

# ACTUALITÉS SUR DEUX MALADIES VIRALES VECTORIELLES ZONOTIQUES EN EUROPE : WEST NILE ET USUTU – RÉÉMERGENCE DU SÉROTYPE 8 DU VIRUS DE LA FIÈVRE CATARRHALE OVINE (FCO)

## UPDATES ON TWO ZONOTIC VECTOR-BORNE DISEASES IN EUROPE: WEST NILE AND USUTU – RE-EMERGENCE OF BLUETONGUE VIRUS SEROTYPE 8

Par Stéphan ZIENTARA, Gaëlle GONZALEZ

(Communication présentée le 6 octobre 2022, manuscrit accepté le 14 novembre 2022)

### RÉSUMÉ

Deux flavivirus zoonotiques ou à potentiel zoonotique ont émergé en Europe, les virus West Nile et Usutu. Le virus Usutu dont le cycle est similaire à celui de West Nile circule en Europe et en France (depuis 2015). Il provoque une mortalité élevée chez les oiseaux (notamment les merles) mais infecte aussi l'Homme (104 cas humains ont été rapportés en Europe). Le virus de la fièvre catarrhale du mouton de sérotype 8, transmis par des moucherons, a émergé en Europe du nord en 2006. La souche BTV-8 a réémergé en France en 2015. Nous avons effectué des analyses phylogénétiques de 164 génomes complets de virus BTV-8 séquencés directement à partir de prélèvements de sangs de ruminants. Une évolution génétique linéaire du virus est mise en évidence lors de chaque épizootie. L'utilisation en monte privée de semence contaminée pour l'insémination de cheptels bovins pourrait expliquer la réémergence du BTV-8 en 2015.

**Mots clés :** West Nile, Usutu, émergence, fièvre catarrhale ovine, ré-émergence, évolution génétique

### ABSTRACT

Two zoonotic or potentially zoonotic flaviviruses have emerged in Europe, the West Nile and Usutu viruses. The Usutu virus, whose cycle is similar to that of West Nile, circulates in Europe and in France (since 2015). It causes significant mortality in birds (particularly blackbirds) but also infects humans (104 human cases have been reported in Europe). The bluetongue virus serotype 8, transmitted by midges, emerged in northern Europe in 2006. The BTV-8 strain re-emerged in France in 2015. We performed phylogenetic analyses of 164 complete BTV-8 genomes sequenced directly from ruminant blood samples. A linear genetic evolution of the virus is demonstrated during each epizootic. The use of contaminated semen in private breeding for the insemination of bovine herds could explain the re-emergence of BTV-8 in 2015.

**Keywords:** West Nile, Usutu, emergence, Bluetongue, re-emergence, genetic evolution

## INTRODUCTION

Les modifications climatiques engendrées par la révolution industrielle et les perturbations des écosystèmes sont quelques-uns des facteurs susceptibles d'expliquer la dynamique d'émergence de maladies vectorielles dans plusieurs régions du monde. Ainsi en 1999, le virus West Nile a été introduit sur le continent américain où il s'est disséminé à grande vitesse. Le virus Usutu, un flavivirus proche du virus West Nile, circule ré-

gulièrement en Europe. L'augmentation des températures induit une extension des aires de distribution des arthropodes hématophages et par conséquent, des agents pathogènes qu'ils véhiculent. Le virus West Nile infecte l'Homme et l'animal. Le virus Usutu, quant à lui, s'avère mortel pour certaines espèces d'oiseaux mais est aussi capable d'infecter l'Homme. Un autre arbovirus, non zoonotique et transmis par des moucherons, le virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO) de sérotype 8, a émergé en Europe en 2006. Après la mise en œuvre de campagnes de vaccination

UMR Virologie ANSES/INRAE/ENVA, ANSES-Laboratoire de santé animale, 14 rue Pierre et Marie Curie, 94703 Maisons-Alfort, France,  
Courriel : [stephan.zientara@anses.fr](mailto:stephan.zientara@anses.fr) et [gaelle.gonzalez@anses.fr](mailto:gaelle.gonzalez@anses.fr)



massives, il a disparu de tous les pays infectés (France, Belgique, Allemagne, Pays-Bas, Pologne, Angleterre et la Suisse). Trois ans après que la France ait été déclaré indemne, il a réapparu dans le centre du pays en 2015.

