

DE L'IMPORTANCE CROISSANTE DES *BUNYAVIRIDAE* EN SANTÉ PUBLIQUE ET VÉTÉRINAIRE, ILLUSTRÉE AVEC LES HANTAVIRUS ET LES VIRUS DE SCHMALLEMBERG ET DE LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

INCREASING IMPORTANCE OF BUNYAVIRIDAE IN PUBLIC AND VETERINARY HEALTH ILLUSTRATED BY HANTAVIRUSES, AND THE SCHMALLEMBERG AND RIFT VALLEY FEVER VIRUSES

Par Michel PEPIN¹, Maria-Halima LAABERKI⁽¹⁾, Tatiana DUPINAY⁽¹⁾,
Philippe MARIANNEAU⁽²⁾ et Catherine LEGRAS-LACHUER⁽³⁾
(Communication présentée le 8 novembre 2012)

RÉSUMÉ

La famille des *Bunyaviridae* est très importante en santé publique et vétérinaire. Avec plus de 350 virus identifiés à ce jour, elle regroupe des virus transmis principalement par des arthropodes (arbovirus) ou des rongeurs (robovirus), responsables d'infections chez les mammifères et chez les plantes pour le genre *Tospovirus*. L'homme peut être infecté par une soixantaine de ces *Bunyaviridae*, parfois avec des conséquences très graves, voire fatales. Les exemples du virus de Schmallenberg, du virus de la fièvre de la Vallée du Rift et du genre viral hantavirus illustrent parfaitement les nombreuses incertitudes concernant cette famille virale quant à leur potentiel d'émergence, leur pouvoir pathogène très varié pour des hôtes divers, et leur capacité à persister chez différents vecteurs appartenant aux arthropodes ou aux rongeurs et, plus récemment, aux soricomorphes (insectivores).

Mots-clés : bunyavirus, hantavirus, virus de Schmallenberg (SBV), virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV), zoonose, virus émergent, arbovirus, robovirus.

SUMMARY

The virus family of Bunyaviridae is very important in terms of public health and veterinary medicine. With over 350 viruses identified to date, it includes viruses mainly transmitted by arthropods (arboviruses) or rodents (roboviruses), infecting mammals and plants for the genus Tospovirus. Humans can be infected by around 60 bunyaviruses sometime with very serious or even fatal consequences. The examples of Schmallenberg and Rift Valley fever viruses and hantavirus genus illustrate perfectly the many questions surrounding the Bunyaviridae family's capacity to emerge, widely variable pathogenicity for different hosts, and capacity to persist in different vectors such as arthropods or rodents and more recently the soricomorph species (insectivores).

Key-words : bunyavirus, hantavirus, Schmallenberg virus (SBV), Rift Valley fever virus (RVFV), zoonosis, emergent virus, arbovirus, robovirus.

(1) 1 Université de Lyon, VetAgro Sup, USC 1233 / Équipe « Pathogènes émergents et rongeurs sauvages (PERS) », F-69280 MARCY L'ÉTOILE.

(2) Anses-Laboratoire de Lyon, Unité Virologie, F-69347 LYON.

(3) Université de Lyon, UMR CNRS 5557 - UCBL - USC INRA 1193 - ENVL, 69622 VILLEURBANNE. Correspondance : Pr Michel Pépin Tél : 04 78 87 56 51
Email : michel.pepin@vetagro-sup.fr

INTRODUCTION

La famille des *Bunyaviridae* compte à ce jour plus de 350 virus capables d'infecter l'homme, les animaux et les plantes. Elle est en constante évolution puisque, chaque année, de nouveaux membres viennent s'ajouter à cette longue liste, selon l'exemple très récent du virus Schmallerberg (SBV) émergent apparu chez les ruminants durant l'automne 2011 en Europe occidentale (Hoffmann *et al.* 2012) ou encore du *severe fever with thrombocytopenia syndrome virus* (SFTSV) apparu en Chine en 2010 (Yu *et al.* 2011). Chez l'Homme, certains bunyavirus comme les virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV), de la fièvre de la Vallée du Rift (RVFV) ou encore les hantavirus sont à l'origine de fièvres hémorragiques parfois mortelles. Après une description de la famille des *Bunyaviridae*, l'importance croissante de ces virus sera illustrée en prenant comme exemples les hantavirus transmis, par des rongeurs, et les virus de la fièvre de la Vallée du Rift et Schmallerberg, transmis par des arthropodes.

LA FAMILLE DES BUNYAVIRIDAE

Les bunyavirus⁴ sont regroupés en cinq genres: *Orthobunyavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Hantavirus* et *Tospovirus*. À l'exception des hantavirus qui sont transmis par des rongeurs (on parle de robovirus pour *rodent-borne virus*) ou des soricomorphes (insectivores), les quatre autres genres sont principalement transmis par des arthropodes et sont donc des arbovirus (pour *arthropod-borne virus*). À ce jour, une soixantaine de bunyavirus sont reconnus comme pathogènes pour l'Homme, qui se comportent le plus souvent comme une impasse épidémiologique, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de transmission d'homme à homme, à l'exception de quelques membres de la famille comme l'hantavirus Andes ou le CCHFV responsables d'infections nosocomiales (Walter & Barr, 2011). Les tospovirus sont des virus des plantes transmis principalement par de très petits insectes (<2 mm) appelés thrips (de l'ordre des thysanoptères) ou dans le langage courant « bêtes d'orage » ou « bêtes d'août ». Le virus prototype des tospovirus est le *tomato spotted wilt virus* ou TSWV qui figure parmi les 10 virus des plantes les plus importants en termes d'impact économique.

