

Données virologiques et épidémiologiques récentes sur les **orthobunyavirus humains et animaux**: conséquences sur les risques de diffusion et d'introduction de nouvelles maladies

Philippe Marianneau (1), (philippe.marianneau@anses.fr), Damien Vitour (2), Julie Gouzil (2), Virginie Doceul (2), Stéphan Zientara (2)

(1) Anses, Laboratoire de Lyon, Unité Virologie, Lyon, France

(2) Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort, France

Résumé

Les orthobunyavirus appartiennent à la plus grande famille de virus à ARN, la famille des *Bunyaviridae*. L'émergence du virus Schmallenberg fin 2011 et sa propagation rapide partout en Europe a mis en lumière les virus de ce genre qui jusqu'à présent étaient absents du continent européen. De nombreuses recherches partout dans le monde mettent en évidence la circulation soit d'orthobunyavirus déjà connus dans une zone géographique nouvelle, soit de nouveaux orthobunyavirus dont la pathogénicité pour l'Homme est souvent difficile à évaluer. Dans cet article nous illustrons les données récentes sur ces « nouveaux » orthobunyavirus avec plusieurs exemples appartenant à trois sérogroupes différents.

Mots-clés

Orthobunyavirus, émergence, Europe

Abstract

Recent virological and epidemiological data on human and animal orthobunyaviruses: consequences on the risk of introduction and spread of new diseases
Orthobunyaviruses belong to the Bunyaviridae family, the largest family of RNA viruses. The emergence of Schmallenberg virus in 2011 and its rapid spread to many European countries in the following year highlighted the threat posed by these viruses for the European continent. Many epidemiological studies have shown that orthobunyaviruses tend to circulate in geographical areas where they were not previously found, increasing their global distribution. In addition, new orthobunyaviruses have been discovered recently but poor is known about their potential pathogenicity for humans. This article describes recent data on emerging orthobunyaviruses through several examples from three distinct serogroups.

Keywords

Orthobunyavirus, Emergence, Europe

La famille des *Bunyaviridae*, qui comprend plus de 350 virus répartis dans cinq genres (*Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* et *Tospovirus*), est la plus grande et la plus diverse famille de virus à ARN. En effet si les quatre premiers genres comprennent des virus qui infectent des hôtes vertébrés, le dernier infecte des plantes (Tableau 1) (Elliott, 1997). De nouveaux membres de cette famille ont fréquemment été découverts au cours des dernières années. Les virus appartenant à cette famille sont pour la majorité des arbovirus, transmis par différents genres de vecteurs arthropodes, à l'exception des hantavirus qui sont transmis par les rongeurs.

Les virus du genre *Orthobunyavirus* comme les autres membres de la famille des *Bunyaviridae* sont des virus enveloppés, à ARN monocaténaire de polarité négative, de forme sphérique et mesurant

environ 100 nm de diamètre (Elliott *et al.*, 2011). Leur génome est constitué de trois segments de taille différente: S (*Small*), M (*medium*) et L (*Large*). Le segment L code pour l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) virale, le segment M code pour les glycoprotéines de l'enveloppe virale Gn et Gc et la protéine non-structurale NSm et le segment S pour la nucléoprotéine virale N et la protéine non-structurale NSs (Figure 1).

Les orthobunyavirus sont transmis par un grand nombre d'arthropodes (moustiques, *Culicoides*, tiques etc.) et ils sont responsables de maladies humaines ou animales partout à travers le monde. À l'origine, sur la base de données sérologiques, les membres du genre *Orthobunyavirus* qui représentent plus de 170 espèces virales ont été séparés en dix-huit sérogroupes: Anopheles A, Anopheles B, Bakau, Bunyamwera, Bwamba, California, Capim, Gamboa, Groupe C, Guama, Koongol, Minatitlan, Nyando, Olifanstlei, Patois, Simbu, Tete, Turlock, (Elliott *et al.*, 2011).