Cet article décrira la situation sanitaire en Europe et en France des deux flavivirus West Nile et Usutu puis présentera l'hypothèse permettant d'expliquer la réapparition du virus de sérotype 8 de la FCO en 2015.

## I. ACTUALITÉS SUR LES INFECTIONS À VIRUS WEST NILE ET USUTU

### a) Le virus West Nile

Le virus West Nile est susceptible de provoquer une maladie pouvant affecter le cheval et l'Homme, elle est transmise par des moustiques (elle est qualifiée de ce fait d'arbovirose). Ce virus appartient à la famille des Flaviviridae et au genre *Flavivirus*, comptant de nombreux virus émergents chez l'animal et/ou l'Homme (virus de l'encéphalite japonaise, fièvre jaune, Zika, etc.). Alors que huit lignées du virus West Nile ont été décrites, ne circulent en Europe que les virus des lignées 1 et 2. La présence de ce virus en France est ancienne, rapportée dès les années 1960, avec en particulier des cas équin et humains décrits en Camargue. Des cas d'infection WNV ont depuis été rapportés en 2000, 2003, 2004, 2006, 2015, 2017, 2018, 2020, 2021 et 2022.

En 2018, de nombreux cas furent observés en Europe. Ce sont au total 1 503 cas confirmés d'infection qui ont été rapportés chez l'Homme en 2018 dans 11 pays de l'Union Européenne (près de 92% des cas provenant d'Italie, de Grèce, de Roumanie et de Hongrie), soit plus que le nombre cumulé des 7 années antérieures ; auxquels s'ajoutent 285 cas équin, principalement en Italie (149), Hongrie (108), Grèce (15) et France (13). De plus, cette forte activité s'est accompagnée d'une extension remarquable de l'aire de répartition du virus, puisque des cas équin et des mortalités dans l'avifaune ont été pour la première fois identifiés en 2018 en Europe du Nord, en Allemagne autour de Berlin (Zientara, Lecollinet, 2010).

En France, 2018 a été aussi le témoin d'une forte circulation du VWN. 13 cas équin d'infections neurologiques à VWN dans trois départements du sud de la France (7 dans le Gard, 1 dans les Bouches du Rhône et 5 en Haute Corse) ont été recensés entre le 28 août et le 28 octobre 2018 entraînant une létalité de 6% de ces chevaux (Zientara, Lecollinet, 2010).

En 2022, l'Europe fait face à une nouvelle saison de transmission exceptionnelle et intense. Au 12 octobre, 925 cas humains d'infection par le VWN ont été signalés principalement par l'Italie (564 cas) et la Grèce (270 cas). La France a reporté deux cas humains d'infection dans le département du Var. Le nombre de foyers équin (74 cas) d'infection recensés est également conséquent.

En France, au 18 octobre, 6 cas d'infection par le VWN chez les équidés ont été rapportés dans les départements du Var (4 cas) et pour la première fois, dans celui de la Gironde (2 cas) (Figure 1).