D'un point de vue structural, les *Bunyaviridae* sont des virus enveloppés. La particule virale d'un bunyavirus est de petite taille, d'environ une centaine de nm. Le génome des bunyavirus est composé d'ARN simple brin, de polarité négative tri-segmenté. Les trois segments génomiques, L, M et S pour *Large*, *Medium* et *Small* en fonction de leur longueur relative en nucléotides, codent respectivement des protéines structurales, à savoir la polymérase L (une ARN polymérase ARN dépendante ou RdRp), les deux glycoprotéines de surface, G_N et G_C, la nucléoprotéine N et deux protéines non structurales (NS), NS_m et NS_s. À noter que ces deux dernières protéines ne sont

pas présentes chez tous les bunyavirus et que la plupart des bunyavirus NS_s+ ont opté pour une polarité positive pour ce gène à l'origine du terme « *ambisense* » pour le segment S traduisant une polarité négative pour N et une polarité positive pour NS_s (Walter & Barr, 2011). Cette propriété remarquable des bunyavirus n'est retrouvée que chez certains autres virus de la famille des *Arenaviridae* ou du genre *Tenuivirus*. La présence d'un génome tri-segmenté rend possible l'émergence de virus réassortants, conséquence d'un échange de segments entre deux virus infectant un même hôte ou un même vecteur; ainsi, cette possibilité a, un temps, été évoquée pour expliquer l'émergence du virus Schmallerberg (voir ci-dessous) (Yanase *et al.* 2012).

Les bunyavirus pénètrent dans la cellule hôte par endocytose après interaction entre les glycoprotéines de surface et des récepteurs cellulaires, connus ou non. Après réplication et synthèse des protéines du virion, l'assemblage du nouveau virus prend place dans des tubules viraux associés étroitement à l'appareil de Golgi et au réticulum endoplasmique. Dans le virion, chaque segment génomique est empaqueté par la nucléocapside associée avec la polymérase pour former le complexe ribonucléoprotéine ou RNP. Les virions néo-synthétisés sortent de la cellule par bourgeonnement après fusion avec la membrane de l'appareil de Golgi et la membrane cellulaire (Walter & Barr, 2011).

Une avancée importante pour la compréhension du rôle des différentes protéines structurales et non structurales des bunyavirus a été la mise au point réussie de stratégies dites de génétique inverse qui consistent à rendre possible la manipulation des molécules d'ARN viral en utilisant des copies d'ADN complémentaire (ADNc) pour étudier les effets de manipulations génétiques sur la biologie des virus en question. Cette stratégie, appliquée à certains bunyavirus, a permis d'élucider les fonctions des protéines non structurales et de développer de nouveaux candidats vaccins (Bird *et al.* 2011; Bouloy, 2009; Bouloy & Flick, 2009).

Une autre particularité des bunyavirus est de se répliquer chez deux hôtes différents avec un cycle persistant chez le moustique, la tique ou le rongeur et un cycle lytique chez l'hôte accidentel représenté par l'animal ou l'Homme. Chez ces derniers hôtes, les bunyavirus ont développé des stratégies efficaces d'évitement, en particulier, de la réponse immunitaire innée. En contrecarrant la production d'interféron de type I, qui représente un mécanisme de défense majeur contre les infections virales, les bunyavirus échappent ainsi aux différents composés et mécanismes antiviraux induits par le système interféron. Les stratégies variées adoptées par les bunyavirus reposent surtout sur l'action de la protéine NS_s capable d'inhiber les réponses antivirales de l'hôte infecté (Bouloy *et al.* 2001; Elliott & Weber, 2009).

(4) Le mot bunyavirus est ici utilisé en tant que terme générique signifiant un virus appartenant à la famille des *Bunyaviridae*

LES HANTAVIRUS

Les premiers hantavirus ont été identifiés, il y a une quarantaine d'années seulement, après observation de fièvres hémorragiques associées à des syndromes rénaux chez l'Homme. Le premier hantavirus isolé, le virus Hantaan (HNTV), du nom d'une rivière qui sépare les deux Corées, a donné son nom au genre hantavirus qui regroupe désormais plus d'une quarantaine de virus dont les réservoirs et vecteurs sont principalement des rongeurs. Le genre hantavirus a connu ces dernières années une évolution considérable avec la mise en évidence d'autres espèces mammifères, des soricomorphes (insectivores) et récemment des chiroptères comme réservoirs potentiels de ces virus (Mir, 2010). Il est classique d'opposer les hantavirus de l'Ancien Monde qui se caractérisent par un syndrome hémorragique et

rénal ou FHSR (pour Fièvre Hémorragique à Syndrome Rénal) et les hantavirus du Nouveau Monde plus particulièrement caractérisés par l'induction d'un syndrome hémorragique et pulmonaire ou HSCP (pour Hantavirose à Syndrome Cardio-Pulmonaire). Tous ces hantavirus se distinguent par un réservoir et vecteur rongeur (ou soricomorphe) appartenant aux familles *Muridae* (sous-famille *Murinae*) pour les virus de l'Ancien Monde et *Cricetidae* (sous-familles *Arvicolinae*, *Sigmodontinae* et *Neotominae*) pour les virus du Nouveau Monde (**tableau 1**). Il faut toutefois noter que ces dogmes sur des maladies distinctes entre Ancien et Nouveau Mondes et sur la restriction d'hôte sont de plus en plus remis en cause avec la mise en évidence de syndromes pulmonaires dans l'Ancien monde et de phénomènes de changements d'hôtes réservoirs (*host switching / sharing*) (Jonsson *et al.* 2010).

