

ÉMERGENCE DU VIRUS SCHMALLEMBERG DANS LE NORD DE L'EUROPE*

Damien Vitour¹, Estelle Lara¹, Corinne Sailleau¹, Emmanuel Bréard¹, Cyril Viarouge¹,
Alexandra Desprat¹, Virginie Doceul¹, Emilie Chauveau¹, Micheline Adam¹,
Morgane Dominguez² et Stéphan Zientara¹

RÉSUMÉ

En 2006, l'introduction soudaine et inattendue du sérotype 8 de BTV (BTV-8) dans le Nord de l'Europe a constitué un événement majeur en santé animale. L'histoire semble se répéter aujourd'hui avec l'émergence d'une nouvelle arbovirose provoquée par le virus Schmallenberg qui touche également les ruminants.

Mots-clés : Virus Schmallenberg (SBV), émergence.

SUMMARY

The sudden and unexpected emergence of BTV serotype 8 (BTV-8) In 2006, in Northern Europe, was regarded as a major event in animal health. With the emergence in 2011 of the Schmallenberg virus, another important disease is now spreading in ruminant populations.

Keywords: Schmallenberg virus (SBV), Emergence.



I - INTRODUCTION

A la fin de l'été 2011, des cas de diarrhées associées à une hyperthermie, une perte d'appétit et une chute importante de la production de lait étaient décrits chez des bovins adultes en Allemagne (Rhénanie du Nord et Westphalie). Ces symptômes étaient transitoires et disparaissaient en général en quelques jours. Par ailleurs, l'observation de certains signes cliniques évocateurs de la fièvre catarrhale ovine (FCO) laissait craindre une résurgence de ce virus qui provoqua une épizootie majeure en 2006-2008 [Thiry *et al.*, 2006]. La recherche de nombreux agents pathogènes dans des prélèvements provenant

de bovins malades s'est révélée négative malgré l'utilisation d'approches innovantes comme la bio-puce Epizone Biochip 5.1 qui comporte plus de 2 000 amorces de virus. Après ces multiples investigations, l'Institut Friedrich-Loëffler (FLI) a identifié en novembre 2011 par séquençage haut débit à partir d'échantillons de sang de bovins malades, des séquences nucléotidiques appartenant à un nouveau virus qui fut dénommé Schmallenberg virus (SBV), du nom de la ville d'où provenaient les prélèvements d'origine [Hoffmann *et al.*, 2012].

* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 1^{er} juin 2012

¹ UMR 1161 Virologie Anses-INRA-ENVA, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), 23 Avenue du Général De Gaulle, 94703 Maisons-Alfort, France

² Anses, DSL, Unité de surveillance épidémiologique, Maisons-Alfort, France
dvitour@vet-alfort.fr - szientara@vet-alfort.fr

L'implication du SBV dans les signes cliniques observés fut confirmée quelque temps plus tard par une infection expérimentale sur des bovins âgés de 9 mois, qui permit de noter que la virémie induite par le SBV semblait être transitoire (de 4 jours) [Hoffmann *et al.*, 2012]. L'analyse de la séquence du génome viral indiquait initialement des similitudes avec les virus Akabane, Aino et Shamonda, qui appartiennent au genre *Orthobunyavirus* au sein de la famille des *Bunyaviridae*. Par la

suite, une étude japonaise rapporta une parenté forte du SBV avec le virus Shamonda mais également avec les virus Sathuperi et Douglas [Yanase *et al.*, 2012] (voir ci-dessous). Le FLI a rapidement développé un test de détection du génome du SBV par RT-PCR en temps réel dont le protocole a été partagé avec un certain nombre de partenaires européens. Dans le même temps, un système de surveillance épidémiologique était mis en place au niveau européen.