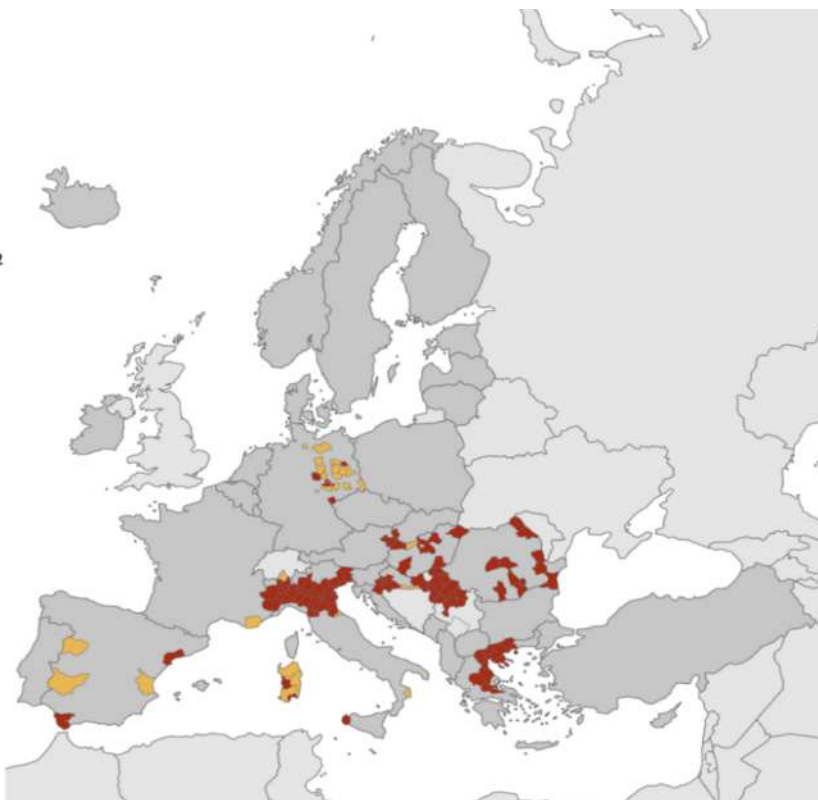


#### Distribution of human and animal West Nile virus infections in NUTS 3 or GAUL 1 regions of the EU/EEA and neighbouring countries during the 2022 season, as of 28 of September 2022

- Human infections, with or without outbreaks among equids and/or birds
- Outbreaks among equids and/or birds
- No infections reported
- Not included

Countries not visible in the main map extent

- Malta
- Liechtenstein



Administrative boundaries: © EuroGeographics ©  
The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Map produced by ECDC on 29 September 2022

Figure 1 : Distribution du virus West Nile en Europe au 28 septembre 2022 (source ECDC)



## b) Le virus Usutu

Le virus Usutu est un arbovirus qui fut découvert en 1959 en Afrique du Sud. Il s'est propagé au cours des vingt dernières années sur une grande partie du continent européen. Ce virus induit des infections mortelles chez certaines espèces d'oiseaux (les merles, les chouettes laponnes dans les zoos, ...) comme cela est rapporté en France depuis 2015. Le risque zoonotique associé à cette succession d'épizooties aviaires en Europe mérite d'être considéré, même si à ce jour, les cas humains restent exceptionnels. L'infection humaine est le plus souvent asymptomatique, ou d'une expression clinique bénigne. Toutefois, des complications neurologiques telles que les encéphalites ou les méningoencéphalites ont été décrites. Ainsi, 104 cas d'infections humaines au virus Usutu ont été rapportées en Europe (se variant entre des infections asymptomatiques aux atteintes neurologiques sévères).

En 2016, l'observation d'un cas humain atypique de paralysie faciale en France suggère que le spectre clinique des infections dues au virus Usutu n'est pas complètement connu. Les connaissances concernant la physiopathologie de ce virus émergent sont très sommaires et des travaux de recherche sur son potentiel zoonotique s'avèrent encore nécessaires.

## II. HYPOTHÈSE SUR LA RÉÉMERGENCE DU STÉRÉOTYPE 8 DU VIRUS DE LA FCO

### a) Émergence du sérotype 8 du virus de la FCO

La fièvre catarrhale ovine (FCO) est une maladie non contagieuse qui infecte de très nombreux ruminants domestiques et sauvages produit une large palette de signes cliniques. La fièvre, l'abattement, la détresse respiratoire et l'anorexie sont des symptômes classiquement observés chez les animaux atteints (Maclachlan *et al.* 2009 ; 2008 ; Schwartz-Cornil *et al.* 2008). Dans les formes les plus graves, la FCO provoque une fièvre hémorragique et la mort des animaux, en particulier dans l'espèce ovine qui est l'espèce la plus sensible. Les caprins et les bovins ne présentent généralement pas ou peu de signes de la maladie. Une virémie prolongée est toutefois observée dans l'espèce bovine qui est traditionnellement considérée comme un réservoir de l'infection (Bonneau *et al.* 2002; Maclachlan *et al.* 2009).