GROUPE Sous-famille des rongeurs vecteurs	Virus	Abréviation	Distribution géographique	Rongeur hôte principal	Maladie associée chez l'Homme
HANTAVIRUS DE L'ANCIEN MONDE					
<i>Murinae</i>	Hantaan virus	HTNV	Chine, Corée, Russie	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR ^a
	Dobrava-Belgrade virus	DOBV	Balkans	<i>Apodemus flavicollis</i>	FHSR
	Seoul virus	SEOV	Mondiale	<i>Rattus spp</i>	FHSR
	Saaremaa virus	SAAV	Europe	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR
	Amur virus	AMRV	Russie (Est)	<i>Apodemus peninsulae</i>	FHSR
<i>Arvicolinae</i>	Puumula virus	PUUV	Europe, Asie, Amériques	<i>Myodes glareolus</i>	HFSR/NE ^b
	Tula virus	TULV	Russie, Europe	<i>Microtus arvalis</i>	?
HANTAVIRUS DU NOUVEAU MONDE					
<i>Sigmodontinae</i>	Sin Nombre virus	SNV	Amérique du Nord	<i>Peromyscus maniculatus</i>	HSCP ^c
	New York virus	NYV	Amérique du Nord	<i>Peromyscus leucopus</i>	HSCP
	Bayou virus	BAYV	Amérique du Nord	<i>Oryzomys palustris</i>	HSCP
	Andes virus	ANDV	Argentine, Chili	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	HSCP
	Lechiguanas virus	LECV	Argentine	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	HSCP
	Macié virus	MCLV	Argentine	<i>Bolomys obscurus</i>	HSCP
	Laguna negra virus	LANV	Paraguay, Bolivie, Argentine	<i>Calomys laucha</i>	HSCP
(a) FHSR = fièvre hémorragique avec syndrome rénal (b) NE = néphropathie épidémique (c) HSCP = hantavirose à syndrome cardio-pulmonaire					

Tableau 1 : Liste des principaux hantavirus connus à ce jour.

Les hantavirus transmis par les *Muridae* et les soricomorphes ne possèdent généralement pas la protéine non structurale NSs présente chez les autres bunyavirus, alors que les autres hantavirus transmis par les *Cricetidae* possèdent eux une région génique apparentée à NSs avec une fonction assez similaire capable d'influencer la production d'IFN de type 1. Les hantavirus infectent une grande variété de cellules incluant des cellules du système immunitaire (cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes) grâce à l'interaction entre la glycoprotéine de surface G_N et des récepteurs cellulaires qui seraient des intégrines, associés ou non à d'autres co-facteurs de l'infection virale. Le cycle viral des hantavirus est similaire à celui des autres bunyavirus. La nucléoprotéine N joue un rôle très important au cours des différentes étapes du cycle viral, doublé d'une capacité à moduler la réponse antivirale de l'hôte infecté dont l'apoptose (Jonsson *et al.* 2010).

Chaque hantavirus est très inféodé à un rongeur réservoir, même si cette forte association est parfois remise en question dans certaines circonstances. Cette association étroite a pour conséquences que toute modification de l'écologie du rongeur infecté (densité, mode de vie, habitat, dynamique des populations, climat et saisonnalité) a un retentissement direct sur la transmission de l'hantavirus aux autres espèces sensibles, dont l'Homme. Compte tenu de la persistance relativement faible des hantavirus dans le milieu extérieur, l'Homme s'infecte le plus souvent par aérosol au contact des excréta infectieux (urine, fèces, salive) des rongeurs présents dans son environnement immédiat; les personnes les plus à risque sont donc les agriculteurs, les travailleurs en forêt, les adeptes d'un tourisme proche de la nature avec un risque accru dans les habitations colonisées par les rongeurs infectés (cabanes, tentes, etc.).

En France, les hantavirus mis en évidence chez l'Homme et/ou chez les rongeurs sont les virus Puumala (PUUV), Tula (TULV) et Seoul (SEOV) avec des zones d'endémie bien caractérisées (Mailles *et al.* 2005; Plyusnina *et al.* 2007). Un virus apparenté au virus Seoul a été récemment mis en évidence chez le rat brun (*Rattus norvegicus*) sans conséquences avérées, pour l'instant, sur la santé publique à la différence du PUUV (Heyman *et al.* 2004).

Les émergences régulières d'hantavirus partout dans le monde, ainsi que la détection de nouveaux hantavirus dans de nouvelles espèces de mammifères, font des hantavirus des sujets d'étude intéressants afin (i) de mieux cerner l'épidémiologie complexe de ces infections, l'importance véritable de ce groupe viral avec de nouveaux virus découverts régulièrement et le pouvoir pathogène de ces virus pour l'Homme mais aussi les animaux domestiques, ou (ii) encore de comprendre comment ces virus persistent et sont excrétés massivement sans dommages apparents par les rongeurs alors que, dans le même temps, ces mêmes virus peuvent être à l'origine d'infections graves voire mortelles chez l'Homme (Schonrich *et al.* 2008).

LE VIRUS DE SCHMALLEMBERG

Le virus Schmallenberg ou SBV a été identifié pour la première fois en novembre 2011 par une équipe allemande du Friedrich-Loeffler Institute (FLI⁽⁵⁾) à partir d'un prélèvement en provenance d'une ferme située près de la ville de Schmallenberg (dans le land de Rhénanie-du-Nord/Westphalie) en Allemagne (Hoffmann *et al.* 2012). Cet isolement faisait suite à des épisodes cliniques inexplicables survenus pendant l'été et l'automne 2011 aux Pays-Bas et en Allemagne, essentiellement dans des élevages bovins laitiers. Les signes cliniques enregistrés étaient une hyperthermie (>40°C), une baisse de la production lactée et une diarrhée. Des avortements avaient été également observés. Les examens de laboratoire classiques n'ont pas permis d'identifier des agents pathogènes connus, à l'exemple de pestivirus (BVDV), du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (BoHV-1), des virus de la fièvre aphteuse (FMDV), de la fièvre catarrhale ovine (BTV), de la maladie hémorragique épizootique (EHDV) ou de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV). En utilisant une approche métagénomique combinant des techniques de séquençage massif de nouvelle génération (ou NGS pour *next-generation sequencing*), les chercheurs du FLI ont détecté sept, puis 22 séquences proches des **orthobunyavirus**, puis après assemblage de ces différentes séquences portées par trois segments génomiques, ils ont identifié un virus apparenté aux virus Shamonda, Aino et Akabane. L'analyse complète du segment S (pour « small ») a montré une forte similarité avec le virus Shamonda du sérogroupe Simbu parmi les *Orthobunyavirus*. Dans la foulée, le virus a été isolé sur des cellules de larves de *Culicoides variipennis* (cellules KC) (**figure 1**). L'infection a été reproduite expérimentalement en injectant le sang total d'un animal infecté ou une suspension de virus isolé du surnageant des cellules KC (Hoffmann *et al.* 2012).