II - SIGNES CLINIQUES

Au cours du mois de décembre 2011, les Pays-Bas signalent pour la 1^{ère} fois une action tératogène du SBV chez des ovins, dont les caractéristiques s'assimilent aux effets observés avec les virus Akabane et Aino [Kurogi *et al.*, 1975]. Ainsi, des femelles infectées en début de gestation sont capables de transmettre le virus au(x) fœtus (ovins, caprins et bovins) qui développe(nt) alors des malformations atypiques conduisant, la plupart du temps, à une mort intra-utérine ou à un décès rapide après leur mise bas. Les avortons/mort-nés malformés présentent des atteintes ostéoarticulaires et nerveuses regroupées sous le terme d'arthrogrypose, des raccourcissements des tendons du jarret, des déformations mandibulaires et crâniennes, des torticolis, des torsions du sternum et du rachis (figure 1). Les autopsies d'avorton ont permis

de constater parfois des hydranencéphalies (absence des hémisphères cérébraux) ainsi que des aplasies du cervelet. Les nouveau-nés infectés souffrent de troubles nerveux sévères conduisant généralement à la mort de l'animal en quelques heures ou quelques jours (figure 1). Si l'on se réfère de nouveau au virus Akabane, l'atteinte du fœtus surviendrait entre les 28^e et 36^e jours de gestation pour les ovins, les 30^e et 50^e jours de gestation chez les caprins ou les 76^e et 174^e de gestation chez les bovins [Kirkland *et al.*, 1988; Smith et Sherman, 2009]. La détection du génome de SBV à partir du cerveau, sang ou rate d'avortons malformés ou de mort-nés – lesquels constituent la majorité des cas diagnostiqués - témoigne dès lors d'une infection des mères lors de la gestation, au cours de l'automne 2011.

III - ÉPIDÉMIOLOGIE

Fin décembre 2011, les autorités belges informaient les États membres de l'Union Européenne de la présence de ce nouvel agent pathogène sur leur territoire. Le 22 janvier 2012, le Royaume-Uni déclarait également plusieurs foyers d'infection à SBV chez des ovins. Le 25 janvier 2012, le génome viral était détecté pour la première fois en France par le Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort dans des cerveaux d'agneaux mort-nés provenant de deux élevages situés

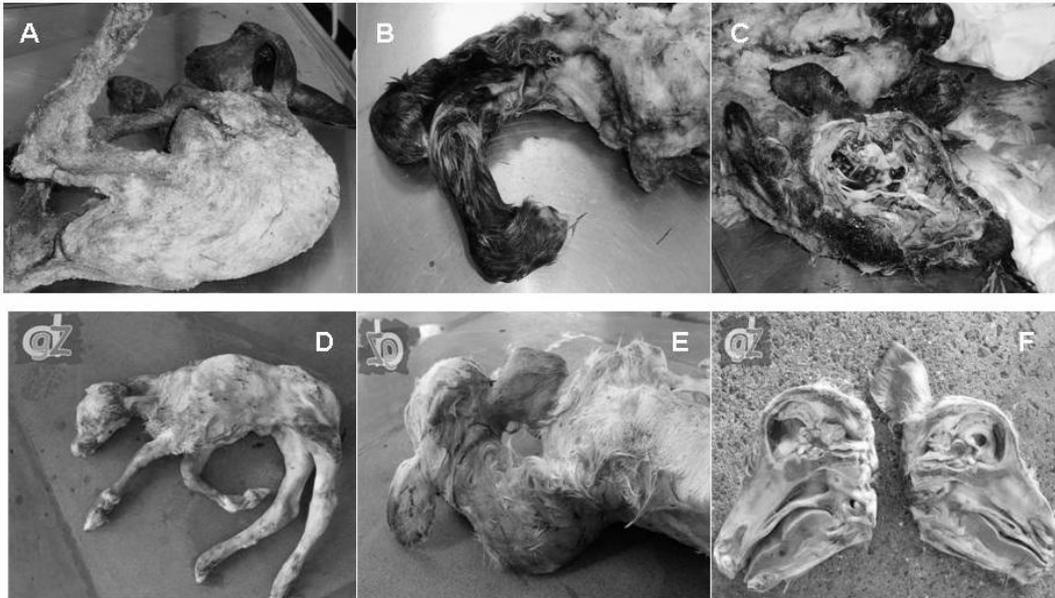
en Moselle et en Meurthe-et-Moselle. Le 16 février, un premier cas d'infection par le SBV a été confirmé chez un agneau, au Grand-Duché de Luxembourg et chez un chevreau malformé, en Vénétie, dans le nord-est de l'Italie. Le 12 mars, un premiers cas de SBV était également détecté par RT-PCR, en Andalousie. L'ensemble de ces données montrent que le SBV semblerait être maintenant présent sur toute une partie Nord et Ouest de l'Europe.

