

La fièvre hémorragique Marburg, appelée également maladie à virus Marburg, est une maladie rare mais grave, qui peut affecter l'homme et les primates non humains. Ses caractéristiques sont proches de la maladie à virus Ebola. Les virus Marburg et Ebola appartiennent à la même famille des filovirus et sont parmi les agents pathogènes les plus virulents connus chez l'homme. La létalité qui leur est associée peut atteindre 90 %. La première apparition connue du virus Marburg date de 1967. Il est présent en Afrique subsaharienne où ont été rapportés quelques cas sporadiques et deux épidémies de grande ampleur en République Démocratique du Congo (RDC) en 1998-2000 et en Angola en 2004-2005 [1, 2].

1. GENERALITES

Le virus Marburg appartient à la famille des filovirus dont fait également partie le virus Ebola. Contrairement à ce dernier, pour lequel existent 5 espèces¹, le virus Marburg ne comprend qu'une seule espèce (lake victoria marburgvirus ou marburg marburgvirus) composée de deux lignées distinctes (MARV et RAVN)[3] selon des études phylogénétiques. Les filovirus sont des virus enveloppés, composés d'un brin d'ARN et se présentent sous une forme filamenteuse. Du fait de leur extrême pathogénicité et de l'absence de vaccin à l'heure actuelle, ils sont considérés comme une arme biologique potentielle de catégorie 4. Leur manipulation nécessite par conséquent des conditions de sécurité extrême (laboratoires de classe 4) [2].

Agents responsables de fièvre hémorragique :

On utilise le terme générique de fièvre hémorragique virale pour désigner une maladie grave, parfois associée à une hémorragie. C'est le cas des maladies causées par les Arenavirus (fièvres de Lassa, Junin et Machupo), Bunyavirus (fièvre hémorragique de Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Hantaan), Flavivirus (fièvre jaune, dengue, fièvre hémorragique d'Omsk, fièvre de la forêt de Kyasanur) et les filovirus (fièvre hémorragique Ebola et Marburg).

- **Réservoir**

La chauve-souris *Rousettus aegyptiacus* frugivore, cavernicole, vivant en Afrique est considérée comme un hôte naturel [4, 5] du virus Marburg ; infectées, ces chauves-souris ne présentent pas les symptômes de la maladie. Elles sont présentes en Afrique, dans les zones où des cas de maladie Marburg ont été rapportés ainsi que dans d'autres zones du continent (carte 1). Deux autres espèces de chauve-souris insectivores, présentes notamment en RDC pourraient également être un réservoir naturel du virus, les recherches ayant mis en évidence la présence d'anticorps du virus Marburg [4].

- **Transmission**

- ✓ Contamination initiale

¹ [Lien disponible](#) vers la Note Fièvre hémorragique à virus Ebola, juin 2014 (InVS), sur le site InVS (consulté le 20/05/15)

La plupart des épidémies de Marburg recensées chez l'homme avaient pour origine l'entrée d'un humain dans une grotte (ou une mine) habitée par des chauves-souris [4]. La contamination peut également se faire par contact avec les tissus d'un singe infecté, comme cela a été le cas lors de la première épidémie recensée en 1967 [6].

L'erreur de manipulation ou le non-respect des conditions de sécurité lors de la manipulation du virus en laboratoire ont été décrites comme étant à l'origine d'une contamination chez l'homme en Russie en 1990 [7].

✓ Transmission inter humaine

La propagation du virus Marburg au sein des communautés humaines s'effectue essentiellement par la transmission de personne à personne, comme pour le virus Ebola. Cette transmission a lieu lors d'un contact direct sans protection appropriée avec les tissus ou les fluides corporels d'une personne infectée et symptomatique (ex : sang, salive, sueur, sperme, fèces, vomissures) ou d'un cadavre contaminé. Les modes de transmission les plus à risque sont les soins médicaux et les rites funéraires [1].

2. HISTORIQUE DES EPIDEMIES

Le virus Marburg a fait son apparition en 1967, alors que des chercheurs en laboratoire dans les villes de Marburg et Francfort en Allemagne et Belgrade en Serbie (ex Yougoslavie) ont été contaminés par un virus inconnu jusqu'alors. Au total, 32 personnes ont été infectées (dont 6 par transmission de personne à personne) et 7 sont décédées. La source d'infection, des singes de l'espèce *Chlorocebus sabaeus* (appelé « singe vert ») sur lesquels travaillaient conjointement les 3 laboratoires, et qui avaient été importé d'Ouganda, a été rapidement identifiée [8].

