

« USUTU » : QUÉSACO ?

Toma Bernard¹



Au cours de ces dernières années, le mot original « Usutu » est apparu dans diverses publications signalant l'émergence d'un virus en Europe, apparemment sans conséquences graves. Tout récemment, il a été associé au mot France [Decors et Lecollinet, 2015]. Ceci justifie une légitime curiosité pour en savoir plus et faire le point sur ce virus apparemment en expansion en Europe.

I - ORIGINE AFRICAINE

Diverses publications rappellent que ce virus a été découvert en Afrique du sud, en 1959, par isolement à partir d'un moustique (*Culex neavei*), et qu'il a reçu le nom de la rivière éponyme près de laquelle son vecteur avait été capturé [Woodall, 1964].

Au cours des quatre décennies suivantes, sa présence a été identifiée dans différents pays d'Afrique : Sénégal, République de Centre Afrique,

Nigéria, Ouganda, Burkina Faso, Côte-d'Ivoire et Maroc. Dans ces pays, les organismes infectés étaient des oiseaux sauvages, des moustiques du genre *Culex* et, exceptionnellement, l'Homme [Nikolay *et al.*, 2011].

Jusqu'en 2001, le virus Usutu était considéré comme exclusivement africain, non pathogène pour les animaux domestiques et exceptionnellement zoonotique. Donc, d'intérêt limité en pathologie.

II - INTRODUCTION EN EUROPE

En 2001, le virus Usutu a été isolé à partir de merles noirs (*Turdus merula*) tués par une épizootie ayant atteint différentes espèces de passereaux résidant en Autriche, à quelques milliers de km du pays infecté le plus proche ! [Weissenböck *et al.*, 2002]. Avec le recul, on a pu montrer que la forte mortalité de merles survenue en Toscane, dès 1996, était due à ce virus [Weissenböck *et al.*, 2013].

Au cours des années suivantes, le virus Usutu a été détecté dans différents pays d'Europe chez des oiseaux morts et/ou des moustiques : en Hongrie (2005), en Italie (2009), en Espagne (2006 et 2009)

en Suisse (2006) [Vasquez *et al.*, 2011] et en Allemagne (2013). En Belgique, la présence du virus Usutu a été révélée par la mise en évidence de constituants protéiques et génomiques chez un bouvreuil pivoine (*Pyrrhula pyrrhula*) et un pic épeiche (*Dendrocopos major*) de la vallée de la Meuse [Garigliany *et al.*, 2014]. En France, des analyses effectuées sur des prélèvements provenant de merles noirs trouvés morts au début août 2015 dans le département du Haut-Rhin ont permis au laboratoire national de référence de l'Anses (Maisons-Alfort) de confirmer la présence du virus Usutu [Decors et Lecollinet, 2015].

¹ École vétérinaire d'Alfort

L'infection par ce virus a également été démontrée par sérologie chez des oiseaux sauvages en République tchèque (2005), en Angleterre (2001-2002), en Allemagne (2007), en Italie (2007), en Pologne (2006), en Espagne (2003-2006) en Suisse

(2006) [Vasquez *et al.*, 2011] et en Grèce (2014). La figure 1 montre les lieux où des études épidémiologiques ont révélé la présence du virus Usutu en Europe jusqu'à 2014 [Ashraf *et al.*, 2015].

Figure 1

Localisation géographique des études épidémiologiques sur oiseaux et moustiques ayant révélé la présence de virus Usutu en Europe jusqu'à 2014.

Chaque point correspond à une étude épidémiologique (Ashraf *et al.*, 2015).



L'étude génomique de souches isolées en Autriche, en Hongrie, en Italie et en Suisse a conduit à considérer comme très probable l'introduction du virus en Europe (Vienne) à partir de l'Afrique, suivie de sa diffusion en Europe centrale [Steinmetz *et al.*, 2011]. Cette hypothèse implique l'existence de mécanismes permettant au virus de se conserver pendant l'hiver et de reprendre un cycle infectieux l'année suivante. Par ailleurs, une étude effectuée en Italie pour la surveillance du virus *West Nile* en 2008 et 2009 a montré que vraisemblablement deux souches de virus Usutu y ont circulé pendant ces deux années [Savini *et al.*, 2011]. Il est donc

possible que, comme pour le virus *West Nile*, puissent co-exister en Europe deux mécanismes pour l'approvisionnement en virus Usutu, d'une part, une source européenne, avec persistance hivernale du virus sur place, d'autre part, une source exotique, africaine, très probablement représentée par des oiseaux migrateurs. La mise en évidence récente par Cadar *et al.* [2015] d'une possible nouvelle lignée de virus Usutu en Allemagne (la souche Usutu-BONN), plus proche des souches africaines que des souches européennes, conforte l'hypothèse d'introductions sporadiques à partir de l'Afrique.