Figure 1

Photographies d'avortons d'ovins (A / B / C) et de bovins (D / E / F) infectés par le SBV.

(A et B) Arthrogrypose ; (B) Raccourcissement des tendons du jarret ; (C) Hydranencéphalie
(D) Métatarses disproportionnés ; (E) Torticolis ; (F) Hydranencéphalie
Source (ovin) : Laboratoire vétérinaire et alimentaire départemental de Meurthe-et-Moselle (LVAD 54)
Source (bovin) : Dierengezondheidszorg Vlaanderen (Belgique).

http://www.dgz.be/sites/default/files/Presentatie_Schmallenberg_GBE_20120203.pdf



Au 4 septembre 2012, 6 236 foyers de SBV étaient recensés en Europe, toutes espèces confondues, avec une majorité (plus de 80% de cas ovins) (tableau 1). A noter que des cas d'infection ont été détectés depuis cette date en Autriche (détection d'anticorps chez des ovins et des bovins), en Pologne (détection d'anticorps chez des caprins) et en Suède (détection d'anticorps chez des caprins). Pour le moment, les caprins semblent être moins sensibles que les ovins.

En France, au 13 septembre 2012, 3 197 foyers dont 2 019 (64%) de foyers bovins ont été détectés dans 74 départements métropolitains définissant une zone correspondant approximativement à la moitié nord du pays (figure 2). Les élevages infectés par le SBV sont situés principalement dans les régions du Nord-Pas-de-Calais, de Picardie, de Basse-Normandie, de Champagne-

Ardennes, d'Alsace-Lorraine, de Bourgogne, du Limousin et des Pays de Loire. Récemment, des foyers de SBV ont été détectés en Bretagne et dans le sud-ouest de la France chez des bovins adultes, indiquant une reprise de la circulation virale.

Par ailleurs, il n'est pas exclu que le SBV puisse infecter d'autres animaux, notamment la faune sauvage, qui pourraient constituer un réservoir du virus. Enfin, bien qu'aucun cas humain n'ait été recensé jusqu'à présent et que d'autres virus du même séro groupe Simbu que le SBV, comme le virus Oropouche, puissent infecter l'homme et provoquer de sévères symptômes pseudo-grippaux, toutes les données épidémiologiques, virologiques et sérologiques permettent de conclure que le virus Schmallenberg n'est pas dangereux pour l'Homme.