Le premier cas de contamination identifié sur le continent Africain a eu lieu en 1975 à Johannesburg, chez un jeune homme revenant d'un voyage au Zimbabwe [9]. Par la suite, le virus a provoqué quelques épidémies sporadiques, au Kenya (1980 et 1987) [10, 11] et en Ouganda (2007, 2012 et 2014) [12, 13].

Le premier épisode d'épidémie communautaire en Afrique a eu lieu entre 1998 à 2000, en RDC (zone minière de Durba/Watsa, à l'est du pays). Au cours de cette épidémie, 154 cas dont 128 décès (létalité : 82 %) ont été identifiés. Il s'agissait des premiers cas rapportés dans le pays [14]. La particularité de cette épidémie est que la plupart des personnes touchées travaillaient dans une mine d'or et que le nombre de transmissions secondaires est resté limité. Plusieurs souches virales ont été identifiées parmi les personnes infectées, élément en faveur de multiples contaminations primaires. L'origine de ces contaminations reste indéterminée même si la fin de l'épidémie a coïncidé avec la fermeture de la mine d'or, suggérant que le réservoir du virus se trouve dans ce type d'habitat (mine, grotte).

Entre octobre 2004 et août 2005, l'Angola a connu sa première épidémie dans la province d'Uíge, au nord du pays, près de la frontière avec la RDC. Le bilan était de 252 cas dont 227 décès (létalité : 90 %) [15]. C'est encore à ce jour l'épidémie de virus Marburg la plus importante.

La dernière apparition du virus Marburg date d'octobre 2014, en Ouganda, avec un seul cas confirmé rapporté près de la capitale Kampala².

La localisation des cas rapportés de maladie à virus Marburg en Afrique figure sur la carte 1.

Deux cas exportés ont été rapportés chez des voyageurs qui revenaient d'Ouganda, l'un aux Pays-Bas (2008), l'autre aux USA (2008) [16, 17].

² [Lien disponible](#) vers le BHI n°472 sur le site de l'InVS (consulté le 20/05/15)

3. CLINIQUE

La période d'incubation de la maladie à virus Marburg varie entre 2 à 21 jours (entre 5 à 12 jours en moyenne). Les premiers signes de la maladie se manifestent par l'apparition soudaine de symptômes de type grippal : fièvre, asthénie, frissons, céphalées et myalgies. Cette première phase est rapidement suivie de symptômes gastro-intestinaux : anorexie, nausées, vomissements et diarrhées. Après 3 à 5 jours, apparaissent les premiers symptômes spécifiques tels que le rash cutané, distinguant l'infection à filovirus d'autres maladies endémiques en Afrique (comme le paludisme). Les malades peuvent ensuite développer des symptômes neurologiques (prostration, confusion, délires), ainsi que des signes d'augmentation de la perméabilité vasculaire (œdèmes). A un stade avancé de la maladie peuvent apparaître des symptômes de type hémorragique (diarrhées sanglantes, épistaxis, ecchymoses) chez 35 à 75 % des malades [1, 2]. Dans les formes fatales, le tableau clinique s'aggrave, accompagné d'une défaillance multi viscérale avec état de choc (8 à 10 jours en moyenne après le début des signes)[18].

Chez les patients qui survivent à l'infection, le temps de convalescence est généralement long, accompagné d'arthralgies, de sueurs, d'amnésie partielle, et souvent d'infections secondaires [18]. Un cas d'uvéïte aiguë a également été décrit chez un convalescent dont les prélèvements de l'humeur aqueuse ont montré la présence du virus Marburg 3 mois après la guérison [9].

Plusieurs études rapportent la présence du virus Marburg dans le sperme de convalescents jusqu'à 13 semaines après la guérison [10, 19].

4. DIAGNOSTIC

La confirmation du diagnostic s'effectue par la détection du génome du virus par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ou par la détection d'anticorps IgM ou IgG spécifiques du virus par les méthodes sérologiques de type ELISA. Chez les patients décédés, le virus peut être détecté à partir des tissus par des méthodes immunohistochimiques. Compte tenu des conditions extrêmes de sécurité que nécessite la manipulation des virus de la famille des filovirus, seuls quelques laboratoires dans le monde ont la capacité de réaliser ces analyses.