En raison de la nature segmentée de leur génome, un élément important dans l'évolution des orthobunyavirus est le mécanisme de réassortiment, c'est à dire d'échange de segments complets entre deux espèces virales différentes (Briese *et al.*, 2013). Un nombre croissant d'orthobunyavirus réassortis a ainsi pu être identifié en utilisant les techniques de séquençage et d'analyses phylogénétiques. Ces nouveaux variants viraux présentent des caractéristiques qui peuvent être différentes des souches parentales, notamment au niveau de leur pouvoir pathogène (Yanase *et al.*, 2012; Gerrard *et al.*, 2004).

L'objectif de cet article est de faire une synthèse sur les orthobunyavirus qui ont récemment émergé ou ré-émergé dans différentes régions du monde et d'apporter les éléments épidémiologiques et/ou virologiques qui ont pu être mis en évidence. Nous présentons ainsi les données récentes et les conséquences potentielles sur la santé humaine et/ou vétérinaire de plusieurs orthobunyavirus qui appartiennent à trois sérogroupes différents: le groupe Simbu (avec le virus Shuni), le groupe California (avec les virus Inkoo, Tahyna et Chatanga) et le groupe Bunyamwera (avec le virus Batai).

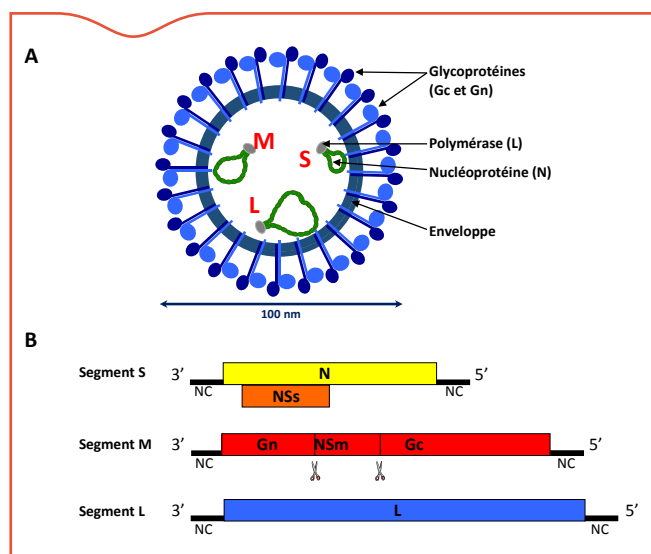


Figure 1. A- Représentation schématique d'une particule d'orthobunyavirus. B- Organisation génomique des orthobunyavirus