L'agent étiologique de la FCO est le virus de la fièvre catarrhale ovine (*Bluetongue virus*, BTV), il appartient au genre *Orbivirus* au sein de la famille des *Reoviridae*. 36 sérotypes de BTV ont été décrits, et d'autres sérotypes ont récemment été identifiés, en particulier dans les pays du bassin méditerranéen (Ries *et al.* 2021; Belbis *et al.* 2017). Le BTV est un arbovirus qui se transmet par la morsure de moucheron appartenant au genre *Culicoides* au cours d'un repas sanguin sur un animal infecté (Vitour *et al.* 2020).

De 1998 à 2005, au moins sept souches issues de cinq sérotypes distincts (BTV-1, 2, 4, 9 et 16) ont été introduits dans le sud de l'Europe en provenance d'Afrique du Nord ou du Moyen-Orient (Vitour *et al.* 2020).

En août 2006, les premiers foyers épizootiques associés à une

souche inconnue de BTV-8 ont été identifiés aux Pays-Bas, à une latitude jamais atteinte par ce virus. Le virus s'est ensuite rapidement propagé à la Belgique, l'Allemagne, le Luxembourg et le nord de la France à la fin de l'année 2006 (Wilson et Mellor, 2009). Le virus a survécu à la période hivernale et est réapparu en 2007, simultanément à la reprise de l'activité vectorielle, dans tous les pays touchés en 2006, à partir desquels il s'est rapidement propagé au Royaume-Uni, au Danemark, en Suisse et en République tchèque, touchant près de 60 000 exploitations (Wilson et Mellor, 2009).

Dans le même temps, une souche de BTV-1, présente en Afrique du Nord en 2006, s'est propagée d'une part en Sardaigne et d'autre part a traversé la péninsule ibérique pour atteindre le sud-ouest de la France au cours de l'été 2007 (Wilson et Mellor, 2009). En 2008, les BTV-8 et -1 ont continué à se propager, la France étant le pays le plus touché avec plus de 24 000 cas de BTV-8 et plus de 6 000 exploitations infectées par le BTV-1 (Vitour *et al.* 2020).

En 2008, une vaste campagne de vaccination utilisant des vaccins inactivés a été lancée à travers l'Europe, ce qui a permis de réduire considérablement le nombre de foyers et donc de contenir la propagation. Cependant, il a fallu attendre l'année suivante et une seconde vaccination de masse pour obtenir une diminution drastique des cas de BTV-8 en France (83 foyers à la fin 2009). La plupart des pays européens ont recouvré leur statut indemne de BTV-8 entre 2010 et 2012. En France, l'emploi de vaccins inactivés ciblant les BTV-1 et -8 a permis d'éradiquer le BTV en 2010 et le pays fut considéré comme indemne en décembre 2012 (Vitour *et al.* 2020).

### a) Réémergence du BTV-8

Trois ans après l'éradication du BTV-8 en France, ce sérotype a de nouveau été détecté en septembre 2015 dans le département de l'Allier chez un bélier présentant des signes cliniques évocateurs de FCO (Sailleau *et al.* 2017). Malgré les mesures de contrôles mises en place par les autorités sanitaires, le BTV-8 s'est répandu rapidement dans une grande partie de la France les années suivantes (plus de 3 000 cas). En avril 2019, le virus s'est étendu à l'Allemagne, la Suisse et la Belgique. D'un point de vue physiopathologique, très peu de signes cliniques ont été observés par rapport aux foyers de BTV-8 entre 2006 et 2008 en France [Vitour *et al.* 2020].

Depuis 2015, le virus s'est répandu dans toute la France (le coût élevé d'une nouvelle campagne de vaccination obligatoire ayant été jugé prohibitif par l'État et les organisations professionnelles).

### b) Hypothèses sur la réémergence du sérotype 8 du virus de la FCO

Dans le cadre d'un projet européen (PALE BLU) et d'une collaboration avec le centre des recherches sur les virus à Glasgow, des analyses phylogénétiques des génomes de 164 isolats de BTV-8 collectés tout au long des deux épizooties 2006-2010 et 2015-2020 (Pascall *et al.* 2020).