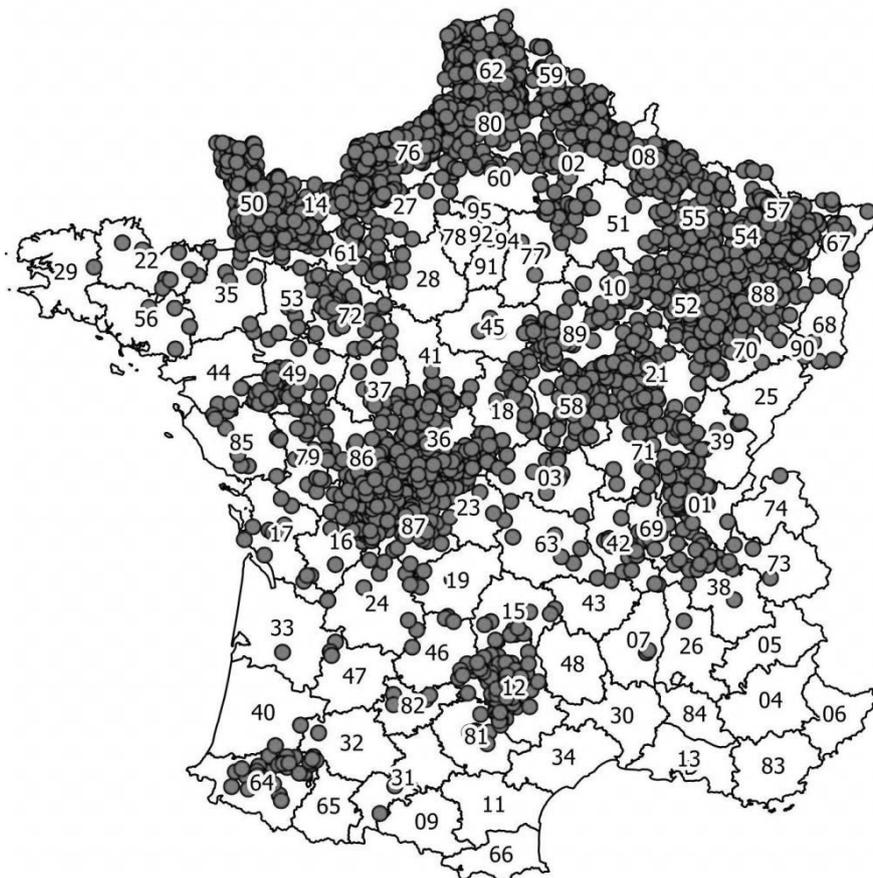
Tableau 1

Point sur la situation des foyers de SBV en Europe au 4 septembre 2012
Source : Centre de ressources épidémiologie. <http://www.survepi.org/cerepi/>

	Nombre total d'élevages atteints	Foyers ovins	Foyers bovins	Foyers caprins
France	3 197	1 143	2 019	35
Allemagne	1 800	865	887	48
Belgique	576	167	407	2
Pays-Bas	350	107	237	6
Royaume-Uni	276	223	53	0
Luxembourg	17	6	11	0
Italie	8	0	3	5
Espagne	5	5	0	0
Danemark	3	0	3	0
Suisse	4	0	0	4
Total	6 236	2 516	3 624	96

Figure 2

Localisation des foyers confirmés de SBV en France (13 septembre 2012)
Source : DGAL - Plateforme de surveillance épidémiologique en santé animale – ANSES.



IV - DIAGNOSTIC

Le diagnostic virologique repose sur la détection du génome du SBV par RT-PCR en temps réel. La méthode employée est de type duplex (méthode développée initialement par le FLI, puis par des industriels – fabricants de trousse de diagnostic vétérinaire) et est réalisée à partir de broyats d'encéphales d'avortons ou de mort-nés. Ces RT-PCR sont fondées sur la co-amplification d'un gène du SBV et d'un gène endogène (β -actine ou GAPDH) qui est utilisé comme contrôle positif interne (ou IPC). L'IPC permet de contrôler l'intégrité des ARN extraits et l'absence d'inhibiteurs de PCR. Les échantillons de sang, de rate, de cœur provenant d'avortons / mort-nés peuvent aussi être utilisés mais la sensibilité de la détection virale semble de moindre qualité. L'isolement viral s'effectue par

inoculation des broyats d'encéphale, du sérum ou du sang à des cellules Véro, BHK-21 (cellules de hamster) ou KC (cellules de culicoïde). La mise en évidence d'anticorps dans le sérum des animaux infectés s'effectuait jusqu'à récemment *via* des tests de séroneutralisation ou d'immunofluorescence, techniques relativement longues et fastidieuses. Un test ELISA indirect (développé par la société ID Vet) est désormais disponible ; ce test a été validé par le laboratoire de santé animale de l'Anses d'Alfort. Sa spécificité est de 99,5% et sa sensibilité de l'ordre de 96%. Cet outil de diagnostic sérologique, rapide et peu coûteux, sera l'outil de choix pour déterminer la séroprévalence au sein des cheptels infectés.

V - LE VIRUS

Comme évoqué plus haut, l'analyse des séquences virales a permis de classer le SBV dans la famille des *Bunyaviridae* et plus particulièrement dans le genre *Orthobunyavirus*. La famille *Bunyaviridae* regroupe plus de 350 virus qui sont subdivisés en cinq genres : les genres *Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* et *Tospovirus* qui affecte, lui, les végétaux. Certains virus dont le virus de la fièvre de la Vallée du Rift (*Phlebovirus*), le virus Akabane (*Orthobunyavirus*) et le virus de la maladie de Nairobi (*Nairovirus*) sont importants en médecine vétérinaire. D'autres, tels que le virus de la fièvre hémorragique à syndrome rénal (*Hantavirus*) et surtout le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (*Nairovirus*), peuvent infecter gravement l'homme.