III - LE VIRUS USUTU

Le virus Usutu est un arbovirus africain, de la famille des *Flaviviridae*, genre *Flavivirus*, du complexe Encéphalite japonaise, transmis par des moustiques. Dans ce complexe figurent également le virus *West Nile* (Afrique, Asie, Europe, Amérique) duquel il est très proche, le virus de l'encéphalite japonaise (Asie), le virus de l'encéphalite de la vallée Murray (Australie) et le virus de l'encéphalite de Saint-Louis (continent américain).

Il peut être mis en évidence par isolement en culture cellulaire (notamment de lignées cellulaires, humaines et de diverses espèces animales, y compris de mammifères [Bakonyi *et al.*, 2005]) ou par amplification génomique. L'existence de communautés antigéniques au sein des *Flavivirus*, en particulier avec le virus *West Nile*, complique la détection sérologique de l'infection à l'aide de certaines techniques à spécificité insuffisante, dans les zones, nombreuses, où les deux virus circulent. Les titrages par séroneutralisation avec différents *Flavivirus* fournissent des résultats plus spécifiques mais exigent pour être réalisés des laboratoires de haute sécurité.

⇒ Le virus Usutu a été isolé chez différentes espèces de **moustiques** : *Culex pipiens*, *Cx. neavei*, *Culex perexiguus*, *Aedes albopictus*, *Aedes caspius*, *Anopheles maculipennis*, *Culex perfuscus*, *Coquillettidia aurites*, et *Mansonia Africana*. Le plus fréquemment infecté est *Culex pipiens* [Ashraf *et al.*, 2015].

⇒ Les **espèces de vertébrés réceptives** au virus Usutu sont essentiellement des **oiseaux**.

Nikolay [2015] a recensé au moins 34 espèces réceptives d'**oiseaux**. Ashraf *et al.* [2015] ont établi la liste des espèces d'oiseaux trouvées infectées par le virus Usutu en Europe (tableau 1). Leur sensibilité est très variée, apparemment maximale chez le merle noir. Pour Rudolf *et al.* [2011], la Foulque macroule (*Fulica atra*) héberge souvent des anticorps anti-virus Usutu et pourrait jouer un rôle important dans la circulation du virus dans les zones humides. En Autriche, Meister *et al.* [2008] ont montré la présence d'anticorps spécifiques de ce virus chez plusieurs espèces d'oiseaux migrateurs pouvant avoir joué un rôle dans l'introduction du virus en Europe et à même d'en jouer un dans l'avenir vers d'autres territoires : *Sylvia communis* (Fauvette grise, *whitethroat*), *Sylvia curruca*

(Fauvette babillarde, *lesser whitethroat*), *Sylvia borin* (Fauvette des jardins, *garden warbler*), *Falco tinnunculus* (Faucon crécerelle, *kestrel*), *Circus aeruginosus* (Busard des roseaux, *marsh harrier*), *Delichon urbica* (Hirondelle de fenêtre, *house martin*), *Acrocephalus scirpaceus* (Rousserolle effarvate, *reed warbler*), *Ficedula hypoleuca* (Gobemouche noir, *pie flycatcher*), et *Hirundo rustica* (Hirondelle rustique, *barn-swallow*).

D'après Decors et Lecollinet [2015], les volailles sont peu sensibles à une infection par le virus Usutu.

L'infection a été signalée chez des mammifères, mais très rarement. En Allemagne, Cadar *et al.* [2014] ont obtenu, à partir de **chauves-souris** (*Pipistrellus pipistrellus*), des séquences génomiques analogues à celles de souches de virus Usutu isolées d'oiseaux ou de moustiques, mais n'ont pas pu isoler le virus en culture cellulaire.

En Italie, Savini *et al.* [2011] ont signalé des conversions sérologiques chez des **chevaux**.