L'émergence du virus SBV marque la première incursion en Europe des orthobunyavirus du sérogroupe Simbu (Garigliany *et al.* 2012).

À côté des premiers signes cliniques transitoires et consécutifs à l'infection par le SBV (fièvre, perte d'appétit, dégradation de l'état général, chute de production lactée jusqu'à 50 %, diarrhée), les autres signes les plus évocateurs et les plus graves sont des avortements et surtout la naissance de veaux ou d'agneaux malformés. En effet, si l'infection virale intervient au cours des premiers stades de la gestation (entre les jours 28 et 36/56 chez la brebis ou entre les jours 75 à 110/150 chez la vache par analogie avec le virus proche Akabane), le virus peut infecter le fœtus et provoquer des lésions graves. Les conséquences de cette infection fœtale sont multiples: avortements, fœtus momifiés, mises-bas prématurées avec des agneaux ou veaux faibles et surtout malformations.

Les malformations les plus communes sont, compte tenu du tropisme du virus pour le système nerveux central et les cellules musculaires, l'arthrogrypose caractérisée par une ankylose et une

(5) http://www.fli.bund.de/no_cache/en/startseite/current-news/animal-disease-situation/new-orthobunyavirus-detected-in-cattle-in-germany.html

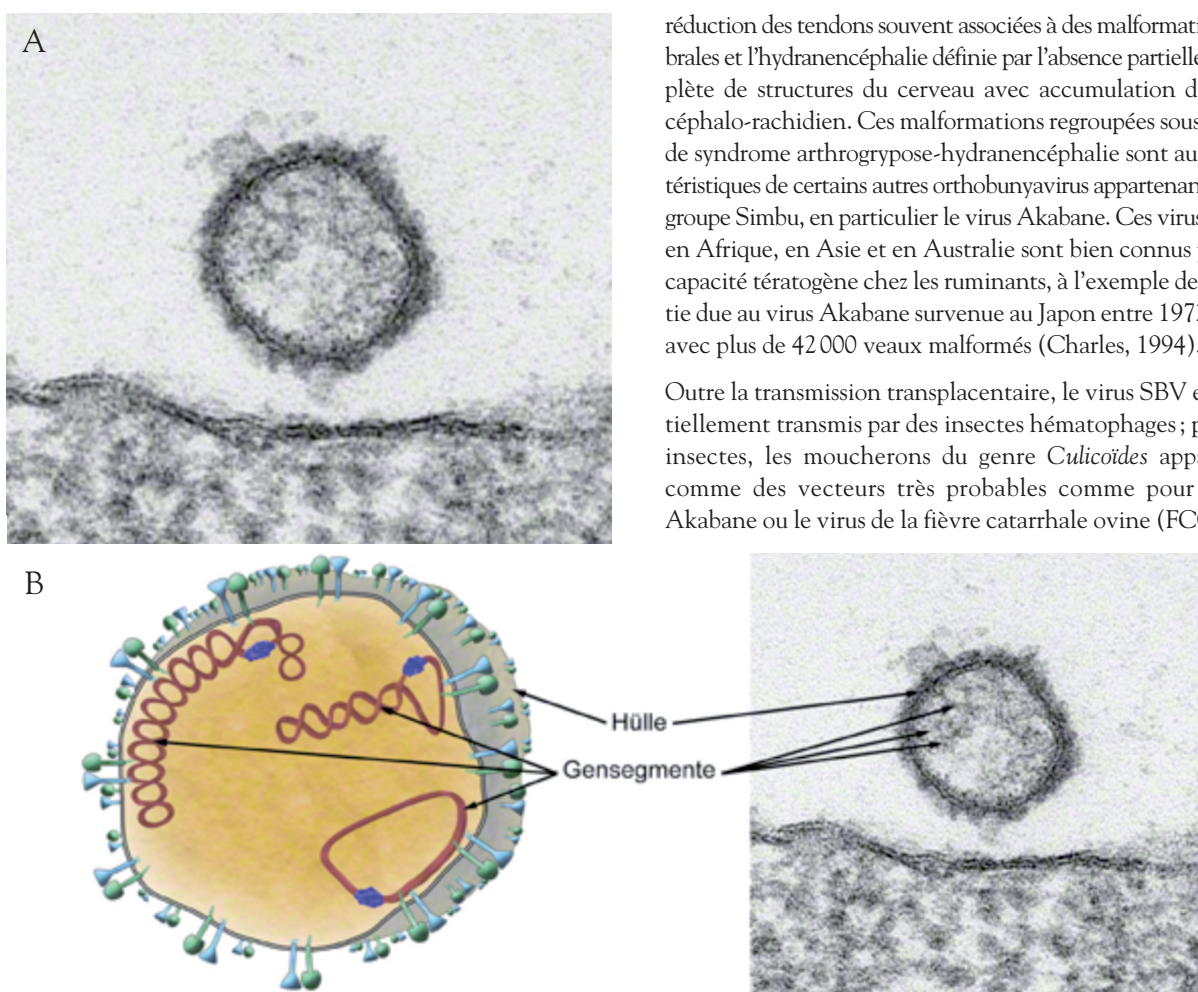


Figure 1 : Morphologie en microscopie électronique (A) et représentation schématique (B) du virus de Schmallenberg (SBV) telle qu'elle a été déterminée par les chercheurs du Friedrich Loeffler Institute (Allemagne) pour la première fois. La représentation permet de reconnaître l'enveloppe (Hülle en allemand) virale hérissée des glycoprotéines, G_N et G_C , et les trois segments génomiques (Gensegmente en allemand) (images fournies gracieusement par le FLI).