En pratique, la PCR est la méthode de détection la plus fiable et la plus rapide dans un contexte d'urgence. En effet, la virémie (apparition du virus dans le sang) a lieu dès l'apparition des symptômes, rendant possible, dès lors, la détection du génome viral [18].

Les premiers signes cliniques de la maladie Marburg sont similaires à ceux de plusieurs maladies endémiques en Afrique comme le paludisme, la fièvre typhoïde ou la fièvre de Lassa, ce qui peut rendre difficile le diagnostic, en particulier dans le cadre d'un cas isolé.

5. TRAITEMENT

Des traitements et vaccins expérimentaux pour le virus Marburg ont montré leur efficacité chez l'animal [20], efficacité non encore validée chez l'homme.

La principale prise en charge est basée sur l'isolement des patients et le traitement symptomatique à savoir la réhydratation, l'apport en électrolytes, la stabilisation du taux d'oxygène et le traitement d'éventuelles surinfections. Le soutien psychologique doit également être intégré à la prise en charge par les professionnels de santé.

6. PREVENTION

Le mode de transmission primaire du virus de l'animal à l'homme fait toujours l'objet de recherches. En l'état actuel des connaissances, la prévention contre l'infection repose sur le fait

d'éviter le contact avec les chauves-souris cavernicoles frugivores ainsi que le contact avec les tissus de singes malades (« singe vert ») dans les pays ayant déjà rapporté des cas de virus Marburg.

Les mesures principales de prévention se concentrent essentiellement sur la prévention de la transmission de personne à personne. Elles sont communes aux fièvres hémorragiques à virus Marburg et Ebola³ et reposent principalement sur :

- La recherche active de cas en communauté et l'isolement ou le suivi pendant 21 jours des personnes ayant eu un risque d'exposition au virus, afin de couper les chaînes de transmission.
- Une protection adaptée des personnels soignants afin d'éviter tout contact direct avec un patient infecté, par l'utilisation d'un matériel approprié (combinaison, gants, masque et lunette) et dans un environnement adapté.

En France :

La maladie à virus Marburg est considérée comme une « fièvre hémorragique africaine »⁴, à ce titre elle fait partie des maladies à déclaration obligatoire en France.

Le Haut Comité de Santé Publique (HCSP) fournit aux pouvoirs publics, en liaison avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire aux stratégies de prévention et de sécurité sanitaire.

Au vu de l'épidémiologie connue du virus Marburg, le risque d'importation est, d'une manière générale très faible en France. Lors du dernier épisode connu de maladie à virus Marburg, en Ouganda en octobre 2014, dont le bilan OMS a fait état d'un cas, le risque d'importation était extrêmement faible. Dans le cas d'une épidémie de Marburg de plus grande ampleur sur le continent Africain, une surveillance renforcée serait immédiatement mise en place en France.

Compte tenu des analogies existantes entre les filovirus Marburg et Ebola (sur leur mode de transmission, leur répartition géographique et leur physiopathologie notamment) des mesures similaires à celles mises en place lors de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014, seraient engagées en France, à savoir : une évaluation des risques, une définition de cas et d'une zone à risque, puis une surveillance renforcée motivant la mise en œuvre des recommandations du HCSP.

A titre indicatif, suite à l'annonce de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en mars 2014, les avis du HCSP suivants ont été publiés :

- Conduite à tenir autour des cas suspects de fièvre hémorragique à virus Ebola⁵ :
 - ✓ Si une personne a séjourné dans une zone affectée par l'épidémie (selon la définition de cas de l'InVS) depuis moins de 21 jours et qu'elle est asymptomatique, il est recommandé que cette personne surveille quotidiennement sa température. Cette mesure est d'autant plus importante si elle a été en contact avec une personne affectée.
 - ✓ Un patient symptomatique (fièvre supérieure à 38°C selon la définition de cas en vigueur de l'InVS) doit être classé comme cas exclu ou cas possible grâce à l'appui scientifique de

³ http://www.who.int/csr/disease/ebola/manual_EVD/en/ (consulté le 20/05/15)

⁴ Fiche de déclaration des « fièvres hémorragiques africaines ». [Lien disponible](#) sur le site de l'InVS (consulté le 20/05/2015)

⁵ [Lien disponible](#) sur le site de l'HCSP (consulté le 20/05/2015)

l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et du Centre National de Référence (CNR), en collaboration avec l'Agence Régionale de Santé (ARS). Les conditions de prise en charge ainsi que les précautions à prendre sont décrites dans l'avis du HCSP.

