lu J, Long Z, Li X, Li J, Wang J, Liu L, Qian J.

Publié dans *Autophagy* en avril 2025.

In this study, the authors showed that CXCR4-induced macroautophagy/autophagy and was internalized to endosomes by interacting with glycoprotein (GP) on viral particles during Zaire Ebolavirus (EBOV) infection; this promoted the EBOV attachment and entry, which was reduced by CXCR4 antagonist and neutralizing antibody. Additionally, they found that CXCR4 increased EBOV replication by downregulating cytotoxic GP to promote viral fitness instead of influencing the assembly of viral factory. Mechanistically, excessive EBOV GP could hijack CXCR4 sorting and transporting pathways by their interactions with HGS, one of the key components of the ESCRT machinery; subsequently GP could be carried back to the endoplasmic reticulum by CXCR4, where the E3 ubiquitin ligase RNF185 was recruited to polyubiquitinate GP in a K27- and K63-linked manner. Finally, polyubiquitinated GP was degraded in lysosomes via reticulophagy by interacting with RETREG1 (reticulophagy regulator 1), in an ATG3- and ATG5-dependent manner. These findings revealed dual roles of CXCR4 in regulation of EBOV life cycle.

Traitements

The oral drug obeldesivir protects nonhuman primates against lethal Ebola virus infection Woolsey C, Cross RW, Chu VC, Prasad AN, Agans KN, Borisevich V, Deer DJ, Harrison MB, Martinez JK, Dobias NS, Fenton KA, Cihlar T, Nguyen AQ, Babusis D, Bannister R, Vermillion MS, Geisbert TW.

Publié dans *Sci Adv* en mars 2025.

In the search for effective therapeutics against Ebola virus (EBOV) infection, the authors investigated the efficacy of Obeldesivir (ODV; GS-5245), an orally administered ester prodrug of the nucleoside analog GS-441524. ODV exhibits broad-spectrum antiviral activity by inhibiting viral RNA-dependent RNA polymerases. In cynomolgus macaques, ODV demonstrated protective efficacy against lethal Sudan virus infection when administered 24 hours post-parenteral exposure. Furthermore, once-daily ODV treatment for 10 days conferred 80% and 100% protection in cynomolgus and rhesus macaques, respectively, following mucosal (conjunctival) EBOV exposure. This treatment delayed viral replication and enhanced adaptive immune responses. These results highlight the potential of ODV as a broadly active oral post-exposure prophylactic, particularly valuable during filovirus outbreaks due to its ease of administration and storage.

Vaccins

Ebola virus vaccination elicits Ebola virus-specific immune responses without substantial cross-reactivity to other filoviruses

Mdluli T, Wollen-Roberts S, Merbah M, Beckman B, Li Y, Alrubayyi A, Curtis DJ, Shubin Z, Barrera MD, Boeckelman J, Duncan S, Thapa P, Kim D, Costanzo MC, Bai H, Dearlove BL, Hooper JW, Kwilas SA, Paquin-Proulx D, Eller MA, Eller LA, Kibuuka H, Mwesigwa B, Kosgei J, Sawe F, Oyieko J, Ntinginya N, Mwakisisile J, Jani I, Viegas E, Iroezindu M, Akintunde A, Paolino K, Robb ML, Ward L, McLean C, Luhn K, Robinson C, Ake JA, Rolland M.

Publié dans Sci Transl Med en avril 2025.

velopment, the authors evaluated the Janssen Ebola virus (EBOV) vaccine, consisting of two components administered eight weeks apart: an adenovirus type 26 vector encoding the EBOV glycoprotein (Ad26.ZEBOV), and a modified vaccinia Ankara (MVA) vector encoding glycoproteins from EBOV, Sudan virus, and Marburg virus, along with the nucleoprotein from Tai Forest virus (MVA-BN-Filo). The immunogenicity of both vaccination sequences was assessed, revealing a strong EBOV GP-specific immune response, marked by high antibody binding, Fc effector function, and CD4 T cell involvement. Notably, antibody responses were similar in individuals regardless of HIV-1 status. Additionally, samples from 48 survivors and 121 contacts of the 2007 Bundibugyo virus outbreak showed limited cross-reactivity to other filovirus proteins, highlighting the need for broad-spectrum multivalent vaccines to ensure comprehensive protection.

Single-dose VSV-Sudan virus vaccine protects from lethal Sudan virus infection within one week: a challenge study in macaques [Preprint]

Fletcher P, O'Donnell KL, Feldmann F, Rhoderick JF, Clancy CS, Prator CA, Smith BJ, Gunn BM, Feldmann H, Marzi A.

mars 2025

The authors developed a vesicular stomatitis virus (VSV)-based vaccine expressing the Sudan virus (SUDV) glycoprotein. Cynomolgus macaques were vaccinated intramuscularly with a single dose of VSV-SUDV either one month or one week prior to SUDV challenge. A third group was vaccinated with a single dose of VSV-EBOV one month prior to SUDV challenge to assess its cross-protective potential, and a control group received an unrelated VSV-based vaccine. All vaccinated nonhuman primates (NHPs) developed antigen-specific IgG within 2 weeks of vaccination, including cross-reactive responses. After challenge with a lethal dose of SUDV, all VSV-SUDV-vaccinated NHPs were uniformly protected from disease. In contrast, the VSV-EBOV-vaccinated and control NHPs succumbed to disease between day 5 and 7 after challenge. The authors conclude that a single dose of VSV-SUDV protected NHPs from lethal SUDV infection within one week.