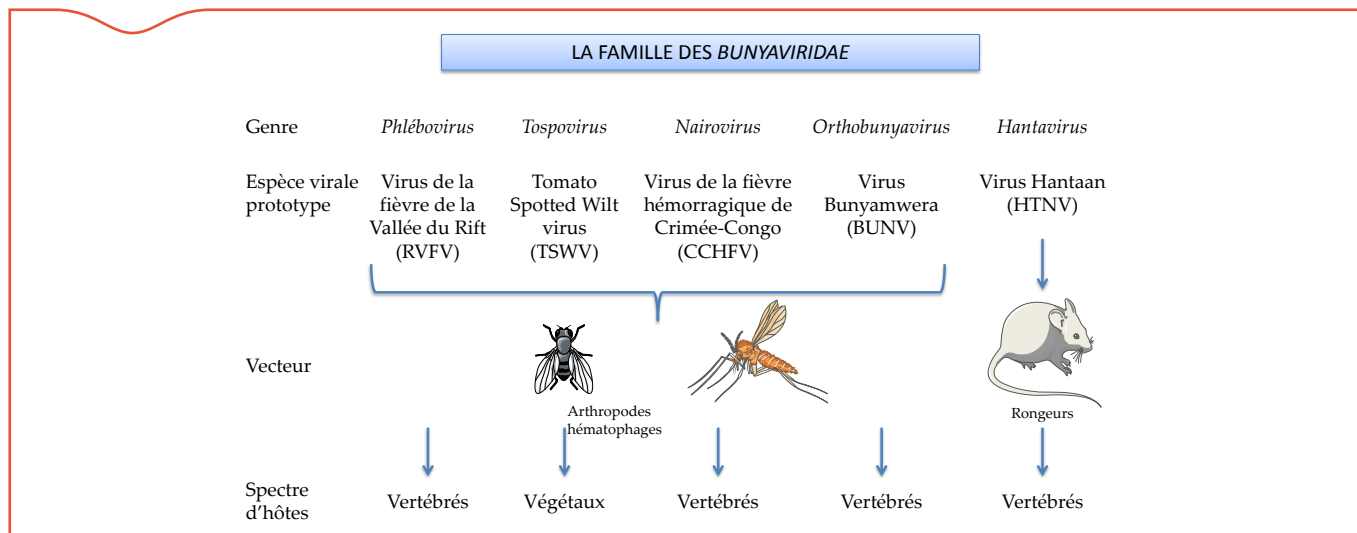


Table 1. La famille des Bunyaviridae, genres viraux, vecteurs et spectre d'hôte

RVFV: virus de la fièvre de la Vallée du Rift ; BUNV: virus Bunyamwera ; CCHFV: virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo ; TSWV: virus de la maladie bronlée de la tomate ; HTNV: virus Hantaan

Le groupe Simbu

Ce groupe comprend plus d'une vingtaine de virus qui sont répartis en cinq lignages (I à V). Ils ont été isolés sur tous les continents et sont principalement transmis par des arthropodes hématophages, notamment des moustiques et des moucheron du genre *Culicoides*.

Le premier virus de ce groupe à avoir été isolé en Europe est le virus Schmallenberg (SBV) qui a fait son apparition à la fin 2011 en Europe du Nord. Ce virus n'avait jamais été isolé auparavant. Les modalités d'introduction de ce virus en Europe ne sont toujours pas connues aujourd'hui. Entre le mois de novembre 2011 et la mi-mars 2012, le virus SBV a été mis en évidence chez des ovins, des caprins et des bovins en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, au Royaume-Uni, en France, en Italie, au Grand-Duché de Luxembourg et en Espagne. La maladie associée à l'infection par le SBV se manifeste chez le bovin adulte par une baisse de la production laitière, de la fièvre et une diarrhée pouvant être sévère, le tout rétrocedant en une semaine en général, sans conséquences ni mortalité associée. Comme d'autres membres de ce groupe et notamment le virus Akabane (AKAV) qui circule principalement au Moyen-Orient, le SBV provoque également des avortements, des malformations congénitales (syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie (SAH)) et de la mortalité chez les nouveaux-nés lorsque les femelles de ruminants sont infectées en début de gestation (Wernike *et al.*, 2015).

AKAV a été identifié en 1975 comme l'agent étiologique responsable de l'épizootie majeure de SAH qui a touché un grand nombre de ruminants toutes espèces confondues (bovins, ovins et caprins) en Israël en 1969/1970. C'est dans cette même région qu'en 2001 des analyses sérologiques ont révélé la circulation d'un autre virus du groupe Simbu, le virus Aino (AINV). (Brenner *et al.*, 2004).

Plus récemment, en novembre 2014, un autre membre de ce groupe a lui aussi été isolé dans ces mêmes régions du nord d'Israël à partir de cerveaux et de placenta de veaux malformés, le virus Shuni (SHUV) (Golender *et al.*, 2015 et 2016). Cet orthobunyavirus est connu depuis de nombreuses années puisqu'il a été isolé au Nigéria en 1966 à partir d'une vache apparemment en bonne santé. Ce virus a par la suite été détecté entre 1970 et 1979 dans des moustiques *Culex theileri* et des prélèvements de bovins et caprins au Nigéria. Les modalités de son introduction en Israël sont inconnues. De même, les informations sur la circulation de ce virus et sa prévalence restent très partielles. Peu de choses sont connues sur ce virus qui semble pouvoir infecter également les chevaux et provoquer une maladie fébrile avec des troubles neurologiques. Il n'y a pas de maladie humaine associée à ce virus, même si il a été isolé à partir d'un enfant malade au Nigéria en 1966 et que des vétérinaires sud-africains ont présenté des sérologies positives. Les souches israéliennes et africaines présentent des