Le génome des bunyavirus comprend trois segments d'ARN simple brin de polarité négative : les segments L (*Large*), M (*Medium*) et S (*Small*) [Bouloy *et al.*, 1973]. Le segment L code l'ARN polymérase ARN dépendante (ou protéine L). Le segment M code le précurseur des glycoprotéines d'enveloppe G_N et G_C (anciennement appelées respectivement G2 et G1) et également la protéine Non

Structurale m (NS_m). Le segment génomique S des orthobunyavirus permet la transcription d'un unique ARNm qui code la nucléoprotéine N et, par un décalage du cadre de lecture ouvert, la protéine Non Structurale s (NS_s) qui serait impliquée dans la pathogénicité. A noter que les segments L et S peuvent servir de matrice pour la détection du génome du SBV par RT-PCR en temps réel.

Le genre *Orthobunyavirus* auquel est apparenté le SBV comprend à lui seul plus de 170 virus. Une analyse phylogénétique initiale des segments génomiques du SBV a permis de le rapprocher d'autres orthobunyavirus connus. Ainsi, le SBV partage 70% de similitude avec le virus Akabane pour le segment L, 71% avec le virus Aino pour le segment M, et 96% avec le virus Shamonda pour le segment S [Hoffmann *et al.*, 2012]. Des données de séquences ont permis par la suite de montrer que le segment M des orthobunyavirus Sathuperi et Douglas partageait une très grande identité de séquence avec le SBV, cependant que les segments S et L montraient une homologie plus importante avec ceux du virus Shamonda [Yanase *et al.*, 2012].

Plus récemment, de nouvelles analyses phylogénétiques suggèrent que le SBV serait un ancêtre du virus Shamonda, ce dernier étant un réassortant contenant les segments génomiques S et L de SBV et le segment M

d'un autre orthobunyavirus [Goller *et al.*, 2012]. Par ailleurs, bien qu'il n'y ait *a priori* pas de protection croisée entre ces virus, ils appartiennent tous au même séro groupe Simbu.

VI - LE VECTEUR

La majorité des bunyavirus sont transmis par des arthropodes, plus particulièrement par les moustiques, les phlébotomes, les culicoïdes, les thrips (thysanoptères) et les tiques, à l'exception des hantavirus lesquels sont transmis par les rongeurs. Des études ont montré que les virus appartenant au séro groupe Simbu sont principalement transmis par des culicoïdes mais peuvent également être transmis par des moustiques du genre *Aedes* et *Culex* (virus Oropouche) ou par certaines espèces de tiques [Oya *et al.*, 1961 ; St George *et al.*, 1980]. Une étude belge a pu mettre en évidence la présence du génome de SBV à partir d'un pool de culicoïdes (*Culicoides obsoletus* et *Culicoides*

dewulfi) piégé en octobre 2011, suggérant que, à l'instar du BTV, ces petits moucheron puissent servir de vecteurs de transmission de cette infection virale (ProMED, 11 mars 2012, Schmallenberg virus - Europe (26): Vector, Morphology). L'Institut national vétérinaire danois a aussi identifié le SBV dans des culicoïdes piégés durant septembre et octobre 2011. Le BTV étant également transmis par ces diptères, il est possible que les virus SBV et BTV soient transmis par les mêmes espèces de vecteurs dans ces régions. Aussi, il est envisageable qu'une recrudescence des signes cliniques soit observée chez le bétail en corrélation avec la reprise de l'activité vectorielle.