- Recommandations à l'intention des professionnels de santé des établissements de santé non « établissements de santé de référence habilités »⁶.
- Conduite à tenir concernant la transmission du virus Ebola après guérison clinique, par les liquides biologiques et notamment par voie sexuelle⁷.
- Conduite à tenir concernant l'identification et le suivi des personnes contacts d'un cas possible ou confirmé de maladie à virus Ebola⁸.
- Prise en charge des personnels de santé en cas d'exposition au sang⁹.
- Equipements de protection individuels pour la prise en charge des patients cas suspects, possibles ou confirmés de maladie à virus Ebola¹⁰.

POINTS CLES :

- La fièvre hémorragique à virus Marbourg est une maladie rare, affectant l'homme et les primates non-humains, dont la létalité peut atteindre 90 % chez l'homme.
- Un réservoir naturel a été identifié : la chauve-souris *Rousettus Aegyptiacus*. Cavernicole et frugivore, elle vit dans plusieurs zones de l'Afrique.
- Le virus se transmet à l'homme au contact de cette chauve-souris ou au contact des tissus d'un animal infecté (singe vert notamment). La transmission interhumaine s'effectue par les fluides biologiques d'une personne infectée et symptomatique.
- Le temps d'incubation de la maladie est de 2 à 21 jours, période pendant laquelle la personne infectée n'est pas symptomatique et n'est pas contagieuse.
- En l'absence de traitement spécifique et de vaccin chez l'homme, la prise en charge est essentiellement symptomatique.
- La première épidémie connue de maladie à virus Marburg date de 1967, en Allemagne (ville de Marburg), parmi des chercheurs en laboratoire qui travaillaient sur une même espèce de singe (singe vert) importé d'Ouganda.
- Le virus Marburg a depuis été à l'origine de quelques épidémies sporadiques en Afrique sub-saharienne et de deux de grande ampleur en République Démocratique du Congo en 1998-2000 et en Angola en 2005.
- Les mesures de contrôle d'une épidémie à virus Marburg s'effectuent principalement par la prévention de la transmission interhumaine : l'information au public, la prise en charge et l'isolement des cas et le suivi des contacts pendant 21 jours et la protection adéquate lors des soins prodigués aux malades.

⁶ [Lien disponible](#) sur le site de l'HCSP (consulté le 20/05/2015)

⁷ [Lien disponible](#) sur le site de l'HCSP (consulté le 20/05/2015)

⁸ [Lien disponible](#) sur le site de l'HCSP (consulté le 20/05/2015)

⁹ [Lien disponible](#) sur le site de l'HCSP (consulté le 20/05/2015)

¹⁰ [Lien disponible](#) sur le site de l'HCSP (consulté le 20/05/2015)

Carte 1 : Cas humains rapportés de maladie à virus Marburg en Afrique au 20/05/2015.