L'évolution génétique des souches virales, semblable à celle d'une horloge, est linéaire et régulière au cours de chacune des deux épizooties (Figure 2). Les changements évolutifs des génomes pour chacun des isolats sont faibles pour les isolats de chacune des épi-

zooties. Une évolution génétique constante et linéaire du virus est mise en évidence lors de chaque épizootie et reflète la vitesse moyenne à laquelle le virus BTV-8 accumule des mutations. Or, la séquence de la souche à l'origine de la vague de 2015 est similaire à un virus de la première vague (2006-2010), qui a brusquement interrompu son évolution autour de mars 2008. Cette absence d'évolution du virus entre la première et la seconde vague semble réfuter les hypothèses émises jusqu'à présent pour expliquer la résurgence de la maladie en 2015 : 1) une circulation à bas bruit chez les animaux domestiques réceptifs, ne générant que quelques cas asymptomatiques passés inaperçus ; 2) la transmission à la faune sauvage, qui aurait entretenu la circulation du virus pendant plusieurs années, avant de recontaminer le cheptel domestique ou encore 3) la persistance du virus demeurée pendant sept années à l'état « dormant » dans les œufs des culicoides.

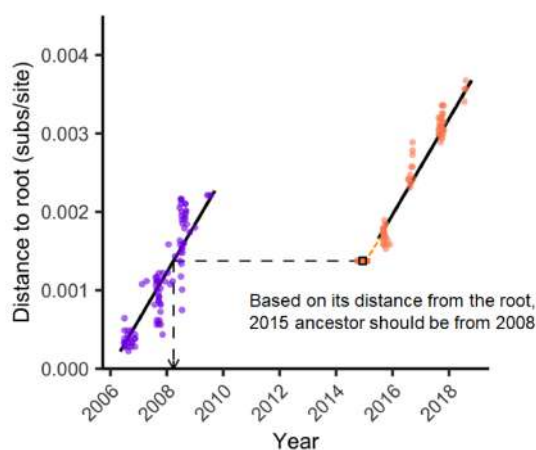


Figure 2 : Évolution génétique des échantillons de BTV-8 collectés lors des épizooties européennes entre 2006 et 2018

En abscisse, les dates d'échantillonnage (la date finale étant octobre 2018) en années et en ordonnées, le degré d'évolution génétique des souches de BTV-8 (l'arbre est obtenu à l'aide du logiciel BEAST)

L'hypothèse d'une circulation virale à bas bruit chez les animaux de rente réceptifs ne peut pas être retenue car cette circulation s'accompagnerait inévitablement d'une évolution génétique li-

néaire. Ainsi, la souche isolée en 2015 devrait présenter un degré d'évolution beaucoup plus importante que celle qui est observée pour l'isolat de 2015 par rapport à l'isolat initial de 2006.

De même, si le virus avait circulé dans la faune sauvage, les conclusions quant à l'évolution génétique virale serait identique.

Pour ce qui concerne la persistance du virus à l'état « dormant » dans les œufs des espèces vectrices, celle-ci n'a jamais été mise en évidence malgré les très nombreux travaux réalisés dans de nombreux pays infectés.

Cette observation de l'évolution génétique du génome viral laisse penser qu'il a été « congelé » de 2010 à 2015 et que l'isolat de 2010, après cette « congélation », a de nouveau pu se répliquer à partir de 2015.

Étant donné l'absence de tout mécanisme naturel connu qui pourrait expliquer la persistance du BTV-8 pendant cette longue période sans réplication, nous émettons l'hypothèse que le second foyer pourrait avoir été initié par une exposition accidentelle du bétail à du matériel congelé contaminé par le virus depuis environ 2008. L'utilisation, dite en monte privée, de semence contaminée pour l'insémination de cheptels bovins pourrait expliquer la réémergence du BTV-8 en 2015. En effet, cette pratique est la seule qui permet à un éleveur d'utiliser la semence congelée d'un de ses taureaux pour inséminer les années suivantes les animaux de son cheptel sans contrôle préalable.