VII - DISCUSSION

L'histoire et l'origine géographique du virus Schmallenberg posent bien évidemment des questions. Comme pour l'introduction subite du BTV-8 en 2006 aux Pays-Bas, les raisons de l'émergence du SBV en Allemagne restent inconnues. Aucun des virus les plus proches du SBV que sont Shamonda, Sathuperi, Douglas, Akabane, Aino, Peaton, ou encore Sango ne sévit en Europe [Calisher et Sever, 1995]. Bien qu'identifiés dans certaines régions du globe, ces virus semblent toutefois capables d'émerger à distance de leur aire de répartition enzootique. Ainsi, les virus Akabane et Aino, qui avaient une aire de distribution englobant l'Extrême-Orient et l'Australie, ont été retrouvés en Israël et le virus Akabane a aussi été isolé en Turquie. De même, le virus Shamonda, qui n'avait été détecté qu'au Niger dans les années 60, a récemment ré-émergé au Japon en 2005 [Yanase *et al.*, 2005]. Bien que ce virus soit de découverte récente, il fait peu de doute que son origine remonte à de nombreuses années et qu'il pourrait avoir co-évolué avec d'autres virus proches. Les virus

du séro groupe Simbu sont peu étudiés et les données épidémiologiques demeurent rares. Cependant, des études phylogénétiques fondées sur des isolats prélevés dans différentes régions du globe et à différentes époques, suggèrent une évolution génétique lente de ces virus. Par exemple, les séquences nucléotidiques de la nucléoprotéine des isolats japonais du virus Shamonda isolé en 2005 ne diffèrent que de 3% par rapport à la souche nigérienne isolée 30 ans auparavant [Yanase *et al.*, 2005]. Dans un article récent, Yanase *et al.* notent que les virus Sathuperi et Shamonda ont une distribution géographique similaire en Afrique et en Asie et utilisent les mêmes vecteurs (culicoïdes) et les mêmes hôtes vertébrés (ruminants), suggérant que l'ancêtre du SBV aurait été généré à la suite d'une co-infection de ces deux virus dans le passé [Yanase *et al.*, 2012].

De tels phénomènes de réassortiment pouvant donner lieu à de nouveaux virus ont été précédemment décrits entre des virus du genre *Orthobunyavirus* [Yanase *et al.*, 2010].

Au sein du séro groupe Simbu, le virus Peaton dériverait ainsi d'un ancêtre qui serait le produit d'un réassortiment entre les virus Akabane et Aino [Yanase *et al.*, 2003]. Plus récemment, un virus circulant au Japon serait le produit d'un réassortiment entre une souche japonaise d'Aino et une souche australienne de Peaton [Yanase *et al.*, 2010]. Compte tenu du degré de divergence du SBV avec les virus Aino, Akabane et Shamonda, il est peu probable que ce virus provienne d'un réassortiment avec ces 3 virus (et si cela était le cas, ce réassortiment ne serait pas récent et ne se serait pas produit en Europe où ces virus ne circulent pas), mais dériverait plus certainement d'un ancêtre commun.

La distribution actuelle des foyers de SBV en Europe témoigne d'une large diffusion du virus. Celui-ci s'est probablement propagé de façon au moins aussi rapide que ne l'avait fait le virus de la FCO de sérotype 8 en 2006-2007.

Des enquêtes sérologiques prospectives et rétrospectives menées sur les cheptels ovins, bovins et caprins permettront peut-être de préciser la période d'émergence de ce virus en Europe.

De même, il sera intéressant de réaliser le même type d'étude de séroprévalence dans la faune sauvage pour évaluer son implication en tant que réservoir du virus. De plus amples études sont nécessaires afin de déterminer les régions dans lesquelles le SBV est présent, d'élucider l'origine de ce virus tant génétique que géographique et son réservoir éventuel.

L'émergence du SBV nous rappelle que les bunyavirus et plus spécifiquement les orthobunyavirus constituent une menace pour

le cheptel européen. En outre, les virus Akabane et Aino, présents dans le bassin méditerranéen constituent déjà de réelles menaces d'introduction en Europe. Au-delà d'une surveillance des cheptels, une surveillance des populations vectorielles semble incontournable comme le démontre l'identification récente dans les populations d'*Anopheles maculipennis* capturés en 2009 dans la région du sud-ouest de l'Allemagne du virus Bataï (BATV) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*, séro groupe Bunyamwera) [Jost *et al.*, 2011]. Ces résultats rappellent que le BATV est adapté et en dormance dans les populations vectorielles qui se propagent dans nos régions. Cette étude mobilise notre attention sur l'importance de la surveillance des vecteurs pour évaluer les risques et prévenir d'une éventuelle ré-émergence de tels virus dans nos régions.