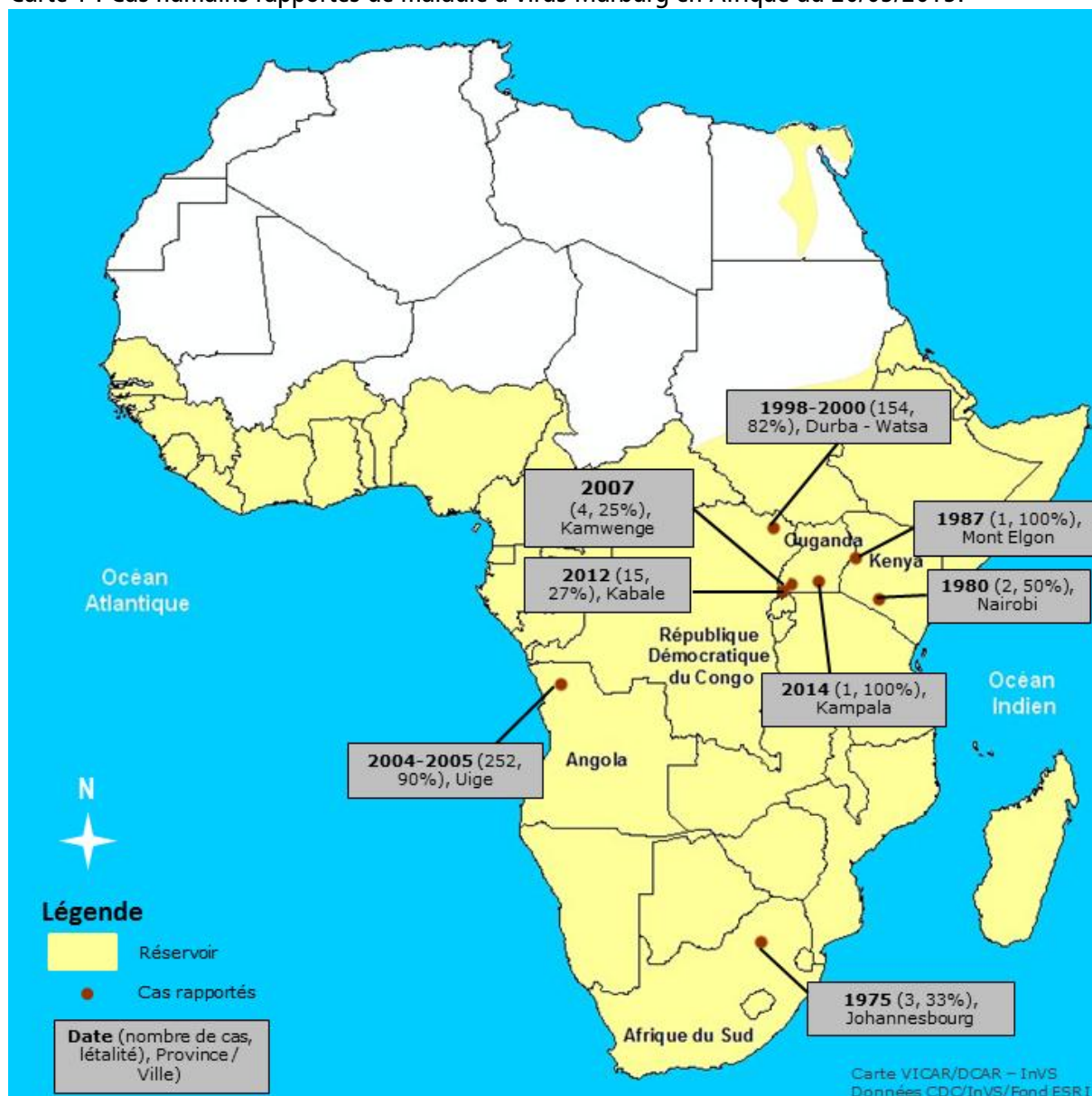


Tableau 1: Historique des cas rapportés de maladie à virus Marburg depuis 1967 dans le monde

Année	Lieu de diagnostic	Pays d'origine de la transmission	Nombre de cas	Nombre de décès	létalité	Origine de l'épidémie / Commentaires
1967 [8]	Marburg, Francfort et Belgrade Allemagne/ Serbie (ex Yougoslavie)	Ouganda	31	7	23%	Manipulation en laboratoire des tissus de singe vert importé d'Ouganda. Un cas supplémentaire a été identifié par sérologie a posteriori.
1975 [9]	Johannesbourg/Afrique du Sud	Zimbabwe	3	1	33%	Homme revenant du Zimbabwe (cas décédé), ayant probablement visité une cave. Transmission secondaire à sa compagne de voyage et à une infirmière de l'hôpital de Johannesburg où il a été hospitalisé.
1980 [10]	Nairobi/ Kenya	Kenya	2	1	50%	Visite de la grotte "Kitum" au Parc national Mont Elgon.
1987 [11]	Nairobi/ Kenya	Kenya	1	1	100%	Visite de la cave "Kitum" au Parc national Mont Elgon.
1990 [7]	Koltsovo/ Russie (ex URSS)	Russie	1	0	0%	Incident laboratoire.
1998-2000 [14]	Durba – Watsa/RDC	République Démocratique du Congo	154	128	82%	Epicentre : mine d'or "Goroubwa". Quelques transmissions secondaires dans le village voisin de Watsa.
2004-2005 [15]	Uige / Angola	Angola	252	227	90%	Début de l'épidémie situé dans la province d'Uige. Origine de la primo-infection inconnue.
2007 [12]	Kamwenge/ Ouganda	Ouganda	4	1	25%	Ouvrier de la mine d'or de "kitaka".
2008 [16]	Colorado/ USA	Ouganda	1	0	0%	Personne ayant visité de la cave "Python" à Maramagambo. Hospitalisation dès le début des symptômes 4 jours après son retour dans le Colorado.
2008 [17]	Leiden/ Pays-Bas	Ouganda	1	1	100%	Visite de la cave "Python" à Maramagambo. Patient hospitalisée 3 jours après son retour aux Pays-Bas.