bluetongue virus, BTV), un orbivirus apparu soudainement aussi en 2006 près des frontières allemande, hollandaise et belge. L'identification exhaustive des vecteurs compétents pour le SBV est en cours. La transmission par contact direct apparaît en l'état actuel des connaissances comme très peu probable, même si elle ne peut être totalement exclue. L'épizootie actuelle due au virus Schmallenberg présente donc des similarités évidentes et troublantes avec l'épizootie de FCO : maladie transmissible par des arthropodes mais non contagieuse, mêmes vecteurs, apparition soudaine, berceau de l'infection quasi identique, même dissémination rapide, etc.

Les animaux sensibles au virus SBV sont les ruminants domestiques, bovins, ovins et caprins. Les ruminants sauvages sont également sensibles, ce qui implique la surveillance de la faune sauvage pour suivre l'évolution future de l'épizootie. Pour l'instant, rien n'est connu de la sensibilité des autres animaux domestiques ; les seuls éléments portés à notre connaissance concernent les

réduction des tendons souvent associées à des malformations cérébrales et l'hydranencéphalie définie par l'absence partielle ou complète de structures du cerveau avec accumulation de liquide céphalo-rachidien. Ces malformations regroupées sous le terme de syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie sont aussi caractéristiques de certains autres orthobunyavirus appartenant au séro-groupe Simbu, en particulier le virus Akabane. Ces virus présents en Afrique, en Asie et en Australie sont bien connus pour leur capacité tératogène chez les ruminants, à l'exemple de l'épizootie due au virus Akabane survenue au Japon entre 1972 et 1975 avec plus de 42 000 veaux malformés (Charles, 1994).

Outre la transmission transplacentaire, le virus SBV est essentiellement transmis par des insectes hématophages ; parmi ces insectes, les moucheron du genre *Culicoides* apparaissent comme des vecteurs très probables comme pour le virus Akabane ou le virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO) due au

autres virus du séro-groupe Simbu. Ainsi, les porcs peuvent être infectés par le virus Akabane, et des anticorps contre ce virus ont été retrouvés chez des chevaux et des chiens. Les informations actuelles indiquent que le virus SBV ne présente pas de risques pour la santé humaine⁶, même s'il convient d'être prudent car des membres du genre *Orthobunyavirus* sont des virus zoonotiques reconnus comme le *California encephalitis virus*, le virus « La Crosse » ou le *Jameston Canyon virus* appartenant au séro-groupe California ou possiblement zoonotiques pour des virus du séro-groupe *Bunyamwera*. Cette absence de risque pour l'Homme signifie que le lait, la viande et les produits dérivés en provenance d'animaux infectés par le virus SBV sont *a priori* sans danger.

Au 4 septembre 2012, le virus SBV a été identifié dans 11 pays européens : Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Luxembourg, France, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Danemark et très récemment Suisse et Suède. En France, à la même date, 3 197 exploitations ont été officiellement déclarées infectées par le virus SBV, mais

(6) http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=795

ces chiffres ne reflètent que partiellement la réalité puisqu'il est désormais établi que le virus SBV a circulé très largement, comme l'ont montré les enquêtes épidémiologiques rétrospectives (Elbers *et al.* 2012). La détection des animaux infectés et la confirmation de l'infection chez les animaux malades s'est effectuée au départ avec la seule technique de RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) en temps réel mise au point par les chercheurs du FLI (Hoffmann *et al.* 2012). Depuis, des trousseaux de RT-PCR et des tests sérologiques (ELISA) ont été développés et commercialisés pour le diagnostic direct ou indirect de l'infection par le virus SBV à partir de l'encéphale, de la rate et du sang des foetus malformés et/ou du sang chez l'animal adulte.

À l'heure actuelle, il n'existe pas encore de vaccin disponible contre ce nouveau virus. L'existence de vaccins inactivés contre le virus Akabane avait permis d'envisager une protection en utilisant le vaccin développé pour le marché japonais, mais une expérimentation récente a montré une réactivité croisée très partielle entre les deux virus. À défaut de prophylaxie médicale, la seule mesure envisageable actuellement reste la lutte contre les vecteurs. Aucune autre mesure de prévention ou de lutte contre cette maladie n'est prévue dans la législation européenne ou nationale; en particulier, aucune restriction des échanges d'animaux vivants et de leurs produits à partir des zones atteintes n'a été préconisée (Brugère-Picoux & Angot, 2012).

L'émergence brutale de ce nouveau virus suscite donc de nombreuses interrogations concernant le virus lui-même (origine, résistance dans le milieu extérieur, ...), les animaux infectés (portage, excrétion virale, durée de la virémie, nature et durée de l'immunité, ...), les vecteurs et les moyens de contrôle de l'épizootie (outils diagnostiques et vaccin). Toutes ces questions sont en cours d'exploration suscitant une formidable coopération à l'échelle européenne et à l'intérieur de notre pays via le Réseau Français de Santé Animale (RFSA)⁷ (Dominguez *et al.* 2012).