Actualités et communiqués de presse

Cette section présente les dernières actualités issues de sources fiables.

Rwanda's Swift Response to the Marburg Virus Disease Outbreak: Exemplary Coordinated Partnerships in Action

Publié dans Afro WHO, le 28 April 2025.

La maîtrise rapide de l'épidémie de maladie à virus Marburg par le Rwanda, avec le taux de létalité le plus bas enregistré en Afrique (22,7 %), illustre l'efficacité des partenariats coordonnés. La réponse concertée, dirigée par le Ministère de la Santé avec l'appui de l'OMS, de l'ECHO, du FCDO et d'autres partenaires, démontre qu'une collaboration stratégique permet de transformer une crise potentielle en une réponse maîtrisée et opportune.

Africa CDC Commends Uganda's Leadership in Ending Eighth Ebola Outbreak

Publié dans Afro CDC, le 27 April 2025.

L'Africa CDC félicite la République d'Ouganda pour avoir officiellement déclaré la fin de sa huitième épidémie de maladie à virus Ebola Soudan. L'épidémie a comptabilisé 14 cas (dont 12 confirmés en laboratoire et 2 probables), avec 4 décès (2 confirmés et 2 probables), ainsi que 10 guérisons. Au total, 534 contacts ont été identifiés et suivis de près.

The end of Ebola outbreak in Uganda demonstrates WHO's value in controlling and stopping diseases

Publié dans Afro WHO, le 27 April 2025.

La stabilisation de la situation en Ouganda met en évidence trois leçons essentielles : la préparation en amont sauve des vies, la réponse rapide est déterminante, et l'appui de l'OMS demeure crucial, tant pour l'Ouganda que pour la sécurité sanitaire mondiale.

Sabin Begins Marburg Vaccine Trial in U.S.

Publié dans SABIN Vaccine Institute, le 16 April 2025.

Le Sabin Vaccine Institute a initié un essai clinique de phase 2 multicentrique aux États-Unis pour son candidat vaccin contre le virus Marburg, les premières administrations ayant eu lieu à Melbourne, en Floride. Cet essai s'appuie sur les études de phase 2 en cours au Kenya et en Ouganda, dont les premiers résultats sont attendus dans les mois à venir.

Recommandations et informations pratiques

Cette section répertorie les recommandations officielles publiées par les principales organisations de santé.

OMS	Diagnostic testing for Ebola and Marburg virus diseases (décembre 2024)
OMS	Risk communication and community engagement for Marburg virus disease outbreaks (novembre 2024)
OMS	Ebola and Marburg virus disease epidemics: preparedness, alert, control, and evaluation (août 2024)
CDC	Public Health Management of People with Suspected or Confirmed VHF or High-Risk Exposures (mai 2024)
OMS	Contact Tracing During an Outbreak of Ebola Virus Disease (janvier 2024)
OMS	Country Readiness Strengthening workshop on infection prevention and control for Ebola and Marburg disease outbreaks (décembre 2023)
OMS	Infection prevention and control guideline for Ebola and Marburg disease (août 2023)
OMS	Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: A pocket guide for front-line health workers (janvier 2016)
OMS	Case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases: interim guideline (août 2014)

Bref description de la maladie à virus Marburg

Phylogénie

Le virus de Marburg (MARV) appartient à la famille des Filoviridae et est responsable de la maladie à virus Marburg (MVD). Depuis son identification en 1967, il a causé 14 épidémies en 50 ans, principalement en Afrique. L'épidémie la plus sévère a eu lieu en Angola en 2005, avec 252 cas et un taux de létalité de 90 %.

Transmission

Le MARV est une fièvre hémorragique zoonotique transmise par les chauves-souris frugivores *Rousettus aegyptiacus*. D'autres espèces de chauves-souris et certains primates non humains peuvent également être infectés et agir comme hôtes intermédiaires. La transmission interhumaine se fait par contact direct avec les fluides biologiques des personnes infectées ou avec des surfaces contaminées. Le personnel médical et les proches des malades sont particulièrement exposés, notamment lors des rites funéraires. La transmission verticale n'a pas été démontrée, mais le virus peut persister dans le sperme jusqu'à trois mois après la guérison.