2012 [13]	Kabale, Ibanda, Mbarara, Kampala/ Ouganda	Ouganda	15	4	27%	Les résultats préliminaires de l'enquête épidémiologique ont identifié deux chaînes de transmissions à Kabale et Ibanda. Les souches identifiées chez un patient de chaque chaîne étaient très proche de celles identifiées en 2008 parmi des chauves-souris <i>R. Aegyptiacus</i> vivant près de la cave du Python.
2014 ¹¹	Kampala, Mpigi/ Ouganda	Ouganda	1	1	100%	Origine de la contamination non précisée.

Source : InVS / CDC

¹¹ [Lien disponible](#) vers le BHI n°472 sur le site de l'InVS (consulté le 12/03/2015)

BIBLIOGRAPHIE

1. Brauburger K, Hume AJ, Muhlberger E, Olejnik J. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses*. 2012;4(10):1878-927.
2. Leroy E, Baize S, Gonzalez JP. [Ebola and Marburg hemorrhagic fever viruses: update on filoviruses]. *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial*. 2011;71(2):111-21.
3. Peterson AT, Holder MT. Phylogenetic assessment of filoviruses: how many lineages of Marburg virus? *Ecology and evolution*. 2012;2(8):1826-33.
4. Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, Formenty P, Leman PA, Kemp A, et al. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(12):1847-51.
5. 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(8):e764.
6. Martini GA, Schmidt HA. [Spermatogenic transmission of the "Marburg virus". (Causes of "Marburg simian disease")]. *Klinische Wochenschrift*. 1968;46(7):398-400.
7. Nikiforov VV, Turovskii Iu I, Kalinin PP, Akinfeeva LA, Katkova LR, Barmin VS, et al. [A case of a laboratory infection with Marburg fever]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*. 1994(3):104-6.
8. Martini GA. Marburg virus disease. *Postgraduate medical journal*. 1973;49(574):542-6.
9. Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, Trappler B, Clausen L, Meyers AM, et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *British medical journal*. 1975;4(5995):489-93.
10. Smith DH, Isaacson M, Johnson KM, Bagshawe A, Johnson BK, Swanapoel R, et al. Marburg-virus disease in Kenya. *The Lancet*. 1982;319(8276):816-20.
11. 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. *Archives of virology Supplementum*. 1996;11:101-14.
12. Adjemian J, Farnon EC, Tschiko F, Wamala JF, Byaruhanga E, Bwire GS, et al. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever among miners in Kamwenge and Ibanda Districts, Uganda, 2007. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204 Suppl 3:S796-9.
13. Albariño CG, Shoemaker T, Khristova ML, Wamala JF, Muyembe JJ, Balinandi S, et al. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology*. 2013;442(2):97-100.
14. 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. *The New England journal of medicine*. 2006;355(9):909-19.
15. 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. *Journal of virology*. 2006;80(13):6497-516.
16. CDC. Imported case of Marburg hemorrhagic fever - Colorado, 2008. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2009;58(49):1377-81.
17. Timen A, Koopmans MP, Vossen AC, van Doornum GJ, Gunther S, van den Berkmortel F, et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(8):1171-5.
18. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204 Suppl 3:S810-6.
19. Martinez RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *The Journal of pathology*. 2015;235(2):153-74.

20. Nakayama E, Saijo M. Animal models for Ebola and Marburg virus infections. *Frontiers in Microbiology*. 2013;4.