LE VIRUS DE LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

La fièvre de la vallée du Rift ou FVR (ou « *Rift Valley fever* » en anglais) est une arbovirose et une zoonose majeure, présente essentiellement sur le continent africain et affectant surtout les ruminants domestiques et sauvages avec des conséquences désastreuses pour le cheptel. En raison de la multiplicité des vecteurs potentiels (moustiques du genre *Aedes*, *Culex*, ...), de sa capacité à s'étendre au-delà de son foyer d'origine depuis plusieurs années et de l'accroissement de tous les facteurs, incluant le réchauffement climatique, favorisant l'émergence de maladies infectieuses exotiques, la FVR figure parmi les maladies infectieuses fortement susceptibles d'émerger là où elle est inconnue jusqu'alors (Chevalier *et al.* 2010). Dans son rapport de 2005 sur le réchauffement et son impact sur l'évolution des maladies infectieuses animales, l'Agence

française de sécurité sanitaire des aliments avait ainsi listé la FVR parmi les six maladies animales prioritaires (Rodhain *et al.* 2005).

Situation actuelle de la fièvre de la vallée du Rift

La FVR est présente sur l'ensemble du continent africain à l'exception notable des pays nord du Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie et Libye), même si récemment un article a fait état de séropositivité chez des chameaux d'Afrique du Nord (El-Harrak *et al.* 2011). La FVR a déjà émergé hors du continent africain pour provoquer une importante épizootie/épidémie en 2000 dans la péninsule arabique (Arabie Saoudite et Yémen). Madagascar et, très récemment, l'archipel des Comores avec l'île française de Mayotte ont également connu des épisodes de FVR (Pépin, 2011). Les études phylogénétiques répartissent les souches de virus de la FVR en trois groupes selon l'origine du virus en cause: Égypte = groupe 1; Kenya et Tanzanie = groupe 2; et Afrique de l'Ouest = groupe 3. Une étude phylogénétique plus récente a permis d'affiner ces regroupements, de définir sept groupes de virus (A, B, C, D, E, F & G) et de montrer que les 33 souches virales étudiées avaient un ancêtre commun apparu vers le milieu du 19^e siècle (Bird *et al.* 2008).

Vecteurs et épidémiologie de la FVR

Plus de 40 espèces de moustiques (principalement du genre *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, ...) sont compétentes⁸ pour le virus de la FVR (Pépin *et al.* 2010). Il est désormais montré que certains moustiques présents dans les pays autour du bassin méditerranéen (Tunisie et France), pourraient être compétents pour transmettre le virus de la FVR: c'est le cas de moustiques du genre *Culex* (*C. pipiens*) ou du genre *Aedes* (*A. caspius*, *A. detritus*, *A. albopictus*) (Moutailler *et al.* 2008).

Les espèces animales sensibles sont surtout les ruminants domestiques et sauvages et plus encore les plus jeunes parmi ces animaux; ainsi la mortalité avoisine les 100 % chez les très jeunes agneaux ou chevreaux de moins de huit jours.

La survenue d'une épizootie/épidémie de FVR est souvent associée à des pluies diluviennes ou des modifications hydrographiques (mise en eau de barrages ou de canaux d'irrigation, ...) propices à la pullulation des moustiques compétents pour la FVR. En revanche, les conditions de maintien du virus entre deux épisodes de FVR restent mal connues; il est démontré que le virus peut être transmis, pour certaines espèces de moustiques du genre *Aedes*, à la descendance et se maintenir dans les œufs de moustiques pendant de longues périodes. Il existe donc (i) un cycle d'entretien ou silencieux qui résulte de contacts entre moustiques infectés et des animaux réservoirs (sans qu'il soit possible à l'heure présente de dire qui sont exactement ces animaux réservoirs: ruminants sauvages? rongeurs?) et de la survie d'œufs de moustiques infectés dans les boues des étangs asséchés en période sèche et (ii) un cycle d'amplification.

(7) http://www.survepi.org/cerepi/index.php?option=com_content&view=article&id=51&Itemid=97

(8) Compétence vectorielle: aptitude intrinsèque du vecteur à s'infecter sur un hôte vertébré, à assurer le développement d'un agent pathogène et à transmettre cet agent à un autre hôte.

Lorsque les conditions sont réunies, à savoir pluies fortes et persistantes, autorisant l'éclosion, puis la pullulation des vecteurs, les moustiques infectés piquent les animaux domestiques proches et les personnes en charge de ces animaux qui alors amplifient le virus à l'origine de l'épidémie (Bird *et al.* 2009).

Il est intéressant de noter qu'en Afrique australe, les conditions météorologiques favorables à la survenue des épizooties de FVR sont désormais relativement bien codifiées; les ré-émergences de FVR peuvent être ainsi prédites jusqu'à quelques mois à l'avance par des systèmes satellitaires d'enregistrement des données sur les phénomènes météorologiques et la végétation (Linthicum *et al.* 1999). En revanche, cette méthodologie semble plus aléatoire en Afrique de l'Ouest en lien avec la variété des écosystèmes soumis à l'observation et avec les conditions épidémiologiques différentes (Martin *et al.* 2007).

La maladie chez l'Homme

La FVR est une anthrozoonose majeure, même si le pourcentage total de cas fatals lors des épidémies reste faible, autour de un % de la population infectée. L'infection peut être soit asymptomatique (50 % des infections) ou se traduire par un syndrome pseudo-grippal, qui dure environ quatre jours. Une proportion de personnes infectées comprise entre trois et 20 % développe un tableau clinique plus grave associant une hépatite à un syndrome hémorragique ou à une méningo-encéphalite ou à une atteinte oculaire; chacune de ces formes peut conduire à des séquelles graves. La forme encéphalitique (ou méningo-encéphalitique) apparaît en général une à quatre semaines après les premiers symptômes de la FVR. Les séquelles neurologiques graves, lorsqu'elles existent, apparaissent plus tardivement, après 60 jours. Les décès liés à cette forme sont rares. En revanche, pour la forme hémorragique ou ictéro-hémorragique qui apparaît deux à quatre jours après le début de la maladie, la létalité avoisine les 50 %. Dans la forme rétinienne, certains patients gardent des séquelles importantes avec perte d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité.