Diagnostic

L'incubation varie de 2 à 21 jours. Les premiers symptômes incluent de la fièvre, des céphalées et des douleurs musculaires, suivis d'éruptions cutanées vers le septième jour. La maladie entraîne souvent un décès rapide entre le 8^e et le 9^e jour. En raison de la similarité des symptômes avec d'autres fièvres hémorragiques virales comme Ebola, le diagnostic clinique est difficile et doit être confirmé par RT-PCR. La recherche d'IgG permet une confirmation tardive. Les échantillons doivent être manipulés dans des laboratoires de niveau 4 de biosécurité.

Symptômes

La maladie débute par de la fièvre, des céphalées et des douleurs musculaires. Vers le septième jour, des éruptions cutanées apparaissent, suivies d'une défaillance multiviscérale entraînant souvent la mort entre le 8^e et le 9^e jour. Le taux de létalité varie entre 24 et 90 %, en fonction de la qualité des soins prodigués.

Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral spécifique pour la MVD. La prise en charge est uniquement symptomatique. Des recherches sont en cours sur plusieurs antiviraux comme le galidesivir, le favipiravir et le remdesivir, qui ont montré des résultats prometteurs sur des modèles animaux. L'anticorps monoclonal MBP091 a démontré une efficacité de 100 % chez des primates non humains et a passé un essai clinique de phase 1 validant son innocuité. L'OMS a mis en place l'essai clinique SOLIDARITY PARTNERS pour tester ces traitements lors des épidémies successives.

Vaccination

Actuellement, 28 candidats vaccins sont en développement. Le consortium MARVAC a priorisé quatre vaccins, dont deux plateformes principales :

- rVSV-MARV : Le VSVΔG-MARV-GP (Musoke), développé depuis 2005, a montré une protection complète des primates non humains après une seule injection, avec une réponse immunitaire durable jusqu'à 14 mois. Le rVSVΔG-MARV-GP (Angola) ou PHV01 a démontré une protection dès trois jours après vaccination, permettant une utilisation potentielle en post-exposition.
- ChAdV : Le ChAd3-Marburg, développé par le Sabin Vaccine Institute, a montré une protection rapide et prolongée chez les primates non humains, et a été utilisé lors de l'épidémie au Rwanda en 2024. Le ChAdOx1 Marburg, mis au point par l'Oxford Vaccine Group, est en essai clinique de phase 1 depuis juillet 2024 pour tester son innocuité et son immunogénicité.

L'OMS a implémenté rapidement un protocole de vaccination en anneau en Tanzanie pour tester ces vaccins en urgence.

Bref description de la maladie Ebola à virus Sudan

Phylogénie

Le virus Ebola Soudan (SUDV) appartient au genre *Orthoebolavirus* et est responsable de la maladie à virus Soudan (SVD). Depuis son identification en 1976, 8 épidémies ont été attribuées à SUDV, avec un total de 956 cas et 503 décès (taux de létalité de 53 %). Contrairement au virus Ebola Zaïre (EBOV), qui est à l'origine de la majorité des épidémies, SUDV ne bénéficie pas encore de vaccins ou de traitements spécifiquement approuvés.

Transmission

Le SUDV est une maladie zoonotique dont l'hôte naturel est la chauve-souris frugivore de la famille des *Pteropodidae*. La transmission à l'homme se produit par contact avec des animaux infectés, vivants ou morts. Une transmission interhumaine est également possible via les fluides corporels, les objets contaminés ou des pratiques médicales à risque. La transmission sexuelle a été observée mais reste rare. L'absence d'immunité collective et la persistance du virus dans le réservoir animal compliquent son contrôle.

Diagnostic

Le diagnostic repose principalement sur la RT-PCR et des tests sérologiques (ELISA). Des tests de diagnostic rapide existent, mais ne permettent pas de différencier SUDV de l'EBOV. Les échantillons biologiques doivent être manipulés avec précaution en raison du risque élevé d'infection.

Symptômes

Après une incubation de 2 à 21 jours, la maladie évolue en deux phases. La phase sèche comprend de la fièvre, une fatigue intense, des douleurs musculaires et des maux de tête. La phase humide est marquée par des vomissements, des diarrhées, des hémorragies internes et externes, ainsi qu'une défaillance multiviscérale. C'est à ce stade que la contagiosité est maximale.

Traitement

Aucun traitement spécifique n'est approuvé pour SVD. La prise en charge repose sur des soins de soutien, incluant la réhydratation et le traitement symptomatique. Plusieurs antiviraux, comme le galidesivir et l'obeldesivir, ont montré une efficacité en préclinique. Des anticorps monoclonaux, notamment Inmazeb et Ebanga, approuvés pour EBOV, sont à l'étude pour SUDV.

Vaccination

Deux vaccins contre EBOV, Erbevo® et Zabdeno®/Mvabea®, sont approuvés, mais n'offrent qu'une protection limitée contre SUDV. Des candidats vaccins spécifiques, comme le *rVSV-SUDV* et le *ChAd3-SUDV*, ont montré des réponses immunitaires prometteuses en essais cliniques. L'essai vaccinal *TOKOMEZA SVD* a été lancé en Ouganda pour évaluer l'efficacité du *rVSV-SUDV* en période épidémique.