similarités de séquences nucléotidiques de 90 à 94 %. Cependant les souches israéliennes semblent montrer des particularités notamment au niveau du gène NSs, ce qui devra être confirmé dans de prochaines études.

Au-delà de l'isolement viral de SHUV, des études sérologiques préliminaires basées sur de la séroneutralisation, suggèrent l'existence d'une co-circulation de nombreux autres virus du groupe Simbu dans ces régions du Nord d'Israël (Preliminary report of sero-survey for circulation of viruses of the Simbu serogroup in dairy cattle in Israel, 2014, Promed). En effet, des sérums de bovins et d'ovins adultes prélevés en 2014 ont montré une activité neutralisante sur les virus AKAV, AINV mais également Sathuperi (SATV), Shamonda (SHAV) et Peaton (PEAV). Il semble donc que cette région du monde soit propice à la circulation de plusieurs membres du séro-groupe Simbu certainement grâce à la présence permanente des vecteurs arthropodes nécessaires à leur transmission et à leur dissémination.

Le groupe California

Ce groupe inclut des virus tels que les virus La Crosse (LACV), California encephalitis, Inkoo (INKV), Chatanga (CHAV) et Tahyna (TAHV) qui sont responsables de maladies humaines. La plupart de ces virus circulent dans l'hémisphère Nord et notamment en Amérique du Nord comme LACV qui provoque des encéphalites et des méningites chez les enfants (Le Duc, 1987). Les virus TAHV, INKV et CHAV sont quant à eux présents en Europe (Hubalek *et al.*, 2008; Putkuri *et al.*, 2014).

TAHV a été isolé la première fois en 1958 à partir d'un pool de moustiques *Ochlerotatus caspius* en République Tchèque. Son cycle de transmission semble impliquer de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux même si le Lièvre est considéré comme le réservoir principal du virus (Hubálek *et al.*, 2008). Le virus a été isolé dans un très grand nombre de régions européennes (Est de l'Autriche, Sud et Sud-Est de l'Allemagne, Nord de l'Italie, Hongrie) mais également en Asie (Chine et Mongolie). La séroprévalence humaine dans les régions où circule généralement le virus (par ex République tchèque et Autriche) peut être très élevée (jusqu'à 88 %). Cependant les cas cliniques restent rares avec des symptômes pseudo-grippaux et très rarement des méningoencéphalites (Sonnleitner *et al.*, 2014). Ce virus a donc une répartition assez étendue en Eurasie et une étude sérologique menée dans le Tyrol a permis de mettre en évidence pour la première fois en 2014 que cette région était elle aussi touchée par ce virus indiquant une probable expansion de sa zone de distribution géographique (Sonnleitner *et al.*, 2014).

INKV circule principalement en Europe du Nord et en Russie. Il a été isolé à partir de moustiques *Ochlerotatus communis* en Finlande, Suède et Russie. La séroprévalence humaine en Europe du Nord peut être

très élevée (Evander *et al.*, 2016). Jusqu'à présent la maladie associée aux infections par INKV avait été très peu étudiée et on considérait généralement que l'infection conduisait à des formes asymptomatiques. Une étude récente menée rétrospectivement sur des patients hospitalisés en Finlande a permis de mettre en évidence que l'infection par INKV peut mener à des formes cliniques plus graves, proches de celles observées par exemple avec d'autres virus du séro-groupe California (fièvre, symptômes pseudo-grippaux, nausée, vomissements, etc.), principalement chez les enfants (Putkuri *et al.*, 2016).