Le traitement des personnes infectées par le virus est essentiellement symptomatique; il n'existe pas à ce jour de traitement antiviral efficace contre la fièvre de la vallée du Rift ni de vaccin; un vaccin a bien été développé par l'armée américaine au cours des années 1970 mais il n'est plus disponible.

La maladie chez l'animal

La FVR chez les animaux sensibles, c'est-à-dire chez les ruminants (ovins, bovins et caprins) peut revêtir différentes formes selon l'âge, l'espèce et le statut physiologique des animaux infectés par le virus. Chez les très jeunes animaux, c'est la forte mortalité sans vrais signes annonciateurs qui domine. Chez les plus âgés (plus de deux semaines), le symptôme le plus évident sera une forte fièvre (> 42 °C), plus ou moins accompagnée par différents autres signes: inappétence, ictère, diarrhée fétide et sanguinolente, jetage nasal mucopurulent et teinté de sang, etc., avec une mortalité comprise entre cinq et 60 %. Si la contamination survient au moment de la gestation, les avortements massifs en sont le signe le plus évocateur, à tel point que les

anglo-saxons ont surnommé *abortion storms* ces vagues d'avortements survenant à tous les stades de gestation. Des cas de malformation chez les animaux nouveau-nés sont aussi observés (Pépin *et al.* 2010).

Transmission

La fièvre de la vallée du Rift est une virose d'évolution aiguë avec une période d'incubation courte tant chez l'animal que chez l'homme, souvent seulement de quelques dizaines d'heures à quelques jours. La virémie survient très rapidement et est souvent fugace puisqu'elle ne dure que quelques jours dans la plupart des cas (avec toutefois des durées variables pouvant aller jusqu'à une dizaine de jours), mais atteint des pics élevés de l'ordre de 10^8 à 10^{10} particules virales par ml de sang.

Il existe deux modalités principales de transmission de la FVR à l'homme, soit par piqûres de moustiques infectés, soit par contact direct avec des animaux infectés et/ou malades, essentiellement les ruminants domestiques, en particulier lors de leur abattage ou leur équarrissage. Ce second mode est reconnu comme étant le plus fréquent et explique le lourd tribut payé par les éleveurs, les bouchers et les vétérinaires lors d'épidémies de FVR. Il n'y a pas de transmission inter-humaine directe démontrée chez le personnel hospitalier en charge des malades atteints de FVR.

Les modalités de transmission entre animaux sont similaires avec cependant une prépondérance de la transmission directe d'animal à animal, notamment lors des avortements massifs par léchage ou simple contact; cette transmission directe d'animal à animal explique le caractère épizootique que revêt la FVR dans un bassin de production donné. Dans la plupart des cas, la diffusion du virus vers de nouveaux pays a souvent été reliée à l'exportation licite ou non d'animaux réceptifs et infectés (Pépin *et al.* 2010).

Prévention et contrôle de la fièvre de la vallée du Rift

Les mesures visant à contrôler les vecteurs sont peu efficaces et ne sont qu'un palliatif en cas d'épizootie de FVR. Seule la vaccination de la population animale sensible permet un contrôle effectif de la maladie. À l'heure actuelle, les seuls vaccins commerciaux disponibles pour les animaux sont produits en Afrique du Sud et sont au nombre de trois: deux vaccins atténués vivants produits à partir des souches *Smithburn* et *clone13* et un vaccin inactivé. Les vaccins vivants ont l'avantage d'induire une immunité solide et durable après une seule injection mais possèdent l'inconvénient de conserver un pouvoir pathogène résiduel chez la brebis ou la chèvre gestante en provoquant des avortements et/ou des malformations fœtales. Le vaccin inactivé a l'avantage, en revanche, de ne présenter aucun effet adverse mais l'immunité induite par ce vaccin est de courte durée et nécessite des rappels annuels (Pépin *et al.* 2010).

De nombreux candidats vaccins sont actuellement en cours d'évaluation, notamment en utilisant les approches de génétique inverse pour atténuer encore plus les souches vaccinales existantes (Bouloy & Flick, 2009).

CONCLUSION

Grâce aux exemples choisis pour illustrer la famille des *Bunyaviridae*, il apparaît clairement que cette famille virale est porteuse de beaucoup d'incertitudes quant à leur potentiel d'émergence, leur pouvoir pathogène très varié pour des hôtes divers, leur capacité à persister chez des vecteurs différents, ...

En conséquence, l'intérêt scientifique et médical pour les bunyavirus doit être soutenu et renforcé, afin de mieux prévenir ou au moins minimiser l'impact sur la santé animale et humaine de ces virus.