Enfin, un petit nombre de cas **humains** ont été rapportés à une infection par le virus Usutu, en Afrique et en Europe. En Afrique, le diagnostic a été établi sur un homme présentant en 1981, en République de Centre Afrique, de la fièvre et une éruption cutanée [Adam et Digoutte, 2015]. En Europe, à la fin de l'été 2009, le virus a été associé à des troubles nerveux de deux personnes immunodéprimées, ayant reçu des transfusions sanguines, et isolé du sang de l'une d'elles, en Italie [Cavrini *et al.*, 2009 ; Pecorari *et al.*, 2009]. Ces deux patients avaient une fièvre persistante de 39,5°C, des maux de tête et des troubles nerveux.

Par ailleurs, une séro-surveillance chez des donneurs de sang a révélé une seule réponse positive sur 4 200 personnes en Allemagne [Allering *et al.*, 2012]. En Italie, sur 359 donneurs de sang, quatre possédaient des anticorps neutralisant le virus Usutu dans leur sérum [Gaibani *et al.*, 2012]. En Croatie, en 2013, des anticorps neutralisant le virus Usutu ont été détectés chez trois patients suspects d'une infection nerveuse à virus *West Nile* [Vilibic-Cavlek *et al.*, 2014].

Le virus Usutu est donc essentiellement ornitophile, pour l'instant très rarement à l'origine d'infection chez des mammifères, dont l'Homme.

Tableau 1
Espèces aviaires infectées par le virus Usutu en Europe
 [Ashraf *et al.*, 2015]

Espèce	Nom commun	Pays (année)
<i>Dendrocopos major</i>	Pic épeiche	Belgique (2014)
<i>Pyrrhula pyrrhula</i>	Bouvreuil pivoine	
<i>Columba livia domestica</i>	Pigeon domestique	Grèce (2014)
<i>Turdus philomelos</i>	Grive musicienne	Espagne(2012)
<i>Turdus merula</i>	Merle noir	Italie (2010–2011)
		Allemagne (2011)
		Hongrie (2003–2006)
		Autriche (2001–2005)
<i>Alcedo atthis</i>	Martin-pêcheur d'Europe	Allemagne (2011)
<i>Serinus canaria domestica</i>	Canari	
<i>Alectoris rufa</i>	Perdrix rouge	
<i>Asio otus</i>	Hibou moyen-duc	
<i>Caprimulgus europaeus</i>	Engoulevent d'Europe	
<i>Garrulus glandarius</i>	Geai des chênes	Italie (2010–2011)
<i>Larus michahellis</i>	Goéland leucophée	
<i>Pica pica</i>	Pie bavarde	
<i>Streptopelia decaocto</i>	Tourterelle turque	
<i>Ardea cinerea</i>	Héron cendré	Allemagne (2011)
<i>Merops apiaster</i>	Guêpier d'Europe	
<i>Passer domesticus</i>	Moineau domestique	Italie (2010–2011)
<i>Picus viridis</i>	Pic vert	
<i>Sturnus vulgaris</i>	Etourneau sansonnet	
<i>Strix nebulosa</i>	Chouette lapone	Allemagne (2011)
		Autriche (2001–2002)
		Italie (2007–2009)
<i>Gallus gallus domesticus</i>	Poulet	Suisse (2006–2007)
		Angleterre (2006)
<i>Spheniscus humboldti</i>	Manchot de Humboldt	
<i>Phoenicopterus ruber</i>	Flamant des Caraïbes	Suisse (2006–2007)
<i>Dacelo novaeguineae</i>	Martin-chasseur géant	
<i>Ciconia ciconia</i>	Cigogne blanche	
<i>Leptoptilos crumeniferus</i>	Marabout d'Afrique	
<i>Neophron percnopterus</i>	Vautour d'Egypte	Autriche (2006–2007)
<i>Bubo bubo</i>	Grand-duc d'Europe	
<i>Bubo scandiacus</i>	Harfang des neiges	
<i>Strix uralensis</i>	Chouette de l'Oural	

IV - CO-CIRCULATION AVEC LE VIRUS WEST NILE

En raison des nombreuses similitudes virales et éco-épidémiologiques des virus *West Nile* et Usutu², il a été suggéré que la surveillance épidémiologique de l'infection à virus *West Nile*, organisée dans certains pays ou dans certaines zones, soit étendue au virus Usutu sur les oiseaux, les moustiques et les syndromes nerveux infectieux chez l'Homme [Vasquez *et al.*, 2011]. D'ailleurs, plusieurs publications ont attiré l'attention sur la co-circulation de ces deux virus.