Le groupe Bunyamwera

Ce groupe tient son nom du premier virus de cette famille isolé en 1943, le virus Bunyamwera, éponyme du nom d'un village dans l'Ouest de l'Ouganda (Anonyme, 2016). Un des principaux représentants de ce groupe est le virus Cache Valley qui est responsable de maladies graves chez l'Homme et les ruminants.

Le virus Batai (BATAV) appartient également à ce groupe. Initialement isolé dans des moustiques du genre *Culex* en Malaisie en 1955 (Hofmann *et al.*, 2015), il est aujourd'hui largement présent en Afrique et en Eurasie. En Europe centrale il est transmis par les moustiques *Anopheles sp* (particulièrement *Anopheles maculipennis*). Les bovins semblent être l'hôte vertébré le plus important dans le cycle de transmission du virus - avec notamment des cas d'avortements - même si on le retrouve également chez d'autres ruminants, les porcs et les chevaux (Jöst *et al.*, 2011). Bien que les souches de BATAV isolées en Europe centrale n'ont été associées qu'à des formes cliniques pseudo-grippales légères chez l'Homme, des virus réassortants isolés lors d'épidémies en Afrique de l'Est conduisent à des formes hémorragiques sévères (Briese *et al.*, 2006; Gerrard *et al.*, 2004). Très peu de choses sont réellement connues sur ce virus en terme de pathogénicité mais des études récentes ont permis de l'isoler en Allemagne et en Italie à partir de prélèvements bovins, soulignant ainsi sa potentielle expansion géographique sur tout le territoire européen (Hofmann *et al.*, 2015; Lambert *et al.*, 2014).

Les arbovirus sont responsables d'un très grand nombre de maladies et de décès dans le monde. Au cours des dernières années, de nombreux arbovirus ont été identifiés lors de flambées épidémiques humaines ou vétérinaires, et l'expansion d'arbovirus connus dans de nouvelles zones géographiques a également été rapportée.

À travers les données reprises dans cet article, on voit bien que des membres de la famille des *Bunyaviridae* et notamment du genre *Orthobunyavirus* évoluent constamment et constituent des nouvelles menaces pour le cheptel européen.

Le potentiel qu'ont ces virus à réassortir les segments de leur génome, ainsi que leur capacité à émerger dans de nouvelles régions géographiques avec des populations humaines et animales complètement naïves, doivent inciter à renforcer les systèmes de surveillance non seulement des cheptels mais aussi des populations vectorielles.