BIBLIOGRAPHIE

- Bird, B.H., Githinji, J.W.K., Macharia, J.M., Kasiiti, J.L., Muriithi, R.M., Gacheru, S.G., Musaa, J.O., Towner, J.S., Reeder, S.A., Oliver, J.B. *et al.* 2008. Multiple virus lineages sharing recent common ancestry were associated with a large rift valley fever outbreak among livestock in Kenya during 2006-2007. *J Virol.* 82: 11152-11166.
- Bird, B.H., Ksiazek, T.G., Nichol, S.T., Maclachlan, N.J. 2009. Rift Valley fever virus. *J Am Vet Med Assoc.* 234: 883-893.
- Bird, B.H., Maartens, L.H., Campbell, S., Erasmus, B.J., Erickson, B.R., Dodd, K.A., Spiropoulou, C.F., Cannon, D., Drew, C.P., Knust, B. *et al.* 2011. Rift Valley fever virus vaccine lacking the NSs and NSm genes is safe, nonteratogenic, and confers protection from viremia, pyrexia, and abortion following challenge in adult and pregnant sheep. *J Virol.* 85: 12901-12909.
- Bouloy, M. 2009. Rift Valley Fever Virus: a review of recent data. *Bull Acad Vét de France* 162(4/5):377-383.
- Bouloy, M., Janzen, C., Vialat, P., Khun, H., Pavlovic, J., Huerre, M., Haller, O. 2001. Genetic evidence for an interferon-antagonistic function of Rift Valley fever virus nonstructural protein NSs. *J Virol.* 75: 1371-1377.
- Bouloy, M. & Flick, R. 2009. Reverse genetics technology for Rift Valley fever virus: Current and future applications for the development of therapeutics and vaccines. *Antiviral Res.* 84: 101-118.
- Brugère-Picoux, J., Angot, J.-L. 2012. La progression du virus Schmallenberg en Europe : une nouvelle maladie d'élevage des ruminants. *Bull Acad Vét France* 165: 5-8.
- Charles, J.A. 1994. Akabane virus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 10: 525-546.
- Chevalier, V., Pépin, M., Plée, L., Lancelot, R. 2010. Rift Valley fever - A threat for Europe? *Eurosurveillance* 15: pii=19506 (Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19506>).
- Dominguez, M., Hendrikx, P., Zientara, S., Calavas, D., Jay, M., Touratier, A., Languille, J., Fediaevsky, A. 2012. Preliminary estimate of Schmallenberg virus infection impact in sheep flocks - France. *Vet Rec.* 171(17) : 426
- El-Harrak, M., Martin-Folgar, R., Llorente, F., Fernandez-Pacheco, P., Brun, A., Figuerola, J., Jimenez-Clavero, M.A. 2011. Rift Valley and West Nile virus antibodies in camels, North Africa. *Emerg Infect Dis* 17: 2372-2374.
- Elbers, A.R., Loeffen, W.L., Quak, S., De Boer-Luijtz, E., Van Der Spek, A.N., Bouwstra, R., Maas, R., Spiereburg, M.A., De Kluijver, E.P., Van Schaik, G. *et al.* 2012. Seroprevalence of Schmallenberg virus antibodies among dairy cattle, the Netherlands, winter 2011-2012. *Emerg Infect Dis.* 18: 1065-1071.
- Elliott, R.M., Weber, F. 2009. Bunyaviruses and the type I interferon system. *Viruses* 1: 1003-1021.
- Garigliany, M.M., Bayrou, C., Kleijnen, D., Cassart, D., Jolly, S., Linden, A., Desmecht, D. 2012. Schmallenberg virus: A new Shamonda/Sathuperi-like virus on the rise in Europe. *Antiviral Res.* 95: 82-87.
- Heyman, P., Plyusnina, A., Berny, P., Cochez, C., Artois, M., Zizi, M., Pirnay, J.P., Plyusnin, A. 2004. Seoul hantavirus in Europe: first demonstration of the virus genome in wild *Rattus norvegicus* captured in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 23: 711-717.
- Hoffmann, B., Scheuch, M., Hoper, D., Jungblut, R., Holsteg, M., Schirrmeier, H., Eschbaumer, M., Goller, K.V., Wernike, K., Fischer, M. *et al.* 2012. Novel orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011. *Emerg Infect Dis.* 18: 469-472.
- Jonsson, C.B., Figueiredo, L.T., Vapalahti, O. 2010. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 23: 412-441.
- Linthicum, K.J., Anyamba, A., Tucker, C.J., Kelley, P.W., Myers, M.F., Peters, C.J. 1999. Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science* 285: 397-400.
- Mailles, A., Vaillant, V., Haeghebaert, S., Fradet, M.R., Capek, I., Zeller, H. 2005. [Increase of Hantavirus infections in France, 2003]. *Med Mal Infect.* 35: 68-72.
- Martin, V., De Simone, L., Lubroth, J., Ceccato, P., Chevalier, V. 2007. Perspectives on using remotely-sensed imagery in predictive veterinary epidemiology and global early warning systems. *Geospat Health* 2: 3-14.
- Mir, M.A. 2010. Hantaviruses. *Clin Lab Med.* 30: 67-91.
- Moutailler, S., Krida, G., Schaffner, F., Vazeille, M., Failloux, A.B. 2008. Potential Vectors of Rift Valley Fever Virus in the Mediterranean Region. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8: 749-754.
- Pépin, M., Bouloy, M., Bird, B.H., Kemp, A., Paweska, J. 2010. Rift Valley fever (*Bunyaviridae*: *Phlebovirus*): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res.* 41: 61.
- Pépin, M. 2011. Fièvre de la vallée du Rift (Rift Valley Fever). *Med Mal Infect.* 41: 322-329.
- Plyusnina, A., Deter, J., Charbonnel, N., Cosson, J.F., Plyusnin, A. 2007. Puumala and Tula hantaviruses in France. *Virus Res.* 129: 58-63.
- Rodhain, F., Albina, E., André-Fontaine, G., Armengaud, M., Dreyfuss, G., Dufour, B., Duvallet, G., Gauchard, F., Hattenberger, A.-M., Moutou, F. *et al.* 2005. Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement des maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique (Maisons-Alfort, AFSSA (<http://www.afssa.fr>)), 1-78.
- Schonrich, G., Rang, A., Lutteke, N., Raftery, M.J., Charbonnel, N., Ulrich, R.G., 2008. Hantavirus-induced immunity in rodent reservoirs and humans. *Immunol Rev.* 225: 163-189.
- Walter, C.T. & Barr, J.N. 2011. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J Gen Virol.* 92: 2467-2484.
- Yanase, T., Kato, T., Aizawa, M., Shuto, Y., Shirafuji, H., Yamakawa, M., Tsuda, T. 2012. Genetic reassortment between Sathuperi and Shamonda viruses of the genus *Orthobunyavirus* in nature: implications for their genetic relationship to Schmallenberg virus. *Arch Virol.* 157: 1611-1616.
- Yu, X.J., Liang, M.F., Zhang, S.Y., Liu, Y., Li, J.D., Sun, Y.L., Zhang, L., Zhang, Q.F., Popov, V.L., Li, C. *et al.* 2011. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med.* 364: 1523-1532.