Calzolari *et al.* [2010] l'ont mise en évidence en Emilie-Romagne (Italie) en 2009 chez *Culex pipiens* : le virus Usutu y était plus fréquent que le virus *West Nile*. Rudolf *et al.* [2015] ont obtenu sur 1 243 groupes de moustiques (61 770 femelles de *Culex modestus*) collectés en Moravie (République tchèque) de 2010 à 2014, de l'ARN du virus Usutu

sur un groupe ainsi que neuf souches de virus *West Nile* lignée 2. Enfin, récemment Nikolay [2015] a publié une synthèse sur la co-circulation des virus *West Nile* et Usutu en Europe. D'après elle, une telle co-circulation a été signalée dans dix pays d'Europe pour ces virus capables d'infecter 34 espèces d'oiseaux appartenant à 10 ordres. Quatre espèces de moustiques sont des vecteurs potentiels pour ces deux virus.

Récemment, Ben Hassine *et al.* [2014] ont révélé la présence du virus Usutu en Tunisie lors de la recherche d'anticorps des virus *West Nile* et Usutu sur 284 équidés du gouvernorat de Kébili : 120 sérums possédaient des anticorps anti-virus *West Nile* et 10 des anticorps anti-virus Usutu, dont deux avec des titres quatre à huit fois plus élevés que leurs titres en anticorps *West Nile*.



En résumé, le virus Usutu, *Flavivirus* proche du virus *West Nile* et partageant avec lui des vecteurs du genre *Culex*, est un arbovirus s'étant implanté en Europe au cours de ces dernières années et étant périodiquement ré-introduit à partir du réservoir africain. Pour l'instant, il ne menace pas les productions animales et ne participe que très peu à

l'apparition de troubles nerveux chez l'Homme. Mais cette situation pourrait évoluer. De même, compte tenu de l'infection par ce virus de différentes espèces d'oiseaux migrateurs, la poursuite de sa diffusion par eux est possible, notamment vers l'Asie [Ashraf *et al.*, 2015].

BIBLIOGRAPHIE

Adam F. et Digoutte J.P. - Virus d'Afrique (base de données). In *Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche Pour les Arbovirus et les Virus de Fièvres hémorragiques (CRORA)* ; Institut Pasteur de Dakar : Dakar, Sénégal [consulté 22.1.15]
<http://www.pasteur.fr/recherche/banques/CRORA/>

Allering L., Jöst H., Emmerich P., Günther S., Lattwein E., Schmidt M., Seifried E., Sambri V.,

Hourfar K., Schmidt-Chanasit J. - Detection of Usutu virus infection in a healthy blood donor from south-west Germany, 2012. *Euro. Surveill.*, 2012, **17**, e20341.

Ashraf U., Ye J., Ruan X., Wan S., Zhu B., Cao S. - Usutu Virus: An Emerging Flavivirus in Europe. *Viruses*. 2015, Jan, **7**(1), 219-238. doi: [10.3390/v7010219](https://doi.org/10.3390/v7010219)

² Toutefois, le virus Usutu est plus fréquemment trouvé en zone urbaine que le virus *West Nile*.