Une étude menée par des chercheurs de l'institut Sciensano (Belgique) a récemment confirmé que de la semence de taureau contaminée par le virus BTV-8 pouvait, par insémination artificielle, infecter des vaches (De Clercq *et al.* 2021).

## CONCLUSION

Pour expliquer la réémergence du BTV-8 en 2015, les données de cette étude plaident en faveur d'une intervention humaine potentiellement au travers de la monte privée (Pascall *et al.* 2020). La monte privée autorise la conservation, dans l'azote liquide et sous forme de paillettes, de la semence de taureau issu d'un cheptel puis l'insémination les saisons suivantes de ce même cheptel sans contrôle sanitaire. Ainsi, cet évènement sanitaire qui a fait perdre à la France son statut indemne de FCO devrait inciter à mettre en place des mesures de contrôle de cette pratique de la monte privée.

## BIBLIOGRAPHIE

- Belbis G, Zientara S, Bréard E, Sailleau C, Caignard G, Vitour D, Attoui H. Bluetongue Virus: From BTV-1 to BTV-27. *Adv. Virus Res.* 2017; 99: 161–197
- De Clercq K, Vandaele L, Vanbinst T, Riou M, Deblauwe I, Wesselingh W, Pinnard A, Van Eetvelde M, Boulesteix O, Leemans B, Gélinau R, Vercauteren G, Van der Heyden S, Beckers JF, Saegerman C, Sammin D, de Kruijff A, De Leeuw I. Transmission of Bluetongue

Virus Serotype 8 by Artificial Insemination with Frozen-Thawed Semen from Naturally Infected Bulls. *Viruses.* 2021; 13(4): 652–668

• Maclachlan NJ, Drew CP, Darpel KE, Worwa G. The pathology and pathogenesis of bluetongue. *J Comp Pathol.* 2009; 141, 1–16

• Pascall D, Nomikou K, Breard E, Zientara S, Filipe AS, Hoffmann B, Jacquot M, Singer JB, De Clercq K, Botner A,

Sailleau C, Viarouge C, Batten C, Pugioni G, Ligios C, Savini G, Van Rijn P, Mertens PC, Biek R, Palmarini M. “Frozen evolution” of an RNA virus suggests accidental release as a potential cause of arbovirus re-emergence. *PLOS Biology.* 2020; <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000673>

• Ries C, Vöggtlin A, Hüsey D, Jandt T, Gobet H, Hilbe M, Burgener C, Schweizer L, Häfliger-Speiser S, Beer M, Hoff-



mann B. Putative Novel Atypical BTV Serotype '36' Identified in Small Ruminants in Switzerland. *Viruses*. 2021; 13(5): 721

- Sailleau C, Breard E, Viarouge C, Vitour D, Romey A, Garnier A, Fablet A, Lowenski S, Gorna K, Caignard G, Pagnieux C, Zientara S. Re-Emergence of Bluetongue Virus Serotype 8 in France, 2015. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2017; 64(3): 998-1000
- Schwartz-Cornil I, Mertens PP, Contreras V, Hemati B, Pascale F,

Breard E, Mellor PS, MacLachlan NJ, Zientara S. Bluetongue virus: virology, pathogenesis and immunity. *Vet Res*. 2008; 39(5): 39-46

- Vitour D, Bréard E, Kundlacz C, Sailleau C, Viarouge C, Postic L, Fablet A, Caignard G, Zientara S. Deux décennies d'émergence et de circulation de la fièvre catarrhale ovine en Europe et dans le bassin méditerranéen. *Bulletin des Anciens élèves de l'Institut Pasteur*. 2020: 62(241), 90-96

• Wilson AJ, Mellor PS. Bluetongue in Europe: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009; 364: 2669–2681

- Zientara S, Lecollinet S. Le virus West Nile, sa diffusion limitée en Europe par comparaison avec sa rapide implantation en Amérique du Nord. *Les maladies infectieuses exotiques : risques d'importation et d'implantation en Europe*. Lavoisier, ISBN. 2010; 978-2-257-20420-2, 179-193