Il est surprenant que le SBV ait été introduit dans la même région d'Europe où les virus de la FCO, de sérotype 8 en 2006, puis les sérotypes 6 et 11, ont également émergé. On peut imaginer un scénario dans lequel le SBV existait dans une région du globe mais ne provoquait pas ou peu de signes cliniques chez les espèces autochtones ou bien était responsable d'avortements ou de malformations d'étiologie inconnue. Il est possible que le brusque changement d'écosystème qu'il a connu lui ait conféré les conditions requises pour une pathogénicité accrue et une propagation rapide. Nul ne doute qu'avec l'augmentation considérable des échanges internationaux d'animaux et/ou de produits d'origine végétale ou animale, l'Europe sera de plus en plus fréquemment soumise à ce type d'émergence.

BIBLIOGRAPHIE

Bouloy M., Krams-Ozden S. *et al.* - Three-segment RNA genome of Lumbo virus (Bunyavirus). *Intervirology*, 1973, **2**(3), 173-180.

Calisher C.H. and Sever J.L. - Are North American Bunyamwera serogroup viruses etiologic agents of human congenital defects of the central nervous system? *Emerg. Infect. Dis.*, 1995, **1**(4), 147-151.

Goller KV, Höper D, Schirrmeyer H, Mettenleiter TC, Beer M: Schmallenberg Virus as Possible Ancestor of Shamonda

Virus. Emerg. Infect. Dis., 2012, **18**(10), 1644-1646.

Hoffmann B., Scheuch M. *et al.* - Novel orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, **18**(3), 469-472.

Jost H., Bialonski A. *et al.* - Isolation and phylogenetic analysis of Bataï virus, Germany. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2011, **84**(2), 241-243.

Kirkland P.D., Barry R.D. *et al.* - The development of Akabane virus-induced

- congenital abnormalities in cattle. *Vet Rec*, 1988, **122**(24), 582-586.
- Kurogi H., Inaba Y. *et al.* - Serologic evidence for etiologic role of Akabane virus in epizootic abortion-arthrogryposis-hydranencephaly in cattle in Japan, 1972-1974. *Arch. Virol.*, 1975, **47**(1), 71-83.
- Oya A., Okuno T. *et al.* - Akabane, a new arbovirus isolated in Japan. *Jpn J. Med. Sci. Biol.*, 1961, **14**, 101-108.
- Smith M.C. and Sherman D.M. - Goat medicine. Oxford (Grande-Bretagne), 2nd edition, 2009, Lea & Febiger, Malvern PA, 871 p.
- St George T.D., Standfast H.A. *et al.* - Peaton virus: a new Simbu group arbovirus isolated from cattle and *Culicoides brevitarsis* in Australia. *Aust. J. Biol. Sci.*, 1980, **33**(2), 235-243.
- Thiry E., Saegerman C. *et al.* - Bluetongue in northern Europe. *Vet. Rec.*, 2006, **159**(10), 327.
- Yanase T., Aizawa M. *et al.* - Genetic characterization of Aino and Peaton virus field isolates reveals a genetic reassortment between these viruses in nature. *Virus Res.*, 2010, **153**(1), 1-7.
- Yanase T., Kato T. *et al.* - Genetic reassortment between Sathuperi and Shamonda viruses of the genus Orthobunyavirus in nature: implications for their genetic relationship to Schmallenberg virus. *Arch. Virol.*, 2012, **157**(8), 1611-1616.
- Yanase T., Maeda K. *et al.* - The resurgence of Shamonda virus, an African Simbu group virus of the genus Orthobunyavirus, in Japan. *Arch. Virol.*, 2005, **150**(2), 361-369.
- Yanase T., Yoshida K. *et al.* - Sequence analysis of the medium RNA segment of three Simbu serogroup viruses, Akabane, Aino, and Peaton viruses. *Virus Res.*, 2003, **93**(1), 63-69.