Références bibliographiques

- Anonyme, 2016. Etymologia: *Orthobunyavirus* [or"tho-bun'ya-vi"ras]. *Emerg Infect Dis.* 22, 817.
- Brenner J, Tsuda T, Yadin H, Kato T., 2004. Serological evidence of akabane virus infection in northern Israel in 2001. *J Vet Med Sci.* 66, 441-3.
- Briese T, Bird B, Kapoor V, Nichol ST, Lipkin W., 2006. Batai and Ngari viruses: M segment reassortment and association with severe febrile disease outbreaks in East Africa. *J Virol.* 80, 5627-30.
- Briese T, Calisher CH, Higgs S., 2013. Viruses of the family *Bunyaviridae*: are all available isolates reassortants? *Virology.* 446, 207-16.
- Elliott RM., 1997. Emerging viruses: the *Bunyaviridae*. *Mol Med.* 3, 572-7.
- Elliott R.M., Blakqori G. 2011 *Molecular biology of Orthobunyavirus in Bunyaviridae* Molecular and cellular Biology edited by Caister Academic Press, Chapitre 1, 1-39.
- Evander M, Putkuri N, Eliasson M, Lwande OW, Vapalahti O, Ahlm C., 2016. Seroprevalence and Risk Factors of Inkoo Virus in Northern Sweden. *Am J Trop Med Hyg.* 94,1103-6.
- Gerrard SR, Li L, Barrett AD, Nichol ST., 2004. Ngari virus is a Bunyamwera virus reassortant that can be associated with large outbreaks of hemorrhagic fever in Africa. *J Virol.* 78, 8922-6.
- Golender N, Brenner J, Valdman M, Khinich Y, Bumbarov V, Panshin A, Edery N, Pismanik S, Behar A., 2015. Malformations Caused by Shuni Virus in Ruminants, Israel, 2014-2015. *Emerg Infect Dis.* 21, 2267-8.
- Golender N, Wernike K, Bumbarov V, Aebischer A, Panshin A, Jenckel M, Khinich Y, Beer M. Characterization of Shuni viruses detected in Israel. *Virus Genes.* 2016 Aug 19. [Epub ahead of print]
- Hofmann M, Wiethölder A, Blaha I, Jöst H, Heinemann P, Lehmann M, Miller T, Cadar D, Yanase T, Kley N, Eiden M, Groschup M, Schmidt-Chanasit J., 2015. Surveillance of Batai virus in bovines from Germany. *Clin Vaccine Immunol.* 22,672-3.
- Hubálek Z., 2008. Mosquito-borne viruses in Europe. *Parasitol Res.* 103 Suppl 1:S29-43
- Jöst H, Bialonski A, Schmetz C, Günther S, Becker N, Schmidt-Chanasit J., 2011. Isolation and phylogenetic analysis of Batai virus, Germany. *Am J Trop Med Hyg.* 84, 241-3.
- Lambert AJ, Huhtamo E, Di Fatta T, De Andrea M, Borella A, Vapalahti O, Kosoy O, Ravanini P., 2014. Serological evidence of Batai virus infections, bovines, northern Italy, 2011. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 14, 688-9.
- LeDuc JW., 1987. Epidemiology and ecology of the California serogroup viruses. *Am J Trop Med Hyg.* 37(3 Suppl), 60S-68S.
- Putkuri N, Kurkela S, Levanov L, Huhtamo E, Vaheira A, Sironen T, Vapalahti O., 2014. Isolation and characterization of a California encephalitis serogroup orthobunyavirus from Finnish mosquitoes. *Infect Genet Evol.* 22, 164-73.
- Putkuri N, Kantele A, Levanov L, Kivistö I, Brummer-Korvenkontio M, Vaheira A, Vapalahti O., 2016. Acute Human Inkoo and Chatanga Virus Infections, Finland. *Emerg Infect Dis.* 22, 810-7.
- Sonnleitner ST, Lundström J, Baumgartner R, Simeoni J, Schennach H, Zelger R, Prader A, Schmutzhard E, Nowotny N, Walder G., 2014. Investigations on California serogroup orthobunyaviruses in the Tyrols: first description of Tahyna virus in the Alps. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 14, 272-7.
- Wernike K, Elbers A, Beer M., 2015. Schmallenberg virus infection. *Rev Sci Tech.* 34, 363-73.
- 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, 1611-6.

Directeur de publication: Roger Genet
Directeur associé: Patrick Dehaumont
Comité de rédaction: Didier Boisseleau, Anne Brisabois, Corinne Danan, Benoît Durand, Françoise Gauchard, Pascal Hendrikx, Paul Martin, Elisabeth Repérant, Sylvain Traynard
Rédacteur en chef: Didier Calavas
Rédactrice en chef adjointe: Anne Bronner

Editeur scientifique: Julien Cauchard
Responsable d'édition: Fabrice Coutureau
Assistante d'édition: Céline Leterq
Webmaster du site du BE: Julien Vigneron
Anses - www.anses.fr
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

Courriel: bulletin.epidemi@anses.fr
Conception et réalisation: Parimage
Crédits photos: Anses, Parimage
Impression: Bialec
23 Allée des Grands Pâquis - 54180 Heillecourt
Tirage: 3 500 exemplaires
Dépôt légal à parution/ISSN 1630-8018