- Bakonyi T., Lussy H., Weissenböck H., Hornyák A., Nowotny N. - *In vitro* host-cell susceptibility to Usutu virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, **11**, 298-301.
- Ben Hassine T., De Massis F., Calistri P., Savini G., BelHaj Mohamed B., Ranen A., Di Gennaro A., Sghaier S., Hammami S. - First Detection of Co-circulation of *West Nile* and Usutu Viruses in Equids in the South-west of Tunisia. *Transbound Emerg. Dis.*, 2014, **61**, 385-389.
- Cadar D., Becker N., Campos R. de M., Börstler J., Jöst H., Schmidt-Chanasit J. - Usutu virus in bats, Germany, 2013. *Emerging Infect. Dis.*, 2014, **20**, 1771-1773.
- Cadar D., Bosch S., Jöste H., Börstler J., Garigliany M.M., Becker N., Schmidt-Chanasit J. - Putative Lineage of Novel African Usutu Virus, Central Europe. *Emerging Infect. Dis.*, 2015, **21**(9), 1647-1650.
- Calzolari M., Bonilauri P., Bellini R., Albieri A., Defilippo F., Maioli G. *et al.* - Evidence of simultaneous circulation of *West Nile* and Usutu viruses in mosquitoes sampled in Emilia-Romagna region (Italy) in 2009. *PLoS One*, 2010, **5**(12), e14324.
- Cavrini F., Gaibani P., Longo G., Pierro A.M., Rossini G., Bonilauri P. *et al.* - Usutu virus infection in a patient who underwent orthotopic liver transplantation, Italy, August-September 2009. *Euro. Surveill.*, 2009, **14**(50) pii, 19448. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19448>
- Decors A., Lecollinet S. - Première détection du virus Usutu chez les oiseaux sauvages en France. Plateforme d'épidémiologie animale. 2015. http://plateforme-esa.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=541&Itemid=201
- Gaibani P., Pierro A., Alicino R., Rossini G., Cavrini F., Landini M.P., Sambri V. - Detection of Usutu virus-specific IgG in blood donors from northern Italy. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2012, **12**, 431-433.
- Garigliany M.M., Marlier D., Tenner-Racz K., Eiden M., Cassart D., Gandar F., Beer M., Schmidt-Chanasit J., Desmecht D. - Detection of Usutu virus in a bullfinch (*Pyrrhula pyrrhula*) and a great spotted woodpecker (*Dendrocopos major*) in north-west Europe. *Vet. J.*, 2014, **199**, 191-193.
- Meister T., Lussy H., Bakonyi T., Sikutová S., Rudolf I., Vogl W., Winkler H., Frey H., Hubálek Z., Nowotny N. *et al.* - Serological evidence of continuing high Usutu virus (*Flaviviridae*) activity and establishment of herd immunity in wild birds in Austria. *Vet. Microbiol.*, 2008, **127**, 237-248.
- Nikolay B. - A review of *West Nile* and Usutu virus co-circulation in Europe: how much do transmission cycles overlap? *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 2015, doi:10.1093/trstmh/trv066.
- Pecorari M., Longo G., Gennari W., Grottole A., Sabbatini A., Tagliacucchi S. *et al.* - First human case of Usutu virus neuroinvasive infection, Italy, August-September 2009. *Euro. Surveill.*, 2009, **14**(14) pii: 19446. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19446>.
- Rudolf I., Bakonyi T., Sebesta O., Mendel J., Pesko J., Betasova L. *et al.* - Co-circulation of Usutu virus and West Nile virus in a reed bed ecosystem. *Parasites & Vectors*, 2015, **8**, 520 doi: 10.1186/s13071-015-1139-0. <http://www.parasitesandvectors.com/content/8/1/520>
- Savini G., Monaco F., Terregino C., Di Gennaro A., Bano L., Pinoni C. *et al.* - Usutu virus in Italy: An emergence or a silent infection? *Vet. Microbiol.*, 2011, **151**(3-4), 264-74.
- Steinmetz H.W., Bakonyi T., Weissenböck H., Hatt J.M., Eulenberger U., Robert N. *et al.* Emergence and establishment of Usutu virus infection in wild and captive avian species in and around Zurich, Switzerland-genomic and pathologic comparison to other central European outbreaks. *Vet. Microbiol.*, 2011, **148**(2-4), 207-12.
- Vazquez A., Jimenez-Clavero M.A., Franco L., Donoso-Mantke O., Sambri V., Niedrig M., Zeller H., Tenorio A. - Usutu virus - Potential risk of human disease in Europe. *Euro. Surveill.*, 2011, **16**(31): pii=19935
pii=19935.<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19935>
- Vilibic-Cavlek T., Kaic B., Barbic L., Pem-Novosel I., Slavic-Vrzic V., Lesnikar V., Kurecic-Filipovic S., Babic-Erceg A., Listes E., Stevanovic V., Gjenero-Margan I., Savini G. - **First evidence of simultaneous occurrence of West Nile virus and Usutu virus neuroinvasive disease in humans in Croatia during the 2013 outbreak.** *Infection*, 2014, **42**, 689-95.

Weissenböck H., Kolodziejek J., Url A., Lussy H., Rebel-Bauder B., Nowotny N. - Emergence of Usutu virus, an African mosquito-borne flavivirus of the Japanese encephalitis virus group, central Europe. *Emerging Infect. Dis.*, 2002, **8**(7), 652-6.

Weissenböck H., Bakonyi T., Rossi G., Mani P., Nowotny N. - **Usutu virus, Italy, 1996**. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, **19**, 274-7.

Woodall J.P. - The viruses isolated from arthropods at the East African virus research institute in the 26 years ending December 1963. *Proc. E. Afr. Acad.*, 1964, **2**, 141-146.

